

## 別紙 3

### 厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業） 分担研究年度終了報告書

#### 小児脳腫瘍の病理診断（統合診断）のあり方についての研究

研究代表者 義岡孝子 国立成育医療研究センター病理診断部統括部長  
分担研究者 里見介史 学校法人杏林学園杏林大学医学部 講師

（研究要旨）JCCG 小児固形腫瘍観察研究が 2011 年に開始された当初、脳腫瘍の登録数は 10 数例にとどまっていたが、2016 年に WHO Classification が改定以来、遺伝子検査が病理診断に必須となる疾患が増加し、遺伝子検査の必要性が高まった。JCCG 中央病理診断では、依頼施設から送付された凍結検体を用いて、大阪医療センターへ髄芽腫の 4 型分類を、国立がん研究センター（現在は杏林大学へ研究室が移動）へ髄芽腫以外の脳腫瘍の遺伝子検査を依頼し、脳腫瘍中央病理診断担当医が組織診断と遺伝子検査の結果を合わせて統合診断報告書を作成する体制を確立した。本研究では、固形腫瘍観察研究へ登録された脳腫瘍の診断にかかる経費を明らかにし、従来の遺伝子検査に加えて新たに用いられるようになった DNA メチル化解析の有用性を検討した。

脳腫瘍の中央病理診断数は 2021 年には 376 例に達し、ここ 3 年間は 350 例前後で推移していた。中央病理診断数全体の約 30% を占めていた。遺伝子検査は、髄芽腫の 4 型分類は 40 例～50 例/年、髄芽腫以外の脳腫瘍は約 250 例であった。中央病理診断では、組織診断と遺伝子検査結果を合わせて統合診断を行っているが、WHO Classification の分類に沿った確定診断が困難な症例もあり、2022 年からは DNA メチル化解析で追加検討をしている。DNA メチル化解析を 2022 年は 34 例（うち FFPE で 4 例）、2023 年は 46 例（うち FFPE で 5 例）行った。DNA メチル化解析を行うことで確定診断に至った症例が散見され、その有用性が期待された。今後、症例を集積することにより、DNA メチル化解析の有用性が明示できると考えられた。

#### A. 研究目的

JCCG 小児固形腫瘍観察研究が 2011 年に開始された当初、脳腫瘍の登録数は 10 数例にとどまっていたが、2016 年に WHO Classification が改定以来、遺伝子検査が病理診断に必須となる疾患が増加し、遺伝子検査の必要性が高まった。JCCG 中央病理診断では、依頼施設から送付された凍結検体を用いて、大阪医療センターへ髄芽腫の 4 型分類を、国立がん研究センター（現在は杏林大学へ研究室が移動）へ髄芽腫以外の脳腫瘍の遺伝子検査を依頼し、脳腫瘍中央病理診断担当医が組織診断と遺伝子検査の結果を合わせて統合診断報告書を作成する体制を確立した。中央病理診断への依頼数は 2023 年には 355 例に達し、中央病理診断数としては最多の腫瘍である。

本研究では、固形腫瘍観察研究へ登録された脳腫瘍においてかかる経費を明らかにし、従来

の遺伝子検査に加えて新たに用いられるようになった DNA メチル化解析の有用性を検討する。

#### B. 研究方法

小児固形腫瘍観察研究へ脳腫瘍として登録された症例を対象として、主に 2022 年、2023 年の症例数、免疫染色の枚数、FISH 施行数、凍結検体の送付数、遺伝子検索の症例数、DNA メチル化解析数を調査した。

また、1 症例付きかかる経費（概算）調査した。  
（倫理面への配慮）

小児固形腫瘍観察研究への登録時点で匿名化されており、データには個人情報に含まれていない。依頼施設、患者の年齢、性別は今回の研究では調査対象としない。

#### C. 研究成果

1. 脳腫瘍の中央病理診断数：小児固形腫瘍観

察研究開始当初は脳腫瘍の中央病理診断依頼は10例であったが、2016年には152例と増加し、2021年には376例に達した。2023年は355例の中央病理診断を行った(資料3図1)。中央病理診断症例数全体に占める割合は約30%であった。2022年の脳腫瘍中央病理診断の内訳は図2の通りで、上位4腫瘍、Germ cell tumor (16%), Medulloblastoma (14%), Pilocytic astrocytoma (11%), Ependymoma (10%)で全症例の半数を占めていた(資料3図2)。

2. 脳腫瘍の遺伝子検査数: 髄芽腫の4型分類(大阪医療センターにて検索)は2016年以来40例~50例を推移していた。髄芽腫以外の脳腫瘍の遺伝子検査(国立がん研究センター→順天堂大学→現在は杏林大学にて検索)は2016年は50例であったが、2021年以降は約250例であった。遺伝子検索に必要な凍結検体の提出率は約80%に達している(資料3図3)。

3. DNAメチル化解析の実施状況: 2022年は凍結検体より30例、FFPEより4例、2023年は凍結検体より46例、FFPEより5例であった。DNAメチル化解析にかかるコストは60,000円~80,000円であった。

DNAメチル化解析は、組織診断が確定せず、従来の遺伝子検査の結果と合わせても診断が確定できない場合など、中央病理診断担当者が症例を選択して解析を依頼していた。DNAメチル化解析を行っても、診断が確定しない場合もあるが(no match)、高い確率で特定の診断名にmatchした場合、確定診断に至らなかった症例の診断に有用であった。DNAメチル化解析は脳腫瘍確定診

断の一助となると期待されるが、実際に組織診断、従来の遺伝子診断とDNAメチル化解析結果で統合診断を行った症例数を今後集積することにより、DNAメチル化解析の有用性が明らかにできると考えられた。

4. 脳腫瘍中央病理診断にかかるコスト: 免疫染色は通常5枚~10枚/1症例で、10,000円~20,000円、髄芽腫についてはFISH2種を行うため25,000円がかかる。脳腫瘍1件あたり、免疫染色が15,000円~20,000円、従来の遺伝子検査が20,000円~30,000円かかるため、35,000円~50,000円であった。メチル化解析は別途60,000円~80,000円が必要であった。

5. 追記: 脳腫瘍の中央病理診断で得られた診断はWHO Classificationに沿った診断であることより、ほとんどの症例が実臨床に用いられていた。

#### D. 研究発表

##### 1. 誌面発表

該当なし(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

##### 2. 学会発表

北野貴暉, 荒川芳輝, 義岡孝子, 他. 小児のNF1患者に合併したメチル化分類に一致しないHigh grade gliomaの一例. 第41回日本脳腫瘍病理学会(2023.05)

隈部俊宏, 柴原一陽, 義岡孝子, 他. 脳腫瘍中央診断体制の現状と課題—上衣腫診断における困難さ—. 第41回日本脳腫瘍病理学会(2023.05)

#### E. 知的財産権の出願・登録状況(予定をふくむ)

該当なし