

甲 第 号

寺田智代子 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	粕田承吾
論文審査担当者	委員	教授	伊藤利洋
	委員(指導教員)	講師	武田麻衣子

主論文

Histopathological and epigenetic changes in myocardium associated with cancer therapy-related cardiac dysfunction

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

Chiyoko-Ikeda Terada, Kenji Onoue, Tomomi Fujii, Hiroe Itami, Kohei Morita, Tomoko Uchiyama, Maiko Takeda, Hitoshi Nakagawa, Tomoya Nakano, Youichirou Baba, Kisaki Amemiya, Yoshihiko Saito, Kinta Hatakeyama, and Chiho Ohbayashi

ESC Heart Failure 9(5):3031-3043, 2022

論文審査の要旨

本研究は発症機序およびリスク要因がいまだに明らかではないがん治療関連心機能障害 (CTRCD; Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction) について、心筋組織の組織学的・免疫組織学的検討を行った独創的な研究である。従来、ヒストン修飾を含むエピジェネティックな変化が心肥大を促進するなど心不全の進行に重要な役目を果たすことが知られており、本研究では CTRCD の心筋を用いて、線維化や核異型などの組織学的評価を行った。また、p53 や H3K27ac などの免疫組織学的な評価 (H-score) を行っている。さらに、臨床情報から cardiotoxicity risk score (CRS) も求め、組織学的所見と併せて検討している。その結果、CTRCD 生検症例では、組織学的変化並びに p53 が対照例に比して有意に強く発現し、p53 と H3K27ac の H-score は正の相関を示した。また、薬剤投与から発症までの期間が短い short-term 群では p53 発現と線維化が、長い long-term 群では p53 と CRS が正の相関を示した。さらに、がん治療患者の剖検例でも有意に p53 および H3K27ac の発現が増大していた。これらのことから、p53 の発現は、CTRCD の有用なマーカーとなりうること、H3K27ac によるエピジェネティックな修飾の変化が CTRCD の病態に関与していることが示唆された。公聴会では、H3K27ac に焦点を当てた妥当性や今後の展望を問われた。申請者は H3K9me3 なども検討したが、明らかな発現の変化が認められなかったとの回答があった。今後、より網羅的に検討しアレイ解析を行うなど建設的な回答が得られた。その他の質問に対しても的確かつ明瞭な回答が得られている。本研究は CTRCD の病態解析および予測マーカーの開発に今後大きく貢献すると評価できる。非常に独創的であり病理診断学の発展に寄与するところが大きく、学位に値すると判断した。

参 考 論 文

1. The critical role of the histone modification enzyme Setdb2 in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome

Sonobe S, Kitabatake M, Hara A, Konda M, Ouji-Sageshima N, Terada-Ikeda C, Furukawa R, Imakita N, Oda A, Takeda M, Takamura S, Inoue S, Kunkel SL, Kawaguchi M, Ito T, Shock. 2023 Jul 1;60(1):137-145.

ここをクリックまたはタップしてテキストを入力してください。

2. Preference of grade and lymphovascular invasion over invasive size measurement in stage I lung adenocarcinoma

Itami H, Kawaguchi T, Yoshikawa D, Watanabe T, Terada C, Okada F, Uchiyama T, Takeda M, Ishida E, Nishimoto Y, Okada H, Kushibe K, Sawabata N, Ohbayashi C, J Clin Pathol. 2023 Jul; 76(7):486-491.

3. Identification of fusion transcripts in sarcoma from archival formalin-fixed paraffin-embedded tissues: A next-generation sequencing approach

Fujii T, Takeda M, Uchiyama T, Nitta Y, Maebou K, Terada C, Okada F, Matsuoka M, Sugimoto S, Sasaki S, Morita K, Itami H, Miyake M, Takeda M, Sawabata N, Fujimoto K, Ohbayashi C, Pathol Int. 2022 Sep; 72(9):444-456.

4. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Impact of Transthyretin Amyloid Deposition in Myocardium on Cardiac Morphology and Function

Nakano T, Onoue K, Terada C, Terasaki S, Ishihara S, Hashimoto Y, Nakada Y, Nakagawa H, Ueda T, Seno A, Nishida T, Watanabe M, Hoshii Y, Hatakeyama

K, Sakaguchi Y, Ohbayashi C, Saito Y, J Pers Med. 2022 May 13;12(5):792.

5. TRAF7 mutations and immunohistochemical study of uterine adenomatoid tumor compared to malignant mesothelioma

Itami H, Fujii T, Nakai T, Takeda M, Kishi Y, Taniguchi F, Terada C, Okada F, Nitta Y, Matsuoka M, Sasaki S, Sugimoto S, Uchiyama T, Morita K, Kasai T, Kawaguchi R, Ohbayashi C, Hum Pathol. 2021 May; 111:59-66.

6. Maternal supplementation with Bifidobacterium breve M-16V prevents their offspring from allergic airway inflammation accelerated by the prenatal exposure to an air pollutant aerosol

Terada-Ikeda C, Kitabatake M, Hiraku A, Kato K, Yasui S, Imakita N, Oujisageshima N, Iwabuchi N, Hamada K, Ito T, PLoS One. 2020 Sep 11;15(9)

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに病理診断学の進歩に寄与する
ところが大きいと認める。

令和5年9月12日

学位審査委員長

法医学

教授 粕田承吾

学位審査委員

免疫学

教授 伊藤利洋

学位審査委員(指導教員)

病理診断学

講師 武田麻衣子