

悪性胸膜中皮腫における CHST4 発現の意義と術後予後 及び免疫治療効果予測マーカーとしての有用性の検討

名古屋大学医学部附属病院

呼吸器外科 病院講師 加藤毅人

名古屋大学医学部附属病院

呼吸器外科 教授 芳川豊史

兵庫医科大学病院

呼吸器外科 准教授 橋本昌樹

岐阜大学医学部附属病院

形態機能病理 教授 竹内 保

助教 花松有紀

1. 研究の背景・目的

悪性胸膜中皮腫（MPM）は予後不良な希少がんであり、近年免疫治療の有効性が示される一方、MARS2 試験では外科治療の有用性に限界が示唆された。しかし、国内のハイボリュームセンターからは集学的治療による予後改善が報告されており、適切な術前評価の重要性が高まっている。名古屋大学呼吸器外科では公的データベース解析と免疫染色により、CHST4 の発現が良好な予後や免疫関連遺伝子と関連することを見出した。MPM の個別化治療に資するバイオマーカーとして CHST4 の有用性を、兵庫医科大学との共同で大規模に検証し、術前検体を用いた新たな予後・治療効果予測マーカーの確立を目指す。

2. 研究の対象ならびに方法

本研究では、名古屋大学および兵庫医科大学において 2010 年から 2020 年の間に手術が行われた MPM 症例から、組織型を問わず合計 41 例の腫瘍パラフィンブロック検体を収集し、これらに対応した年齢、性別、治療内容、生存期間などの詳細な臨床情報も併せて収集する。収集した検体から未染標本を作製し、CHST4 に対する

免疫染色を名古屋大学で実施する。染色評価は、岐阜大学と連携し、染色範囲（0～5）と強度（0～3）のスコアを合算した方法で行う。得られた CHST4 発現スコアと生存情報、また臨床情報を用いて、全生存期間（OS）、再発後生存期間（PRS）について Kaplan-Meier 解析、多変量解析を行い、CHST4 が予後・治療効果予測バイオマーカーとして活用可能であることを明らかにする。

3. 研究結果

手術において MCR を達成できなかった症例および悪性疾患の既往がある症例を除外し、41 例を最終的な解析対象とした。生存期間中央値は 24.4 ヶ月であった。対象患者の年齢中央値は 63.5(46-76)、男性/女性：36/5、上皮型/二相型/肉腫型：33/7/1、病理病期 I / II / III / IV：28/0/13/0 であった。胸膜肺全摘術は 25 例に、胸膜切除/肺剥皮術は 16 例に施行された。CHST4 の発現強度を 0～8 点のスコアで分類し、7 点以上を強陽性とした。強陽性群では有意に全生存期間が良好であり(69.9 ヶ月と 25.5 ヶ月、 $p=0.024$)、また再発後の生存期間も改善傾向にあった(34.8 ヶ月と 12.6 ヶ月、 $p=0.05$)。全生存期間における多変量解析では pStage (HR 2.25, 95%CI 1.36-3.73, $p=0.001$) と CHST4 強陽性 (HR 0.27, 95%CI 0.08-0.92, $p=0.037$) が独立した予後因子となった。

4. 考察

本研究では、これまで生存と遺伝子発現の関係に着目し、免疫活性化型の遺伝子発現を示す MPM が予後良好であることを確認してきた。その中でも CHST4 は OS 延長と最も強く関連しており、免疫組織化学染色（IHC）法による診断マーカーとして開発した。CHST4 は高内皮細静脈（HEV）に発現するスルホトランスフェラーゼで、リンパ球のホーミングに関与することから腫瘍免疫との関係が注目されている。他のがん種（肝細胞癌やトリプルネガティブ乳癌）でも予後や免疫療法反応性との関連が報告されている。

今回多施設の MPM 患者の検体を用いて CHST4 発現と予後の関係を調査した結果、CHST4 陽性症例では OS および再発後の生存率が良好であった。ただし、免疫

療法を受けた患者は6例に限られ、治療内容も多様であったため、免疫療法に対する統計的な評価は困難であった。また、多変量解析からは、CHST4 強陽性と病理病期が予後因子であることが示された。先行研究では胸膜厚も予後因子として選出されたが、本研究では単変量解析における有意差に留まった。胸膜肥厚はCTで測定される三次元的な胸腔内の厚みで、国際肺癌研究協会（IASLC）はこれが予後不良因子であると報告しており、第9版TNM分類のT因子に採用されている。一方で、CHST4 発現強度とは相関せず、CHST4 はTNMとは独立した予後因子の可能性がある。本研究のlimitationは症例数の少なさであるが、CHST4 のMPMにおける役割を多施設で初めて検討した点で本研究は独自性があり、今後さらなる症例を用いた研究が期待される。

5. 文献

- (1) Vogelzang, N.J.; Rusthoven, J.J. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* **2003**, *21*, 2636–2644.
- (2) Baas, P.; Scherpereel, A. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* **2021**, *397*, 375–386.
- (3) Zhang, L.; Fan, Y. Carbohydrate Sulfotransferase 4 Inhibits the Progression of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma and Is a Potential Prognostic Marker in Several Tumors. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 554331.
- (4) Bindea, G.; Mlecnik, B. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity* **2013**, *39*, 782–795.
- (5) Bueno, R.; Stawiski, E.W. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat. Genet.* **2016**, *48*, 407–416.
- (6) Hmeljak, J.; Sanchez-Vega, F. Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Discov.* **2018**, *8*, 1548–1565.
- (7) Mangiante, L.; Alcala, N. Multiomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies molecular axes and specialized tumor profiles driving intertumor heterogeneity. *Nat. Genet.* **2023**, *55*, 607–618.

- (8) Pablos, J.L.; Santiago, B. A HEV-restricted sulfotransferase is expressed in rheumatoid arthritis synovium and is induced by lymphotoxin-alpha/beta and TNF-alpha in cultured endothelial cells. *BMC Immunol.* **2005**, *6*, 6.
- (9) Fennell, D.A.; Dulloo, S. Immunotherapy approaches for malignant pleural mesothelioma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2022**, *19*, 573–584.
- (10) Zhou, Y.; Zhou, B. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1523.

6. 論文発表

T Kato, I Tanaka, H Huang, S Okado, Y Imamura, Y Nomata, H Takenaka, H Watanabe, Y Kawasumi, K Nakanishi, Y Kadomatsu, H Ueno, S Nakamura, T Mizuno, TF Chen-Yoshikawa. Molecular Mechanisms of Tumor Progression and Novel Therapeutic and Diagnostic Strategies in Mesothelioma. *Int J Mol Sci* 2025 May 1;26(9), 4299.

(学会発表)

岡戸翔嗣、加藤毅人、Huang Heng、今村由人、野亦悠史、渡邊裕樹、川角佑太、門松由佳、上野陽史、中村彰太、水野鉄也、花松有紀、竹内保、芳川豊史. 悪性胸膜中皮腫における CHST4 の予後予測因子としての有用性. 第 65 回日本肺癌学会学術集会 2024 年

加藤毅人、岡戸翔嗣、Huang Heng、今村由人、野亦悠史、渡邊裕樹、川角佑太、門松由佳、上野陽史、中村彰太、水野鉄也、花松有紀、竹内保、芳川豊史. 悪性胸膜中皮腫の新規予後遺伝子の同定と手術検体を用いた予後予測能の検討. 第 65 回日本肺癌学会学術集会 2024 年

岡戸翔嗣、Huang Heng、今村由人、野亦悠史、渡邊裕樹、川角佑太、門松由佳、上野陽史、加藤毅人、中村彰太、水野鉄也、花松有紀、竹内保、芳川豊史. 悪性胸膜中皮腫における CHST4 の予後予測因子としての有用性. 第 5 回日本石綿・中皮腫学会学術集会 2024 年