

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06941

研究課題名（和文）がん薬物療法による心筋障害の病理学的検討

研究課題名（英文）Clinicopathological Study on Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction

研究代表者

畠山 金太（Hatakeyama, Kinta）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：60325735

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：がん治療関連心筋障害（CTRCD）の機序解明のために、がん患者心筋を用いてがん抑制遺伝子p53とヒストン蛋白アセチル化関連因子H3K27Acを検討したところ、抗がん剤および危険因子の障害蓄積によるEpigenetic変化およびp53過剰発現が関連していた（ESC Heart Failure 2022;9:3031-3043）。さらにヒトiPS心筋細胞を用いて、マクロファージフェノタイプ変換やテネイシン発現を検討したところ、心筋細胞と間質線維芽細胞とのクロストークによる間質リモデリングが生じてCTRCDの発症に関与していた（Eur Heart J Open. 2023 ;3:1-12）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん治療の進歩は目ざましく、適切な抗がん剤の使用によりがんが治癒する場合も多い。しかし、抗がん剤の副作用により治療が継続できなくなる場合もある。がん治療関連心機能障害（CTRCD）は、抗がん剤投与により心不全に至る重篤な合併症であるが、そのメカニズムは不明で、この研究はCTRCDの機序解明を目的に、心筋細胞核に生じるepigeneticな変化を調べて報告した。特に10年以上先に生じる心不全の機序の原因の一端を明らかにした。またiPS細胞の使用によりCTRCDの診断マーカーも検討して報告した。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the mechanism of cancer therapy-related myocardial damage (CTRCD), the cancer suppressor gene p53 and the histone protein acetylation-related factor H3K27Ac were examined in the myocardium of cancer patients, and were associated with epigenetic changes and p53 overexpression due to accumulation of anticancer drugs and risk factor damage (ESC Heart Failure 2022;9:3031-3043). Furthermore, macrophage phenotype conversion and tenascin expression were examined in human iPS cardiomyocytes, and stromal remodeling caused by cross-talk between cardiomyocytes and stromal fibroblasts was implicated in the development of CTRCD (Eur Heart J Open. 2023 ;3:1-12).

研究分野：人体病理学

キーワード：免疫染色 組織病理学 p53 ヒストン蛋白アセチル化 Cancer chemotherapy H3K27ac ヒトiPS細胞  
テネイシン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん治療の進歩に伴い治療後の長期生存が可能となる一方で、CTRCD は治療に関連した致死的な心機能障害としてがん患者における合併症の上位を占めるに至っている。さらに高齢化社会の進行と相まって、特にがんサバイバー (100 万人以上) におけるこうした新規がん薬物療法による副作用は大きな問題となっている。しかし、その病態や臨床病理学的な特徴は不明である。

抗がん剤による心毒性は 1 型と 2 型に分類されている。1 型は以前より広く認知されているアントラサイクリン系抗がん剤投与後に起こる心筋症で心不全を発症した場合、70 日以内に 50% 以上が死亡するとされ、心臓移植適応例の 2% を占める予後不良の疾患である。一般的には薬物治療への反応性は乏しく、累計薬剤投与量以外の発症および予後予測因子は明らかでない。一方、2 型は HER2 阻害剤を始めとする分子標的薬による心毒性で、病理学的な変化は生じないとされているが詳細は不明である。

### 2. 研究の目的

本研究は、様々な抗がん剤の投与に伴う CTRCD における病理学的な特徴を検討して、重症度や予後予測あるいは治療効果の判定に有用な病理所見を明らかにし、さらに心毒性の病態を解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

種々の抗がん剤投与により CTRCD と診断された心筋生検 40 例、悪性腫瘍の剖検心 40 例 (食道癌、悪性リンパ腫・白血病、乳癌など) において臨床病理学的変化を検討する。心筋細胞の変化、線維化など病理学的変化 7 項目について定量的評価を行う。また炎症反応、p53、酸化ストレス関連蛋白、オートファジー関連蛋白 (p62, Ubiquitin) の免疫染色も行う。また、マトリックスリモデリングの指標とされる Tenascin 発現の検討を行い、CTRCD の活動性マーカーとしての意義を検討する。抗がん剤投与後に心機能低下を認めた症例において H3K27ac, p300, MEF2A などのヒストン修飾 (特にヒストンのアセチル化) の免疫染色を施行する。培養ヒト iPS 細胞由来心筋細胞をドキシソルピシンで処理して産生される Tenascin の特異的な発現について Western blot および Real time PCR で検討する。

### 4. 研究成果

がん治療関連心筋障害 (CTRCD) における心筋障害の機序を解明するために種々の癌患者 (食道癌、悪性リンパ腫、白血病) の解剖症例 50 例の心筋組織および心筋生検組織 23 例 (癌症例 13 例 + コントロール症例 10 例) のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて p53 および H3K27Ac (ヒストン蛋白のアセチル化関連マーカー)、HAT (ヒストンアセチルトランスフェラーゼ)、p300、MEF2A (転写因子関連タンパク) を染色した。その結果、CTRCD 発症のマルチヒットメカニズムの分子機序として、抗がん剤および危険因子 (糖尿病、高血圧、肥満、腎障害、タバコなど) の蓄積による Epigenetic 変化および p53 過剰発現が関連している可能性を見出して論文として発表した (ESC Heart Failure 2022;9:3031-3043)。さらに CTRCD の発症における M2 マクロファージの活性化と間質リモデリングの関連性を CTRCD 心筋生検における免疫染色を用いて検討し、さらに iPS 心筋細胞を用いてその詳細な機序について検討した。用いた検体は CTRCD 心筋生検 15 例とコントロール DCM 心筋生検 14 例で、用いた免疫染色用の一次抗体は CD3, CD68, CD163,

Tenascin 4F10, p42, Ubiquitin、マッソントリクロム染色およびpicrosirius染色で線維化の量的および質的評価も加えた。その結果、ドキソルビシンにより心筋細胞が障害される一方、間質線維芽細胞との間でサイトカインによるクロストークが生じて、間質remodelingが生じてCTRCDの発症に関与することが予測された ( Eur Heart J Open. 2023 ;3(5): doi:10.1093/ehjopen/oead104. eCollection 2023 Sep )。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Chiyoko-Ikeda Terada, Kenji Onoue, Tomomi Fujii, Hiroe Itami, Kohei Morita, Tomoko Uchiyama, Maiko Takeda, Hitoshi Nakagawa, Tomoya Nakano, Youichirou Baba <sup>3</sup> , Kisaki Amemiya, Yoshihiko Saito, Kinta Hatakeyama and Chiho Ohbayashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Histopathological and epigenetic changes in myocardium associated with cancer therapy-related cardiac dysfunction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ESC feart failure	6. 最初と最後の頁 3031-3043
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.14034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa T, Shiba M, Ikeda Y, Ohta-Ogo K, Kondo T, Tabata T, Oka T, Shioyama W, Yamamoto H, Yasui T, Higuchi Y, Ishibashi-Ueda H, Honma K, Izumi C, Higo S, Hatakeyama K, Sakata Y, Fujita M	4. 巻 3
2. 論文標題 Tenascin-C as a potential marker for immunohistopathology of doxorubicin-induced cardiomyopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur Heart J Open	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjopen/oead104. eCollection 2023 Sep	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 畠山金太
2. 発表標題 Onco-cardiologyの病理
3. 学会等名 第9回心筋症研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 畠山金太
2. 発表標題 2次性心筋症の病理診断
3. 学会等名 第26回に日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畠山金太
2. 発表標題 カーディオ・オンコロジー, カーディオ・オンコロジーと血栓症
3. 学会等名 第113回に日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 畠山金太
2. 発表標題 心血管疾患の病理、Oncocardiologyとアミロイドーシスを中心に
3. 学会等名 第27回日本病理学会中部支部スライドセミナー (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 畠山金太
2. 発表標題 心血管の病理
3. 学会等名 第397回日本病理学会九州沖縄支部 (招待講演)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	雨宮 妃  (Amemiya Kisaki)  (00769854)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病理部・非常勤医師   (84404)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	細田 洋司 (Hosoda Youji) (40359807)	信州大学・医学部・准教授  (84404)	
研究分担者	泉 知里 (Izumi Chisato) (70768100)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長  (84404)	
研究分担者	寺田 智代子 (Terada Chiyoko) (80878330)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員  (24601)	
研究分担者	大林 千穂 (Ohbayashi Chiho) (90223940)	奈良県立医科大学・医学部・教授  (24601)	
研究分担者	武田 麻衣子 (Takeda Maiko) (40398441)	奈良県立医科大学・医学部・講師  (24601)	
研究分担者	尾上 健児 (Onoue Kenji) (90510173)	奈良県立医科大学・医学部・講師  (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関