

## 病理学総論過去問解答例

平成 14 年

担当：本西

問1 以下の項目について述べよ。

- 1) 癌の組織型
- 2) 癌のひろがり
- 3) ヒト腫瘍ウイルス

### 【解答例】

1) 癌腫は上皮細胞由来の悪性腫瘍であるが、その組織形態によっていくつかに分類される。扁平上皮由来の癌腫や扁平上皮様の癌腫を扁平上皮癌といい、層状の形態を示し、表層には角化が見られることが多い。発生する主な臓器は皮膚や食道である。気管支や子宮頸部では扁平上皮化生が生じるが、この部分にも扁平上皮癌が発生しうる。腺上皮由来の癌腫を腺癌といい、さらに細かく管腔状、乳頭状、ふるい状などに分けられる。このほかに腺管構造を示さないものや、粘液産生の著しいものもある。消化管、肺の末梢部、前立腺、甲状腺、腎臓、肝臓などで起こりやすい。膀胱や尿管の上皮は移行上皮であるが、これらの泌尿器系臓器では主に移行上皮癌が生じる。副鼻腔でも移行上皮癌が起こりうる。

2) 癌を含めて、悪性腫瘍は浸潤性増殖を示す。すなわち、元の腫瘍塊から分離し、周辺組織へ潜り込んでさらに分裂を続ける。こうして新しい腫瘍塊が形成され、癌は広がっていく。また、悪性腫瘍は原発巣から離れた遠隔組織に二次的に発生することがあり、これを転移という。転移には血行性転移、リンパ行性転移、播種がある。血行性転移は門脈系の血流が集まる肝臓や、大静脈からの血液が流れ込む肺で起こりやすい。リンパ行性転移は原発巣の近傍のリンパ節へ転移し、最終的には胸管を經由して血管に入り込む場合が多い。播種では、消化管のような腹部臓器から腹腔内へ転移するものや、肺から胸腔内へ転移するものがよく見られる。このように転移を起こすことで、癌は広範に広がることになる。悪性腫瘍の転移には臓器選択性がしばしば見られ、解剖学的局在や脈管系の構成だけで転移巣の広がりが説明できるとは限らない。

3) 発癌性を有するウイルスは、増殖が緩徐で細胞破壊の程度が低い、無症候キャリアが多い、浅在感染性で潜伏期が長いなどの特徴がある。腫瘍ウイルスの感染は発癌のリスクを上げるが、感染が発癌に直結するわけではなく、癌化には他の変異などが必要とされる。感染経路は輸血、唾液、精液、母乳を介する場合や、母から子への垂直感染などがある。主要なヒト腫瘍ウイルスとして次の5つが挙げられる。

ヒトパピローマウイルス (HPV): 子宮頸癌のほか、肛門周囲癌、陰茎癌、口腔癌などの原因になる。16 型、18 型が特に重要で、浸潤性扁平上皮癌やその前駆病変と考えられている高度異形成、上皮内癌において高頻度に認められる。p53 タンパクを抑制する E6、pRb を抑制する E7 が発癌に関与する。

Epstein-Barr ウイルス (EBV): アフリカの一部の風土病である Burkitt リンパ腫を始め、免疫低下状態での B 細胞リンパ腫、Hodgkin 病、鼻咽頭癌、胃癌などを起こしうる。Burkitt リンパ腫では、t(8;14) による myc の活性化が発癌に関与している。

B型肝炎ウイルス（HBV）：損傷と修復を繰り返す慢性の肝炎が肝硬変に発展し、肝臓癌を起こしやすい状態を作る。また、Xタンパクがいくつかの癌遺伝子の転写を活性化する。

C型肝炎ウイルス（HCV）：HBVの場合同様、慢性肝炎、肝硬変が悪化すると肝臓癌をきたす。肝臓癌でHBV（1割）より高頻度（8割）に見出されているが、発癌メカニズムはあまりわかっていない。

ヒトT細胞性白血病ウイルス 型（HTLV1）：成人T細胞性白血病（ATL）やHAM（HTLV-1-associated myelopathy）という神経疾患を起こす。日本の九州やカリブ海沿岸などに多い。tax 遺伝子により IL-2 やその受容体、GM-CSF を増加させ、T細胞のポリクローナルな増殖を起こす。

### 【補足・コメント】

1) 授業では扱いませんでしたが、扁平上皮癌・腺癌・移行上皮癌の2つ以上が混在する場合があります。それと、授業では癌＝癌腫と言っていた気がするし、そう書いてある本もあるので、ここでは癌腫のみについて書きました。たぶんこれで減点はないと思われませんが、ロビンスや標準病理には癌＝悪性腫瘍と書いてあるので、肉腫（非上皮性の悪性腫瘍）についても書くべきかもしれません。その場合は、脂肪肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、骨肉腫なんかをあげておけばよいでしょう。組織型については、標準病理の記述が詳しく、わかりやすいです。

2) 宮園先生が、浸潤と転移について書けばよいと授業でおっしゃっていましたよね。どの程度まで書くかは時間にもよりますが、余裕があれば、宮園先生の最後の授業で説明のあった転移のプロセスについて書いたりしてもよいでしょう。

3) 詳しく書きすぎました。大問ひとつで出たらこれくらい書きましょう。今回のような場合は各ウイルスについてメジャーな癌をひとつずつ挙げて、発癌メカニズムを軽く書き添える程度でよいと思います。全然解答例にならなくてすいません（汗）なお、HPVのところの上皮内癌とは、著名な異形成が上皮の全層に及んだもので、癌が浸潤を開始する前の段階ということです。

問2 以下の項目について述べよ。

1) 以下の語を使い、老化について説明せよ。

細胞死、老化のモデル、生活習慣病、粥状硬化、痴呆

2) 細胞内小器官の異常と疾患の関連について（一例をあげ説明）

### 【解答例】

1) 老化とは、細胞レベルで言えば細胞死、あるいは損傷に対する抵抗性の低下による。細胞老化のメカニズムとしては、エラー蓄積説とプログラム説が提唱されている。前者は、フリーラジカルなどによるDNA・タンパク質の障害や、DNA複製時のエラーのうち適切な修復を受けなかったものが蓄積して細胞が老化するという説である。一方、プログラム説とは老化という現象がもともと遺伝子に組み込まれているとする説で、具体的にはDNA末端に存在するテロメアの連続的短縮を細胞老化の主要因としている。個体レベルの老化は、細胞老化に基づく全身の組織・器官の機能低下によると考えられる。老化に付随した特徴的な生体の変化や疾患がいくつかあるが、それらは老化によって必然的に現れるもの（age determined）と、老化に関連性を持つが予防可能なもの（age related）に分けて考えることができる。age determined な変化としては皮膚や筋骨格系などに見られる萎縮現象、リポフスチンの蓄積などが挙

げられ、age related のものには大動脈の粥状硬化、アルツハイマー型痴呆、癌、白内障、骨粗鬆症などを挙げることができる。糖尿病や高血圧、高脂血症などのいわゆる生活習慣病も老化に付随して起こりやすくなるが、これらは粥状硬化を誘発する主要な危険因子でもある。

老化のモデルとしてはウェルナー症候群（成人早老症）が挙げられ、若年において白髪、皮膚・筋・骨の萎縮、白内障などの特徴的な変化・病変が見られる。ウェルナー症候群は常染色体劣性遺伝病であり、原因遺伝子の産物である DNA ヘリカーゼの異常が原因であるが、これは DNA ヘリカーゼが DNA の安定化に関与しているためと考えられる。また、Klotho 遺伝子に異常を持つ Klotho マウスでは、分泌タンパクの異常により老化が促進されている。

2) エネルギー生産の場であるミトコンドリアは独自の DNA (ミトコンドリア DNA: mtDNA) を持っており、これに変異や欠失などの異常があると、多くのエネルギーを必要とする中枢神経、心筋、骨格筋などに病変が生じうる。例えば、慢性進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive external ophthalmoplasia: CPEO) の患者では mtDNA の欠失が見られる。欠失の長さや部位は様々である。主症状は眼瞼下垂、外眼筋麻痺であるが、経過とともに易疲労性、筋力低下、筋萎縮などをきたす。外眼筋麻痺、網膜色素変性、心筋伝導障害の 3 徴を備えたものは、特に Kearns-Sayre (カーンズ-セイヤー) 症候群と呼ばれる。

別解)

ライソソーム内の酵素が欠損すると、基質の分解が不完全となり、代謝中間体がライソソーム内に蓄積してライソソーム蓄積病をきたすことがある。例として、Pompe (ポンペ) 病が挙げられる。この疾患では、ライソソーム内の酸マルターゼ (酸性 - グルコシダーゼ) の欠損によりグリコ - ゲンの過剰蓄積が起こっている。心筋、肝臓、骨格筋を始めとしてあらゆる器官にグリコ - ゲン沈着を生じる。この結果、心肥大や筋緊張低下などをきたす。常染色体劣性遺伝病である。

### 【補足・コメント】

1) 深山先生の授業内容をまとめてみました。(教科書にはあまり載ってません。) 2 つの説については、衛生のフリージカルのところでもちらっと出てきましたね。2 つの説のどちらかが正しいとか間違っているとかそういうことではなく、両者が相互にからみあって老化が起こると考えるべきでしょう。キーワードがなかったので書きませんでした。臓器レベルの老化 (例えば心肥大など) について触れてもよいと思います。

2) 他の例として MELAS、Gauche 病などを挙げてもよいと思います。細かい話なので解答では省きましたが、受精卵は母からのミトコンドリアのみを受け継ぐため、ミトコンドリア異常症は原則として母性遺伝を示します。ただし、CPEO は例外で、患者の大部分は孤発例です。CPEO の症例では mtDNA の障害がかなり重篤です。卵細胞形成時にそういった重篤な障害のあるミトコンドリアが分配された細胞は、正常な卵子として残らないそうです。また、ミトコンドリアが卵細胞のみに由来するのは、精子由来のミトコンドリアは何らかの機序で排除されるからだそうです。ラングマンによれば、精子は頭部も尾部も卵細胞内に入るが、尾部は切り離されて退化するとのこと。 (ミトコンドリアは頭部と尾部の間の中間体という部分に存在しますが、この場合は尾部と一緒に切り離されて消失すると考えてよいでしょう。)

問3

1) 以下のうち5年生存率が50%をこえる非難治性がんを3つ選び、 をつけよ。

ア 膵臓がん    イ 肝臓がん    ウ 乳がん    エ 白血病    オ 子宮頸がん  
カ 肺がん    キ 食道がん

2) 以下の癌の発症にもっとも密接に関わる癌遺伝子もしくは癌抑制遺伝子を下の枠内のア～クから  
選び右の( )内に記せ。

1. 多発性内分泌腺腫症 (MEN)    型
2. 家族性大腸腺腫症 (家族性腺腫性結腸ポリポーシス、FAP)
3. 遺伝性非ポリポーシス性大腸癌 (HNPCC)
4. 慢性骨髄性白血病 (CML)
5. von Hippel Lindau 症候群

ア abl、    イ APC、    ウ BRCA1、    エ ミスマッチ修復遺伝子 (hMSH2、hMLH1 など)  
オ myc、    カ ras、    キ Ret、    ク VHL

3) 急性骨髄性白血病ではどのような臨床症状がみられるか。簡単に述べよ。

【解答】

1)ウ、エ、オ

2)1 - キ、2 - イ、3 - エ、4 - ア、5 - ク

3)AML (急性骨髄性白血病)では、骨髄細胞が白血化しある段階で分化が停止する。よって、赤血球の減少による易疲労性、成熟白血球の減少による易感染性、血小板の減少による出血傾向が起こる。消化管での出血や脳出血は重篤な病態につながる。また、幼若白血球が増加し種々の臓器へ浸潤するため、リンパ節・脾臓・肝臓の腫大が見られる。特に子供では中枢神経系への浸潤により頭痛、嘔吐、神経麻痺などの症状が出現する。AMLはFAB分類でM0からM7に分類されているが、M3(急性前骨髄性白血病)ではt(15;17)によりPML-RARの融合遺伝子が生じ、細胞分化に異常が起きている。細胞内に現れるアウエル小体は血液凝固作用を持つと考えられており、これによってDIC(播種性血管内凝固)を起こすことがあるので注意しなければならない。

【補足・コメント】

1)宮園先生の1/29のレジュメの通りです。

2)授業で出てきた基本的なものばかりですね。マイナーなものについて一応説明しておく、BRCA1は増殖阻害因子をコードする遺伝子で、BRCA2とともに家族性乳癌で変異が高頻度に見られる癌抑制遺伝子です。非遺伝性でもメチル化が見られるらしいです。von Hippel Lindau 症候群は中枢神経系と網膜の血管芽細胞腫を特徴とし、腎細胞癌を併発するそうです。遺伝子は頭文字をとったVHLなので覚えやすいですね。

3)臨床症状ということなので、RARとかはいらないかもしれませんが。ただ、DICについては授業でかなり強調されていたので、一応M3についても書いておいた方が無難かと思われます。

#### 問 4

1) 網膜芽細胞腫の原因となる癌抑制遺伝子の名称を記せ。

2) この癌抑制遺伝子の機能として、以下のうち正しいものを一つ選び をつけよ。

ア) この癌抑制遺伝子の産物は、増殖因子の受容体の機能を調節する働きをもち、その欠失により増殖因子が常に作用しているのと同じ現象が見られる。

イ) この癌抑制遺伝子の産物は、細胞の接着を調節する働きをもち、がん細胞の浸潤・転移に関わっている。

ウ) この癌抑制遺伝子の産物は、増殖抑制因子の受容体として働き、その変異により細胞の異常な増殖がおこる。

エ) 細胞周期の進行によってこの癌抑制遺伝子の産物がリン酸化されると、細胞の複製を調節する転写因子と結合しなくなり、その結果 DNA の合成が進行する。

オ) この癌抑制遺伝子の産物は、DNA の複製のさいの DNA の異常を修復する働きをもち、その欠失により他の細胞増殖に関わる遺伝子に異常を引き起こす。

3) この癌抑制遺伝子が網膜芽細胞腫を引き起こす機序として two-hit theory が知られている。two-hit theory について簡単に説明せよ。

#### 【解答】

1) Rb

2) エ

3) two-hit theory とは、2 つの正常対立遺伝子の突然変異 (=hit) がその遺伝子の異常に必要であるとする説である。癌抑制遺伝子は機能の喪失により癌を起こすので、通常 2 つの突然変異が必要となる。Rb 遺伝子も例外ではなく、2 つの Rb 遺伝子の不活化が網膜芽細胞腫を引き起こすと考えられる。この説は、網膜芽細胞腫の家族型 (遺伝性) と散発型の違いをうまく説明することができる。散発性発生例では、同一の細胞に 2 回の突然変異が起こらなければならないのに対して、家族発生例ではもともと片方の Rb 遺伝子に異常があり、1 回の突然変異によって網膜芽細胞腫を生じうる。よって、家族型は 4~5 歳のような小さい子に起こりやすく、両側性にも生じることがあり、他の癌を併発しやすいのに対して、散発型ではほとんどが片眼性であり、他の癌の併発は稀である。このような、two-hit theory は他の多くの癌抑制遺伝子にもあてはまる。

#### 【補足・コメント】

1) retinoblastoma です。これは下駄みたいなものですね。何点あるのか知りませんが。

2) pRb は DNA 複製に必要な転写因子である E2F と結合しその機能を抑制していますが、増殖因子などの刺激により作られたサイクリン CDK (サイクリン依存性キナーゼ) 複合体によってリン酸化されると E2F の抑制能を失い、細胞周期が G1 期から S 期へ進んで細胞増殖が起こります。

3) 小さい子と書いてあるのは、Rb は散発型・家族型ともに小児に起こりやすいからです。この説の提唱者である Knudson はノーベル賞をもらえるんじゃないかって言われているらしいです。