

融合遺伝子特異的な骨軟部肉腫の誘導

田中 美和, 中村 卓郎

1. 骨軟部肉腫の融合遺伝子は疾患特異的な原因遺伝子である

がん遺伝子の変異によりがんの発症と進展に重要な役割を持つ遺伝子であることは明白であるが、がん遺伝子の変異は果たして個々のがんにおいて、その原因遺伝子といえるだろうか。がんの原因遺伝子であることを証明し、がん遺伝子としての機能を明らかにするには、その遺伝子変異を導入して元のがんを発生させることが必要と思われる。しかし、多くの場合このような作業は困難である。たとえば、大腸がんではKRAS遺伝子の変異がしばしば見つかるが、変異KRASを動物の大腸上皮に導入して大腸がんを再現するには、APC遺伝子やp53の変異を加えるなどさまざまな工夫が必要である¹⁾。これはいうまでもなく、がんが多段階の遺伝子変異の積み重ねを経て形成されるためであり、成人のがん症例のゲノム解析を行うと数多くの変異の集積が認められる事実とも合致した現象である²⁾。

ところが、単一の変異遺伝子を導入するだけでがんが誘導されるだけでなく、導入した遺伝子構成によってがんの表現型が劇的に左右されてしまうがん遺伝子が存在する。つまり、変異遺伝子により元のがんを再現できるといふ、研究者にとってはまことに都合のよい遺伝子、それが骨軟部肉腫の原因遺伝子である融合遺伝子である。表1に示すように、骨軟部肉腫の融合遺伝子は、一部の例外を除いて疾患特異性が高く、構成成分が変わるとまったく異なった組織型に対応する。融合遺伝子を有する骨軟部肉腫は、しばしば小児～若年成人に発症し、ゲノム変異の頻度が低い特徴を示す³⁾。強力な発がん誘導能を持つ遺伝子変異を有する融合遺伝子が存在する一方、これらの肉腫は非常に珍しい希少がんであるのはなぜだろうか。融合遺伝子

を用いた肉腫のモデル化の研究を通してわかってきたことをこれから紹介する。

2. 骨軟部肉腫のモデル化

融合遺伝子を持つ骨軟部肉腫の中には発生母地 (cell-of-origin) が不明なものが少なくない (表1)。肉腫の病名や組織型は、発生母地ではなくその腫瘍が示す分化の方向性を基に決定されることが原則である⁴⁾ が、Ewing肉腫、滑膜肉腫、胞巣状軟部肉腫などの腫瘍は、この手段をもってしても性格づけをするのが困難である。ところで、特定の遺伝子変異を細胞に導入してヒトのがんを再現するには、これらの変異遺伝子を時空間的に正しく発現させる必要がある。では、発生母地のわからない腫瘍ではどうすればよいのか、遺伝子組換えマウスを用いたモデル化が困難であることは容易に想像される。このような事情にもかかわらず、発生母地を多くの状況証拠から推定することにより、滑膜肉腫、明細胞肉腫、胞巣状軟部肉腫では遺伝子改変マウスが樹立されたことは画期的な成果といえる⁵⁻⁸⁾。しかしながら、我々が研究を始めた時点では、Ewing肉腫をはじめとしてモデル化が達成されていない肉腫は数多く存在していた。我々はEwing肉腫のモデル化を目指すとともに、ユニバーサルなモデルシステムができないか、検討を行った。

1) Ewing肉腫モデルの樹立

Ewing肉腫は主に小児の骨に発生し小円形細胞の増殖を特徴とする悪性度の高い腫瘍である。初めて融合遺伝子が同定された固形腫瘍であり、現在ではEWSR1-FLI1に代表されるEWSR1-ETSを確認することがEwing肉腫の診断に必要とされる⁹⁾。融合遺伝子の同定が早かったこともあり、EWSR1-FLI1を導入したEwing肉腫のモデル化は数多くの研究室で行われてきたが、成功した試しなかったことは特筆に値する¹⁰⁾。EWSR1-FLI1の発現は、アポトーシスや細胞老化を誘導するなど、多くの細胞において増殖に対して負に作用する。我々は、Ewing肉腫の希少性、骨に発生すること、小児や若年者に多いこと、融合遺伝子のコンポーネントの一つERGが軟骨発生に重要なことをヒントとして、その発生母地が胎児の骨軟骨前駆細胞であるという仮説を立てた。Balb/cマウスの交配後18.5日の胎児長

公益財団法人がん研究会 がん研究所 発がん研究部 (〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31)

Induction of fusion gene-associated bone and soft tissue sarcoma
Miwa Tanaka and Takuro Nakamura (Division of Carcinogenesis,
the Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, 3-8-31 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan)

本論文の図版はモノクロ (冊子版) およびカラー (電子版) で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920827

© 2020 公益社団法人日本生化学会

表1 骨軟部腫瘍でみられる主な融合遺伝子と発生母地の例

組織型	融合遺伝子	発生母地*	好発年齢	好発部位
Ewing肉腫	<i>EWSR1-FLI1</i> <i>EWSR1-ERG</i>	軟骨前駆細胞	20歳未満	長管骨, 骨盤, 肋骨
CIC-DUX4肉腫	<i>CIC-DUX4</i>	不明	特になし	四肢・体幹の軟部組織
胞巣状軟部肉腫	<i>ASPCR1-TFE3</i>	不明	10~20歳代	下肢・体幹の軟部組織
滑膜肉腫	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i>	不明	15~40歳	四肢・体幹の軟部組織
間葉性軟骨肉腫	<i>HEY1-NCOA2</i>	軟骨前駆細胞	特になし	頭蓋の骨・軟部組織
粘液型脂肪肉腫	<i>EWSR1-DDIT3</i> <i>FUS-DDIT3</i>	脂肪前駆細胞	40~50歳代	四肢の軟部組織
明細胞肉腫	<i>EWSR1-ATF1</i>	神経堤	30~40歳代	四肢の軟部組織
胞巣状横紋筋肉腫	<i>PAX3-FOXO1A</i> <i>PAX7-FOXO1A</i>	横紋筋前駆細胞	10~25歳	四肢の軟部組織
骨外性粘液型軟骨肉腫	<i>EWSR1-NR4A3</i> <i>TAF15-NR4A3</i>	不明	40~60歳代	四肢・体幹の軟部組織
孤立性線維性腫瘍	<i>NAB2-STAT6</i>	不明	40~70歳代	四肢・体幹の軟部組織

*実験的に証明がされたもの。他にも存在する可能性は否定できない。

管骨表面に存在し *Erg* を一過性に発現している embryonic superficial zone (eSZ) 細胞を採取して、レトロウイルスベクターを用いて *EWSR1-FLI1* または *EWSR1-ERG* を導入し、導入細胞をヌードマウスや Balb/c マウスの皮下に移植して Ewing 肉腫を再現することに成功した¹¹⁾。

2) 骨軟部肉腫の統合的なモデル化

Ewing 肉腫のモデル化に用いた方法を他の肉腫の作製に応用できれば、融合遺伝子を変えるだけで、自由自在に肉腫の特徴を再現することができるのではないかと。我々が次に考えたのはユニバーサルなモデルシステムの確立である。白血病の研究では、骨髄移植モデルが広く用いられている。白血病の発生母地はいくまでもなく骨髄であり、骨髄に存在する造血幹・前駆細胞に白血病原因遺伝子を導入し、レシピエントマウスに骨髄移植することで多くのモデルが作られてきた¹²⁾。厄介なことに肉腫の発生部位は全身に散らばっているため、白血病モデルのように標的細胞を集約することは困難である。しかし、若年者に発症するということから胎児の間葉系細胞の中に肉腫の発生母地が存在する可能性は低いと考えられた。この予想を基に Ewing 肉腫と同様の手法を用いて、我々は胞巣状軟部肉腫、CIC-DUX4 肉腫、滑膜肉腫のモデル化を行った¹³⁻¹⁵⁾。誘導された肉腫は、ヒトの症例にみられる組織像や遺伝子発現プロファイルを忠実に反映していたことが特長である。導入する融合遺伝子の種類を変えるだけで、望みの腫瘍組織を自由自在に再現できる (図1)。

3. モデル化で明らかになった肉腫の病態

1) Ewing 肉腫

我々の Ewing 肉腫モデルでは、ヒト Ewing 肉腫における遺伝子発現プロファイルと同じプロファイルを示していることが明らかになり、このことが病態の再現につながっていると考えられた¹¹⁾。EWS-FLI1 タンパク質は FLI1 の DNA 結合領域である ETS ドメインを保持しているため、FLI1 の標的遺伝子を制御している可能性が示唆された。しかしながら、EWSR1-FLI1 は ETS コンセンサス配列に結合する一方で、GGAA マイクロサテライトに結合する特性も有していることがわかっており、我々のマウスモデルでも GGAA マイクロサテライトに対する親和性が認められた¹⁶⁾。EWS-FLI1 はスーパーエンハンサー内の GGAA マイクロサテライトに結合して topologically associated domain (TAD) の転写活性を亢進させる機構が考えられており、さらなる研究に興味を持たれている¹⁷⁾。Ewing 肉腫の発生頻度には人種差があることがわかっているが、GGAA のコピー数との関連性が示唆されている¹⁸⁾。我々のモデル系でも、Ewing 肉腫発生にはマウスの系統差が認められ、感受性の Balb/c と抵抗性の C57BL/6J では GGAA の差が存在することがわかった (清水ら、未発表)。

2) 胞巣状軟部肉腫

胞巣状軟部肉腫は、思春期から若年成人の軟部に発生し ゆっくりと増殖する肉腫で血行性転移の頻度がきわめて高

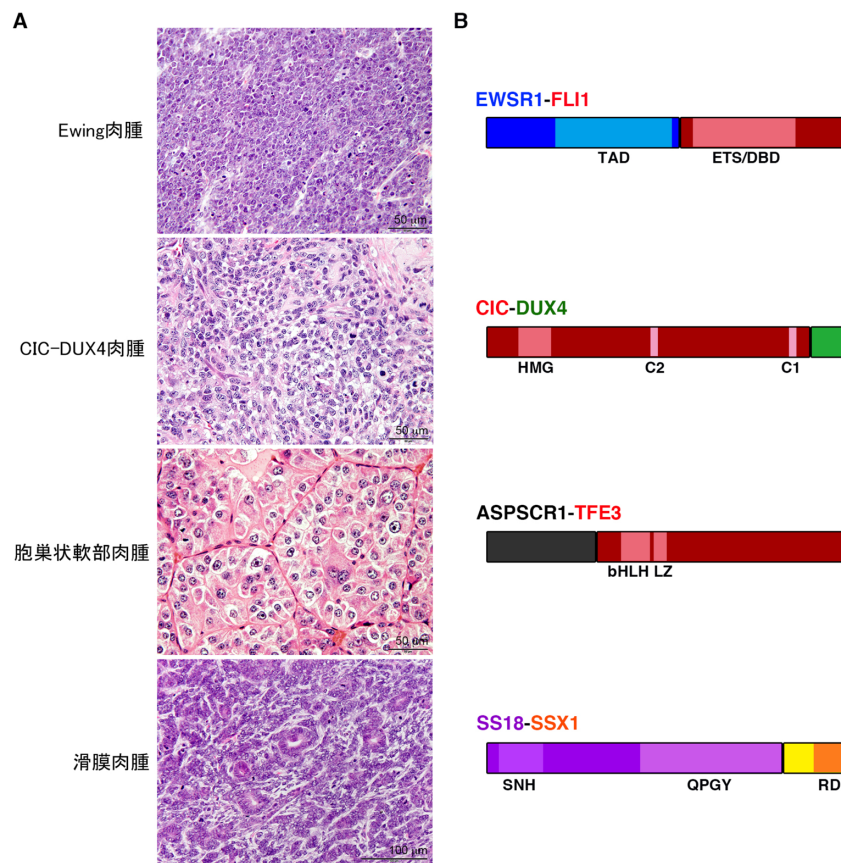


図1 モデル化した4種類の骨軟部肉腫

(A)マウスに誘導したEwing肉腫, CIC-DUX4肉腫, 胞巣状軟部肉腫, 滑膜肉腫の組織像。(B)各肉腫における融合遺伝子が産生するタンパク質の構造。TAD: transactivation domain, ETS/DBD: ETS-DNA binding domain, HMG: high mobility group domain, C1, C2: CIC 1およびCIC 2, bHLH: basic helix-loop-helix, LZ: leucine zipper, SNH: SS18 N-terminal homology, QPGY: glutamine-proline-glycine-tyrosine-rich domain, RD: repression domain.

い。名前が示すように胞巣状構造が特徴的な腫瘍だが、この構造を形成するのは腫瘍細胞と血管網が一体化したパターンである。マウスモデルにおいてもこの特徴はよく示されているが、この血管網は通常の腫瘍血管と異なり血管周皮を保ったインテグリティの高いものである。モデル化を通して、胞巣状軟部肉腫の腫瘍細胞が胞巣状構造を保ったまま、つまり周皮に囲まれた集団として血管内に侵襲しそのまま血流に乗って肺に到達する過程が示された¹³⁾。このような腫瘍と血管が一体化した構造は腎細胞がんなどでも観察されるので、この機序を解明して血管形成と転移を標的とした新たながんの治療法の開発を企図している。

3) CIC-DUX4肉腫

CIC-DUX4融合遺伝子はEwing肉腫に類似する小円形細胞肉腫において同定された¹⁹⁾。その後、EWSR1-ETSが検出されない小円形細胞肉腫でCIC-DUX4の報告が相次ぐとともに、Ewing肉腫よりも予後不良な独立した疾患として認知されるに至っている²⁰⁾。CIC/CapicuaはHMGボックス

スを有する転写抑制因子で、MAPKのリン酸化シグナルによって分解されることで標的であるETV1/4/5の転写抑制が解除されて細胞増殖が促進される²¹⁾。DUX4との融合によりCICは転写抑制因子から活性化因子へと転換し、本来のがん抑制遺伝子のがん遺伝子へと180度変化してしまう。このことが、CIC-DUX4の強力な発がん活性化のバックボーンとなっていると考えられる。モデル化によりCIC-DUX4とEWSR1-FLI1の標的遺伝子の大きな差異が明らかになり、鑑別に有用なバイオマーカーの同定や*in vivo*において有効な治療薬の情報が得られた¹⁴⁾。

4) 滑膜肉腫

滑膜肉腫も発生母地の不明な肉腫で、名称が示す滑膜との関連はない。上皮様構造と肉腫様構造からなる二相性構造が特徴で、SWI/SNF複合体の構成成分であるSS18とSSXファミリー遺伝子との融合が必発である⁴⁾。SS18-SSX1の発現によって二相性構造を示す肉腫の発生が観察され、滑膜肉腫におけるSWI/SNF複合体の機能異常が

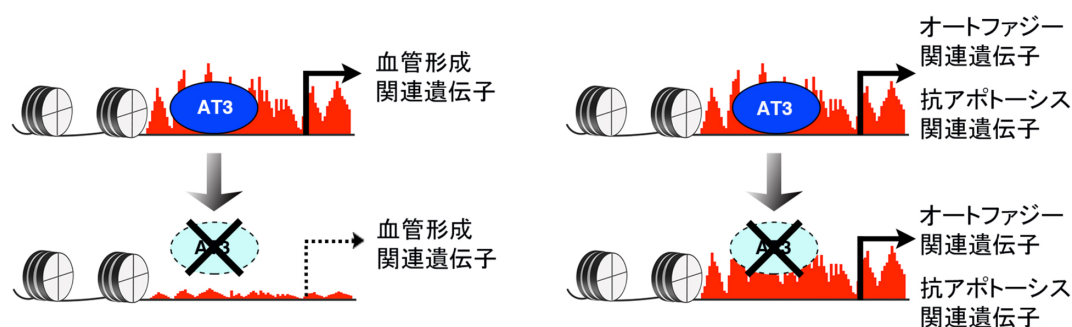


図2 ASPSCR1-TFE3の消失とスーパーエンハンサーの変動

血管形成に関連する遺伝子を支配するスーパーエンハンサーはASPSCR1-TFE3 (AT3) の発現消失に伴い失われる(左)。これに対して、オートファジーや抗アポトーシスに関連する遺伝子を支配するスーパーエンハンサーは、AT3の有無にかかわらず存在し続ける(右)。

誘導すると考えられているSox2や、SS18-SSX1とTLE1/ATF2との相互作用により誘導されるEGR1の発現抑制も再現された¹⁵⁾。レトロウイルスを用いた遺伝子発現系の利点として、レトロウイルスタギングによりSS18-SSX1の協調遺伝子を同定できることがあげられる。レトロウイルスの共通挿入部位として同定されたのはDnm3のイントロンであるが、ここには二つのマイクロRNAを含むlncRNA Dnm3osが存在する。SS18-SSX1とともに発現させると、マイクロRNAのmiR-214の発現がSS18-SSX1による滑膜肉腫の発症を有意に促進させることがわかり、協調遺伝子であることが証明された。miR-214の役割には不明点が多いが、滑膜肉腫における高発現は不良な予後と関連し、肉腫細胞におけるIL-8等のサイトカインの発現を誘導して腫瘍微小環境を改変していることが示唆された¹⁵⁾。

4. 融合遺伝子とスーパーエンハンサーの相関

単一の融合遺伝子の導入でなぜこうまでも忠実に肉腫が再現されてしまうのか。融合遺伝子一つの違いでなぜ表現型が劇的に異なるのか。Ewing肉腫患者症例では付加的な遺伝子変異は非常に少なく、最も頻度の高いSTAG2の変異でも全体の15～17%である^{22, 23)}。STAG2の変異はEwing肉腫の基本形態には影響を与えないし、我々がモデルで観察したmiR-214の発現亢進も滑膜肉腫の表現型に与える影響は本質的なものではない。したがって、融合遺伝子以外に腫瘍の性質を左右する遺伝学的な変化はなさそうにみえる。

Ewing肉腫におけるEWSR1-FLI1の例でも示されるように、融合遺伝子産物が肉腫を誘導する転写因子として機能するには特殊なcell-of-originを必要とする。このことは、各融合遺伝子の機能発揮に好都合なクロマチン構造がcell-of-originには備わっていることを示唆している。我々は、肉腫に特徴的なクロマチン構造としてスーパーエン

ハンサーに注目している。スーパーエンハンサーは、細胞の分化系統や細胞のアイデンティティを規定する、すなわち細胞の個性を決定するcis因子で、がんの特徴的な遺伝子経路の制御にも深く関わっている²⁴⁾。スーパーエンハンサーは転写因子複合体とともに、しばしば中核制御回路(core regulatory circuitry)と呼ばれる遺伝子制御回路を形成している²⁵⁾が、肉腫における融合遺伝子も関与している可能性が高い。事実、Ewing肉腫や胞巣状軟部肉腫では、それぞれEWSR1-FLI1やASPSCR1-TFE3がしばしばスーパーエンハンサーに結合している。

我々はマウス胞巣状軟部肉腫から樹立した細胞株において、継代中にASPSCR1-TFE3の発現がしばしば消失する現象を見いだした。ASPSCR1-TFE3の発現消失による細胞増殖や細胞形態に大きな変化は認められず、*in vitro*における腫瘍細胞の維持にはASPSCR1-TFE3は不要と考えられた。ところが、ASPSCR1-TFE3の発現が消失した細胞は*in vivo*での腫瘍形成能を失っていた。ASPSCR1-TFE3の発現が消失すると、血管形成に関連するスーパーエンハンサーが消失し、血管形成関連遺伝子の発現が低下していた(図2)。このことは、胞巣状軟部肉腫において、ASPSCR1-TFE3がスーパーエンハンサーの維持にダイナミックに関与している可能性を示唆するものである。当然のことながら、血管形成関連遺伝子の発現に関わるスーパーエンハンサーは*in vitro*における腫瘍細胞の生存には寄与しないので、ASPSCR1-TFE3の発がん作用の重要な部分は*in vivo*における腫瘍形成に関わっていることが示唆される。

5. 今後の展望

スーパーエンハンサーは、しばしばがん細胞の増殖を正に制御することから、治療標的として有望である。具体的にはスーパーエンハンサーに豊富に存在するBRD4や

CDK7/8を標的とした阻害薬が使用される。遺伝子変異の少ない小児がんである神経芽細胞腫やT細胞性急性リンパ性白血病ではCDK7の阻害剤であるTHZ1による治療が奏功している²⁵⁾。骨軟部肉腫の一種である悪性の仙骨脊索腫では、Brachyuryの周囲におけるスーパーエンハンサーとその発現亢進が腫瘍増殖に深く関与しているが、THZ1の投与でこのスーパーエンハンサーが阻害されて顕著な増殖抑制効果が示されている²⁶⁾。我々の胞巣状軟部肉腫モデルにおいても、BETファミリータンパク質の阻害剤であるJQ1処理により腫瘍の血管形成が阻害され、このことはスーパーエンハンサーに支配される遺伝子の発現抑制と相関していた。スーパーエンハンサーを標的とする治療は、まさにがんの個性を狙った治療ともいえるので、いまだ治療薬が未開発である難治性のがんや骨軟部肉腫に代表される希少がんの治療法として検討されるべき手段と考える。

文 献

- 1) Sakai, E., Nakayama, M., Oshima, H., Kouyama, Y., Niida, A., Fujii, S., Ochiai, A., Nakayama, K.I., Mimori, K., Suzuki, Y., et al. (2018) Combined mutation of *Apc*, *Kras*, and *Tgfr2* effectively drives metastasis of intestinal cancer. *Cancer Res.*, **78**, 1334–1346.
- 2) Lawrence, M.S., Stojanov, P., Polak, P., Kryukov, G.V., Cibulskis, K., Sivachenko, A., Carter, S.L., Stewart, C., Mermel, C.H., Roberts, S.A., et al. (2013) Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*, **499**, 214–218.
- 3) Jones, D.T.W., Banito, A., Grunewald, T.G.P., Haber, M., Jager, N., Kool, M., Milde, T., Molenaar, J.J., Nabbi, A., Pugh, T.J., et al. (2019) Molecular characteristics and therapeutic vulnerabilities across paediatric solid tumours. *Nat. Rev. Cancer*, **19**, 420–438.
- 4) WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020) WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Soft Tissue and Bone Tumours, pp. 1–499, World Health Organization, Geneva.
- 5) Haldar, M., Hancock, J.D., Coffin, C.M., Lessnick, S.L., & Capecchi, M.R. (2007) A conditional mouse model of synovial sarcoma: insights into a myogenic origin. *Cancer Cell*, **11**, 375–388.
- 6) Straessler, K.M., Jones, K.B., Hu, H., Jin, H., van de Rijn, M., & Capecchi, M.R. (2013) Modeling clear cell sarcomagenesis in the mouse: Cell of origin differentiation state impacts tumor characteristics. *Cancer Cell*, **23**, 215–227.
- 7) Yamada, K., Ohno, T., Aoki, H., Semi, K., Watanabe, A., Moritake, H., Shiozawa, S., Kunisada, T., Kobayashi, Y., Toguchida, J., et al. (2013) EWS/ATF1 expression induces sarcomas from neural crest-derived cells in mice. *J. Clin. Invest.*, **123**, 600–610.
- 8) Goodwin, M.L., Jin, H., Straessler, K., Smith-Fry, K., Zhu, J.F., Monument, M.J., Grossmann, A., Randall, R.L., Capecchi, M.R., & Jones, K.B. (2014) Modeling alveolar soft part sarcomagenesis in the mouse: A role for lactate in the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, **26**, 851–862.
- 9) Delattre, O., Zucman, J., Plougastel, B., Desmaze, C., Melot, T., Peter, M., Kovar, H., Joubert, I., de Jong, P., Rouleau, G., et al. (1992) Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature*, **359**, 162–165.
- 10) Minas, T.Z., Surdez, D., Tahereh, J., Tanaka, M., Howarth, M., Kang, H.J., Han, J., Han, Z.Y., Sax, B., Kream, B.E., et al. (2016) Combined experience of six independent laboratories attempting to create an Ewing sarcoma mouse model. *Oncotarget*, **8**, 34141–34163.
- 11) Tanaka, M., Yamazaki, Y., Kanno, Y., Igarashi, K., Aisaki, K., Kanno, J., & Nakamura, T. (2014) Ewing's sarcoma precursors are highly enriched in embryonic osteochondrogenic progenitors. *J. Clin. Invest.*, **121**, 3061–3074.
- 12) Pear, W.S., Miller, J.P., Xu, L., Pui, J.C., Soffer, B., Quackenbush, R.C., Pendergast, A.M., Bronson, R., Aster, J.C., Scott, M.L., et al. (1998) Efficient and rapid induction of a chronic myelogenous leukemia-like myeloproliferative disease in mice receiving P210 bcr/abl-transduced bone marrow. *Blood*, **92**, 3780–3792.
- 13) Tanaka, M., Homme, M., Yamazaki, Y., Shimizu, R., Takazawa, Y., & Nakamura, T. (2017) Modeling alveolar soft part sarcoma unveils novel mechanisms of metastasis. *Cancer Res.*, **77**, 897–904.
- 14) Yoshimoto, T., Tanaka, M., Homme, M., Yamazaki, Y., Takazawa, Y., Antonescu, C.R., & Nakamura, T. (2017) *CIC-DUX4* induces small round cell sarcomas distinct from ewing sarcoma. *Cancer Res.*, **77**, 2927–2937.
- 15) Tanaka, M., Homme, M., Yamazaki, Y., Ae, K., Matsumoto, S., Subramanian, S., & Nakamura, T. (2020) Cooperation between SS18-SSX1 and miR-214 in synovial sarcoma development and progression. *Cancers (Basel)*, **12**, 324.
- 16) Shimizu, R., Tanaka, M., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Yamazaki, Y., Homme, M., Kitagawa, Y., & Nakamura, T. (2018) EWS-FLI1 regulates a transcriptional program in cooperation with Foxq1 in mouse Ewing sarcoma. *Cancer Sci.*, **109**, 2907–2918.
- 17) Boulay, G., Volorio, A., Iyer, S., Broye, L.C., Stamenkovic, I., Riggi, N., & Rivera, M.N. (2018) Epigenome editing of microsatellite repeats defines tumor-specific enhancer functions and dependencies. *Genes Dev.*, **32**, 1008–1019.
- 18) Grunewald, T.G., Bernard, V., Gilardi-Hebenstreit, P., Raynal, V., Surdez, D., Aynaud, M.M., Mirabeau, O., Cidre-Aranaz, F., Tirode, F., Zaidi, S., et al. (2015) Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. *Nat. Genet.*, **47**, 1073–1078.
- 19) Kawamura-Saito, M., Yamazaki, Y., Kaneko, K., Kawaguchi, N., Kanda, H., Mukai, H., Gotoh, T., Motoi, T., Fukayama, M., Aburatani, H., et al. (2006) Fusion between CIC and DUX4 up-regulates PEA3 family genes in Ewing-like sarcomas with t(4;19)(q35;q13) translocation. *Hum. Mol. Genet.*, **15**, 2125–2137.
- 20) Italiano, A., Sung, Y.S., Zhang, L., Singer, S., Maki, R.G., Coudre, J.M., & Antonescu, C.R. (2012) High prevalence of CIC fusion with double-homeobox (DUX4) transcription factors in EWSR1-negative undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer*, **51**, 207–218.
- 21) Tanaka, M., Yoshimoto, T., & Nakamura, T. (2017) A double-edged sword: The world according to Capicua in cancer. *Cancer Sci.*, **108**, 2319–2325.
- 22) Crompton, B.D., Stewart, C., Taylor-Weiner, A., Alexe, G., Ku-

- rek, K.C., Calicchio, M.L., Kiezun, A., Carter, S.L., Shukla, S.A., Mehta, S.S., et al. (2014) The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov.*, **4**, 1326–1341.
- 23) Tirode, F., Surdez, D., Ma, X., Parker, M., Le Deley, M.C., Bahrami, A., Zhang, Z., Lapouble, E., Grossetete-Lalami, S., Rusch, M., et al.; St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project and the International Cancer Genome Consortium (2014) Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. *Cancer Discov.*, **4**, 1342–1353.
- 24) Whyte, W.A., Orlando, D.A., Hnisz, D., Abraham, B.J., Lin, C.Y., Kagey, M.H., Rahl, P.B., Leem, T.I., & Young, R.A. (2013) Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell*, **153**, 307–319.
- 25) Kwiatkowski, N., Zhang, T., Rahl, P.B., Abraham, B.J., Reddy, J., Ficarro, S.B., Dastur, A., Amzallag, A., Ramaswamy, S., Tessar, B., et al. (2014) Targeting transcription regulation in cancer with a covalent CDK7 inhibitor. *Nature*, **511**, 616–620.
- 26) Sharifnia, T., Wawer, M.J., Chen, T., Huang, Q.Y., Weir, B.A., Sizemore, A., Lawlor, M.A., Goodale, A., Cowley, G.S., Vazquez, F., et al. (2019) Small-molecule targeting of brachyury transcription factor addiction in chordoma. *Nat. Med.*, **25**, 292–300.

著者寸描

●田中 美和 (たなか みわ)



公益財団法人がん研究会がん研究所発がん研究部研究員。医学博士。

■略歴 愛知県に生る。2002年名古屋大学大学院医学研究科博士課程修了。名古屋大学医学部法医学講座、名古屋大学医学部腫瘍生物学講座、朝日大学歯学部口腔病理学講座を経て06年よりがん研究会がん研究所発がん研究部博士研究員、14年より現職。

■研究テーマと抱負 融合遺伝子陽性骨軟部肉腫の発症機構の解明。現在は骨軟部肉腫モデルの開発と、融合遺伝子とスーパーエンハンサーの密接な相互作用の解明に取り組んでいる。

■趣味 園芸、スポーツ観戦。

●中村 卓郎 (なかむら たくろう)



公益財団法人がん研究会がん研究所副所長。医学博士。

■略歴 1956年北海道に生る。81年東京医科歯科大学医学部卒業。85年同大学院修了。東京医科歯科大学医学部病理学講座、虎の門病院病理部、東京大学医学部病理学講座、米国国立がん研究所等を経て2012年より現職。

■研究テーマと抱負 白血病と肉腫を主な対象として発がん機構の研究を続けてきた。腫瘍細胞の起源とがん遺伝子の相互関係の解明を目指している。

■ウェブサイト <https://www.jfcr.or.jp/laboratory/department/carcinogenesis/index.html>

■趣味 音楽鑑賞、読書、自然観察、ワインなど。