

論文内容の要旨

氏名	寺田智代子
Histopathological and epigenetic changes in myocardium associated with cancer therapy-related cardiac dysfunction (和訳) がん治療に伴う心機能障害における心筋の病理組織学およびエピジェネティックな変化	

論文内容の要旨

【背景・目的】近年がん治療の進歩に伴いがん患者の長期にわたる生存が可能となっている。その一方で薬物治療、特にアントラサイクリン系薬剤や分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤に関連した心機能障害、CTRCD(cancer therapy-related cardiac dysfunction)が報告されつつある。しかしCTRCDの機序や病態、リスク要因は個人差が大きく未だ明らかではない。そこでCTRCDに伴う心筋組織の組織学的・免疫組織学的特徴から病態やリスク要因を明らかにすることを目的として検討を行った。

【方法】CTRCDの心筋生検13例、がんを有する剖検35例、対照例(生検10例、剖検9例)を検討した。組織学的には線維化や核異型、配列の乱れや粗鬆化、先細り・空胞変性を0-4点でスコア化した。免疫組織学的にはp53とH3K27ac(acetylation of lysine 27 on histone H3)を1-4点でスコア化し、陽性細胞割合と掛け合わせてH-score(Histological score)とした。さらに血液検査や心エコー所見、既往歴や生活歴といった臨床情報からCRS(cardiotoxicity risk score)を求め、組織学的所見と併せて検討した。

【結果】CTRCD心筋生検症例では、全ての組織学的変化並びにp53発現を対照例より有意に強く認めた。p53とH3K27acのH-scoreは正の相関を示した。薬剤投与から発症までの期間が短い患者(<4.2years)では、線維化とp53が正の相関を示し、発症が遅い患者(>4.2years)ではCRSとp53が正の相関を示した。生検から1年後、短期群は長期群に比べ有意に駆出率が回復しており、CTRCD群は対照群に比べ全生存予後が有意に悪かった。同様にがんを有する剖検例では対照例と比較して組織学的変化を強く認め、中でも心機能障害を呈した患者ではより高度であった。またp53とH3K27acの発現も増加しており、両者には正の相関を認めた。

【結語】CTRCDをきたした心筋では組織学的な変化及びp53の発現増加を認め、H3K27acを含むエピジェネティックな修飾変化の病態への関与が示唆された。