

Tissue-selective effects of nucleolar stress and rDNA damage in developmental disorders

Calo E, Gu B, Bowen ME, Aryan F, Zalc A, et al

Nature 554 (7690) : 112-117, 2018

Treacher Collins 症候群 (TCS) は TCOF1, もしくは POLR1D, POLR1C のヘテロ接合体変異によって引き起こされる, 頭蓋顔面形成不全症候群である. 第 1, 2 咽頭弓の形成不全によって, 下顎短小症, 頬骨形成不全, 伝音難聴などが起きる. Calo らは, TCOF1 の変異により, 核小体たんぱく質である DDX21 の障害が神経堤細胞でのみ起こることによって, TCS を引き起こすことを発見した.

DDX21 は核小体でリボソーム RNA の合成やプロセシングに関わる一方で, 核形質ではリボソームたんぱく質の翻訳制御に関わっている. アフリカツメガエルで TCOF1 と DDX21 をそれぞれノックダウンしたところ, 両者とも第 1, 2 咽頭弓からできる下顎骨と舌骨の形成不全を認めた. マウスの ES 細胞で CRISPR-Cas9 を用いて TCOF1 をノックアウトしたところ, ES 細胞では DDX21 の核形質への移動は認めなかったが, 頭蓋神経堤細胞 (cNCC) まで分化させたところ, DDX21 の核形質への移動を認めた. またがん抑制遺伝子である p53 のアクチベーターで野生型の cNCC を処理したところ, TCOF1 のノックアウトと同様に DDX21 の核形質への移動を認めた. cNCC の p53 への感受性を調べるため, cNCC, ES 細胞から作製した心筋細胞, 上皮細胞, 平滑筋細胞に p53 アクチベーター処理を行ったところ, cNCC でだけアポトーシスする細胞の割合が有意に上昇し, アポトーシスは TCOF1 の 1 アレル欠失により悪化した. p53 アクチベーター処理を行った野生型 cNCC に DDX21 を過剰発現させると, アポトーシスは減少した. 同様に DDX21 の過剰発現は, TCOF1 欠損アフリカツメガエルの下顎骨と舌骨の形成不全もレスキューした. 以上より, TCS では DDX21 を介した p53 活性化が関わっていることが示された.

【コメント】 TCS を脳神経外科で扱うことは少ないが, 顔面の一部に形成不全を起こすという点で頭蓋縫合早期癒合症と似ている. 症候群性頭蓋縫合癒合症の代表格である Crouzon 症候群や Apert 症候群では FGFR2 の変異が認められ, 冠状縫合とラムダ縫合の早期癒合が起きる. なぜ一部の縫合のみ早期癒合が起きるのかは不明であるが, 今回紹介した研究は, 細胞特異的なメカニズムで異常が起きることを示しており, 頭蓋縫合早期癒合症でも同様の縫合特異的なメカニズムが存在すると思われる. 今後の研究により症候群性頭蓋縫合癒合症の病態解明が進むことを期待する.

The landscape of genomic alterations across childhood cancers

Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, Johann PD, et al

Nature 555 (7696) : 321-327, 2018

小児がんの治療率はおよそ 80% まで上昇したが, 依然として小児期死亡の原因の多くを占める. また治療の期間が長く, 手術, 化学放射線療法の繰り返しが必要とされ, それによる精神障害や臓器障害, 二次発がんが懸念される. 本研究は, より副作用が少なく効果的な治療法の探索を目的として, 包括的に腫瘍の遺伝子異常を調べたものである. 本研究の対象は 95% が 18 歳以下で, 5% が 18~25 歳まで (小児から young adult) の 961 腫瘍であった. 初発例が 879 例, 再発もしくは二次発がんが 82 例であった. なかでも脳腫瘍が多く, pilocytic astrocytoma 105 例, ependymoma 70 例, medulloblastoma WNT 型 21 例・SHH 型 42 例・group 3 60 例・group 4 107 例, high grade glioma K27wt 67 例・K27M 57 例, ATRT 19 例, ETMR 11 例の計 559 腫瘍が含まれていた. 本稿では脳腫瘍の結果に特化して述べる.

腫瘍の遺伝子変異は年齢に比例して増加しており, 成人に比べると全体的に変異の割合は少なかった. 1 塩基変異や短塩基の挿入, 欠失が 10 個/Mb 以上ある hypermutation は, high grade glioma のうち, ヒストン 3.3 もしくは 3.1 の K27 に変異がない (野生型) のものに多くみられ, MSH6 または PMS2 といった DNA のミスマッチリペア遺伝子に両アレルの germline mutation を認めた. これらのミスマッチリペア遺伝子の障害には, 免疫チェックポイント阻害薬が効く可能性がある. また, 今回みられた変異がどのように形成されたかを, COSMIC database に登録されている今まで報告された signature と比較したところ, 新しい signature が発見され, それは ATRT と ependymoma 1 例にみられた. pilocytic astrocytoma の多くは signature 16 と関連していた. 本研究では 59 個の遺伝子に対して, 453 個の potentially druggable events (PDEs) が認められた. これは初発小児がんの 52% であった.

【コメント】 現在, 小児の脳幹 glioma (かつての DIPG) に対する生検の是非が議論されている. 日本においては, 現時点では生検を行っても, 行わなくても, その後の治療に影響がないため, 生検を行わないという意見が一般的だろう. しかし今後, このような遺伝子検索が日常診療でも行われるようになれば, 生検の必要性も出てくるかもしれない. 免疫チェックポイント阻害薬など特異的な治療ができるようになれば, 小児がん治療患者の発達や QOL の改善にもつながると考えられる.