

Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas

Wu G, Broniscer A, McEachron TA, Lu C, Paugh BS, Becksfort J, Qu C, Ding L, Huether R, Parker M, Zhang J, Gajjar A, Dyer MA, Mullighan CG, Gilbertson RJ, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR, Ellison DW, Zhang J, Baker SJ; St. Jude Children's Research Hospital-Washington University Pediatric Cancer Genome Project

Nat Genet 44 : 251-253, 2012,
doi : 10. 1038/ng. 1102.

Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) は脳幹部(橋, 中脳, 延髄) 内部に発生する予後不良の小児腫瘍である。本論文は次世代シーケンサーを用いて DIPG における変異遺伝子を同定し, 分子学的発生機序の解明を行うことを目的としている。

まず discovery cohort として DIPG の患者 7 例の腫瘍検体

DNA と同患者の生殖細胞 DNA をコントロールとして whole genome sequencing (WGS) を行い, 変異遺伝子を同定した。次にそれを検証する validation cohort として上記 7 例の他に 43 例を加えた計 50 例の DIPG と non-brainstem pediatric glioblastoma (non-BS-PGs) 36 例について Sanger sequencing を行った。

結果としてヒストン蛋白である H3F3A の変異 (c. 83A>T) が DIPG30 例 (60%), non-BS-PGs7 例 (19%) に, HIST1H3B の変異 (c. 83A>T) が DIPG9 例 (18%), non-BS-PGs1 例 (3%) に認められた。

【コメント】ヒストンは 146bp の DNA を巻き付ける 4 量体の蛋白質でアセチル化, メチル化, リン酸化, ユビキチン化, SUMO などの修飾を受け, 遺伝子の発現を調節するエピジェネティクスの 1 機構を担う。Histone3 はそのうちの 1 つで, その Lys27 と Gly34 は Histone3 の N 末端 tail に存在し, それらの変異はスクレオソームの構造や機能に影響を与える。Histone3 のメチル化酵素の変異が急性白血病や転移性前立腺癌などで報告されており, Histone3 と発癌との関わりも示唆されている。本論文はグリオーマとエピジェネティクスの関わり, さらには小児と成人でのグリオーマの発生機序の違いを示唆するという点で興味深い。

(柴尾俊輔 慶應義塾大学脳神経外科)

Rates and predictors of long term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery : a systematic review and meta-analysis

Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, Shih TT, Chang EF

J Neurosurg 116 : 1042-1048, 2012

FLE (frontal lobe epilepsy) は TLE (temporal lobe epilepsy) に次ぐ 2 番目に多い部分てんかん発作であり, 多くは難治性である。FLE における様々な study があるが結果にはばらつきがある。今回は systematic review および meta 解析を行い FLE の予後に関しての検討を行った。1990 年 1 月~2010 年 12 月の 975 文献の中で①難治性 FLE に対し切除術後に予後に関し検討を行った前向き/後ろ向き研究, 臨床研究, ② Engel 分類あるいは directorycomparable classification scheme を用いて予後の評価を行った研究, ③最終 follow up で少なくとも患者 10 人を有している研究を対象とし, follow up が平均 48 カ月以内のもの, lobectomy 以外の手術 (迷走神経刺激術や生検術), 症例報告は除外とした。年齢 (18 歳以上/以下), 性別, てんかんの原因, 発症

期間, 頻度, 発作型 (部分発作 vs 二次性全般化), 術前 MRI および PET 所見, 発作中および平常時の EEG 所見, video EEG monitoring, 術前 intracranial EEG, 術中 ECoG の使用, 切除側と部位, gross total removal (GTR) vs subtotal removal (STR) という評価項目にて meta 解析を行った。結果として術後発作を起こさなかった群は 45.1%, 起こした群は 54.9% であり, 腫瘍や皮質形成異常などの器質病変を有する患者, 外傷後の患者は予後良好であり, 感染後, 医原性や特発性の患者は予後不良, 二次性全般化を有さない患者は予後良好, 術前 MRI で異常のある患者は予後良好, partial frontal lobectomy を行った患者は extensive lobectomy を行った患者と比較し予後良好, GTR は STR と比較し予後良好, 年齢, 男女, 左右, EEG の結果では有意差なし, てんかんの持続時間や頻度は関連性なしという結果であった。Long-term seizure freedom の予測因子としては lesional epilepsy origin, abnormal preoperative MRI, localized frontal lobe resection の 3 つが考えられ, EEG や ECoG の関連性は controversial でありさらなる study が必要である。また lesional origin がある場合において, GTR は明らかに予後を改善するため, eloquent area に origin がある場合でも切除可能な範囲で GTR を目指すべきである。難治性 FLE の病態をより深く理解するための方法が必要とされており, 予後をさらに改善することが望まれる。

(林 佐衣子 慶應義塾大学脳神経外科)