

## 脳腫瘍の分子診断と2021WHO新分類

吉本, 幸司  
九州大学大学院医学研究院脳神経外科

<https://doi.org/10.15017/4777980>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 112 (4), pp.220-226, 2021-12-25. Fukuoka Medical Association  
バージョン：  
権利関係：



---

---

## 総 説

---

---

### 脳腫瘍の分子診断と 2021WHO 新分類

九州大学大学院医学研究院 脳神経外科

吉 本 幸 司

#### はじめに

脳腫瘍には多数の組織型があるが、これまでは発生母地と形態所見に基づいて診断がなされてきた。つまり、形態診断のエキスパートである病理診断医が、組織所見を観察して、自らの経験、そして時には信念に基づいて診断を行ってきた。ある意味職人技であった。しかし、2016年のWHOの脳腫瘍診断基準では、パラダイム・シフトと言える統合診断が導入された。これは、脳腫瘍の診断には形態診断だけでは不十分で、必要な分子診断を加えないと不完全な診断名としかなりえないことを意味する。形態診断と分子診断を組み合わせた統合診断を採用した理由は、腫瘍のbiologyを特徴づける、または規定する遺伝子変異が報告され、“分子診断が形態診断を凌ぐ”研究成果が次々と報告されるようになったからである。2016年以降も分子解析の新たな知見がさらに集積され、5年後の昨年に発表された2021新分類(5<sup>th</sup> edition)に反映された。2021年度新分類では、更に診断名の枠組みが変化した腫瘍型や新たに確立された腫瘍診断名も複数ある。本総説では、glioma(神経膠腫)に焦点をあて、これまでのgliomaの分子解析の歴史を踏まえてWHO2021新分類での変更点について解説する。

#### 1. グリオーマの分子診断の歴史

1980年から私が大学院で研究をしていた1990年代にかけて、分子生物学的解析が進みgliomaに特徴的な遺伝子変異が報告されるようになった。多くの癌腫で変異が認められる代表的ながん遺伝子であるTP53やEGFR、がん抑制遺伝子であるTP53やp16(CDKN2A)などの変異が見つかった。Gliomaは主に、星細胞由来の星細胞腫系(astrocytic)と乏突起膠腫系(oligodendroglial)に分類することができるが、両者の違いは、乏突起膠腫の方が化学療法に反応しやすく、比較的転帰が良いということである。したがって両者の鑑別が臨床上重要になるが、形態診断のみでは鑑別が難しい。私が研究を始めた頃に、乏突起膠腫では染色体1番短腕と19番長腕が特異的に欠失(1p/19q共欠失)していることが報告された。そこで実際に臨床検体の解析を始めたところ、染色体の欠失で星細胞腫系と乏突起膠腫系を鑑別できることが分かった<sup>1)</sup>。当時、乏突起膠腫系と診断され治療を行った症例で、1p/19q共欠失がないため星細胞腫系であると考え、その旨を治療を担当している当時の上級医に伝えたが、その時点では信じてもらえなかった事を記憶している。まだ、形態診断が重要視され、分子診断の意義が認識されていない時代であったため仕方のないことであった。その患者の経過は星細胞腫系と考えられる悪性の経過をたどった。この時に初めて「分子診断は形態診断を超える」と実感した。その後2000年にはヒトゲノムの配列の解読が完了し、以降は次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子解析が行われた。その結果2008年にはgliomaでIDH(isocitrate dehydrogenase)1/2遺伝子変異が見つかり<sup>2)</sup>、分子診断の重要性が一挙に高まることになる。IDHはグレードが低いgliomaに頻度が高く認められ、悪性度が高いglioblastoma(GBM, 膠芽腫)には10%程度しか認められず、glioma全体で解析すると、明らかにIDHに変異がある方が予後がいいこと

が明らかになった<sup>3)</sup>。この研究成果から、glioma は *IDH* の変異の有無により 2 系統に分類できることが明らかにされた。つまり星細胞腫と乏突起膠腫は *IDH* 変異型であるのに対して、GBM は *IDH* 野生型である。GBM には、低悪性度の astrocytoma (星細胞腫) から悪性転化するタイプが約 10% ほど存在し、従来は secondary GBM と呼ばれていた。一方、ほとんどを占める最初から膠芽腫の表現系をとるものは primary GBM と呼ばれていた。この両者は形態学的には区別できないが、*IDH* 変異の有無で区別することができる。つまり、secondary GBM は *IDH*-mutant, primary GBM は *IDH*-wildtype に相当する。図 1 に形態所見のみで診断が行われていた WHO2007 分類と統合診断が導入された 2016 分類を示しているが、2016 分類では、GBM が *IDH* 変異の有無で分けられていることに繋がる。

2013 年には小児に発生する脳幹部腫瘍にクロマチン関連遺伝子である *H3F3A* の 27 番目と 34 番目のコドンに特異的な変異が報告された<sup>4)</sup>。これらの変異はそれぞれ、K27M, G34R/V 変異であり、ホットスポット変異である。この変異が認められた場合は予後不良で、組織所見よりも有意な予後規定因子であることが明らかにされている。

## 2. WHO2016 新分類 (改訂 4 版) : 統合診断の採用

前述した分子診断の有用性から WHO は形態診断に基づいて行われていた従来からの診断 (2007 分類) から、形態診断と分子診断を組み合わせた統合診断 (2016 分類) に舵を切った。特に *IDH* 遺伝子変異, *H3F3A* 遺伝子変異, 染色体 1p/19q の共欠失の有無は診断に必須の検査となった<sup>5)</sup>。これは診断を下す病理医にとっても、治療を行う脳神経外科医にとってもパラダイムシフトであった。つまり、形態診断だけでは診断を下せず、分子診断の結果がないと、NOS (not otherwise specified) をつけて、不十分な診断名であることを表記することが必要となった。また逆に言うと、形態診断名が分子診断の結果で覆されることが起こるようになった。図 1 に 2016 分類の診断名を示すが、いくつかの診断名に遺伝子変異が併記されているのが分かる。

## 3. WHO2016 新分類以降の流れ

WHO2016 新分類以降、分子診断に基づく診断が行われて、様々な問題点が明らかとなった。またゲノム解析の結果、日々新しい知見が見つかり、次回の改訂を待たずに診断に重要な情報をアップデートしていく必要があった。そこで専門家グループは、定期的に WHO2016 分類の修正版を c-IMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy) という形で定期的に発表し、次回の診断改訂につなげる方針とした。これまでに c-IMPACT-NOW は 1-7 が報告されており<sup>6)-14)</sup>、その知見が実際に 2021 新分類に取り入れられることになった。

## 4. WHO2021 新分類 (5 版)

昨年末に公開された分類であり、前述した c-IMPACT の所見を取り入れ、分子診断の所見に基づいてさらに下記のように更に細分化された<sup>15)</sup>。

- ① glioma を diffuse タイプと circumscribed タイプに分類
- ② diffuse タイプを成人型と小児型に分類
- ③ 成人型の diffuse タイプの glioma を *IDH* 遺伝子変異を基に以下の 3 型のみ分類  
Astrocytoma, *IDH*-mutant  
Oligodendroglioma, *IDH*-mutant and 1p/19q codeleted  
Glioblastoma, *IDH*-wildtype
- ④ astrocytoma に関しては、これまで悪性度にしたがってびまん性 (grade II), 退形成 (grade III) という形容詞を付けていたが、最後に grade を付与するのみ
- ⑤ 小児型は low grade と high grade に分類

## 2007 (4th edition)

- **Astrocytic tumours**  
Pilocytic astrocytoma  
Piloxyoid astrocytoma  
Pleomorphic xanthoastrocytoma  
Diffuse astrocytoma  
Anaplastic astrocytoma  
Glioblastoma  
Giant cell glioblastoma  
Gliosarcoma  
Gliomatosis cerebri
- **Oligodendroglial tumours**  
Oligodendrogloma  
Anaplastic oligodendrogloma  
Oligoastrocytoma  
Anaplastic oligoastrocytoma

## 2016 (revised 4th edition)

- **Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours**  
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant  
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant  
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype  
Diffuse astrocytoma, NOS  
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant  
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype  
Anaplastic astrocytoma, NOS  
Glioblastoma, IDH-wildtype  
Giant cell glioblastoma  
Gliosarcoma  
Epithelioid glioblastoma  
Glioblastoma, IDH-mutant  
Glioblastoma, NOS  
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant  
Oligodendrogloma,  
IDH-mutant and 1p/19q-codeleted  
Oligodendrogloma, NOS  
Anaplastic oligodendrogloma,  
IDH-mutant and 1p/19q-codeleted  
Anaplastic oligodendrogloma, NOS  
Oligoastrocytoma, NOS  
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS
- **Other astrocytic tumours**  
Pilocytic astrocytoma  
Piloxyoid astrocytoma  
Subependymal giant cell astrocytoma  
Pleomorphic xanthoastrocytoma  
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma

## 2021 (5th edition)

- **Adult-type diffuse gliomas**  
Astrocytoma, IDH-mutant  
Oligodendrogloma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted  
Glioblastoma, IDH-wildtype
- **Paediatric-type diffuse low-grade gliomas**  
Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered  
Angiocentric glioma  
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumour of the young  
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered
- **Paediatric-type diffuse high-grade gliomas**  
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered  
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant  
Diffuse paediatric-type high-grade glioma,  
H3-wildtype and IDH-wildtype  
Infant-type hemispheric glioma
- **Circumscribed astrocytic gliomas**  
Pilocytic astrocytoma  
High-grade astrocytoma with piloid features  
Pleomorphic xanthoastrocytoma  
Subependymal giant cell astrocytoma  
Chordoid glioma  
Astroblastoma, MN1-altered

図 1 Glioma の WHO2007 分類, 2016 分類, 2021 分類の比較

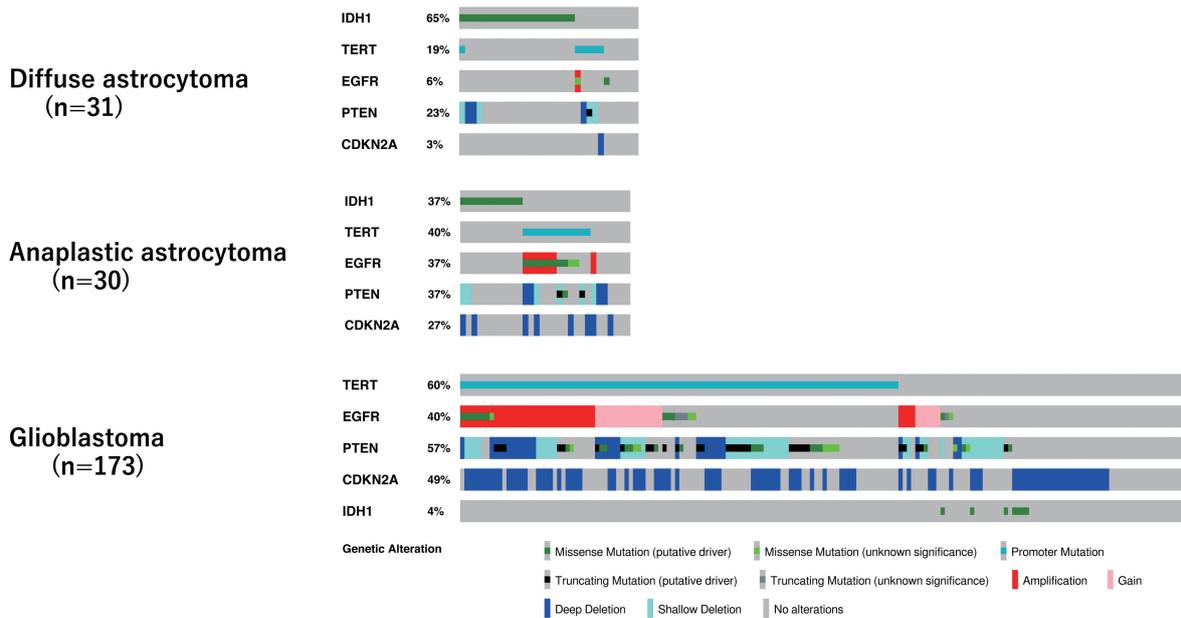


図 2 カスタムメイドのオンコパネルを用いた解析の自験例

- ⑥ 小児型の low grade は、MYB, MYBL1 遺伝子経路、MAPK 経路など遺伝子が活性化されているタイプごとに分類
- ⑦ 小児型の high grade は H3F3A の K27M 変異以外に G34 変異の診断項目が新設

今回の新分類では、いくつかの大きな変更点がある。1つ目は、*IDH* 野生型は glioblastoma に限定され、*IDH* 野生型の astrocytoma の範疇は削除された。つまり、*IDH* 野生型の glioma の場合、小児 glioma に特徴的な遺伝子変異が認められなければ、glioblastoma と診断されることになる。また、*IDH* 野生型の glioma で、形態学的には low grade の所見しか有していない場合でも、glioblastoma に特徴的な遺伝子変異である、*EGFR* の増幅、*TERT* プロモーター変異、染色体 7 番の増幅または 10 番の欠失、のいずれか一つの所見を有する場合は、glioblastoma と診断されることになった。また、secondary GBM に相当した *IDH* 変異の GBM の診断名は削除され、*IDH* 変異型の astrocytoma, grade 4 と診断される。*IDH* 変異型の astrocytoma は、最後に grade を付与することになったが、微小血管増殖や壊死などの高悪性度を示す所見がなくとも、*CDKN2A/B* の homozygous deletion の所見があれば grade 4 と診断されるようになった。逆に言うと、*IDH* 変異型の astrocytoma の grade 診断には、*CDKN2A/B* の homozygous deletion の有無を調べる必要がある。

### 5. 自験例の解析結果と WHO2021 新分類の問題点

2016 年分類が出版され、glioma の統合診断が必要になったため、glioma の統合診断に必要なドライバー遺伝子を含む 48 遺伝子を採用して、カスタム遺伝子パネル検査を前任地である鹿児島大学で病理学教室との共同で開発した<sup>16)</sup>。この遺伝子パネルでは、*IDH1/2*, *ATRX*, *EGFR*, *H3F3A*, *TERT*, *RBI*, *TP53*, *PDGFRA*, *H3F3A*, *PTEN* などを含む 27 遺伝子と 1p/19q codeletion を検出するための chromosome 1, 19 上の 24 遺伝子から構成されており、48 遺伝子の全エクソン領域の 99.95% をカバーするように設計した（その後 50 遺伝子に変更）。次世代シーケンサー（イルミナ社、MiSeq）を使用して、48 遺伝子の変異を検出するとともに、分子バーコード法を用いてコピー数変異を検出できるため、染色体 1p/19q の共欠失も検出することができる。解析結果の一部を図 2 に示すが、2016 年分類で診断された diffuse astrocytoma 31 例、anaplastic astrocytoma 30 例、glioblastoma 173 例の解析結果である。2021 年度分類で

の統合診断に必要な, *IDH1/2* 変異, *CDKN2A/B* の homozygous deletion, 染色体7番の増幅または10番の欠失を評価するために, それぞれの領域に存在する *EGFR*, *PTEN* の変異を評価した. Diffuse astrocytoma と anaplastic astrocytoma の解析例では, *IDH1* 変異はそれぞれ, 65%, 37%であった. *IDH* 野生型で, 他の遺伝子変異所見から glioblastoma に分類される症例を除くと, それぞれ15%, 10%程度は, 2021年度分類で分類不能となってしまふ. これらの症例をどのように分類すべきかは今後の課題である.

### おわりに

最近10年程度で脳腫瘍の分子解析と診断基準は大きく様変わりした. 今回は髄芽腫や上衣腫については解説しなかったが, これらの腫瘍についても, 分子分類に基づいた診断基準となっている. 臨床試験も分子分類に基づいて, 治療強度を変える臨床試験が開始されている. 分子診断が積極的に取り入れられてきた理由は, 形態所見よりも遺伝子変異が腫瘍の biology を規定するからである. 脳腫瘍の遺伝子解析の分野では現時点でも新たな知見が報告されており, 日進月歩である. 前述したように2021新分類では, 解決すべき問題点も残されており, 今後の研究成果が待たれる. また, これらの分子診断に関しては, どのような手法で行うのか規定されておらず, 診断医に任されている. しかも, すべての分子解析を行うにはそれなりの解析機器が揃っていないと不可能であり, 臨床の現場では大きな混乱が予想される. さらに, これらの分子診断は保険収載されておらず, 解析費用の負担をどうするか, 実臨床では大きな問題点が残されている.

### 参 考 文 献

- 1) Yoshimoto K, Iwaki T, Inamura T, Fukui M, Tahira T and Hayashi K : Multiplexed analysis of post-PCR fluorescence-labeled microsatellite alleles and statistical evaluation of their imbalance in brain tumors. Japanese J Cancer Res. 93 : 284-290, 2002.
- 2) Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg R, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE and Kinzler KW : An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science. 321 : 1807-1812, 2008.
- 3) Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B and Bigner DD : IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas . N Engl J Med. 360 : 765-773, 2009.
- 4) Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu XY, Jones DT, Pfaff E, Jacob K, Sturm D, Fontebasso AM, Quang DA, Tönjes M, Hovestadt V, Albrecht S, Kool M, Nantel A, Konermann C, Lindroth A, Jäger N, Rausch T, Ryzhova M, Korbel JO, Hielscher T, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Ebinger M, Schuhmann MU, Scheurlen W, Pekrun A, Frühwald MC, Roggendorf W, Kramm C, Dürken M, Atkinson J, Lepage P, Montpetit A, Zakrzewska M, Zakrzewski K, Liberski PP, Dong Z, Siegel P, Kulozik AE, Zapatka M, Guha A, Malkin D, Felsberg J, Reifenberger G, von Deimling A, Ichimura K, Collins VP, Witt H, Milde T, Witt O, Zhang C, Castelo-Branco P, Lichter P, Faury D, Tabori U, Plass C, Majewski J, Pfister SM and Jabado N : Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. Nature. 482 : 226-231, 2012.
- 5) Louis DN, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, Perry A, Reifenberger G and von DA : No Title WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th Edition). International Agency for Research on Cancer, 2007.
- 6) Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, Wesseling P, Batchelor TT, Gregory Cairncross J, Pfister SM, Rutkowski S, Weller M, Wick W and von Deimling A : cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy) : a new initiative in advancing nervous system tumor classification. Brain Pathol. 27 : 851-852, 2017.
- 7) Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, Capper D, Figarella-Branger D, Lopes MB, Wick W and van den Bent M : cIMPACT-NOW update 1 : Not Otherwise Specified (NOS) and Not

- Elsewhere Classified (NEC). Acta Neuropathol. 135 : 481-484, 2018
- 8) Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, Batchelor TT, Cairncross JG, van den Bent M, Wick W and Wesseling P : cIMPACT-NOW update 2 : diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. Acta Neuropathol. 135 : 639-642, 2018.
  - 9) Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Reifenberger G, Stupp R, von Deimling A and Weller M : cIMPACT-NOW update 3 : recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV.” Acta Neuropathol.136 : 805-810, 2018.
  - 10) Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G and Louis DN : cIMPACT-NOW update 4 : diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF V600E mutation. Acta Neuropathol.137 : 683-687, 2019.
  - 11) Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, von Deimling A and Wesseling P : cIMPACT-NOW : a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. Brain Pathol. 29 : 469-472, 2019.
  - 12) Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, Holland EC, Jenkins R, Kleinschmidt-DeMasters B, Komori T, Kros JM, Louis DN, McLean C, Perry A, Reifenberger G, Sarkar C, Stupp R, van den Bent MJ, von Deimling A and Weller M : cIMPACT-NOW update 5 : recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. Acta Neuropathol. 139 : 603-608, 2020.
  - 13) Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fouladi M, Fuller GN, Giannini C, Haberler C, Hawkins C, Komori T, Kros JM, Ng HK, Orr BA, Park SH, Paulus W, Perry A, Pietsch T, Reifenberger G, Rosenblum M, Rous B, Sahm F, Sarkar C, Solomon DA, Tabori U, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M, White VA and Ellison DW : cIMPACT-NOW update 6 : new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. Brain Pathol. 30 : 844-856, 2020.
  - 14) Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, Hawkins C, Merchant TE, Pajtler K, Venneti S and Louis DN : cIMPACT-NOW update 7 : advancing the molecular classification of ependymal tumors. Brain Pathol. 30 : 863-866, 2020.
  - 15) WHO classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France) : International Agency for Research on Cancer ; 2021 (WHO Classification of tumours series, 5th ed. ; vol.6) <https://publications.iarc.fr/601>.
  - 16) Higa N, Akahane T, Yokoyama S, Yonezawa H, Uchida H, Takajo T, Kirishima M, Hamada T, Matsuo K, Fujio S, Hanada T, Hosoyama H, Yonenaga M, Sakamoto A, Hiraki T, Tanimoto A and Yoshimoto K : A tailored next-generation sequencing panel identified distinct subtypes of wildtype IDH and TERT promoter glioblastomas. Cancer Sci. 111 : 3902-3911, 2020.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している。)

#### 著者プロフィール

吉本 幸司 (よしもとこうじ)

九州大学教授 (大学院医学研究院脳神経外科)。医学博士

- ◆**略歴** 1969年鹿児島県に生まれる。1995年九州大学医学部卒業、同年脳神経外科教室に入局。2002年同大学院医学系研究科博士課程終了。2004~2006年カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 博士研究員。2007年九州大学助教。2009年同講師。2017年同准教授。2018年4月鹿児島大学大学院歯学総合研究科脳神経外科教授。2021年7月より現職 (2022年3月まで鹿児島大学教授兼任)。
- ◆**研究テーマ** 悪性脳腫瘍の遺伝子解析と分子メカニズムの解明, 新規治療法の開発  
脳腫瘍に対する低侵襲手術の開発 (内視鏡手術, 頭蓋底手術)
- ◆**抱負** 最先端でベストな医療を提供し, 次世代を牽引する academic neurosurgeon を育てる。

## Molecular Diagnosis of Brain Tumors and the 2021 WHO Classification

Koji YOSHIMOTO

*Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

### Abstract

The diagnosis of brain tumors has been historically made based on the tumor origin and histopathological features. The recent advance of molecular analysis of brain tumors has identified characteristic genetic alterations. Some of these alterations better determines biological features of tumors than histological diagnosis. Therefore, integrated diagnosis with histology and molecular data was introduced in 2016 WHO classification, which means that the diagnosis of the brain tumors cannot be possible without molecular diagnosis. The mutation of *IDH* and *H3F3A*, and chromosome 1p/19q deletion need to be determined for the integrated diagnosis. After 2016 classification, new molecular findings have been identified, and new diagnostic criteria with molecular data have been proposed. In this review, I will briefly review the history of the molecular diagnosis of glioma, and summarize general changes in the 2021 WHO new classification.

**Key Words** : glioma, molecular diagnosis, 2021 WHO classification, IDH