

以下の問題と解答は M2HP にもアップされていますが、不備のあるところを補いつつ、なるべく今年の授業に即した形で作り直してみました。

< 年度不明：本試 >

配点があっているかどうかは知りません。宮園先生は出題していないようなので 3 年前くらいのものでしょうか。この年は追試があったみたいですが、全くといっていいほど本試と同じ問題なので割愛します。

1 . 以下の項目について述べよ

1)腫瘍の定義 (5 点) 2)腫瘍の分類 (10 点) 3)ヒト腫瘍ウイルス (10 点)

【解答例】

1)腫瘍とは、正常の増殖抑制機構に対する反応が欠如しているため、自律的に過剰な増殖を続ける組織の集塊であり、周囲の健全組織との調和をとることができない細胞群である。腫瘍は通常単一の細胞が増殖してできる。(モノクロナールである。)寄生性で、栄養と血液供給を完全に宿主に依存しており、体に不必要である。腫瘍は不死化していて、無限増殖能を獲得しており、足場依存性を喪失している。様々な程度の脱分化や異分化を示す。

2)腫瘍は予後が良いか悪いかで良性腫瘍と悪性腫瘍に分けることができる。両者は退形成や増殖速度の違いを示すが、最も重要な相違点は浸潤性と転移性である。浸潤と転移は、腫瘍が悪性であることを示す最大の特徴であり、正にこの性質が予後を不良にしている原因である。腫瘍は組織型によっても分類される。悪性腫瘍であれば、上皮性の癌腫と非上皮性の肉腫に分けられ、良性腫瘍も上皮性と非上皮性とに分けられる。上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍はその組織形態によってさらに細かく分類される。このほか、特に悪性腫瘍では肺癌・胃癌・子宮頸癌などのように、発生した臓器や部位による分類が一般的によくなされる。

3)平成 14 年問 1 の 3 を参照してください。

【補足・コメント】

1)定義ということなのでもう少し compact に書いたほうがよいかもしれませんが、深山先生が授業で言ったことをだいたいまとめてみました。

2)予後の悪い良性腫瘍もあるので、浸潤・転移能力を持つものが悪性腫瘍という理解の方がよいと個人的には思います。境界病変や混合腫瘍の存在を考えれば、明確な分類は難しいと言えるでしょう。

2 . 以下の項目について述べよ

1)アルツハイマー型痴呆について (10 点) 2)粥状動脈硬化について (15 点)

【解答例】

1)アルツハイマー型痴呆は高齢者の痴呆の中で最も多いものであり、加齢とともにその頻度が増加する。肉眼的所見としては、前頭葉・側頭葉を中心とした著しい脳回の萎縮が見られ、脳溝が拡大する。これは、脳の白質で起こる融解壊死が主な原因で、断面では脳室の著名な拡大が認められる。組織学的変化として、老人斑や神経原線維変化が正常よりも多数見られるようになる。老人斑は中心部に アミロイドからなるアミロイド芯を有しており、この点から言えばアルツハイマー病はアミロイドーシスのひとつである。近年の研究では、アポ E タンパクとの関連も示唆されてきている。

2)粥状動脈硬化とは大動脈やその分枝に起こる動脈硬化で、動脈硬化症の大半を占める。冠状動脈や脳動脈でこれが起こると、心筋梗塞や脳梗塞といった重篤な疾患につながる。高脂血症・高血圧・高血糖・肥満は動脈硬化のリスクを高める代表的な後天性危険因子で、まとめて死の四重奏と呼ばれている。家族性高脂血症のような先天的な要因もある。また、高齢者に多く、閉経前の女性では少ないという特徴がある。

粥状動脈硬化の発生メカニズムとして、response to injury 説がある。この説によれば、まず、血管内皮細胞の損傷に対する反応として血小板や単球の接着が起こり、単球は内皮細胞下へ遊走してマクロファージとなる。血小板やマクロファージは PDGF を放出し、中膜の平滑筋が増殖して内膜へ移動してくる。同時に、マクロファージはスカベンジャー受容体によって酸化変性した LDL を貪食するが、脂質代謝能が不十分なためにコレステロールが蓄積し、泡沫細胞となる。これに対し、response to retention 説では、まず何らかの要因で単球が血管内皮に接着し、そこに酸化 LDL があれば単球が遊走してこれを貪食し、泡沫化が起こるとする。いずれにせよ、酸化 LDL は単球に対する走化性があり、さらに多くの泡沫細胞が蓄積していくことで、肉眼的に脂肪線条として見えるようになる。これが進展すると脂質のさらなる沈着や内弾性板・中膜の破壊、細胞外マトリクスの沈着などが起こってくる。そして、ついには、多数の泡沫細胞や平滑筋細胞、結晶化したコレステロール、結合組織繊維などを含む粥腫(アテローマ)が生じることになる。アテローマは黄色い斑状の硬い隆起で、この部位における石灰化、潰瘍化、血栓形成、出血などを複合病変と呼ぶ。これらは血管が完全閉塞する原因となるため、冠状動脈や脳動脈の粥状硬化の際には特に重篤な影響を与える。

【補足・コメント】

- 1)アルツハイマーについてまとめた説明はなされなかったと思いますが、スライドなんかでもちらほらと出てきたので一応おさえておくとよいでしょう。ミクロの方は老人斑くらいを書いておけばまあよいと思います。
- 2)うまくまとめられませんでした。書いておけばよいと思います。細かい発生機序はまだはっきりわかっていないので、おおまかな流れを把握しておけばよいと思います。なお、深山先生は死の四重奏のひとつとして肥満を挙げていましたが、喫煙の間違いかも知れません。ロビンスでは他の3つに加えて喫煙が主要な危険因子と書いてあります。肥満はむしろ、NIDDM のリスクを高める因子として重要です。まあこの NIDDM が粥状硬化を合併しやすいのは確かなんですが。

3 . 次の問に答えよ

- A)血栓の時間的経過による形態学的変化を述べよ (8点)
- B)出血性梗塞と貧血性梗塞について述べよ (8点)
- C)アポトーシスと壊死について、形態学的相違を含めて述べよ (9点)

【解答例】

A)血栓は内皮細胞の傷害や粥状硬化などによる血流の変化、あるいは先天的な凝固系の亢進などによって形成される。形成された血栓のたどる運命として主に以下の4つの過程があげられる。

進展してさらに血小板やフィブリンを集積し、血管内腔を閉塞し、梗塞を起こす。

剥離して別の血管に運ばれ、塞栓症をきたす。

線溶系の機序あるいは人為的な治療により溶解する。

内皮細胞や平滑筋細胞、線維芽細胞が血栓内に侵入し、器質化が起こる。さらに、時間とともに、その中に新しい血管が作られ、血流が再開する。これは再疎通と呼ばれる。

B) 梗塞とは、主として動脈血供給が途絶えることによって生じる、組織または臓器内の限局性の虚血性壊死である。ほとんどの原因は血栓による塞栓症である。梗塞は出血量によって出血性と貧血性に大別される。前者は梗塞巣に出血を伴うもので、赤色梗塞とも呼ばれる。腸のように動脈吻合が多い臓器や、二重の血液供給を受けている肺（肺動脈と気管支動脈）、肝臓（門脈と肝動脈）のような臓器で起こりやすい。うっ血のあった組織で梗塞が起きた場合や、梗塞部に血流が回復した場合にも出血性梗塞が起こりうる。一方、貧血性梗塞は白色梗塞ともいい、出血量が少ない場合に起こる。すなわち、心臓、脾臓、腎臓などの充実性の臓器では、壊死の起こった部位に隣接する毛細血管からの出血量が少なく、白っぽい梗塞巣を生じる。

C) アポトーシスは、細胞の能動的なプログラム死である。細胞損傷や外因性シグナルで細胞死のスイッチが入り、細胞自身が持つ細胞死のシグナルカスケードが発動することで生じる。DNA はヌクレオソーム単位で切断され、核クロマチンの凝集と断片化がみられる。最終的にはアポトーシス小体と呼ばれる断片となり、貪食されるのに必要なリガンドを形成することで、マクロファージなどにより貪食される。ネクローシスと異なり、細胞膜の構造は保持され、細胞内の内容物は漏出しない。胸腺における自己反応性T細胞の除去など、生理的にも起こりうる。通常炎症は伴わない。壊死(ネクローシス)は不可逆的損傷によって起こる細胞死であるが、細胞死というよりある部分の組織全体が死ぬ組織死として起こる場合が多い。血栓塞栓などによる虚血時や、物理的な傷害が加わった場合などに見られる。細胞そのものや細胞内のミトコンドリア、小胞体などの各器官が腫脹し、細胞質のタンパクは変性する。ライソソームなどから消化酵素が漏出し、自己消化を起こすと同時に周りの細胞にも障害を与え、炎症の原因となる。タンパクの変性・凝固が主体となる場合は凝固壊死と呼ばれ、消化酵素による自己消化が主体となる場合は融解壊死と呼ばれる病態が生じる。

【補足・コメント】

A) シケプリっぽい解答になってしまいましたが、箇条書きの方がわかりやすいと思ったので。循環障害の中でも、血栓症、塞栓症、梗塞は特に重要なので、まとめておさえておきましょう。

B) 授業でははっきり説明されていなかったように思いますが、まあスライドでも何度か見た気がします。二重の血液供給を受けている臓器ではそもそも梗塞が起こりにくいのですが、それでも梗塞が起こった場合は出血性梗塞が生じると考えればよさそうです。なお、手や前腕も橈骨動脈・尺骨動脈の両方で栄養されていますよね。

C) これはおなじみの問題のようですが、きちんと書こうと思うとけっこう大変かもしれません。アポトーシスに関する遺伝子なんかはここではいらなないと思われませんが、書きたい人は書いて下さい。bax と bcl-2 とか。ちなみに一部の臓器でしか見られないようですが、脂肪壊死というものもあります。

4 . 以下の設問から、1.2.から 1つ、3.4.から 1つ選び答えよ

- 1) DMの病形分類、糖尿病の合併について説明しなさい
- 2) Ca代謝異常について、例を2つ以上あげて説明しなさい
- 3) 結核の組織病変を図示せよ
- 4) 炎症の4徴候をあげ、各々の病理組織学的説明を述べよ

【解答例】

1) 糖尿病は大きく Ⅰ型と Ⅱ型に分けられる。Ⅰ型糖尿病は IDDM (インスリン依存性糖尿病) と言われ、自己抗体の産生などにより膵島の β細胞が侵されることが原因で、島炎を伴い、インスリン分泌が著しく低下している。若年者に多いのが特徴で、インスリン製剤などの糖尿病薬の投与が必要である。Ⅱ型は NIDDM (インスリン非依存性糖尿病) ともいい、これは成人に多い。肥満や生活習慣とも関連がある多因子疾患であり、Ⅰ型より高頻度 (80~90%) に見られる。インスリン分泌障害だけではなく、筋細胞や脂肪細胞における GLUT 4 の産生・移動の低下など、インスリン耐性が原因と考えられている。膵島にはアミリンという一種のアミロイドの沈着が見られることがある。糖尿病が長く続くと、Ⅰ型、Ⅱ型を問わず、微小血管障害、網膜障害、腎障害、神経障害、動脈硬化などの合併症が生じる。発症機序としては、高度グリコシレーション最終産物 (advanced glycosylation end product : AGE) の生成が考えられている。グリコシレーションとは、グルコースが酵素の関与なしでタンパク質のアミノ基に化学的に結合することである。AGE は他のタンパクとの交差反応を起こすため、例えば LDL のタンパクを沈着させたりする。これは動脈硬化の頻度を上げる機序のひとつとして考えられている。また、血管内皮には様々な AGE の受容体があり、ここに AGE が結合すると、増殖因子の放出やマクロファージ、メサングウム細胞などの遊走、マクロファージからのサイトカインや成長因子の放出などが促進される。これらのことが、上記のような多様な合併症に関与していると思われる。

2) 癌患者において、腫瘍のホルモン産生により様々な病変をきたすことがあるが、これを腫瘍随伴症候群という。よく見られるもののひとつに高 Ca 血症がある。例えば、肺の扁平上皮癌では PTH 類似の PTHrP (上皮小体ホルモン関連タンパク質) が産生され、高 Ca 血症を引き起こす。腫瘍随伴症候群ではこのような異所性ホルモン産生が原因であることがしばしば見られる。高 Ca 血症は PTHrP だけではなく勿論 PTH そのものによっても起こる。原発性上皮小体機能亢進症では、上皮小体の腺腫や原発性過形成によって血中 PTH が上昇し、高 Ca 血症となる。上皮小体の悪性腫瘍が原因となるものは 1% 以下であり、良性腫瘍でも重篤な症状をきたす好例と言える。原発性上皮小体機能亢進症では骨吸収による骨痛や骨粗鬆症、腎障害や尿路結石といった臨床症状を見る。この疾患は MEN Ⅰ (多発性内分泌腫瘍症候群 Ⅰ型) の一要素をなすこともある。

3)結核菌の感染巣では慢性肉芽腫性炎症反応が生じ、典型的なものでは中心部が乾酪壊死に陥っている。炎症部位に集積したマクロファージが形態的に扁平上皮様の細胞に変化し、類上皮細胞となる。リンパ球と類上皮細胞の集積が肉芽腫形成を意味する。類上皮細胞はしばしば融合して多核巨細胞となるが、核が馬蹄形に並んでいるものは特にラングハンス巨細胞と呼ばれる。感作された T 細胞やマクロファージから分泌される物質によって肉芽腫の中心部では乾酪壊死が引き起こされると考えられており、軟結節が形成される。乾酪壊死を伴う肉芽腫性炎症巣の組織像を以下に図示する。

4)炎症の 4 徴候は以下の通り。

発赤：一過性の血管収縮に続いて細動脈ならびに毛細血管床が拡張する。結果として血流量の増加（充血）が起こり、紅潮を示すことになる。

発熱：上と同じように、血液流入量の増加によって誘起される。

腫脹：血管の透過性が亢進し、タンパクに富んだ液体が血管外組織へ滲出する。血漿膠質浸透圧の低下と組織液膠質浸透圧の上昇により、間質への液体流出とその貯留が起こる。これを浮腫（＝腫脹）という。

疼痛：微小血管の拡張により血行静止が進行し、白血球の辺縁趨向（ローリングや接着に相当）が現れ、間質へ遊走する。このようにして遊走した白血球や炎症巣固有のマクロファージなどは、様々なケミカルメディエーターを放出したり産生を促進したりするが、このうちのブラジキニンなどが知覚神経を刺激し痛みを生じる。

以上に加え、免疫反応が過度になると種々の組織障害をきたすことがある。

【補足・コメント】

1)糖尿病ってどの項に載っているのかと思ったら、ロピンスでは内分泌ではなく膵臓のところに詳述してありました。合併症については深山先生の講義に従って AGE を中心に述べてみましたが、グルコースの増加によりソルビトールやフルクトースが細胞内で産生されて、浸透圧が上昇したりポンプに異常が起きたりもするそうです。

2)Ca 代謝異常という話は特になかったので、こういう問題が出ることはないと思われそうですが、一応解答を作ってみました。原発性上皮小体機能亢進症っていう病名は授業では出てきてないですが、MEN と関連付けて覚えておいても損はないでしょう。MEN に現れる症状としては、これが一番多いそうです。

3)結核については何度も出てきましたね。絵は模式的なものなので、実際の組織像は教科書を見てください。もっと進行するといろいろあるみたいですが、総論の解答としては十分だと思います。

4)4 徴候とか白血球の 3 ステップモデルとかは生化でもやったので大丈夫だと思います。血液流入量の増加を充血という

のに対して、流出量の減少をうっ血といいます。まとめて覚えておきましょう。発赤や発熱にはうっ血が関わっている可能性も考えられますが、充血の方が重要であるのは確かなようです。

<分子病理の宮園先生が過去に大学院生に出した小テスト問題>

問題を見る限り、僕たちの受ける試験と同レベルのようです。

1) 網膜芽細胞腫とがん抑制遺伝子 Rb について

- i) 家族性におこるものと散発性におこるものの相違について述べよ
- ii) Rb タンパク質はどのような機能を持っているか述べよ

平成 14 年問 4 を参照してください。

2) 大腸がんの発がんにおける多段階発がんのメカニズムについて

- i) adenoma-carcinoma sequence とは何か
- ii) p53 の機能を述べよ

【解答例】

i) adenoma-carcinoma sequence (腺腫-癌連鎖) とは、腺腫性病変から癌が起こるといふ流れのモデルで、突然変異の蓄積によって癌の多段階発癌を説明するものである。大腸癌を例にとると、まず正常の細胞において APC 遺伝子などの 1 コピーが変異を起こし (最初のヒット)、さらに正常な対立遺伝子の変異や不活化 (第 2 のヒット) が起こって危険性のある状態になる。ここでさらに ras 遺伝子のような癌遺伝子の活性化や p53 遺伝子のような癌抑制遺伝子の不活化が加わると腺腫 (良性腫瘍) が発生する。腺腫の腫瘍細胞でさらなる突然変異や染色体異常が生じると、ついには悪性の癌腫に至る。なお、変異が起こる遺伝子の順序は決まっているわけではないし、すべての癌がこのモデルによって説明されるわけではない。

p53 はいろいろな遺伝子の発現を調節する転写因子であるが、普段は作られてもすぐ分解されるというサイクルの中であってその機能が抑えられている。p53 の分解は MDM2 が p53 をユビキチン化することでなされている。細胞の DNA 損傷が感知されると、シグナルが伝わってきて p53 がリン酸化され、MDM2 によって分解されない安定した状態になる。こうして安定化し活性型となった p53 は、CDK inhibitor である p21 の発現を誘導して細胞周期を停止させたり、p53R2 や GADD45 などを発現させて DNA の修復を促進したりする。修復が完了すると MDM2 の発現を誘導し、元通り細胞周期を進行させる作用もある。しかし、DNA 損傷が極度であった場合はそれによるシグナルが伝達されて、p53 はさらなるリン酸化を受ける。この p53 は BAX などのアポトーシス誘導遺伝子を発現させ、アポトーシスを誘導する。

【補足・コメント】

i) 突然変異の蓄積が発癌に重要ということですが、最近では DNA のシトシンのメチル化によって発現が調節されたりする、いわゆる epigenetic な変化が発癌に重要だということもわかってきたようです。講義でも複数の先生が強調されていた点ですね。

) 宮園先生の講義そのままです。p53R2 とか、細かいものは覚えなくてもよさげです。

3) 白血病について

- i) 慢性骨髄性白血病の発症に関わるがん遺伝子について述べよ
- ii) 急性骨髄性白血病ではどのような症状がみられるか。

【解答例】

i)慢性骨髄性白血病(CML)では、そのほとんどの症例においてフィラデルフィア染色体(Ph染色体)が見られる。Ph染色体は9番染色体と22番染色体が相互転座を起こしてできたもので、9番染色体に由来するabl(エイブル)と22番染色体由来のbcr遺伝子が融合し、bcr-ablというハイブリッド遺伝子が生じる。この遺伝子では、もともとablに抑制をかけていた領域が転座により失われているので、ablが恒常的に活性化されてしまう。ablは強力なチロシンキナーゼ活性を持つプロトオンコジゲンであるが、bcr-abl遺伝子からできるキメラタンパクも同様のチロシンキナーゼ活性を持つため、Ph染色体を持つ細胞は癌化することになる。なお、ablを抑制する薬としてグリベックがある。グリベックのような分子標的薬剤が現在さかんに研究されており、癌の治癒率の上昇が期待されている。

)平成14年問3の3を参照してください。

【補足・コメント】

i)ablは細胞増殖を活性化するだけなので、CMLでは分化の異常がないと考えるとわかりやすいですね。ここに、分化シグナル伝達の異常が加わることで急性転化すると考えればよいと思います。グリベックについては触れなくてもよいと思いますが、授業で何度もおっしゃっていたので、上のようを書いておくと好感度が上がりそうです(笑)

～後書き～

病理総論の試験は、今年は深山先生と宮園先生が出題しますが、このお二方が担当するようになったのは2年前か3年前からのようです。さらに、5年前くらいより前になると全く別の先生が出題していたみたいです。ただ、その時もやっぱり腫瘍とか炎症とかが頻出だったようです。深山先生、宮園先生の範囲以外では、循環障害、感染症、炎症が出やすいと思われます。余裕のある人や心配な人はシケプリ・レジュメ・教科書の該当箇所に通しておくことをお勧めします。つくばの加藤先生のところは重要とか言ってたし...

以上、本西が担当しました。宮園先生がおっしゃっていたことを信じて、できるだけ授業に準拠した解答を作るようにしたつもりです。かなり寝ボケながら書いていた部分もあるので間違いがあるかもしれません。苦情、質問などありましたら以下のアドレスか僕のところまでお気軽にどうぞ。では、皆さんがんばりましょう。去年のように追試がなくなるといいですね。