

図説脳神経外科

(第 153 回)

IDH遺伝子変異による腫瘍形成

坂元 顕久、比嘉 那優大、米澤 大、内田 裕之、吉本 幸司
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経外科学

【はじめに】

2016年に世界保健機構(WHO)による脳腫瘍病理分類が改訂された¹⁾。この改訂により、グリオーマの診断は従来の組織形態学的な診断に加えて、遺伝子・分子情報が求められることとなり、脳腫瘍分類に本格的な分子分類の時代が到来した。この改訂に従い、多くのグリオーマの発生段階において共通にみられるイソクエン酸脱水素酵素(IDH)の変異を

確認することが、グリオーマ診断のスタートラインとなった。しかし、IDHは主にクエン酸回路を構成するエネルギー代謝酵素であり、増殖シグナルや細胞周期に直接関わるその他の遺伝子変異に対して異質な存在に映る。そこで本稿では、代謝酵素であるIDHの変異が、どのように腫瘍形成に関わっているかについて概説する。

【IDH遺伝子変異と遺伝子発現の変化】

一個体を構成する全ての細胞は一つの受精卵から分裂・増殖したものであり、同じ遺伝子情報を所有している。しかし、分化に伴い“使う遺伝子”と“使わない遺伝子”を使い分けることで、神経・筋・肝臓などといった、形態的にも機能的にも全く異なる細胞に変貌を遂げる。この

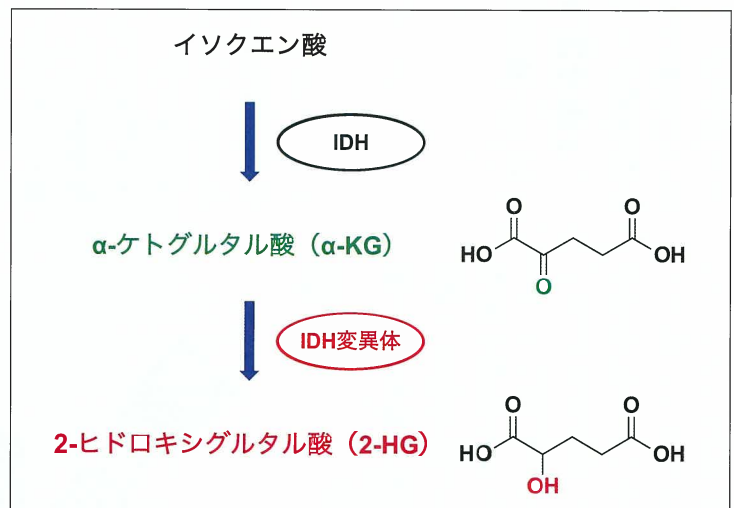


図1. IDHとIDH変異体による代謝反応

遺伝子の使い分けが行われる際に、DNAのメチル化やヒストンのメチル化といった“しるし(エピジェネティック・マーク)”が遺伝子周囲に付けられることで、その分別がなされる。DNAやヒストンをメチル化する酵素があるように、メチル化を外す酵素(脱メチル化酵素)も存在する。そして、これらの脱メチル化酵素のほとんどが、その触媒反応にα-ケトグルタル酸(α-KG)を補因子として必要とする。

本来、IDHはイソクエン酸からα-KGへの反応を触媒する代謝酵素である。しかし、IDH遺伝子にグリオーマで認める点突然変異(IDH1 R132Hなど)が生じると、イソクエン酸からα-KGへの本来の反応に加えて、更にα-KGから2-ヒドロキシグルタル酸(2-HG)への反応まで進

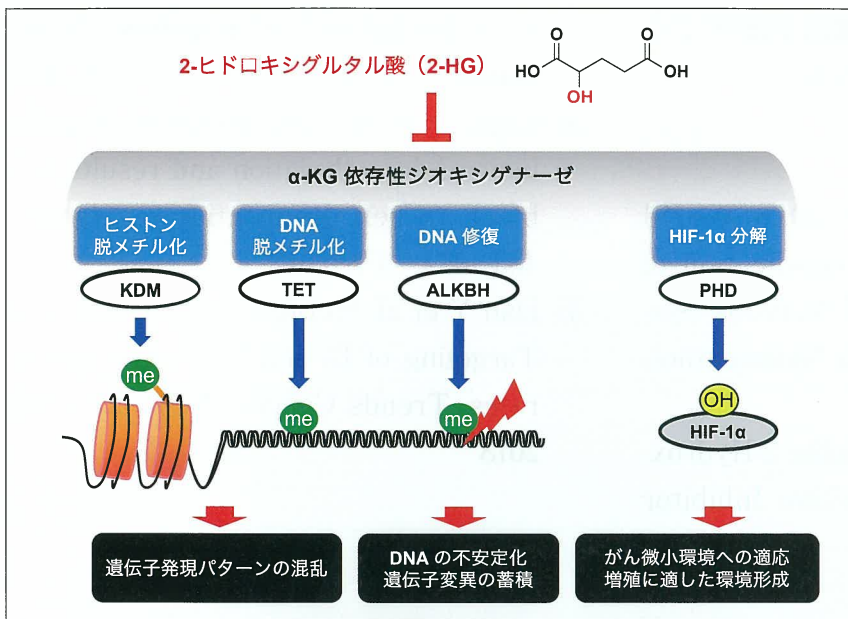


図2. IDH変異体による代謝産物である2-HGはα-KG依存性の酵素反応を阻害する

めてしまう(図1)。このIDH変異体の代謝産物である2-HGは“オンコメタボライト”とも呼ばれており、細胞内であたかも“発がん性物質”の様に作用する。具体的には、2-HGはα-KGを補因子とする様々な生体内の反応を競合的に阻害してしまう²⁾(図2)。先に述べた脱メチル化酵素を例に挙げれば、DNAやヒストンのメチル化を外す反応が阻害されることで、本来は使われない遺伝子が使われる様になったり、使われるべき遺伝子が使えなくなるという様な混乱が生じる。こうした状況は細胞の分化にも影響を及ぼし³⁾、引き続いてその他の腫瘍形成性の突然変異が起こることで細胞はがん化へと進んでいく⁴⁾。

【IDH遺伝子変異が起こす腫瘍形成に関わるその他の反応】

IDH遺伝子変異をもつ細胞内では、DNAの損傷修復に関わる遺伝子がエピジェネティックな変化のため使いにくくなったり、ALKBHというα-KG依存性の分子の酵素活性が阻害されるため⁴⁾、DNAの損傷

が蓄積されやすい。するとDNAは不安定な状態となり、腫瘍形成能を獲得しやすくなる(図2)。

また、がん細胞周囲の微小環境として低酸素があるが、細胞が低酸素環境への適応の過程で生じる解糖系の亢進や血管新生などの生体反応は、細胞増殖にも有利なものである。細胞の低酸素への適応に、低酸素応答性の

転写因子であるHIF-1αという分子が重要な機能を果たしている。このHIF-1αのたんぱく質は通常の酸素分圧下ではPHDという分子によって水酸化を受けた後、常に分解されている。しかし、PHDの反応には酸素を必要とするため低酸素条件ではPHDの活性は阻害され、HIF-1αが安定化し、その機能を発揮する。そして、PHDもまたα-KG依存性であるため⁴⁾、IDH遺伝子変異をもつ細胞内では、通常酸素下でもHIF-1αが安定化し、増殖に適した細胞内環境が誘導される(図2)。

【結語】

IDH遺伝子変異は低悪性度グリオーマの多くで認められており、その病態はIDH変異体から産生される2-HGに依るところが大きい。2-HGは今までのところ明らかな生理的な機能を持っておらず、分子標的として非常に魅力的である。IDH遺伝子変異を標的とした阻害剤の開発が進められており、近い将来、IDH遺

伝子変異を標的とした治療法が臨床でも応用されることが期待される。

【参考文献】

- 1) Louis DN et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary. Acta Neuropathol., 131 : 803–820, 2016
- 2) Wei X et al. Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate Is a Competitive Inhibitor of α -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenases. Cancer Cell, 19 (1) : 17–30, 2011
- 3) Chao L et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. Nature, 483 : 474–478, 2012
- 4) Dan Y et al. Metabolism, Activity, and Targeting of D- and L-2-Hydroxyglutarates. Trends Cancer, 4 (2) : 151–165, 2018

医業経営改善は メディカル・スタッフの確保から！



医師・看護師・准看護師
診療放射線技師・臨床検査技師
理学療法士・作業療法士
など全ての職種が取扱いできます

— 多数の求職登録者あり —

求人登録随時受付中

鹿児島県医師協同組合

医療従事者無料職業紹介所

問合せ先：TEL 099-254-8126