08.病理学総論試験対策

**08.病理学総論試験対策問題**

はじめに

病理学総論は岡安先生、岩淵先生、三上先生、三枝先生、渡辺先生、吉田先生、他多数の先生が授業を担当していますが、テスト範囲は上記先生が分担して出題しているようです。

現在明らかになっているのは、渡辺先生が必ず「次の染色法を行う目的は何か」という07.新作問題を今年も出題すると明言なさっているのと、吉田先生が「p53関係の問題を出題する」と話されていることぐらいです。

その他過去問を分析すると、「炎症の４徴候」「黄疸の発生機序」「糖尿病のⅠ型、Ⅱ型について説明せよ」辺りは、出題回数も多く、また授業でも時間を割いて説明していることから出題が予想されます。（個人的見解ですのであしからず）

基本的に授業で扱った分野以外出題されないので、授業ノートを見直しながら過去問を解き、用語は適度にリストアップして覚える他なさそうです。

他教科に比べると範囲も限定的ですし、比較的取り組みやすいかもしれません。

あくまでも気分的にですが・・・。　　　　　　　　　　　　 08.6.26 宮坂

病理学総論本試験の特徴

* 用語の英訳と説明（２行以内）と記述式の２方式から構成される出題。
* 英語のスペルミスは厳しく採点される。
* 用語問題の配点は１問２点であることから英訳を書かないと点数にならない。

本書の特徴

* 07.〜04.過去問の解答・解説（授業で扱った範囲限定）、02.00.99.98.過去問から授業で扱った用語と教材から重要と思われる用語（著者の主観）の英訳・解説より構成。
* 分野ごとに同傾向の問題をまとめて掲載。
* 解説はなるべくコンパクトにまとめ２行程度になることを心掛けましたが、一部オーバーしているものもあります。各自適度に省略をお願いします。

1. **次の単語を英訳し、かつ２行以内で説明せよ。（２点×５）**

**07.本試験複製問題掲載**

**（１）（炎症部位における）走化性**

走化性（chemotaxis：ケモタキシス）：

媒質の中に形成されるある種の化学物質の濃度勾配に応答し一方向に移動する性質のこと。

**（２）類上皮細胞**

類上皮細胞（epithelioid cell）：

特異肉芽性炎において、その肉芽腫の中心部又は壊死巣を伴う場合はその周囲に集まっているマクロファージ由来の細胞のこと。

**（３）菌血症**

菌血症（bacteremia）：

細菌が血液中より検出されること。細菌の増殖が活発な場合を敗血症と呼ぶが鑑別は明確でない。

**（４）自己免疫疾患**

自己免疫疾患（autoimmune disease）：

自分の成分に対し免疫系が働き、アレルギー反応を起こすことによって生じた病態のこと。

**（５）CPC**

CPC（clinico-pathological conference：臨床病理検討会）：

病理解剖がなされた死亡例について臨床医と病理医で討論する症例検討会のこと。

＊英単語の「-」は読みやすいように付けたので、試験では詰めて書きましょう。

**06.本試験複製問題掲載**

**（１）肉芽腫**

肉芽腫（granuloma）：

肉芽腫は慢性炎症の１つで、マクロファージや類上皮細胞が結節状に増殖したものである。リンパ球や少数の形質細胞に囲まれ、ラングハンス巨細胞が出現している。

**（２）敗血症**

敗血症（sepsis）：

皮膚や粘膜、種々の臓器の感染巣から細菌が血中に入り、全身に播種される重篤な感染症のこと。感染症が契機となり生じる全身性炎症症状を伴う。

**（３）乾酪壊死**

乾酪壊死（caseation necrosis）：

結核菌による感染病巣では好中球の浸潤が少なく、結核菌の持つ脂質はタンパク分解酵素（プロテアーゼ）を阻害することから、病巣は組織融解を起こさず凝固壊死を生じる。この凝固壊死を乾酪壊死という。

**（４）膿瘍**

膿瘍（abscess）：

組織、臓器に起こった化膿性炎（化膿）の結果、限局性に好中球を主とした滲出物の蓄積が起こった状態。

**06.追再試験複製問題掲載**

**（１）肉芽組織**

肉芽組織（granulation tissue）：

損傷を受けた組織の再生能力が弱いか、全くない場合、その組織に代わって増殖力の強い組織が代償し増殖補充したもの。線維芽細胞を主体とし、毛細血管に富む。また、好中球、リンパ球といった炎症細胞の浸潤も伴う。

線維化が進むと瘢痕組織になり、線維化が過剰になるとケロイドと呼ばれる。

**（２）病理学**

病理学（pathology）：

病気の原因を明らかにし、病変の成立を究め、その結果生じた形態的変化や機械的傷害を解明する科学。

**（３）凝固壊死**

凝固壊死（coagulation necrosis）：

壊死に陥った細胞が好酸性の塊となり、細胞のおおよその輪郭は残している形の壊死。構成タンパク質の変性の結果、リソゾーム酵素による分解を受けにくくなった状態である。

最終的に凝固壊死巣は白血球による融解、マクロファージによる貧食等を受け処理される。

**05.本試験複製問題掲載**

**（２）異物巨細胞**

異物巨細胞（foreign body giant cell）：

マクロファージが異物の周囲に集合し、一部は融合、一部は核分裂で多核細胞を形成し異物の処理に当たる。このような異物を持った多核巨細胞のこと。

**（５）後天性免疫不全**

後天性免疫不全（acquired immunodeficiency syndrome:AIDS）：

HIV（ヒト免疫不全ウイルス）感染によりCD4陽性helper T細胞の選択的な喪失が起こり、T細胞の減少から細胞性免疫不全状態となり、日和見感染、マクロファージ機能の低下、悪性腫瘍等が生じる。

**04.本試験複製問題掲載**

**（３）サイトカイン**

サイトカイン（cytokine）：

細胞（主として活性化したリンパ球とマクロファージ）から産生されるポリペプチド。

1. **炎症の４徴候についてあげ、それぞれの発生機序を説明せよ。（10点）**

**07.本試験複製問題掲載**

炎症の４大徴候は以下の４つ。

* 発赤（rubor）：細動脈及び毛細血管の一時的な拡張と充血（血流量の増大）。
* 腫脹（tumor）：臓器が相似形的に体積を増している状態のこと。

　　　　　　　細静脈における血管透過性の亢進により、間質への血漿蛋白

　　　　　　　の滲出が起こり組織間質の浸透圧が上昇する。この浸透圧の

　　　　　　　上昇が間質への液体の流出と貯留を引き起こし、浮腫（edema）

　　　　　　　を形成する。この浮腫が実質臓器で生じ体積を増した場合の

　　　　　　　ことを腫脹と呼ぶ。

* 疼痛（dolor）：損傷部位に白血球（大部分は好中球）が遊走し、有害因子に

対する食作用が行われる。走行中、貧食中の活性化した白血

球は、毒性のある代謝産物を細胞外に放出する。この物質が

組織を傷害し疼痛を引き起こす。

* 発熱（calor）：外因性又は内因性発熱物質により起こる反応。インターロイ

　　　　　　　キン1,6やTNF等が順次産生され内因性発熱物質として発熱

　　　　　　　を引き起こす。

炎症の５大徴候となるとこれに以下の徴候が加わる。

* 機能障害（loss of function）：

**06.本試験複製問題掲載**

**病気の原因、「病因」には外因と内因がある。それぞれについて簡単な説明を加えた後、例を１つ以上記せ。**

外因（exogenous cause）：

胎生期あるいは生後に物理的病因、化学的病因、生物学的病因、栄養物

　　　供給障害など外界から付加された要素が病気の原因になっているもの。

　　　ex）放射線、化学物質、粉塵、寄生虫、微生物

内因（endogenous cause）：

生体もしくは細胞自身に内在する先天性または後天性の要素（一般的な

　　　素因（人種、年齢、性、臓器素因、組織素因）、個人的素因（先天性素因、

　　　遺伝的素因））が病気の原因になっているもの。

　　　ex）染色体異常、Down症候群、多因子性遺伝病

**01.本試験複製問題掲載**

**化膿性炎症について以下の問いに答えよ。**

**（１）原因菌となるものを３つ挙げなさい。**

黄色ブドウ球菌、緑膿菌、レンサ球菌

**（２）化膿性炎症の特徴を挙げなさい。**

好中球とその崩壊物、局所の組織崩壊物等で構成される、黄色不透明な膿（pus）と呼ばれる滲出液の産生。

1. **肥大と萎縮を英訳せよ。また、それぞれについて簡単な説明を加えた**

**後、例を２つ以上記せ。（10点）**

肥大（hypertrophy）：

臓器又は組織の容積を増す現象で、通常は細胞の原形質や核の容積増大、細胞小器官の増加によって細胞の容積が増大することを言う。数の増加を伴わない。

ex）妊婦の子宮、骨格筋の仕事肥大、高血圧による心肥大

萎縮（atrophy）：

いったん正常の大きさに発育、分化した臓器、組織、あるいは細胞が二次的に縮小し体積を減ずること。

ex）胸腺（←生理的萎縮）、胸水による肺圧迫（←圧迫性萎縮）、筋萎縮症（←

　　廃用性萎縮）

**06.本試験複製問題掲載**

**生体内におけるapoptosisの例を３つ挙げよ。**

アポトーシス（apoptosis）：

遺伝的にプログラムされた細胞死のこと。単一細胞が死に、アポトーシス小体となり、貧食細胞に貧食され炎症を起こさない。

* T細胞成熟時
* ウイルス感染細胞破壊時
* 胎児発生時

1. **次の単語を英訳し、かつ２行以内で説明せよ。（２点×３）**

**07.年度本試験複製問題掲載**

1. **痛風**

痛風（gout）：

プリンの最終代謝物である尿酸の産生過剰、もしくは排泄低下により尿酸が体内蓄積し、血漿中濃度が上昇し高尿酸血漿となり発症する。急性関節炎発作、痛風結節、腎障害等を生じる。

1. **心不全細胞**

心不全細胞（heart failure cell）：

慢性心不全による慢性肺鬱血において肺胞腔内に出現するヘモジデリン（出血による赤血球由来）を貧食したマクロファージのこと。

1. **浮腫**

浮腫（edema）：

細静脈の血管透過性の亢進により、細胞間隙に体液が過剰に貯留した状態のこと。

**06.本試験複製問題掲載**

**（１）梗塞**

梗塞（infarct）：

血栓、塞栓、動脈の攣縮等により生じた循環障害の結果起こる限局性の虚血性壊死のこと。

**（２）うっ血**

うっ血（congestion）：

血管内に静脈血が充満している状態。心臓に起因した全身性のものと局所性のものとがある。

**（３）黄疸**

黄疸（jaundice）：

赤血球破壊の増加、肝細胞の機能障害、胆道の閉塞等により、胆汁色素であるビリルビンが血中に増加した状態のこと。高ビリルビン血症とも言われる。

**他、授業で解説した★が付いた用語**

**・脂肪肝（fatty liver）**

肝臓における脂肪の含量が増加しその値が10〜12％以上に増加すると肝細胞内に脂肪空胞が生じる。この脂肪空胞が肝細胞のほぼ半分以上に認められる場合を脂肪肝と呼ぶ。

**・糖原病（glycogen storage disease:GSD）**

グリコーゲン（糖原）の代謝に関与する酵素の先天的欠損によって、組織内のグリコーゲンの量あるいは構造に異常が起こる疾患の総称。現在0~Ⅺ型ある。

**・ヘモクロマトーシス（hemochromatosis）**

実質細胞の鉄沈着（ヘモジデリン）を伴う進行性の体内総鉄含量の増加。輸血や鉄剤による二次性のものと、遺伝性のものがある。

**・リソゾーム貯蔵症（lysosomal storage disease）**

リソゾーム内に含まれる種々の加水分解酵素の産生に関する遺伝子の異常によりリソゾームの機能異常が生じ、ムコ多糖類、脂質、糖脂質、糖タンパク等が細胞内に蓄積すること。

**06.年度再試験複製問題掲載**

**（１）塞栓症**

塞栓症（embolism）：

塞栓子（血栓、脂肪、羊水、癌細胞、空気etc…）が静脈血流に乗り、ある部分の血管を詰まらせ、閉塞など血管障害を生じること。

**（２）粥状硬化症**

粥状硬化症（atherosclerosis）：

血管内膜の傷害部位に入り込んだLDLコレステロールが、変性しマクロファージにより取り込まれ泡沫細胞になる。この泡沫細胞がアテローム（粥状の塊）を形成し、アテロームが肥厚することで血管が狭く、硬くなった状態のこと。

**05.本試験複製問題掲載**

**（３）出血**

出血（hemorrhage/bleeding）：

血球成分（特に赤血球）が血管外に出ること。

1. **塞栓症の過程を説明せよ。また、塞栓子を２つ以上挙げ、それぞれについて説明せよ。（文章で記述せよ）（６点）**

脈管（血管又はリンパ管）内で発生、あるいは外部から脈管内に流入した種々の塞栓子により、脈管の内腔が閉塞され循環障害を呈すること。

塞栓子

* 血栓

動脈系：心房細動、心筋梗塞などにより産生された血栓、動脈壁の損傷によ

　　　　り生じた血栓。

静脈系：血流のうっ滞、血管障害、血液凝固能の亢進により生じた血栓。

* 脂肪滴：骨折や外傷等により骨髄あるいは皮下の脂肪組織が遊離し、血管あ

　　　　るいはリンパ管内に流入して生じる。

* 空気：空気の血管内圧入、血中窒素ガスの血管内分離によって起こる。

動脈系：胸部手術、気胸etc…

静脈系：輸血中の空気誤入、人工透析、血管造影etc…

* 腫瘍：腫瘍細胞が血管内へ侵入し、血管破壊をして塞栓を形成する。
* 羊水：母体血中に流入した羊水や胎児成分が原因。
* 細菌

**Point!**

血管壁損傷における血栓症の機序

血管内皮細胞の傷害により血小板がその部位に付着する。付着した血小板は凝集し一次血栓が形成される。

内因系及び外因系による血液凝固カスケード反応系の活性化は、最終的に活性化トロンビンを形成し、これがフィブリノーゲンをフィブリンに変換、さらにⅩⅢ因子の活性化により安定したフィブリン凝血を形成する。これが二次血栓であり、静脈系ではフィブリン網に血球を取り込んだ赤色血栓が形成される。

**04.本試験複製問題掲載**

**血栓の器質化の過程を血栓の出現から再疎通まで整理して書きなさい。ただし、文章で記述すること。**

血管壁に損傷が起きると損傷部位にマクロファージが遊走し、マクロファージが放出するサイトカインが線維芽細胞の集合と増殖を引き起こし、線維化を生じ血栓ができる。（器質化の過程）

この時、血栓に血管内皮細胞の浸潤が起こり、肉芽組織内の毛細血管が血栓の両端の血管腔を繋ぎ、その中を血流が通ずる再疎通が生じる。

1. **黄疸の発生機構と血液検査の関係について、下記の言葉を用いて説明せよ。（８点）**

**（ヘム、ビリルビン、肝細胞の機能低下、赤血球の破壊、胆管の閉塞、直**

**接ビリルビン濃度、間接ビリルビン濃度）**

ビリルビンはヘモグロビンなどに含まれるヘムの分解産物である。（ヘモグロビンがマクロファージにより分解され、その分解産物であるヘムは更にFe2＋、CO、ビリベルジンに分解され、ビリベルジンは還元されビリルビンになる）

大量の赤血球の破壊により、肝の処理能力を超えたビリルビンが産生されたり、肝細胞の機能低下によりビリルビン処理能力が減退したり、胆管の閉塞により胆汁の流れが滞ると、血中のビリルビンが増加し、皮膚、粘膜に黄染が認められるようになる。

血液検査でビリルビンの測定が行われる場合には、血中の総ビリルビン濃度と併せて、直接ビリルビン濃度（水溶性の抱合型ビリルビン量）と間接ビリルビン濃度（脂溶性の非抱合型ビリルビン量）も測定する。この三つの検査値を知ることにより、肝機能障害の有無や、黄疸の原因が推定できる。

間接ビリルビンは、アルブミンと結合して血中に存在するビリルビンのことで、直接ビリルビンは肝臓に取り込まれグロクロン酸抱合されて胆汁中へ排泄される、グロクロン酸抱合されたビリルビンのことである。

**06.本試験複製問題掲載**

**糖尿病のⅠ型、Ⅱ型について対比させて説明せよ。箇条書きではなく、文章で記述すること。（10点）**

糖尿病（diabetes mellitus）：

膵臓のインスリン産生細胞（β細胞）のインスリン分泌不全、もしくはインスリンの標的細胞での作用不全の結果生じる糖代謝異常のこと。タンパク、脂質の代謝異常を伴う。

Ⅰ型糖尿病は自己免疫性ランゲルハンス島の破壊が原因でインスリンの絶対的欠乏を生じる為、インスリン依存性DM（IDDM）と呼ばれる。比較的小児に発病する糖尿病である。

Ⅱ型糖尿病は遺伝的因子と生活習慣が絡み合って発症する多因子性であり、インスリン量は当初減少せず、インスリン感受性低下が原因である為、インスリン非依存性DM（NIDDM）と呼ばれる。結果的にはインスリン感受性低下からインスリンが過形成され、細胞の疲労から分泌能が低下し、末期にはインスリン依存性へと移行していく。Ⅰ型に比べ発症年齢が高い。

**06.追再試験複製問題掲載**

**アミロイドーシスについて以下の問題に答えなさい。**

アミロイドーシス（amyloidosis）：

アミロイドが細胞外に沈着する原因不明の代謝病。

原因タンパク

Ig軽鎖→AL

SAAタンパク→AA

β2ミクログロブリン→Aβ,m

βアミロイド（APPアミロイド前駆タンパク）→Aβ

島アミロイドペプチド→AIAPP

原因

AL：形質細胞が増える＝多発性骨髄症、原質性アミロイドーシス

AA：持続性アミロイドーシス→慢性炎症

Aβ,m：長期人工透析

Aβ：アルツハイマー病

AIAPP：糖尿病

**（１）アミロイドーシスに共通する所見は何か。**

全身衰弱、体重減少、貧血、浮腫

**（２）持続性における基礎疾患は何か。**

慢性炎症

**（３）アミロイドーシスの死因を２つ示せ。**

心臓：心不全、腎臓：蛋白尿→腎不全、肝臓：肝不全、脾臓：脾腫

**05.本試験複製問題掲載**

**塞栓症と血栓症の違いは何か。**

塞栓症（embolism）：

塞栓子（血栓、脂肪、羊水、癌細胞、空気etc…）が静脈血流に乗り、ある部分の血管を詰まらせ、閉塞など血管障害を生じること。

血栓症（thrombosis）：

血栓によって血管が閉塞すること。動脈血栓は主として動脈硬化に合併して起こる。静脈血栓は安静、凝固亢進状態、局所の炎症により生じる。

1. **次の単語を英訳し、かつ２行以内で説明せよ。（２点×５）**
2. **良性腫瘍**

良性腫瘍（benign tumor）：

腫瘍のうち発育形式が膨張性で、浸潤性でないもののこと。発育速度は比較的遅く、一定の大きさに達すると増殖が停止する。

**（２）悪性腫瘍**

悪性腫瘍（malignant tumor）：

腫瘍のうち発育形式が浸潤性で、生体内で可能な限り増殖を続けるもののこと。発育速度は速く、周囲組織を破壊しながら増殖し、転移性がある。悪性腫瘍は上皮性悪性腫瘍と非上皮性悪性腫瘍に分類され、前者を癌腫、後者を肉腫と呼ぶ。

**（３）新生物**

新生物（neoplasm）：

遺伝子レベルで変異を生じたことにより発生した原則として不可逆性変化の異常な細胞のこと。腫瘍（tumor）と同義語。

腫瘍（tumor）：

生体細胞の自律的な過剰増殖のこと。新生細胞群（腫瘍実質）とそれを支持する組織（腫瘍間質）からなる。原則として不可逆性変化である。

**（４）上皮内癌**

上皮内癌（carcinoma in situ :CIS）：

癌細胞の増殖が発生部である上皮基底膜で本来の上皮を置換して増殖するに留まり、基底膜を越える間質内浸潤しない癌のこと。

**（５）転移**

転移（metastasia）：

悪性腫瘍の特徴の一つで原発巣の腫瘍細胞が他臓器に様々な経路（血行性、リンパ行性、播種性）で運ばれ、その部位で同じ腫瘍を形成すること。

**06.本試験複製問題掲載**

**（３）髄様癌**

髄様癌（medullary carcinoma）：

癌実質の多い充実性の胞巣を形成し、間質の極めて少ない癌腫のこと。比較的軟らかで灰白色を呈する。増殖速度が速く、悪性度が高い。

**（旧渡辺範囲）（４）異型性**

異型性（atypism）：

組織や細胞が形態上、正常範囲を逸脱している状態。近似性を欠き、未熟な幼若な細胞群や分化の低い細胞群を思わせる形態が多い。

**06.追再試験複製問題掲載**

**（１）蜂窩様構造**

蜂窩様構造（alveolar structure）：

悪性腫瘍のうち癌において見られる構造形態で、癌細胞が細胞集団を形成する際、間質結合組織に取り巻かれ島状に分布している組織構築のこと。

**05.本試験複製問題掲載**

**（４）異形成**

異形成（dysplasis）：

再生によって生じた組織が、その構成細胞の形状や配列に変化を生じたもの。しばしば核異形、染色性の増加を伴う。

ex)食道のバレット上皮（扁平上皮→腺上皮）

**06.本試験複製問題掲載**

**腫瘍と過形成・肥大の生物学的違いについて述べよ。（５点）**

腫瘍（tumor）は生体細胞の自律的な過剰増殖であるが、１つの細胞が大きくなる肥大（hypertrophy）と細胞数が増加する過形成（hyperplasia）は生体要求に応じ、機能的な要求に相関した一定の刺激に対する反応である。

**06.追再試験複製問題掲載**

**扁平上皮癌を形成する臓器を５つ答えよ。**

皮膚、上顎、舌、咽喉頭、食道、子宮頸部、陰茎

**移行上皮癌を形成する臓器を３つ答えよ。**

腎盂、尿管、膀胱

**腺上皮癌を形成する臓器を３つ答えよ。**

胃、大腸、子宮体部、肺、胆管

**神経内分泌癌を形成する臓器を２つ答えよ。**

肺（肺細胞癌、大細胞癌）

**８. 次の染色法を行う目的は何か。（10点）（☆☆☆）**

1. **エラスチカ・ワンギーソン染色**

弾性線維を赤黒色に、膠原線維を赤色に染めることから、手術検体の静脈侵襲の有無を調べることに使用。これにより検体の進行度（stage1~4）を計ることが出来る。

**（２）PAS染色**

グリコーゲン、粘液質等、主に糖原を赤紫色に染めることから、赤白血病やMDSに出現する腫瘍性赤芽球、各種白血病や腫瘍疾患（腺癌、横紋筋内腫）の判別に使用する（染色性の差から判断）。

**（３）コンゴーレッド染色**

アミロイドをオレンジ色（赤色）に染めることから、アミロイドの臓器沈着（細胞外沈着）の確認に使用。アミロイドーシス検査に用いられる。

**この分野は08.でも必ず出題されるので、授業で扱った残り２つも掲載します。**

* **グロコット染色**

真菌を黒色に染色することから、肺の空洞内に存在するアスペルギルス属の真菌の確認に使用。アスペルギルス症検査に用いられる。

* **チール・ネルゼン染色**

抗酸菌を赤紫色に染色することから、喀痰等を対象とした結核検査に用いられる。

**９. 次の単語を英訳し、かつ、２行以内で説明せよ。（２点×５）**

1. **変異原性物質**

変異原性物質（mutagen）：

癌遺伝子、癌抑制遺伝子に突然変異をもたらすことにより、細胞の悪性形質転換を引き起こす物質。多くの化学発癌物質がこれにあたる。

1. **癌原遺伝子**

癌原遺伝子（protooncogene）：

正常細胞に元々存在し、その遺伝子産物が適度に調節されることにより細胞増殖を促進する遺伝子。

1. **癌抑制遺伝子**

癌抑制遺伝子（suppressor oncogene ,tumor suppressor gene）：

細胞周期調節、細胞増殖の阻害・抑制等に働く遺伝子。Rb、p53、APC等が挙げられる。基本的に２つの対立遺伝子双方に異常がなければ、機能の欠失は起こらない。

1. **DNA修復機構**

DNA修復機構（DNA repairing system）：

化学発癌物質、放射線等により非致死的損傷を受けたDNAは、細胞周期調節因子により細胞周期を停止し、DNA修復酵素により損傷部位を修復する機構。

1. **転移**

転移（metastasia）：

腫瘍細胞が原発部位から一定の経路を経て離れた場所に運ばれ、その場所で新たに増殖を始めること。新たに増殖する場所を転移巣と呼ぶ。

**06.本試験複製問題掲載**

**（２）点突然変異**

点突然変異（point mutation）：

１個のヌクレオチドの弛緩、欠失、挿入による突然変異のこと。

**（４）転写因子**

転写因子（transcription factor）：

遺伝子発現の初期段階である転写の過程を調節している因子。主として転写開始反応を調節する因子を指す。RNAポリメラーゼをDNAのプロモーター領域に配置するために必要な基本転写因子と、RNA合成開始頻度を調節する各種転写因子に大別される。

**06.追再試験複製問題掲載**

**（２）染色体転座**

染色体転座（chromosomal translocation）：

染色体の構造異常の１つで、染色体の切断部分が別の染色体に連結されたもの。

**05.本試験複製問題掲載**

**（２）硬癌**

硬癌（scirrhous）：

低分化腺癌の１型で、癌の実質に対し間質結合組織の量が極めて多いもの。

**04.本試験複製問題掲載**

**（１）プロモーター**

プロモーター（promoter）：

細胞の癌化促進過程に関係する自身ではほとんど作用を保たないような因子。

**（５）化生**

化生（metaplasis）：

一旦、分化・成熟した細胞が元とは異なる形態や機能を持った細胞と置き換わること。

**１０. p53は癌抑制遺伝子であるが、two hit theoryには従わない。p53の不**

**活性化のメカニズムと腫瘍が発生する機構を次のキーワードを用い**

**て文章で考察せよ。（５点）（☆☆☆）**

**（アポトーシス、DNA修復機構、細胞周期、ドミナントネガティブ）**

p53はDNAの障害を感知し、リン酸化されることで活性化し細胞周期をG1期で停止、DNA修復機構を発動、修復できないものはアポトーシスを誘導といった調節を行う。しかし、p53は他の多くの癌抑制遺伝子とは異なり、２量体の片方に変異が生じていた場合、４量体を形成してもDNAに結合できず転写因子としての機能が発揮されない。これをドミナントネガティブ作用と呼ぶ。

こうした種々の癌遺伝子・癌抑制遺伝子にhitが入ることにより、徐々に悪性化していき、結果として腫瘍が発生する。（固形癌の発生）

**１１. 転移の成立について、分子機構も含めて説明せよ。（５点）**

癌進展の分子機構には増殖シグナルの自己充足、増殖抑制シグナルに対する感受性の欠如、アポトーシス回避、無限の複製能力等があるが、腫瘍増生には栄養補給路の確保が必要不可欠である。よって、癌進展には腫瘍自身の血管内皮増殖因子(VEGF)産生による血管新生が不可欠である。また同様の理由により、新たな増殖場所への移動、即ち浸潤・転移も生じる。

転移は原発巣から腫瘍細胞がカドヘリン発現低下により単離し、細胞外基質（ECM）へ接着、基底膜に存在するコラーゲンを壊す物質を放出し浸潤してECMを通過する。脈管（血管、リンパ管）への侵入を果たした腫瘍細胞は脈管内に散布され脈管内を移動する。脈管内のある場所に着床した腫瘍細胞は、内皮細胞と基底膜を破り、脈管外遊出を果たし増殖する。腫瘍の生着には腫瘍による転移先の臓器特異性・臓器指向性があることから、受容体が腫瘍細胞に、リガンドが生着臓器に発現しているケモカインが考えられている。

他に腹膜・胸膜に達し、腹腔内・胸腔内に撒布された転移巣を形成する播種性転移もある。

**Point!**

**癌進展の分子機構**

* 増殖シグナルの自己充足
* 増殖抑制シグナルに対する感受性の欠如
* アポトーシス回避
* 無限の複製能力
* 遺伝子の不安定性
* 持続する血管形成（血管新生）
* 組織浸潤と転移

**転移のメカニズム**

原発巣からの遊離（細胞外基質：ECMへの接着・浸潤、ECM通過）

→脈管への侵入→脈管内移行＝散布→脈管内着床（局所特異的）→脈管外遊出→増殖

**06.本試験複製問題掲載**

**腫瘍の進展における単一クローン（monoclonality）と不均一クローン（heterogeniciety）について文章で考察せよ。（５点）**

単一クローンとして発生した腫瘍も様々なhitと進展（悪性化）を繰り返し、hitが蓄積するにつれ様々な表現型を有する不均一クローンの集団に変化していく。これが固形癌における多様性の由来である。

**05.本試験複製問題掲載**

**癌と肉腫の組織構造上の違いについて説明せよ。**

癌は上皮性の悪性腫瘍であるのに対し、肉腫は非上皮性の悪性腫瘍である。

**04.本試験複製問題掲載**

**色素性乾皮症について答えよ。**

色素性乾皮症（xerodermapigmentosum）：

常染色体劣性遺伝病。色素性乾皮症の患者では、紫外線によるDNA上のピリミジンダイマー形成により損傷したDNAを修復するDNA修復酵素に酵素欠損や機能欠損があるため、高率で皮膚癌を生じやすい。

〜ここに掲載されなかった用語〜

* 細胞外基質（extracellular matrix）：

体細胞の間に存在する物質で、組織の支持と内部環境の構成に関与している。線維成分（膠原線維、弾性線維）と礎質（グリコサミノグリカン）に大別される。

* ケロイド（keloid）：

外傷なしや経度の外傷で突然、増殖する紅色〜紅褐色の半球状もしくは平面平滑な硬い皮膚結節を形成し、徐々に拡大、増殖する反応性の結合組織増殖のこと。

* 瘢痕（scar）

肉芽組織は通常時間と共に消失するが、逆に線維型性が進行し、硬固で、緻密な線維性結合組織に変わった状態のこと。

* 寛解（remission）

重篤な疾患の経過中に、一時的に自・他覚的症状や検査成績が好転あるいはほとんど消失する状態のこと。

* 循環障害（disturbances of circulation）：

血液及びリンパの循環状態が障害され、組織や細胞に障害を起こす病態の総称。

* 日和見感染（opportunistic infection）：

宿主の感染防御機構が低下しているため、通常は病原性が無いか弱い病原体により発病した感染症のこと。

* 化膿性炎症（purulent inflammation）：

化膿菌感染によって起こる滲出性炎症の一種で、膿と呼ばれる滲出液の産生が特徴。多量の好中球浸潤巣からなり、膿内には壊死を示す好中球と崩壊物が含まれる。

* 癌（cancer）

悪性腫瘍のうち、上皮性悪性腫瘍を癌と呼ぶ。

* 遺伝子の変異（genetic change）

遺伝子型の違いや、遺伝子相互の干渉等が主要因で生じる変異。

* 職業発癌（occupational cancer）

特定の職業に長く従事することにより、一定の発癌因子が持続的に作用して発生し易くなる一定の癌。

* 変異原性物質（mutagen）

癌遺伝子、癌抑制遺伝子に突然変異をもたらすことにより細胞の悪性形質転換を引き起こす物質。

* RNA腫瘍ウイルス（RNA oncogenic virus）

レトロウイルス（retrovirus）とも呼ばれる逆転写因子（RNA→DNA合成）を行う酵素（逆転写酵素）を持っているウイルス。自身のRNAのDNAコピーを作りこれが２重鎖となって宿主ゲノムに組み込まれる。

* 癌遺伝子（oncogene）

癌原遺伝子に類似もしくは由来するが、調節機能を持たず、自動的に細胞を増殖する遺伝子。

* 染色体転座（translocation）

染色体の一部が位置を変え本来の場所ではない染色体上の場所に結合すること。染色体形態に異常が現れると共に、突然変異が生じる。

* 遺伝子増幅（gene amplification）

特定のDNA配列コピー数が自然界あるいは実験室において増加するする現象。

* 細胞周期（cell cycle）

細胞分裂が完了した細胞はDNA合成準備期（G1期）、DNA合成期（S期）、分裂準備期（G2期）を経て再び細胞分裂期（M期）に入る。この周期のこと。

* 播種（dissemination）

癌が腹膜、胸膜に達して腹膜腔内、胸腔内に撒布され、多数の転移巣を形成すること。

* 壊死（necrosis）

組織の死即ち細胞、細胞の集合、あるいは身体の一部が非可逆的に傷害された状態。壊死の種類は、壊死の部分が無構造の塊としてある期間組織中に存在する凝固壊死（ex.結核結節における乾酪壊死）と壊死域が短時間で融解液化する液化壊死（ex.中枢神経の壊死である脳軟化症）がある。

* 充血（hyperemia）

局所の細小動脈〜毛細血管内に血液が増加した場合生じる。

* 乏血（虚血）（oligemia（ischemia））

末梢動脈血液量が減少した場合生じる。

* 膿（pus）

好中球や壊死物などの化膿性滲出。

* 膠様癌（gelatinous）

癌細胞が粘液変性をきたし多量の粘液物質を生じた結果、癌の割面が半透明で粘調な外観を呈する。印環細胞が生じ、胃癌、大腸癌、乳癌などに見られる。