日本病理学会

分子病理診断ガイダンス（初版）

2026年3月

目　次

●「分子病理診断ガイダンス」（初版）刊行にあたり …… 1

●令和 7 年度　厚生労働科学研究費　がん対策研究事業 …… 2

●用語の定義 …… 5

●略語の説明 …… 6

●「分子病理診断ガイダンス（初版）について」…… 7

●分子病理診断に用いる検査の品質・精度確保に関するガイダンス …… 9

1. 本ガイダンス策定の背景 …… 9
2. 本ガイダンスの基本方針 …… 10
3. 分子病理診断に用いられる検査の範囲 …… 10
4. 分子病理診断に係る検査の実施体制と品質・精度確保 …… 10
5. その他関連検査に関する留意点 …… 14
6. 参考資料 …… 14

●脳腫瘍における分子病理診断ガイダンス …… 16

1. 脳腫瘍の分子病理診断：ガイダンスの策定にあたり …… 16
2. 脳腫瘍の分子病理診断：臨床的意義 …… 17
3. 脳腫瘍の分子病理診断：病理学的意義 …… 21
4. ゲノム検査の方法について …… 23
5. 推奨される統合分子病理診断報告書の様式 …… 31
6. 各論 …… 33
7. 付記事項
   - 7.1　付記事項 1 …… 64
   - 7.2　付記事項 2 …… 70
   - 7.3　付記事項 3 …… 74

●子宮体癌における分子病理診断ガイダンス …… 76

はじめに …… 76

1. 子宮体癌における分子サブタイプ分類の臨床的意義 …… 77
2. 各分子サブタイプの臨床的特徴 …… 81
3. 各分子サブタイプの診断マーカーと検査方法 …… 83

参考文献 …… 88

「分子病理診断ガイダンス」（初版）刊行にあたり

2019 年から保険診療で実施されている遺伝子パネル検査は、コンパニオン診断的価値、つまり、そのゲノムプロファイルに対応する薬剤を選定する臨床的有用性に重点が置かれ、病理診断時に利用するという診断的有用性は考慮されていません。しかし診断の現場においては、血液腫瘍においては 2008 年から、脳腫瘍においては 2016 年から WHO 分類において、ゲノムプロファイルを元にした分子分類の概念が確立し、2023 年からは子宮内膜癌について FIGO 分類上でゲノムプロファイルを元にしたステージングが採用されるなど、既に一部の腫瘍では形態診断とゲノムの診断を融合した次世代型の病理診断、すなわち「分子病理診断」が提唱されています。こうした病理診断時に分子分類に基づく診断を行うことは、予後や治療反応性を適切に判断し、薬物療法だけでなく、手術や放射線治療を含めて総合的に治療選択を最適化するために今後の医療においては必要不可欠です。

欧米の主要医療機関では、日常的な検査の範囲内で病理診断時に必要に応じて病理医がゲノム解析を実施して分子病理診断が実施されています。日本病理学会では、2020 年に分子病理専門医制度を設立し、遺伝子パネル検査の適切な取り扱いができる分子病理医の育成を開始し、2026 年 3 月現在、全国で約 800 名の分子病理専門医が認定されています。また並行して、分子病理診断の導入を目指し、ゲノム解析を病理診断の補助的検査として実施するための基準を作成するワーキンググループ（病理遺伝子検査保険収載検討 WG）を設置し、分子病理診断の運用指針の策定、医療・社会体制の整備、そして国民の理解に関する検討を行うロードマップの作成に取り組んできました。この活動をさらに発展させるべく、2025 年、厚生労働科学研究班「病理診断を目的としたゲノム検査（パソロジカルシークエンス）の実施に対する検査体制の整備と、遺伝子プロファイルを元にした病理遺伝子診断の指針の策定」（研究代表者：日本病理学会理事長　小田義直）が設立され、具体的な分子病理診断のプロセスを明示するためのガイダンス作成に着手しました。しかし、2026 年 3 月時点で、日本においては分子病理診断を目的としたゲノム解析はまだ保険収載されていないため、正式に分子病理診断ガイダンスを発刊できない状況です。その一方で、現時点で臨床的な要望が切迫している脳腫瘍と子宮体癌に対しては、何らかの指針を示す必要があるため、これまでの研究班の活動の成果の一部を用いて、分子病理診断ガイダンスを初版として刊行することと致しました。近い将来、完成版のガイダンスを刊行し、分子病理診断を臨床実装できることを切に願っています。

2026 年 3 月

一般社団法人　日本病理学会
理事長　小田　義直

令和７年度　厚生労働科学研究費　がん対策研究事業

病理診断を目的としたゲノム検査（パソロジカルシークエンス）の実施に対する検査体制の整備と遺伝子プロファイルを元にした病理遺伝子診断の指針の策定

研究代表者　小田　義直（一般社団法人日本病理学会）

研究分担者　西原　広史（慶應義塾大学医学部がんゲノム医療センター）

佐々木　毅（一般社団法人日本病理学会）

研究協力者

【分子病理診断運用指針・ガイダンス作成班】

班長　森井　英一（大阪大学大学院医学系研究科病態病理学・病理診断科）

脳腫瘍　谷本　昭英（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学分野）

子宮体癌　三上　芳喜（熊本大学病院病理部・病理診断科）

施設基準・精度管理　畑中　豊（北海道大学病院 先端診断技術開発センター）

【医療体制整備班】

班長　佐々木　毅（一般社団法人日本病理学会）

医療経済評価　里見　介史（杏林大学医学部病理学教室）

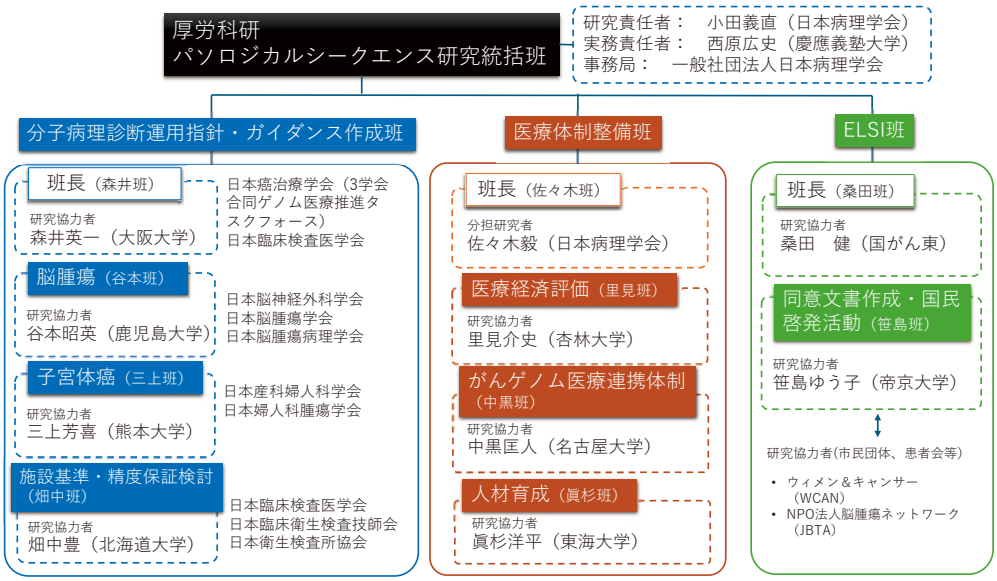
がんゲノム医療連携体制　中黒　匡人（名古屋大学大学院医学系研究科病態構造解析学）

人材育成　眞杉　洋平（東海大学医学部病理診断学）

【ELSI 班】

班長　桑田　健（国立がん研究センター東病院遺伝子診療部門／病理・臨床検査科）

同意文書作成・国民啓発活動　笹島ゆう子（帝京大学医学部病院病理部）



【脳腫瘍小班　執筆者一覧】

■日本病理学会

小班長

谷本　昭英（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学分野）

班員（五十音順）

赤羽　俊章（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学分野）

霧島　茉莉（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学分野）

里見　介史（杏林大学医学部病理学）

信澤　純人（群馬大学大学院医学系研究科病態病理学）

畑中佳奈子（北海道大学病院先端診断技術開発センター）

畑中　　豊（北海道大学病院先端診断技術開発センター）

古田　拓也（久留米大学医学部病理学）

増井　憲太（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科統合脳神経科学分野教室）

山崎　文子（群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野）

■日本脳神経外科学会、日本脳腫瘍学会、日本脳腫瘍病理学会

班員

吉本　幸司（九州大学大学院医学研究院脳神経外科）

■日本癌治療学会

班員

園田　順彦（山形大学医学部脳神経外科学）

【子宮体癌小班　執筆者一覧】

■日本病理学会

小班長

三上　芳喜（熊本大学病院病理部・病理診断科）

班員（五十音順）

笹島ゆう子（帝京大学医学部病院病理部）

畑中佳奈子（北海道大学病院先端診断技術開発センター）

畑中　　豊（北海道大学病院先端診断技術開発センター）

柳井　広之（岡山大学病院病理診断科）

■日本産科婦人科学会

班員

渡利　英道（北海道大学大学院医学研究院生殖・発達医学講座産婦人科学教室）

■日本婦人科腫瘍学会

班員

織田　克利　（東京大学医学部附属病院ゲノム診療部）

■日本癌治療学会

班員

小林　陽一（杏林大学医学部産婦人科学教室）

【施設基準・精度管理小班　執筆者一覧】

■日本病理学会

小班長

畑中　　豊（北海道大学病院先端診断技術開発センター）

班員（五十音順）

桑田　　健（国立がん研究センター東病院遺伝子診療部門／病理・臨床検査科）

孝橋　賢一（大阪公立大学大学院医学研究科診断病理・病理病態学）

鶴山　竜昭（京都大学医学部創薬医学講座）

長峯　理子（国立がん研究センター東病院病理・臨床検査科）

畑中佳奈子（北海道大学病院先端診断技術開発センター）

森井　英一（大阪大学大学院医学系研究科病態病理学・病理診断科）

■日本臨床衛生検査技師会

班員

小松　京子（一般社団法人日本臨床衛生検査技師会）

■日本衛生検査所協会

班員

小見　和也（一般社団法人日本衛生検査所協会）

■日本臨床検査医学会

班員

松井　啓隆（国立がん研究センター中央病院臨床検査科）

用語の定義

分子病理診断

形態学（顕微鏡による組織・細胞の観察）を基本とする従来の病理診断に、遺伝子やタンパク質などの分子生物学的情報を統合・解析し、疾患の診断や治療方針決定を行う診断手法を指す。一般的には WHO Molecular Classification に準じた腫瘍の診断に用いられる。

がんゲノム検査

このガイダンスにおいては、がん患者由来の組織や細胞、血液などを用いて、診断や治療選択のためにゲノムプロファイルをはじめとするゲノムバイオマーカー* を調べる全ての遺伝子検査を「がんゲノム検査」と定義する。検査の種類としては、次世代シークエンサーを用いたパネル検査だけではなく、FISH やサンガー法など従来の分子遺伝学的解析手法も含まれる。

* ゲノムバイオマーカーの定義については厚生労働省課長通知「ゲノム薬理学における用語集について」参照

パソロジカルシークエンス

分子病理診断のために実施されるがんゲノム検査のうち、病理検体を用いた次世代シークエンサーによる遺伝子パネル検査のことを指す。

略語の説明

WHO : World Health Organization

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

RUO : Research Use Only

LDT : Laboratory Developed Test

IHC : Immunohistochemistry

PCR : Polymerase Chain Reaction

MLPA : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

NGS : Next Generation Sequencing

CDx : Companion Diagnostics

CGP : Comprehensive Genomic Profiling

FISH : Fluorescence in situ hybridization

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

「分子病理診断ガイダンス（初版）について」

◆研究班について

がんゲノム研究の発展と次世代シークエンサーの普及により、腫瘍診断学の国際基準となっている WHO 分類において、分子分類（Molecular classification）が確立されている。実際、脳腫瘍（神経膠腫）の病理診断においては、2021 年発刊の WHO 分類第 5 版 において病理形態学的項目とゲノムプロファイルに基づく階層化診断が確立され、子宮体癌においては 2023 年 FIGO 分類にてゲノムプロファイルに基づいた臨床病期分類が策定された。いずれの腫瘍においても治療方針の策定には分子分類に基づく病理診断、すなわち、分子病理診断が必要である。

こうした腫瘍の病理診断に必要な遺伝子関連検査は、直接的に治療薬の選定に繋がらないことから薬事承認を取得する企業がなく、その大部分は研究用（RUO）試薬を用いて、検査室内の独自の精度管理基準に基づいて行われる LDT（Laboratory developed test）運用によって実施されているのが現状であるため、外注検査でこれを実施することはできない。しかし、国際標準である分子病理診断は今後多くの臓器の腫瘍の病理診断に必須の検査項目となることが予想されるため、現状において実施可能な分子病理診断の実施体制を構築し、診断的有用性に基づく分子病理診断ガイドラインを策定することは、わが国のがん医療において喫緊の課題である。本研究班は日本病理学会を中心として構成され、これまで多くのがん診療ガイドラインの策定に関わってきた日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォース（TF）の協力のもと、パソロジカルシークエンスの実施体制や精度管理基準を確立するための「パソロジカルシークエンス運用指針」の発刊を目的に設置された。

◆目的

脳腫瘍（神経膠腫）および子宮体癌においては分子病理診断に対する臨床的ニーズが高まっており、一部の医療機関では独自の取り組みにて対応が始まっている。本ガイダンスは、現時点で脳腫瘍及び婦人科腫瘍に対して何らかの形で分子病理診断を実施する施設における基本的な分子病理診断のプロセスの考え方、検査種別の選定、あるいは院内にて検査を実施する場合の精度管理などについて参照して頂くことを目的としている。

◆スコープ

本ガイダンス（暫定版）の執筆（2026 年 3 月）時点では、残念ながら分子病理診断の保険収載の目途はついていない。一方で、分子病理診断に必要なゲノム検査のうち一部は保険診療による検査の結果を利用することが可能である。そのため、本ガイダンスにおいては保険診療か否かにはこだわらず、様々な検査プラットフォームを活用して分子病理診断を行う方法論に主眼をおいた。

◆基本的原則

本ガイダンスは、厚生労働科学研究班「病理診断を目的としたゲノム検査（パソロジカルシークエンス）の実施に対する検査体制の整備と、遺伝子プロファイルを基にした病理遺伝子診断の指針の策定」（研究代表者：日本病理学会理事長　小田義直）の研究活動の成果として製作されたものである。前述したように、保険診療か否かにはこだわらず、様々な検査プラットフォームを活用して分子病理診断を行う医療機関において、ゲノム検査を実施するにあたり必要な検査実施体制の整備と、脳腫瘍及び子宮体癌におけるゲノムプロファイルに基づく分子病理診断（統合診断）を実施する際に参照して頂くことを目的としている。今後、保険診療体制の更新に伴って分子病理診断が保険収載された際に、本ガイダンスに示した内容と相違が発生する可能性があることに十分に留意し、最新の情報に基づいて分子病理診断を実施して頂きたい。

分子病理診断に用いる検査の品質・精度確保に関するガイダンス

1. 本ガイダンス策定の背景

病理診断は、疾患概念の標準化と診療の均てん化を支える基盤であり、国際的・国内的に合意された分類体系に基づき、“international standards” である WHO 腫瘍分類(1) や本邦の癌取扱い規約等（以下、WHO 分類等）に準じて行われる。近年の WHO 分類等では、組織の形態所見に加えて、免疫組織化学的な表現型、さらには遺伝子／ゲノムプロファイルに基づく分子所見を統合して診断を確定する枠組み（分子病理診断）が拡大し、乳癌、非小細胞肺癌、子宮体癌など一部の腫瘍では治療方針と直結した分子分類（Molecular classification）へと発展している。

一方、分子病理診断に用いる体細胞遺伝子検査は、2007 年 6 月に軟部・骨腫瘍等の診断に用いる融合遺伝子検査に係る限られた項目のみが保険収載[*1] されたものの（2, 3）、これ以降項目の追加はなく、WHO 分類等に不可欠な体細胞遺伝子検査項目が年々増加するなか、保険診療下で国際標準の診断・検査が実施できない状況が続いている。特に中枢神経系腫瘍や軟部・骨腫瘍などの希少がんでは、形態所見と分子所見を統合した分子病理診断が実践されている場合でも、患者数が極めて少ないこれら疾患では、薬事承認を目指した診断薬開発の対象とはならず、それゆえ保険適用が進まない膠着状態が続いている。こうした状況は難病領域における遺伝学的検査でもみられたが、難病患者に対する医療等に関する法律の施行などを背景に、多くの疾患・検査項目が現在保険収載されるようになった。また、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究」班からは、検査実施体制に関する指針が示された（4, 5）。

そこで、日本病理学会では、分子病理診断に不可欠な体細胞遺伝子検査項目の臨床導入の促進を目指し、令和 7（2025）年度 厚生労働科学研究費補助金・がん対策研究事業の支援のもと「病理診断を目的としたゲノム検査の実施に対する検査体制の整備と、遺伝子プロファイルを元にした病理遺伝子診断の指針の策定」研究班を立ち上げ、保険診療下での実施が望まれる分子病理診断に必要な体細胞遺伝子検査等の品質・精度の確保に関するガイダンスを策定した。

なお本ガイダンスは、2025 年 12 月 26 日付の厚生労働省医政局総務課長・地域医療計画課長通知「LDTs の臨床実装に係る精度管理の基準等について」および別添「LDTs の臨床実装に向けた検体検査の精度の確保に関するガイダンス」（以下検体検査 LDTs ガイダンス）で示された基本的考え方を踏まえたものであり（6, 7）、検体検査 LDTs ガイダン

[*1] 「悪性腫瘍遺伝子検査（D004-13）」が 2006 年 4 月に新設され、当時は薬事承認された検査法がなく、すべて薬事未承認検査法（LDTs）であった（2）。なお 2012 年診療報酬改定より、新区分「悪性腫瘍組織検査（D004-2「1」）」へ移行された。

スを上位文書として、分子病理診断に特有の事項を補足する。今後、制度化・診療報酬上の取り扱いの議論の進展に応じて、必要な追補・改訂を行う。

2. 本ガイダンスの基本方針

WHO 分類等に基づく分子病理診断に必要な遺伝子を対象とした体細胞遺伝子検査を主な対象とし、その品質・精度の確保（精度管理および品質保証体制の整備）に必要となる事項について示す。

本邦における当該検査は、体外診断用医薬品やプログラム医療機器（以下 IVD 等）の薬事承認検査法と、薬事未承認検査（以下 LDTs）から構成されるが、いずれも本ガイダンスの適用範囲とする。なお LDTs の定義については、検体検査 LDTs ガイダンスと同様、国際規格 ISO 5649：2024「LDTs のデザイン、開発、導入、利用におけるコンセプトと仕様」での定義（単一の検査室または検査室ネットワーク内で設計・開発・製造（または変更）された検査で、臨床診断の補助や臨床的管理の意思決定に用いられるもの）に準ずる(8)。

また当該検査では、診療の用に供する検査と、研究として実施される検査に分けられるが、本ガイダンスは、改正医療法(9) が適用される前者のみを対象とし、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」のもとで実施される後者は対象外とする。本ガイダンスの適用範囲は、これら検査に関係する医療機関ならびに衛生検査所（一部の項を除く）とする。

3. 分子病理診断に用いられる検査の範囲

悪性腫瘍の分子病理診断では、腫瘍組織や細胞の形態学的所見および臨床情報に加え、バイオマーカー検索等により得られた分子レベルの情報を病理医が総合的に判断･評価し、精度の高い診断や治療方針の決定を行う。主な検査法としては、病理組織標本上でタンパク発現を検索する免疫組織化学（IHC）検査、遺伝子変化の検索を行う *in situ* ハイブリダイゼーション（ISH）検査と、組織・細胞から抽出した核酸を用いて行う体細胞遺伝子検査がある。体細胞遺伝子検査で用いられる検査法は、サンガーシークエンス法、PCR 法、MLPA 法、マイクロアレイ法、次世代シークエンス（NGS）法など多岐にわたり、これら方法を用いた IVD は、薬事上、クラス III（リスクによる分類：診断情報リスクが比較的大きく､情報の正確さが生命維持に与える影響が大きいと考えられるもの）に分類される。とくに NGS 法は､コンパニオン診断（CDx）や包括的ゲノムプロファイリング検査（CGP）など、その結果が薬物治療の選択に直結し、患者の生命に重大な影響を及ぼす可能性がある検査に用いられることが多く、より高度な検査の品質・精度確保が求められる。

4. 分子病理診断に係る検査の実施体制と品質・精度確保

本邦における体細胞遺伝子検査は、現在その多くは衛生検査所において実施されているが、分子病理診断に用いる当該検査は、WHO 分類等の国内導入の加速化に伴い、今後、医療機関での実施が増えていくことが予想される。保険診療下で行う体細胞遺伝子検査については、IVD 等の使用が原則となるが、上述のように IVD 等の開発が進まないがん種

での体細胞遺伝子検査については、LDTs の使用が不可避となっている。検体検査 LDTs ガイダンスでは、LDTs が臨床使用を許容される条件として、以下の全てを満たす必要があるとしている。分子病理診断で用いる体細胞遺伝子検査における「適時に IVD としての承認が得られない状況」としては、主として経済的要因（一部の希少疾患・難病の診断のように開発コストに見合う市場規模が想定されない場合等）や開発段階的要因（分子標的薬の開発実装のための評価または利用に必要なコンパニオン診断薬が開発段階にあり、薬事申請・承認に至っていない状況でその治療を必要とする患者が存在する場合等）が該当する（9）。

・臨床的に必要性が高い
・医学的合理性が高い
・IVD が存在しないまたは入手できない
・適時に IVD としての承認が得られない状況にある
・検査の精度が保証されている

4.1　検査の精度確保のための要件

検査精度の確保については、その要件設定が重要となる。規制当局の審査等を受け製造販売承認を取得した IVD 等を用いる場合と、法的根拠に基づく管理体制等が存在しない LDTs を取り扱う場合とでは要求事項は異なり、LDTs については IVD 等と同程度となるように適切な基準に従って精度を確保する必要がある。また LDTs については、技術難度によっては、より高度な要件が求められる。検体検査 LDTs ガイダンスでは、LDTs を実施する際に求められる要件が技術難度別に示されており、これを分子病理診断に適用したものを表 1 に示す。

2018 年の改正医療法では、遺伝子関連検査・染色体検査精度の確保のために設けるべき医療機関・衛生検査所共通の基準が示されており、遺伝子関連検査・染色体検査の責任者の配置、内部精度管理の実施や適切な研修の実施義務、外部精度管理調査の受検等が盛り込まれている。これを踏まえ分子病理診断に係る体細胞遺伝子検査を LDTs で実施する医療機関では、表 2 に示す責任者を配置することとした（9）。また、検体検査 LDTs ガイダンスでは、技術難度の高い LDTs については、医療機関および衛生検査所における第三者認定の取得は義務とされている。厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 地域医療基盤開発推進研究「遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究」（2022 年度）では、遺伝子関連・染色体検査の実施において、第三者認定の取得を求めるべき高度な技術を有する原理・項目等を分類する必要性について言及されており（10）、その指標として、用いる検体の種類、測定対象の多寡、検査に用いる測定試薬･装置の精度の担保（医薬品医療機器等法による品質等の担保）が挙げられている。厚生労働科学特別研究事業「臨床検査における品質･精度の確保に関する研究」（2016 年度）の報告では、第三者認定を求めない具体的な基準として、（i）検査検体が病理検体でないこと、（ii）単一の核酸配列を対象としていること、（iii）検査に用いる測定装置及び報告システムが薬事承認により精度・品質が担保されていること、のいずれも満たす場合を挙

げている（11）。これら報告や検体検査 LDTs ガイダンスの内容を踏まえ、分子病理診断に用いる体細胞遺伝子検査の LDTs 実施機関は、ISO 15189 や CAP-LAP 等の第三者認定の取得およびリスクマネジメントの実施を義務とした。

表 1　分子病理診断に係る検査における IVD 等および LDTs に求められる要件の概要*

	IVD 等		LDTs（簡易**）	LDTs
分子病理診断の該当検査法	すべての検査法		ISH 法の一部 *、IHC 法	左記以外（ISH 法の一部、PCR 法、NGS 法等）
精度の確保に係る責任者の配置	義務		義務	義務
内部精度管理	衛生検査所	義務 （統計学的精度管理が必須）	義務 （統計学的精度管理が必須）	義務 （統計学的精度管理が必須）
	医療機関	努力義務 （遺伝子関連・染色体検査では義務。管理手法に関する規定なし）	義務 （統計学的精度管理を必須としない）	義務 （統計学的精度管理が必須）
外部精度管理調査の受検	衛生検査所	義務	義務	義務
	医療機関	努力義務	義務	義務
第三者認定	勧奨 （ただし、臨床研究中核病院、がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院では義務）		努力義務	義務 （ISO 15189 および CAP-LAP 等の第三者認定及びリスクマネジメント）

*「検査部門の責任者・精度確保に関わる責任者・要員の研修」「測定標準作業書」の項については検体検査 LDTs ガイダンスを参照

** IVD リスク分類における低リスク情報 Class I に相当する医師確認検査（仮称）、全自動化システムなどが該当（例：免疫組織化学検査、イムノクロマトグラフィー、ホルモン類、酵素活性、ミネラル類など）。分子病理診断関係では全自動化されている IHC 法、DISH 法が該当。

表 2　改正医療法で策定された臨床検査の精度確保に係る管理組織関係の基準および当該基準を参考にした分子病理診断に係る責任者の配置

改正医療法上の責任者の配置	説　　明	分子病理診断に係る責任者の配置*
検体検査の精度の確保に係る責任者（改正後医療法施行規則第 9 条 の 7 第 1 号関係）	精度の確保に係る責任者の職種は医師又は臨床検査技師（歯科医療機関においては歯科医師又は臨床検査技師、助産所においては助産師。）とする。 なお、業務経験については特段の要件は定めないが、衛生検査所における精度管理責任者（検体検査の業務に係る 6 年以上の実務経験及び精度管理に係る 3 年以上の実務経験をもって選任）の場合を参考にすることが望ましい。	分子病理診断の精度の確保に係る病理診断科/病理部門の責任者として分子病理専門医（日本病理学会認定）を配置
遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者（改正後医療法 施行規則第 9 条の 7 第 2 号関係）	遺伝子関連・染色体検査を行う場合の精度の確保に係る責任者については、医師又は臨床検査技師（歯科医療機関においては歯科医師又は臨床検査技師）。遺伝子関連・染色体検査の専門知識及び経験を有する他の職種を認めるものとする。 なお、遺伝子関連・染色体検査以外の検体検査の精度の確保に係る責任者との兼任は妨げない。	分子病理診断に係る体細胞遺伝子検査の精度の確保に係る責任者として、認定病理技師（日本臨床衛生検査技師会認定）** ※検体検査の業務について 3 年以上の 実務経験及び精度管理についての 3 年以上の実務経験を有する者が望ましい。

* 本ガイダンスにおける基準（当面勧奨とする）

** 病理部門と臨床検査部門の連携により分子病理診断に係る体細胞遺伝子検査を行う場合等は、これら部門間で協議のうえ配置（臨床検査部門の医師・臨床検査技師等が遺伝子関連検査部分の責任者となることを妨げない）

4.2　各検査プロセスの精度確保のための要件

臨床検査における作業プロセスは、検査依頼から始まる検査前工程（preanalytical

phase)、測定・検出を実施する検査工程（analytical phase)、検査結果の報告を含む検査後工程（postanalytical phase）からなる(12, 13)。病理検体を用いる体細胞遺伝子検査の実施にあたっては、検査工程前半において、臨床検査にはない、病理医が直接関与する検体の選択･評価、検査･検体準備依頼等が含まれ、通常の臨床検査とは状況が大きく異なる(13)。また体細胞遺伝子検査の大部分は衛生検査所で実施されている現状があり、この場合、通常の臨床検査の作業プロセスの工程区切りとは異なることから、第 I プロセス（検査前工程〈組織・細胞検体の採取および処理〉～検査工程前半〈検体の選択・評価および準備〉)、第 II プロセス（検査工程後半〈核酸抽出および解析の実施〉)、第 III プロセス（検査後工程〈結果確認〉）の 3 プロセスに分けた運用となっている(14)。

4.2.1　第 I プロセスにおける精度確保

本プロセス（検査前工程〈組織・細胞検体の採取および処理〉～検査工程前半〈検体の選択・評価および準備〉）は、主に医療機関の病理部門が担うが、病理部門を有さない医療機関においては検体採取以降の工程を委託先の衛生検査所が担う場合もある。いずれの場合も、検体採取後の取扱いについては、組織検体の場合は日本病理学会が策定した「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」の記載に(14)、また細胞検体の場合は日本臨床細胞学会が策定した「がんゲノム診療における細胞検体の取扱い指針」の記載に則り(15)、それぞれ対応することが求められる。

【医療機関における第三者認定】

CGP 検査を実施する施設を対象とした「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」の場合においては、がんゲノム医療中核拠点病院および拠点病院の指定要件では「第三者認定を受けた臨床検査室を有すること」、連携病院の指定要件では「第三者認定を受けた臨床検査室を有することが望ましい」とされている(16)。これらの状況を踏まえ以下とした。

医療機関における第 I プロセスの第三者認定		
医療機関種別	がんゲノム医療中核拠点病院 がんゲノム医療拠点病院	がんゲノム医療連携病院 その他医療機関
第三者認定の取得	院内実施：義務（IVD 等 ･LDTs 問わず）	院内実施：勧奨（IVD 等 ･LDTs 問わず）

※認定取得項目の例
ISO 15189 臨床検査室の認定範囲分類「31 病理組織標本作製」(17)。

4.2.2　第 II プロセスにおける精度確保

本プロセス（検査工程後半〈核酸抽出および解析の実施〉）については、体細胞遺伝子検査の国内の大部分を衛生検査所が担っており、医療機関の実施は限定的である。体細胞遺伝子検査を含め、現在数多くの遺伝子関連検査項目が衛生検査所で実施されている背景から、関連団体である一般社団法人日本衛生検査所協会から、遺伝子関連検査の質保証に関する要件が示されており（18)、表 1 に挙げられている項目などが含まれたものとなっている。

【医療機関における第三者認定】

分子病理診断に係る体細胞遺伝子検査を医療機関（大学等の研究機関を含む）内で実施している場合、質保証体制は現状十分といえず、特に比較的簡便な PCR 法やサンガーシークエンス法などの LDTs のみを小規模に行っている病理部門では遺伝子関連検査関連の第三者認定を取得していない場合がある。製造・品質管理体制等が規定されている IVD とは異なり、これら体制等の規定による担保がない LDTs を実施する場合、検査結果の再現性や数値としての確からしさ等を担保するため、IVD のみ取り扱う場合に比べ、より十分な体制を整備する必要がある（7）。これを踏まえ分子病理診断に係る体細胞遺伝子検査を院内実施する場合は義務とした。なお病理部門と検査部門の連携により分子病理診断に係る体細胞遺伝子検査を行う場合等は、双方の部門が第三者認定を受けるとともに、適切な運用が可能となるようこれら部門間で協議することが求められる。

医療機関における第 II プロセスの第三者認定		
医療機関種別	がんゲノム医療中核拠点病院 がんゲノム医療拠点病院	がんゲノム医療連携病院 その他医療機関
第三者認定の取得	院内実施：義務（IVD 等 ·LDTs 問わず） 外部委託：不要	院内実施：義務（IVD 等 ·LDTs 問わず） 外部委託：不要

※認定取得項目の例
ISO 15189 臨床検査室の認定範囲分類「17 遺伝子関連検査 · 染色体検査『e NGS（保険収載項目のみ、病原体核酸同定、体細胞遺伝子検査、染色体検査、生殖細胞系列遺伝子検査）』もしくは『f NGS（非保険収載項目）』」（17）

4.2.3　第 III プロセスにおける精度確保

本プロセス（検査後工程〈結果確認〉）では、体細胞遺伝子検査の結果確認に加え、IHC/ISH 検査等の結果をあわせた総合判断に基づく分子病理診断が同時に行われるため、日本病理学会認定の分子病理専門医資格を有する医師の配置が求められる。また検査結果の技術的確認や報告、記録・保管・管理については、日本臨床衛生検査技師会認定の認定病理技師の配置が求められる（表 1）。

5.　その他関連検査に関する留意点

分子病理診断では、これまで IHC 検査や ISH 検査が主に用いられてきたが、WHO 分類等では、遺伝子変化に基づく分子分類が導入されている。これら分子生物学的特徴は体細胞遺伝子検査の使用が前提となる場合が多いが、一部については代替的な IHC 検査も使用されており、治療方針決定に直接かかわる項目例として、子宮体癌における p53、MMR や脳腫瘍における IDH1R132H の IHC 検査が挙げられる。これら検査に LDTs を使用する場合は、体細胞遺伝子検査と同様に、より高い検査の精度確保が求められる。こうした IHC 項目で IVD を用いた検査が実施できず LDTs で行う場合は、分子病理専門医等の管理のもとで欧米等で IVD 承認された検査システムの利用などが望まれる。

6.　参考資料

1.　International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours.

https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/
2. 平成 18 年度診療報酬改定の概要について。中央社会保険医療協議会総会 第 85 回資料（2006 年 2 月 15 日）:
https://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/02/dl/s0215-3u.pdf
3. 平成 18 年度診療報酬改定に係る通知等について―疑義解釈資料の送付について（その 8）。厚生労働省保険局医療課事務連絡（2007 年 6 月 1 日）: https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/03/dl/tp0314-1c08.pdf
4. 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究。厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究 :
https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/147124
5. 難病領域の診療における遺伝学的検査の指針。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班（2021 年 3 月 31 日）:
http://www.kentaikensa.jp/files/35773.pdf
6. LDTs の臨床実装に係る精度管理の基準等について。厚生労働省医政局総務課長・厚生労働省医政局地域医療計画課長通知（2025 年 12 年 26 日）:
https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001631889.pdf
7. LDTs の臨床実装に向けた検体検査の精度の確保に関するガイダンス。厚生労働行政推進調査事業費補助金 厚生労働科学特別研究事業　LDT の臨床実装に向けた研究班（2025 年 12 月 25 日）:
https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001631889.pdf
8. ISO 5649 : 2024. Medical laboratories — Concepts and specifications for the design, development, implementation and use of laboratory-developed tests
https://www.iso.org/obp/ui/ru/#iso:std:iso:5649:ed-1:v1:en（2024 年 11 月 27 日）:
9. 医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令の施行について〔臨床検査技師等に関する法律〕（2018 年 8 月 10 日）: https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3586&dataType=1&pageNo=1
10. 「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保に係る基準の明確化に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 地域医療基盤開発推進研究 :
https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/164772
11. 臨床検査における品質・精度の確保に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 地域医療基盤開発推進研究 :
https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/26805
12. 臨床検査のガイドライン JSLM2024。日本臨床検査医学会 ガイドライン作成委員会（2025 年 5 月 1 日）:
https://www.jslm.org/books/guideline/index.html
13. がんゲノム検査 全般に関する指針。日本病理学会・日本臨床検査医学会合同 指針策定ワーキンググループ（2022 年 3 月）:
https://www.pathology.or.jp/news/genomu_shishin_saishu.pdf
14. ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程。日本病理学会 規程策定ワーキンググループ（2018 年 3 月）:
https://pathology.or.jp/genome_med/elearning.html
15. がんゲノム診療における細胞検体の取扱い指針（第 2 版）。日本臨床細胞学会 ゲノム診療時代における細胞診のあり方検討ワーキンググループ（2024 年 11 月）:
https://jscc.or.jp/guideline/
16. がんゲノム医療中核拠点病院等の整備について。厚生労働省健康局長通知（一部改正 2024 年 2 月 27 日）:
https://www.mhlw.go.jp/content/001216103.pdf
17. 臨床検査室の認定範囲分類（JAB RM205 : 2024 第 12 版）。公益財団法人 日本適合性認定協会（2024 年 7 月 18 日）:
https://www.jab.or.jp/news/2113
18. 遺伝子関連検査の質保証体制についての見解。一般社団法人 日本衛生検査所協会（2024 年 6 月 1 日）:
https://www.jrcla.or.jp/1042/

脳腫瘍における分子病理診断ガイダンス

1.　脳腫瘍の分子病理診断：ガイダンスの策定にあたり

1.　はじめに

次世代シーケンサー（Next-generation sequencer；NGS あるいは Massive parallel sequencer；MPS）の開発により、全ゲノムシーケンスに要する費用は、予想を上回る速度で急激に低下している（現在は約 $1,000）[1]。解析結果はデータベースに蓄積され、がんゲノム医療の原資として臨床応用されている。本邦においてもターゲットシーケンスによるがんゲノム検査パッケージが保険収載され、分子標的薬の適応の可否を決定することで、がん医療の高度化と均霑化に寄与している。また、病理診断の一助として、多くの腫瘍分類にもゲノム情報が反映されるようになった。脳腫瘍の WHO 分類改訂第 4 版（WHO 2016）以後、とくに 2021 年に出版された WHO CNS5 では、ゲノムプロファイルを加味した統合分子病理診断および悪性度評価が他の部位の腫瘍に先んじて導入された[2]。しかしながら保険診療のもとで行われるがんゲノムパネル検査は治療方針決定のための検査であり、統合分子病理診断を第一の目的とはしていない。腫瘍の統合分子病理診断に必要な遺伝子関連検査の多くは、研究用試薬（RUO）を用いて検査室あるいは研究室内の独自の精度管理基準に基づいて行われる LDT 運用によって実施されている。国際標準である分子分類に基づく腫瘍の統合分子病理診断は、今後多くの臓器の腫瘍診断においても必須の検査項目となることが予想され、分子病理診断の実施体制を構築し、診断的有用性に基づく分子病理診断ガイダンスの策定は、わが国のがん医療において喫緊の課題である。

2.　ガイダンス策定の基本方針

脳腫瘍の分子病理診断ガイダンスの策定にあたり、基本方針として以下の 10 項目を掲げ、記述内容に含まれるように配慮した。

1）　正しい病理組織診断に基づくことで初めて分子情報が有用となり、最適治療を提供できることを再認識する。
2）　統合分子病理診断を病理組織＋免疫組織化学＋遺伝子解析による統合的診断と定義し、ゲノムプロファイルのみで診断が為されるものではないことに留意する。
3）　原則、統合分子病理診断の基準は WHO CNS5 に準拠する。
4）　統合分子病理診断に必要な essential diagnostic criteria を簡潔に記述する。
5）　その他の重要なゲノム所見について付記する。
6）　多様なゲノム解析方法があることを記載する。
7）　ゲノム分類は流動的で、今後変更があることを記載する。
8）　学術的背景は最低限の記載とし、実用的なガイダンスとする。
9）　腫瘍頻度を考慮し、ガイダンスの対象は glioma、glioneuronal tumor、neuronal tumor と embryonal tumor とする。

10） 今回のガイダンスにゲノムワイド DNA メチル化解析は含めないが、メチル化プロファイルで定義される腫瘍も存在し、本ガイダンス改訂の際には含まれるべき重要な検査の一つであることを記載する。

3. ガイダンスが取り扱う範囲

ガイダンスの記載にあたり、脳腫瘍ゲノム解析の臨床的意義および病理学的意義をまず記載した。次に next-generation sequencing（NGS）を含む代表的なゲノム検査の方法の概要を列記した。統合分子病理診断に必要な遺伝子関連検査（パソロジカルシークエンス）には、FISH、PCR、Sanger sequencing、Pyrosequencing、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification（MLPA）、NGS などが含まれる。

今回のガイダンスの取り扱い範囲とした glioma などの各論においては、1）組織学的特徴 2）統合分子病診断に最低限必要な遺伝子変化および免疫組織化学 3）サロゲート的な免疫組織化学の活用法 4）その他の検索が望ましい遺伝子変化 5）診断アルゴリズム 6）留意事項などについて簡潔に記載した。診断に必要なゲノム情報を主体とした記載であるため、詳細な組織学特徴については成書を参考にされたい[3)4)]。

また、本ガイダンスで提示されるゲノムプロファイルによる分子病理診断は、ガイダンス策定時点でのコンセンサスに基づいており、今後、変更や改定がなされること留意願いたい。

参 考 文 献

1） https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost
2） Louis DN, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary. *Neuro Oncol*. 2021 ; 23 : 1231-1251.
3） 園田順彦、成田善孝、小森隆司、横尾英明 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス 第 5 版 医学書院 2024
4） 日本脳神経外科学会、日本病理学会編 臨床・病理 脳腫瘍取り扱い規約 第 5 版 金原出版 2025

2. 脳腫瘍の分子病理診断：臨床的意義

1. 腫瘍の分子生物学的特性に基づく予後予測と治療戦略の最適化

本項では、とくに adult-type glioma の分子病理診断について記述する。Pediatric-type glioma については各論で詳細に述べることとする。分子病理診断に基づく統合分子病理診断の臨床的意義の一つは、腫瘍の分子生物学的特性に基づく精緻な予後予測と個別化治療選択にある。Adult-type glioma においては、イソクエン酸脱水素酵素（IDH）遺伝子変異の有無は予後を規定する最も重要な分子マーカーである[1)2)]。IDH-mutant glioma は野生型と比較して有意に予後良好であり、治療感受性も顕著に異なる[3)]。このため、*IDH* 変異の同定は治療方針決定において必須の分子情報である。具体的には、IDH-mutant glioma, CNS WHO grade 2 および grade 3 の生存期間中央値は約 5 年以上であるのに対し、IDH-

wildtype では 1-2 年と予後がかなり異なる。*IDH* 変異は現状、IDH1 R132H 変異の特異的抗体による免疫組織化学により検討されているが、およそ 10% 前後の *IDH* 変異は *IDH1* R132H 以外の変異であることから、分子病理診断の導入によりはじめて正確な予後予測が可能となる。また oligodendroglioma の診断において、形態学的に oligodendroglioma 様の所見を呈する腫瘍であっても、*IDH* 変異と 1 番染色体短腕・19 番染色体長腕共欠失の両分子異常（1p/19q 共欠失）が確認されなければ、WHO CNS5 に準拠した oligodendroglioma と診断することは不可能である。Oligodendroglioma は IDH-mutant glioma の中でも astrocytoma に比較し予後が良好なことが知られており、予後予測の観点で極めて重要な分子生物学的異常であるが、現状では 1p/19q 共欠失を検出する手法はいずれも保険診療の範囲内では実施できず、分子病理診断の導入により可能となる。

また glioblastoma, IDH-wildtype の診断は以前、組織学的診断によりのみ行われていたが、現在は組織学的基準を満たさないものでも *TERT* プロモーター（*TERTp*）の変異、*EGFR* 増幅、染色体 7 番のコピー数増加と染色体 10 番の全長欠失（Ch.7 gain/10 loss）が検出された場合、分子生物学的に glioblastoma, IDH-wildtype の診断となる（molecular glioblastoma ; ただし、*TERTp* 変異のみの症例を glioblastoma とするかについては議論の余地がある[4]）。これらの遺伝子変異を有する腫瘍は、組織像で壊死・微小血管増殖が認められなくとも glioblastoma, IDH-wildtype と同じ予後を示す[5]。その他 IDH-mutant astrocytoma の CNS WHO grade の決定に *CDKN2A/2B* のホモ接合型欠失（*CDKN2A/2B HD*）が必須となっており、正確な診断には分子病理診断の導入が必要である。

統合的分子診断は予後予測のみならず、患者の治療戦略の決定にも影響を与える。Glioblastoma, IDH-wildtype の標準治療は可及的な外科的切除と Temozolomide を用いた化学療法と放射線治療である。Glioblastoma は予後不良であり、手術による組織採取から確定診断を速やかに行い、早期に後療法である放射線化学療法を開始することが望まれる。しかし molecular glioblastoma のような病態の場合、組織学的診断のみでは glioblastoma の診断がつかないため治療の遅れや過小な治療が行われるリスクが存在する。一方で、IDH-mutant glioma の場合、手術後の治療法の選択は経過観察、放射線治療、化学療法、放射線化学療法、再手術と多岐にわたり、腫瘍の摘出度、年齢、悪性度などから決定される。*IDH* 変異が *IDH1* R132H 以外の変異である場合など、glioblastoma, IDH-wildtype に誤診される可能性がある。その場合、glioblastoma, IDH-wildtype に准じた治療となり過剰な治療が患者に施行される可能性がある。

IDH-mutant glioma の 2 つの腫瘍型、astrocytoma と oligodendroglioma では、予後のみならず、治療法の決定にも大きな違いがある。Astrocytoma は腫瘍の摘出度が予後に強く相関することが知られており、残存腫瘍や再発腫瘍に対しては積極的に再手術が検討される。一方、oligodendroglioma は astrocytoma に比較しアルキル化剤を主体とする化学療法に対する感受性が高いことが複数の前向き臨床試験で証明されており、手術の意義が astrocytoma より小さい[6]。また近年は、放射線治療による晩期合併症を回避する目的で IDH-mutant CNS WHO grade 2 および grade 3 の astrocytoma や oligodendroglioma に対して初期治療において放射線治療を実施しない施設も増えている。その判断基準として腫瘍の摘出

度や年齢のみならず、oligodendroglioma であるか、astrocytoma であれば *CDKN2A/2B* HD がないことが重要となる[7]。正確な統合分子病理診断を行うことが、予後予測のみならず患者に対して最善の治療を行うためにも必須となっており、分子病理診断の導入が必要である。

統合分子病理診断は、小児脳腫瘍の診断および治療方針決定においても極めて重要な意義を有している。胎児性脳腫瘍の代表的疾患である medulloblastoma に関しては、近年の分子生物学的解析の進展により、4 つの分子サブグループ分類（WNT, SHH, Group 3, Group 4）が確立されており、各サブグループは特徴的な遺伝子発現プロファイル、臨床像および予後を呈する。WNT サブグループは 90% を超える 5 年生存率を示す一方、SHH サブグループの一部（*TP53* 変異例など）や *MYC* 増幅を伴う Group 3 症例においては著しく不良な予後を呈する。分子病態の解明に基づき、予後良好群に対しては治療関連晩期合併症の軽減を目的とした治療強度の軽減が、また予後不良群に対しては治療強化が試みられており、統合分子診断に基づく層別化治療戦略が構築されつつある[8]。

また、WHO 2016 において *H3* K27M 変異を有する diffuse midline glioma, H3 K27(28)-altered（K27 の表記はメチオニンが切断された成熟したプロテインを基準とし、K28 はプレプロテインを基準としているため、K28 ではメチオニンが 1 番目に数えられる。本ガイダンスでは両方を表記する。）が独立した疾患単位として分類された。本腫瘍は従来の組織学的評価では low-grade glioma の所見であっても、きわめて予後不良な臨床経過をたどる。したがって *H3* K27(28)M 変異の同定ほかに基づく当該腫瘍の分子診断は、正確な診断および適切な治療方針決定に不可欠である[9]。一方で、小児脳腫瘍は稀少疾患であり、ほとんどの脳神経外科学会の基幹施設においても、経験される症例は年間 0-5 例程度と極めて少ないうえに多数の組織型に細分類されるために施設内で正確な病理診断を行うことはしばしば困難である。小児脳腫瘍の診断と治療戦略の決定にも分子病理診断の導入が必須である。

2. ゲノム診断に基づく精密医療の実装

統合分子病理診断の臨床的意義は、診断精度の向上にとどまらず、分子標的治療の適応決定においても重要な役割を果たすことにある。近年、特定の遺伝子変異を標的とした分子標的薬が神経膠腫の治療領域にも導入され、これらの治療選択には分子病理診断が不可欠である。*BRAF* V600E 変異を有する小児および若年成人の astrocytoma に対しては、BRAF 阻害剤である Dabrafenib と MEK 阻害剤である Trametinib の併用療法の有効性が複数の臨床試験で証明されており、この変異を有する腫瘍の同定は、精密医療（precision medicine）の実践に直結する[10][11]。

神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ（*NTRK*）融合遺伝子を有する腫瘍に対しては、Entrectinib や Larotrectinib などの TRK 阻害薬が有効であり、組織型を問わず高い奏効率を示すことが知られている。中枢神経系腫瘍においても低頻度ながらこの融合遺伝子を有する症例が存在するため、網羅的ゲノム解析によりこの変異を有する患者を同定することで治療成績の向上に寄与する[12][13]。また、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）

または高腫瘍変異負荷（TMB-High）を示す glioma に対しては、免疫チェックポイント阻害薬である Pembrolizumab の適応が確立されている。これらの分子マーカーの検出により、新規治療選択肢を提供することが可能となった[14]。

さらに、IDH-mutant glioma に対する特異的治療として、選択的 IDH 阻害薬である Vorasidenib の臨床導入が目前に迫っている。本薬剤は IDH 変異酵素の触媒活性を選択的に阻害し、oncometabolite である D-2-HG 産生を抑制することで腫瘍増殖を抑制する。第 III 相臨床試験（INDIGO 試験）では、IDH-mutant diffuse glioma, CNS WHO grade 2 において統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が示されており、近い将来の薬事承認が期待される[15]。選択的 IDH 阻害薬の適応決定には、*IDH* 変異の高精度検出が必須であり、分子病理診断の臨床的重要性は今後さらに高まることが予測される。

参 考 文 献

1） Yan H, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009 ; 360 : 765-773.
2） Ichimura K, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol*. 2009 ; 11 : 341-347.
3） Houillier C, et al. DH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology*. 2010 ; 75 : 1560-1566.
4） Wesseling P, et al. cIMPACT-NOW update 11 : Proposal on adaptation of diagnostic criteria for IDH- and H3-wildtype diffuse high-grade gliomas and for posterior fossa ependymal tumors. *Brain Pathol*. 2025 : e70035.
5） Tesileanu CMS, et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV : a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro Oncol*. 2020 ; 22 : 515-523.
6） Cairncross JG, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol*. 2014 ; 32 : 783-790.
7） Appay R, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol*. 2019 ; 21 : 1519-1528.
8） Michalski JM, et al. Children's oncology group phase III trial of reduced-dose and reduced-volume radiotherapy with chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2021 ; 39 : 2685-2697.
9） Saratsis AM, et al. H3K27M mutant glioma : disease definition and biological underpinnings. *Neuro Oncol*. 2024 ; 26（Supplement_2）: S92-S100.
10） Wen PY, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant low-grade and high-grade glioma（ROAR）: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022 ; 23 : 53-64.
11） Bouffet E, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. N *Engl J Med*. 2023 ; 389 : 1108-1120.
12） Doebele RC, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours : integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 ; 21 : 271-282.
13） Doz F, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol*. 2022 ; 24 : 997-1007.
14） Marabelle A, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer : Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 ; 38 : 1-10.
15） Mellinghoff IK, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2023 ; 389 : 589-601.

3. 脳腫瘍の分子病理診断：病理学的意義

1. 脳腫瘍の統合分子病理診断

近年の目覚ましい分子遺伝学的な研究成果の蓄積により、多くの腫瘍分類が再編され、病理診断は組織情報にのみ依存するのではなく、分子発現や遺伝子変異の情報を加味した統合的な分子病理診断に移行しつつある。統合分子病理診断により病理診断の客観性の向上が図られ、治療法や予後との関連が明瞭に示されることもある。脳腫瘍においても、あるいは他の領域に先駆けて分子遺伝学的な成果が取り入れられ、Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy（cIMPACT-NOW）として報告され[1-7]、それらの提言はWHO CNS5に盛り込まれた[8]。WHO CNS5で求められている統合分子病理診断に準拠するには遺伝子解析が必須であることから、新鮮検体はもとよりホルマリン固定パラフィン包埋組織（FFPE）を用いた分子病理診断の重要性は増すばかりである。適切に処理された新鮮検体あるいは新鮮凍結検体はFFPEと比較して核酸保持に優れており、FFPEに完全に依存する検査体制ではなく、新鮮凍結検体の適切な採取と保管体制の構築は、脳腫瘍の遺伝子解析に重要である。

2. WHO分類第5版におけるグリオーマ分類の概要

WHO CNS5ではWHO 2016からさらにゲノム分類に踏み込んでおり、遺伝子解析なしでは、国際標準であるWHO分類に準拠した病理組織分類と悪性度評価は不可能である[8]。WHO CNS5の詳細については、下記の参考論文を参照されたい[9)-18)]。WHO 2016ではoligodendrogliomaの分子診断基準に1p/19q共欠失が採用され、FISHなどによる検索が必要となった。WHO CNS5では、さらにastrocytoma, IDH-mutantのCNS WHO grade分類（grade 2～4）において*CDKN2A/2B* HDの有無が判定基準に導入された。Glioblastomaは IDH-wildtypeのみが定義され、微小血管増殖や壊死のないWHO 2016のdiffuse astrocytoma, IDH-wildtype, Grade II/IIIに相当する腫瘍のうち、*EGRF*増幅、ch.7 gain/ch.10 lossおよび*TERTp*変異などの一定の遺伝子プロファイルを満たすものを含んでいる。つまりoligodendrogliomaでなければadult-typeのIDH-mutant gliomaはすべてastrocytoma, IDH-mutantとなった。またglioblastomaに分類できないIDH-wildtype gliomaはdiffuse glioma, IDH-wildtype, not elsewhere classified（NEC）と診断される。Pediatric-typeのglioma分類においても、組織分類はゲノムによる定義あるいは特徴的な遺伝子異常と紐づけられ、統合分子病理診断には遺伝子解析が必要である[8]。その他、多くの脳腫瘍では遺伝子プロファイルによる定義づけあるいは特徴づけによる分子病理診断や悪性度分類がなされ、遺伝子プロファイルによる予後判別の情報も蓄積されている。したがって、もはやゲノム情報は脳腫瘍の臨床において必須であり、脳神経外科医と病理医の双方に役立つ遺伝子診断のための適切なガイダンスが必要である。

3. 統合分子病理診断に対するコンセンサスの確立

最も重要な課題は、統合分子病理診断に対するコンセンサスの確立と分子病理診断の標準的なガイダンスの策定である。適切な統合分子病理診断は、これまでの組織学的、免疫組織化学的な知見に遺伝子プロファイルを加味することで為されうる。ゲノム情報を含む統合分子病理診断は病理医（病理専門医および分子病理専門医）の重要な責務であり、適切な診断を脳外科医に報告することで適切な治療に貢献できる。ゲノム情報のみが一人歩きすることなく、あくまで統合的に診断を行うことが重要であり、脳腫瘍の臨床においては脳外科医と病理医のコンセンサスに基づく、統合分子病理診断の適切な実施のためのガイダンス、実施体制および精度管理基準が策定されれば、がん診療拠点病院における分子病理診断体制の普及、WHO CNS5 に基づく統合分子病理診断の標準化、登録衛生検査所における分子病理診断の受託体制の確立、保険償還による分子病理診断の普及などが期待され、結果として、がん個別化診断体制の確立とがんゲノム医療の推進、がん医療の効率化およびがん患者の QOL の向上を計ることが可能となる。

参 考 文 献

1） Louis DN, et al. cIMPACT-NOW update 1 : not otherwise specified（NOS）and not elsewhere classified（NEC）. *Acta Neuropathol.* 2018 ; 135 : 481-484.
2） Louis DN, et al. cIMPACT-NOW update 2 : diagnostic differences for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol.* 2018 ; 135 : 639-642.
3） Brat DJ, et al. cIMPACT-NOW update 3 : recommended diagnostic criteria for "diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol.* 2018 ; 136 : 805-810.
4） Ellison DW, et al. cIMPACT-NOW update 4 : diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or $BRAF^{V600E}$ mutation. *Acta Neuropathol.* 2019 ; 137 : 683-687.
5） Brat DJ, et al. cIMPACT-NOW update 5 : recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020 ; 139 : 603-608.
6） Louis DN, et al. cIMPACT-NOW update 6 : new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Ulrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020 ; 30 : 844-856.
7） Ellison DW, et al. cIMPACT-NOW update 7 : advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020 ; 30 : 863-866.
8） Louis DN, et al. WHO classification of tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon : International Agency for Research on Cancer ; 2021.
9） Komori T. The 2021 WHO classification of tumors, 5th edition, central nervous system tumors : the 10 basic principles. *Brain Tumor Pathol.* 2022 ; 39 : 47-50.
10） Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Lab Invest.* 2022 ; 102 : 126-133.
11） 小森隆司　WHO 脳腫瘍分類第 5 版、主な変更点、診断病理 2022 ; 39 : 85-93.
12） 小森隆司　WHO 脳腫瘍分類分第 5 版の概要、病理と臨床 2023 ; 41 : 10-14.
13） 児玉良典　成人型びまん性グリオーマ、病理と臨床 2023 ; 41 : 15-20.
14） 増井憲太、小森隆司　小児型びまん性グリオーマ、病理と臨床 2023 ; 41 : 21-28.
15） 松村　望　限局性星細胞腫瘍、病理と臨床 2023 ; 41 : 29-33.
16） 種井善一　グリア神経細胞および神経細胞性腫瘍、病理と臨床 2023 ; 41 : 34-45.
17） 荒木亜寿香　上衣腫、病理と臨床 2023 ; 41 : 46-53.
18） 里見介史　胎児性腫瘍、病理と臨床 2023 ; 41 : 54-63.

4. ゲノム検査の方法について

1. FFPE 組織を用いたゲノム検査方法

ゲノム検査では新鮮検体のほかに、FFPE 組織の有用性も高く、FFPE 組織から抽出した核酸を用いたゲノムや遺伝子の解析は、がんゲノム医療におけるほぼルーチン検査になりつつある。最も一般的な PCR から最新の NGS に至るまで様々なゲノム検査方法が知られており、解析機器さえあれば市販のキットなどを利用することで通常の研究室や検査室でもゲノム検査は可能である。本項では WHO CNS5 に準拠した脳腫瘍の統合分子病理診断においてしばしば利用される遺伝子変異や融合遺伝子の検出のための検査法について概説する。

WHO CNS5 ではゲノムワイドメチル化パターンが特定の glioma の分子定義に採用されているが、メチル化の標準的な検査であるゲノムワイド DNA メチル化解析については、本ガイダンスでは紹介のみにとどめる。ゲノム検査用の FFPE の作製にはリン酸緩衝中性ホルマリンを用い、過固定ならないことが重要であり、ゲノム解析のための適切な FFPE の作製要領や核酸抽出方法については参考文献を参照されたい[1)2)]。

2. 遺伝子のコピー数および染色体構造変化の検出（表 4-1）

● Fluorescence *in situ* hybridization

Fluorescence *in situ* hybridization（FISH）は、蛍光色素でラベルした一本鎖 DNA プローブを相補的な標的遺伝子と FFPE 切片上でハイブリダイズし、特異的シグナルを蛍光顕微鏡下で可視化する方法であり、染色体のコピー数や遺伝子の融合、転座・再配列を検出する。FFPE 切片を用いた検査であるため病理組織像との対比が容易であり、病理医には馴染みのある検査法である。厚みのある組織切片を用いるためにシグナルのカウントが不正確になる可能性があり、なるべく多数の細胞（概ね 100 個の核）をカウントする必要がある。蛍光色素の代わりに chromogen と酵素反応を用いる chromogenic *in situ* hybridization（CISH）も知られている。

遺伝子のコピー数カウントは、標的遺伝子が存在する染色体のセントロメアに対するプローブのシグナルカウントとの比で表される。*HER2/CEP17* FISH は乳がん、胃がん、大腸がんにおいて治療法決定のために用いられ、脳腫瘍の診断では *EGFR* のコピー数カウントの検索のために施行される（*EGFR/CEP7* FISH）[3)]。間期細胞核での検出のため FISH プローブのサイズは通常 100 kb 以上であり、遺伝子の小さな欠失や挿入の検出には不向きである。また oligodendroglioma でみられる 1p/19q 共欠失のように染色体全長に及ぶ欠失では、部分欠失と全欠失の鑑別が困難である。1p/19q 共欠失のメカニズムは参考文献を参照されたい[4)]。また、glioblastoma でも 1p や 19q の部分欠失がしばしばみられ、結果の判定には注意が必要である[5)]。部分欠失と全欠失を鑑別するためには、glioblastoma に欠失の頻度が高い 1p36 の領域などを避けてプローブを選択する必要がある[6)]。

遺伝子の融合や転座・再配列の検出にも FISH は有用である。再配列が既知の遺伝子の

場合は、融合する 2 つの遺伝子にそれぞれ異なる蛍光色素で標識した相補的なプローブを設計し（dual-fusion probe）、蛍光シグナルの近接あるいは重なりを検出することで、融合遺伝子の存在とコピー数が検査できる。あるいは、切断点の前後にプローブを配置することでシグナルの乖離を検出し、融合遺伝子の存在を知ることができる（break-apart probe）。しかしながら、切断点が多様でプローブ設計が困難である場合や切断点が不明の場合には FISH プローブの設計ができず、融合遺伝子の検出はできない。

検査にはハイブリダイゼーション装置と蛍光顕微鏡が必要である。*HER2* FISH は保険収載の検査であり、多くの施設で対応可能と考えられる。多種多様な蛍光プローブが市販されており、カスタムプローブの注文も可能である。

● Multiplex ligation-dependent probe amplification

Multiplex ligation-dependent probe amplification（MLPA）では、標的遺伝子に特異的な相補的 DNA プローブを genomic DNA とハイブリダイズした後、ライゲーション反応とユニバーサルプライマーによる PCR 増幅を行う。PCR 産物をキャピラリーシークエンサーで分離、定量し、同一試料内の正常遺伝子を対照とすることで標的部位の欠失や増幅を検出する[7]。脳腫瘍の診断では 1p/19q 共欠失や *CDKN2A/2B* HD の検出に用いられる。様々な領域を網羅するプローブキットが市販されており、通常の分子生物実験機器とキャピラリーシークエンサーがあれば検査可能である。PCR 産物を受託解析に供することも可能である。メチル化された CpG が切断されない制限酵素を用いることで一部の遺伝子のメチル化状態を検出できる（methylation-sensitive MLPA）[8]。MLPA は FFPE から抽出した DNA でも検査が可能であるが、新鮮検体での解析のほうが正確である[7]。

● Reverse transcriptase PCR

Reverse transcriptase PCR（RT-PCR）は、既知の融合遺伝子の存在と発現を mRNA から検出する。mRNA を逆転写酵素により cDNA に変換後、特異的プライマーを用いた PCR で融合遺伝子の切断点付近の増幅を行う。mRNA ではイントロンが除去されており、PCR のプローブ設計はエクソン領域に限定することができる。PCR 産物は電気泳動でサイズおよび発現を確認後、シークエンスすることで融合遺伝子を確定する。融合遺伝子の構造が既知でなければ不可能な検査である。RNA からの解析であるため切断点を含む小範囲に PCR プライマーの設定をする必要があるが、適切に作製された FFPE から mRNA の抽

表 4-1　遺伝子のコピー数および染色体構造変化の検出方法

検査方法	検出対象	メリット	デメリット
FISH	・増幅 ・欠失 ・融合遺伝子/染色体転座	・**FFPE** 切片上で検出 ・多様な市販プローブ	・正確性にやや劣る。 ・小さいあるいは大きな構造変化は検出できない。 ・未知の融合遺伝子は検出できない。
MLPA	・増幅 ・欠失 ・コピー数	・多様な市販プローブ ・一部の遺伝子のメチル化解析も可能	・塩基配列は解析できない。
RT-PCR	・融合遺伝子	・高感度 ・簡便で廉価 ・最小限の機器で可能	・既知の融合遺伝子のみ ・適応が限られている。

出と RT-PCR が可能である[9]。脳腫瘍の診断においては、組織像から特異的な融合遺伝子の存在が示唆される pilocytic astrocytoma や supratentorial ependymoma のように診断的価値のある融合遺伝子の検出に適している。RT-PCR は高感度であるうえに比較的廉価であり、一般的な分子生物機器と PCR 装置があれば検査可能である。

3. 特定領域の遺伝子変異の検出（表 4-2）

● Real-time PCR

Real-time PCR（quantitative PCR：q-PCR）は、FFPE から抽出された genomic DNA あるいは mRNA から逆転写された cDNA と標的領域に特異的なプライマーを用いて増幅を行う。定性および定量解析が可能であり、とくにホットスポットに存在する点変異の検出に適している。次に述べるサンガーシークエンスと組み合わせて用いる。複数の標的遺伝子を一度に増幅、検出する multiplex PCR もある。

● High resolution melting analysis

High resolution melting（HRM）analysis（高解像度融解曲線分析）は、2 本鎖 PCR 産物が 1 本鎖に乖離する温度が塩基配列により異なることを利用して変異の有無を検出する。野生型のみからなる 2 本鎖 PCR 産物、野生型と変異型からなる PCR 産物および変異型のみからなる PCR 産物では、それぞれ 2 本鎖から 1 本鎖へ乖離する温度が異なり識別が可能である。変異特異的な PCR プライマーを用いることで、特定の変異の有無を確認できる[10]。

● サンガーシークエンス（Sanger sequencing）

単一遺伝子の変異検出の代表的な検索法である。FFPE から抽出された genomic DNA あるいは mRNA から逆転写された cDNA と標的遺伝子の特定領域に相補的な DNA プライマーを用いた PCR 増幅後に dideoxy 法によるサイクルシークエンスを行う。プライマーによる標的配列の伸長反応の溶液に 3’ の水酸基が欠如した DNA 伸長反応が停止する蛍光標識された dideoxy NTPs（ddNTPs：ddATP, ddTTP, dd CTP, ddGTP）を入れることでランダムな DNA 合成の停止と種々の断片長を有する PCR 産物が生成される。キャピラリーシークエンサーで分離、検出することで塩基配列を決定する。

サンガーシークエンスでは、遺伝子の点変異、欠失、挿入、重複を検出できる。上記の

表 4-2　特定領域の遺伝子変異の検出方法

検査方法	検出対象	メリット	デメリット
q-PCR	・点変異	・簡便で高感度かつ廉価 ・最小限の機器で可能	・1 回の反応で 1 つの変異しか検出できない。
HRM analysis	・点変異 ・小挿入/欠失	・簡便でかつ廉価 ・最小限の機器で可能	・1 回の反応で 1 つの変異しか検出できない。
Sanger sequencing	・点変異 ・欠失/挿入 ・重複	・最も一般的な方法 ・正確な配列決定	・低感度 ・大きな欠失/挿入は検出できない。
Pyrosequencing	・点変異 ・欠失/挿入 ・重複	・比較的高感度（>Sanger） ・メチル化解析も可能	・リード長が短い。 ・多数検体は不向き ・専用の機器が必要

RT-PCR や q-PCR で増幅された DNA 断片の配列決定にも用いられる。比較的長い領域のシークエンスが可能であり、ホットスポットが知られていない場合に有用である。感度は必ずしも高いとは言えず[11]、腫瘍含有量の少ない FFPE から抽出した DNA では変異の検出が困難なことがある。GC 塩基が豊富な領域のサイクルシークエンス反応がときに困難であることは、通常の PCR と同様であり、プライマー設計に配慮が必要である。検査には通常の分子生物実験機器とシークエンサーが必要である。PCR 産物を塩基配列の受託解析に供することも可能であり、比較的廉価な検査方法である。

●パイロシークエンス（Pyrosequencing）

PCR による DNA 合成と同時に配列決定を行う（sequence-by-synthesis：SBS）核酸配列決定法である[12]。順次添加されるヌクレオチドがポリメラーゼによる伸長反応で DNA 鎖に取り込まれる際にピロリン酸が放出される。ピロリン酸を ATP に変換後、ルシフェリンとの反応による化学発光を測定し、塩基配列を決定する。パイロシークエンスでは点変異、欠失、挿入を検出できる。変異割合の定量も可能であり、遺伝子コピー数の評価や DNA メチル化定量解析にも用いられる。パイロシークエンスで解析できるゲノム長は 50 bp 程度であり、ホットスポットの解析に適している。サンガーシークエンスよりも高感度であるが、同じヌクレオチドが 4 回以上連続する場合には定量性が低下する。一般的な分子生物機器に加えてパイロシークエンスのための専用機器が必要であるが、現在は実用性の高い機器の販売はない。

4.　脳腫瘍の統合分子病理診断に必要な各ゲノム検査の組み合わせ（表 4-3）

単独のゲノム検査を複数組み合わせることで WHO CNS5 のゲノム分類に対応した最低限のゲノム情報を得ることができる。特定の遺伝子変異はサンガーシークエンスなどで、遺伝子の欠失やコピー数は FISH あるいは MLPA で検出する。それぞれ検査手技が異なり、検査の終了・報告までの時間もまちまちであるが、各検査手法と結果の解釈はほぼ確立されておりもっとも現実的な検査方法であり、すでに多くの解析実績がある[13-18]。

実際の検査では、glioneuronal tumor や ependymoma など glioma 以外の組織診断とすべ

表 4-3　検査の組み合わせによる Adult-type glioma の統合診断

報告文献	*IDH*	*BRAF*	*TERTp*	*H3F3A*（H3.3）	*HIST1H3B*（H.3.1）	*MGMTp*	*1p/19q* 共欠失	*CDKN2A/2B* HD	*EGFR* 増幅	*PTEN* 欠失
13	HRM	HRM	Sanger	HRM		MSP	MLPA	MLPA	MLPA	MLPA
14	Sanger		Sanger	Sanger	Sanger	MSP	MLPA	MLPA	MLPA	MLPA
15	Sanger	Sanger	Sanger	Sanger	Sanger	MSP	MLPA	MLPA	MLPA	MLPA
16	Sanger		Sanger			MSP	MLPA			
17	Sanger	Sanger	Sanger	Sanger	Sanger	MSP		MLPA	MLPA	MLPA
18	Pyro/ Sanger		Pyro/ Sanger			Pyro	MLPA	aCGH	aCGH	aCGH

HRM, high resolution melting analysis；Pyro, pyrosequencing；Sanger, Sanger sequencing；MSP, methylation specific PCR；MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification；aCGH, array comparative genomic hybridization

き症例に glioma を念頭に遺伝子検査を行うと not otherwise specified（NOS）に当てはまってしまい、診断を誤る可能性がある。あるいは、glioma 以外に glioma の分子検査を行い、すべて陰性の場合は glioblastoma と誤診される可能性がある。組織像から必要なゲノム検査を見極めたうえで、統合的判断を行うことが重要である。

5. NGS による網羅的なゲノム解析（表 4-4）

主な NGS の基本原理は dideoxy 法に基づく SBS あるいはイオン半導体シークエンスである。前者の原理に基づいた Illumina 社製その他の NGS では、フローセル上に多数の DNA を固相化し、蛍光標識された可逆的ターミネーターを含むヌクレオチドによる SBS による超並列シークエンスが進行する。後者（Ion Torrent）では解析する DNA をマイクロビーズ上で増幅と合成を行い、相補的なヌクレオチドが取り込まれる過程で発生する水素イオンによる pH の変化を塩基配列情報として検出する。各シークエンスのリード長はサンガーシークエンスより短いが、高密度に配置したプローブにより積層的にリードを得ることで広領域のシークエンスができる。試料となる DNA には分子バーコードが付加されることで、各個人の検体を識別し、多検体の同時シークエンスを可能にしている。したがって、分子バーコードが付加された後は複数個人由来の DNA を同時に調整、シークエンス反応に用いることができる。シークエンス試料の調整にはアンプリコンを用いる方法とハイブリッドキャプチャー法が知られている。NGS の技術的な詳細は参考文献を参考にされたい[19]。

NGS 解析は 50〜500 程度の標的遺伝子を含むパネルあるいは全エクソン・全ゲノム領域を標的として行われる。がんゲノム医療の現場では必ずしも全エクソンあるいは全ゲノムを検索する必要はなく、500 程度の遺伝子解析で十分であり、保険収載されているパネルも 500 前後の遺伝子が搭載されている。一方、脳腫瘍の統合分子病理診断に当たっては、DNA 解析では約 50 遺伝子程度を網羅していれば十分である。RNA 解析では 30〜50 程度の融合遺伝子が検出できれば十分である（表 4-5）[20)-26)]。アンプリコンシークエンスでは融合遺伝子を含む cDNA を分子タグで標識し、タグに対するプライマーを用いることで[25]、ハイブリッドキャプチャー法ではキャプチャープローブを用いることで未知の融合パートナー遺伝子や未知の切断点を含む融合遺伝子の検出も可能になる。通常、DNA 解析では各標的遺伝子の全エクソン領域をカバーするように、試薬メーカーの設計ソフトを用いてキャプチャープローブあるいはプライマーが設計される。RNA 解析のためのプライマーは、標的とする融合遺伝子の配列情報に基づいて独自に設計する必要がある。ゲノム診断に必要な最低限の遺伝子数、症例の頻度（＝検査の頻度＝報告までの時間）、シー

表 4-4　NGS によるゲノム検索

検出対象	メリット	デメリット
・一塩基多型 ・欠失/挿入 ・融合/転座 ・コピー数異常	・高感度 ・全ゲノムに対して網羅的な解析が可能である。 ・多数の遺伝子、検体の解析	・機器と試薬が高価 ・高度なインフォマティクス解析が必要 ・解析パイプラインにより、結果の解釈が異なることがある。

表 4-5　脳腫瘍診断のためのカスタム NGS パネル

文献	遺伝子数	融合遺伝子数	CNV	1p/19q 共欠失	TERTp
20	30	0	X	X	○
21	20	0	X	X	○
22	12	0	X	X	X
23	48	0	○	○	○
24	60	0	○	○	○
25	51	37	○	○	○
26	113	14	○	○	○

CNV, copy number variation

クエンサーの解析容量などから逆算して丁度よいサイズのカスタムパネルを設計することで、効率の良い NGS の運用が可能である。既報のパネルの多くでは adult-type diffuse glioma のゲノム分類に対応しているが、当然、glioma でみられるすべての遺伝子変異や融合遺伝子について網羅しているわけではないが、カスタムパネルでは、脳腫瘍の頻度と需要、今後予想される WHO ゲノム分類の変更や追加に対応した設計変更が可能である。

DNA の NGS 解析では、一塩基多型・欠失・挿入・転座・コピー数異常などを一度の解析 run で検出できる。DNA を bisulfite で処理すればメチル化解析も可能である[27]。RNA 解析では、スプライシングの異常・融合遺伝子・mRNA の発現解析が可能である。得られる膨大なシークエンス情報は、バイオインフォマティクス処理によるリファレンスデータとの照合と解析により、結果の解釈がなされる。FFPE から抽出された DNA では、アーチファクトとしてのノイズが含まれており、適切な解析パイプラインによるノイズ補正が必要であるが、補正には限界があり、FFPE からの NGS の結果を過信してはならない。一般的にアンプリコンシークエンスでは、コピー数変化の判断には適していないが、正常ゲノムの情報を加味した解析パイプラインではコピー数解析が可能になる。

RNA 解析による融合遺伝子の検出と解釈には、さらに注意が必要である。融合遺伝子の検出リード数には標準化された cut off 値が知られておらず、また解析ツール・パイプラインや利用するリファレンスにより検出結果が異なるため、病理組織学的に融合遺伝子の存在が示唆される場合には、NGS で結果が陰性であっても RT-PCR とサンガーシークエンスによる確認が望ましい。NGS のハードは確立された技術であるが、さらなる技術の進歩が予想される。ソフトとしての解析ツールは、いまだ発展途上であり、がんゲノムデータの蓄積と相まってゲノム情報の解釈は常に流動的で日々更新されていることを理解しておくことは、ゲノム情報を利用した統合分子病診断において重要である。

NGS 解析においては一般的な分子生物機器に加えて NGS シークエンサー（一千万～数千万円）が必要である。バイオインフォマティクスにかかる経費も必要であり、検査経費はパネルサイズや検査頻度にもよるが、数万円～数十万程度/件であり、決して廉価とは言えない。NGS によるゲノム検査は、いまだ一般的ではないが、技術革新による解析単価の圧縮や保険収載の後にはゲノム検査の主流になることが期待される。

6. ロングリードシークエンシング（ナノポアシークエンシング）

ナノポアシークエンシングは前述の SBS 法あるいはイオン半導体シークエンス（いわゆるショートリードシークエンサー）とは根本的に解析原理が異なり、基板上のナノポア（タンパク孔）を核酸が通過する際の電流変化を測定することで塩基配列を決定する[28]。通常の方法で抽出、精製した DNA を用いて増幅や前処置を行わずに配列決定やメチル化解析が可能であり、数 10 Kbp 以上の配列を 1 本のリードとして読むことができ、繰り返し配列や未知の融合遺伝子の切断点など、ショートリードシークエンサーでは解析が困難な配列も読むことができる。ショートリードシークエンサーと同様に PCR 増幅後にインデックス分子を付加し、特定領域の配列解析も可能である（nanopore amplicon sequencing-based method）[29]。ナノポアシークエンサーは小型で持ち運びが可能であるが、ショートリードシークエンサーに比較し配列解析精度が低い。新鮮凍結検体から抽出した核酸を用いることが多いが、解析パイプラインなどの改良で精度が向上しており、FFPE 検体でも利用可能である。

7. メチル化解析

DNA のメチル化は CpG 配列の C がメチル化されることであり、プロモーター領域のメチル化は遺伝子の転写活性に影響する。例えば、*MGMT* のプロモーター領域のメチル化は *MGMT* の発現低下を誘導し、glioblastoma 対する Temozolomide の治療反応性を規定している[30]。一方、WHO CNS5 において一部の脳腫瘍では、網羅的な DNA メチル化パターン解析（メチローム解析）が統合分子病理診断に有用とされている。しかしながら、すでに保険収載された臨床検査として確立された NGS 解析に比べて、メチローム解析は現時点では研究レベルの検査であり、今後臨床検査として確立されることが望まれる。個別の遺伝子の DNA メチル化の検査法には bisulfite 処理後の methylation-specific PCR、pyrosequencing や MLPA が知られており、NGS およびゲノムワイド DNA メチル化アレイではメチローム解析が可能である。ゲノムワイド DNA メチル化アレイでは、メチル化状態とともに遺伝子のコピー数異常も検出可能である。

参 考 文 献

1） 日本病理学会編　ゲノム研究用・診療用病理組織検体　取り扱い規定　羊土社　2019
2） 田中伸哉 , 西原広史編　がんゲノム病理学　第 2 版　文光堂　2025
3） Wang J, et al. Comparison of fluorescence in situ hybridization, next-generation sequencing, and DNA methylation microarray for copy number variation assessment in gliomas. *Lab Invest*. 2025 ; 105 : 104168.
4） Jenkins RB, et al. A t(1 ; 19)(q10 ; p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res*. 2006 ; 66 : 9852-9861.
5） Yoshimoto K, et al. Multiplexed analysis of post-PCR fluorescence-labeled microsatellite alleles statistical evaluation of their imbalances in brain tumor. *Jpn J Cancer Res*. 2002 ; 93 : 284-290.
6） Vogazianou AP, et al. Distinct patterns of 1p and 19q alterations identify subtypes of human gliomas that have different prognoses. *Neuro Oncol*. 2010 ; 12 : 664-678.
7） Schouten JP, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res*. 2002 ; 30 : e57.

8） Nygren AO, et al. Methylation-specific MLPA（MA-MLPA）: simultaneous detection of CpG methylation and copy number changes of up to 40 sequences. *Nucleic Acids Res.* 2005 ; 33 : e128.
9） Atanesyan L, et al. Optimal fixation conditions and DNA extraction methods for MLPA analysis on FFPE tissue-derived DNA. *Am J Clin Pathol*. 2017 ; 147 : 60-68.
10） Tsuji S, et al. Detection of SYT-SSX fusion transcripts in synovial sarcoma by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival paraffin-embedded tissues. *Am J Pathol*. 1998 ; 153 : 1807-1812.
11） Reed GH, et al. high-resolution DNA melting analysis for simple and efficient molecular diagnostics. *Pharmacogenomics*. 2007 ; 8 : 597-608.
12） Arita H, et al. Development of a robust and sensitive pyrosequencing assay for the detection of IDH1/2 mutations in gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2015 ; 32 : 22-30. Erratum in : *Brain Tumor Pathol.* 2018 ; 35 : 46-47.
13） Ronaghi M, et al. A sequencing method based on real-time pyrophosphate. *Science*. 1998 ; 281 : 363-365.
14） Umehara T, et al. Distribution differences in prognostic copy number alteration profiles in IDH-wild-type glioblastoma cause survival discrepancies across cohorts. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 ; 7 : 99.
15） Kikuchi Z, et al. *TERT* promoter mutation associated with multifocal phenotype and poor prognosis in patients with *IDH* wild-type glioblastoma. *Neurooncol Adv.* 2020 ; 2 : vdaa114.
16） Hata N, et al. In-house molecular diagnosis of diffuse glioma updating the revised WHO classification by a platform of the advanced medical care system, Senshin-Iryo. *Neuropathology*. 2024 ; 44 : 344-350.
17） Sasaki T, et al. Characteristics and outcomes of elderly patients with diffuse gliomas : a multi-institutional cohort study by Kansai Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors. *J Neurooncol.* 2018 ; 140 : 329-339.
18） Toyoda M, et al. Clinical and molecular features of patients with IDH1 wild-type primary glioblastoma presenting unexpected short-term survival after gross total resection. *J Neurooncol.* 2024 ; 169 : 39-50.
19） Arita H, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathol.* 2013 ; 12 : 267-276.
20） Voelkerding KV, et al. Next-generation sequencing : from basic research to diagnostics. *Clin Chem.* 2009 ; 55 : 641-658.
21） Nikiforova MN, et al. Targeted next-generation sequencing panel（GlioSeq）provides comprehensive genetic profiling of central nervous system tumors. *Neuro Oncol.* 2016 ; 18 : 379-387.
22） Zacher A, et al. Molecular diagnostics of gliomas using next generation sequencing of a glioma-tailored gene panel. *Brain Pathol.* 2017 ; 27 : 146-159.
23） Synhaeve NE, et al. Clinical evaluation of a dedicated next generation sequencing panel for routine glioma diagnostics. *Acta Neuropathol Commun.* 2018 ; 6 : 126.
24） Higa N, et al. A tailored next-generation sequencing panel identified distinct subtypes of wildtype IDH and TERT promoter glioblastomas. *Cancer Sci.* 2020 ; 111 : 3902-3911.
25） Tirrò E, et al. A custom DNA-based NGS panel for the molecular characterization of patients with diffuse gliomas : diagnostic and therapeutic applications. *Front Oncol.* 2022 ; 12 : 861078.
26） Higa N, et al. All-in-one bimodal DNA and RNA next-generation sequencing panel for integrative diagnosis of glioma. *Pathol Res Pract.* 2024 ; 263 : 155598.
27） Nakashima T, et al. Development of a rapid and comprehensive genomic profiling test supporting diagnosis and research for gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2024 ; 41 : 50-60.
28） Lee EJ, et al. Analyzing the cancer methylome through targeted bisulfite sequencing. *Cancer Lett.* 2013 ; 340 : 171-178.
29） Goto Y, et al. Solid-state nanopores towards single-molecule DNA sequencing. *J Hum Genet.* 2020 ; 65 : 69-77.
30） Mimosa ML, et al A Novel approach to detect IDH point mutations in gliomas using nanopore sequencing : test validation for the clinical laboratory. *J Mol Diagn.* 2023 ; 25 : 133-142.
31） Pu J, et al. Glioblastoma multiforme : an updated overview of temozolomide resistance mechanisms and strategies to overcome resistance. *Discov Oncol.* 2025 ; 16 : 731.

5. 推奨される統合分子病理診断報告書の様式

1. Layered report structure

病理診断の結果は、統合分子病理診断として報告されることが推奨され、病理診断報告書の一例として Histological classification および Molecular information（免疫組織化学およびゲノムプロファイル）から導かれる Integrated diagnosis を含む Layered report structure を用いた報告様式が推奨される（表 5-1）[1)]。ゲノム解析を行っていない場合はその旨を記載し、ゲノム解析を行った場合には、その解析結果を記載する。各施設の病理診断報告システムの実情に合わせて、報告様式を検討して頂きたい。報告書を診療記録などに登録する際には、個人情報の取り扱いに十分留意する。

2. Not elsewhere classified（NEC）と Not otherwise specified（NOS）

WHO CNS5 では、診断に必要な分子解析をしていない、または結果が得られない症例に NOS が付記され、必要な検索を行ったにもかかわらず分類が困難な症例に NEC を付記する[1)]。Pilocytic astrocytoma や pleomorphic xanthoastrocytoma は組織所見で診断され、ゲノム解析がなくても、NOS や NEC の記載にはならない。High-grade astrocytoma with piloid features などの診断は、メチル化プロファイルで定義されているため（表 7-2-1 参照）、ゲノム解析のみでメチル化解析をしなければ high-grade glioma, NOS となる。

本ガイダンスにはゲノムワイド DNA メチル化解析を含んでいないため、WHO CNS5 の NOS および NEC をそのまま適応できないが、全くまたは十分な分子検索を実施できなかった症例に NOS を付記、あるいはゲノムワイド DNA メチル化解析を除く分子検索を行ったにもかかわらず分類ができない症例には NEC を付記する考え方もある。あるいは、メチル化解析を含む分子検索が広くルーチン化されていない現状を考えれば、NEC と NOS を厳密には区別せず、分子解析を行っていない症例および各施設で可能な分子検索を行ったにもかかわらず分類できない症例に対して NOS/NEC と付記する方法もある。NOS や NEC の記載は、将来再分類される可能性のある症例を記録するためにも必要である。

Glioblastoma に分類できない IDH-wildtype glioma は astrocytoma, IDH-wildtype, NEC と診断される（表 5-2）。本症例では、遺伝子解析で *EGFR* に病的変異が見られたが、glioblastoma とする所見は *EGFR* 増幅であり、glioblastoma とはできない。

ATRX、p53 や methylthioadenosine phosphorylase（MTAP）の免疫組織化学をサロゲー

表 5-1　Layered report の一例

Integrated diagnosis	**Glioblastoma, IDH-wildtype**
Histopathological classification	**Diffuse astrocytoma, palisading necrosis（+）, MVP（+）**
CNS WHO grade	**grade 4**
Molecular information	**NGS：*IDH* 変異（−）, *TERTp* mutation（+）, 1p/19q 共欠失（−）** **IHC：IDH（R132H）（−）**

MVP, microvascular proliferation

表 5-2　Layered report の一例（NEC）

Integrated diagnosis	**Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype, NEC**
Histopathological classification	**Diffuse astrocytoma, palisading necrosis（+）, MVP（+）**
CNS WHO grade	**Not assigned**
Molecular information	**NGS：*EGFR* p.A289V, 1p/19q 共欠失（−）** **IHC：IDH（R132H）（−）**

表 5-3　Layered report の一例（NOS）

Integrated diagnosis	**Diffuse glioma, IDH-mutant, NOS**
Histopathological classification	**Diffuse glioma, palisading necrosis（−）, MVP（−）Oligodendroglioma-like**
CNS WHO grade	**Not assigned**
Molecular information	**NGS：not performed, 1p/19q 共欠失 , not determined** **IHC：IDH（R132H）（+）ATRX（+）p53-wildtype**

ト的に用いる際には、Molecular information の欄に結果を記載し、Histopathological classification には推定される組織分類を記載する（表 5-3）。本症例では、Histopathological findings からは oligodendroglioma が疑われ、免疫組織化学で IDH（R132H）陽性、ATRX 発現保持、p53-wildtype であり、oligodendroglioma としても矛盾はしない。しかし、1p/19q 共欠失の確認が行われていなければ、diffuse glioma, IDH-mutant, NOS とする方法もある。厳密には ATRX や p53 の免疫組織化学を astrocytoma, IDH-mutant と oligodendroglioma の鑑別のサロゲートマーカーとして利用することはできない。例外が存在すること（oligodendroglioma でも *ATRX* や *TP53* にそれぞれ 10% および 3% 程度に変異が見られ、逆に astrocytoma, IDH-mutant でも *ATRX* の変異は 60% 程度に留まる）を理解したうえで参考所見として利用することが望ましい[2]。

同様に *CDKN2A/2B* HD のサロゲートマーカーとして MTAP の免疫組織化学の利用が報告されている[3]。*CDKN2A/2B* および *MTAP* はいずれも chromosome 9p21 に位置しており、それらの欠失はしばしば同時に見られる。MTAP の発現消失があれば *CDKN2A/2B* HD の頻度が高く、CNS WHO grade 4 の astrocytoma, IDH-mutant の可能性が示唆される。しかしながら、*CDKN2A/2B* と *MTAP* が同時に欠失しないこともあり、MTAP の免疫組織化学の解釈には注意が必要である。脳腫瘍の診断において、有用な免疫組織化学の詳細は、成書および脳腫瘍取り扱い規約を参照にされたい[4][5]。

参　考　文　献

1）Louis DN, et al.　WHO classification of tumours of the Central Nervous System.　5th ed. Lyon：International Agency for Research on Cancer；2021.
2）Higa N, et al.　All-in-one bimodal DNA and RNA next-generation sequencing panel for integrative diagnosis of glioma.　*Pathol Res Pract*. 2024；263：155598. doi：10.1016/j.prp.2024.155598.
3）Satomi K, et al.　Utility of methylthioadenosine phosphorylase immunohistochemical deficiency as a surrogate for CDKN2A homozygous deletion in the assessment of adult-type infiltrating astrocytoma.　*Mod Pathol*. 2021；34：688-700.
4）園田順彦、成田善孝、小森隆司、横尾英明　脳腫瘍臨床病理カラーアトラス　第 5 版　医学書院
5）日本脳神経外科学会、日本病理学会編　臨床・病理　脳腫瘍取り扱い規約　第 5 版　金原出版　2025

6.　各論

脳腫瘍を診断する際、分子遺伝学的な情報の重要性が増しているのは確実であるが、病理形態学は疾患の本質に迫りうる有用な手段であることに変わりはない。各症例がどのカテゴリーに属するのかを類推することは重要であるが、実際の診断においては個々の細胞形態からカテゴリーを越えた鑑別診断を想定する場合も多いため、各腫瘍型の組織学的、遺伝学的特徴を統合的に理解する必要がある。本ガイダンスでは、glioma、glioneuronal tumor、neuronal tumor と embryonal tumor を扱うこととし、meningioma や pineal tumor などについては記載しない。

1.　Adult-type diffuse glioma 成人型びまん性膠腫

a.　組織学的特徴

◆ Astrocytoma, IDH-mutant（星細胞腫、IDH 変異）

星細胞に類似した異型グリア細胞が浸潤性増殖する腫瘍であり、細胞質突起を有する腫瘍細胞からなるが、突起が不明瞭で裸核状に見えることもある。細胞質が豊富な肥胖細胞型の腫瘍細胞が見られることもあり、この成分が全体の 20% 以上を占める場合には、gemistocytic astrocytoma とされる。形態に加え後述する遺伝子検索の結果から CNS WHO grade 2, 3, 4 の 3 亜型に分類される（表 6-1）。

◆ Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted（乏突起膠腫、IDH 変異および 1p/19q 共欠失）

核周囲が明るく抜けた均一な円形核を有する腫瘍細胞が増殖し、金網状の分枝血管や石灰沈着を伴う。小型の肥胖細胞様の腫瘍細胞（minigemistocytes あるいは microgemistocytes）や核周囲を好酸性細胞質が取り囲むグリア細線維性乏突起膠細胞 gliofibrillary oligodendrocyte が見られることもある。びまん性増殖を示すが、腫瘍細胞が集簇し、周囲と比して密度の高い結節様の構造を示すこともある。CNS WHO grade 2, 3 の亜型に分類される。

◆ Glioblastoma, IDH-wildtype（膠芽腫、IDH 野生型）

少なくとも一部は星細胞の特徴を示し、多形性を有する異型グリア細胞がびまん性に増殖し、細胞密度が高く、核分裂像も目立つ。壊死や微小血管増殖がしばしば見られ、壊死の周囲に腫瘍細胞が柵状配列を示す（palisading necrosis）。CNS WHO grade 4 に分類される。特殊な細胞形態を示すことがあり、以下に代表的な 3 つを示す。

表 6-1　Astroctyoma, IDH-mutant の grade 分類

	退形性所見・核分裂像	微小血管増生もしくは壊死もしくは CDKN2A/2B ホモ接合性欠失
CNS WHO grade 2	−	−
CNS WHO grade 3	+	−
CNS WHO grade 4	+	+

1） Giant cell glioblastoma（巨細胞膠芽腫）

多核あるいは巨核の奇怪な形態を示す腫瘍細胞からなり、ときに血管周囲偽ロゼットが見られる。壊死を伴うが、微小血管増殖は目立たないことも多い。

2） Gliosarcoma（膠肉腫）

膠芽腫の成分と肉腫の成分の二相性が見られ、肉腫成分は線維肉腫様の紡錘形細胞の錯綜性増殖からなり、個々の腫瘍細胞を取り囲む細網線維が見られることが多い。骨や軟骨、脂肪、横紋筋などの分化を見ることもある。

3） Epithelioid glioblastoma（類上皮膠芽腫）

豊富な細胞質と明瞭な核小体を有する大型核を示す上皮様あるいはラブドイド細胞様の腫瘍細胞からなる。

b. 統合分子病診断に最低限必要あるいは検索が望ましい遺伝子変化および免疫組織化学（表 6-2）

◆ Astrocytoma, IDH-mutant（星細胞腫、IDH 変異）

ゲノムプロファイル

- *IDH1* または *IDH2* 変異　*IDH1* 変異は p.R132, *IDH2* 変異は p.R172 に生じ、それぞれ *IDH1* p.R132H, *IDH2* p.R172K が多い。*IDH1* p.R132H が大半を占める（83〜91%）[1-3]。
- 1p/19q 共欠失がないこと
- *ATRX* 変異　*ATRX* 変異は約 80% で見られ、成人型びまん性膠腫では、*ATRX* 変異と 1p/19q 共欠失が相互排他的に認められる[4]。
- *TP53* 変異（約 90%）
- *CDKN2A/2B* HD が見られると CNS WHO grade 4
- 特有なメチル化プロファイル

免疫組織化学

- ATRX 核発現消失
- p53 強陽性が 10% 以上であれば変異陽性[5]

表 6-2　統合診断に必要なゲノム検索および免疫組織化学

	必須項目		検索が望ましい項目
腫瘍型	遺伝子変化・組織所見	免疫	
Astrocytoma, IDH-mutant	***IDH1/2* 変異、*ATRX* 変異** ***CDKN2A/2B* HD** **1p/19p 共欠失がない**	—	**IDH1 p.R132H 陽性（IHC）** **ATRX 核発現消失（IHC）** **p53（IHC）10% 以上の強陽性** **（特有のメチル化プロファイル）**
Oligodendroglioma, 1p/19q-codeleted	**1p/19q 共欠失** ***IDH1/2* 変異**	—	**IDH1 p.R132H 陽性（IHC）** **ATRX 核発現保持（IHC）** ***TERTp* 変異** **（特有のメチル化プロファイル）**
Glioblastoma, IDH-wild-type	***IDH1/2* と *H3* 野生型および壊死/微小血管増殖、*TERTp* 変異、EGFR 増幅、+7/−10 染色体コピー数異常の少なくとも 1 つ**	—	**IDH1 p.R132H 陰性（IHC）** **H3 p.K28M（K27M）陰性（IHC）** **H3 p.K28me3（K27me3）陽性（IHC）** **（特有のメチル化プロファイル）**

◆ **Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted（乏突起膠腫、IDH 変異および 1p/19q 共欠失）**

ゲノムプロファイル

- *IDH1* または *IDH2* 変異　*IDH1* p.R132H が 90% 以上であるが、*IDH2* 変異は astrocytoma より多い。
- 1p/19q 共欠失　1p と 19q の同時全長欠失が必要であり、部分欠失は含まない。
- *TERTp* 変異[6)]
- 特有なメチル化プロファイル

免疫組織化学

- ATRX 核発現保持

◆ **Glioblastoma, IDH-wildtype（膠芽腫、IDH 野生型）**

ゲノムプロファイル

- *IDH1* および *IDH2* 野生型
- *H3* 野生型
- 壊死や微小血管増殖、*TERTp* 変異、*EGFR* 増幅、+7/-10 染色体コピー数異常の少なくとも 1 つ
- 特有なメチル化プロファイル

c.　サロゲート的な免疫染色の活用法

◆ **Astrocytoma, IDH-mutant**

Astrocytoma, IDH-mutant において、*CDKN2A/2B* HD があれば、組織学的に微小血管増殖や壊死がみられなくても CNS WHO grade 4 となる。この場合、MTAP の免疫組織化学での欠失が *CDKN2A/2B* HD のサロゲートとはなるが、完全な代替とはならい点は留意する。

◆ **Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted**

免疫組織化学で IDH R132H が陽性かつ ATRX 核発現保持であれば、oligodendroglioma が示唆されるが、断定はできない。

d.　みなし診断

◆ **Astrocytoma, IDH-mutant**

びまん性発育を示す膠腫で、免疫組織化学にて IDH1 R132H 陽性、ATRX 核発現の消失がみられれば、astrocytoma, IDH-mutant が推定される。

◆ **Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted**

特徴的な組織像に加え、免疫組織化学にて IDH1 R132H 陽性、ATRX 核発現の保持が見られれば可能性は高いが、1p/19q の共欠失を確認すべきである。

◆ **Glioblastoma, IDH-wildtype**

55 歳以上で古典的な組織像を呈し、初発の非正中発生の glioma かつ免疫組織化学にて IDH1 R132H が陰性の場合には glioblastoma, IDH-wildtype が推定され、統合的に glioblastoma と診断しても良い。

e. その他の診断に有用な遺伝子変化と免疫組織化学

◆ **Astrocytoma, IDH-mutant**

免疫組織化学では、星細胞性腫瘍として GFAP、OLIG2 は様々な程度で陽性となる。

◆ **Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted**

免疫組織化学では、IDH1 R132H が細胞質および核に陽性となる。*CDKN2A/2B* HD は oligodendroglioma の悪性転化に関与していることが示唆されているが、現時点で CNS WHO grade 3 の診断基準には含まれてはいない。

◆ **Glioblastoma, IDH-wildtype**

免疫組織化学では、IDH1 R132H が陰性、H3 K28M（K27M）の陰性および H3 K28me3（K27me3）陽性を確認する。ゲノムプロファイルでは、*EGFR* 増幅や *CDKN2A* 欠失、*TP53* 変異、*PTEN* 変異、*NFKB1A* 欠失、*NF1* 変異、*PIK3CA* 変異、*PDGFRA* 増幅、*RB1* 変異などが報告されている[7]。若年者の giant cell glioblastoma では *POLE* 変異や DNA ミスマッチ修復遺伝子の変異が見られることがある[8]。Epithelioid glioblastoma では *BRAF* p.V600E 変異が見られることから *BRAF* p.V600E の遺伝子検査が望まれる[7]。Glioblastoma with a primitive neuronal component 未熟神経細胞成分を伴う膠芽腫では *MYCN* 遺伝子や *MYC* 遺伝子増幅が見られることがある[8]。

f. Adult-type diffuse glioma の診断アルゴリズム（図 6-1）

IDH/H3-wildtype で非正中線上の初発の浸潤性膠腫は、glioblastoma, IDH-wildtype の可能性が高い。微小血管増殖や壊死の有無、*IDH* 変異の有無、1p/19q 共欠失の有無などを統合し、鑑別を進める。

g. 留意事項

- IDH1 R132H 変異（IHC）が陰性で 55 歳未満、CNS WHO grade 2 および 3 の glioma の既往がある症例、免疫組織化学にて ATRX 核発現消失がある症例は、*IDH* の遺伝子解析が推奨される。
- 正中発生症例の場合には、diffuse midline glioma, H3 K27-altered との鑑別を念頭に H3 K28M（K27M）と H3 K28me3（K27me3）の発現確認（IHC）ないしは *H3* の遺伝子検索が必要となる。
- 若年者の場合、とくに OLIG2 陰性の場合には、diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant との鑑別を念頭に *H3* 遺伝子の検索が必要となる。

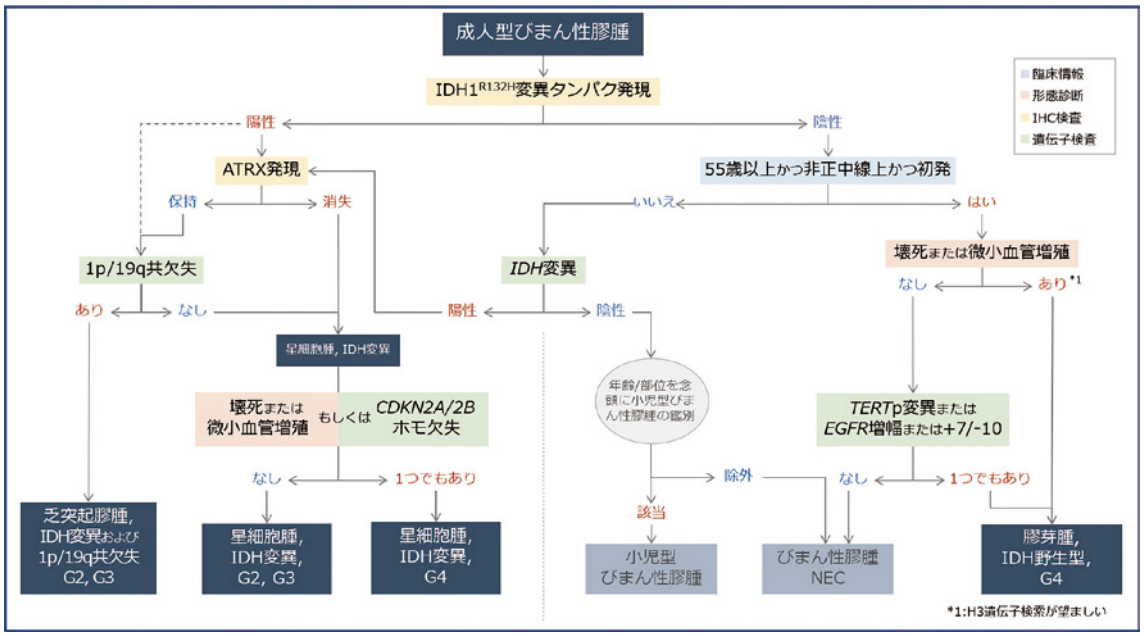


図 6-1 Adult-type diffuse glioma の診断アルゴリズム

- 多くの astrocytoma, IDH-mutant では *ATRX* 欠失/ATRX 核発現消失を示すが、ATRX 核発現が保持される症例もある。前述したように oligodendroglioma では、多くは ATRX 核発現が保持されるが、ATRX の核発現の保持は 1p/19q 共欠失を示すものではないことに留意が必要である。
- glioblastoma, IDH-wildtype では、Lynch 症候群、先天性ミスマッチ修復遺伝子異常症（constitutional mismatch repair deficiency：CMMRD）、Li-Fraumeni 症候群、neurofibromatosis Type 1 などを背景に発生することがあり、Lynch 症候群や CMMRD に関しては、免疫組織化学による MMR タンパクの発現確認ないしはマイクロサテライト不安定性（MSI）検査、Li-Fraumeni 症候群では *TP53*、neurofibromatosis Type 1 では *NF1* の検索が検討される。遺伝性疾患の可能性を念頭に、検索や結果報告には遺伝カウンセラーなどと連携した十分な配慮が必要である。

参 考 文 献

1） Balss J, et al. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol*. 2008；116：597-602.
2） Watanabe T, et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol*. 2009；174：1149-1153.
3） Yan H, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009；360：765-773.
4） Reuss DE, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol*. 2015；129：133-146.
5） Takami H, et al. Revisiting TP53 mutations and immunohistochemistry--a comparative study in 157 diffuse gliomas. *Brain Pathol*. 2015；25：256-265.
6） Arita H, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathol*. 2013；126：267-276.
7） Louis DN, et al. WHO classification of tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon：International Agency for Research on Cancer；2021.
8） Kim B, et al. An update on the CNS manifestations of brain tumor polyposis syndromes. *Acta Neuropathol*. 2020；139：703-715.

2. Pediatric-type diffuse glioma　小児型びまん性膠腫

a. 組織学的特徴（表 6-3）

小児と成人の diffuse glioma は形態学的に類似するが、生物学的悪性度および遺伝子プロファイルは大きく異なり、WHO CNS5 では adult-type と pediatric-type に区別された[1)]。Pediatric-type は low-grade と high-grade に分類され、pediatric-type diffuse low-grade glioma と pediatric-type diffuse high-grade glioma にはそれぞれ 4 つの腫瘍型が含まれる。

b. 統合分子病診断に最低限必要あるいは検索が望ましい遺伝子変化および免疫組織化学（表 6-4）

◆ **Pediatric-type diffuse low-grade glioma**

1） Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered（びまん性星細胞腫、*MYB* または *MYBL1* 異状）

ゲノムプロファイル

- *MYB* および *MYBL1* 遺伝子の構造異常
- *IDH* や *H3* は野生型
- 特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

- OLIG2 や CD34 は陰性

2） Angiocentric glioma（血管中心性膠腫）

ゲノムプロファイル

- *MYB::QK1* 融合遺伝子[2)]　本腫瘍型は形態のみで診断が可能である。
- 特有のメチル化プロファイル

表 6-3　Pediatric-type diffuse glioma の組織学的特徴

	腫瘍型	組織学的特徴	CNS WHO grade
Pediatric-type diffuse low-grade glioma	Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered	単調な異型星細胞が、びまん性に低密度増殖を示す。	grade 1
	Angiocentric glioma	シュワン細胞様の短紡錘形細胞が、血管周囲性に増殖する。	grade 1
	Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young（PLNTY）	著明な石灰化を伴って、乏突起膠腫様の細胞がびまん性に増殖する。	grade 1
	Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	軽度異型を示す星細胞腫様または乏突起膠腫様細胞が低密度で増殖する。	未確定
Pediatric-type diffuse high-grade glioma	Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	小型で単調な異型細胞が浸潤性増殖を示すが、種々の成分が含まれる。	grade 4
	Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	膠芽腫類似の組織像を示すが、未熟な胎児性腫瘍の形態を示す場合がある。	grade 4
	Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype	膠芽腫様の形態が典型的だが、放射線誘発性腫瘍では粘液腫様基質を伴う。	grade 4
	Infant-type hemispheric glioma	髄膜を巻き込み、短紡錘形の腫瘍性星細胞が束状、シート状に増殖する。	未確定

表 6-4　統合診断に必要なゲノム検索および免疫組織化学

	必須項目		検索が望ましい 項目
腫瘍型	遺伝子変化	免疫染色	
Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered	***MYB or MYBL1*** の構造異常 特有のメチル化プロファイル	—	**OLIG2** 陰性（IHC） **CD34** 陰性（IHC）
Angiocentric glioma	-	—	***MYB::QK1*** 特有のメチル化プロファイル
PLNTY	***MAPK*** 経路異状	**CD34** 陽性	**1p/19q** 共欠失がないこと
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	***MAPK*** 経路異状 ***IDH/H3*** 野生型 ***CDKN2A/2B*** **HD**（−）	—	—
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	***H3 p.K28M*** 変異 ***EGFR*** 変異/増幅 特有のメチル化プロファイル	**EZHIP** 陽性 **H3 p.K28M**（**K27M**）変異 **H3 p.K28me3**（**K27me3**）の発現消失	—
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	***H3*** **p.G35R** 変異 ***H3*** **p.G35V** 変異 特有のメチル化プロファイル	—	**OLIG2** 陰性（IHC） **ATRX** 核発現消失（IHC） **p53** びまん性陽性（IHC）
pHGG, H3-wildtype and IDH-wildtype	***IDH/H3*** 野生型 ***PDGFR*** 異状 ***EGFR*** 異状 ***MYCN*** 増幅 特有のメチル化プロファイル	—	**H3 K28me3**（**K27me3**）保持（IHC）
Infant-type hemi-spheric glioma	***RTK*** 融合遺伝子 特有のメチル化プロファイル	—	—

3）　Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young（PLNTY）（若年性多形低悪性度神経上皮腫瘍）

ゲノムプロファイル

- *MAPK* 経路異状　*BRAF* p.V600E 変異や *FGFR2* または *FGFR3* を含む融合遺伝子
- 1p/19q 共欠失がないこと

免疫組織化学

- CD34 がびまん性に強陽性
- 周囲の脳組織・神経細胞が斑状に陽性になる（ramified cells）[3]。

4）　Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered（びまん性低悪性度膠腫、**MAPK** 経路異状）

ゲノムプロファイル

- *MAPK* 経路異状 *BRAF* p.V600E 変異 や *FGFR1* 異常が多い。
- *IDH*, *H3* および *CDKN2A/2B* に変異がないこと

◆ Pediatric-type diffuse high-grade glioma

1）　Diffuse midline glioma, H3 K27-altered（びまん性正中膠腫、**H3 K27** 異状）

ゲノムプロファイル

●分子病理学的に本腫瘍は以下の 4 亜型に分類される。

1）*H3.3* p.K28（K27）変異、2）*H3.1* or *H3.2* p.K28（K27）変異、3）*EZHIP* 過剰発現を伴う *H3* 野生型、4）*EGFR* 変異あるいは増幅

最多の *H3* p.K28M（K27M）変異は IHC で、その他の変異［e.g. *H3* p.K28I（K27I）］はシーケンスでの検出が必要である。(3) は稀な亜型だが、EZHIP の IHC で同定可能とされる。(4) は bithalamic glioma に多く、druggable な *EGFR* exon 20 insertion 変異が多い[4]。

●特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

● H3 K28me3（K27me3）の発現消失　H3 K28M（K27M）とは異なることに留意

2） Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant（びまん性半球性膠腫、H3 G34 変異）

ゲノムプロファイル

● *H3.3* p.G35R（G34R）（> 94%）または *H3.3* p.G35V（G34V）（< 6%）変異　*IDH* 変異や *H3* p.K28M/I（K27M/I）変異とは相互排他的である。

● 特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

● OLIG2 は陰性

● p53 びまん性強陽性（～90%）

● ATRX の核発現消失（～95%）

3） Diffuse pediatric-type high-grade glioma（pHGG）, H3-wildtype and IDH-wildtype（びまん性小児型高悪性度膠腫、H3 野生型および IDH 野生型）

ゲノムプロファイル

● *IDH* および *H3* が野生型であること

● RTK1 亜型では *PDGFR* 増幅（～33%）、RTK2 亜型では *EGFR* 増幅（～50%）および *TERTp* 変異（～64%）、MYCN 亜型では *MYCN* 増幅（～50%）[5]

●特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

● H3 K28me3（K27me3）発現保持

4） Infant-type hemispheric glioma（乳児型半球性膠腫）

ゲノムプロファイル

●*RTK* 融合遺伝子（60-80%）[6]　レセプター型チロシンキナーゼ（*RTK*）融合遺伝子（*NTRK, ROS1, ALK, MET*）といった druggable 変異がみられる点が特徴的である。

以下の 4 亜型が分類されている。

1）*NTRK*-altered　2）*ROS1*-altered　3）*ALK*-altered　4）*MET*-altered

●特有のメチル化プロファイル

c. その他の診断に有用な遺伝子変化と免疫組織化学

◆ Pediatric-type diffuse low-grade glioma

てんかんと関連する一群で（long-term epilepsy-associated tumors：LEATs）、*BRAF*、*FGFR1*、*MYB/MYBL1* などの *MAPK* 経路異状が特徴である[7,8]。薬剤標的となる *PI3K/AKT/mTOR* 経路の遺伝子異常も多く、治療選択を広げるために NGS による遺伝子異常の探索が望ましい。

◆ Angiocentric glioma

免疫組織化学では、EMA がドット状またはリング状を示す（上衣分化の確認）。OLIG2 は陰性である。Ki-67 index は通常 5% 以下である。

◆ Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway altered

免疫組織化学では、GFAP や OLIG2 は陽性、CD34 は少数に陽性である。

◆ Diffuse midline glioma, H3 K27-altered

H3 p.K27M 変異に対しては有用な特異抗体がある。*TP53* 変異（～50%）および *ATRX* 変異（～15%）も免疫組織化学で検出可能である。

◆ Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant

H3 p.G35R/V に対する特異抗体が存在するが[9]、偽陰性もありシークエンスによる同定が望ましい。

◆ Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype

免疫組織化学では、腫瘍細胞の一部はグリア系マーカー（GFAP、OLIG2）が陽性である。放射線誘発性膠腫（RIG）、CMMRD や Lynch 症候群に関連した腫瘍も含まれ、RTK1 亜型（*PDGFR* 増幅）が典型的とされる[10]。

◆ Infant-type hemispheric glioma

免疫組織化学では、GFAP 陽性、神経細胞マーカーは通常陰性である。Pan-TRK 染色は背景脳組織での発現が高く、有用性は低い。

d. Pediatric-type diffuse glioma の診断アルゴリズム（図 6-2）[11]

Pediatric-type diffuse glioma の診断では年齢が 1 つのファクターであるが、成人例でも、*IDH* 野生型腫瘍は分子遺伝学的な glioblastoma（molecular GBM）または小児型腫瘍に分類される可能性がある。次に限局性か浸潤性かを判別し、pediatric-type diffuse glioma を分離した後は、発生部位に着目する。正中線上であれば、H3 K28me3（K27me3）（IHC）で diffuse midline glioma を鑑別する。H3 K28me3（K27me3）が保持される症例または非正中線上の diffuse glioma は形態で low-grade と high-grade に分類し、各腫瘍型の鑑別を進める。

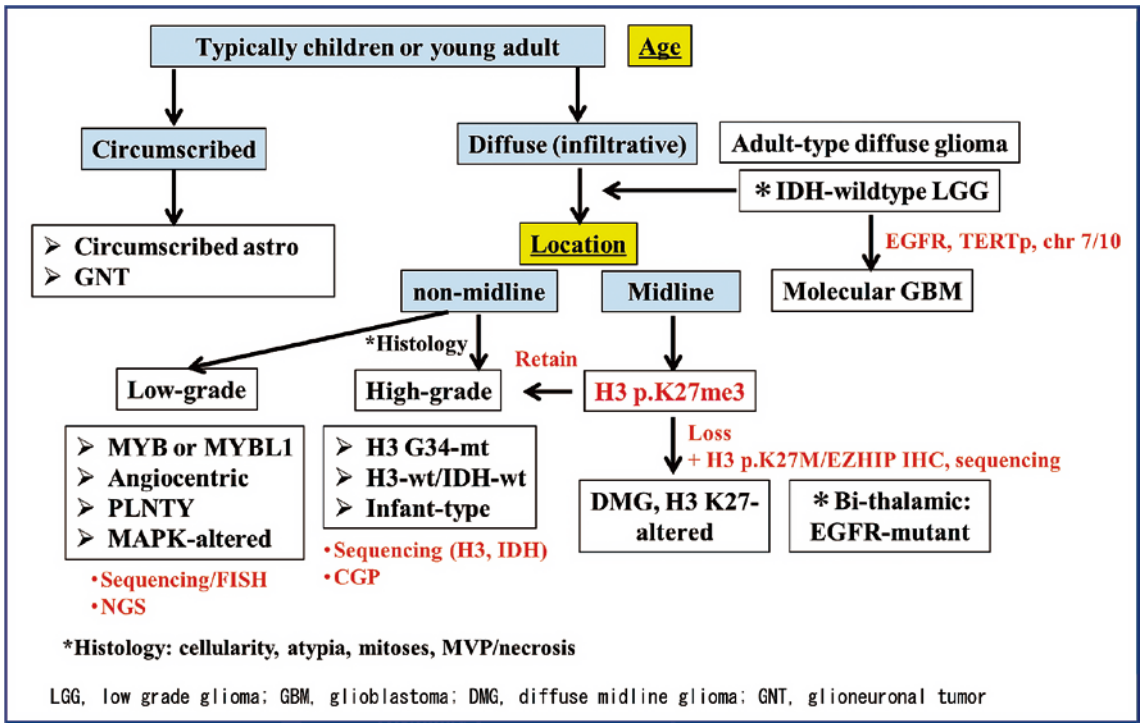


図 6-2　**Pediatric-type diffuse glioma** の分子診断アルゴリズム

e.　留意事項

- Adult-type および pediatric-type の diffuse glioma は、分子遺伝学的にオーバーラップする症例がある[12]。Pediatric-type diffuse glioma は必ずしも年齢のみで区分できない。成人（とくに青壮年者）でも小児型腫瘍が発生しうる[13]。
- WHO CNS5 の pediatric-type diffuse low-grade gliomas では、多くの腫瘍型で診断の essential または desirable 項目としてメチル化プロファイルが含まれており、今後の対応を検討する必要がある

参　考　文　献

1）Louis DN, et al.　The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary.　*Neuro Oncol*. 2021 ; 23 : 1231-1251.
2）Chiang J, et al.　A single-center study of the clinicopathologic correlates of gliomas with a MYB or MYBL1 alteration.　*Acta Neuropathol*. 2019 ; 138 : 1091-1092.
3）Huse JT, et al.　Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young（PLNTY）: an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway.　*Acta Neuropathol*. 2017 ; 133 : 417-429.
4）Mondal G, et al.　Pediatric bithalamic gliomas have a distinct epigenetic signature and frequent EGFR exon 20 insertions resulting in potential sensitivity to targeted kinase inhibition.　*Acta Neuropathol*. 2020 ; 139 : 1071-1088.
5）Korshunov A, et al.　H3-/IDH-wild type pediatric glioblastoma is comprised of molecularly and prognostically distinct subtypes with associated oncogenic drivers.　*Acta Neuropathol*. 2017 ; 134 : 507-516.
6）Guerreiro Stucklin AS, et al.　Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas.　*Nat Commun*. 2019 ; 10 : 4343.
7）Ellison DW, et al.　cIMPACT-NOW update 4 : diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation.　*Acta Neuropathol*. 2019 ; 137 : 683-687.
8）Ryall S, et al.　Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics.　*Acta Neuropathol*

Commun. 2020 ; 8 : 30.
9） Lucas CG, et al. Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant : Genomic landscape of a new tumor entity and prospects for targeted therapy. *Neuro Oncol*. 2021 ; 23 : 1974-1976.
10） Gianno F, et al. Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO Classification. *Pathologica*. 2022 ; 114 : 422-435.
11） 増井憲太、小森隆司 :「中枢神経系腫瘍の病理 I」小児型びまん性グリオーマ。病理と臨床 2023 ; 41 : 21-28.
12） Komori T. The molecular framework of pediatric-type diffuse gliomas : shifting toward the revision of the WHO classification of tumors of the central nervous system. *Brain Tumor Pathol*. 2021 ; 38 : 1-3.
13） Wesseling P, et al. cIMPACT-NOW update 11 : Proposal on adaptation of diagnostic criteria for IDH- and H3-wildtype diffuse high-grade gliomas and for posterior fossa ependymal tumors. *Brain Pathol*. 2025 : e70035.

3. Circumscribed astrocytic tumors 限局性星細胞腫性腫瘍

a. 組織学的特徴

◆ Pilocytic astrocytoma ; PA（毛様細胞性星細胞腫）CNS WHO grade 1

典型的には双極性で細長い突起を有する毛様の腫瘍細胞（piloid cell）が密に増殖する領域と粘液性背景に piloid cell が疎に分布する領域とが混在する二相性の組織像を呈する。変性構造物である Rosenthal fiber や好酸性顆粒小体（eosinophilic granular body ; EGB）を伴う。時に乏突起膠腫様細胞の増殖や多核の多形性細胞が出現する。アーケード状あるいは糸球体係蹄様の血管増生、硝子化した壁を伴う血管、梗塞様の壊死、腫瘍のくも膜下進展（浸潤ではない）がみられることがある。亜型として pilomyxoid astrocytoma（PMA）や PA with histological features of anaplasia がある（いずれも CNS WHO grade は未確定）。前者は血管周囲性の腫瘍細胞配列が見られる点、Rosenthal fiber、EGB が見られない点で PA と異なるが、一連のスペクトルの可能性がある。後者は PA に核分裂像の増加を伴い、5/10 HPF 以上が目安とされる[1)]。

◆ High-grade astrocytoma with piloid features ; HGAP（毛様の特徴を伴う高悪性度星細胞腫）CNS WHO grade 未確定

メチル化プロファイルで規定される astrocytic tumor で形態学的な特徴はない。中等度の細胞密度と多形性を示す astrocytic tumor で、PA with histological features of anaplasia や膠芽腫に類似する形態をとることが多い。約 3 分の 1 の症例で Rosenthal fiber、EGB が観察される。90% 以上に微小血管増殖、30% 程度に壊死（柵状配列の有無は問わない）を伴う。核分裂像は 0.42/mm^2（視野径 0.55 mm で 1/10HPF）以上認められることが多い。

◆ Pleomorphic xanthoastrocytoma ; PXA（多形黄色星細胞腫）CNS WHO grade 2 or 3

紡錘形、上皮様、多核などの多形性を示す腫瘍細胞が様々な割合で混合し増殖する。細胞質に脂肪滴を伴う黄色腫様細胞が特徴的だが観察されないことも稀ではない。大型の細胞では核内封入体や明瞭な核小体が観察されることがある。EGB、血管周囲主体のリンパ球浸潤が見られる。核分裂像が 2.5/mm^2（視野径 0.55 mm で 5/10HPF）未満の場合には CNS WHO grade 2、2.5/mm^2 以上であれば CNS WHO grade 3 である。

◆ **Subependymal giant cell astrocytoma ; SEGA（上衣下巨細胞性星細胞腫）CNS WHO grade 1**

豊富な細胞質を有する多稜形、紡錘形、肥胖細胞様、神経節細胞様を呈する腫瘍細胞が束状、シート状、胞巣状に増殖する。血管周囲性偽ロゼットを呈することがある。

◆ **Chordoid glioma（脊索腫様膠腫）CNS WHO grade 2**

粘液性基質を背景に類上皮細胞が索状あるいは胞巣状に増殖する。腫瘍細胞は均一な類円形の核と好酸性の胞体を有し、核分裂像はほとんど認められない。腫瘍間質にはリンパ球・形質細胞浸潤を伴う。形質細胞には Russell 小体が見られることがある。

◆ **Astroblastoma, *MN1*-altered（星芽腫、*MN1* 異状）CNS WHO grade 未確定**

好酸性の胞体を有する腫瘍細胞が、太く短い突起を血管周囲に向かって伸ばす血管周囲性偽ロゼット（astroblastic rosette）、偽乳頭状あるいは索状配列が見られる。血管壁の硝子化や細胞間の線維化を示すことが多い。Astroblastic rosette は時に glioblastoma や PXA でも出現しうるため、その場合の鑑別には遺伝子検査を要する。

b. 統合分子病診断に最低限必要あるいは検索が望ましい遺伝子変化（表 6-5）および免疫組織化学（表 6-6）

いずれも astrocytoma でありグリア系マーカー（主に GFAP、OLIG2 や S-100）が共通して腫瘍細胞に陽性を示す。正中線上に発生した腫瘍では diffuse midline glioma, H3 K27-altered の除外のため H3 K28me3（K27me3）の核陽性像を確認することが望ましい。SEGA および chordoid glioma における TTF-1 の免疫組織化学では、肺や甲状腺の腫瘍で一般的に使用されているクローン（8G7G3/1）より高感度（しかし低特異度）のクローン（SPT24）の使用も考慮する。

ゲノム異状では *MAPK* 系の異状をきたすものが多い。WHO CNS5 では診断に必須とされる遺伝子異常は PA における *KIAA1549::BRAF* fusion をはじめとする *MAPK* 系の異状、HGAP におけるメチル化プロファイル、astroblastoma, *MN1*-altered における *MN1* 異状である。

◆ **Pilocytic astrocytoma（毛様細胞性星細胞腫）**

ゲノムプロファイル

- 多くは *KIAA1549::BRAF*（≧60%）、まれに他の *BRAF* 融合遺伝子
- まれに *BRAF* p.V600E（～10%）、*NF1* mutation（～15%）、*FGFR1* mutation（p.K656E または p.K546D/K）（＜5%）、*FGFR1* fusion（＜5%）、*NTRK* fusion（＜2%）　テント下発生では *KIAA1549::BRAF* の頻度が高い。視神経または視交叉発生では *NF1* の生殖細胞系変異、テント上発生では *BRAF* p.V600E、組織形態で oligodendroglioma 様細胞の増殖が主体の場合は *FGFR1* 変異の検索を検討する。

◆ High-grade astrocytoma with piloid features（毛様の特徴を伴う高悪性度星細胞腫）

ゲノムプロファイル

- PA と共通　*KIAA1549::BRAF*（20%）、*FGFR1* 変異（17%, p.K656E または p.K546D/K）、*NF1* 異状（変異、ヘテロ欠失合わせて 31%）などの *MAPK* 経路の異状
- *CDKN2A/2B* HD（80%）あるいは *CDK4* 増幅[2)]
- *ATRX* 変異
- 特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

- ATRX の核発現消失

◆ Pleomorphic xanthoastrocytoma（多形黄色星細胞腫）

ゲノムプロファイル

- *BRAF* p.V600E（50-80%）
- *MAPK* 経路異状
- *CDKN2A/CDKN2B* HD　90% 以上に *CDKN2A/CDKN2B* のホモ欠失があり、*BRAF* p.V600E と *CDKN2A/CDKN2B* HD の両者が認められれば PXA が強く示唆される。
- 特有のメチル化プロファイル

◆ Subependymal giant cell astrocytoma（上衣下巨細胞性星細胞腫）

ゲノムプロファイル

- *TSC1* または *TSC2* の変異あるいは LOH　結節性硬化症の病因遺伝子（癌抑制遺伝子）である *TSC1* は hamartin、*TSC2* は tuberin をそれぞれコードしている。

免疫組織化学

- GFAP、S-100 陽性
- 神経マーカーが種々の程度に陽性（Class III β-tubulin, neurofilament protein, NeuN）
- TTF-1 陽性
- phosphorylated S6 陽性

◆ Chordoid glioma（脊索腫様膠腫）

ゲノムプロファイル

- Protein kinase C alpha（*PRKCA*）変異（p.D463H）[3)]　*PRKCA* の異常は papillary glioneuronal tumor における *PRKCA* 融合遺伝子としても報告されているが、その他の腫瘍では報告がない。
- 特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

- TTF-1 陽性

◆ **Astroblastoma, *MN1*-altered（星芽腫、*MN1* 異状）**

ゲノムプロファイル

- ***MN1* 異状**　融合遺伝子が最多（70%）、ほとんどが *MN1::BEND2*、まれに *MN1::CXXC5* であり、いずれも機能獲得型の異常であるが腫瘍発生における機序は不明である[4]。
- 未確定症例の場合：特有なメチル化プロファイル

免疫組織化学

- GFAP 陽性
- EMA 陽性

b.　その他の診断に有用な遺伝子変化と免疫組織化学

◆ **Pleomorphic xanthoastrocytoma**

免疫組織化学で、BRAF V600E が陽性である。*TERT* promoter 変異がある場合、CNS WHO grade 3 の可能性を考慮する[5]。

◆ Chordoid glioma

免疫組織化学で CD34 が陽性である。

◆ Astroblastoma, *MN1*-altered

免疫組織化学で、p65/RELA や L1CAM の陰性は、supratentorial ependymoma との鑑別に有用である。

c.　留意事項

- 退形成性変化や核分裂像の増加を伴う piloid cell tumor では PA with histological features of anaplasia と HGAP の鑑別を念頭におく。

表 6-5　Circumscribed astrocytic glioma で診断に必要な遺伝子異常

組織型	遺伝子変化	
	必須項目・組織所見	検索が望ましい項目
PA	典型的な組織像あるいは ***KIAA1549::BRAF*, MAPK 経路異状**	-
HGAP	（特有のメチル化プロファイル）	***KIAA1549::BRAF*** ***MAPK* 経路異状** ***CDKN2A/CDKN2B HD or CDK4* 増幅** ***ATRX* 変異**
PXA	-	***BRAF p.*V600E** ***CDKN2A*/CDKN2B HD** （特有のメチル化プロファイル）
SEGA	-	***TSC1/2* の変異またはヘテロ欠失**
Chordoid glioma	***PRKCA* p.D463H**	（特有のメチル化プロファイル）
Astroblastoma, MN1-altered	***MN1::BEND2*** （特有のメチル化プロファイル）	-

表 6-6　Circumscribed astrocytic glioma で診断に必要な免疫組織化学

組織型	免疫組織化学	
	必須項目	検索が望ましい項目
PA	-	-
HGAP	-	ATRX 核発現消失
PXA	-	-
SEGA	GFAP, S-100, NeuN Class III β-tubulin neurofilament protein	TTF-1 phosphorylated S6
Chordoid glioma	-	TTF-1
Astroblastoma, MN1-altered	-	GFAP, EMA

- HGAP の確定診断にはメチル化解析が必須である。
- PXA は脳表発生の場合、腫瘍細胞周囲の細網線維増生を伴うことが多く鍍銀染色が有用である。時にラブドイド様細胞が出現し、*BRAF* 変異が高頻度な点からも類上皮膠芽腫との鑑別を要する。
- SEGA の多くが結節性硬化症に伴って、モンロー孔付近の側脳室壁に好発する。
- Chordoid glioma は第 3 脳室前半部に好発する。

参　考　文　献

1）Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Burger PC, Jenkins S, Giannini C.　Anaplasia in pilocytic astrocytoma predicts aggressive behavior.　*Am J Surg Pathol.* 2010；34：147-160.
2）Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D, Sahm F, Korshunov A, Reuss DE, *et al*.　Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations.　*Acta Neuropathol*. 2018；136：273-291.
3）Goode B, Mondal G, Hyun M, Ruiz DG, Lin YH, Van Ziffle J, *et al*.　A recurrent kinase domain mutation in PRKCA defines chordoid glioma of the third ventricle.　*Nat Commun.* 2018；9：810.
4）Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DTW, Capper D, *et al.*　New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs.　*Cell.* 2016；164：1060-1072.
5）Phillips JJ, Gong H, Chen K, Joseph NM, van Ziffle J, Bastian BC, *et al.*　The genetic landscape of anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma.　*Brain Pathol.* 2019；29：85-96.

4.　Glioneuronal and neuronal tumors グリア神経細胞腫瘍および神経細胞腫瘍

a.　組織学的特徴

◆ Ganglioglioma（神経節膠腫）

形態異常がある腫瘍性大型神経節細胞（dysmorphic ganglion cell）と異型グリア細胞がともに増殖する腫瘍で、個々の腫瘍細胞が混在して増生することもあれば、領域性に分かれていることもある。CNS WHO grade 1 に相当する。

◆ Gangliocytoma（神経節細胞腫）

成熟した大型の腫瘍性神経節細胞が個細胞性あるいは集簇性に増殖する腫瘍で、腫瘍性神経節細胞は形態異常を伴うことがある。

◆ **Desmoplastic infantile ganglioglioma/astrocytoma ; DIG/DIA（線維形成性乳児神経節膠腫および星細胞腫）**

著明な線維形成を伴う良性のグリア神経細胞系および神経細胞系腫瘍で、星細胞と神経細胞成分からなる DIG と星細胞成分のみからなる DIA に大別される。間質成分は線維芽細胞様の紡錘形細胞と膠原線維が混在し、神経上皮性成分は紡錘形の星細胞や神経節細胞（DIG）様の腫瘍細胞からなる未分化な胎児様細胞の増殖巣を含むことがある。CNS WHO grade 1 に相当する。

◆ **Dysembryoplastic neuroepithelial tumor ; DNT（胚芽異形成性神経上皮腫瘍）**

小型の乏突起膠細胞類似細胞　oligodendroglioma-like cells（OLC）が軸索を取り巻くように配列する柱状あるいは肺胞状構造とその間に存在する floating neuron からなる特異グリア神経細胞要素の存在が特徴の腫瘍で、グリア細胞からなる結節成分を伴うものもある。CNS WHO grade 1 に相当する。

◆ **Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters ; DGONC（乏突起様膠腫様の特徴と核集塊を伴うびまん性グリア神経細胞腫瘍）**

Oligodendroglioma に類似した核周囲明庭を伴った細胞がびまん性に浸潤・増殖する腫瘍で pennies on a plate と呼ばれる多核細胞や大型で多形性を示す細胞の集塊形成が特徴的である。CNS WHO grade は未確定である。

◆ **Papillary glioneuronal tumor ; PGNT（乳頭状グリア神経細胞腫瘍）**

類円形核とわずかな細胞質を有するグリア細胞が形成する偽乳頭構造とその間で増殖する小型～中型の均一な神経細胞成分の二相性構築を認める腫瘍で、神経節細胞の出現頻度は低い。CNS WHO grade 1 に相当する。

◆ **Rosette-forming glioneuronal tumor ; RGNT（ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍）**

小型で均一な円形核とわずかな細胞質を有する小型神経細胞が、好酸性の繊細な線維性基質をリング状に取り囲む構造が特徴的である。グリア成分は pilocytic astrocytoma に類似することが多い。CNS WHO grade 1 に相当する。

◆ **Myxoid glioneuronal tumor（粘液性グリア神経細胞腫瘍）**

Oligodendroglioma 様の腫瘍細胞が粘液に富んだ基質内で増殖する。Floating neuron の出現を伴う。CNS WHO Grade 1 に相当する。

◆ **Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor ; DLGNT（びまん性髄膜性グリア神経細胞腫瘍）**

Oligodendroglioma 様の腫瘍細胞が髄膜内でびまん性に増殖する。腫瘍の一部では明瞭

な神経系への分化がみられる。CNS WHO grade は未確定である。

◆ **Multinodular and vacuolating neuronal tumor（多結節性空胞化神経細胞腫瘍）**

多結節性で、単調な神経細胞様の腫瘍細胞が個細胞性にあるいは集簇性に増殖する。細胞内や基質に多数の空胞形成を認める。CNS WHO grade 1 に相当する。

◆ **Dysplastic cerebellar gangliocytoma（Lhermitte-Duclos disease）（異形成性小脳神経節細胞腫）**

肥厚した外層と内層からなる偽小脳回が形成され、内層において異形成性の神経節細胞の増生を認める。CNS WHO grade 1 に相当する。

◆ **Central neurocytoma （中枢性神経細胞腫）**

均一な類円形核と淡明な細胞質を有する Oligodendroglioma に類似した腫瘍細胞が敷石状に増殖する。Ependymoma で見られるような perivascular pseudorosette や pineocytoma 様の rosette を形成することがある。CNS WHO Grade 2 に相当する。

◆ **Extraventricular neurocytoma （脳室外神経細胞腫）**

脳室外発生の神経細胞性腫瘍で、central neurocytoma に類似した像を示すがより多彩な形態を示す。CNS WHO grade 2 に相当する。

◆ **Cerebellar liponeurocytoma （小脳脂肪神経細胞腫）**

小脳に発生する神経細胞系腫瘍で、Oligodendroglioma に類似した腫瘍細胞が脂肪滴を有する細胞の介在を伴って増殖する。CNS WHO Grade 2 に相当する。

b. 統合分子診断に最低限必要あるいは検索が望ましい遺伝子変化と免疫組織化学（表 6-7）

◆ **Ganglioglioma（神経節膠腫）**

ゲノムプロファイル

- 未確定症例の場合：*BRAF* p.V600E や *MAPK* 経路異状（あるいは特有なメチル化プロファイル）他に *BRAF* p.R506 in-frame insertion や *KIAA1549* との fusion がみられる。*MAPK* 経路異状として *RAF1* fusion や *KRAS* mutation, *NF1* mutation が知られている[1)]。
- *IDH* 野生型

有用な免疫組織化学

- Synaptophysin、chromogranin A、neurofilament protein などの神経細胞性マーカーが陽性
- 腫瘍性神経節細胞では chromogranin A の強発現と NeuN 発現の減弱
- グリア成分で GFAP や OLIG2 が陽性、周囲脳実質で CD34 陽性（ramified cells）
- *BRAF* p.V600E の症例では BRAF V600E が神経節細胞に陽性

◆ Gangliocytoma（神経節細胞腫）

ゲノムプロファイル

- 特徴的な遺伝子変化は知られていない。

有用な免疫組織化学

- Synaptophysin、chromogranin A、neurofilament protein などの神経細胞性マーカーが陽性
- 腫瘍性神経節細胞は NeuN 発現の減弱または消失

◆ Desmoplastic infantile ganglioglioma/astrocytoma ; DIG/DIA（線維形成性乳児神経節膠腫および星細胞腫）

ゲノムプロファイル

- 未確定症例の場合 : *BRAF* や *RAF1* の変異または融合 （あるいは特有なメチル化プロファイル）*BRAF* p.V600E 変異以外は *BRAF* p.V600D や *KIAA1549* 以外の転座[2)]
- *CDKN2A/2B* HD がないこと

有用な免疫組織化学

- グリア成分で GFAP 細胞に陽性、神経細胞成分は synaptophysin、NeuN、neurofilament protein などが陽性
- 未熟成分で Ki-67 が高値を示すことがある。

◆ Dysembryoplastic neuroepithelial tumor ; DNT（胚芽異形成性神経上皮腫瘍）

ゲノムプロファイル

- 未確定症例の場合 : *FGFR1* の異状（多くは *FGFR1*-IDT of TKD）（あるいは特有なメチル化プロファイル）IDT of TKD : チロシンキナーゼドメインの遺伝子内重複。他に *FGFR1::TACC1* fusion や *FGFR1* mutation[3)]

有用な免疫組織化学

- OLC は OLIG2 が陽性、S-100 陽性だが GFAP は陰性
- Floating neuron は NeuN 陽性、synaptophysin 陽性、chromogranin A 陰性

◆ Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters ; DGONC（乏突起様膠腫様の特徴と核集塊を伴うびまん性グリア神経細胞腫瘍）

ゲノムプロファイル

- Ch.14 monosomy[4)]
- 特有なメチル化プロファイル[5)]

免疫組織化学

- 腫瘍細胞は OLIG2 陽性、synaptophysin は背景の neuropil に陽性
- GFAP は陰性

◆ **Papillary glioneuronal tumor ; PGNT**（乳頭状グリア神経細胞腫瘍）

ゲノムプロファイル

- *PRKCA* fusion（多くは *SLC44A1::PRKCA*）[6]
- 未確定症例の場合：特有なメチル化プロファイル

有用な免疫組織化学

- グリア細胞は GFAP や S-100 蛋白に陽性
- 神経細胞と neuropil は synaptophysin や NeuN が陽性
- Neurofilament protein は神経節細胞のみ陽性

◆ **Rosette-forming glioneuronal tumor ; RGNT**（ロゼット形成性グリア神経細胞腫瘍）

ゲノムプロファイル

- 未確定症例の場合：特有なメチル化プロファイル
- *FGFR1* の hot spot mutation（p.N546 または p.K656）と *PIK3CA* または *PIK3R1* 変異との共存[7]

有用な免疫組織化学

- グリア細胞は GFAP や S-100 蛋白に陽性
- ロゼットの中心の neuropil は synaptophysin が陽性
- 神経細胞は OLIG2 陽性、NeuN は部分的に陽性

◆ **Myxoid glioneuronal tumor**（粘液性グリア神経細胞腫瘍）

ゲノムプロファイル

- *PDGFRA* の dinucleotide mutation（p.K385L または p.K385I）[8] あるいは extracellular domain の変異
- 特有なメチル化プロファイル

有用な免疫組織化学

- OLIG2、SOX10、GFAP が陽性、floating neuron、neuropil やロゼットは synaptophysin が陽性

◆ **Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor ; DLGNT**（びまん性髄膜性グリア神経細胞腫瘍）

ゲノムプロファイル

- *MAPK* 経路異状（多くは *KIAA1549::BRAF*）[9]
- 他に *BRAF* 異状、*NTRK1/2/3* fusions、*FGFR1* mutation
- 染色体 1p 欠失が高頻度にみられる。
- 未確定症例の場合：特有なメチル化プロファイル

免疫組織化学

- OLIG2 や S-100 蛋白が陽性

有用な免疫組織化学

- GFAP は半数以下で陽性
- 神経系分化を示す細胞は synaptophysin、NeuN、chromogranin A、neurofilament protein などの神経細胞性マーカーが陽性

◆Multinodular and vacuolating neuronal tumor ; MVNT（多結節性空胞化神経細胞腫瘍）

ゲノムプロファイル

- *MAPK* 経路活性化変異　*MAP2K1* mutation と *BRAF* p.V600E 以外の *BRAF* mutation が多い[10]。

免疫組織化学

- 腫瘍性の神経細胞は OLIG2、synaptophysin、HuC/HuD、α-internexin、非リン酸化 neurofilament protein が陽性
- NeuN、neurofilament protein などは弱陽性～陰性

有用な免疫組織化学

- CD34 陽性の ramified cell がみられることもある。

◆ Dysplastic cerebellar gangliocytoma（Lhermitte-Duclos disease）（異形成性小脳神経節細胞腫）

ゲノムプロファイル

- 成人例では *PTEN* 変異が多い。
- 小児例では *PTEN* 変異がみられないことが多い[11]。常染色体優性（顕性）遺伝の Cowden 病の部分症で、30% 程度が本疾患を合併する[12]。

有用な免疫組織化学

- 腫瘍性の神経細胞は synaptophysin 陽性

◆ Central neurocytoma（中枢性神経細胞腫）

ゲノムプロファイル

- 特徴的な遺伝子変化は知られていない。
- 未確定症例の場合：特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

- 腫瘍細胞の細胞質及び基質に synaptophysin が陽性

有用な免疫組織化学

- NeuN と TTF-1 が腫瘍細胞の核に種々の程度に陽性
- OLIG2 は少数に陽性、neurofilament protein や chromogranin A は陰性

◆ Extraventricular central neurocytoma（脳室外神経細胞腫）

ゲノムプロファイル

- *FGFR1*の異状、特に*FGFR1::TACC1* fusion（約 60%）[13]。
- 未確定症例の場合：特有のメチル化プロファイル

表 6-7　統合診断に必要な遺伝子異常および免疫組織化学

	必須項目		検索が望ましい 項目
腫瘍型	遺伝子変化	免疫染色	
Ganglioglioma	***BRAF* p.V600E, MAPK 経路異状** 特有のメチル化プロファイル		***IDH* 野生型**
Gangliocytoma	-	-	-
DIG/DIA	***BRAF* や *RAF1* 変異または融合遺伝子** ***CDKN2A/2B* HD がない** 特有のメチル化プロファイル	-	-
DNT	***FGFR1* の異状** 特有のメチル化プロファイル	-	-
DGONC	特有のメチル化プロファイル	**OLIG2** **synaptophysin**	**ch.14 monosomy**
PGNT	***PRKCA* fusion（SLC44A1::PRKCA）** 特有のメチル化プロファイル	-	-
RGNT	特有のメチル化プロファイル	-	***FGFR1*（p.N546 または p.K656）と PIK3CA または *PIK3R1* 変異の共存**
Myxoid glioneuronal tumor	-	-	***PDGFRA* 二塩基置換変異** 特有のメチル化プロファイル
DLGNT	***MAPK* 経路異状（*KIAA1549::BRAF*）** **Ch.1p 欠失** 特有のメチル化プロファイル	**OLIG2** **synaptophysin**	-
MVNT	-	**OLIG2** **synaptophysin** **HuC/HuD**	***MAPK* 経路活性化変異**
Dysplastic cerebellar gangliocytoma	-	-	***PTEN* 変異**
Central neurocytoma	特有のメチル化プロファイル	**synaptophysin**	-
Extraventricular central neurocytoma	***IDH* 野生型** 特有のメチル化プロファイル	**synaptophysin**	***FGFR1* の異状**
Cerebellar liponeurocytoma	**Ch.14 と 2p の部分欠失** 特有のメチル化プロファイル	**synaptophysin**	

免疫組織化学

- Synaptophysin が陽性

有用な免疫組織化学

- Neurofilament protein や chromogranin A は少数に陽性のことがある。
- 半数で GFAP 陽性を示し、OLIG2 は陰性のことが多い。

◆ Cerebellar liponeurocytoma（小脳脂肪神経細胞腫）

ゲノムプロファイル

- Ch.14 と 2p の部分欠失[14)]
- 未確定症例の場合：特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

●Synaptophysin が陽性

有用な免疫組織化学

●多くの症例で GFAP が一部陽性

●NeuN が陽性

C. 留意事項

●DLGNT では、DNA メチル化解析により CNS WHO grade 2 相当の予後良好群（DLGNT-MC-1）とよりアグレッシブな経過をたどる CNS WHO grade 3 相当の群（DLGNT-MC-2）に分けられる[15]。

参 考 文 献

1） Pekmezci M, et al. The genetic landscape of ganglioglioma. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 ; 6 : 47.
2） Wang AC, et al. Desmoplastic Infantile Ganglioglioma/Astrocytoma（DIG/DIA）Are Distinct Entities with Frequent BRAFV600 Mutations. *Mol Cancer Res*. 2018 ; 16 : 1491-1498.
3） Qaddoumi I, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors : BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol*. 2016 ; 131 : 833-845.
4） Deng MY, et al. Diffuse glioneuronal tumour with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters（DGONC）- a molecularly defined glioneuronal CNS tumour class displaying recurrent monosomy 14. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020 ; 46 : 422-430.
5） Capper D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 ; 555 : 469-474.
6） Pages M, et al. Papillary glioneuronal tumors : histological and molecular characteristics and diagnostic value of SLC44A1-PRKCA fusion. *Acta Neuropathol Commun*. 2015 ; 3 : 85.
7） Sievers P, et al. Rosette-forming glioneuronal tumors share a distinct DNA methylation profile and mutations in FGFR1, with recurrent co-mutation of PIK3CA and NF1. *Acta Neuropathol*. 2019 ; 138 : 497-504.
8） Solomon DA, et al. Myxoid glioneuronal tumor of the septum pellucidum and lateral ventricle is defined by a recurrent PDGFRA p.K385 mutation and DNT-like methylation profile. *Acta Neuropathol*. 2018 ; 136 : 339-343.
9） Rodriguez FJ, et al. Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood : a distinctive clinicopathologic entity. *Acta Neuropathol*. 2012 ; 124 : 627-41.
10） Pekmezci M, et al. Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum is a clonal neoplasm defined by genetic alterations that activate the MAP kinase signaling pathway. *Acta Neuropathol*. 2018 ; 135 : 485-488.
11） Zhou XP, et al. Germline inactivation of PTEN and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway cause human Lhermitte-Duclos disease in adults. *Am J Hum Genet*. 2003 ; 73 : 1191-1198.
12） Riegert-Johnson DL, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2010 ; 8 : 6.
13） Slevers P, et al. FGFR1 : TACC1 fusion is a frequent event in molecularly defined extraventricular neurocytoma. *Acta Neuropathol*. 2018 ; 136 : 293-302.
14） Capper D, et al. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics : the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol*. 2018 ; 136 : 181-210.
15） Deng MY, et al. Molecular defined diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor（GLGNT）comprises two subgroups with distinct clinical and genetic features. *Acta Neuropatholol*. 2018 ; 136 : 239-53.

5. Ependymal tumors[1] 上衣系腫瘍

a. 組織学的特徴

◆ Ependymoma（上衣腫）

顆粒状のクロマチンを有する類円形核と細長い突起を有する腫瘍細胞からなり、管腔を形成する上衣ロゼットや血管周囲の無核帯を有する血管周囲性偽ロゼットを形成する。発生部位によって Supratentorial ependymoma（テント上上衣腫）、Posterior fossa ependymoma（後頭蓋窩上衣腫）、Spinal ependymoma（脊髄上衣腫）の 3 群に分類され、それぞれが分子遺伝学的特徴によって細分類される。グレード分類は組織学的悪性所見（核分裂像、微小血管増殖、細胞異型、壊死）の有無によって CNS WHO grade 2 あるいは grade 3 とする。

◆ Myxopapillary ependymoma（粘液乳頭状上衣腫）

粘液様基質の貯留や微小嚢胞変性を伴い、立方状ないし細長い腫瘍細胞が血管周囲に放射状に配列し、乳頭状構築を示す。CNS WHO grade 2 に相当する。

◆ Subependymoma（上衣下腫）

上衣下細胞の特徴をもつ小型の腫瘍細胞が豊富な線維性基質の間に増殖する。CNS WHO grade 1 に分類される。

b. 統合分子診断に最低限必要あるいは検索が望ましい遺伝子変化と免疫組織化学（表 6-8）

◆ Supratentorial ependymoma, *ZFTA* fusion-positive（テント上上衣腫、*ZFTA* 融合陽性）

ゲノムプロファイル

- 多くは *ZFTA::RELA* fusion　まれに *ZFTA::NCOA1/2*、*ZFTA::MAML2*、*ZFTA::MN1*、*ZFTA-DUX4*、*ZFTA::YAP1*
- 特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

- L1CAM 陽性　L1CAM は細胞接着とシグナル伝達に関与する膜蛋白質で、L1CAM 遺伝子は NF-κB 活性化の下流に位置する。*ZFTA* 融合遺伝子は NF-κB 経路を活性化し、L1CAM の過剰発現を誘導する。免疫組織化学での L1CAM 陽性像（膜）の感度、特異度は約 80% 程度と報告されている[2)3)]。
- p65/RELA 陽性　p65 蛋白は *RELA* 遺伝子によってコードされており、*ZFTA::RELA* 融合遺伝子をもつ腫瘍では、p65 の核内集積がみられる。感度 80-100%、特異度 90% 程度と報告されている[4)5)]。

◆ Supratentorial ependymoma, *YAP1* fusion-positive（テント上上衣腫、*YAP1* 融合陽性）

ゲノムプロファイル

- 多くは *YAP1::MAMLD1* fusion　まれに *YAP1::FAM118B*、*ZFTA::YAP1*

YAP1 融合遺伝子の RT-PCR や FISH での検出は困難であり、メチル化解析が望ましい。

●特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

●L1CAM 陰性

●p65/RELA 陰性

◆ **Posterior fossa ependymoma**（後頭蓋窩上衣腫）

●分子分類によって Posterior fossa group A（PFA）ependymoma と Posterior fossa group B（PFB）ependymoma に分けられる。

ゲノムプロファイル

●特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

●H3 K28me3（K27me3）の発現欠失（PFA）腫瘍の 80% での欠失が目安

●H3 K28me3（K27me3）の発現保持（PFB）

◆ **Spinal ependymoma**（脊髄上衣腫）

ゲノムプロファイル

●*MYCN* 増幅がないこと

●Ch. 22q の欠失

●特有のメチル化プロファイル

有用な免疫組織化学

●H3 K28me3（K27me3）の発現欠失がみられることもある。　H3 K28me3（K27me3）の発現欠失は、Diffuse midline glioma, H3 K27-altered、Posterior fossa ependymoma、Spinal ependymoma、Spinal ependymoma、*MYCN*-amplified などでみられることがある。

◆ **Spinal ependymoma, *MYCN*-amplified**（脊髄上衣腫、*MYCN* 増幅）

ゲノムプロファイル

●*MYCN* 増幅

●特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

●MYCN が核に陽性

有用な免疫組織化学

●H3 K28me3（K27me3）の発現欠失がみられることもある。

◆ **Myxopapillary epdendymoma**（粘液乳頭状上衣腫）

ゲノムプロファイル

●特有のメチル化プロファイル

免疫組織化学

●GFAP 陽性

有用な免疫組織化学

●EMA 陰性

◆ **Subepdendymoma**（上衣下腫）

ゲノムプロファイル

●特有のメチル化プロファイル

有用な免疫組織化学

●EMA 陽性

●GFAP 陽性

c. その他の遺伝子変化

Supratentorial ependymoma, *ZFTA* fusion-positive では、*CDKN2A/2B* HD が予後不良因子とされている。

d. Ependymoma に共通する免疫組織化学

GFAP 陽性（特に血管へ伸びる腫瘍細胞の突起に強い陽性所見）

OLIG2 陰性

S100 蛋白陽性

EMA 陽性（ドット状ないしリング状の陽性像、上衣ロゼット内腔の陽性像）

e. 留意事項

● Posterior fossa ependymoma で免疫組織化学的に H3 K28me3（K27me3）の発現欠失

表 6-8　統合診断に必要な遺伝子異常および免疫組織化学

組織型	必須項目	検索が望ましい項目
Supratentorial ependymoma, *ZFTA* fusion-positive	*ZFTA* fusion	p65（RELA）陽性、L1CAM 陽性 特有のメチル化プロファイル
Supratentorial ependymoma, *YAP1* fusion-positive	*YAP-1* fusion	p65（RELA）陰性、L1CAM 陰性 特有のメチル化プロファイル
Posterior fossa ependymoma, group A	H3 K28me3（K27me3）の発現欠失（IHC） 特有のメチル化プロファイル	
Posterior fossa ependymoma, group B	特有のメチル化プロファイル	H3 K28me3（K27me3）の発現保持（IHC）
Spinal ependymoma		Ch. 22q 欠失 *MYCN* 増幅がないこと 特有のメチル化プロファイル
Spinal ependymoma, MYCN-amplified	*MYCN* 増幅	MYCN 陽性（IHC） 特有のメチル化プロファイル
Myxopapillary epdendymoma	GFAP 陽性（IHC） 特有のメチル化プロファイル	
Subependymoma	特有のメチル化プロファイル	

がみられない場合は、PFA 群と PFB 群の鑑別のためゲノムワイド DNA メチル化解析が必要である。

- H3 K28me3（K27me3）の発現欠失は PFA 群の他、Spinal ependymoma, *MYCN*-amplified などでもみられるため、発生部位と合わせた診断が必要である。
- Spinal ependymoma, *MYCN*-amplified では、*MYCN* 増幅と H3 K28me3（K27me3）の発現欠失とがみられるが、同様の変化は diffuse midline glioma, H3 K27-altered でも認められることがあり、鑑別のために *H3* 遺伝子の検索が必要となる。
- Ependymoma（とくにテント上）は high grade glioma との鑑別が困難であることがあり、典型的な *ZFTA* 融合遺伝子が検出されない場合はメチル化解析が必要になる。

参　考　文　献

1） Kresbach C, et al. Updates in the classification of ependymal neoplasms : The 2021 WHO Classification and beyond. *Brain Pathol.* 2022 ; 32 : e13068.
2） Aboubakr O, et al. L1CAM is not a reliable diagnostic biomarker for distinguishing supratentorial ependymomas, ZFTA fusion-positive from other central nervous system tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2022 ; 81 : 82-85.
3） Malgulwar PB, et al. C11orf95-RELA fusions and upregulated NF-KB signalling characterise a subset of aggressive supratentorial ependymomas that express L1CAM and nestin. *J Neurooncol.* 2018 ; 138 : 29-39.
4） Gessi M, et al. Role of immunohistochemistry in the identification of supratentorial C11ORF95-RELA fused ependymoma in routine neuropathology. *Am J Surg Pathol.* 2019 ; 43 : 56-63.
5） Chinnam D, et al. Molecular subgrouping of ependymoma across three anatomic sites and their prognostic implications. *Brain Tumor Pathol*. 2022 ; 39 : 151-161.

6. Embryonal tumors　胎児性腫瘍

胎児性腫瘍は、胎生期の神経上皮ないし神経前駆細胞に類似した未分化な細胞が増殖する腫瘍で、medulloblastoma（髄芽腫）、atypical teratoid/rhabdoid tumor（非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍）、cribriform neuroepithelial tumor（篩状神経上皮腫瘍）、embryonal tumors with multilayered rosette（多層ロゼット性胎児性腫瘍）、CNS neuroblastoma, *FOXR2*-activated（中枢神経系神経芽腫、*FOXR2* 活性化）や CNS tumor with *BCOR* internal tandem duplication（BCOR 内部タンデム重複を伴う中枢神経系腫瘍）、CNS embryonal tumor NEC/NOS（中枢神経系胎児性腫瘍および未分類/未確定）が含まれる[1)]。

a. Medulloblastoma（髄芽腫）

種々の程度に神経細胞分化を呈する小円形細胞が増殖するテント下腫瘍である（CNS WHO grade 4）。胎児性腫瘍のなかで最も頻度が高い。WHO CNS5 では分子分類として、WNT 活性化型、SHH 活性化型・*TP53* 野生型、SHH 活性化型・*TP53* 変異および non-WNT/non-SHH 型の 4 つの腫瘍型が定義される（表 6-9）。

組織分類では medulloblastoma, histologically defined が単独の腫瘍型として定義され、腫瘍亜型として classic medulloblastoma（古典型髄芽腫）、desmoplastic/nodular medulloblastoma（線維形成結節性髄芽腫）や medulloblastoma with extensive nodularity（高度結節性髄芽腫）および large cell/anaplastic medulloblastoma（大細胞／退形成性髄芽腫）が規定さ

れる。分子分類と組織分類の間には一定の関連がみられるものの完全な一対一対応ではなく、実際の髄芽腫症例は分子生物学的、組織形態学的に多彩である。

◆ Medulloblastoma、molecularly defined（髄芽腫、分子型）

遺伝子・染色体異常および臨床的特徴を総合した 4 つの国際コンセンサス分類として、WNT 活性化型、SHH 活性化型、Group 3 および Group 4 が提唱されている[2)]。WHO CNS5 では、SHH 活性化型が *TP53* 変異の有無により臨床病理学的に異なる 2 型に分けられる一方、Group 3、4 は活性化経路の解明は限定的で、臨床病理学的にも分離しがたいため non-WNT/non-SHH 型とまとめられる[3)]。

◆ Medulloblastoma, histologically defined（髄芽腫 , 組織型）

髄芽腫の組織像は、神経細胞分化に加え、細網線維網の形成（desmoplasia）、膠原線維の増生、結節形成、大細胞化および退形成性変化が種々の程度に認められる。稀に横紋筋への分化やメラニン産生細胞の出現がみられることもあるが、独立した腫瘍亜型とはされない。

- **Classic medulloblastoma ; CMB（古典型髄芽腫）**

  中枢神経系における小円形細胞腫瘍の原型である。他の亜型のような組織学的特徴をもたない。小脳虫部、第四脳室、脳幹部に発生し、髄芽腫全体の 72% を占める。

表 6-9　髄芽腫の分子分類

分子分類	WNT-activated	SHH-activated, TP53-wildtype	SHH-activated, TP53-mutant	Non-WNT/non-SHH	
腫瘍亜分類		SHH-1 to SHH-4	SHH-3	Group 3（subgroup 1-8）	Group 4（subgroup 1-8）
頻度（%）	10	20	10	25	35
年齢	childhood	infancy adulthood	childhood	infancy childhood	all age
男女比（M : F）	1 : 2	1 : 1	3 : 1	2 : 1	3 : 1
主な組織型	classic	desmoplastic / nodular	large cell / anaplastic	classic	classic
予後	比較的良好	良好～中間	不良	不良	中間
コピー数異常	Monosomy 6	*PTCH1* deletion 10q loss	*MYCN* amp. *GLI2* amp. 17p loss	*MYC* amp.　*MYCN* amp. 1q, 7 gain 10q, 16q loss isodicentric 17q	*MYCN* amp. *OTX2* amp. *CDK6* amp. 7 gain 8, 11 loss isodicentric 17q
遺伝子異常（mutation）	*CTNNB1* *DDX3X*	*PTCH1, SMO, SUFU, ELP1, DDX3X, KMT2D,* U1 snRNA	*TP53, DDX3X,* U1 snRNA, TERT	*GFI1, GFI1B, SMARCA4, KBTBD4, CTDNEP1, KMT2D*	*MGFI1, GFI1B, PRDM6, KDM6A, ZMYM3, KMT2C, KMT2D, KBTBD4*
生殖細胞系列変異	*APC*	*PTCH1, SUFU* *ELP1*	*TP53*	rare *BRCA2, PALB2*	rare *BRCA2, PALB2*

乳幼児を除く小児期の髄芽腫では最も多い。

組織学的には、核クロマチンが濃染する N/C 比の高い腫瘍細胞が高密度でびまん性に増殖する。腫瘍細胞は卵円形、人参型あるいは角張った核をもつ未分化な形態を示す。腫瘍細胞が花冠状に配列し、中央部に線維性基質を伴う Homer Wright 型のロゼット構造が 30-40% の症例に出現し、神経芽細胞への分化を示す。時に血管周囲性偽ロゼットもみられる。免疫組織化学では、ほとんどの症例で synaptophysin、neurofilament が陽性となる。NeuN は分化した小型細胞で陽性になる。

本亜型は全ての分子型でみられる。WNT 活性化型のほぼすべては CMB で、WNT 経路異状としての *CTNNB1* 変異は、免疫組織化学により β-catenin の核内集積として検出できる。β-catenin の免疫組織化学は、細胞質と同程度に核に陽性像がみられ、細胞質より強く染色される例や一部の細胞にのみ斑状に陽性となることがあり、判定には注意を要する。CMB は non-WNT/non-SHH 型の大部分でもみられ、1）クモ膜下腔に浸潤し、膠原線維増生を伴う症例が頻繁にみられるほか、2）線維形成を伴わずに N/C 比の低下・核の大型化・核小体の明瞭化を呈し、形態学的に神経細胞に類似する神経節細胞の出現を伴う症例や 3）細網線維網を伴わない不明瞭な結節形成を呈する症例（medulloblastoma with nodules）がみられ、4）膠原線維を伴う領域に結節性病変が生じることもある。

● **Desmoplastic/nodular medulloblastoma ; DNMB（線維形成結節性髄芽腫）**

細網線維網を伴った低分化かつ増殖能の高い腫瘍細胞の密な増殖と細網線維を欠く結節による二区域性を呈する。髄芽腫全体の 20% を占め、幼児、思春期および成人に発生し、3 歳以下で頻度が高い。小脳半球や小脳虫部に好発し、比較的予後良好である。

組織学的には、結節周囲の低分化かつ増殖活性の高い、小型腫瘍細胞が増殖する領域は暗調野を形成する一方、結節内は細網線維に乏しく、ニューロピル様の線維性基質を有する淡明な島状の構造（pale island）が出現する。結節内では増殖活性の低い神経分化を示すやや小型の円形の腫瘍細胞が増殖し、核周囲に明暈を伴うこともある。ロゼット構造はみられない。

分子型は SHH 活性化型・*TP53* 野生型が多い。SHH 活性化型では腫瘍の神経細胞分化に関連して、結節を形成して細網線維網を伴い、前述の non-WNT/non-SHH 型におけるクモ膜下に腫瘍が浸潤した際に生じる膠原線維増生や細網線維網の形成を伴わない不明瞭な結節とは区別される。結節間の一部に退形成性変化を伴う症例は SHH 活性化型・*TP53* 変異に多く、予後不良である。

● **Medulloblastoma with extensive nodularity ; MBEN（高度結節性髄芽腫）**

MBEN では DNMB よりも淡明で大型の分葉状結節がみられ、細網線維網を伴う未分化細胞からなる領域はもはや優勢ではない。髄芽腫全体の 3.2-4.2% と稀な組織型で、乳幼児に好発する。80% は小脳虫部に発生し、ブドウの房状と表現される特徴的な画像所見を呈する。標準治療が施行されれば 5 年全生存率は 100% と予後良好である。

組織学的には、結節内にはDNMBよりも神経分化の進んだ小型の類円形核を有する腫瘍細胞が増殖し、束状の流れを形成する豊富なニューロピル様の線維性基質に沿って数珠状に配列する。これら結節内の腫瘍細胞は増殖能が比較的低い。狭い結節間には増殖能の高い幼若な腫瘍細胞が密に存在し、細網線維網を伴う。放射線化学療法後、神経節細胞へ分化することが知られている。

分子型はSHH活性化型・*TP53*野生型が多い。

- **Large cell/anaplastic medulloblastoma ; LCA（大細胞／退形成性髄芽腫）**

大型あるいは退形成性変化の目立つ腫瘍細胞が優勢となる。小脳あるいは脳幹背側部に発生する。全髄芽腫の10%を占め、どの年代にも発生しうる。

組織学的には多形に富み、多数の核分裂像、アポトーシス像、一つの腫瘍細胞を他の腫瘍細胞が取り巻くようなラッピング像、核の鋳型像などがみられる。 核小体明瞭な大型の腫瘍細胞が多形性を伴わずに増殖する像もみられる。

いずれの分子型にもみられ、SHH型・*TP53*変異はLCAの中でも特に悪性度が高く、non-WNT/non-SHH型（とくにGroup 3）は*MYC*および*MYCN*増幅と相関する。

b. Atypical teratoid/rhabdoid tumor ; AT/RT（非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍）

未熟な腫瘍細胞が増殖する高悪性度腫瘍で、多分化能（神経上皮、上皮および間葉系）を反映した多彩な形態と免疫形質を呈し、分子生物学的に*SMARCB1*（hSNF5, INI1, BAF47）や*SMARCA4*（BRG1, 5%未満と稀）の両アリルの不活性化（多くは不活性型変異だがホモ接合性欠失や構造的異常も少なからず認められる。）によって特徴づけられる（CNS WHO grade 4）。分子生物学的解析からAT/RTは3つの分子グループ（AT/RT-TYR、AT/RT-SHH、AT/RT-MYC）に分けられ、年齢、発生部位、分子異常の様式が異なる。

組織学的には、水泡状の核クロマチンを呈し、好酸性の核小体を有する腫瘍細胞が増殖する。淡好酸性や空胞状の細胞質を有する腫瘍細胞も出現する。しばしば明瞭な核小体を有する核が偏在し、細胞境界が明瞭な細胞質に渦巻き状の中間径フィラメントによる好酸性封入体を容れたラブドイド細胞がみられる。髄芽腫に類似した小型でN/C比の高い未分化な細胞が出現することも多く、診断にあたってはINI1（*SMARCB1*）ないしBRG1（*SMARCA4*）の発現消失を免疫組織化学により確認する。

c. Cribriform neuroepithelial tumor ; CRINET（篩状神経上皮腫瘍）

ひも状、リボン状に配列する腫瘍細胞が篩状構造を呈する神経上皮性腫瘍として暫定的に定義される（CNS WHO grade 未定）[3]。密な領域では腺腔形成やロゼット形成もみられる。*SMARCB1*の異常がみられ、免疫組織化学による検討でもINI1（*SMARCB1*）の発現消失が確認されるが、ラブドイド細胞の出現は伴わない。増殖能は様々で、Ki-67陽性割合の中央値は29%（15-35%）である。DNAメチル化分類では、AT/RT-TYRに分類されるものの、全生存率は125カ月と真のAT/RT-TYRの53カ月と比較して予後良好である[4]。

d. Embryonal tumors with multilayered rosettes ; ETMRs（多層ロゼット性胎児性腫瘍）

3 歳未満の乳幼児に発生する稀な腫瘍で、形態学的に多層性ロゼットと染色体 19q13.42 に存在する microRNA cluster（*C19MC*）異状ないし *DICER1* 変異（稀）によって定義される（CNS WHO grade 4）。形態学的、遺伝学的に多彩な腫瘍群であり、従来、embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes（ETANTR）、ependymoblastomaおよびmedulloepitheliomaとして形態学的に区別されていたが、DNA メチル化プロファイルとトランスクリプトーム解析からこれらは一つの腫瘍型であることが示された[5]。男女差はみられない。CNS のほぼすべての部位に発生するが、およそ 70% は大脳半球に発生する。胎児性腫瘍のなかでも極めて悪性度が高く、集学的治療を施行しても平均生存期間は 12 ヵ月である。

C19MC はがん遺伝子としての活性が知られている miR-517c や miR-520g が含まれており、*C19MC* 増幅や *TTYH1* との融合遺伝子形成がみられる。*C19MC* 増幅の検出に FISH 法が用いられる。*C19MC* 増幅のない症例では、*DICER1* 変異や miR-17-92（MIR17HG）増幅が認められる[6]。ETMR は免疫組織化学による検討で LIN28A が陽性となるものの、glioma や AT/RT などを含む *C19MC* 異状のない腫瘍でも LIN28A は陽性となり得ることに留意する。

- **Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes ; ETANTR（ニューロピルと真性ロゼットに富む胎児性腫瘍）**

  二相性構築を示す腫瘍で、類円形核を有し、胞体に乏しい小型の腫瘍細胞が密に増殖し多層性ロゼットを形成する領域と細胞成分に乏しいニューロピル様の基質が広く存在する領域からなる。前者は増殖能が高く、多数の核分裂像とアポトーシス小体が認められ、後者では腫瘍性の小型神経細胞や神経節細胞が出現することもある。

- **Ependymoblastoma（上衣芽腫）**

  未熟な小型細胞が密にシート状増殖し、ETANTR でみられるニューロピル様の基質や神経節細胞を含む疎な領域がない。多数の多層性ロゼットが出現する。

- **Medulloepithelioma（髄上皮腫）**

  多層性に配列する腫瘍細胞が、乳頭状、管状、索状構造を形成して増殖する。それぞれの構造は基底膜を有しており、胎生期の原始神経管に類似する。多数の核分裂像がみられ、内腔側に出現する傾向を示す。未熟な細胞から神経細胞、星細胞まで多様な分化段階を呈する。

e. CNS neuroblastoma, *FOXR2*-activated（中枢神経系神経芽腫 *FOXR2* 活性化）

神経芽細胞ないし神経細胞への分化を呈する胎児性腫瘍で、染色体 Xp11.21 に存在する転写因子である FOXR2 の活性化を認める（CNS WHO grade 4）。高頻度に 1q gain を伴う。多くは小児に発生し、やや女児に多いものの正確な疫学情報はまだ蓄積されていない。画像診断では境界明瞭な腫瘍を形成し、組織学的には血管周囲性偽ロゼットやリズミカルな核の柵状配列、Homer Wright ロゼットなどの構造がみられ、神経節細胞やニューロピル

に富む基質の産生を伴う。免疫組織化学では、神経系マーカーである synaptophysin とグリア系マーカーである OLIG2 を同時に発現する。一方で別のグリア系マーカーである GFAP や vimentin はほとんど陰性である。診断に有用なマーカーとして SOX10 と ANKRD55 の免疫組織化学が提唱されているが[17]、診断にあたっては *FOXR2* の遺伝子再構成および融合遺伝子による活性化の確認ないし DNA メチル化解析を要する。従来、形態学的所見に基づいて分類されていた CNS neuroblastoma および CNS ganglioneuroblastoma の大部分が本腫瘍型に集積すると考えられるものの定義上は完全に一致しない。

f. CNS tumor with *BCOR* internal tandem duplication（*BCOR* 内部タンデム重複を伴う中枢神経系腫瘍）

腫瘍細胞は均一な楕円形ないし紡錘形で、類円形から楕円形の核を有し、充実性に増殖する。樹枝状の血管が介在し、密な毛細血管を伴う。*BCOR* exon15 の internal tandem duplication がみられる（CNS WHO grade 未定）。発生年齢の中央値は 3.5 歳（0-22 歳）で男女差はみられない。形態学的に CNS PNET、膠芽腫のほか、上衣腫と診断されていた症例が含まれ、時に血管周囲性偽ロゼットの形成もみられる。上衣腫に類似していても免疫組織化学では GFAP がほとんど陰性で、わずかな細胞が陽性になるのみであることが鑑別点になる。BCOR 陽性像が診断に有用であるが、他の腫瘍型でも陽性になることがあり、判定には注意が必要である。分類困難な病変では DNA メチル化解析を要する。現時点では胎児性腫瘍に分類されているが、神経上皮性であるか間葉系であるかコンセンサスは得られておらず、将来的に分類が変更される可能性がある。

g. CNS embryonal tumor NEC/NOS（中枢神経系胎児性腫瘍、未分類/未確定）

分類困難な胎児性腫瘍である（CNS WHO grade 3 および 4）。分子生物学的検索を行ったにもかかわらず分類できない胎児性腫瘍あるいは十分な分子生物学的検索が行えず分類できない腫瘍は CNS embryonal tumor, NEC/NOS とする。不均質な腫瘍群であり、*BRD4::CREBBP* や *MYO5::NTRK3* を含む融合遺伝子が報告されている。

h. 家族性腫瘍

胎児性腫瘍は、しばしば家族性腫瘍の表現型として発見され、同定された遺伝子異常の解釈には注意が必要である。一部の遺伝性腫瘍において、がんサーベイランスは早期の発見のみならず生命予後の改善に繋がることが報告されており、適切な遺伝カウンセリングが求められる場合がある（表 6-10）[7]。

Rhabdoid tumor predisposition syndrome；RTPS（ラブドイド腫瘍好発症候群）には *SMARCB1* を責任遺伝子とする RTPS1 と *SMARCA4* を責任遺伝子とする RTPS2 があり、ともに常染色体優性遺伝を呈する。*SMARCB1* 欠損腫瘍のうち RTPS1 のリスクは 26%-41%、*SMARCA4* 欠損腫瘍のうち RTPS2 のリスクはさらに高い。*DICER1* の変異による DICER1 症候群では、中枢神経系の ETMR のほか、松果体芽腫、下垂体芽腫、脈絡叢腫瘍が発生する。ETMR における *DICER1* 変異はほぼ全例が生殖細胞系列変異である。

表 6-10　家族性腫瘍でみられる胎児性脳腫瘍

腫瘍型	症候群	原因遺伝子
髄芽腫（WNT 活性化型・*CTNNB1* 野生型）	遺伝性消化管がん症候群	*APC*
髄芽腫（SHH 活性化型）	Gorlin 症候群	*SUFU, PTCH1*
髄芽腫（SHH 活性化型・*TP53* 変異）	Li-Fraumeni 症候群	*TP53*
髄芽腫（SHH 活性化型，non-WNT/non-SHH 型）	Fanconi 貧血	*BRCA2, PALB2*
髄芽腫 , 胎児性腫瘍	先天性ミスマッチ修復欠損症候群	*MSH2, MSH6, MLH1, PMS2*（いずれかの両アリル変異）
髄芽腫	Nijmegen 断裂症候群	*NBN*
髄芽腫	Rubinstein–Taybi 症候群	*CREBBP*
髄芽腫（SHH 活性化型）	-	*ELP1*
AT/RT	ラブドイド腫瘍好発症候群 1	*SMARCB1*
AT/RT	ラブドイド腫瘍好発症候群 2	*SMARKA4*
ETMR	DICER1 症候群	*DICER1*

参　考　文　献

1）Brat DJ, et al.　WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.　5th ed.　WHO Classification of Tumours Editorial Board., editor. Vol. 6. Lyon（France）: International Agency for Research on Cancer ; 2021.
2）Taylor MD, et al.　Molecular subgroups of medulloblastoma : The current consensus.　*Acta Neuropathol*［*Internet*］. 2012 Apr［cited 2021 Jun 16］; 123（4）: 465-72.　Available from : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22134537/
3）Hasselblatt M, et al.　Cribriform neuroepithelial tumor（CRINET）: a nonrhabdoid ventricular tumor with INI1 loss and relatively favorable prognosis.　*J Neuropathol Exp Neurol.* 2009 ; 68 : 1249-1255.
4）Johann PD, et al.　Cribriform neuroepithelial tumor : molecular characterization of a SMARCB1-deficient non-rhabdoid tumor with favorable long-term outcome.　*Brain Pathol.* 2017 ; 27 : 411-418.
5）Korshunov A, et al.　Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes（ETANTR）, ependymoblastoma, and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity.　*Acta Neuropathol.* 2014 ; 128 : 279-289.
6）Lambo S, et al.　The molecular landscape of ETMR at diagnosis and relapse.　*Nature.* 2019 ; 576 : 274-280.
7）熊本忠史。小児期に発症する遺伝性腫瘍の診療ガイダンス［Internet］。［cited 2022 Aug 5］。Available from : https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/192021/201908002B_upload/201908002B0008.pdf

7.1　付記事項 1

分子標的治療に関わる遺伝子変異と融合遺伝子

◆ *IDH1/2* 遺伝子変異

イソクエン酸脱水素酵素（isocitrate dehydrogenase ; IDH）は、エネルギー代謝に不可欠なイソクエン酸を α- ケトグルタル酸（α-KG）に変換する酵素であり、IDH1、IDH2、IDH3 の 3 種のアイソザイムが知られている。IDH2 および IDH3 はミトコンドリアに局在

し、TCA サイクルに関与するのに対し、IDH1 は細胞質およびペルオキシソームに局在し直接 TCA サイクルに関与しない[1)]。IDH1 と IDH2 タンパクをコードする遺伝子の変異は、がん化に関係することが知られており、急性骨髄性白血病（AML）などに認められ、他のドライバー変異と相互排他的である。変異型 IDH1/2 酵素は、がんの発生に関与する異常代謝物（oncometabolite）である 2- ヒドロキシグルタル酸（D-2-HG）を α-KG から生成する作用を有する。2-HG は DNA メチル化やヒストン修飾の調節に関与する酵素（TET や KDM4C など）の活性を阻害することでエピジェネティックな変化を引き起こし、がん化を誘導する[1)]。*IDH1/2* 変異のホットスポットは *IDH1* の p.R132 変異および *IDH2* の p.R140/p.R172 変異であり、これらの位置は酵素活性に関係し異常な酵素活性（新たな機能を持つ酵素活性）を引き起こす。*IDH1/2* 変異の頻度は、AML では 20〜30% で、*IDH2* p.R140Q 変異の割合が比較的多く、胆管癌では 12〜15% で、*IDH1* p.R132C 変異の割合が多い。IDH 変異を有する脳腫瘍（astrocytoma および oligodendroglioma）では大部分が *IDH1* p.R132H 変異である（約 90%）[2)3)]。

IDH 変異を有する悪性腫瘍に対しては、先行して *IDH2* 変異陽性 AML に対し Enasidenib が、*IDH1* 変異陽性 AML に対し Olutasidenib と Ivosidenib が米国で承認されており[4)]、このうち Ivosidenib は、2025 年 3 月に国内承認されている。脳腫瘍では国際共同第Ⅲ相試験（INDIGO 試験）の結果に基づき、*IDH1/2* 変異陽性の glioma に対し Vorasidenib が、2024 年 8 月に米国で承認され、国内では同年 12 月に承認申請が行われている。Ivosidenib が *IDH1* 変異を選択的に阻害するのに対し、Vorasidenib は *IDH1* と *IDH2* へ二重阻害活性を示し、中枢神経系への浸透性を高めるよう設計された薬剤である[5)]。

INDIGO 試験では、*IDH1* または *IDH2* 変異を有する CNS WHO grade 2 の diffuse astrocytoma または oligodendroglioma 患者 331 例を対象に評価され、主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）の中央値は中間解析時点において、Vorasidenib 群では 27.7 カ月であり、プラセボ群の 11.1 カ月と比較して有意な延長が認められた（ハザード比：0.39、95% 信頼区間：0.27-0.56、p<0.001）[6)]。この試験では clinical trial assay として Oncomine Dx Target による変異バリアント（*IDH1* 変異；p.R132H/C/G/S/L、*IDH2* 変異；p.R172K/M/W/S/G）の中央検査による確認が行われ、解析集団の全体 *IDH1/2* 変異割合は 95.1% が *IDH1* 変異であり、85.8% が *IDH1* p.R132H 変異であった。

INDIGO 試験の結果に基づく治療選択のための変異検索（コンパニオン診断）のタイミングは、一次治療前となるが、初回病理診断時に glioma（とくに adult-type diffuse glioma）と診断された症例では、このタイミングで *IDH1/2* 変異検査を実施することになり、検査精度はコンパニオン診断と同等の水準が求められる。検査法については、本邦においては、PCR 法による *IDH1/2* 変異検出と免疫組織化学による *IDH1* p.R132H 変異タンパク検出のいずれかの選択となる。PCR 法を用いる場合は、キアゲン社 *IDH1/2* 変異検出キット（therascreen IDH1/2 変異検出キット RGQ「キアゲン」）が唯一の体外診断用医薬品承認品であるが、本ガイダンス作成時点で保険収載はされていない。IHC 法を用いる場合は、現在、国内薬事承認品がないことから、分析妥当性が担保され標準化された方法（海外で薬事承認された IHC 法など）の使用が望まれる。

◆ *BRAF* 遺伝子変異

BRAF タンパクは RAF ファミリーに属するセリン/スレオニンキナーゼで、細胞増殖などの調節に関与する。MAPK シグナル経路のなかで RAS からのシグナルを MEK に伝達して活性化する。BRAF タンパクをコードする *BRAF* は 7 番染色体に位置し、18 エクソンからなる。ホットスポット変異で最も頻度の高い p.V600 変異は、キナーゼドメイン内の activation segment 領域を構成するエクソン 15 に位置する。*BRAF* 変異は 10 万例を超える大規模ゲノムデータベースに基づく報告では、がん全体で 3.9%、特に悪性黒色腫（39.7%）や甲状腺癌（33.3%）で高頻度に見られ、glioma では 2.2%（high-grade glioma ; 2.1%、low-grade glioma ; 3.1%）で見られた[7]。米国癌学会プロジェクト GENIE データベースに基づく報告では、glioma における頻度は 5.0% であった[8][9]。

BRAF 変異はキナーゼ活性への影響の程度や上流 RAS シグナルへの依存性また BRAF と CRAF との二量体形成に基づいて、3 つのクラスに分類される（表 7-1-1）[9][10]。

Class I 変異は RAS からのシグナルに依存せず、BRAF のキナーゼ活性を亢進させるホットスポット変異で、現在の RAF モノマー阻害剤に感受性を示す。Class II 変異は RAS からのシグナルに依存せず、BRAF/CRAF 二量体を形成して活性化する。従来の BRAF 阻害薬（Vemurafenib）には抵抗性を示すが、新規 RAF 二量体阻害薬や MEK 阻害剤に感受性を示す。Class III 変異は BRAF のキナーゼ活性の亢進は誘導しないが、BRAF/CRAF 二量体を形成し、活性化された RAS と結合して ERK を活性化し、MAPK 経路を増強する。Glioma の多くは class I（82.7%）であるが、class II/III も認められる。

BRAF 変異を有する悪性腫瘍に対して、複数の RAF 阻害剤、MEK 阻害剤が承認されており、脳腫瘍では Dabrafenib（RAF 阻害剤）と Trametinib（MEK 阻害剤）の併用が可能である。本併用療法は *BRAF* p.V600E 変異を有する悪性黒色腫、非小細胞肺癌に対し承認され、その後、固形腫瘍を対象とした複数のバスケット試験（成人 : X2201/ROAR 試験、XUS35T 試験、NCCH1901 試験、小児 : A2102 試験、X2101 試験）において有効性が証明され[11][12]、標準治療が困難な *BRAF* 変異を有する進行・再発の固形腫瘍に対する適応が 2023 年 11 月に追加承認された。X2201/ROR 試験では、標準的な治療選択肢のない *BRAF* p.V600E 変異を有する固形腫瘍患者等を対象に、有効性の評価が可能であった患者 206 例（日本人 7 例を含む）においての奏効率（ORR、95% 信頼区間［CI］）は、WHO grade 1 又は 2 の膠腫で 69%（38.6-90.9）、WHO grade 3 又は 4 の膠腫で 33%（20.0-49.0）であっ

表 7.1-1　*BRAF* 遺伝子変異のクラス分類

BRAF 変異	バリアント（キナーゼ活性）	RAS 依存性	二量体依存性
Wild	**-（neutral）**	**Yes**	**Yes**
Class I	**p.V600E/K/D/R（high）; p.V600M（intermediate）**	**No**	**No**
Class II	**p.K601E/N/T, p.L597Q, p.G469A/V, Fusion*（high） p.L597V, p.G469R, p.G464V/E（intermediate）**	**No**	**Yes**
Class III	**p.D287H, p.V459L, p.G466V/E/A, p.S467L, p.G469E, p.N581S/I, p.F595L, p.G596D/R（low） p.D594N/G/A/H（none）**	**Yes**	**Yes**

* RAS 結合部位が欠損する融合遺伝子（*KIAA1549::BRAF* など）

た[12]。

本治療に対応するコンパニオン診断薬はPCR法であるMEBGEN™ BRAF3キットであり、治療選択にあたっては、同キットの使用が必須となる。*BRAF* p.V600E変異はPXAの約60%、epithelioid glioblastomaの約50%に認められるほか、神経細胞系腫瘍の一部も陽性となる。病理組織でのIHCでは、抗BRAF p.V600E抗体（clone VE1）が有用である。IHCの実施にあたっては、分析妥当性が担保され標準化された方法（脳腫瘍以外の他がん種で国内承認された方法や海外で薬事承認されたIHC法など）の使用が望ましい。

◆ *NTRK*融合遺伝子

トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）タンパクをコードするneurotrophic tropomyosin receptor kinase遺伝子（*NTRK*）は、1番染色体に位置するTRKAをコードする*NTRK1*、9番染色体に位置するTRKBをコードする*NTRK2*、15番染色体に位置するTRKCをコードする*NTRK3*からなる（表7-1-2）[13]。TRKは膜貫通型の受容体チロシンキナーゼであり、リガンドである神経成長因子（NGF）、脳由来神経栄養因子（BDNF）、ニューロトロフィン3および4（NT-3/NT-4）とTRKA、TRKB、TRKCがそれぞれ結合することで活性化し、RAS/MAPK、PI3K/AKT、PKCシグナル伝達経路を介して神経細胞の発生、分化や生存維持に関わる。TRKは成人では神経細胞と精巣に限定して発現している[14][15]。

*NTRK*融合遺伝子は希少なドライバー遺伝子として様々な固形がんで認められ、受容体チロシンキナーゼの恒常的活性化を引き起こす。TCGAに登録されている約7,000例のRNA-seq解析の結果では、*NTRK*融合遺伝子が認められた全がん種での割合は0.33%（*NTRK1* 0.10%、*NTRK2* 0.06%、*NTRK3* 0.17%）であり、解析が行われた20がん種のうち9がん種で認められた[16]。脳腫瘍ではglioblastoma 0.63-2.6%、low-grade glioma 0.43-0.94%、pediatric-type high-grade glioma 22.0%、pilocytic astrocytoma 3.1%で認められた[15-17]。2023年2月時点の約45000例のC-CATデータを用いた解析では、21がん種における陽性割合は0.20%（成人［18歳以上］0.16%、小児［18歳未満］1.69%）であり、脳腫瘍では0.26%（成人0%、小児0.93%）であった[18]。小児の大脳半球に発生するinfant-type hemispheric gliomaでは*ROS1*、*ALK*、*MET*とともに*NTRK*に遺伝子再構成が見られる[19]。*NTRK*融合遺伝子のパートナー遺伝子として、*NTRK1*では*TPM3*が、*NTRK3*では*ETV6*の頻度が高いが、脳腫瘍では一定の傾向はなく、様々な融合遺伝子が報告されている（表7-1-3）[20]。

*NTRK*融合遺伝子を有する進行・再発固形がんに対するTRK阻害剤として、Entrectinib（2019年9月承認）とLarotrectinib（2021年3月承認）が保険適用されており、脳腫瘍においても使用可能である。EntrectinibはTRKに加え、ROS1、ALKへも阻害活性を有し、非小細胞肺癌ではROS1阻害剤として承認されている。本薬剤は固形腫瘍を対象

表7.1-2　NTRK遺伝子

遺伝子名	遺伝子座	遺伝子領域	タンパク	アミノ酸数	エクソン数
NTRK1	**1q23.1**	**約20 kb**	**TRKA**	**796**	**17**
NTRK2	**9q21.33**	**約350 kb**	**TRKB**	**822**	**17**
NTRK3	**15q25.3**	**約380 kb**	**TRKC**	**839**	**18**

表 7.1-3　*NTRK* 融合遺伝子とその融合パートナー

組織型	頻度	主な NTRK 融合遺伝子
Glioblastoma	1.1-2.6%	*BCAN-NTRK1, NFASC-NTRK1, ARHGEF2-NTRK1, CHTOP-NTRK1, GKAP-NTRK2, KCTD8-NTRK2, TBC1D2-NTRK2, EML4-NTRK3*
Non-brainstem high-grade glioma	10-40%*	*ETV6-NTRK3, TPM3-NTRK1, BTBD1-NTRK3, VCL-NTRK2, AGBL4-NTRK2*
Diffuse intrinsic pontine glioma	4%	
Pilocytic astrocytoma	3.1-16.6%	*BCAN-NTRK1, NACC2-NTRK2, QKI-NTRK2*
Anaplastic astrocytoma	2.3%	*NOS1AP-NTRK2*
Glioma NOS	4.1%	*SQSTM1-NTRK2*
Low-grade glioma	0.43-4.3%	*ETV6-NTRK3, AFAP1-NTRK2, VCAN-NTRK2*
High-grade glioneuronal tumor	Case report	*ARHGEF2-NTRK1*
Ganglioglioma	Case report	*TLE4-NTRK2*

*Age-dependent frequency（highest rate was observed in <3yy patients）.

とした STARTRK-2 試験を中心とした複数の試験の統合解析において有効性が証明された[21]。脳腫瘍については *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児・青年固形癌患者を対象とした STARTRK-NG 試験において有効性が確認されている[22]。一方、Larotrectinib は TRK を選択的に阻害する薬剤であり、固形腫瘍を対象とした複数の試験（成人・青年：NAVIGATE 試験、小児：SCOUT 試験）に基づき承認されている[23]。

Entrectinib および Larotrectinib に対応するコンパニオン診断薬は、いずれも包括的ゲノムプロファイリング（CGP）検査に使用する FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル（F1CDx）である（Entrectinib では、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル［F1LCDx］も CDx 承認）。実際には CGP 検査としてエキスパートパネルを経て薬剤の投与が行われることが多く、F1CDx のみならず、その他 CGP 検査の使用も可能である。CGP 検査は標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）に対して実施するが、希少がんなど標準治療がない固形がん患者においては、確定診断後の実施が可能である。脳腫瘍では標準治療のある悪性腫瘍については初発治療後早期に、また治療法が確立していない悪性腫瘍については、病理診断後の検査が可能である[24]。固形癌を対象とした CGP 検査については、FFPE を用いる 3 種と血漿検体を用いる 2 種が薬事承認・保険適用となっているが、血漿中の ctDNA の検出感度が低い脳腫瘍では、組織 CGP 検査での実施が基本となる。上述の C-CAT データを用いた解析において、CGP 検査別の陽性率は F1CDx が 0.22% と最も高く、ついで OncoGuide NCC オンコパネルシステムが 0.15%、血漿 CGP である F1LCDx が 0.10% と最も低かった。CGP 検査では、F1CDx に代表される DNA 検出法が広く用いられているが、融合遺伝子検出にあたっては、RNA 検出法がより有用であることが指摘されている[20)25]。肺腺癌を用いた DNA 対象の MSK-IMPACT による検討では、MSK-IMPACT でドライバー陰性となった症例に対し、RNA 対象の MSK Fusion panel を行ったところ、16% において *NTRK* を含む融合遺伝子が検出された[26]。こうした背景から欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の *NTRK* 検出法の推奨では、RNA 検出法の使用を薦めている[27]。このほか、抗 TRK 抗体を用いた NTRK 融合タンパクの IHC 法によ

る検出が有用とされている。現在、広く用いられているものは pan-TRK 抗体（clone EPR17341）であり、安価な検出法であることから、一部スクリーニング検査としての利用が進んでいる[27]。MSK-IMPACT/MSK-Fusion panel が実施された約 34,000 例を対象とした IHC 法での検討では、全体の感度および特異度は各々 87.9% および 81.1% であり、分子別の感度は *NTRK1* が 96%、*NTRK2* が 100% と高く、*NTRK3* は 79% と低い傾向にあった[28]。このコホートにおける脳腫瘍の陽性割合は 0.55% であった。pan-TRK IHC については正常神経組織で陽性を示すことから、脳腫瘍においての使用は注意を要し、他の検出法との組合せが望ましい。

参 考 文 献

1） Tommasini-Ghelfi S, et al. Cancer-associated mutation and beyond : The emerging biology of isocitrate dehydrogenases in human disease. *Sci. Adv.* 2019 ; 5 : eaaw4543.
2） Yang H, et al. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis : mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res.* 2012 ; 18 : 5562-5571.
3） Pirozzi CJ, et al. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 ; 18 : 645-661.
4） Totiger TM, et al. Targeted therapy development in acute myeloid leukemia. *Biomedicines.* 2023 ; 11 : 641.
5） Lin MD, et al. Treatment of IDH-mutant glioma in the INDIGO era. *NPJ Precis Oncol.* 2024 ; 8 : 149.
6） Mellinghoff IK, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2023 ; 389 : 589-601.
7） Owsley J, et al. Prevalence of class I-III BRAF mutations among 114,662 cancer patients in a large genomic database. *Exp Biol Med*. 2021 ; 246 : 31-39.
8） AACR Project GENIE Consortium. AACR project GENIE : powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discov.* 2017 ; 7 : 818-831.
9） Hanrahan AJ, et al. BRAF‐a tumour‐agnostic drug target with lineage‐specific dependencies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024 ; 21 : 224-247.
10） Yao Z, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature.* 2017 ; 548 : 234-238.
11） Salama AKS, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAFV600E mutations : results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 : 3895-3904.
12） Subbiah V, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers : the phase 2 ROAR trial. *Nat Med.* 2023 ; 29 : 1103-1112.
13） Hsiao SJ, et al. Detection of tumor NTRK gene fusions to identify patients who may benefit from tyrosine kinase（TRK）inhibitor therapy. *J Mol Diagn.* 2019 ; 21 : 553-571.
14） Thiele CJ, et al. On Trk--the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res.* 2009 ; 15 : 5962-5967.
15） Kheder ES, et al. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. *Clin Cancer Res.* 2018 ; 24 : 5807-5814.
16） Stransky N, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014 ; 5 : 4846.
17） Yoshino T, et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS : international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol.* 2020 ; 31 : 861-872.
18） Nakata E, et al. Prevalence of neurotrophic tropomyosin receptor kinase（NTRK）fusion gene positivity in patients with solid tumors in Japan. *Cancer Med.* 2024 ; 13 : e7351.
19） Guerreiro Stucklin AS, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun.* 2019 ; 10 : 4343.
20） Gambella A, et al. NTRK fusions in central nervous system tumors : a rare, but worthy target. *Int J Mol Sci.* 2020 ; 21 : 753.
21） Doebele RC, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours : integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 ; 21 : 271-282.
22） Desai AV,et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harbor-

ing NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). *Neuro Oncol*. 2022 ; 24 : 1776-1789.
23) Theik NWY, et al. NTRK therapy among different types of cancers, review and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024 ; 25 : 2366.
24) 日本脳神経外科学会／日本病理学会 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約 第5版 金原出版 2023
25) Davies KD, et al. Wake up and smell the fusions : single-modality molecular testing misses drivers. *Clin Cancer Res*. 2019 ; 25 : 4586-4588.
26) Benayed R, et al. High yield of RNA sequencing for targetable kinase fusions in lung adenocarcinomas with No mitogenic driver alteration detected by DNA sequencing and low tumor mutation burden. *Clin Cancer Res*. 2019 ; 25 : 4712-4722.
27) Marchiò C, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2019 ; 30 : 1417-1427.
28) Solomon JP, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases : diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*. 2020 ; 33 : 38-46.

7.2 付記事項 2

ゲノムワイド DNA メチル化解析

WHO CNS5 から DNA メチル化分類が新たに取り入れられ、1926 年に Bailey と Cushing によって提唱された中枢神経系腫瘍の組織発生学的な形態分類以来のもっとも重要な改革である[1-3]。WHO CNS5 では統合診断のために DNA メチル化分類が必須となる腫瘍型が 6 種類収載されている（表 7-2-1）。例えば high-grade glioma with piloid features や diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters は、組織学的所見および遺伝子異常は多彩であり、DNA メチル化分類が事実上の確定診断となる。メチル化解析の有用性はこれらの腫瘍に限らない。たとえば、診断困難あるいは非典型的な組織像を示す腫瘍で、メチル化解析により予想外の腫瘍と判明することがある。とくにテント上 ependymoma で典型的な *ZFTA* 融合遺伝子がない場合など、pHGG や新規の融合遺伝子を持つ新たな腫瘍のこともある。

本ガイダンスでは DNA メチル化解析の詳細は含まず、概説にとどめる。メチル化解析とメチル化分類は脳腫瘍の統合分子病理診断において重要な解析項目であり、本ガイダンス改訂の際には記述されるべきである。

◆ DNA メチル化アレイ

ヒトゲノムにおける DNA のメチル化は主にシトシンの次にグアニンが配列する CpG dinucleotide のシトシンに起こり、種々の機序の遺伝子発現調節を介して個体発生における細胞分化の制御を含む生命現象に関与する。ゲノムワイドな DNA メチル化状態は腫瘍においても細胞起源を反映したプロファイルを呈すると考えられている[4]。Capper らはゲノムワイド DNA メチル化アレイ［Infinium HumanMethylation450 BeadChip（450k）array（Illumina, San Diego, USA）、現在は Infinium HumanMethylationEPIC BeadChip（EPIC）array］を用いて、中枢神経系腫瘍の DNA メチル化プロファイルを教師なしクラスタリング手法で分類し、非線形次元削減法である t-distributed Stochastic Neighbor Embedding（tSNE）によって可視化した（図 7-2-1）[2]。DNA メチル化分類はランダムフォレスト法によって作成された 10,000 の分岐を経て推定される。DNA メチル化分類はドイツがんセンター

表 7.2-1　DNA メチル化分類が必須の脳腫瘍

Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype
High-grade astrocytoma with piloid features
Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor
Posterior fossa ependymomas
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH

（Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ）が開発したウェブツール（Epignostix, https://epignostix.com/）で取得できる。ウェブ上で DNA メチル化アレイデータをアップロードすると推定される DNA メチル化分類、calibrated score、コピー数プロットおよび *MGMT* のメチル化状態の情報が得られる。最新版の v12.8 には 184 種のメチル化クラスが収載されており、calibrated score が 0.9 以上であれば信頼性が高い推定結果とされる。DNA メチル化アレイ解析には十分量の高品質の DNA が必要であり、新鮮凍結材料が望ましいが、適切に処理された FFPE でも解析は可能であり、実際に FFPE で行われることが多い。腫瘍含有割合の確保や組織像を確認するために、FFPE 切片をダイセクションして解析に供することも可能である。必要とされる DNA 量は 500 ng（少なくとも 250 ng）であり、細胞密度にもよるが、1-2 mm 大の検体しか採取できない定位生検検体などでは十分な DNA 量が確保できない場合がある。

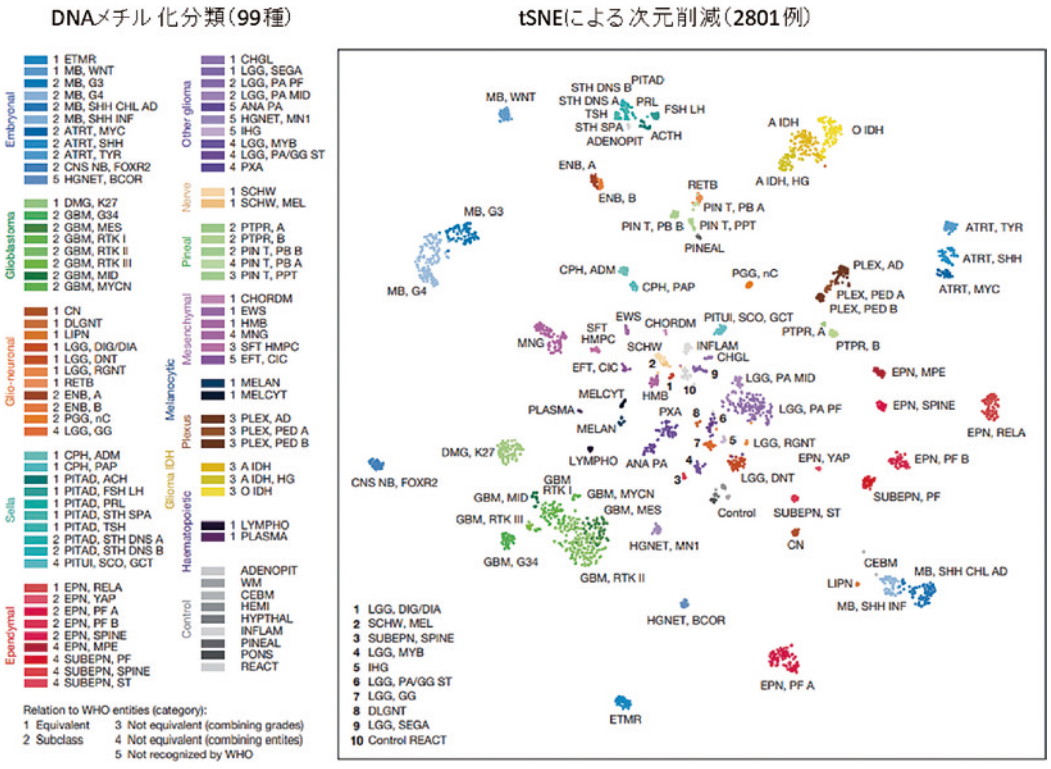


図 7.2-1　DNA メチル化分類の報告書と DNA メチル化解析 [2)]

◆ 次元削減法と DNA メチル化プロファイルの可視化

中枢神経系腫瘍の DNA メチル化プロファイルの可視化に非線形次元削減法が有用である[5]。高次元データの可視化に用いられてきた線形次元削減法である Principal component analysis（PCA）ではなく、非線形次元削減法である t-distributed stochastic neighbor embedding（tSNE）ないし Uniform Manifold Approximation and Projection（UMAP）であれば中枢神経系腫瘍を明確に分離できる（図 7-2-2）。

tSNE はサンプル同士の類似度（Local structure）を優先して 2 次元平面上にプロットす

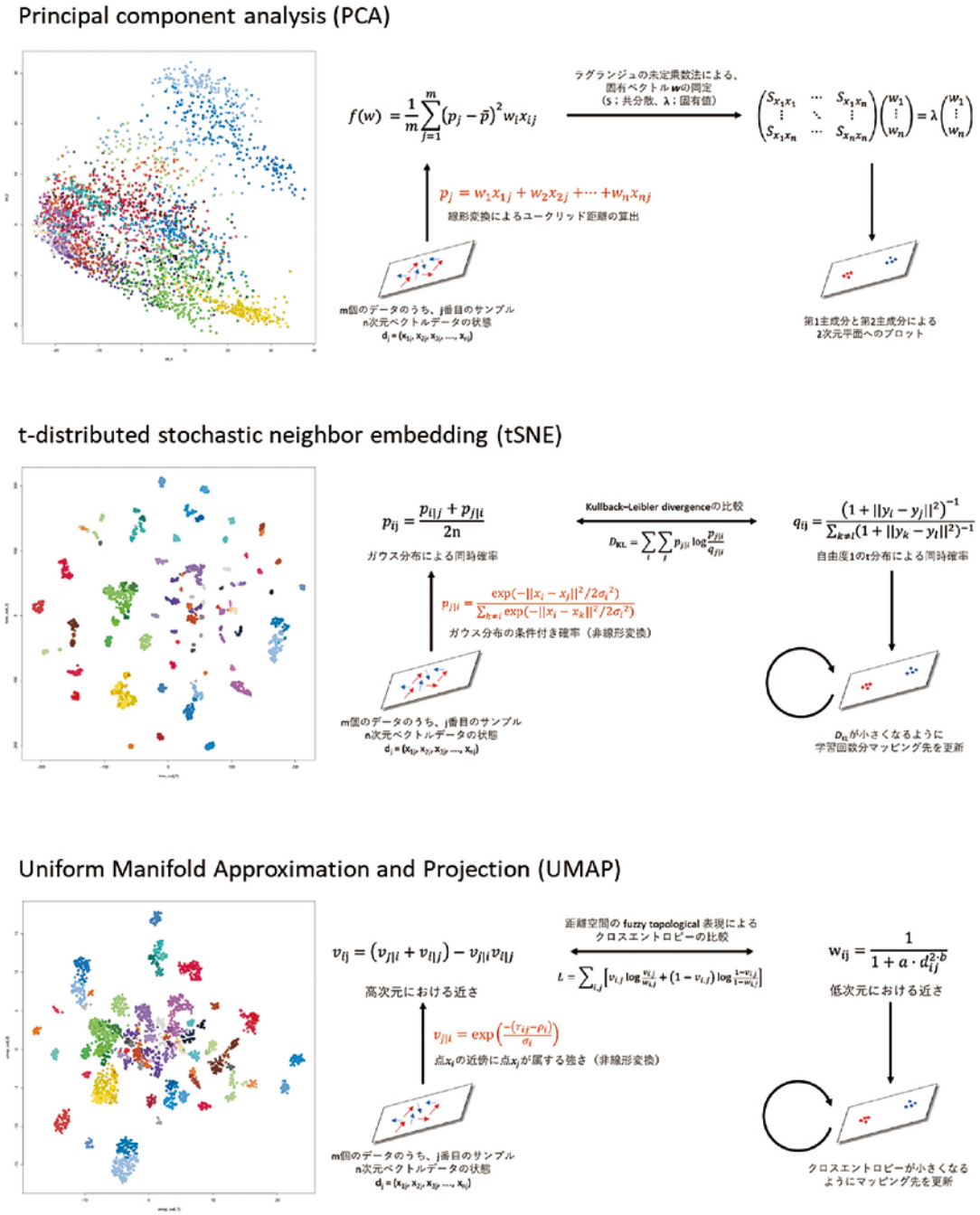


図 **7.2-2**　線形次元削減法と非線形次元削減法の比較（**Satomi** らより改変[5]）

るため、プロットの集合である各クラスタをどこまでを同一クラスタとみなすかの判断やクラスタ同士の距離でクラスタ間の類似性（Global structure）を議論することは困難である。単一細胞解析の高次元データの可視化に広く用いられている UMAP は tSNE と比較して、埋め込み次元数によらず実行時間がほぼ一定であり、既存の学習空間に新規サンプルを埋め込み可能であることや Global structure が保たれやすい点で優れている。しかし、中枢神経系腫瘍の分類においては、UMAP と tSNE で本質的な違いはわずかであり、いずれも DNA メチル化プロファイルの可視化に用いられる。

◆ ゲノムワイドコピー数解析

DNA メチル化解析からゲノムワイドなコピー数解析が可能であり、統合診断における有用な支援ツールとなる（1p/19q 共欠失、*CDKN2A/2B* HD、*EGFR* 増幅、Ch.7 gain/10 loss 等）。さらに、*KIAA1549::BRAF* や *FGFR3::TACC3* のような重複領域を伴う融合遺伝子の推定も可能である。コピー数解析は 染色体腕や遺伝子ごとに算出可能で、コピー数の gain と loss の判定は経験的に ±0.1 が目安の閾値として用いられる[6-8]。

◆ DNA メチル化分類の社会実装と今後の課題

組織学的所見および遺伝子異状では診断が困難な症例であっても、DNA メチル化分類やリファレンスとなる症例とともに次元削減法による DNA メチル化プロファイルの可視化により、新たな統合診断の視点を得ることができる。さらに DNA メチル化解析は新規腫瘍型や希少腫瘍の特徴づけが可能であるほか[9]、異なる融合遺伝子パートナーを有する腫瘍でも同一クラスタを形成する。特に小児脳腫瘍領域では、その有用性が高い[10]。一方、DNA メチル化アレイ解析は、技術的制約や解析に要する日数およびコスト等の障壁により実施可能な施設はまだ限られていたが、外注検査でも 3 週間ほどで結果が返却されるようになり、費用も低下している。近い将来には臨床実装も不可能ではないと思われる。中枢神経系腫瘍分類は、遺伝子解析が形態学的評価に合流して遺伝子―形態統合分類に発展したように、DNA メチル化分類も既存の分類体系に取って代わる単一の診断モダリティではなく、形態所見、ゲノムプロファイルを補完しながら統合的な病理診断に寄与するものである。また、現行の DNA メチル化アレイだけでなく、将来、NGS を含む様々なプラットフォームとの互換性の維持も求められる[11]。

参　考　文　献

1） Brat DJ, et al.　WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed.　WHO Classification of Tumours Editorial Board., editor.　Vol. 6. Lyon（France）: International Agency for Research on Cancer ; 2021.
2） Capper D, et al.　DNA methylation-based classification of central nervous system tumours.　*Nature*. 2018 ; 555 : 469-474.
3） Paulus W.　HEIRECA! The HEIdelberg REvolution of CAncer classification and what it means for neurooncology and neuropathology.　*Acta Neuropathol*. 2018 ; 136 : 177-179.
4） Hanahan D.　Hallmarks of Cancer : New Dimensions.　*Cancer Discov*. 2022 ; 12 : 31-46.
5） Satomi K, et al.　Decoding the DNA methylome of central nervous system tumors : An emerging modality for integrated diagnosis.　*Pathol Int*. 2024 ; 74 : 51-67.
6） Satomi K, et al.　12p gain is predominantly observed in non-germinomatous germ cell tumors and identifies an unfavorable subgroup of central nervous system germ cell tumors.　*Neuro Oncol*. 2022 ; 24 : 834-846.

7） Nagane M, et al. Bevacizumab beyond Progression for Newly Diagnosed Glioblastoma (BIOMARK) : Phase II Safety, Efficacy and Biomarker Study. *Cancers (Basel)*. 2022 ; 14 : 5522.
8） Knoll M, et al. CnAnalysis450k : An R package for comparative analysis of 450k/EPIC Illumina methylation array derived copy number data. *Bioinformatics*. 2017 ; 33 : 2266-2272.
9） Fujimoto K, et al. TERT promoter mutation status is necessary and sufficient to diagnose IDH-wildtype diffuse astrocytic glioma with molecular features of glioblastoma. *Acta Neuropathol*. 2021 ; 142 : 323-338.
10） Sturm D, et al. Multiomic neuropathology improves diagnostic accuracy in pediatric neuro-oncology. *Nat Med*. 2023 ; 29 : 917-926.
11） Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 9 : Recommendations on utilization of genome-wide DNA methylation profiling for central nervous system tumor diagnostics. *Neurooncol Adv*. 2025 ; 7 : vdae228.

7.3 付記事項 3

◆ 遺伝性腫瘍と二次的所見

神経線維腫症 I 型・II 型、schwannomatosis、結節性硬化症や von Hippel-Lindau 病など特有の脳腫瘍を発症する遺伝性疾患に加えて、Lynch 症候群、先天性ミスマッチ修復遺伝子異常症、Li-Fraumeni 症候群、神経線維腫症 I 型などを背景に発生する glioblastoma, IDH-wildtype が知られている。また、遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC ; Hereditary Breast and Ovarian Cancer）などの他の遺伝性腫瘍に偶発的あるいは関連して脳腫瘍が合併することもある[1)2)]。

NGS によるゲノム検索の過程において二次的所見（secondary findings）の取り扱いには特別に注意を要する[3)]。遺伝性疾患や遺伝性腫瘍の原因遺伝子の germline variant の検出あるいは腫瘍由来の variant allele frequency が一塩基多型で 30%、小挿入・小欠失で 20% 以上の症例の場合、変異遺伝子の種類や濃厚な既往歴および家族歴を指標にして、遺伝性疾患の可能性を念頭に置き、結果の報告と説明には臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーと連携した十分な配慮が必要である[4-6)]。

参 考 文 献

1） Patil P, et al. Nervous system (NS) Tumors in Cancer Predisposition Syndromes. *Neurotherapeutics*. 2022 ; 19 : 1752-1771.
2） Agarwal A, et al. Newly Recognized Genetic Tumor Syndromes of the CNS in the 5th WHO Classification : Imaging Overview with Genetic Updates. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2024 ; 45 : 128-138.
3） https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/030/Potentially_Actionable_SF_Gene_List_Ver4.2_20231003.がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト
4） Mandelker D, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing : recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2019 ; 30 : 1221-1231.
5） https://www.amed.go.jp/content/000056785。二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針
6） 田中伸哉、西原広史編 がんゲノム病理学 第 2 版 文光堂 2025

謝　　辞

脳腫瘍分子病理ガイダンスの策定にあたり、貴重なご指導ならびにご助言を頂いた先生方に深謝申し上げます。（五十音順、敬称略）

市村　幸一（杏林大学医学部病理学教室）
北薗　育美（鹿児島大学病院病理部・病理診断科）
黒瀬　　顕（弘前大学大学院医学研究科病理診断学講座）
小森　隆司（あさか医療センター）
柴原　純二（杏林大学医学部病理学教室）
田中　伸哉（北海道大学大学院医学研究院・医学院病理学講座腫瘍病理学教室）
濱田　大治（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学分野）
横尾　英明（群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野）

子宮体癌における分子病理診断ガイダンス

はじめに

近年、分子病理診断に基づいた子宮体癌の治療選択が実臨床で導入されつつあり、そのための環境整備が急務となっている。2013 年に TCGA を用いた網羅的な遺伝子解析の結果により提唱された子宮体癌における 4 つの分子サブタイプ分類は、当初から予後とよく相関することが報告されており、免疫組織化学染色（以後 IHC 法）を併用した簡便化された診断アルゴリズムである ProMisE 分類の提唱により実用性が高いものとなっている[1]。2020 年に刊行された WHO 女性生殖器腫瘍分類第 5 版（以後、WHO 分類第 5 版）では子宮体癌にはじめて分子サブタイプ分類が採用され[2]、2021 年には欧州婦人科腫瘍学会（ESGO）・欧州放射線治療・腫瘍学会（ESTRO）・欧州病理学会（ESP）による子宮体癌のリスク評価（表 1）[3]、2020 年には欧州臨床腫瘍学会（ESMO）による診療ガイドライン[4]、2023 年には国際産婦人科連合 International Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）による新進行期分類（FIGO2023）[5] に反映された。さらに、進行・再発子宮体癌に対する免疫チェックポイント阻害薬、PARP 阻害薬を用いた治療も登場し、分子サブタイプ分類はますますその重要性を増している。しかしその一方で、分子サブタイプ分類の運用に必要となる各種検査は現時点では薬事未承認で、保険適用がないものが含まれているのが現状である。本ガイダンスは、最適な子宮体癌の病理診断の普及を目指して、分子サブタイプ分類の臨床的意義を明確にし、タイピングに必要となるバイオマーカー検査について解説するものである。作成にあたっては、日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学

リスクグループ	説　明
低リスク	● **IA 期の G1 ないし G2 の類内膜癌（dMMR および NSMP）で、LVSI なし、または局所性 LVSI あり** ● **I/II 期の *POLE*mut 内膜癌；III 期の *POLE*mut 内膜癌***
中リスク	● **IA 期の G3 類内膜癌（dMMR および NSMP）で、LVSI なし、または局所的 LVSI あり** ● **IA 期の非類内膜癌（漿液性、明細胞、未分化癌、癌肉腫、混合癌）および/または p53-abn 内膜癌で子宮筋層浸潤なしまたは局所的 LVSI なしまたは** ● **IB 期の G1 ないし G2 の類内膜癌（dMMR および NSMP）で、LVSI なし、または局所的 LVSI なし** ● **II 期 G1 類内膜型（dMMR および NSMP）で、脈管侵襲なし、または局所性 LVSI あり**
高-中リスク	● **I 期の類内膜癌（dMMR および NSMP）で、グレードおよび浸潤深度を問わず、高度の LVSI を伴う** ● **IB 期の G3 類内膜癌（dMMR および NSMP）で、LVSI の有無を関わない** ● **II 期の G1 類内膜型（dMMR および NSMP）で、高度の LVSI を伴う** ● **II 期の G2-G3 類内膜癌（dMMR および NSMP）**
高リスク	**p53-abn で子宮筋層浸潤を伴うすべての進行期およびすべての組織型** **全ての進行期の子宮筋層浸潤を伴う癌肉腫、漿液性癌、未分化癌** **すべての III 期および IVA の残存腫瘍のない内膜癌で、組織型と分子サブタイプを問わない**

LVSI；lymphovascular space invasion（脈管侵襲）
**POLE*mut の III 期は低リスクとみなされる可能性があるが、現時点では術後補助療法を省略した場合の安全性に関するデータがない。

表 1　欧州臨床腫瘍学会（ESMO）による分子サブタイプ分類を併用した子宮体癌の術後再発リスク[4]

会、日本癌治療学会の協力を仰ぎ、日本産科婦人科学会・日本婦人科腫瘍学会合同ワーキンググループによって作成された「婦人科がんにおけるバイオマーカー検査の手引き」の内容に準拠しながら、子宮体癌の分子遺伝学的背景に関する最新の知見を集積した。

1. 子宮体癌における分子サブタイプ分類の臨床的意義

子宮体癌に対する現在の標準治療は手術と術後補助療法で構成されており、摘出検体の検索によって腫瘍の組織型、グレード、進行期、脈管侵襲の有無などに基づいて病理学的再発リスクが評価され、術後の治療選択が行われている（図 1）[6]。再発中リスクまたは高リスク群では、術後補助療法として本邦ではドキソルビシンおよびシスプラチンの併用療法（AP 療法）またはパクリタキセルおよびカルボプラチンの併用療法（TC 療法）が提案または推奨され[6]、欧米では主に放射線治療が推奨されている[3,7]。子宮体癌患者の約 70% は腫瘍が子宮に限局する I 期または II 期の早期癌として診断され、5 年生存割合は 90% 以上で、予後良好な患者が多い[8]。これに対して、進行あるいは再発子宮体癌の予後は不良で、治療強度の個別化を実現することが臨床上の課題となっている。

その一方で、子宮体癌の病理診断については、細胞形態や組織形態に基づいて決定される組織型や従来のグレード分類が必ずしも正確に腫瘍の生物学的特性を反映していないという問題がある。それに対する答えが、The Cancer Genome Atlas（TCGA）を用いた統合的分子遺伝学的解析の結果に基づいて 2013 年に提唱された子宮体癌の分子サブタイプ分類である[9]。この分類では、子宮体癌は *POLE*（ultramutated）型、MSI（hypermutated）型、Copy-number（CN）low（endometrioid）型、CN high（Serous-like）型、の 4 のサブタイプに分けられ、サブタイプが独立した予後因子であることが明らかとなった[9]。すなわち、*POLE* 型の予後が極めて良好であるのに対して、CN high 型は予後不良で、MSI 型と CN low 型が予後中間群に属し、子宮体癌患者の予後を層別化することが可能となった。特に注目するべき点として、低悪性度の組織型として取り扱われる FIGO グレード 1（G1）および 2（G2）の類内膜癌の中に、*POLE* 型、MSI 型、CN low 型、CN high 型の全てが含まれ、それぞれ約 6%、29%、60%、5% を占めることが挙げられる[9]。すなわち、少数では

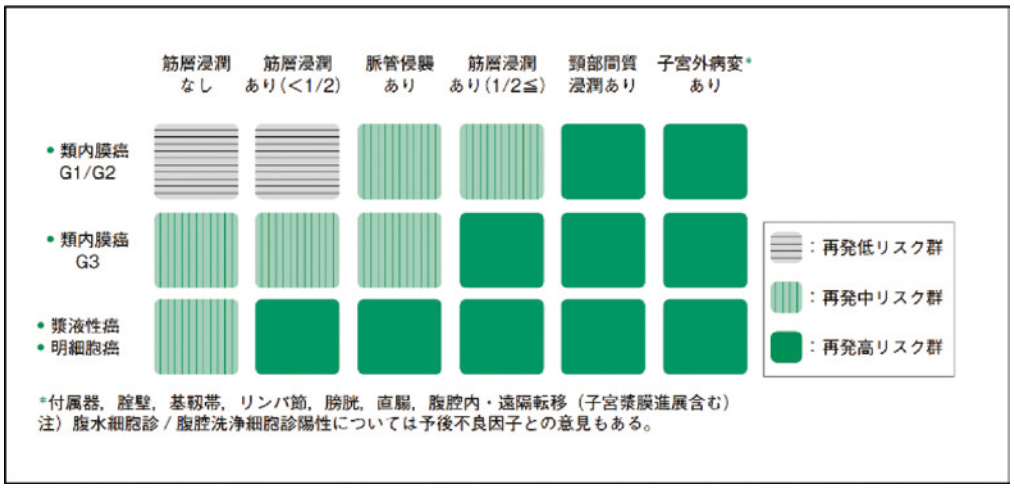


図 1　子宮体癌術後再発リスク分類（日本婦人科腫瘍学会編。子宮体癌治療ガイドライン 2023 年度版）[6]

あるものの CN high 型が含まれている。グレード 3（G3）では CN high 型の頻度は約 20% とさらに高い一方で、G1、G2 と同様に予後良好群である *POLE* 型を含めて他の分子サブタイプを内包する[9]。その一方で、高悪性度の組織型である漿液性癌では CN high 型が約 98% を占める。すなわち、悪性度および分子遺伝学的背景という点において漿液性癌が単一の腫瘍群であるのに対して、類内膜癌はグレードにかかわらず多彩な腫瘍を内包しているといえる。この網羅的遺伝子解析に基づいた分子サブタイプ分類が提唱された後、IHC マーカーを併用した分類アルゴリズムとして *Trans* PORTEC[10] や ProMisE[1] などの代替診断法が提唱された。これらの代替診断法は、DNA ポリメラーゼ ε（*POLE*）遺伝子の Hot spot 領域の遺伝子解析と IHC 法や PCR 法などを併用するもので、TCGA 分類と同様に予後の層別化が可能であることが報告されている[1,10]。こうした経緯から、2020 年に出版された WHO 分類第 5 版では、子宮体癌の分子サブタイプが類内膜癌の亜型として採用された[2]。この分類では、類内膜癌は TCGA 分類における *POLE*（ultramutated）型が *POLE* mutation（*POLE*mut） 型、MSI（hypermutated） 型 が MMR-deficient 型（ 以 下、dMMR 型[a] と記載）、CN low（endometrioid）型が no specific molecular profile（NSMP）型、CN high（Serous-like）型が *TP53* mutant/p53 abnormal 型（以下、p53mut 型[b] と記載）に対応する。WHO 分類第 5 版に分子遺伝学的分類（以下､WHO 分子サブタイプ分類と記載）が採用されたことを受け、日本産科婦人科学会と日本病理学会が編集し、2022 年に改訂された本邦の子宮体癌取扱い規約病理編第 5 版では、分子サブタイプ分類の臨床病理学的意義が確立されつつあるとし、WHO 分類第 5 版と同様の検査法と臨床病理学的特徴が記載された[11]。ただし前述したように、その運用に必須となる検査に保険適用がない、日本病理学会および日本産科婦人科学会と日本婦人科腫瘍学会、日本癌治療学会などの関連学会とのコンセンサスが得られていない、など課題が多いという理由から、紹介と概説にとどめられた。

WHO 分類第 5 版の出版にあわせて、2021 年には ESGO・ESTRO・ESP により WHO 分子サブタイプを導入した子宮体癌のリスク評価のためのガイドライン[3]、2022 年には欧州臨床腫瘍学会により子宮体癌の診療ガイドライン[4] が提案され、FIGO2023 では、従来の解剖学的指標に加えて、WHO 分子サブタイプ、組織型、脈管侵襲 lymphovascular space invasion（LVSI）が評価項目として追加された[5]。FIGO2023 の特筆すべき変更点は、(1) 組織型を G1、G2 の低異型度類内膜癌よりなる非侵襲性組織型（non-aggressive histological type）と、G3 の高異型度類内膜癌、漿液性癌、明細胞癌、混合癌、中腎様腺癌、胃腸型粘液性癌、未分化癌（脱分化癌も含む）、癌肉腫を含む侵襲性組織型（aggressive histological subtype）に 2 分すること（表 2、3）、(2) 高度の LVSI を伴う非侵襲組織型、筋層浸潤を伴う侵襲性組織型が、頸部進展を伴わない場合でも II 期となること、(3) WHO 分子サブタイプにより、I 期および II 期が変更されること、である。具体的には、子宮頸部に進展する従来の II 期に相当する *POLE*mut 型は I 期に、子宮体部に限局する従来の I 期に相当する p53mut 型は II 期に亜分類され、分子遺伝学的に進行期が変更されたことがわかるように、それぞれ「$IAm_{POLEmut}$」、「$IICm_{p53abn}$」と記載されることが定められている[5]。

FIGO2023 におけるもう一つの重要な点は、WHO 分類第 5 版とは異なり、類内膜癌を

類内膜癌
漿液性癌
明細胞癌
混合癌
未分化癌・脱分化癌
癌肉腫
中腎腺癌
扁平上皮癌
胃/腸型粘液性癌
中腎様腺癌

表 2　子宮体癌の組織学的分類（子宮体癌取扱い規約病理編第 5 版）[11]

低悪性度	高悪性度
低異型度類内膜癌（G1、G2）	高異型度類内膜癌（G3）
	漿液性癌
	明細胞癌
	混合癌
	中腎様腺癌
	胃腸型粘液性癌
	未分化癌（脱分化癌を含む）
	癌肉腫

表 3　FIGO2023 による低悪性度（非侵襲性組織型 non-aggressive histological type）および高悪性度（侵襲性組織型 aggressive histological types）の類内膜癌[5]

含むすべての子宮体癌において WHO 分子サブタイプ分類を適用することが推奨されていることである。実際、類内膜癌以外の子宮体癌においてもその意義を裏付ける知見が近年集積されている。Segura らは癌腫成分が類内膜癌である癌肉腫が dMMR 型で、極めて予後良好であることを明らかにしており[12]、Hammer らは未分化癌および癌肉腫を含む高異型度子宮体癌における分子サブタイプと予後との関連を検討し、これらが全ての分子サブタイプを含む一方で、組織形態ではなく分子サブタイプが予後と相関し、*POLE*mut 型の予後が極めて良好であることを報告した[13]。Kim らは明細胞癌における分子サブタイプ分類を行い、*POLE*mut 型および dMMR 型の予後が良好で、p53mut 型の予後が極めて不良である一方で、NSMP 型では L1-cell adhesion molecule（L1CAM）過剰発現の頻度が高く、p53mut 型と同様に予後不良であることを報告した[14]。さらに、Kaur らは胃・腸型粘液性癌も *POLE*mut 型、dMMR 型、NSMP 型、p53mut 型の全ての分子サブタイプを含み、p53mut 型が最も頻度が高い一方で（20 例中 13 例、65%）、分子サブタイプによらず予後不良である可能性を示した[15]。da Silva らは中腎様腺癌の体細胞遺伝子変異を検討し、子宮頸部中腎腺癌に類似する *KRAS*、*NRAS* または *BRAF* 遺伝子の hot spot 領域に病的バリアントを伴い、*POLE*mut 型や dMMR 型、p53mut 型は存在せず、NSMP 型に相当する腫瘍であることを報告した[16]。これらの知見は、類内膜癌以外の特殊組織型の子宮体癌においても、その頻度は異なるものの、分子サブタイプが予後因子で、かつ術後補助療法の適用決定に寄与すると考えられる。特に未分化癌・脱分化癌、癌肉腫、明細胞癌は分子サブタイプ分類が適用されるべき腫瘍であることが示唆されている。

本邦と海外では推奨される術後補助療法が異なるため、本邦の子宮体癌患者に対して、WHO 分子サブタイプ分類や FIGO2023 の臨床的意義に関する検証も行われている。Yamazaki らは、代替えマーカーを用いた診断アルゴリズムとして ProMisE に従って dMMR 型を最初に抽出した場合には予後の層別化が困難となるのに対して、WHO 分類第 5 版で示されているアルゴリズム[17] と同様に *POLE*mut 型を最初に抽出することにより予後の層別化が可能となることを報告した[18]。このことは、本邦の子宮体癌患者においても *POLE* の hot spot 領域に病的バリアントを有する子宮体癌患者の予後が極めて良好であり、

dMMR の特徴を有する症例の一部に *POLE* の病的バリアントが共存していることと関連していると考えられる。Asami らも WHO 分類第 5 版の診断アルゴリズムにより本邦の子宮体癌患者の予後層別化が可能であることを報告した[19]。さらに、Kobayashi-Kato らは分子サブタイプ分類を採用した FIGO2023 を適用した患者の予後解析を行い、本邦における子宮体癌患者に対しても FIGO2023 が有効で、特に I 期と II 期の予後層別化において、$IAm_{POLEmut}$ および $IICm_{p53abn}$ の亜分類を診断することの重要性を報告した[20]。したがって、本邦の子宮体癌のリスク評価および治療選択においても WHO 分子サブタイプ分類および FIGO2023 の導入は有意義であると考えられる。

WHO 分子サブタイプ分類の臨床的意義としては、前述したように術後補助療法の適用決定が挙げられる。すなわち、*POLE*mut 型患者に対する術後補助療法を実施するベネフィットは証明されておらず、悪性度が高い侵襲性組織型の場合でも、IA 期の再発低リスク患者と同様に術後補助療法を省略することが妥当であると考えられている[21]。このことは WHO 分子サブタイプ分類の導入が患者への利益となるとともに、資源の選択と集中という点において医療経済にも寄与することを意味している。現在、各分子サブタイプに応じた補助療法に関する第 3 相試験が進行中である[22,23]。さらに、進行・再発子宮体癌の初回治療では MMR 欠損の有無に基づいた治療選択の検討も進んでいる[24-27]。

WHO 分子サブタイプ分類はリンチ症候群のスクリーニングにも寄与する。すなわち、リンチ症候群の頻度は子宮体癌全体の 2〜6% とされているものの、dMMR 型の子宮体癌患者はリンチ症候群と診断されていない段階で罹患している場合が多い。現状では、本邦においてすべての子宮体癌患者に対するユニバーサルスクリーニングの意義について必ずしもコンセンサスは得られておらず、一般的とはなっていない。また、リンチ症候群の補助診断としての MMR タンパクに対する IHC 法は子宮体癌では保険収載されていない。しかし、MSI 検査やがん遺伝子パネル検査といった WHO 分子サブタイプ分類に関連する検査を通して遺伝カウンセリングの機会を提供し、*MLH1* 遺伝子プロモーターのメチル化検査、MMR 遺伝子検査などによって、大腸癌などが発生する前にリンチ症候群の診断を確定することが可能となれば、大腸癌などを早期に発見するためのサーベイランスを開始することにつながり、子宮体癌患者にとって大きな利益になると考えられる[28-30]。そのため、NCCN のガイドライン {chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_ceg.pdf} では子宮体癌患者を対象とするユニバーサルスクリーニングを推奨している。

以上のように、子宮体癌では、(1) 進行期（FIGO2023）の決定、(2) 悪性度評価・予後予測、(3) 補助療法の適用決定・治療強度の調整、を目的としているほか、今後は (4) リンチ症候群のスクリーニング、(5) 癌登録・疫学調査およびこれらに基づいた海外のデータとの比較、(6) 国際的な多施設共同臨床試験への参画、などを視野に入れて、組織型を問わず全例において WHO 分子サブタイプ分類に基づいた病理診断を行うことが推奨される。

脚　注
- 子宮体癌における分子サブタイプ分類を診断するための検査を適切に行うためには、産婦人科、病理部門、検査部門、遺伝診療部門等の関連部署との連携が不可欠であることに留意する。
- WHO 分類第 5 版では、後述するように各分子サブタイプを診断するための検査方法が複数許容されているものの、検査方法により判定結果が異なることも知られている。そのため、分子サブタイプ分類と合わせて診断に使用した検査方法を記録に残すことが推奨される。また、日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍登録等の大規模なレジストリ研究においても、同様に分子サブタイプ分類と検査方法を合わせて登録することが推奨される。なお、推奨される収集内容は「第 1 章 3.（4）検査結果の記録」を参照すること。
- 本ガイダンスでは、以下の略語を使用する。
  [a] WHO 分類第 5 版では、MMR-deficient、MMR-proficient の略語にはそれぞれ「MMR-d」、「MMR-p」が使用されているが、本ガイダンスでは、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」31 に準じて、それぞれ「dMMR」、「pMMR」を使用する。
  [b] WHO 分類第 5 版では、*TP53* 遺伝子変異を背景とする p53 タンパクの異常発現を有する分子サブタイプとして、遺伝子変異検査と IHC 検査を用いた検出法が許容され、「p53 mutant（p53mut）型」と表記されている。本ガイダンスでは「*TP53* mutant/p53 abnormal 型」とし、WHO 分類第 5 版に準拠して略語は「p53mut 型」と記載し、FIGO2023 では、p53 abnormal（p53 abn）に対応することとした。

2.　各分子サブタイプの臨床的特徴

（1）　*POLE* mutation（*POLE* mut）型

*POLE*mut 型子宮体癌の分子遺伝学的特徴は、腫瘍遺伝子変異量（Tumor Mutational Burden、TMB）が極めて高く（>100 変異/Mb）、体細胞コピー数変化が非常に低く、マイクロサテライト安定性（microsatellite stable；MSS）であり、予後が極めて良好な集団である[9]。FIGO2023 では、I-II 期の *POLE*mut 型の症例が $IAm_{POLEmut}$ として独立して亜分類される[5]。ESGO/ESTRO/ESP guidelines では[3]、PORTEC 試験における分子サブタイプ分類に基づく予後解析により[32,33]、I-II 期の *POLE*mut 型子宮体癌を再発低リスク群に分類し、術後補助療法の省略が考慮されることが記載された。また McAlpine らは、*POLE*mut 型子宮体癌患者 294 例におけるメタ解析の結果から、*POLE*mut 型子宮体癌に対する術後補助療法を実施するベネフィットが示されなかったことを報告しており[21]、再発低リスク症例と同様に I-II 期の *POLE*mut 型症例に対して術後補助療法を省略可能であることが示唆されている。現在登録中の PORTEC-4a 試験（NCT03469674）では、I 期及び II 期の早期癌症例のうち再発中・高リスクの *POLE*mut 型症例に対し補助療法を省略することの妥当性が評価されている[22]。また、RAINBO clinical trial program the *POLE*mut-BLUE trial（NCT 05255653-4）では、I 期から III 期までの *POLE*mut 型症例に対し補助療法を省略することの妥当性が検証されている[23]。これらの臨床試験により *POLE*mut 型症例に対する補助療法の省略に関してさらなるエビデンスが蓄積されている。

なお、*POLE*mut 型については、すべての *POLE* の病的バリアントが同様な Ultramutated の表現型を示すわけではなく、エクソヌクレアーゼドメインにおける hot spot 変異に限定して生じることに注意が必要である[34]。同部位の変異の場合、校正機能（Proofread-

ing）が働かず、変異が修復されないまま DNA 合成が進んで行ってしまうためである。hot spot 変異部位については後述する。

（2） MMR-deficient（dMMR）型

dMMR 型子宮体癌の分子遺伝学的特徴は、TMB が高く（10-100 変異/Mb）、体細胞コピー数変化が少なく、マイクロサテライト不安定性（MSI）を示すことである[9]。これは、DNA ミスマッチ修復（mismatch repair：MMR）機構に関与する *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の過剰メチル化、あるいは *MLH1*、*PMS2*、*MSH2*、*MSH6* のいずれかに遺伝子異常（変異や構造異常など）があるために MMR の機能不全をきたした状態（MMR deficiency、dMMR）と関連している。子宮体癌ではその多くが *MLH1* 遺伝子の過剰メチル化による[9]。臨床的には予後中間群に属し、一部は Lynch 症候群との関連があり、*MLH1* 遺伝子の過剰メチル化によらない場合は Lynch 症候群である可能性が高くなる[35]。RAINBO clinical trial program the MMRd-GREEN trial（NCT 05255653-2）では再発中・高リスクの dMMR 型患者に対し術後補助放射線療法に免疫チェックポイント阻害薬（デュルバルマブ）による維持療法を追加する意義が検証されている[23]。

（3） *TP53* mutant/p53 abnormal（p53mut）型

p53mut 型子宮体癌の分子遺伝学的特徴は、TMB が低く、染色体コピー数変化が多く（CN high に相当する）、MSS を示すことである[9]。染色体コピー数変化が多い子宮体癌ではその多くが *TP53* 遺伝子変異を伴っている。進行癌の状態で診断されることが多く、予後は不良である。子宮体癌の中で *BRCA1/2* 遺伝子の病的バリアントを含む相同組換え修復能欠損（homologous recombination deficiency、HRD）を伴う症例は主に p53mut 型であることから[36]、RAINBO clinical trial program the p53abn-RED trial（NCT 05255653-1）では、$IICm_{p53abn}$ 期から III 期の p53mut 型患者に対し術後補助療法として同時化学放射線療法に PARP 阻害薬（オラパリブ）による維持療法を追加することの意義が検証されている[23]。

（4） no specific molecular profile（NSMP）型

NSMP 型子宮体癌の分子遺伝学的特徴は、TMB、染色体コピー数変化がいずれも低く、MSS を示すことであり、予後は中間から良好である[9]。他の分子サブタイプと比較して特定の分子遺伝学的特徴に乏しいものの、ホルモン受容体の遺伝子発現が高いこと、*CTNNB1* 遺伝子変異を認める場合が多いことが知られている[9]。ただし、その一方でエストロゲン受容体（ER）陰性例も含まれており、かつ前述したように高悪性度の内膜癌である中腎様腺癌も分子サブタイプ上は NSMP であるため、多彩な腫瘍を内包しているという点で注意を要する[16]。実際、ER に対する IHC 法がハイリスクの NSMP 型の予後予測に有効で、ER 陰性であることが予後不良の指標あることが示唆されている[37,38]。さらに、RAINBO clinical trial program the NSMP-ORANGE trial（NCT 05255653-3）では、ER 陽性の再発中・高リスク症例に対して放射線治療後にプロゲスチン維持療法を追加する意義が検証されている[23]。また、PORTEC-4a 試験（NCT03469674）では、I 期及び II 期の早期

癌症例のうち再発中・高リスクの NSMP 型のうち *CTNNB1* 変異陰性例に対して補助療法を省略することの妥当性が評価されている[22]。Kommos らは L1CAM の発現が変異型パターンの p53 の染色性と相関する一方で、NSMP 型においても疾患特異的生存率と相関し、リスクの層別化に寄与することを報告している[39]。従って、今後この NSMP では ER-IHC 検査、*CTNNB1* 遺伝子変異検査、あるいはその代替法として β-カテニン-IHC 検査、L1CAM-IHC 検査などを用いた治療選択が行われるようになる可能性がある。

3. 各分子サブタイプの診断マーカーと検査方法

検査のタイミング：

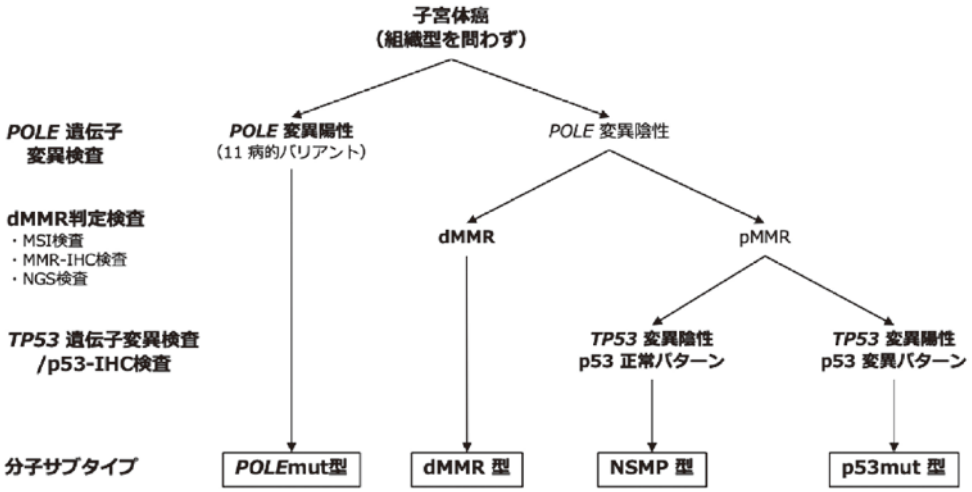
- 病理学的に子宮体癌と診断された段階で、薬物療法等による治療を先行する場合や手術不能な場合を除き、原則として子宮摘出検体を使用して実施することが推奨される。
- 生検検体を用いて実施する場合は、病理医による腫瘍細胞量の確認が推奨される。

検査方法

- 子宮体癌患者の腫瘍組織を用いて、以下の 3 つの検査を実施することが推奨される。
- 原則として、検査は同時に行うことが推奨される。
- 診断に使用した検査方法と結果を記録に残すことが推奨される。
- 必要となる検査と記録する内容
  - ◇ *POLE* 遺伝子変異検査：サンガー法・NGS 法・qPCR 法などで *POLE* エクソヌクレアーゼドメインの 11 病的バリアントの有無を評価する。
    記録する内容：使用した検査方法と結果、病的バリアントを認めた場合はその種類
  - ◇ dMMR 判定検査：MSI 検査（PCR 法・NGS 法）で MSI を評価する。または MMR-IHC 検査により MMR 関連タンパクの消失の有無を免疫組織化学（IHC）法で評価する。
    記録する内容：使用した検査方法と結果
  - ◇ *TP53* 遺伝子変異検査/p53-IHC 検査：NGS 法などで *TP53* 病的バリアントの有無を評価する。または p53-IHC 検査で p53 タンパクの変異パターンの有無を評価する。
    記録する内容：使用した検査方法と結果

診断方法

- WHO 分類第 5 版のアルゴリズムに従って評価する。
- *POLE* mut 型：*POLE* 遺伝子変異検査で *POLE* 変異陽性のもの
- dMMR 型：*POLE* 変異陰性、かつ dMMR 判定検査（MSI 検査、MMR-IHC 検査または NGS 検査）により dMMR であることが確認されたもの
- p53mut 型：*POLE* 変異陰性、かつ pMMR、かつ *TP53* 遺伝子の病的バリアントが検出、または p53-IHC 検査により変異パターンの染色性が認められたもの
- NSMP 型：上記のいずれにも分類されないもの



WHO 分類第 5 版における診断アルゴリズム[42]

図中の「変異」は「病的バリアント」を示す。*POLE*, DNA polymerase ε；dMMR, DNA mismatch repair deficiency；MSI, microsatellite instability；NGS, next-generation sequence；*TP53*, tumor protein p53；*POLE*mut 型, *POLE* mutation 型；NSMP 型, no specific molecular profile 型；p53mut 型, *TP53* mutant/p53 abnormal 型。

（1） *POLE* 遺伝子変異検査

診断マーカー	検査方法	判定基準	本邦で薬事承認のある検査方法
必須病的バリアント p.P286R p.V411L p.A456P p.S297F p.S459F その他の *POLE* score≧4 の病的バリアント p.F367S p.L424I p.P436R p.D368Y p.M295R p.M444K	サンガー法* NGS 法 qPCR 法 など	*POLE* 遺伝子の 11 病的バリアントのいずれかを検出した場合を *POLE* 変異陽性と判定する。	CGP 検査*2

*1 サンガー法による *POLE* 遺伝子変異検査については 2025 年 7 月から検査機関への外注可能となる予定
*2 ただし、診断時点では保険適用はない

*POLE*mut 型は、TCGA 分類では TMB が極めて高い集団であり、*PTEN* の変異を伴うことが多い[9]。子宮体癌における *POLE*mut 型の判定には、ClinVar 等の公共データベースにおける病原性の判定とは独立した検討が行われている。*POLE*mut 型では、ultramutated のゲノム特性を有することが重要であり、*POLE* 遺伝子の校正機能に影響を与えるエクソヌクレアーゼドメインの hot spot 変異の有無と臨床予後との関連が検討されてきた。子宮体癌ではエクソヌクレアーゼドメインの hot spot 変異の 90% 以上が exon 9 および 13 に集中しているため[33]、*Trans* PORTEC ではこの領域に存在する 3 つの病的バリアント（p.P286R、p.S297F、p.V411L）を解析対象とした[10]。また、ProMisE では、exon 14 に存在する hot spot 病的バリアント（p.A456P、p.S459F）を加えた 5 つの病的バリアント（p.P286R、p.S297F、p.V411L、p.A456P、p.S459F）を検出対象とした[1]。いずれの検討においても、解析対象となる病的バリアントを有する患者の予後が極めて良好であることが報告され、WHO 分類第 5 版および子宮体癌取扱い規約第 5 版では、診断マーカーとしてこ

の5病的バリアントを含むこととされている[2,11]（以下、必須病的バリアントと呼ぶ）。また、Leon-Castillo らは、子宮体癌における体細胞 *POLE* バリアントの病原性の評価のために *POLE* スコアを開発し、上記の必須病的バリアントに加え、exon 11 の病的バリアントを含む 6 病的バリアント（p.M295R、p.F367S、p.D368Y、p.L424I、p.P436R、p.M444K）に *POLE*mut 型に特徴的なゲノム変化が認められること（*POLE* スコア≧4）を報告した[34]。さらに、McAlpine らは、これら 11 病的バリアントを有する子宮体癌患者の臨床予後が極めて良好であり、術後補助療法を実施するベネフィットが示されなかったことを報告した[21]。現在進行中の RAINBO clinical trial program における the *POLE*mut-BLUE trial（NCT 05255653-4）では、Leon-Castillo らの 11 病的バリアントが検出された場合は *POLE*mut 型として組み入れることが可能である[23]。したがって、本ガイダンスでは、*POLE*mut 型として 5 必須病的バリアントを含む 11 病的バリアントを *POLE*mut 型の検出対象とすることを推奨する。

なお、子宮体癌では頻度が低く、現時点では十分な臨床的なエビデンスが得られていない希少病的バリアントも存在する。これらの病的バリアントにおけるゲノム特性ならびに子宮体癌における臨床的意義は未確立であるものの、臨床的エビデンスの蓄積による定義の変更に備え、可能な限りその他の病的バリアントの詳細情報をレポート出来る検査方法により、各病的バリアントの臨床予後を蓄積することが望まれる。

現時点で薬事承認のある検査方法として、包括的がんゲノムプロファイリング検査（CGP 検査）があるものの、子宮体癌の診断時点では保険適用外である。薬事未承認の検査方法として、サンガー法[1]、小型 NGS パネル検査[40]、Multiplex Genotyping qPCR 検査[41] などが開発されつつある。本邦ではサンガー法による *POLE* 遺伝子変異検査については 2025 年 7 月から検査機関へ外注が可能となっている。今後、保険診療下で *POLE* 型を診断するためには、CGP 検査、または 11 病的バリアントを検出対象に含むその他の *POLE* 遺伝子変異検査に関しても薬事承認を得て、子宮体癌の診断時点で保険適用となることが必要となる。

（2）dMMR 判定検査

診断マーカー	検査方法	判定基準	本邦で薬事承認のある検査方法
マイクロサテライト領域 BAT25 BAT26 NR21 NR24 MONO27	MSI 検査：PCR 法・NGS 法でマイクロサテライト領域の繰り返し異常を検出	MSI 検査：2 カ所以上のマイクロサテライト領域の繰り返し異常を認めた場合、MSI-high と判定する。 NGS 法：MSI 検査と concordance が確認されたもの。	PCR 法：MSI 検査キット（FALCO）*1 NGS 法：CGP 検査*2
ミスマッチ修復機構（MMR）関連タンパク MLH1 PMS2 MSH2 MSH6	MMR-IHC 検査：MMR 関連タンパク発現を IHC 法で評価	IHC 法：MLH1. PMS2, MSH2, MSH6 のいずれかのタンパク発現の消失が認められた場合、dMMR と判定する。	IHC 法：ミスマッチ修復機能欠損検出キット（ロシュ・ダイアグノスティックス）*3

*1 Lynch 症候群の補助診断が保険適用（第 3 部 検査 D004-2）のため、子宮体癌では広く実施が検討されうる。
*2 ただし、診断時点では、保険適用がない。
*3 病理診断時点では、原則保険適用がない（第 13 部 病理診断 N002 8 での算定は可能）。

TCGA では 7 つのマイクロサテライト領域、*Trans* PORTEC では 5 つのマイクロサテライト領域の繰り返し配列の異常からマイクロサテライト不安定性（MSI）を評価し MSI 型を抽出した[9,42]。ProMisE では MMR 関連タンパクのうち MSH6 及び PMS2 を IHC 検査を用いて評価し、いずれか一方の染色性の消失を認めた場合に dMMR 型とした[1]。WHO 分類第 5 版では、dMMR 判定検査法で dMMR であること、すなわち、PCR 法を用いた MSI 検査や NGS 法を用いた MSI-high の判定、または MMR-IHC 検査における MMR 関連タンパク（MLH1、PMS2、MSH2、MSH6）のいずれかの発現消失による dMMR の判定の両方が、dMMR 型の判定法として許容している[43]。以上のことから、本ガイダンスでは dMMR 判定検査法である MSI 検査（PCR 法・NGS 法）、あるいは MMR-IHC 検査のいずれかを用いて dMMR の有無を評価することを推奨する。なお、切除不能進行・再発子宮体癌における初回治療の維持療法においてオラパリブの適応判定に用いるコンパニオン診断薬として保険適用があるのは MMR-IHC 検査のみであることに注意する[43]。

CGP 検査などの NGS 検査では、MSI の判定が保留となる場合や現時点では MSI の判定結果が報告されない検査もある。このような場合、MMR 関連遺伝子の異常の有無を dMMR 型の診断に用いることが有用な場合がある。cBioPortal に登録された 11 癌腫、23,893 例において、MMR 関連遺伝子と MSI の一致率が検討されている[44]。MMR 関連遺伝子（*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*、*MSH6*）の 1 つ以上に病的バリアントが検出された場合（*MMR-m*）と検出されなかった場合（*MMR-wt*）の MSI-high の割合は癌腫によって異なり、11 癌腫全体では *MMR-m* の場合に MSI-high となる割合は 75.2% だったが、*MMR-wt* の 4.5% が MSI-high だった。一方で子宮体癌では、713 検体中 121 検体（17.0%）が *MMR-m* であり、そのうち MSI status のわかる 81 検体では 91.2% が MSI-high であった。すなわち、*MMR-m* を有する子宮体癌の 90% 以上が MSI-high であり、さらに TMB なども参照することで、dMMR 型と判断するのが妥当と考えられる場合が非常に多いと推定される。その一方で、*MMR-wt* の 363 検体中 35.2% が MSI-high であったことより、*MMR-wt* における MSI-high の頻度が比較的高いことに注意が必要である。このことは dMMR 型子宮体癌の多くが *MLH1* のプロモーター領域の過剰メチル化が原因であること関係していると考えられる。したがって、*MMR-wt* の場合であっても、dMMR 判定検査を省略できるわけではない。

現在、本邦で薬事承認が得られている検査法としては、PCR 法を用いた MSI 検査キット（FALCO）、IHC 法を用いたミスマッチ修復機能欠損検出キット（ロシュ・ダイアグノスティックス）、CGP 検査による MSI の評価が存在する。いずれも子宮体癌の診断時点では保険適用外である。CGP 検査、MSI 検査や MMR-IHC 検査に基づく dMMR 判定検査法について子宮体癌の診断時点における保険適用が必要である。

（3） *TP53* 遺伝子変異検査／ p53-IHC 検査

TCGA では、染色体コピー数変化が多い子宮体癌として定義され、約 90% で *TP53* の病的バリアントを伴うことが報告されている[9]。そのため、染色体コピー数変化の surrogate マーカーとして *TP53* の病的バリアントの有無を用いることが可能とされている。

診断マーカー	検査方法	判定基準	本邦で薬事承認のある検査方法
染色体細胞コピー数変化 *TP53* 病的変異バリアント	*TP53* 遺伝子変異検査（NGS 法・サンガー法）	NGS 法・サンガー法：*TP53* 遺伝子の病的バリアントを検出した場合を変異陽性と判定する[*1]。	NGS 法：CGP 検査[*2]
p53 タンパクの異常発現	p53-IHC 検査	IHC 検査：以下のいずれかの場合、p53 変異パターンと判定する[5)]。 ・腫瘍細胞（>80%）の核における強発現 ・内部コントロールにより染色性が担保された状態での腫瘍細胞における完全な発現消失 ・明確な細胞質における発現	IHC 検査：抗 p53 抗体（クローン DO-7）[*3]

*1 病的バリアントは ClinVar、COSMIC、IARC *TP53* database 等の公共データベースを参照可能。
*2 ただし、診断時点では保険適用はない。
*3 現在本邦で薬事承認を得ている抗体はないが、ベンタナ ultraView p53（DO-7）（ロシュ・ダイアグノスティックス）は米国で FDA 承認を取得している。

TP53 の病原性の判定には、ClinVar、COSMIC、IARC *TP53* Database 等の公共データベースを参照可能である。しかし、本邦において、薬事承認された NGS 検査は CGP 検査しかなく、子宮体癌の診断時点での保険適用はない。

TP53 の病的バリアントの有無と p53 タンパクの IHC 検査（p53-IHC 検査）における染色性との相関に関する検討結果から、WHO 分類第 5 版において、*TP53* 遺伝子変異検査の代替え方法として p53-IHC 検査における変異パターンの有無を用いることが許容されている[2)]。p53-IHC 検査における変異パターンとは、「びまん性の核の強発現、核染色の完全な消失、または細胞質の染色」であり、判定基準として、以下の 3 項目のいずれかを満たす場合に変異パターンと定義される。

- 腫瘍細胞（>80%）の核における強発現
- 内部コントロールにより染色性が担保された状態での腫瘍細胞における完全な発現消失
- 明確な細胞質における発現

本ガイダンスではこの基準を p53-IHC 検査を用いた判定基準として推奨する。なお、抗 p53 抗体として、本邦で薬事承認された診断薬は存在しないが、クローン DO-7 が本邦の多くの施設で使用されていること、またベンタナ ultraView p53（DO-7）（ロシュ・ダイアグノスティックス）は米国で FDA 承認を取得していることからクローン DO-7 を使用することを推奨する。

一方で、p53-IHC 検査における評価方法は、子宮体癌では必ずしも十分にバリデーションが行われているわけではない。Singh らは、卵巣癌における評価方法に準じて、腫瘍細胞における完全な染色性の消失、80% 以上の腫瘍細胞における核の強陽性、さらに細胞質所見や核所見における詳細な分類を行い、NGS 法を用いた *TP53* 遺伝子変異検査との診断一致率が 91.2% であったことを報告している[45)]。ProMisE ではこの評価方法のうち、腫

瘍細胞における完全な染色性の消失または 80% 以上の腫瘍細胞における核の強陽性を p53 異常染色として p53mut 型を評価した[1)]。一方で、*Trans*PORTEC では、p53-IHC 検査による評価では、null pattern の検出が不十分になることから、50% 以上の腫瘍細胞で強陽性の場合は p53 異常とし、それ以外ではサンガー法を用いた *TP53* の Hot spot 領域の病的バリアントの有無を検出して分類する方法が使用された[42)]。また、Guo らは、腫瘍細胞における完全な染色性の消失、80% 以上の腫瘍細胞の核で強陽性、細胞質に染色性を認める場合を p53 異常と定義し、NGS 法を用いた *TP53* 変異との診断一致度が 65.3% であったことを報告している[40)]。判定が困難な際はこれらの研究を参照することが可能と考えられる。

(4) 検査結果の記録

上記 3 項目の検査を行った場合、検査結果に加え検査方法を合わせて記録することが推奨される。収集項目の例を下記に記す。

	検査方法	結果
(1) *POLE* 遺伝子変異検査	・サンガー法 ・NGS 法 ・PCR 法 ・その他（　　）	・*POLE* 変異陽性*1 ・*POLE* 変異陰性
(2) dMMR 判定検査	・MSI 検査（PCR 法・NGS 法） ・MMR-IHC 検査（IHC 法） ・その他（　　）	・dMMR（MSI-high/MMR 関連タンパク消失あり*2) ・pMMR（MSI 陰性/MMR 関連タンパク消失なし）
(3) *TP53* 遺伝子変異検査/p53-IHC 検査	・*TP53* 遺伝子変異検査(サンガー法・NGS 法) ・p53-IHC 検査（IHC 法） ・その他（　　）	・*TP53* 変異陽性*3 ・*TP53* 変異陰性 ・p53 変異パターン ・p53 正常パターン

*1 *POLE* 遺伝子変異検査で、病的バリアントを検出した場合は、病的バリアントの種類を記録する。
*2 MMR-IHC 検査で、MMR 関連タンパクの消失を認めた場合は、消失タンパク名を記録する。
*3 *TP53* 遺伝子変異検査で、病的バリアントを検出した場合は、病的バリアントの種類を記録する。

参 考 文 献

1) Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE : A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017 ; 123(5) : 802-13.
2) WHO_Classification_of_Tumours. Female Genital Tumours. 5th edn ; 2020.
3) Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021 ; 31(1) : 12-39.
4) Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer : ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022 ; 33(9) : 860-77.
5) Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer : 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023 ; 162(2) : 383-94.
6) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版 : 金原出版 ; 2023.
7) NCCN.org. Uterine Neoplasms. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* (*NCCN Guidelines*®) 2025.
8) 婦人科腫瘍委員会. 患者年報. https://www.jsog.or.jp/medical/624/#databook (accessed 06/09 2024).
9) Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013 ; 497(7447) : 67-73.
10) Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for

high-risk endometrial cancer ; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015 ; 28(6) : 836-44.
11) 日本産科婦人科学会、日本病理学会。子宮体癌取扱い規約病理編。第 5 版 : 金原出版 ; 2020.
12) Segura SE, Pedra Nobre S, Hussein YR, et al. DNA Mismatch Repair-deficient Endometrial Carcinosarcomas Portend Distinct Clinical, Morphologic, and Molecular Features Compared With Traditional Carcinosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2020 ; 44(11) : 1573-9.
13) Hammer PM, Wang A, Vermij L, et al. Molecular Classification Outperforms Histologic Classification in Prognostication of High-grade Endometrial Carcinomas With Undifferentiated and Sarcomatous Components. *Am J Surg Pathol* 2024 ; 48(8) : 953-64.
14) Kim SR, Cloutier BT, Leung S, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium : Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol* 2020 ; 158(1) : 3-11.
15) Kaur H, Lin LH, Kolin DL, et al. Primary Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Adenocarcinoma : A Detailed Clinicopathologic and Molecular Analysis of 27 Cases. *Am J Surg Pathol* 2025.
16) da Silva EM, Fix DJ, Sebastiao APM, et al. Mesonephric and mesonephric-like carcinomas of the female genital tract : molecular characterization including cases with mixed histology and matched metastases. *Mod Pathol* 2021 ; 34(8) : 1570-87.
17) Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018 ; 42(5) : 561-8.
18) Yamazaki H, Asano H, Hatanaka KC, et al. The prognosis of endometrial cancers stratified with conventional risk factors and modified molecular classification. *Cancer Sci* 2022 ; 113(9) : 3134-47.
19) Asami Y, Kobayashi Kato M, Hiranuma K, et al. Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer. *Br J Cancer* 2023 ; 128(8) : 1582-91.
20) Kobayashi-Kato M, Fujii E, Asami Y, et al. Utility of the revised FIGO2023 staging with molecular classification in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2023 ; 178 : 36-43.
21) McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and *POLE* mutations : An individual patient data meta-analysis. *Cancer* 2021 ; 127 (14) : 2409-22.
22) van den Heerik A, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a : international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020 ; 30(12) : 2002-7.
23) Rainbo_Research_Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features : the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer* 2022 ; 33(1) : 109-17.
24) Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer : The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* 2024 ; 42(3) : 283-99.
25) Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer : overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. *Nat Med* 2025 ; 31(5) : 1539-46.
26) O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer : Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2022 ; 40(7) : 752-61.
27) Makker V, Colombo N, Casado Herraez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 386(5) : 437-48.
28) Frolova AI, Babb SA, Zantow E, et al. Impact of an immunohistochemistry-based universal screening protocol for Lynch syndrome in endometrial cancer on genetic counseling and testing. *Gynecol Oncol* 2015 ; 137(1) : 7-13.
29) Watkins JC, Yang EJ, Muto MG, et al. Universal Screening for Mismatch-Repair Deficiency in Endometrial Cancers to Identify Patients With Lynch Syndrome and Lynch-like Syndrome. *Int J Gynecol Pathol* 2017 ; 36(2) : 115-27.
30) Lawrence J, Richer L, Arseneau J, et al. Mismatch Repair Universal Screening of Endometrial Cancers (MUSE) in a Canadian Cohort. *Curr Oncol* 2021 ; 28(1) : 509-22.
31) 日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会/日本小児血液/がん学会。成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン　第 3 版 : 金原出版 ; 2022.
32) Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and

Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22(16) : 4215-24.
33) Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of *POLE* proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015 ; 107(1) : 402.
34) Leon-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al. Interpretation of somatic *POLE* mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020 ; 250(3) : 323-35.
35) Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, et al. Combined Microsatellite Instability, *MLH1* Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210 : An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015 ; 33(36) : 4301-8.
36) de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, et al. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25(3) : 1087-97.
37) Jamieson A, Huvila J, Chiu D, et al. Corrigendum to "Grade and Estrogen Receptor Expression Identify a Subset of No Specific Molecular Profile Endometrial Carcinomas at a Very Low Risk of Disease-Specific Death" : [Modern Pathology 36(2023) 100085]. *Mod Pathol* 2023 ; 36(6) : 100212.
38) Vermij L, Jobsen JJ, Leon-Castillo A, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer* 2023 ; 128(7) : 1360-8.
39) Kommoss FK, Karnezis AN, Kommoss F, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* 2018 ; 119(4) : 480-6.
40) Guo Q, Tang S, Ju X, et al. Identification of molecular subtypes for endometrial carcinoma using a 46-gene next-generation sequencing panel : a retrospective study on a consecutive cohort. *ESMO Open* 2024 ; 9(10) : 103710.
41) Van den Heerik A, Ter Haar NT, Vermij L, et al. Q*POLE* : A Quick, Simple, and Cheap Alternative for *POLE* Sequencing in Endometrial Cancer by Multiplex Genotyping Quantitative Polymerase Chain Reaction. *JCO Glob Oncol* 2023 ; 9 : e2200384.
42) Auguste A, Genestie C, De Bruyn M, et al. Refinement of high-risk endometrial cancer classification using DNA damage response biomarkers : a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2018 ; 31(12) : 1851-61.
43) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ(遺伝子組換え)～子宮体癌. 2024.
44) Venetis K, Frascarelli C, Bielo LB, et al. Mismatch repair (MMR) and microsatellite instability (MSI) phenotypes across solid tumors : A comprehensive cBioPortal study on prevalence and prognostic impact. *Eur J Cancer* 2025 ; 217 : 115233.
45) Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol* 2020 ; 250(3) : 336-45.

2026 年 3 月　発行

分子病理診断ガイダンス（初版）

【編集・発行】　一般社団法人　日本病理学会

〒 101-004　東京都千代田区神田須田町 2-17
神田 IN ビル 6 階

【印　　刷】　笹氣出版印刷株式会社

「令和 7 年度において、厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）を受け、実施した研究の成果」