

<特集「腫瘍の生化学と分子生物学：最新の理解」>

クロマチンリモデリングの異常と腫瘍発生

栞原 康通^{*1}, 細井 創², 奥田 司¹¹京都府立医科大学大学院医学研究科分子生化学²京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学

Perturbation of Chromatin Remodeling in Tumorigenesis

Yasumichi Kuwahara and Tsukasa Okuda

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology,²Department of Pediatrics,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

クロマチン構造は、DNAを核内に収納するための機構であるが、遺伝子の転写、複製、修復などを行うためには、クロマチン構造の動的変動を行い、転写因子などがDNAにアクセスできるように調節する必要がある。そのメカニズムの一つがクロマチンリモデリングと呼ばれる現象である。SWI/SNF複合体はクロマチンリモデリング因子の一つであり、ATP加水分解のエネルギーを利用してヌクレオソームを移動や除去することによって、クロマチン構造を変換する因子として同定された。近年、このSWI/SNF複合体のサブユニットの遺伝子の異常がヒトのがんで発見され、腫瘍発生やその進展への関与が注目されている。

難治性小児がんの一つであるMRTは、ゲノム上たった一つのSWI/SNF複合体のサブユニットであるSNF5遺伝子変異によって発症する腫瘍である。MRTは腫瘍発生メカニズムを理解するうえで貴重なモデルであり、SNF5の機能の詳細を明らかにすることによって、SWI/SNF複合体と腫瘍発生との関わりを解明すること期待できる。本総説では、腫瘍発生、進展におけるSWI/SNF複合体とそのサブユニットの異常の役割について概説する。

キーワード：SWI/SNF複合体、SNF5、ラブドイド腫瘍。

Abstract

DNA is packaged in the nucleus in a chromatin structure. To regulate a gene transcription, replication and repair, the accessibility of transcriptional elements to DNA must be controlled by a dynamic structure changing of chromatin. SWI/SNF complexes are included in the multi-subunit complexes that utilize the energy of ATP hydrolysis to mobilize nucleosomes and remodel the chromatin structure.

Recently, mutations in the genes that encode subunits of SWI/SNF complexes are detected in some of human cancer cells. In this review, we briefly summarize our current understanding of the chromatin remodeling mechanism with focusing on the function of SNF5, a subunit of SWI/SNF complexes, the mutation of which was identified in Rhabdoid tumor, a rare highly aggressive pediatric tumor. Elucidation

平成27年12月4日受付

*連絡先 栞原康通 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
kuwahara@koto.kpu-m.ac.jp

of the function of SNF5 in the rhabdoid tumorigenesis should shed light on how aberration of the chromatin remodeling mechanism contributes to development of human neoplasms.

Key Words: SWI/SNF complex, SNF5, Rhabdoid tumor.

はじめに

生命体のゲノム情報は、ミトコンドリア遺伝子などの一部を除くと、染色体 DNA の一次配列にすべて盛り込まれている。それぞれの細胞で状況に応じた生命反応が遂行されるためには特定の遺伝子群が、時間的・空間的に「正しく」発現制御を受けなくてはならない。ここで多様な遺伝子の転写を制御するためには、転写因子、メディエーターや RNA ポリメラーゼなどが、DNA の特定の領域に結合する必要がある¹⁾。染色体 DNA はヒストン八量体に巻きついたかたちでいわゆるクロマチン構造を形成しており(後述)、このクロマチン構造は、細胞分裂などの場合に DNA を細胞の核内にコンパクトに収納するための精妙な仕組みではあるが、逆に、コンパクトに収納された DNA は転写、複製、修復などに対して阻害的であるといえる²⁾。すなわち全ての細胞はクロマチン構造をコンパクトにしたり、あるいは緩めたり、といった構造の変換を能動的に繰り返す必要がある。生物にはこのクロマチンの動的変動を行い、DNA に転写因子などがアクセスしやすいような条件に調節する機構が存在しており、その一つがクロマチンリモデリングと呼ばれる現象である。

クロマチンリモデリング因子のなかで重要なものの一つが SWI/SNF 複合体である。この複合体は、ATP 加水分解のエネルギーを利用してヌクレオソームを移動や除去することによって、クロマチン構造を変換する因子であり、ヒストンの修飾酵素とともに遺伝子の発現・制御に重要な働きをしている^{3,4)}。これらの複合体は 12~15 個のサブユニットで構成され、2MDa 近い分子量の大きなものとなっている⁵⁾。近年、これらサブユニットの遺伝子の異常が多くのヒ

トがんで観察されることが報告され、腫瘍発生や進展への関与が注目されている⁶⁻⁸⁾。本総説では、クロマチンリモデリング複合体の例として SWI/SNF 複合体をとりあげ、その腫瘍発生、進展における役割について概説したい。

ヌクレオソームの構造と クロマチンリモデリング複合体

ヌクレオソームは、4 種類のヒストン分子 (H2A, H2B, H3, そして H4) によって形成されたヒストン八量体のまわりに 147 bp (146-147) の DNA が約 1.7 周巻き付いた構造体である。そのヌクレオソームが 10 bp から 90 bp の間隔で数珠状につながり、さらに様々なタンパク質や RNA と結合し、高度に折り畳まれ、幅が約 30 nm のクロマチン (クロマチンファイバー) を形成している^{9,10)}。

遺伝子の転写の際には、クロマチンから DNA が解離し、転写関連因子が結合しなくてはならないが、そのためにはクロマチン構造を変化させ、ヌクレオソームを動かしてやる必要がある。このクロマチンの動的変動を行う中心は、(1)ヒストンバリエーションやヒストン修飾によるヌクレオソーム構造の変化や (2)ATP 依存的な SWI/SNF 複合体などによるクロマチンリモデリング・マシナリーが担っている¹⁰⁾。ヒストンは、ヌクレオソームからとびだしているヒストン “tail” がリン酸化やメチル化、アセチル化といった修飾を受けることによってクロマチンの動的変動をコントロールするが、このとき、クロマチンリモデリング因子は、いわば糸巻きから糸をほどくかのようにヌクレオソームから DNA をスライドさせるのである。クロマチンリモデリングのメカニズムについての現時点での理解を Fig. 1a に模式的に示す。ここでは

ATPase ドメインを持つサブユニットによって産生される ATP 加水分解エネルギーを利用して、ヌクレオソーム周囲の DNA に対し、1) DNA のループを形成する方法 (unwrapping), 2) DNA をヌクレオソーム上でスライドさせてスペースを作る方法, 3) ヌクレオソームを除去する方法, そして 4) ヒストンを H2A.Z といったヒストンバリエーションへ置換する方法といったいくつかのメカニズムによって、ヌクレオソームに格納されている DNA を解離すると考えられている (Fig. 1a)⁴⁾¹¹⁾.

クロマチンリモデリング複合体としては、出芽酵母の接合型変形に関与する遺伝子やショ糖の代謝にかかわる遺伝子の研究を通じて *Swi* (switching defective) 遺伝子群や *Snf* (sucrose nonfermenting) 遺伝子群がまず同定され、次いでこれらが相互作用し複合体として機能する yeast の SWI/SNF 複合体が報告された経緯がある¹²⁻¹⁴⁾. 多くのクロマチンリモデリング複合体は 12~15 個のサブユニットで構成されており、

ATP を加水分解する触媒サブユニットにくわえ、DNA やヒストン修飾を認識するドメインを持つサブユニットなども含まれている。触媒サブユニットの ATPase ドメインは真核生物でよく保存された DEXX and HELIC 領域を持ち、その構造から少なくとも 4 種に分類されるが、それぞれの触媒サブユニットの違いに基づいて、SWI/SNF, ISWI, CHD, そして INO80 の 4 つのファミリーに大別される (Fig. 2a)⁴⁾¹⁵⁾.

SWI/SNF 複合体の構成成分とその機能

真核生物の SWI/SNF ファミリーには大きく 2 つの複合体が存在している。酵母では SWI/SNF と RSC, ショウジョウバエでは BAP と PBAP, そしてヒトでは BAF (BRG1 Associated Factors) と PBAF (Polybromo-associated BAF) である (表 1). これら BAF または PBAF は ATPase ドメイン保有サブユニットとして、BAF では Brahma homologue (BRM) または BRM-related

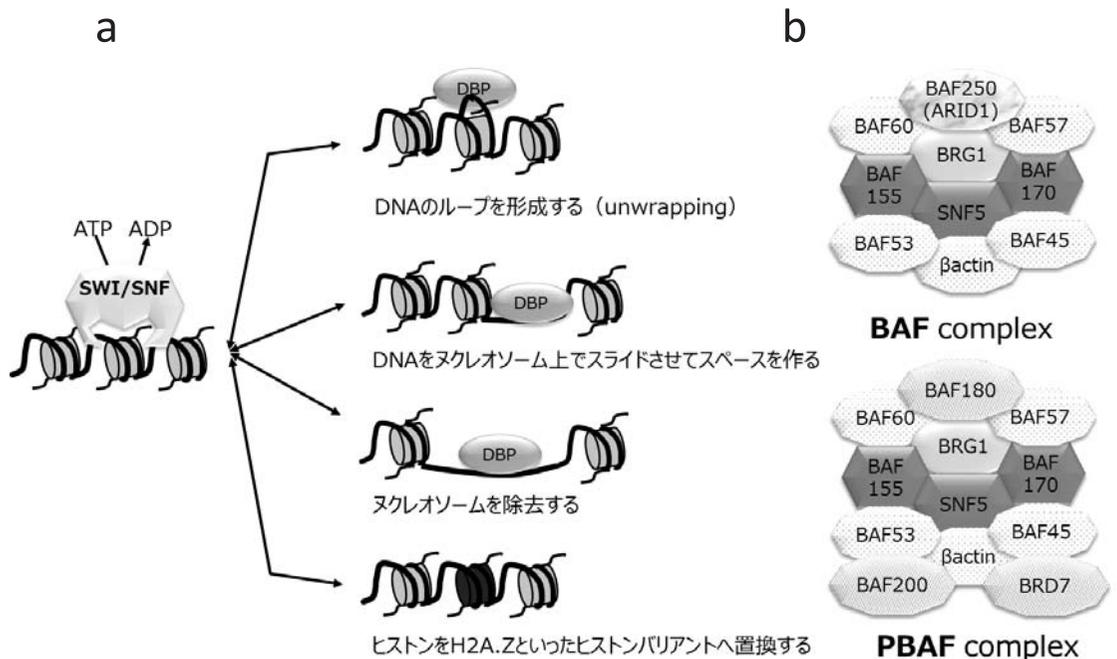


Fig. 1. クロマチンリモデリングのメカニズムと SWI/SNF 複合体の構成
 a. SWI/SNF 複合体によるクロマチンリモデリングのメカニズム. DBP: DNA binding protein. b. SWI/SNF 複合体における BAF と PBAF の構成を図示した.

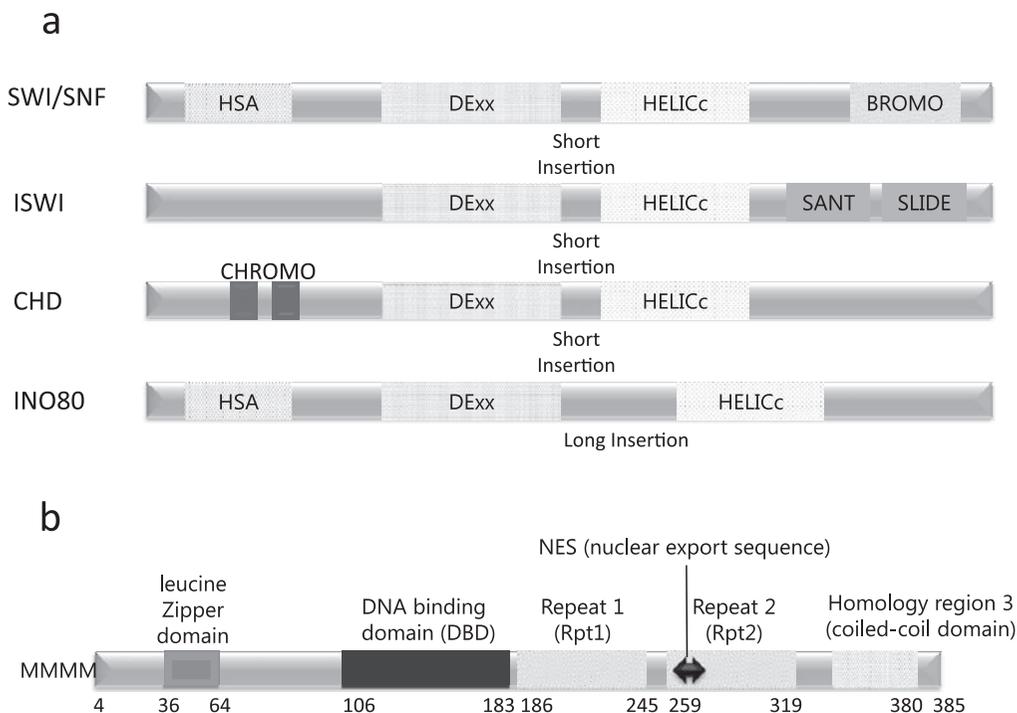


Fig. 2. クロマチンリモデリング複合体の分類と SNF5 の構造

- a. クロマチンリモデリング複合体の分類とそれぞれに見られる ATPase サブユニットの構造。
b. SNF5 の構造。

gene 1 (BRG1) を、そして PBAF では BRG1 をもつ。また、コアサブユニットとして SNF5 (INI1, BAF47), BAF155, そして BAF170 を共有する。SWI/SNF 複合体にはヴァリエントが存在するが、それを規定するのが、標的遺伝子における機能や細胞系列特異性に関与していると考えられるアクセサリーサブユニットである。BAF と PBAF にはアクセサリーサブユニットに特徴があり、AT-rich interactive domain containing protein 1A (ARID1A, BAF250A) と ARID1B は BAF に、BAF180, BAF200 と bromodomain-containing7 (BRD7) は PBAF に、それぞれ特徴的に存在している (Fig. 1b)⁴⁾⁷⁾⁸⁾¹¹⁾。

SWI/SNF 複合体はヌクレオソームに格納されている DNA を解離させるだけでなく、おのこの転写因子やコアクチベーター、ヒストン脱アセチル化酵素といったヒストンの修飾因子と相互作用して、これらの転写調節因子をヌ

クレオソームから解離した DNA へ呼び込むことで遺伝子の発現調節に関与するものと考えられている。p16^{INK4A} 遺伝子のプロモーターを例に挙げると、ここでは SWI/SNF 複合体の発現によってヒストン H3K4 のメチル化酵素である MLL-1 がリクルートされ、これによってヒストン H3K4 のトリメチル化が増加し、さらにその結果 RNA ポリメラーゼ II が誘導されて転写活性が上昇する、といった具合である¹⁶⁾。

SWI/SNF 複合体によって制御される遺伝子の発現は各組織の発生や細胞系列特異性をもっていることが知られており、T 細胞¹⁷⁾ や体性幹細胞の自己複製¹⁸⁾ や神経細胞、そして乏突起膠細胞 (oligodendrocyte)¹⁹⁾ などの発生に関与している。重要なことに、細胞の発生・分化の過程で厳密に制御されている遺伝子を規定する SWI/SNF 複合体の特異性は、複合体におけるアクセサリーサブユニットに依存していることが明ら

表1 SWI/SNF 複合体のコンポーネント

organism							
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		<i>Dorsophila melanogaster</i>		<i>Homo sapiens</i>	
Complex	Swi/SNF	RSC	BAP	PBAP	BAF	PBAF	
ATPase domain	Swi2/Snf2	Sthl	BRM, Bhrama		BRG1 or hBRM	BRG1	
	Core Subunit	Swi3	Rsc8/Swh3	MOIRA, BAP155		BAF155, BAF170	
Accessory Subunit		Snf5	Sfh1	BAP45(SNR1)		SNF5 (INI1/BAF47)	
		Swil/Adr6		OSA		BAF250a,b	
			Rsc9		BAP170		BAF200
			Rsc1,2,4		Polybromo		BAF180
		Swp73	Rsc6	BAP60		BAF60 a,b,c	
				BAP111		BAF57	
						BAF45	
						a,b,c,d	
		Arp7,9		Actin		beta Actin	
				BAP55/BAP47		BAF53 a,b	
							BRD7
		Swp82					
		Snf6					
		Snf11					
		Taf14					
		Rsc3-5,7					
		Rsc10,30					
		Htl1					
		Ldb7					
		Rtt1O2					

かになってきた。たとえば、*BAF60c* のノックアウトマウスでは心筋や骨格筋の発生に異常をきたすことから、*BAF60c* が心筋や骨格筋の正常な発生に必要であることが示されている^{20,21)}。同様に神経幹細胞では *BAF45a* と *BAF53a* が発現しているが、その分化過程で神経前駆細胞に移行する際に、これらの分子にかわって *BAF45b*, *BAF45c* と *BAF53b* の発現へとスイッチする²²⁾。このようなアクセサリサブユニットのスイッチによって特異的な転写因子と SWI/SNF 複合体は相互作用し、遺伝子発現のパターンを規定し、正常の発生・分化の過程を制

御していると考えられている。

SWI/SNF 複合体における変異とがん発生のメカニズムの解析

1. 腫瘍における SWI/SNF 複合体の異常

上述のようにクロマチンリモデリングは細胞の正常な発生分化にとって重要な役割を果たすのであるが、予想されてきたようにこのメカニズムは「がん」の発生においても重要な役割を担っていることが次第に明らかにされてきた。たとえば、SWI/SNF 複合体のサブユニットにおける変異が様々ながんで発見され、SWI/SNF 複

合体とがん発生が注目されている⁶⁻⁸⁾¹¹⁾。最初に報告されたのは1998年のことで、悪性ラブドイド腫瘍 (malignant rhabdoid tumor: 以下 MRT) において、*SMARCB1* (*SNF5*) 遺伝子に変異が発見された²³⁾。以降、現在までに、SWI/SNF 複合体のサブユニットをコードしている遺伝子の中で、9つの遺伝子について変異が報告されており⁸⁾、総計するとヒトのがんの20%近くにSWI/SNF 複合体のサブユニットに関連した変異があるものとみなされている⁷⁾。たとえば、*ARID1A* は卵巣明細胞腺癌の約45%²⁴⁾、胃がんの約19%²⁵⁾、そして膀胱がんの19%²⁶⁾と幅広いがん種で報告例がある。くわえて*SMARCA4* (*BRG-1*) については髄芽腫²⁷⁾や膝がん²⁸⁾、卵巣の小細胞がんの hypercarcemic type²⁹⁾に変異が見られ、*PRBM1* (*BAF180*) は腎がん³⁰⁾に、そして*ARID2* は悪性黒色腫³¹⁾や肝細胞がん³²⁾にそれぞれ変異が見られている(表2)。この中から、筆者らのグループが解析を行ってきたSNF5について以下に概説したい。

2. SNF5の同定とその構造

SWI/SNF 複合体のサブユニットとがん発生の関係が初めて示されたSNF5はもともと、HIV-1 ウイルスにおけるインテグラーゼ (IN) と結合する因子として、酵母において Two-hybrid スクリーニングによって INI1 (integrase

interactor 1) として同定された。その後、yeast のクロマチンリモデリング因子SNF5と同じ構造であることが分かったという経緯があるため、INI1とも呼ばれることが多い³³⁾。

SNF5は385個のアミノ酸残基から構成され、*Saccharomyces cerevisiae*におけるSFH1、*Drosophila*におけるSNR1、*C. elegans*、*Saccharomyces cerevisiae*やyeastのSNF5において保存された3つの領域が確認されている。そのうちの2つは不完全ではあるが繰り返しのアミノ酸配列が見られており (repeat1: 186~245位のアミノ酸, repeat2: 259~319位のアミノ酸), repeat1はHIV-1のIN, c-MYC, そしてHPV E1との相互作用が確認されている³⁴⁾³⁵⁾。また、repeat2では266-LNIHVGNISLV-276がnuclear export signalを含んでいる³⁶⁾。3つ目のHomology region3 (HR3)はSNR1と*Saccharomyces cerevisiae*のSNF5との3種間で特に高い相同性が示され、coiled-coil domainを含む。また、N末端のアミノ残基36~64はleucine zipper domainであり、アミノ酸位の106~183は140 di-histidineモチーフと160 KKRモチーフを含み、DNA結合に重要であるとされる³⁷⁾。そのほか、p53, MLL, EBNA2, そしてRUNX1との相互作用が報告され、その機能協調が想定されている (Fig. 2b)³⁸⁻⁴¹⁾。

表2 SWI/SNF 複合体のサブユニットの変異とがん

Subunit	Aliases	Cancer
ARID1A	BAF250A	Ovarian, hepatocellular, bladder, gastric, pancreatic, colon, lung, neuroblastoma, endometrioid, Burkitt lymphoma
ARID1B	BAF250B	Melanoma, neuroblastoma, hepatocellular, liver, pancreatic
ARID2	BAF200	Melanoma, hepatocellular, pancreatic
PBRM1	BAF180	Renal cell carcinoma, breast, gastric, pancreatic
SNMARCA2	BRM	lung, colon, breast
SNMARCA4	BRG1	lung, medulloblastoma, SCCOHT
SNMARCB1	SNF5, INI1	Rhabdoid tumor, familial schwannomatosis
SNMARCE1	BAF57	Spinal meningioma
BRD7		Breast

3. SNF5の異常により発生する悪性ラブドイド腫瘍 (MRT)

わが国における5歳から14歳までの死因の第1位は悪性新生物である。近年の医学の進歩と医療技術のめざましい発展を背景として、小児がんはまず第一に取りくむべき疾患のひとつといえる。

MRTは小児腎腫瘍の中でも特に予後の悪いタイプとして認知されるようになり1978年に初めて報告された⁴²⁾。1歳未満の乳幼児の脳や腎臓を中心としてあらゆる部位に発生し、その予後は、腎原発の進行例の4年生存率は15.9%、特に6ヶ月未満の発症例では8.8%ときわめて不良である⁴³⁾。化学療法、外科治療や放射線治療といった集学的治療を用いてもこの30年間予後の改善が得られていない。MRTでは、ほぼすべての症例で、SNF5をコードしている遺伝子において欠失、ナンセンス変異やフレームシフトによって両アレルで変異を認める⁴⁴⁾。また、MRTの30%にSNF5遺伝子の生殖細胞系列での片アレルの異常を認めることが報告されている⁴⁵⁾。さらにgermlineでの変異を持つ家系で発症する家族性MRTも報告されたことから、SNF5の生殖細胞系における変異を持つ場合はMRTの発症のリスクが高くなるとして、Rhabdoid tumor predisposition syndrome (RTPS)と呼ばれるようになっていく⁴⁶⁾。マウスを用いた実験系として*Snf5*ノックアウトマウスが作製され解析されているが、*Snf5*^{-/-}マウスは胎生期に死滅し生まれてこない一方で、*Snf5*^{+/-}マウスでは8~10か月のマウスにラブドイド腫瘍が約15%程度に発生する⁴⁷⁾。さらに、MRTと中枢神経発症のMRT (非定型奇形腫, atypical teratoid/rhabdoid tumor: 以下AT/RT)の患者検体で全エクソームシーケンシングが行われた結果、これらの症例に共通してみられる異常はSNF5遺伝子の異常のみであった⁴⁸⁾。したがって、SNF5遺伝子はMRT発症におけるinitiating mutationであるとともに唯一のドライバー遺伝子であり、単独でがん抑制遺伝子として働くものとされている。他方、SNF5の欠損はMRTに特異的ではなく、メラノーマ⁴⁹⁾、悪性

epithelioid腫瘍⁵⁰⁾や腎髄質腫瘍⁵¹⁾でも認めることが報告され、まとめてSNF5欠損腫瘍として議論されるようになってきている。このように、SNF5遺伝子の異常が腫瘍発生やその進展に関与していることは確かであり、SNF5の機能解析とその標的遺伝子の解析はMRTの病態解明や有効な治療法の確立のみならず、SNF5欠損腫瘍に共通した腫瘍の病態解明にも重要である。

4. MRTにおけるSNF5の機能解析による病態解明と新規治療への展望

MRTにおけるSNF5の機能解析は細胞株を用いた系で行われ、その結果は様々な角度から報告されている。主にSNF5の欠損しているMRTの細胞株にSNF5遺伝子を強制発現させる系と、線維芽細胞など正常細胞においてSNF5遺伝子の機能を喪失させる系で検討されている。要約すると、SNF5遺伝子の機能喪失は、①p16^{INK4A}の発現抑制、サイクリンDの増加を介して細胞周期進行を促進⁵²⁾⁵³⁾、②RhoAを介して細胞の転移に関与⁵⁴⁾、③Gli1の増加を介してSonic hedgehog (SHH) pathwayの活性化に関与⁵⁵⁾、④ポリコム複合体の中でEZH2を増加させてポリコム標的遺伝子の発現を抑制⁵⁶⁾、そして⑤AuroraAの過剰発現によって腫瘍の増殖に関与する、といった報告が見られる (Fig. 3)⁵⁷⁾。これらSNF5遺伝子の変異によって影響されている標的分子はMRTの新規の治療標的になる可能性があり、種々の薬剤が細胞またはマウスの系での実験で検討され、有効となる可能性が報告されている。その中で代表的なものは、Gli1過剰発現に対してGliのシグナル伝達系に阻害的に働く三酸化ヒ素 (Arsenic trioxide, ATO, 亜ヒ酸)、EZH2の過剰発現を標的にしたEZH2阻害剤、そしてAuroraA阻害作用を持つalisertibといった薬剤であり、今後の臨床への展開が期待されている⁵⁸⁻⁶⁰⁾。

以下に筆者らのアプローチとその知見について紹介したい。我々はヒトMRT細胞株へSNF5遺伝子を強制発現させることによって、SNF5の標的遺伝子を探索し、その機能解析を行ってきた。SNF5遺伝子がp16^{INK4A}遺伝子を活性化することは既報のとおりであったが、我々の実

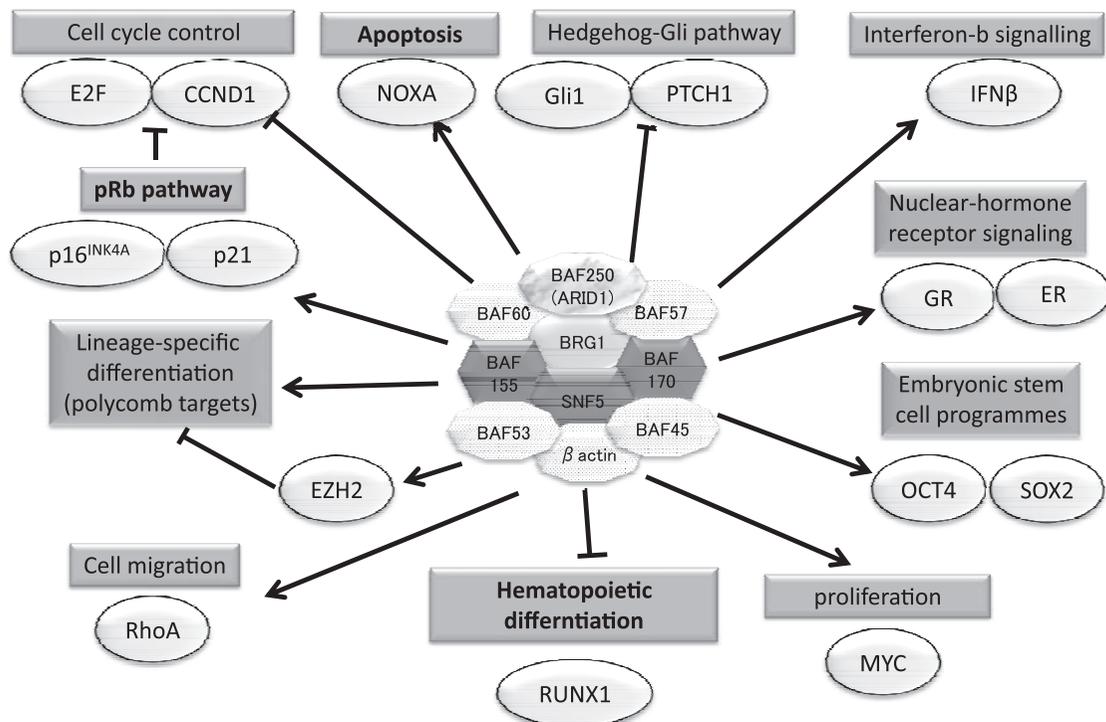


Fig. 3. SWI/SNF 複合体が制御する遺伝子群
矢印は機能の亢進, Tバーは機能の抑制を示す。

験系ではそれに先立って *p21* 遺伝子が活性化され、*p21* の増加によって MRT 株細胞が G_1 細胞周期停止へ導かれることを見出した。さらに、導入された SNF5 は *p21* プロモーターに直接結合しており、*p21* は SNF5 によって直接その転写を制御され、細胞周期制御機構においてその初期段階で関与していることがクロマチン免疫沈降法 (ChIP) によって明らかにされた⁶¹⁾。続いて、*p53* の標的遺伝子のうちでアポトーシスに関連する遺伝子群 (*NOXA*, *PUMA*, *BAX*) のなかから、SNF5 によって転写制御を受けるものを検索した。その結果、SNF5 の標的遺伝子の候補として *NOXA* 遺伝子を特定し、実際 SNF5 が発現していない MRT では、*NOXA* 遺伝子が silence されていることを明らかにした⁶²⁾。すなわち、MRT は *SNF5* 遺伝子の異常によって、遺伝子発現が変更されており、その成り立ちを考慮するといわば“エピゲノム腫瘍”と看做して良いかもしれない。重要なことに、*NOXA*

を強制発現させた MRT 細胞株と、*NOXA* 標的分子である *Mcl-1* をノックダウンした MRT 細胞株とを用いて、化学療法剤に対する感受性の変化を検討したところ、*NOXA/Mcl-1* の経路は薬剤感受性に関係することが明らかにされ、MRT の薬剤耐性の機序の一端を解明することができた⁶³⁾。

このように、SWI/SNF 複合体のサブユニットが制御に関与している標的遺伝子群を検査することによって、クロマチンリモデリング機能の破綻が腫瘍の発生や病態、さらに薬剤感受性に深く関与していることが明らかになった。

5. SWI/SNF 複合体の異常と腫瘍発生における今後の展開

上述のように MRT は *SNF5* のみの遺伝子異常に起因することが明らかにされたが、筆者らはさらに臨床検体の解析を進め、この腫瘍では同時に SWI/SNF 複合体のサブユニットである BAF250A (ARID1A), BAF60B, そして BAF180

の発現も低下していることを見出した。その原因を追究したところ、これらのサブユニットをコードする遺伝子群には異常を認めず、またそれぞれの mRNA も発現していたことから転写レベルには異常がないものと判断した。一方、この腫瘍では、SNF5 が喪失することによって安定な複合体を形成できず、複合体から解離したそれぞれのサブユニットがプロテアソームによって分解を受けることを見出した。すなわち、半減期短縮によって蛋白レベルの維持に破綻をきたしていることを明らかにした⁶⁴⁾。

この結果は、Cheng らの 1999 年の報告と一致する。彼等は、INI1 の repeat1 と repeat2 の一部を含む S6 クローン(アミノ酸残基 183~294 位)を用いた *in vitro* での免疫沈降実験を行い共沈降分子の特定を行なっているが、ここで、SWI/SNF 複合体の BAF170, BAF155, BAF110, BAF60, そして BAF53 のいずれも沈降物内に検出できず、こうしたサブユニットが複合体から解離しているものと解釈された³⁴⁾。以上のように、SNF5 は生理作用として SWI/SNF 複合体の安定性に関与していることが示唆され、一方、この遺伝子を欠く MRT では、残存する不完全な SWI/SNF 複合体が正常から逸脱した作用を行なっていることが想定される。

Wilson らによる SMARCA4 変異をともなう肺がん細胞株での研究も興味深い。彼等は、SWI/SNF 複合体に含まれる ATPase サブユニットである SMARCA2 の機能解析を行ない、結果として、SMARCA4 変異細胞では、SMARCA2 をノックダウンさせると細胞増殖が落ちることを見出した。すなわち、この変異細胞では残存する SMARCA2 を含むリモデリング複合体が腫瘍発症を推進させる働きを持つものと解釈できる⁶⁵⁾。また、*ARID1A* が変異している卵巣明細胞腺癌の細胞株では *ARID1B* を含む SWI/SNF 複合体が存在するが、この *ARID1B* をノックダ

ウンさせると、残存 SWI/SNF 複合体は不安定となって分解され、その結果、細胞の増殖能が低下する⁶⁶⁾。

このように、SWI/SNF 複合体の 1 つのサブユニットの変異は、かならずしも SWI/SNF 複合体の機能すべてを失わせることにはならない。特定のサブユニットの異常の場合には、むしろ、不完全な SWI/SNF 複合体を出現させたり、あるいは異常なサブユニットの組み合わせを細胞内に残存させることになる。そして、こうした異常複合体は、本来は制御すべきでない遺伝子を制御し、細胞の悪性化を引き起こすことで積極的に腫瘍発生に関与する、という分子機構が示唆されるのである⁸⁾。

ま と め

ヒトの腫瘍の発生には一般に複数のゲノム遺伝子変異の蓄積を必要とするが、クロマチンリモデリングに関与する SWI/SNF 複合体のサブユニットの異常は、例外的に単一の異常によって種々の腫瘍の発生に関与する場合があります。中でも難治性小児がんの一つである MRT は、GWAS 解析が隆盛を極める現在においても、ゲノム上たった一つの SWI/SNF 複合体のサブユニットである *SNF5* 遺伝子変異によって発症することが確実視されているユニークな腫瘍である。MRT は腫瘍発生メカニズムを理解するうえで貴重なモデルであり、SNF5 の作用の詳細を明らかにすることによって、SWI/SNF 複合体と腫瘍発生との関わり解明や新規治療法開発が期待されるだけでなく、こうした研究を通じて、エピゲノム異常による腫瘍発生メカニズムの一般的理解の推進に大きく貢献するものと考えられる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

1) Kulaeva OI, Hsieh FK, Chang HW, Luse DS, Studitsky VM. Mechanism of transcription through a

nucleosome by RNA polymerase II 2013; 1829: 76-83.
2) Teves SS, Weber CM, Henikoff S. Transcribing

- through the nucleosome. *Trends Biochem Sci* 2014; 39: 577-586.
- 3) Bowman GD. Mechanisms of ATP-dependent nucleosome sliding. *Curr Opin Struct Biol* 2010; 20: 73-81.
 - 4) Tang L, Nogales E, Ciferri C. Structure and function of SWI/SNF chromatin remodeling complexes and mechanistic implications for transcription. *Prog Biophys Mol Biol* 2010; 102: 122-128.
 - 5) Kadoch C, Hargreaves DC, Hodges C, Elias L, Ho L, Ranish J, Crabtree GR. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. *Nat Genet* 2013; 45: 592-601.
 - 6) Wang X, Haswell JR, Roberts CW. Molecular pathways: SWI/SNF (BAF) complexes are frequently mutated in cancer-mechanisms and potential therapeutic insights. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 21-27.
 - 7) Biegel JA, Busse TM, Weissman BE. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014; 166C: 350-66.
 - 8) Helming KC, Wang X, Roberts CW. Vulnerabilities of mutant SWI/SNF complexes in cancer. *Cancer Cell* 2014; 26: 309-317.
 - 9) Cairns BR. Chromatin remodeling: insights and intrigue from single-molecule studies. *Nat Struct Mol Biol* 2007; 14: 989-996.
 - 10) Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature* 2003 Jan 23; 421(6921): 448-453.
 - 11) Wilson BG, Roberts CW. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 481-492.
 - 12) Smith CL, Horowitz-Scherer R, Flanagan JF, Woodcock CL & Peterson CL. Structural analysis of the yeast SWI/SNF chromatin remodeling complex. *Nature Struct. Biol* 2003; 10: 141-145.
 - 13) Cairns BR, Kim YJ, Sayre MH, Laurent BC & Kornberg RD. A multisubunit complex containing the SWI1/ADR6, SWI2/SNF2, SWI3, SNF5, and SNF6 gene products isolated from yeast. *Proc Natl Acad. Sci. USA* 1994; 91: 1950-1954.
 - 14) Cote J, Quinn J, Workman JL & Peterson CL. Stimulation of GAL4 derivative binding to nucleosomal DNA by the yeast SWI/SNF complex. *Science* 1994; 265: 53-60.
 - 15) Narlikar GJ, Sundaramoorthy R, Owen-Hughes T. Mechanisms and functions of ATP-dependent chromatin-remodeling enzymes. *Cell* 2013; 154: 490-503.
 - 16) Kia SK, Gorski MM, Giannakopoulos S, Verrizzer CP. SWI/SNF mediates polycomb eviction and epigenetic reprogramming of the INK4b-ARF-INK4a locus. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 3457-3464.
 - 17) Wang X, Werneck MB, Wilson BG, Kim HJ, Kluk MJ, Thom CS, Wischhusen JW, Evans JA, Jesneck JL, Nguyen P, Sansam CG, Cantor H, Roberts CW. TCR-dependent transformation of mature memory phenotype T cells in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 3834-3845.
 - 18) Gao X, Tate P, Hu P, Tjian R, Skarnes WC, Wang Z. ES cell pluripotency and germ-layer formation require the SWI/SNF chromatin remodeling component BAF250a. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 6656-6661.
 - 19) Yu Y, Chen Y, Kim B, Wang H, Zhao C, He X, Liu L, Liu W, Wu LM, Mao M, Chan JR, Wu J, Lu QR. Olig2 targets chromatin remodelers to enhancers to initiate oligodendrocyte differentiation. *Cell* 2013; 152: 248-261.
 - 20) Lickert H, Takeuchi JK, Von Both I, Walls JR, McAuliffe F, Adamson SL, Henkelman RM, Wrana JL, Rossant J, Bruneau BG. Baf60c is essential for function of BAF chromatin remodelling complexes in heart development. *Nature* 2004; 432: 107-112.
 - 21) Puri PL, Mercola M. BAF60 A, B, and Cs of muscle determination and renewal. *Genes Dev* 2012; 26: 2673-2683.
 - 22) Lessard J, Wu JI, Ranish JA, Wan M, Winslow MM, Staahl BT, Wu H, Aebersold R, Graef IA, Crabtree GR. An essential switch in subunit composition of a chromatin remodeling complex during neural development. *Neuron* 2007; 55: 201-215.
 - 23) Versteeg I, Sévenet N, Lange J, Rousseau-Merck MF, Ambros P, Handgretinger R, Aurias A, Delattre O. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature* 1998; 394: 203-206.
 - 24) Jones S, Wang TL, Shih IeM, Mao TL, Nakayama K, Roden R, Glas R, Slamon D, Diaz LA Jr, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE, Papadopoulos N. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010; 330: 228-231.
 - 25) Wang K, Kan J, Yuen ST, Shi ST, Chu KM, Law S, Chan TL, Kan Z, Chan AS, Tsui WY, Lee SP, Ho SL,

- Chan AK, Cheng GH, Roberts PC, Rejto PA, Gibson NW, Pocalyko DJ, Mao M, Xu J, Leung SY. Exome sequencing identifies frequent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer. *Nat Genet* 2011; 43: 1219-1223.
- 26) Gui Y, Guo G, Huang Y, Hu X, Tang A, Gao S, Wu R, Chen C, Li X, Zhou L, He M, Li Z, Sun X, Jia W, Chen J, Yang S, Zhou F, Zhao X, Wan S, Ye R, Liang C, Liu Z, Huang P, Liu C, Jiang H, Wang Y, Zheng H, Sun L, Liu X, Jiang Z, Feng D, Chen J, Wu S, Zou J, Zhang Z, Yang R, Zhao J, Xu C, Yin W, Guan Z, Ye J, Zhang H, Li J, Kristiansen K, Nickerson ML, Theodorescu D, Li Y, Zhang X, Li S, Wang J, Yang H, Wang J, Cai Z. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011; 43: 875-8.
- 27) Parsons DW, Li M, Zhang X, Jones S, Leary RJ, Lin JC, Boca SM, Carter H, Samayoa J, Bettegowda C, Gallia GL, Jallo GI, Binder ZA, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Gerhard DS, Fults DW, VandenBerg S, Berger MS, Marie SK, Shinjo SM, Clara C, Phillips PC, Minturn JE, Biegel JA, Judkins AR, Resnick AC, Storm PB, Curran T, He Y, Rasheed BA, Friedman HS, Keir ST, McLendon R, Northcott PA, Taylor MD, Burger PC, Riggins GJ, Karchin R, Parmigiani G, Bigner DD, Yan H, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science* 2011; 331: 435-439.
- 28) Wong AK, Shanahan F, Chen Y, Lian L, Ha P, Hendricks K, Ghaffari S, Iliev D, Penn B, Woodland AM, Smith R, Salada G, Carillo A, Laity K, Gupte J, Swedlund B, Tavtigian SV, Teng DH, Lees E. BRG1, a component of the SWI-SNF complex, is mutated in multiple human tumor cell lines. *Cancer Res* 2000; 60: 6171-6177.
- 29) Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S, Fahiminiya S, Hamel N, Tomiak E, Grynspan D, Saloustros E, Nadaf J, Rivera B, Gilpin C, Castellsagué E, Silva-Smith R, Plourde F, Wu M, Saskin A, Arseneault M, Karabakhtsian RG, Reilly EA, Ueland FR, Margiolaki A, Pavlakis K, Castellino SM, Lamovec J, Mackay HJ, Roth LM, Ulbright TM, Bender TA, Georgoulas V, Longy M, Berchuck A, Tischkowitz M, Nagel I, Siebert R, Stewart CJ, Arseneau J, McCluggage WG, Clarke BA, Riazalhosseini Y, Hasselblatt M, Majewski J, Foulkes WD. Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet* 2014; 46: 438-443.
- 30) Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, Davies H, Jones D, Lin ML, Teague J, Bignell G, Butler A, Cho J, Dalgliesh GL, Galappaththige D, Greenman C, Hardy C, Jia M, Latimer C, Lau KW, Marshall J, McLaren S, Menzies A, Mudie L, Stebbings L, Largaespada DA, Wessels LF, Richard S, Kahnski RJ, Anema J, Tuveson DA, Perez-Mancera PA, Mustonen V, Fischer A, Adams DJ, Rust A, Chan-on W, Subimerb C, Dykema K, Furge K, Campbell PJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011; 469: 539-542.
- 31) Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, Nickerson E, Auclair D, Li L, Place C, Dicara D, Ramos AH, Lawrence MS, Cibulskis K, Sivachenko A, Voet D, Saksena G, Stransky N, Onofrio RC, Winckler W, Ardlie K, Wagle N, Wargo J, Chong K, Morton DL, Stemke-Hale K, Chen G, Noble M, Meyerson M, Ladbury JE, Davies MA, Gershenwald JE, Wagner SN, Hoon DS, Schadendorf D, Lander ES, Gabriel SB, Getz G, Garraway LA, Chin L. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012; 150: 251-263.
- 32) Li M, Zhao H, Zhang X, Wood LD, Anders RA, Choti MA, Pawlik TM, Daniel HD, Kannangai R, Offerhaus GJ, Velculescu VE, Wang L, Zhou S, Vogelstein B, Hruban RH, Papadopoulos N, Cai J, Torbenson MS, Kinzler KW. Inactivating mutations of the chromatin remodeling gene ARID2 in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2011; 43: 828-829.
- 33) Kalpana GV, Marmon S, Wang W, Crabtree GR, Goff SP. Binding and stimulation of HIV-1 integrase by a human homolog of yeast transcription factor SNF5. *Science* 1994; 266: 2002-2006.
- 34) Morozov A, Yung E, Kalpana GV. Structure-function analysis of integrase interactor 1/hSNF5L1 reveals differential properties of two repeat motifs present in the highly conserved region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1120-1125.
- 35) Cheng SW, Davies KP, Yung E, Beltran RJ, Yu J, Kalpana GV. c-MYC interacts with INI1/hSNF5 and requires the SWI/SNF complex for transactivation function. *Nat Genet* 1999; 22: 102-105.
- 36) Craig E, Zhang ZK, Davies KP, Kalpana GV. A

- masked NES in INI1/hSNF5 mediates hCRM1-dependent nuclear export: implications for tumorigenesis. *EMBO J* 2002; 21: 31-42.
- 37) Das S, Banerjee B, Hossain M, Thangamuniyandi M, Dasgupta S, Chongdar N, Kumar GS, Basu G. Characterization of DNA binding property of the HIV-1 host factor and tumor suppressor protein Integrase Interactor 1 (INI1/hSNF5). *PLoS One* 2013; 8: e66581.
- 38) Lee D, Kim JW, Seo T, Hwang SG, Choi EJ, Choe J. SWI/SNF complex interacts with tumor suppressor p53 and is necessary for the activation of p53-mediated transcription. *J Biol Chem* 2002; 277: 22330-22337.
- 39) Lee S, Kim DH, Goo YH, Lee YC, Lee SK, Lee JW. Crucial roles for interactions between MLL3/4 and INI1 in nuclear receptor transactivation. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 610-619.
- 40) Kwiatkowski B, Chen SY, Schubach WH. CKII site in Epstein-Barr virus nuclear protein 2 controls binding to hSNF5/Ini1 and is important for growth transformation. *J Virol* 2004; 78: 6067-6072.
- 41) Bakshi R, Hassan MQ, Pratap J, Lian JB, Montecino MA, van Wijnen AJ, Stein JL, Imbalzano AN, Stein GS. The human SWI/SNF complex associates with RUNX1 to control transcription of hematopoietic target genes. *J Cell Physiol* 2010; 225: 569-576.
- 42) Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms' tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41: 1937-1948.
- 43) Tomlinson GE, Norman E, Breslow, Jeffrey Dome, Katherine Adams Guthrie, Pat Norkool, Sierra Li, Patrick R.M. Thomas, Elizabeth Perlman, J. Bruce Beckwith, Giulio J. D'Angio and Daniel M. Green. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7641-7645.
- 44) Biegel JA, Kalpana G, Knudsen ES, Packer RJ, Roberts CW, Thiele CJ, Weissman B, Smith M. The role of INI1 and the SWI/SNF complex in the development of rhabdoid tumors: meeting summary from the workshop on childhood atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancer Res* 2002; 62: 323-328.
- 45) Biegel JA, Zhou JY, Rorke LB, Stenstrom C, Wainwright LM, Fogelgren B. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res* 1999; 59: 74-79.
- 46) Sredni ST, Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2015; 18: 49-58.
- 47) Roberts CW, Galusha SA, McMenamin ME, Fletcher CD, Orkin SH. Haploinsufficiency of Snf5 (integrase interactor 1) predisposes to malignant rhabdoid tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13796-13800.
- 48) Lee RS, Stewart C, Carter SL, Ambrogio L, Cibulskis K, Sougnez C, Lawrence MS, Auclair D, Mora J, Golub TR, Biegel JA, Getz G, Roberts CWA. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers. *J Clin Invest* 2012; 122: 2983-2988.
- 49) Lin H, Wong RP, Martinka M, Li G. Loss of SNF5 expression correlates with poor patient survival in melanoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6404-6411.
- 50) Raoux D, Péoc'h M, Pedoutour F, Vaunois B, Decouvelaere AV, Folpe AL. Primary epithelioid sarcoma of bone: report of a unique case, with immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization confirmation of INI1 deletion. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 954-958.
- 51) Cheng JX, Tretiakova M, Gong C, Mandal S, Krausz T, Taxy JB. Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol* 2008; 21: 647-652.
- 52) Zhang ZK, Davies KP, Allen J, Zhu L, Pestell RG, Zagzag D, Kalpana GV. Cell cycle arrest and repression of cyclin D1 transcription by INI1/hSNF5. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 5975-5988.
- 53) Betz BL, Strobeck MW, Reisman DN, Knudsen ES, Weissman BE. Re-expression of hSNF5/INI1/BAF47 in pediatric tumor cells leads to G1 arrest associated with induction of p16^{ink4a} and activation of RB. *Oncogene* 2002; 21: 5193-5203.
- 54) Caramel J, Quignon F, Delattre O. RhoA-dependent regulation of cell migration by the tumor suppressor hSNF5/INI1. *Cancer Res* 2008; 68: 6154-6161.
- 55) Jagani Z, Mora-Blanco EL, Sansam CG, McKenna ES, Wilson B, Chen D, Klekota J, Tamayo P, Nguyen PT, Tolstorukov M, Park PJ, Cho YJ, Hsiao K, Buonamici S, Pomeroy SL, Mesirov JP, Ruffner H, Bouwmeester T, Luchansky SJ, Murtie J, Kelleher JF, Warmuth M, Sellers WR, Roberts CW, Dorsch M. Loss of the tumor suppressor Snf5 leads to aberrant

- activation of the Hedgehog-Gli pathway. *Nat Med* 2010; 16: 1429-1433.
- 56) Wilson BG, Wang X, Shen X, McKenna ES, Lemieux ME, Cho YJ, Koellhoffer EC, Pomeroy SL, Orkin SH, Roberts CW. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell* 2010; 18: 316-328.
- 57) Lee S, Cimica V, Ramachandra N, Zagzag D, Kalpana GV. Aurora A is a repressed effector target of the chromatin remodeling protein INI1/hSNF5 required for rhabdoid tumor cell survival. *Cancer Res* 2011; 71: 3225-3235.
- 58) Kerl K, Moreno N, Holsten T, Ahlfeld J, Mertins J, Hotfilder M, Kool M, Bartelheim K, Schleicher S, Handgretinger R, Schüller U, Meisterernst M, Frühwald MC. Arsenic trioxide inhibits tumor cell growth in malignant rhabdoid tumors in vitro and in vivo by targeting overexpressed Gli1. *Int J Cancer* 2014; 135: 989-995.
- 59) Knutson SK, Warholic NM, Wigle TJ, Klaus CR, Allain CJ, Raimondi A, Porter Scott M, Chesworth R, Moyer MP, Copeland RA, Richon VM, Pollock RM, Kuntz KW, Keilhack H. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 7922-7927.
- 60) Wetmore C, Boyett J, Li S, Lin T, Bendel A, Gajjar A, Orr BA. Alisertib is active as single agent in recurrent atypical teratoid rhabdoid tumors in 4 children. *Neuro Oncol* 2015; 17: 882-888.
- 61) Kuwahara Y, Charboneau A, Knudsen ES, Weissman BE. Reexpression of hSNF5 in malignant rhabdoid tumor cell lines causes cell cycle arrest through a p21^{CIP1/WAF1}-dependent mechanism. *Cancer Res* 2010; 70: 1854-1865.
- 62) Kuwahara Y, Wei D, Durand J, Weissman BE. SNF5 reexpression in malignant rhabdoid tumors regulates transcription of target genes by recruitment of SWI/SNF complexes and RNAPII to the transcription start site of their promoters. *Mol Cancer Res* 2013; 11: 251-260.
- 63) Ouchi K, Kuwahara Y, Iehara T, Miyachi M, Katsumi Y, Tsuchiya K, Konishi E, Yanagisawa A, Hosoi H. A NOXA/MCL-1 imbalance underlies chemoresistance of malignant rhabdoid tumor cells. *J Cell Physiol* (in press).
- 64) Wei D, Goldfarb D, Song S, Cannon C, Yan F, Sakellariou-Thompson D, Emanuele M, Major MB, Weissman BE, Kuwahara Y. SNF5/INI1 deficiency redefines chromatin remodeling complex composition during tumor development. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 1574-1585.
- 65) Wilson BG, Helming KC, Wang X, Kim Y, Vazquez F, Jagani Z, Hahn WC, Roberts CW. Residual complexes containing SMARCA2 (BRM) underlie the oncogenic drive of SMARCA4 (BRG1) mutation. *Mol Cell Biol* 2014; 34: 1136-1144.
- 66) Helming KC, Wang X, Wilson BG, Vazquez F, Haswell JR, Manchester HE, Kim Y, Kryukov GV, Ghandi M, Aguirre AJ, Jagani Z, Wang Z, Garraway LA, Hahn WC, Roberts CW. ARID1B is a specific vulnerability in ARID1A-mutant cancers. *Nat Med* 2014; 20: 251-254.

著者プロフィール



栞原 康通 Yasumichi Kuwahara

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科分子生化学・講師

略歴：1996年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

1996年4月 京都府立医科大学小児科学教室

1996年4月 福井愛育病院小児科医員

2000年4月～2004年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科

2004年4月 市立福知山市民病院小児科医長

2007年9月～2010年3月 米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校、ラインバーガー癌研究所博士研究員

2010年4月 京都府立医科大学小児科学教室病院助教

2010年11月 京都府立医科大学小児科学教室助教

2011年4月 京都府立与謝の海病院小児科医長

2013年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学講師（学内）

2015年8月 現職

専門分野：クロマチンダイナミズムの生化学・分子生物学、ラウドイド腫瘍、小児がん

- 主な業績：1. Kuwahara Y, Hosoi H, Osone S, Kita M, Iehara T, Kuroda H, Sugimoto T. Antitumor activity of gefitinib in malignant rhabdoid tumor cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5940-5948.
2. Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Osone S, Tsuchiya K, Ohira M, Nakagawara A, Kuroda H, Sugimoto T. Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5205-5210.
3. Katsumi Y, Kuwahara Y, Tamura S, Kikuchi K, Otabe O, Tsuchiya K, Iehara T, Kuroda H, Hosoi H, Sugimoto T. Trastuzumab activates allogeneic or autologous antibody-dependent cellular cytotoxicity against malignant rhabdoid tumor cells and Interleukin-2 augments the cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1192-1199.
4. DelBove J, Kuwahara Y, Mora-Blanco EL, Godfrey V, Funkhouser WK, Fletcher CDM, Van Dyke T, Roberts CW, Weissman BE. Inactivation of SNF5 cooperates with p53 loss to accelerate tumor formation in *snf^{+/-}; p53^{+/-}* mice. *Mol Carcinogen* 2009; 48: 1139-1148.
5. Kuwahara Y, Charboneau A, Knudsen ES, Weissman BE. Reexpression of hSNF5 in malignant rhabdoid tumor cell lines causes cell cycle arrest through a p21^{cip1/waf1}-dependent mechanism. *Cancer Res* 2010; 70: 1854-1865.
6. Kuwahara Y, Mora-Blanco EL, Banine F, Rogers AB, Fletcher C, Sherman LS, Roberts CW, Weissman BE. Establishment and Characterization of MRT Cell Lines from Genetically Engineered Mouse Models and the Influence of Genetic Background on Their Development. *Int J Cancer* 2013; 132: 2767-2777.
7. Kuwahara Y, Wei D, Durand J, Weissman BE. SNF5 reexpression in malignant rhabdoid tumors regulates transcription of target genes by recruitment of SWI/SNF complexes and RNAPII to the transcription start site of their promoters. *Mol Cancer Res* 2013; 11: 251-260.
8. Wei D, Goldfarb D, Song S, Cannon C, Yan F, Sakellariou-Thompson D, Emanuele M, Major MB, Weissman BE, Kuwahara Y. SNF5/INI1 deficiency redefines chromatin remodeling complex composition during tumor development. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 1574-1585.
9. Kaur H, Hütt-Cabezas M, Weingart MF, Xu J, Kuwahara Y, Erdreich-Epstein A, Weissman BE, Eberhart CG, Raabe EH. The Chromatin-Modifying Protein HMG2 Promotes Atypical Teratoid/Rhabdoid Cell Tumorigenicity. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015; 74: 177-185.
10. Weingart MF, Roth JJ, Hutt-Cabezas M, Busse TM, Kaur H, Price A, Maynard R, Rubens J, Taylor I, Mao XG, Xu J, Kuwahara Y, Allen SJ, Erdreich-Epstein A, Weissman BE, Orr BA, Eberhart CG, Biegel JA, Raabe EH. Disrupting LIN28 in atypical teratoid rhabdoid tumors reveals the importance of the mitogen activated protein kinase pathway as a therapeutic target. *Oncotarget* 2015; 6: 3165-3177.