

# Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma

Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, Pfaff E, Tönjes M, Sill M, Bender S, et al

Cancer Cell 22 : 425-437, 2012

小児の glioblastoma (GBM) は成人の GBM と比べて発生母地や治療反応性、予後などに違いがあることが以前より指摘されてきた。近年、小児 GBM におけるゲノム解析の課程で、ヒストン H3.3 をコードする H3F3A 遺伝子の中に体細胞突然変異が多発することが発見され、その異常は K27 と G34 の 2 つの変異に集中していることが示された。

筆者らはこの研究で、59 例の小児 GBM コホートと 151 例の成人の GBM 症例を用いて、8,000 の DNA メチレーションプロブを使いゲノムワイドなメチル化の状態を 6 つのクラスター [IDH, K27, G34, RTK I (PDGFRA),

mesenchymal, RTK II (Classic)] に分類した。H3F3A に起こる K27 と G34 の 2 つの変異、IDH1 変異は互いに排他的な分布を示していた。IDH1 群は他の群と比較して有意に全体的な高メチル化を呈していたが、G34 群では全体的に染色体末端での低メチル化が顕著であった。GBM でよく知られている PDGFRA や EGFR の増幅、CDKN2A の欠失、7 番染色体の増加、10 番染色体の喪失は、IDH, K27, G34 群では、ほとんど認めなかった。また、K27 群の腫瘍発生母地は、視床や脳幹部、脊髄と正中に多く、G34 群などは、主に大脳半球に分布しており、解剖学的な見地からも異なる系統の腫瘍であることが示された。また、これらの違いが OLIG2 (グリア細胞分化) や FOXP1 (神経細胞分化) といった細胞分化制御に関わる転写因子の発現様式によっても説明可能であることを証明した。

【コメント】先に報告された遺伝子発現異常を基にする TCGA の subclassification に加え、今回のような DNA のメチル化に視点を当てた epigenetic な subgrouping が、すべての年齢層に応用でき、腫瘍発生起源に関係し、予後を見えるバイオマーカーを提供することで、GBM における分子遺伝学的診断がますます現実味を帯びて来ていると言える。また、この分野でのさらなる基礎的な研究が進むことにより、特に予後不良な小児や若年成人の GBM に対する新規治療法の開発につながるものが切に望まれる。

(香川尚己 大阪大学脳神経外科)

# Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications

Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hessekamp H, Navarro SM, Meier N, et al ; EARLYSTIM Study Group

N Engl J Med 368 : 610-622, 2013

視床下核刺激術 (STN-DBS) は、薬剤でコントロール困難な運動合併症 (motor fluctuation や peak-dose dyskinesia) をもつ進行期パーキンソン病に対して適応されることが多い。STN-DBS により、レボドパ投与量の減量が可能となることで上記症状を改善させ、患者の QOL を高めることが報告されている。しかし現在の適応条件ではパーキンソン病発症後、STN-DBS が施行されるまでに 11~13 年程度が経過していることが一般的で、それまでに患者の QOL や社会生活が著しく障害されていることが多い。そこで、本研究では、STN-DBS が早期パーキンソン病患者の QOL の改善に有効であるかについて検討している。2006~2009 年の期間に早期の運動合併症を有するパーキンソン病患者 251 名 (平均 52 歳、平均有病期間 7.5 年) を対象として、「STN-DBS + 薬物療法併用群 124 名」と「薬物療法単独群

127 名」の 2 群に無作為に割り付け評価している。主要評価項目として QOL を表す PDQ-39 スコアでは、baseline と比較して 2 年後のスコア変化で、STN-DBS 併用群において有意な改善を認めた ( $p=0.002$ )。また、運動機能スコア (UPDRS III,  $p<0.001$ ) や ADL スコア (UPDRS II,  $p<0.001$ )、ドーパ依存性合併症 (UPDRS IV,  $p<0.001$ ) の項目においても STN-DBS 併用群において有意な改善を認めた。この結果から STN-DBS は早期の運動合併症をもつパーキンソン病患者において、有意に QOL の改善をもたらす可能性が示された。

【コメント】パーキンソン病治療ガイドラインにおける DBS の位置づけとしては、進行期で抗パーキンソン病薬による運動合併症のコントロールが困難な症例に対して適応とされているが、病期の後半ではドーパ反応性もしばしば低下していることも多い。それゆえ、ドーパ反応性がより高い期間中に STN-DBS を施行することで早期の運動合併症を有するパーキンソン病患者の QOL をより高く保つことができることが示唆され、運動合併症の出現早期での STN-DBS も治療の選択肢の 1 つとして考慮される。しかし、早期から STN-DBS を適応することによる長期成績はいまだ明らかではなく、また最近では運動合併症の改善を目的として Duo-dopa など新たな薬剤も開発されている。今後も早期からの STN-DBS の適応に関しては、慎重かつ適切に判断する必要がある。

(圓尾知之 大阪大学脳神経外科)