

Disruption of wild type IDH1 suppresses D-2-hydroxyglutarate production in IDH1-mutated gliomas

Jin G, Reitman ZJ, Duncan CG, Spasojevic I, Gooden DM, Rasheed BA, Yang R, Lopez GY, He Y, McLendon RE, Bigner DD, Yan H

Cancer Res 73 : 496-501, 2013

神経膠腫では細胞質に存在する IDH1 において Arg132 の点変異がしばしば発生し、同変異による IDH1 の新規酵素活性の獲得により“oncometabolite = 発癌代謝産物”として D-2HG が細胞内に貯留する。癌発生では、通常、変異型 IDH1 に対して野生型 IDH1 が対立遺伝子として保持されていることが多いが、本研究で WHO grade III 退形成性星細胞腫から WHO grade IV 膠芽腫へと悪性化をたどる過程で、変異型 IDH1 は保持されたまま、対立遺伝子である野生型 IDH1 が欠失した 2 症例を同定している。野生型

IDH1 を欠失している膠芽腫では野生型 IDH1 を保持しているものと比較して、細胞内 D-2HG は 1/14 に低下していた。D-2HG 産生における野生型 IDH1 の役割を明らかにするために、退形成性星細胞腫より変異型 IDH1 を保持した星細胞腫細胞株 (IDH1-mutated astrocytoma cell line : IMA) を樹立した。IMA の野生型 IDH1 を破壊すると細胞内 D-2HG 濃度は 1/87 低下し、この状態に野生型 IDH1 を導入すると、再度 D-2HG の細胞内濃度は上昇した。これらの結果から、D-2HG 産生には変異型と野生型 IDH1 の両方が必要であることが示唆された。

【コメント】 IDH1 の変異により oncometabolite として D-2HG が細胞内に貯留することはよく知られた事実であり、創薬ターゲットや MRS などによる IDH1 変異の画像化における key molecule である。この研究では、対立遺伝子として存在している野生型 IDH1 に着目し、エレガントな実験系を用いて、細胞内の D-2HG 産生には野生型と変異型 IDH1 の両方が必要であることを証明している。神経膠腫発生における IDH1 変異の生物学的役割を理解する上で、これまで見過ごされてきた重要な知見であると考えられる。

(木下 学 大阪大学脳神経外科)

High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia

Collinger JL, Wodlinger B, Downey JE, Wang W, Tyler-Kabara EC, Weber DJ, McMorland AJ, Velliste M, Boninger ML, Schwartz AB

Lancet 381 : 557-564, 2013

脳信号をリアルタイムに解読し、脳信号だけでロボットやコンピューターカーソルを制御する brain-machine interface (BMI) 技術は、脊髄損傷や脳卒中などで四肢麻痺となった患者の運動機能再建や意思疎通補助に臨床応用されることが期待されている。特に、脳に直接針電極を刺入して脳信号を計測する方法は、高い精度の脳情報が得られるため、複雑なロボット制御も可能であることが動物実験で示されている。しかし、長期間の重度運動機能障害がある患者でも、同様に脳信号だけでロボットを制御できるかは明らかでなかった。本研究では、発症後 13 年経過し、上肢 MMT が 0 にもかかわらず大脳皮質に病変がない spinocerebellar

degeneration の 52 歳女性がボランティアとして研究に参加し、一次運動野に剣山状電極 (96 極×2) を留置され、13 週間にわたって BMI によるロボット制御を行った。ロボットは 7 自由度を持つ高性能な義手であったが、被験者はトレーニング 2 日目から、脳活動だけで義手を制御し 3 次元中の任意の場所へ移動させることができた。13 週間のトレーニング後には自然な義手動作が可能になり、義手で目的の物に手を伸ばし、物の形に合わせて義手を開閉させ、掴んだ物を任意の場所に移動することができた。また、脳卒中後の上肢機能評価などに用いる action research arm test にて BMI で制御した義手動作を評価すると、脳信号により義手を操作することで、臨床上有意味な QOL 改善が期待できることが示された。

【コメント】 侵襲的 BMI が重度運動機能障害患者の QOL を改善できることを示した結果であり、BMI の臨床応用において重要な成果である。著者らも述べているが、今後は埋め込み型の脳信号計測装置、感覚フィードバック、functional electrical stimulation (FES) の併用などにより BMI 技術が臨床的に価値のある治療方法となることが期待される。

(柳澤琢史 大阪大学脳神経外科)