

## 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

小児がん病理診断ガイドラインの策定に関する研究  
研究分担者 井上 健 大阪市立総合医療センター病理診断科部長

（研究要旨）小児がんは代表的な希少がんの一つであり、本邦では年間 2,000～2,500 例程度に過ぎないが、全身のさまざまな臓器に多種多様な腫瘍が発生する。そのため個々の病理医が経験する機会が乏しく、病理診断が困難なことも多い。一般的に進行が早く迅速で的確な病理診断が極めて重要であるが、治療方針の決定には、臨床病期や組織型に加えて、リスク層別化のため遺伝子異常を含む種々のバイオマーカーの検索が重要であり、分子遺伝学的な知識が必要となる。WHO 分類第 4 版までは小児の各腫瘍型は、臓器別に個別に収載されていたが、WHO 第 5 版になり小児腫瘍として取り上げられ、疫学的事項や分子遺伝学的背景、病理所見、鑑別診断や予後等が漏れなく記載されている。このような背景の中、必ずしも小児がんを専門としない病理医にも利用可能な、小児がん病理診断ガイドラインとも言うべき「小児腫瘍病理診断の手引き」を作成した。本年度については、代表的な小児がんである、造血器腫瘍、脳腫瘍、神経芽腫群腫瘍、胚細胞腫瘍、骨軟部腫瘍、ユーイング肉腫、腎腫瘍、肝腫瘍の分子遺伝学的所見を含めて、各領域の病理診断のエキスパートに執筆を依頼した。提出された原稿を編集後、日本小児病理研究会のホームページに格納した。来年度には日本病理学会会員に公開し、小児がんの病理診断における有用性を検証するとともに、遺伝性腫瘍などの他領域についても整備する予定である。

#### A. 研究目的

代表的な希少がんである小児がんについては、個々の病理医が経験する機会が乏しいことに加えて、未熟な細胞から細胞から構成されていることが多く、的確な病理診断には分子遺伝学的な知識が必要である。また、治療方針の決定には病理組織型に加えて、リスク層別化のための種々の遺伝子異常などを含むバイオマーカーの検索が重要となる。このような背景の中、必ずしも小児がんの病理診断を専門としない病理医にも利用可能な「小児腫瘍病理診断の手引き」を作成し、その有用性について検討する。

#### B. 研究方法

小児がんのうち、頻度が比較的高い腫瘍型として、1) 造血器腫瘍、2) 脳腫瘍、3) 神経芽腫群腫瘍、4) 胚細胞腫瘍、5) ユーイング肉腫、6) 腎腫瘍、7) 肝腫瘍について、分子遺伝学的所見を含めて各領域のエキスパートに執筆を依頼した。集められた原稿については、編集後に日本小児病理研究会のホームページに格納し、日常病

理診断を行っている日本病理学会会員にも公開し、アンケートによるその有用性について検証する。

（倫理面への配慮）

「小児腫瘍病理診断の手引き」の各原稿には、個々の症例の個人情報等については記載しないため、特別配慮すべき倫理的事項は無いものと判断される。なお、公開時には ID とパスワードによる一定のセキュリティを設ける予定である。

#### C. 研究成果

1) 造血器腫瘍、2) 脳腫瘍、3) 神経芽腫群腫瘍、4) 胚細胞腫瘍、5) ユーイング肉腫、6) 腎腫瘍、7) 肝腫瘍についての病理診断の手引きについて、各領域のエキスパートに執筆依頼を行い、編集作業後 2023 年 12 月末日までに日本小児病理研究会ホームページ上に格納した。1) 造血器腫瘍では各リンパ腫の病型診断に有用なマーカーや遺伝子異常を記載するとともに、反応性病変との鑑別が問題となるリンパ腫について

表にまとめて記載した。2) 脳腫瘍では、WHO 脳腫瘍分類第 5 版おける第 4 版から変更事項を遺伝子異常やメチル化解析を含めて記載し、具体的な診断の進め方および鑑別診断について図を用いながら概説した。3) 神経芽腫群腫瘍では、国際神経芽腫病理分類 (INPC) の概念とそれに基づく病理診断の進め方について図を用いて説明し、報告書に記載すべき事項を記載した。特に、予後予測因子については、遺伝子異常を含めて解説し、治療抵抗性に関わるタンパク発現の有無に関しての免疫組織化学的知見についても言及した。4) 胚細胞腫瘍では、具体的な病理診断の進め方を記載するとともに、種々の組織型について、免疫組織化学的所見を含めて説明を加え、染色体異常や性分化疾患との関連を含めて解説した。5) ユーイング肉腫では、分子遺伝学的事項を含めた病理診断の進め方、鑑別診断について記載したが、各種融合遺伝子の検出が、個々の腫瘍型の鑑別診断には重要である視点を強調している。6) 腎腫瘍については、化学療法後の切除検体における病理診断について詳細に記載し、特に腎芽腫化学療法後のリスク分類について表にまとめた。また、腎芽腫以外の小児腎腫瘍については、各種融合遺伝子など、分子遺伝学的な検索が重要である点を詳述した。7) 肝腫瘍では、肝芽腫と、それ以外の小児肝腫瘍について、病理組織学的な特徴を記載するとともに、病理診断に有用な免疫組織化学的所見や分子遺伝学的特徴と予後との関連についても言及した。

上記の「小児腫瘍病理診断の手引き」では、可能な限り、日本病理学会が進めている「希少がん診断のための病理医育成事業」の希少がん病理診断画像問題・解説 (E-ラーニング) とリンクを設け、必要な病理組織画像は、WSI (Whole slide image) として随時参照可能とした。2024 年度にはこれらの手引きについて日本病理学会会員に公開し、小児がんの病理診断における有用性を検証するとともに、遺伝性腫瘍などの他領域についても整備する予定である。

#### D. 研究発表

##### 1. 誌面発表

1) Cho SJ, Ranganathan S, Alaggio R, Maibach R, Tanaka Y, Inoue T, Leuschner I, de Krijger R, Vokuhl C, Krailo M, Malogolowkin M, Meyers R, Czauderna P, Hiyama E, Ansari M, Morland B, Trobaugh-Lotrario A, O'Neill AF, Rangaswami A, Häberle B, López-Terrada D. : Consensus classification of pediatric hepatocellular

tumors: A report from the Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC). *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jun 29;e30505. doi: 10.1002/pbc.30505

2) 坂井田美穂、加藤雅大、清水祐里、石井真美、福島裕子、井上健: Epithelioid glioblastoma の 1 例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2023; 60(1): 91

3) 加藤雅大、坂井田美穂、清水祐里、石井真美、福島裕子、井上健: 舌に発生した GLI1-altered soft tissue tumor の 1 例 *日本小児血液・がん学会雑誌* 2023; 60(1): 94

4) 福島裕子、井上健: 【病理診断クイックリファレンス 2023】(第 19 章)神経 網膜芽細胞腫 病理と臨床(臨増) 2023;41:327

5) 福島裕子、井上健: 【病理診断クイックリファレンス 2023】(第 19 章)神経 胚芽異形成性神経上皮腫瘍 病理と臨床(臨増) 2023;41:328

6) 福島裕子、井上健: 【病理診断クイックリファレンス 2023】(第 19 章)神経 乳児黒色性神経外胚葉性腫瘍 病理と臨床(臨増) 2023;41:329

7) 三藤賢志、池田修斗、佐々木航、橋本拓朗、銭谷成剛、高間勇一、藤崎弘之、井上健、佐々木隆士: 【希少固形がんの診断と治療】胸膜肺芽腫 *小児外科* 2023;55:871-874

8) Fukuoka K, Kurihara J, Shofuda T, Kagawa N, Yamasaki K, Ando R, Ishida J, Kanamori M, Kawamura A, Park YS, Kiyotani C, Akai T, Keino D, Miyairi Y, Sasaki A, Hirato J, Inoue T, Nakazawa A, Koh K, Nishikawa R, Date I, Nagane M, Ichimura K, Kanemura Y. : Subtyping of Group 3/4 medulloblastoma as a potential prognostic biomarker among patients treated with reduced dose of craniospinal irradiation: a Japanese Pediatric Molecular Neuro-Oncology Group study. *Acta Neuropathol Commun* 2023;11:153

9) 井上健: 腎ラブドイド腫瘍 -腫瘍鑑別診断アトラス 腎癌 第 2 版 大江知里、長嶋洋治 (編) 文光堂 2023; pp148-151

##### 2. 学会発表

1) 加藤雅大、坂井田美穂、清水祐里、石井真美、福島裕子、井上健: アンドロゲン不応症の 2 例 第 112 回日本病理学会総会 下関市 2023. 04. 14

2) 坂井田美穂、清水祐里、加藤雅大、石井真美、福島裕子、井上健: 間葉性異形成胎盤に合

併した肝間葉性過誤腫の一例 第 83 回 関西小児病理研究会 2023. 06. 17

3) 坂井田美穂、清水祐里、加藤雅大、石井真美、福島裕子、井上健：間葉性異形成胎盤に合併した肝間葉性過誤腫の一例 第 43 回日本小児病理研究会学術集会 2023. 09. 09

4) 福島裕子、坂井田美穂、清水祐里、石井真美、井上健：High grade glioneuronal tumor with ATRX alteration, kinase fusion and anaplastic features (GTAKA) の一例 2023 年度小児腫瘍症例検討会 さいたま市 2023. 09. 09

5) 井上健、坂井田美穂、清水祐里、石井真美、福島裕子：小児腎腫瘍の一例 2023 年度小児腫瘍症例検討会 さいたま市 2023. 09. 09

6) Sakaida M, Shimizu Y, Ishii N, Fukushima H, Inoue T：A case of renal tumor Umbrella-Japan Pathology Review Meeting 2023 Nishinomiya city, JAPAN 2023. 10. 20

7) 津田義格、大瀬香菜、畑中麻友子、木村美穂、山畑翔、世古裕里、毛利衣子、横田裕香、内山勲、石井真美、福島裕子、井上健：耳下腺分泌癌の小児例 第 62 回日本臨床細胞学会秋期

大会 2023. 11. 04

8) 坂井田美穂、清水祐里、石井真美、福島裕子、井上健：若年男性に見られた気管腫瘍の一例 第 103 回日本病理学会近畿支部学術集会 2023. 12. 16

9) 福島裕子、坂井田美穂、清水祐里、石井真美、井上健：脛骨遠位骨腫瘍の 1 例 第 84 回関西小児病理研究会 2023. 12. 23

10) 坂井田美穂、清水祐里、石井真美、福島裕子、井上健：Fontan 術後に発生した肝細胞癌の 2 例 第 84 回関西小児病理研究会 2023. 12. 23

11) 井上健、坂井田美穂、清水祐里、石井真美、福島裕子：小児・AYA 世代の卵巣腫瘍の病理 自験例を中心に 第 84 回関西小児病理研究会 2023. 12. 23

12) Inoue T, Tanaka Y, Yoshioka T, Fukushima H, Tanaka M, Hishiki T and Hiyama E: Pathology/Biology subgroup meetings: JP Pathology PHITT update SIOPEL Annual Meeting Gdansk, Poland 2024. 03. 14

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定をふくむ)  
現時点では予定なし