

－ 国試からみた呼吸器外科病院実習 －

1. 医療と関連法規
2. 臨床試験とEBM
3. **がんの分子生物学と薬物療法**
4. 肺腫瘍総論
5. 肺癌の診断
6. 肺癌の治療
7. 縦隔疾患
8. 胸膜疾患
9. 救急疾患

10. 実践編



産業医科大学第2外科・田中文啓

－ 国試からみた呼吸器外科病院実習 －

・ **がんの分子生物学と薬物治療**

1, **がんの分子生物学**

- **がんとは**
- ゲノムとその異常
- がん免疫とその異常

2, **がんの特徴と薬物療法**

- 抗癌化学療法と標的療法
- キナーゼ阻害剤と血管新生阻害剤
- 免疫チェックポイント阻害剤

国試問題
106122

胃GIST(gastrointestinal stromal tumor)について正しいのはどれか

- a. 胃全摘が第一選択である
- b. 小腸GISTよりも頻度が低い
- c. リンパ節に転移することが多い
- d. 肉眼的に潰瘍浸潤型を呈することが多い
- e. 免疫組織染色でKIT(*c-kit*遺伝子産物)陽性が特徴的である

“がん”とは何か？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖
腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

悪性
(malignant)

“がん”とは何か？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

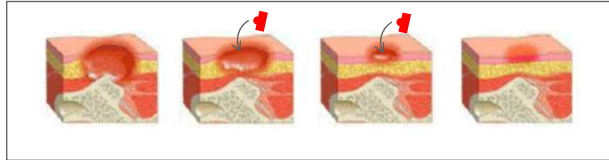
他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)



(可逆的な)細胞増殖
正常細胞

細胞増殖シグナル ~~X~~

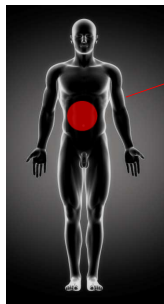


“がん”とは何か？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)



例) 子宮筋腫

(可逆的な)細胞増殖
正常細胞

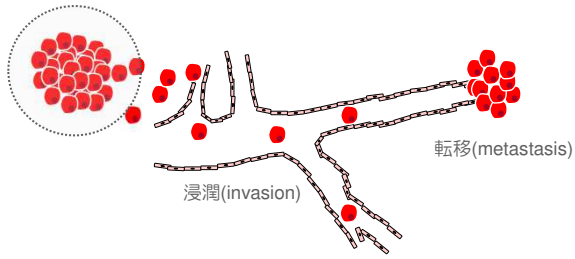
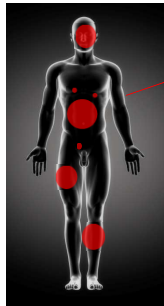
細胞増殖シグナル ~~X~~

“がん”とは何か？

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

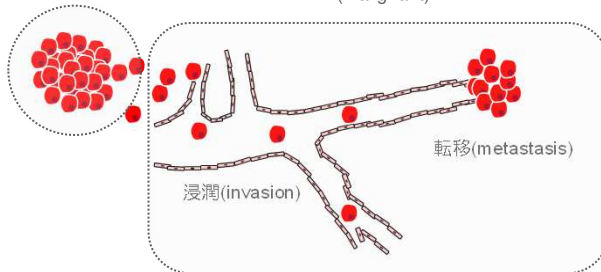
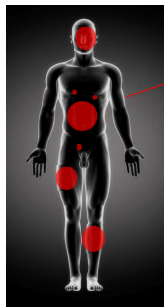


“がん”とは何か？

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)



例) 子宮癌・白血病

“がん”とは何か？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

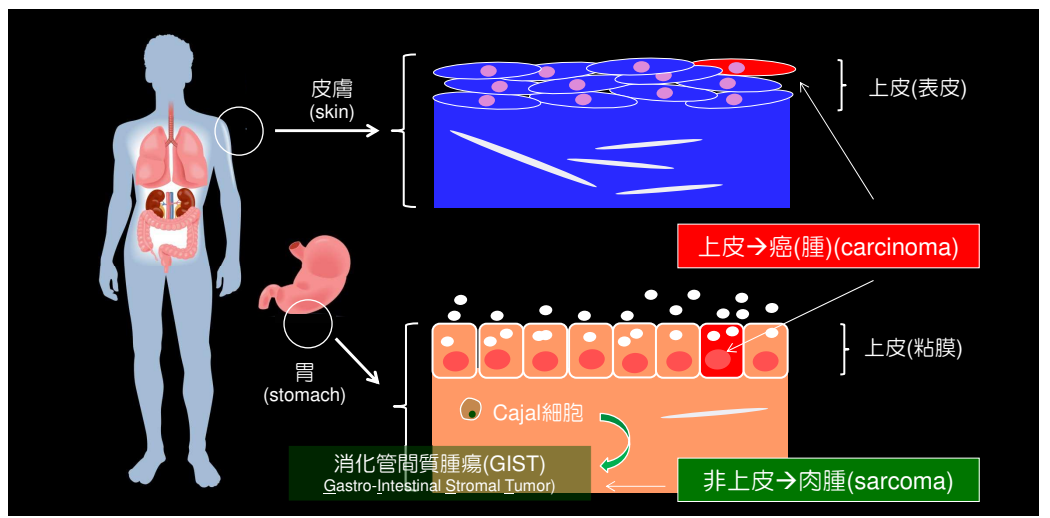
悪性
(malignant)

がん
(cancer)

- 上皮性 (= 癌・癌腫carcinoma)
 - 肺癌・胃癌・大腸癌・肝臓癌・乳癌など
- 非上皮性 (= 肉腫sarcoma)
 - 骨肉腫・脂肪肉腫・消化管間質肉腫(GIST)など → 肉腫(狭義)
 - 神経芽腫・網膜芽腫
 - 白血病・リンパ腫・骨髄腫
 - (胸膜)中皮腫

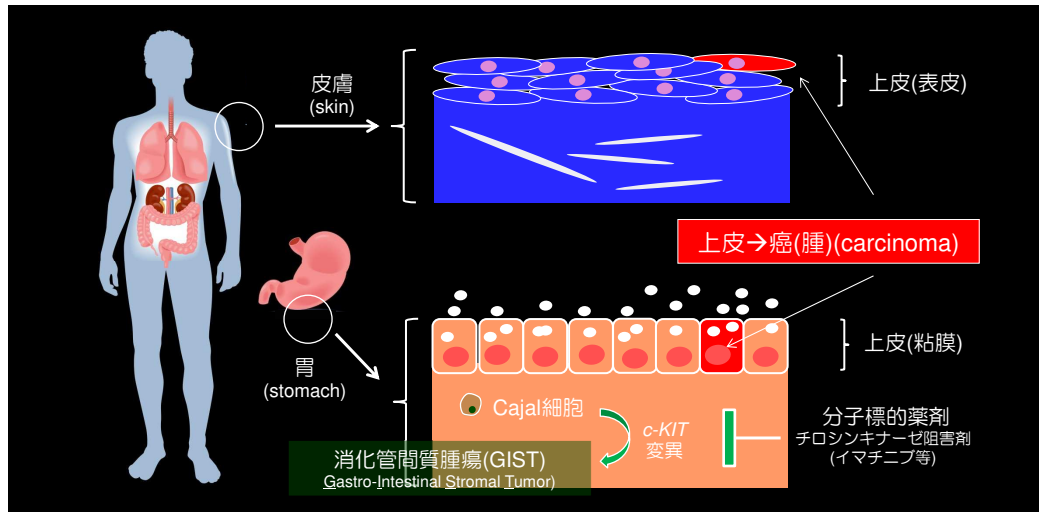
“上皮” vs “非上皮”

“上皮” = 体の(外)表面を覆う組織や細胞



“上皮” vs “非上皮”

“上皮” = 体の(外)表面を覆う組織や細胞



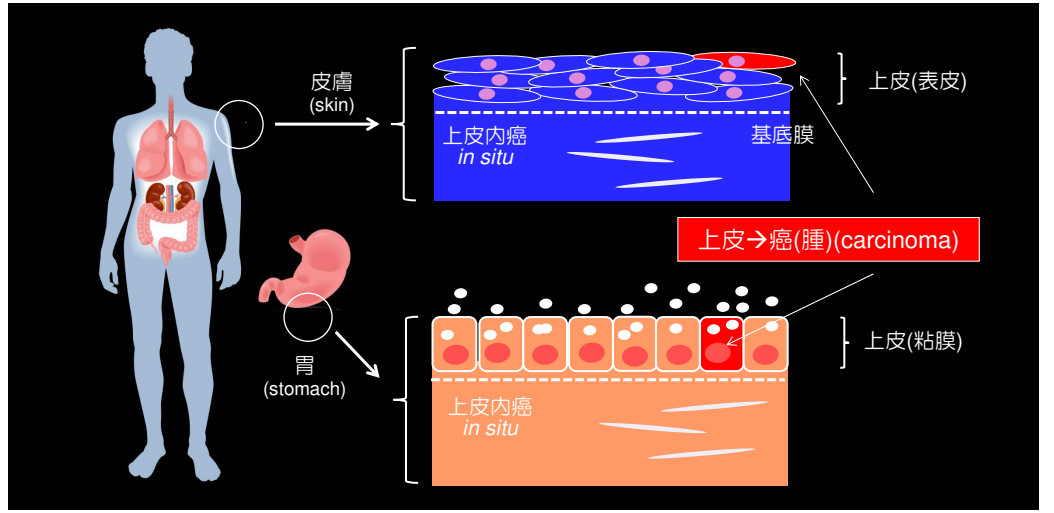
国試問題 106122

胃GIST(gastrointestinal stromal tumor)について正しいのはどれか

- a. 胃全摘が第一選択である
- b. 小腸GISTよりも頻度が低い
- c. リンパ節に転移することが多い
- d. 肉眼的に潰瘍浸潤型を呈することが多い
- e. 免疫組織染色でKIT(*c-kit*遺伝子産物)陽性が特徴的である

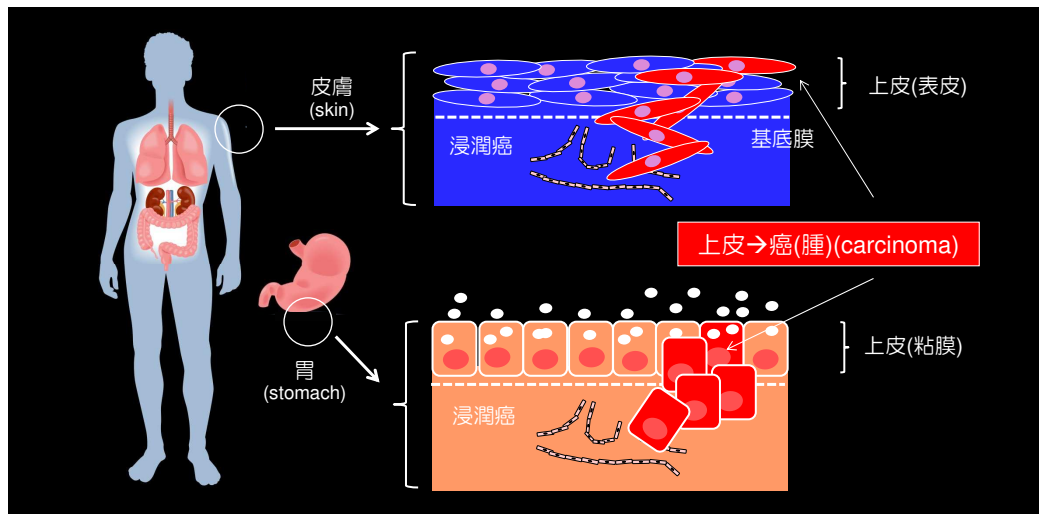
“上皮” vs “非上皮”

“上皮” = 体の(外)表面を覆う組織や細胞



“上皮” vs “非上皮”

“上皮” = 体の(外)表面を覆う組織や細胞



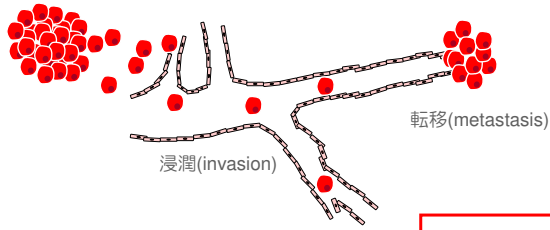
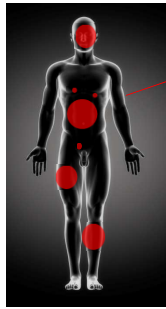
“がん”とは何か？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

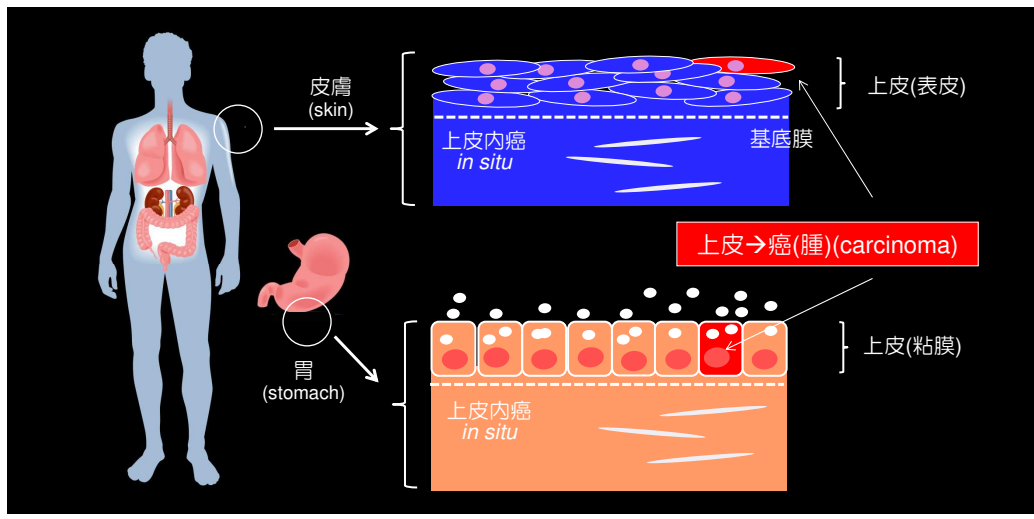
悪性
(malignant)



浸潤癌

“上皮” vs “非上皮”

“上皮” = 体の(外)表面を覆う組織や細胞

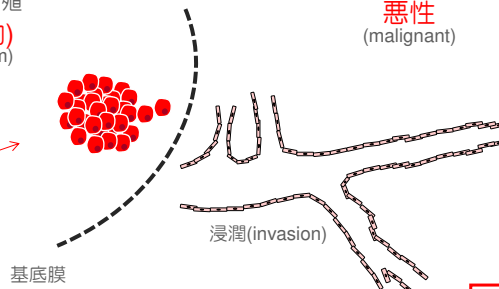
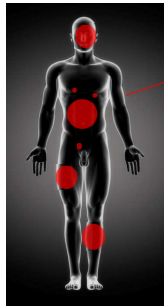


“がん”とは何か？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)



上皮内癌

産業医科大学5回生病院実習講義

－ 国試からみた呼吸器外科病院実習 －

・ がんの分子生物学と薬物治療

1, がんの分子生物学

- がんとは
- **ゲノムとその異常**
- がん免疫とその異常

2, がんの特徴と薬物療法

- 化学療法と標的療法
- キナーゼ阻害剤と血管新生阻害剤
- 免疫チェックポイント阻害剤

国試問題
115D40

60歳の男性。健康診断で赤血球増多を指摘され来院。(中略)血液所見：赤血球620万、Hb 19 g/dL、Ht 55%、白血球8,800(桿状核好中球4%、分葉核好中球58%、好酸球2%、単球6%、リンパ球30%)、血小板57万。血液生化学所見：エリスロポエチン4.0 mIU/mL(基準4.2~23.7)、その他異常なし。この患者で予想される検査所見はどれか。

- a. PaO₂低下
- b. 血性鉄増加
- c. 骨髄赤芽球低形成
- d. 網血小板比率低下
- e. JAK2遺伝子変異陽性

国試問題
110D56(109I72類似問題)

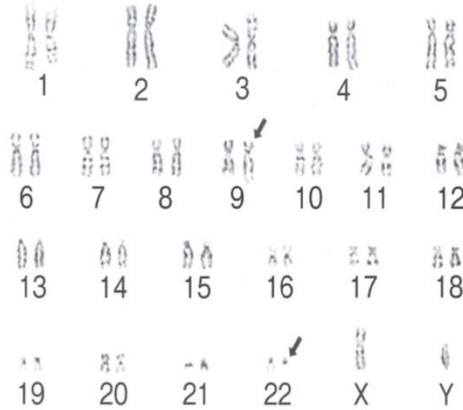
65歳の男性、健康診断で赤血球増加を指摘され来院した。3年前に下肢深部静脈血栓症の既往がある。(中略)骨髄生検で、赤芽球、顆粒球、および巨核球の3血球系統の過形成を認める。骨髄染色体分析で異常を認めない。JAK2遺伝子変異を認める。対応として適切なものはどれか、2つ選べ。

- a. 瀉血
- b. イマチニブ投与
- c. ボルテゾミブ投与
- d. 多剤併用抗癌化学療法
- e. 低用量アスピリン投与

国試問題
113D48

43歳の男性、健診で白血球増多を指摘され来院した。(中略) 骨髄細胞染色体分析と末梢血好中球bcr/abl遺伝子のFISH解析を示す。治療薬はどれか。

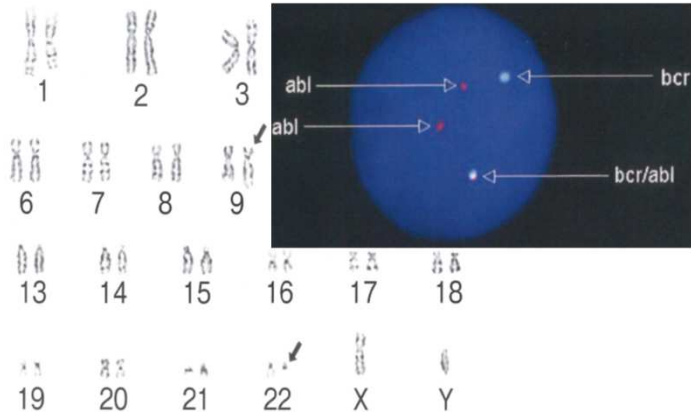
- a. 亜ヒ酸
- b. イマチニブ
- c. ゲフィチニブ
- d. ボルテゾミブ
- e. 全トランス型
レチノイン酸



国試問題
113D48

43歳の男性、健診で白血球増多を指摘され来院した。(中略) 骨髄細胞染色体分析と末梢血好中球bcr/abl遺伝子のFISH解析を示す。治療薬はどれか。

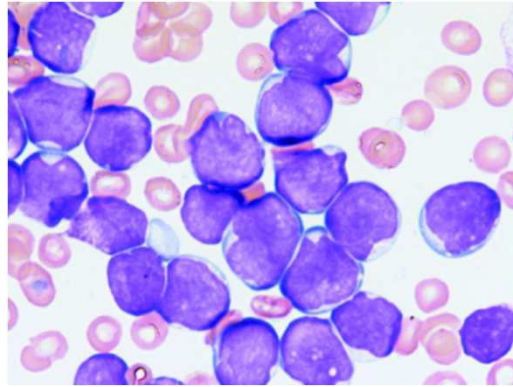
- a. 亜ヒ酸
- b. イマチニブ
- c. ゲフィチニブ
- d. ボルテゾミブ
- e. 全トランス型
レチノイン酸



国試問題
114D22

30歳の男性。貧血の精査のため来院した。骨髓血塗抹Mary-Giemsa染色標本を示す。(中略)異常細胞の染色体検査でPhiladelphia染色体が検出された。この患者に投与すべき薬剤はどれか。

- a. イマチニブ
- b. ゲフィチニブ
- c. リツキシマブ
- d. プレオマイシン
- e. 全トランス型
レチノイン酸



国試問題
111D17改

チロシンキナーゼ阻害薬イマチニブが適応である疾患はどれか。
3つ選べ。

- a. 慢性骨髄性白血病
- b. KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍(GIST)
- c. 慢性リンパ性白血病
- d. 急性前骨髄性白血病
- e. Philadelphia染色体陽性急性リンパ性白血病

国試問題
109D6

進行肺腺癌の治療方針を決定する上で、異常の有無を検索することが必要な遺伝子はどれか。

- a. *BCR-ABL*
- b. *EGFR*
- c. *HER2*
- d. *KRAS*
- e. *VHL*

国試問題
110E27改

昨年、母が乳癌で亡くなり、1か月前に姉(25歳)も乳癌と診断され、心配で受診した22歳の女性。視触診と乳房超音波検査で異常を認めなかったが、不安を訴えている。対応として推奨されるのはどれか。

- a. 乳房造影CT
- b. 全身FDG-PET
- c. 予防的乳房切除
- d. 遺伝カウンセリング
- e. 遺伝子検査

“がん”は何故発生するのか？

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

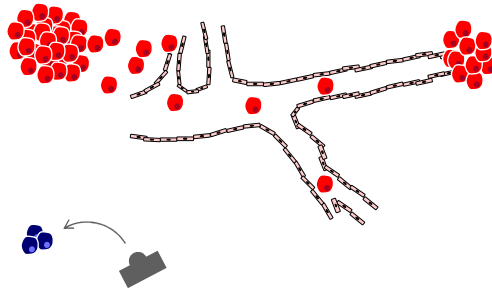
他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖
腫瘍(新生物)

悪性

がん細胞



正常細胞



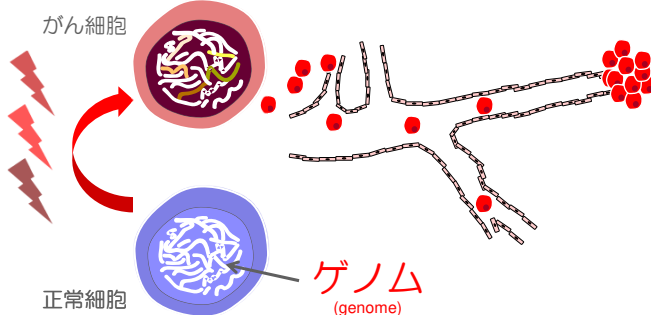
“がん”は何故発生するのか？

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖
腫瘍(新生物)

悪性

がん細胞

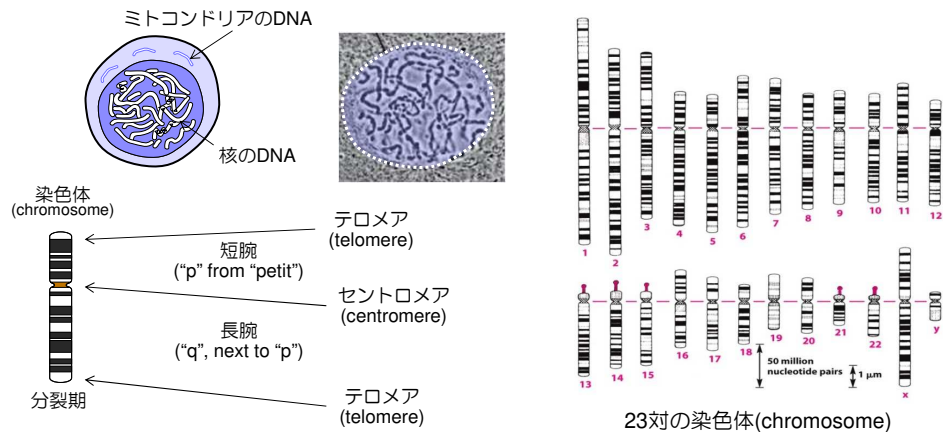


正常細胞

ゲノム
(genome)

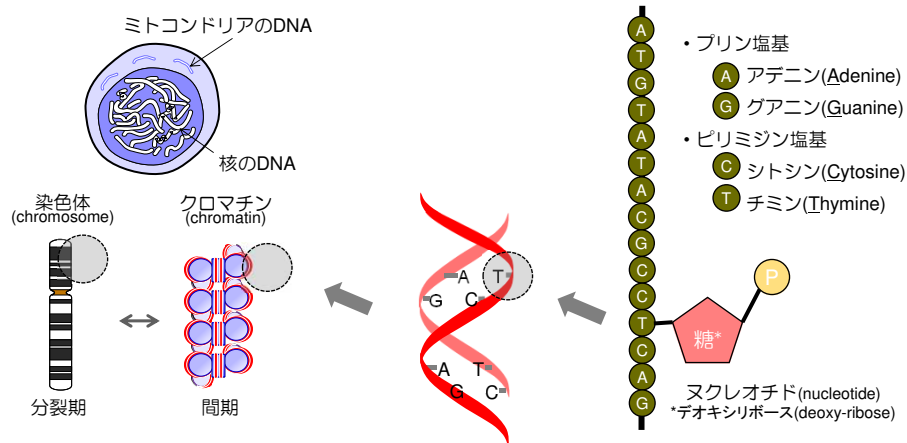
ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)



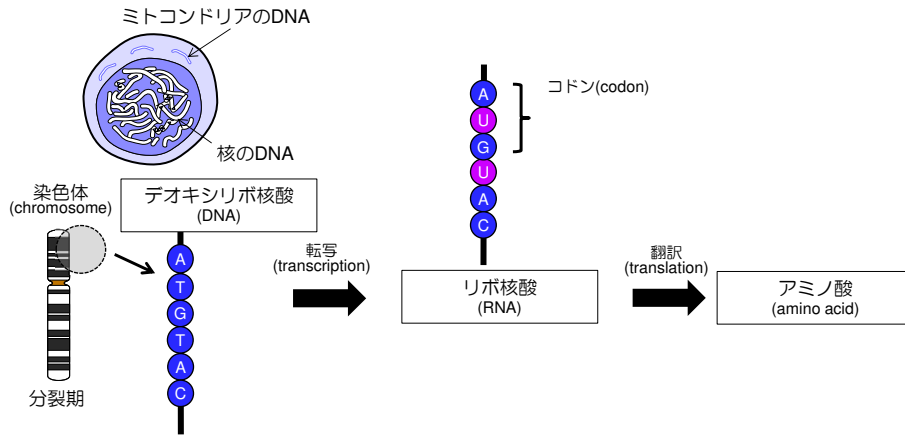
ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA・30億塩基対・2m)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)



ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA・30億塩基対・2m)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)

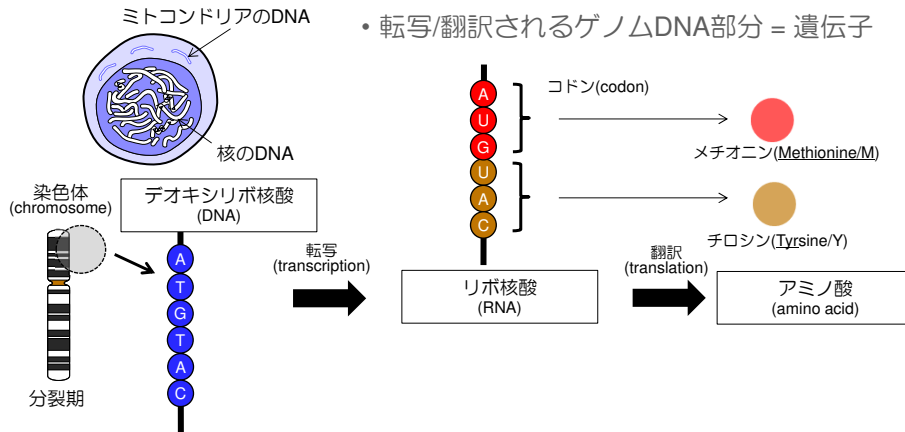


コドン表

1文字目	2文字目				3文字目				
	U	C	A	G					
U	UUU	フェニルアラニン	UCU	セリン	UAU	チロシン	UGU	システイン	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA		UCA		UAA	終止	UGA	終止	A
	UUG	ロイシン	UCG		UAG	終止	UGG	トリプトファン	G
C	CUU		CCU	プロリン	CAU	ヒスチジン	CGU		U
	CUC		CCC		CAC		CGC	アルギニン	C
	CUA	ロイシン	CCA		CAA	グルタミン	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU		ACU	トレオニン	AAU	アスパラギン	AGU	セリン	U
	AUC	イソロイシン	ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	リシン	AGA		A
	AUG	メチオニン 開始	ACG		AAG		AGG	アルギニン	G
G	GUU		GCU	アラニン	GAU	アスパラギン酸	GGU		U
	GUC	バリン	GCC		GAC		GGC	グリシン	C
	GUA		GCA		GAA	グルタミン酸	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

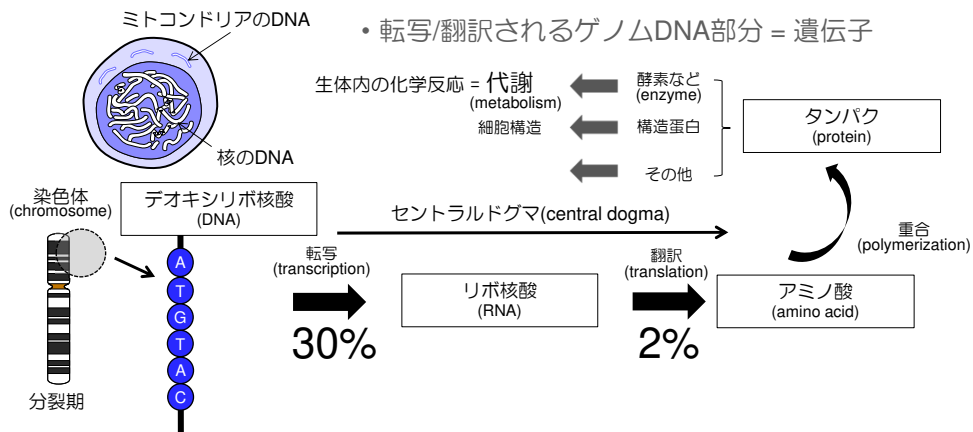
ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA・30億塩基対・2m)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)



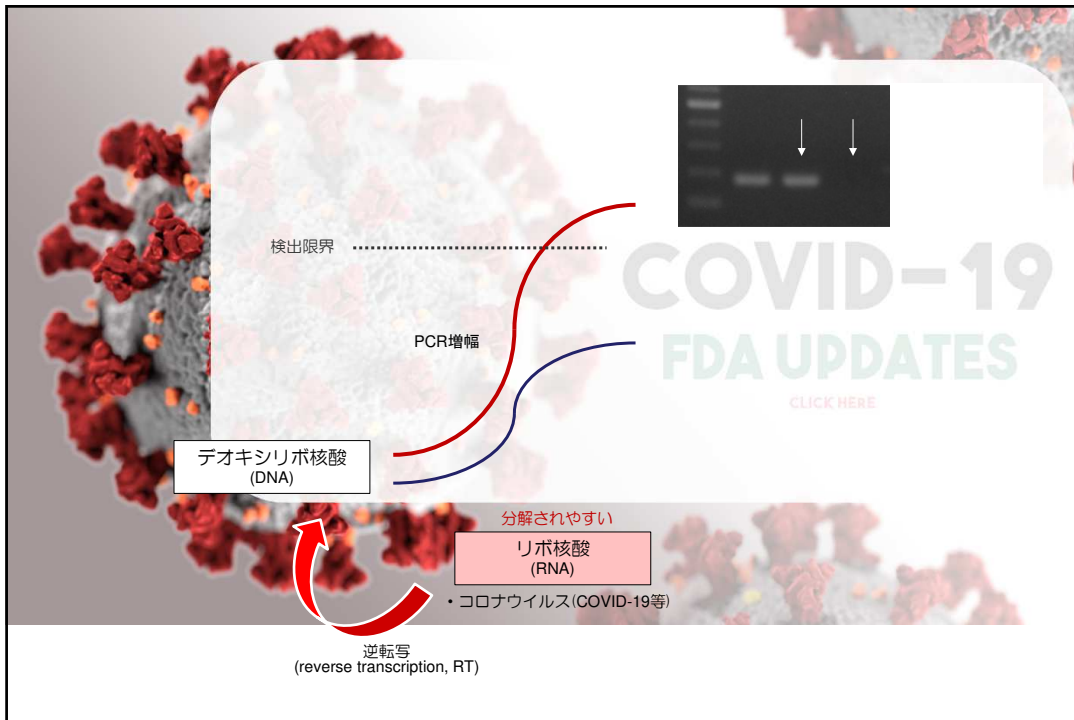
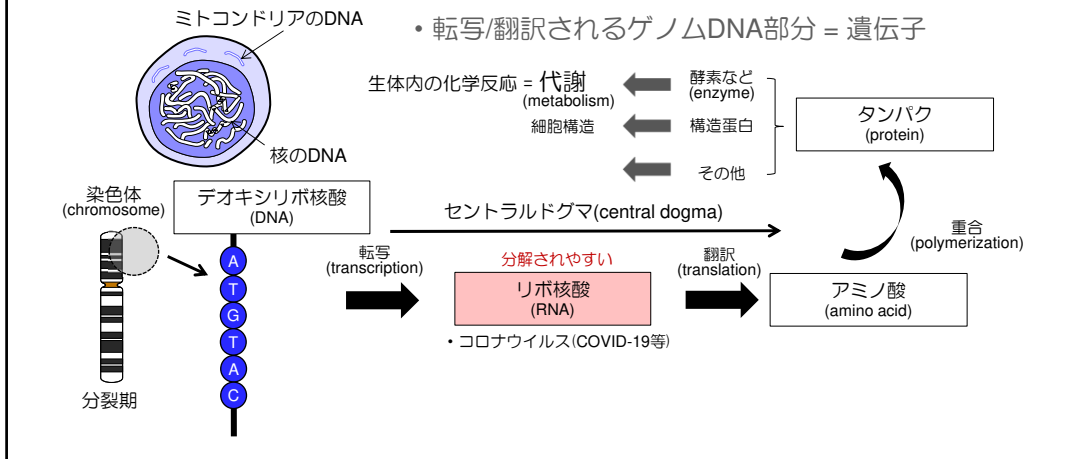
ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA・30億塩基対・2m)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)



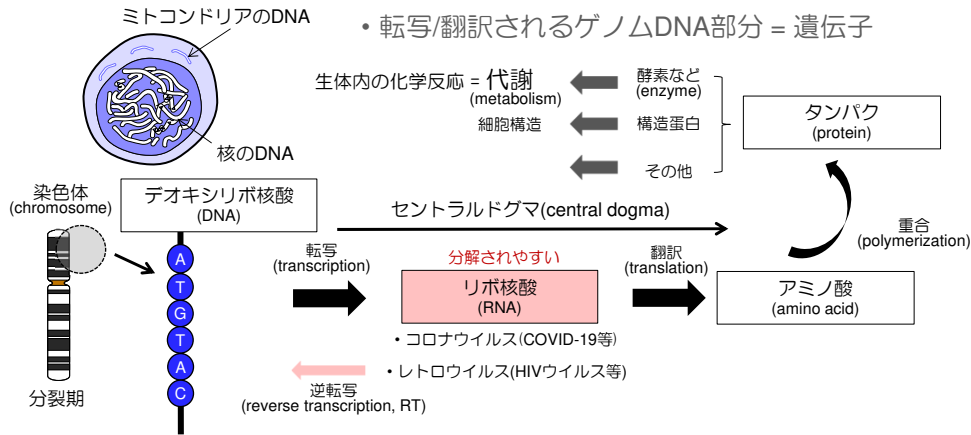
ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA・30億塩基対・2m)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)



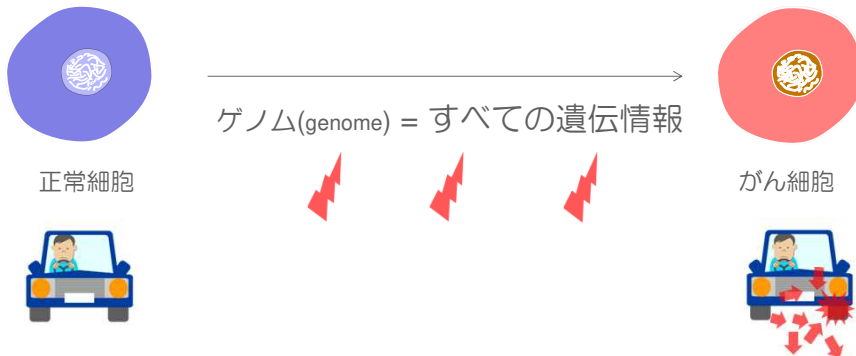
ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA・30億塩基対・2m)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)



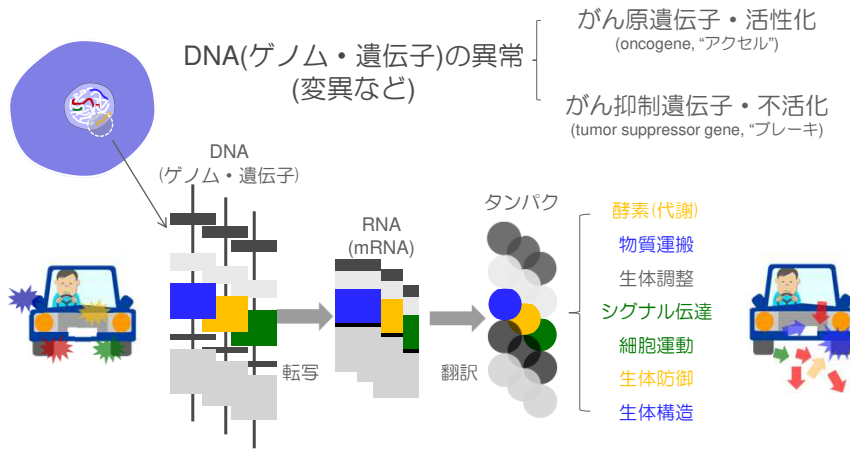
“がん”は何故発生するのか？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
 (autonomic growth) (invasion・metastasis)



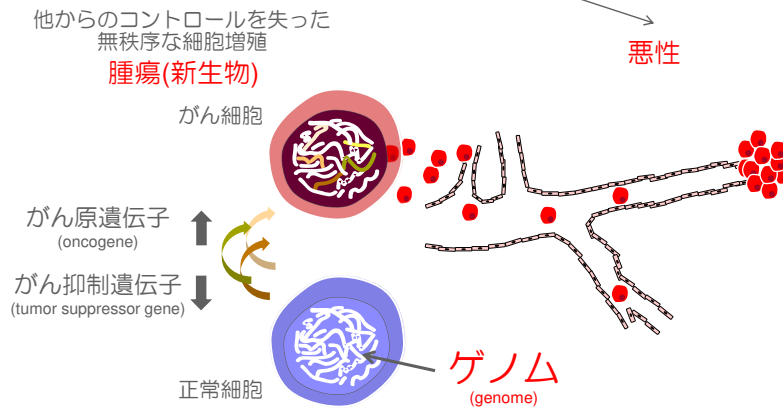
“がん”は何故発生するのか？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
 (autonomic growth) (invasion • metastasis)



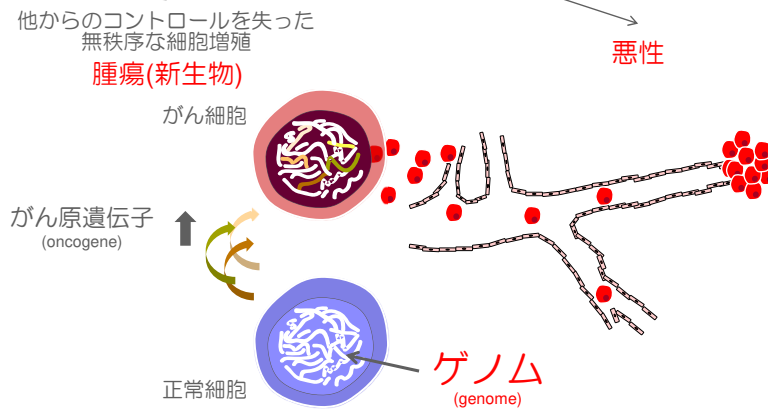
“がん”は何故発生するのか？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
 (autonomic growth) (invasion • metastasis)



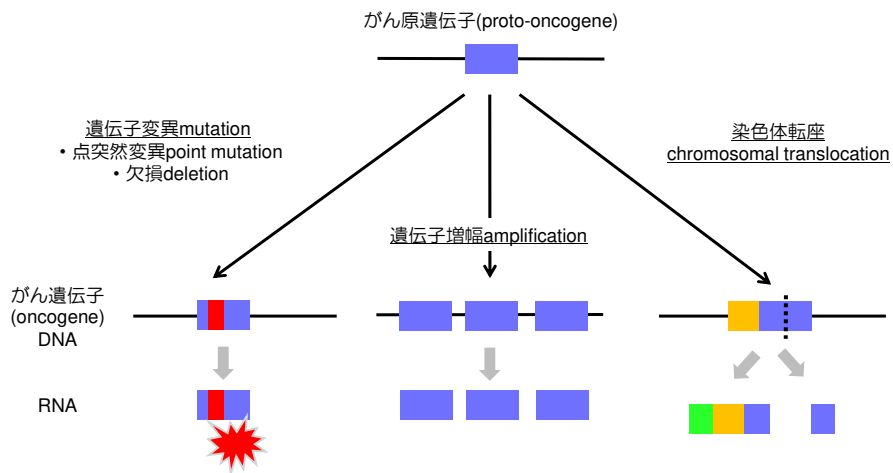
“がん”は何故発生するのか？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
 (autonomic growth) (invasion • metastasis)



“がん原”遺伝子と活性化

- 遺伝子変異・遺伝子増幅・染色体転座 -

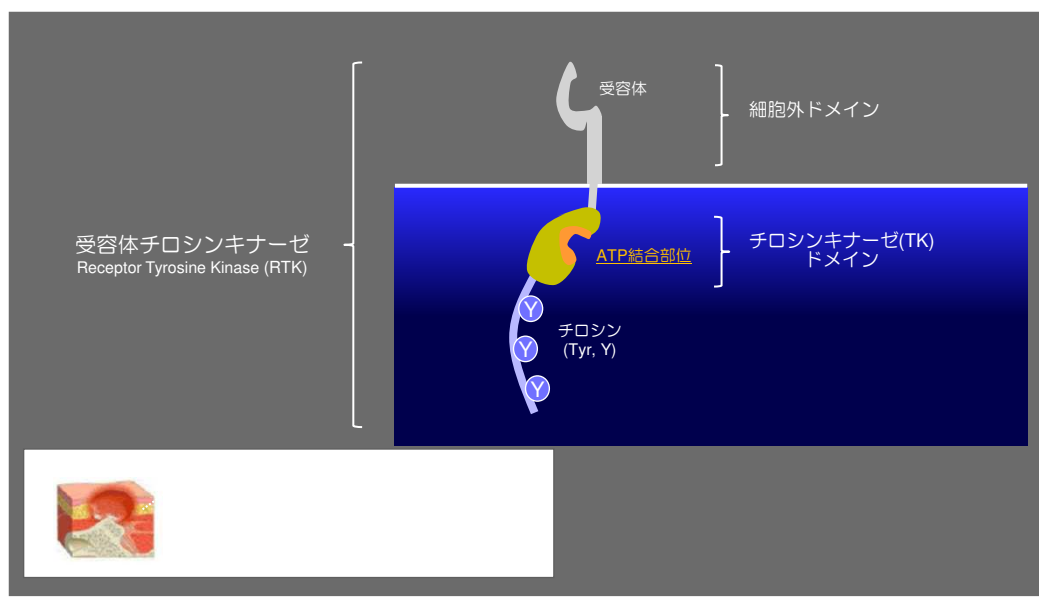


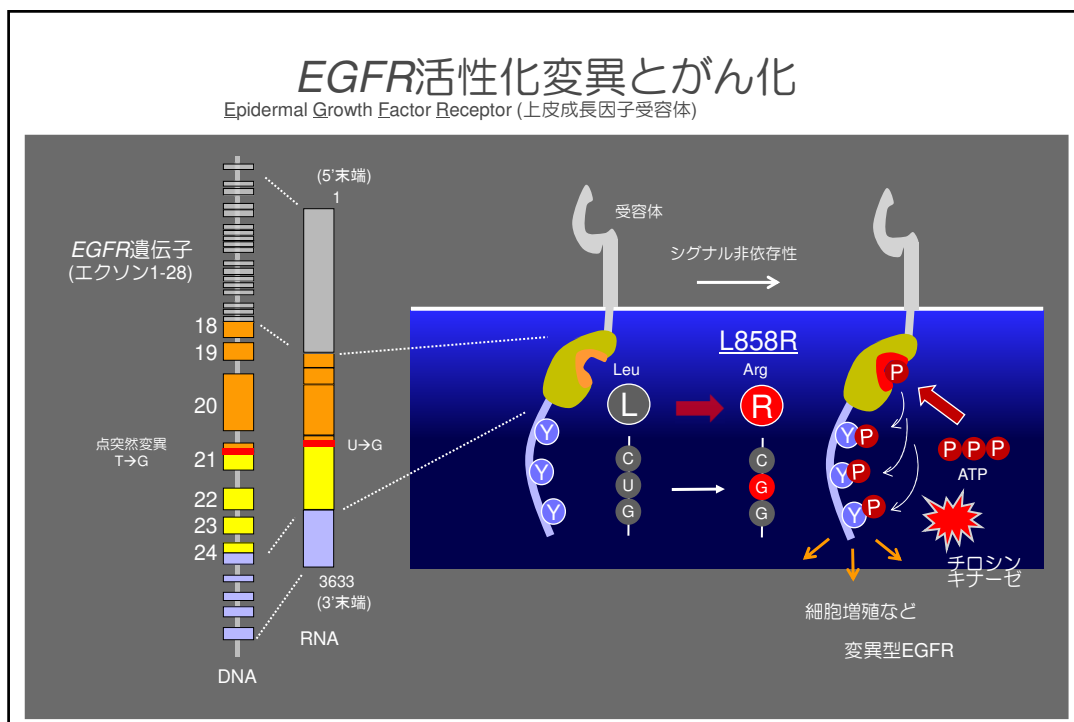
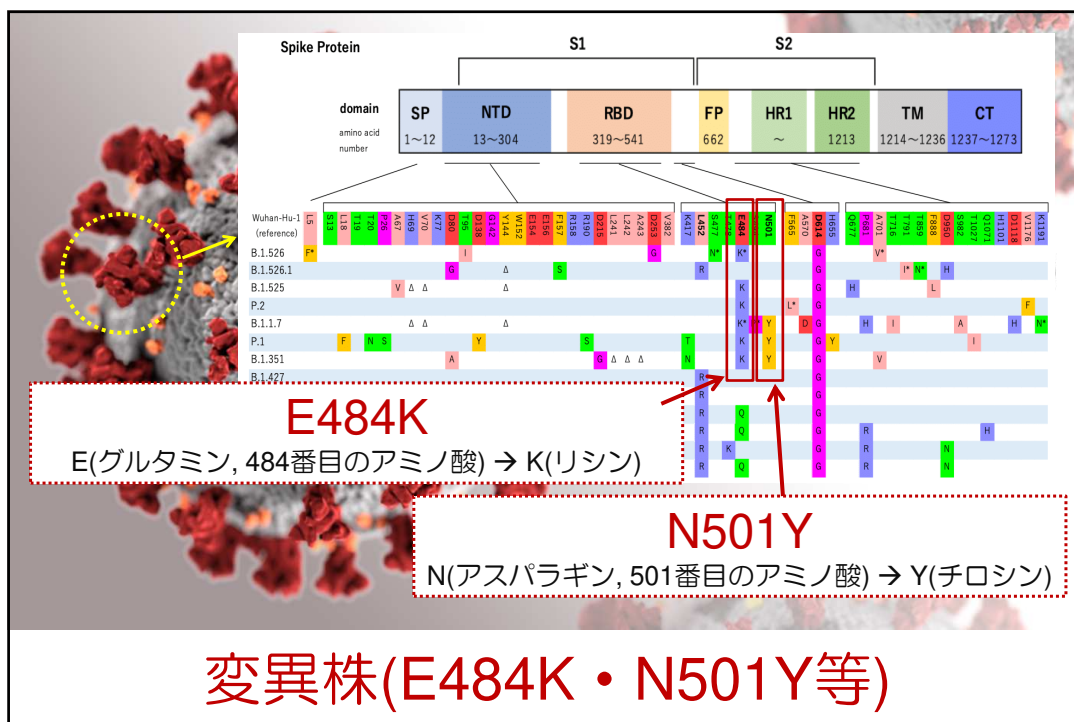
遺伝子変異による“がん原”遺伝子活性化

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	変異様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>β-catenin</i>	3p21.3-p22	Wntシグナル伝達	点変異		肝臓癌・大腸癌・子宮内膜癌
<i>PIK3CA</i>	3q26	PI3キナーゼ	点変異		大腸癌・乳癌など
<i>KIT(CD117)</i>	4q12	受容体チロシンキナーゼ	点変異・欠失等 (多くはexon11)	イマチニブ スニチニブ レプラフェニブ	消化管間質腫瘍(GIST)
<i>EGFR</i>	7q12-q13	受容体チロシンキナーゼ	欠損(exon19) 点変異(L858R)	ゲフィチニブ エルロチニブ アファチニブ オンメルチニブ	肺癌(特に腺癌)
<i>MET</i>	7q31	受容体チロシンキナーゼ	点変異(胚細胞)		家族性乳頭状腎細胞癌
<i>BRAF</i>	7q34	セリン・スレオニンキナーゼ	点変異	トラメチニブ ダブラフェニブ ベムラフェニブ	悪性黒色腫 甲状腺癌・大腸癌・肺癌
<i>JAK2</i>	9q24	非受容体チロシンキナーゼ	点変異(V617F)		慢性骨髄増殖性疾患(真性多血症・本態性血小板血症・原発性骨髄線維症)
<i>RET</i>	10q11.2	受容体チロシンキナーゼ	点変異(胚細胞)		多発性内分泌腫瘍症II型(MEN2)
<i>KRAS</i>	12p12.1	GTP結合タンパク(受容体チロシンキナーゼの下流)	点変異	* Cetuximab(抗EGFR抗体)の効果低下予測因子	膀胱癌・大腸癌・肺癌など
<i>HER2</i>	17q21	受容体チロシンキナーゼ	点変異		肺癌・卵巣癌・乳癌など

EGFRの構造と機能

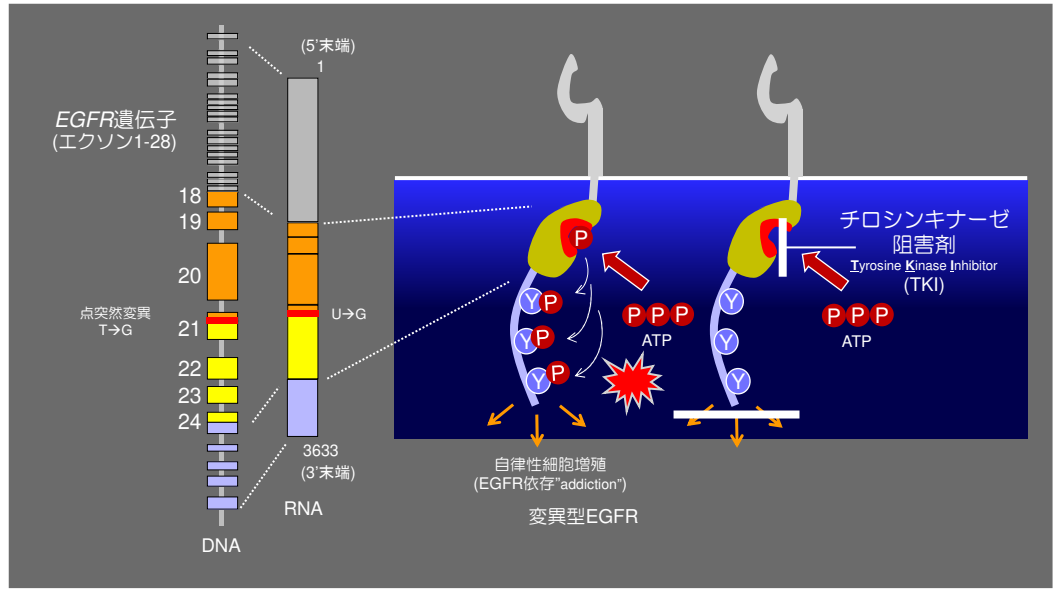
Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)





EGFR活性化変異とがん化

Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)

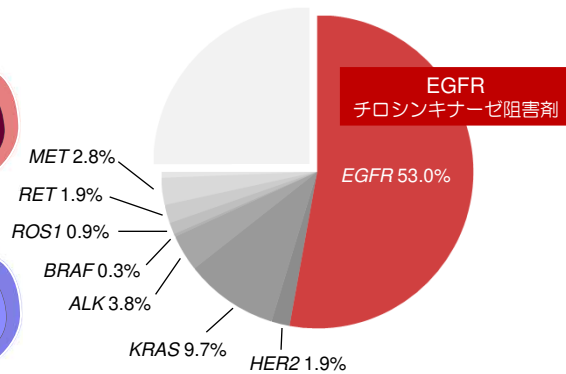


肺癌での"ドライバー変異"と阻害薬

"自律性増殖"を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)"
 (autonomic growth) (invasion • metastasis)



- 肺腺癌でのドライバー変異(日本人) -



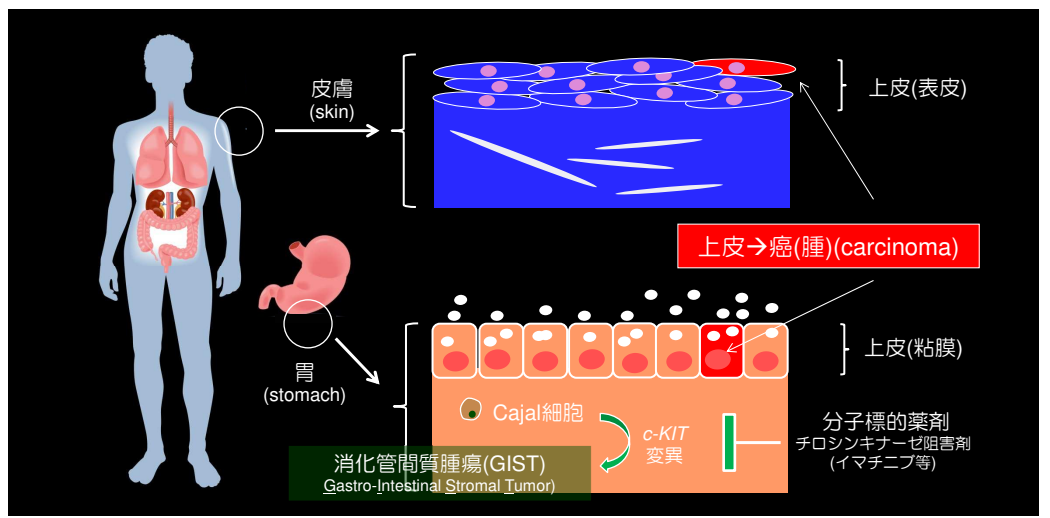
Sunami K, et al. J Thorac Oncol 2016; 11: 203-12

遺伝子変異による“がん原”遺伝子活性化

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	変異様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>β-catenin</i>	3p21.3-p22	Wntシグナル伝達	点変異		肝臓癌・大腸癌・子宮内膜癌
<i>PIK3CA</i>	3q26	PI3キナーゼ	点変異		大腸癌・乳癌など
<i>KIT(CD117)</i>	4q12	受容体チロシンキナーゼ	点変異・欠失等 (多くはexon11)	イマチニブ スニチニブ レブラフェニブ	消化管間質腫瘍(GIST)
<i>EGFR</i>	7q12-q13	受容体チロシンキナーゼ	欠損(exon19) 点変異(L858R)	ゲフィチニブ エルロチニブ アファチニブ オンメルチニブ	肺癌(特に腺癌)
<i>MET</i>	7q31	受容体チロシンキナーゼ	点変異(胚細胞)		家族性乳頭状腎細胞癌
<i>BRAF</i>	7q34	セリン・スレオニンキナーゼ	点変異	トラメチニブ ダブラフェニブ ベムラフェニブ	悪性黒色腫 甲状腺癌・大腸癌・肺癌
<i>JAK2</i>	9q24	非受容体チロシンキナーゼ	点変異(V617F)		慢性骨髄増殖性疾患(真性多血症・本態性血小板血症・原発性骨髄線維症)
<i>RET</i>	10q11.2	受容体チロシンキナーゼ	点変異(胚細胞)		多発性内分泌腫瘍症II型(MEN2)
<i>KRAS</i>	12p12.1	GTP結合タンパク(受容体チロシンキナーゼの下流)	点変異	* Cetuximab(抗EGFR抗体)の効果低下予測因子	膵臓癌・大腸癌・肺癌など
<i>HER2</i>	17q21	受容体チロシンキナーゼ	点変異		肺癌・卵巣癌・乳癌など

“上皮” vs “非上皮”

“上皮” = 体の(外)表面を覆う組織や細胞



遺伝子変異による“がん原”遺伝子活性化

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	変異様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>β-catenin</i>	3p21.3-p22	Wntシグナル伝達	点変異		肝臓癌・大腸癌・子宮内膜癌
<i>PIK3CA</i>	3q26	PI3キナーゼ	点変異		大腸癌・乳癌など
<i>KIT(CD117)</i>	4q12	受容体チロシンキナーゼ	点変異・欠失等 (多くはexon11)	イマチニブ スニチニブ レブラフェニブ	消化管間質腫瘍(GIST)
<i>EGFR</i>	7q12-q13	受容体チロシンキナーゼ	欠損(exon19) 点変異(L858R)	ゲフィチニブ エルロチニブ アファチニブ オンメルチニブ	肺癌(特に腺癌)
<i>MET</i>	7q31	受容体チロシンキナーゼ	点変異(胚細胞)		家族性乳頭状腎細胞癌
<i>BRAF</i>	7q34	セリン・スレオニンキナーゼ	点変異	トラメチニブ ダブラフェニブ ベムラフェニブ	悪性黒色腫 甲状腺癌・大腸癌・肺癌
<i>JAK2</i>	9q24	非受容体チロシンキナーゼ	点変異(V617F)		慢性骨髄増殖性疾患(真性多血症・本態性血小板血症・原発性骨髄線維症)
<i>RET</i>	10q11.2	受容体チロシンキナーゼ	点変異(胚細胞)		多発性内分泌腫瘍症II型(MEN2)
<i>KRAS</i>	12p12.1	GTP結合タンパク(受容体チロシンキナーゼの下流)	点変異	* Cetuximab(抗EGFR抗体)の効果低下予測因子	膵臓癌・大腸癌・肺癌など
<i>HER2</i>	17q21	受容体チロシンキナーゼ	点変異		肺癌・卵巣癌・乳癌など

国試問題 115D40

60歳の男性。健康診断で赤血球増多を指摘され来院。(中略)血液所見：赤血球620万、Hb 19 g/dL、Ht 55%、白血球8,800(桿状核好中球4%、分葉核好中球58%、好酸球2%、単球6%、リンパ球30%)、血小板57万。血液生化学所見：エリスロポエチン4.0 mIU/mL(基準4.2~23.7)、その他異常なし。この患者で予想される検査所見はどれか。

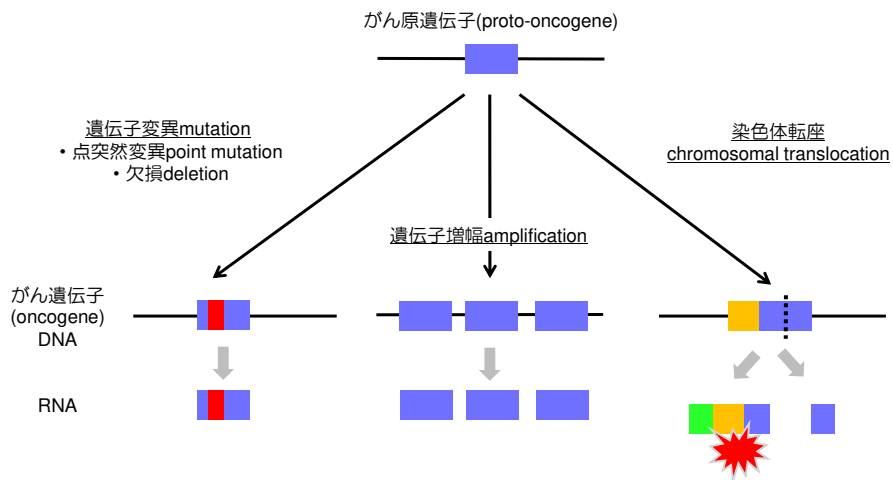
- PaO₂低下
- 血性鉄増加
- 骨髄赤芽球低形成
- 網血小板比率低下
- JAK2遺伝子変異陽性

国試問題
110D56(109I72類似問題)

65歳の男性、健康診断で赤血球増加を指摘され来院した。3年前に下肢深部静脈血栓症の既往がある。(中略)骨髄生検で、赤芽球、顆粒球、および巨核球の3血球系統の過形成を認める。骨髄染色体分析で異常を認めない。JAK2遺伝子変異を認める。対応として適切なものはどれか、2つ選べ。

- a. 瀉血
- b. イマチニブ投与
- c. ボルテソミブ投与
- d. 多剤併用抗癌化学療法
- e. 低用量アスピリン投与

“がん原”遺伝子と活性化
- 遺伝子変異・遺伝子増幅・染色体転座 -



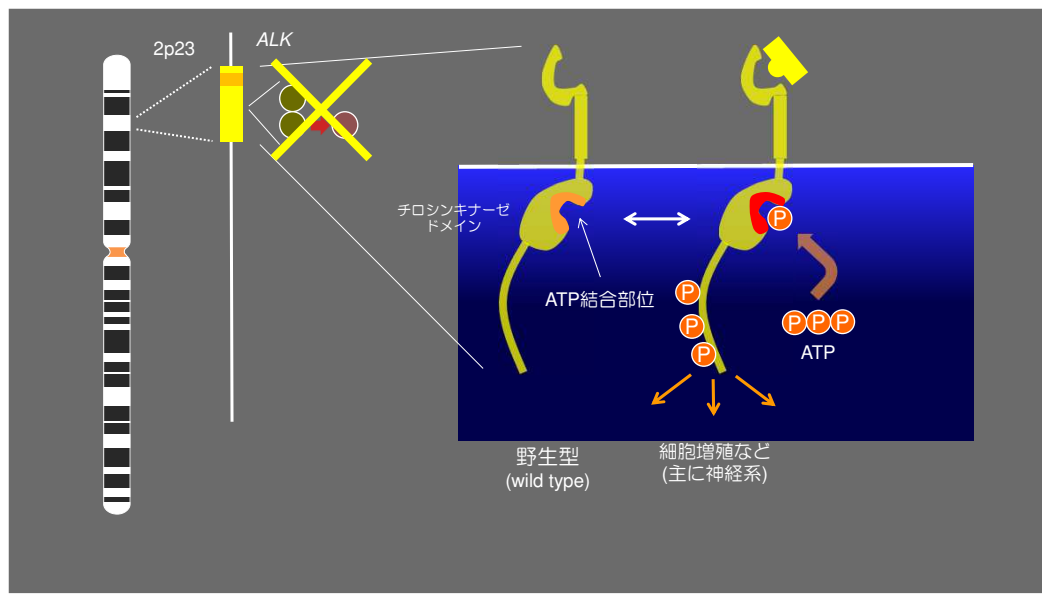
染色体転座による“がん原”遺伝子活性化(1)

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	転座様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>EVI1</i>	3p26	転写因子	AML1-EVI1; t(3;21) (q26;q22)		骨髄異型性症候群(MDS) 急性骨髄性白血病(ALL) 慢性骨髄性白血病(CML急性転化時)
<i>cMYC</i>	8q24	転写因子	IgH-cMYC; t(8;14) (q24;q32)		Burkittリンパ腫(80%)
<i>JAK2</i>	9p24	非受容体型チロシンキナーゼ	TEL-JAK2; t(9;12)		急性リンパ芽球性白血病など
<i>ABL</i>	9p34	非受容体型チロシンキナーゼ	BCR-ABL; t(9;22); フィラデルフィア染色体	イマチニブ ニロチニブ ダサチニブ	慢性骨髄性白血病(CML, 90%) 急性リンパ性白血病(ALL, 20%)
<i>CCND1(BCL1)</i>	11q13	サイクリンD1	IgH-CCND1; t(11;14) (q13;q32)		マントル細胞リンパ腫(MCL, 70%)
<i>MLL</i>	11q23	転写因子	さまざま; t(v;11q23)		急性骨髄性白血病(AML) 急性リンパ性白血病(ALL)
<i>PML</i>	15q22	転写因子	PML-RAR α ; t(15;17) (q22;q12)		急性前骨髄性白血病(APL)
<i>CBFB</i>	16q22	転写因子	CBFB-MYH1; inv(16) (p13.1q22)		急性骨髄性白血病(AML)
<i>BCL2</i>	18q21	抗アポトーシス因子	IgH-BCL2; t(14;18) (q32;q21)		濾胞型リンパ腫(>85%)
<i>MALT1</i>	18q21	抗アポトーシス因子	API2-MALT1; t(11;18) (q21;q21)		MALTリンパ腫(30-40%)
<i>AML1 (RUNX1)</i>	21q22	転写因子	AML1-ETO (RUNX1-RUNX1T1); t(8;21) (q22;q22)		急性骨髄性白血病(AML)

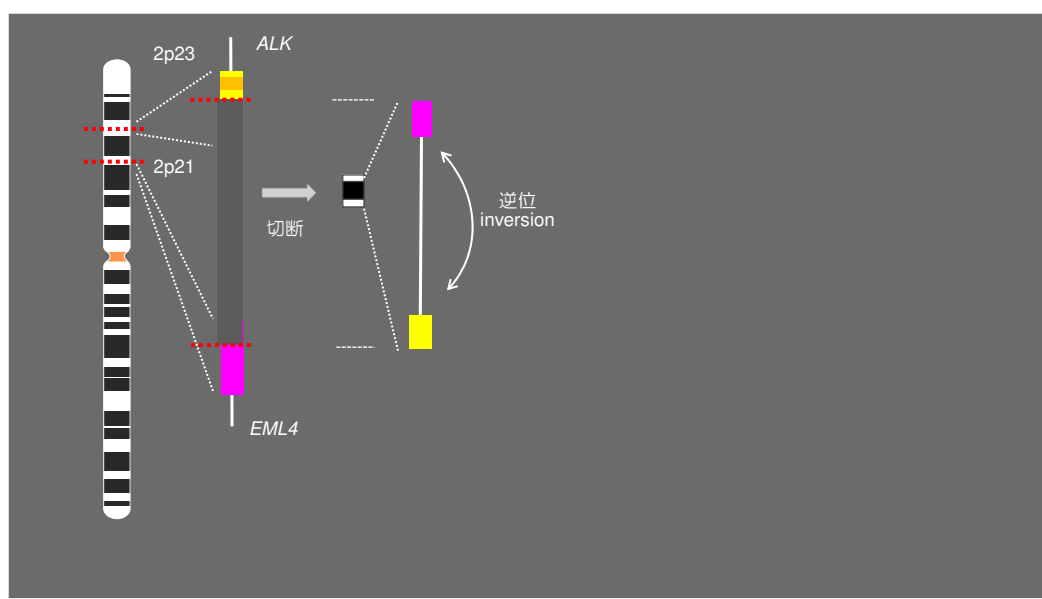
染色体転座による“がん原”遺伝子活性化(2)

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	転座様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>ALK</i>	2p23	受容体型チロシンキナーゼ	NPM-ALK; t(2;5) (p23;q35)		未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)
			TPM3-ALK; t(1;2) (q25;p23) TPM4-ALK; t(2;19) (p23;p13)		炎症性筋線維芽細胞腫瘍(IMT)
			EML4-ALK; Inv(2) (p21;p23) KIF5B-ALK; t(2;19) (p23;p13) TFG-ALK; t(2;10) (p23;p11)	クリゾチニブ アレクチニブ セリチニブ ロルラチニブ	肺癌(腺癌、5%)
<i>ROS1</i>	6q22	受容体型チロシンキナーゼ	CD74-ROSなど	クリゾチニブ	肺癌(腺癌、1-2%)
<i>RET</i>	10q11.2	受容体型チロシンキナーゼ	RET-PTC		甲状腺癌(乳頭癌)
			KIF5B-RET, CCDC6-RET		肺癌(腺癌、1-2%)
<i>CHOP (DDIT3)</i>	12q13	転写因子	FUS(TLC)-CHOP; t(12;16) (q13;p11)		(粘液様・円形細胞)脂肪肉腫(95%)
<i>SYT (SS18)</i>	18q11	転写因子	SYT-SSX1 (2, 4); t(X;18) (p11;q11)		滑膜肉腫(100%)
<i>EWS</i>	22q12	転写因子	EWS-FLI1; t(11;22) (q24;q12)		Ewing肉腫(未熟神経外胚葉性腫瘍PNET, 90%)
			EWS-WT1; t(11;22) (q13;q12)		線維形成性小細胞腫瘍(DSRCT, >95%)

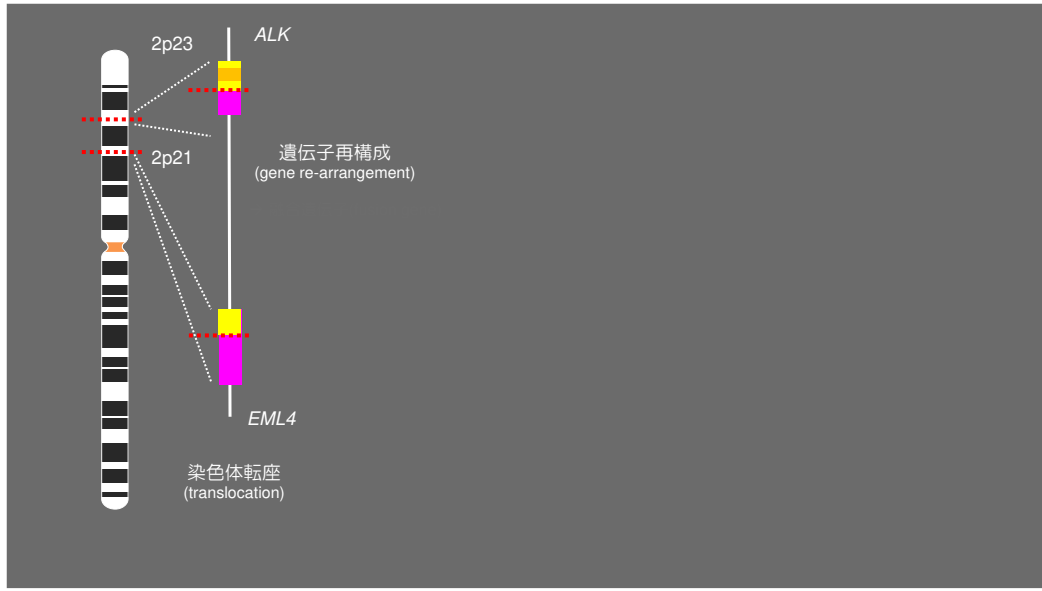
染色体転座によるALK活性化とがん化



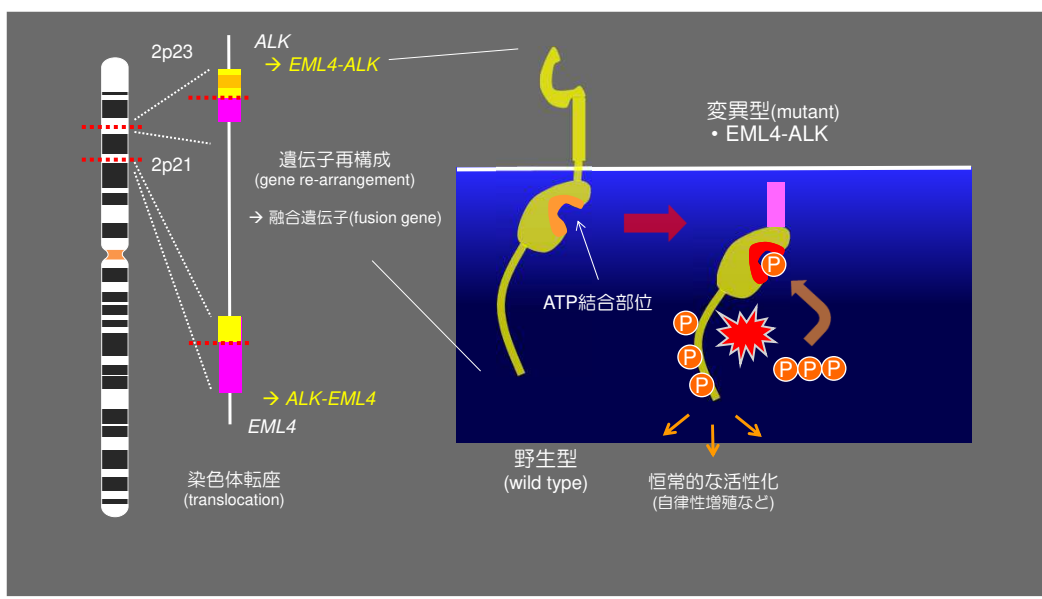
染色体転座によるALK活性化とがん化



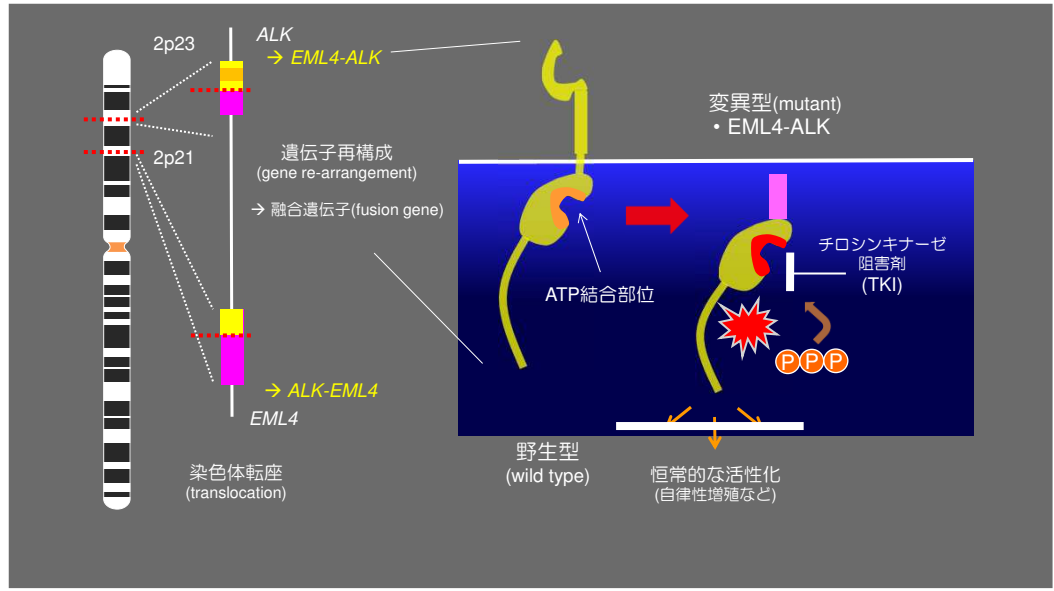
染色体転座によるALK活性化とがん化



染色体転座によるALK活性化とがん化



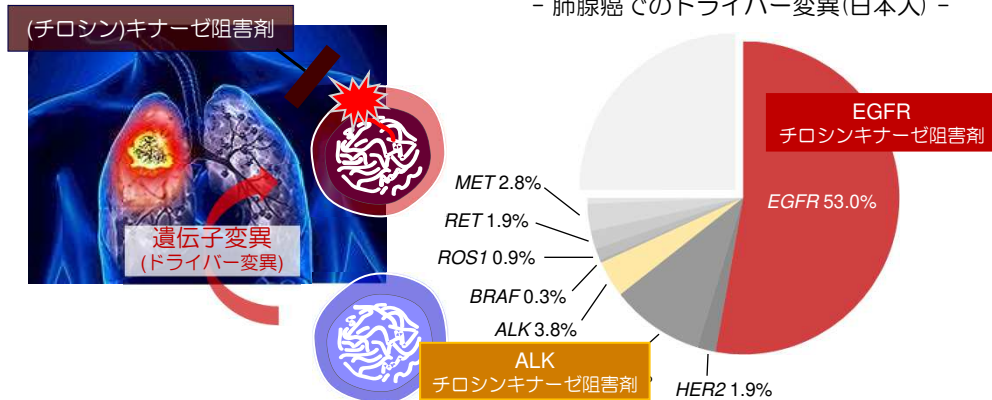
染色体転座によるALK活性化とがん化



肺癌での”ドライバー変異”と阻害薬

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

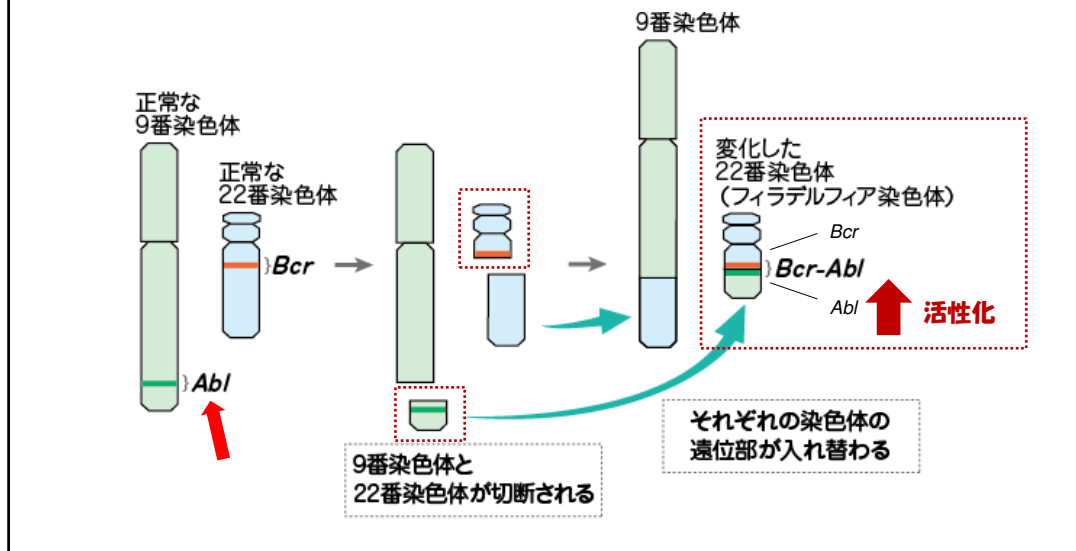
- 肺腺癌でのドライバー変異(日本人) -



Sunami K, et al. J Thorac Oncol 2016; 11: 203-12

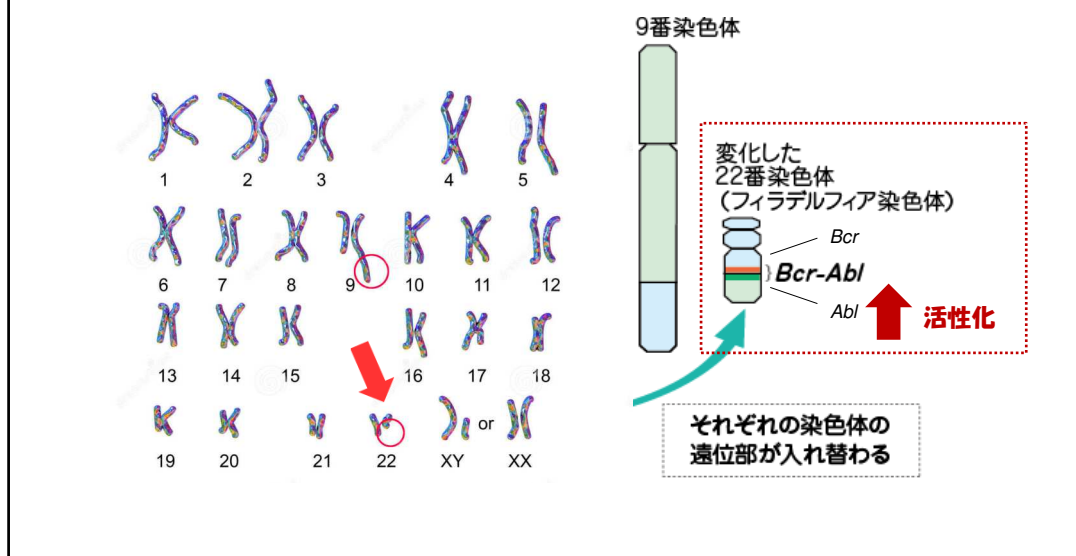
染色体転座によるABL活性化とがん化

慢性骨髄性白血病(CML)と一部の急性リンパ性白血病(ALL)



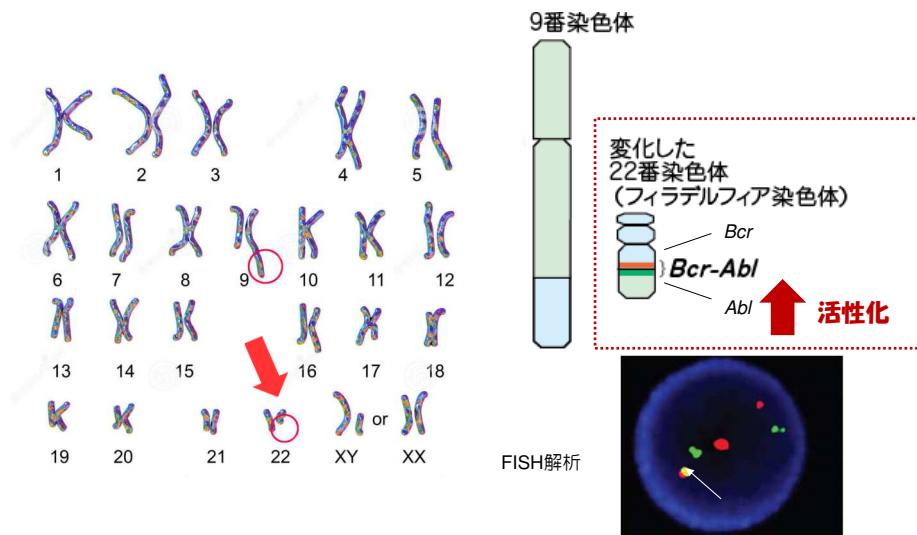
染色体転座によるABL活性化とがん化

慢性骨髄性白血病(CML)と一部の急性リンパ性白血病(ALL)



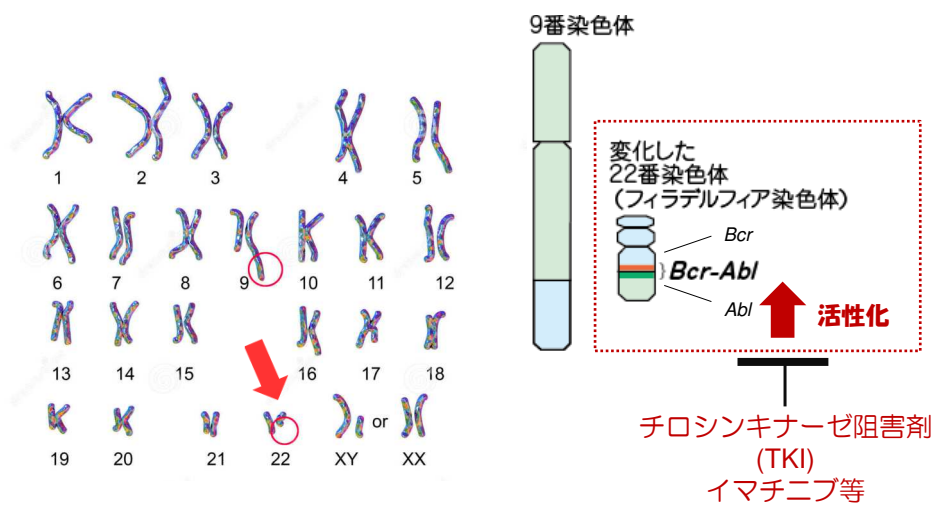
染色体転座によるABL活性化とがん化

慢性骨髄性白血病(CML)と一部の急性リンパ性白血病(ALL)



染色体転座によるABL活性化とがん化

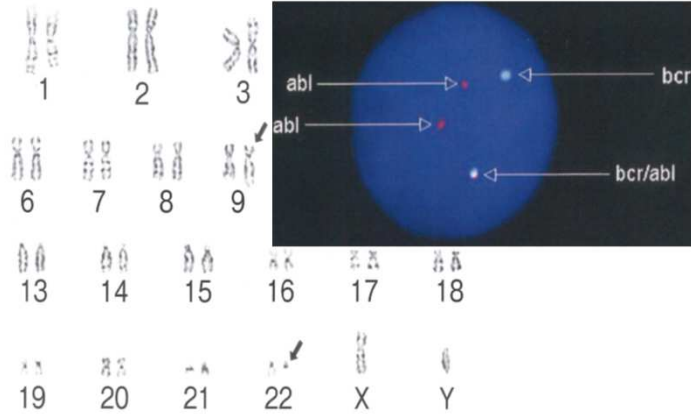
慢性骨髄性白血病(CML)と一部の急性リンパ性白血病(ALL)



国試問題
113D48

43歳の男性、健診で白血球増多を指摘され来院した。(中略) 骨髄細胞染色体分析と末梢血好中球bcr/abl遺伝子のFISH解析を示す。治療薬はどれか。

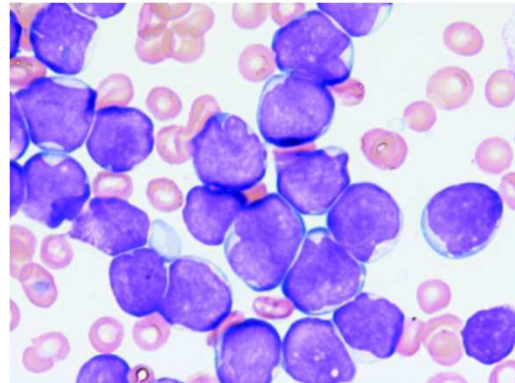
- a. 亜ヒ酸
- b. イマチニブ
- c. ゲフィチニブ
- d. ボルテソミブ
- e. 全トランス型
レチノイン酸



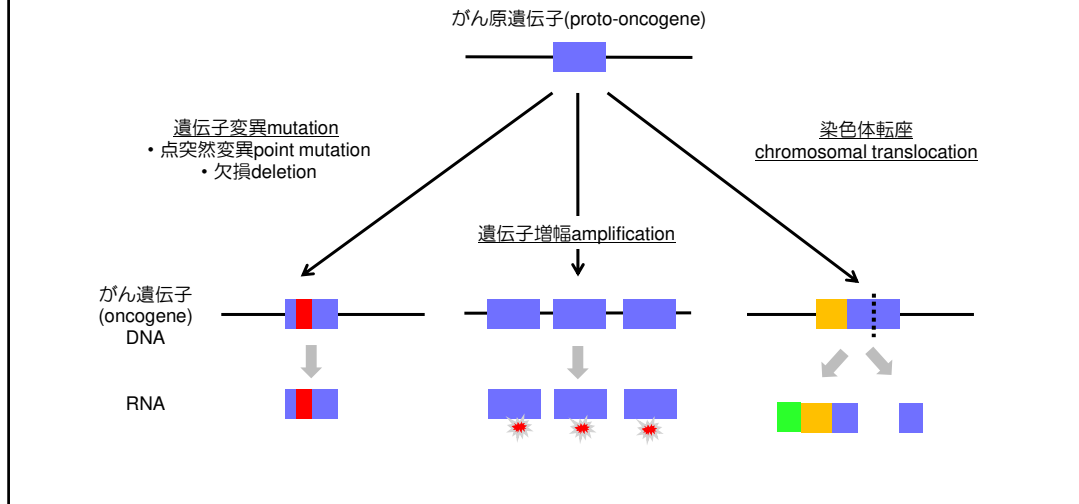
国試問題
114D22

30歳の男性。貧血の精査のため来院した。骨髄血塗抹Mary-Giemsa染色標本を示す。(中略)異常細胞の染色体検査でPhiladelphia染色体が検出された。この患者に投与すべき薬剤はどれか。

- a. イマチニブ
- b. ゲフィチニブ
- c. リツキシマブ
- d. プレオマイシン
- e. 全トランス型
レチノイン酸



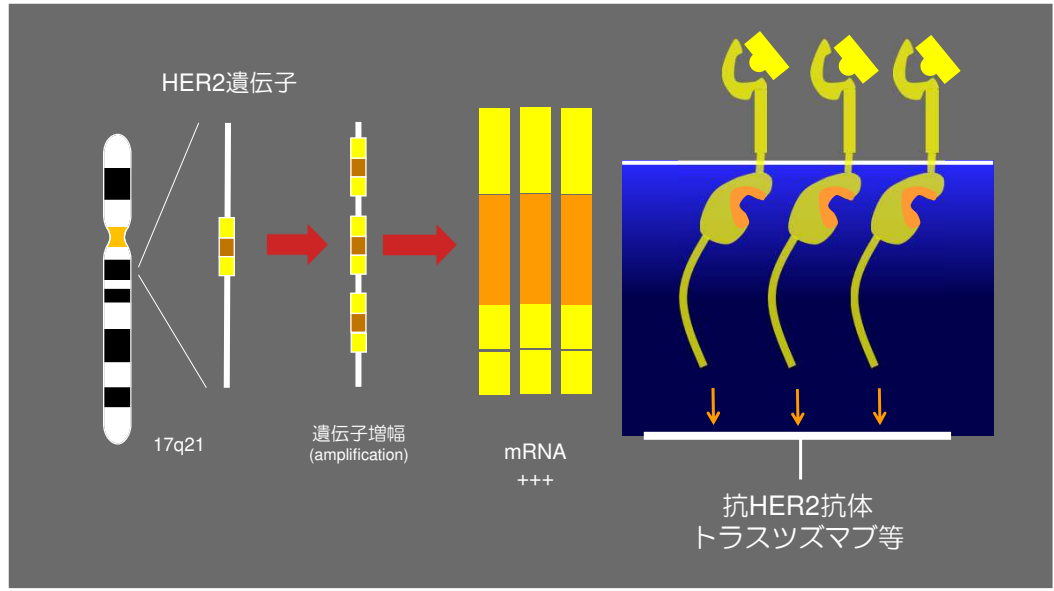
“がん原”遺伝子と活性化 - 遺伝子変異・遺伝子増幅・染色体転座 -



遺伝子増幅による“がん原”遺伝子活性化

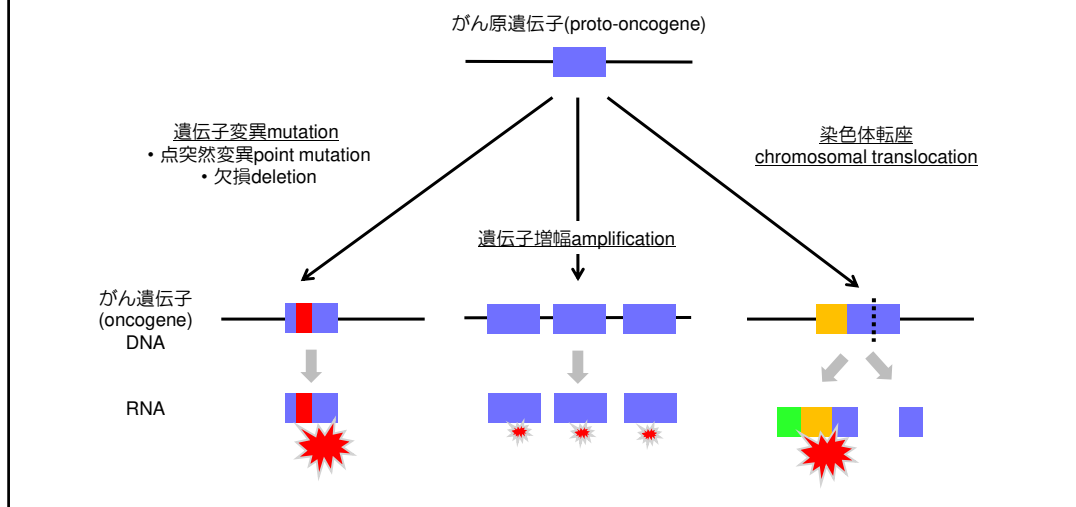
遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>nMYC</i>	2p23-p24	転写因子		神経芽腫・肺癌(小細胞癌)
<i>EGFR</i>	7q12-q13	受容体チロシンキナーゼ		膠芽腫
<i>cMYC</i>	8q24	転写因子		肺癌など
<i>CyclinD1</i>	11q13	サイクリン		乳癌・食道癌など
<i>CDK4</i>	12q13-q14	サイクリン依存性キナーゼ		黒色腫・膠芽腫・乳癌・骨肉腫
<i>MDM2</i>	12q13-q14	p53結合タンパク		骨肉腫
<i>HER2</i>	17q21	受容体チロシンキナーゼ	トラスツズマブ ベルスズマブ	乳癌・胃癌

遺伝子増幅によるHER2活性化とがん化



“がん原”遺伝子と活性化

- 遺伝子変異・遺伝子増幅・染色体転座 -



遺伝子変異による“がん原”遺伝子活性化

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	変異様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>β-catenin</i>	3p21.3-p22	Wntシグナル伝達	点変異		肝臓癌・大腸癌・子宮内膜癌
<i>PIK3CA</i>	3q26	PI3キナーゼ	点変異		大腸癌・乳癌など
<i>KIT(CD117)</i>	4q12	受容体チロシンキナーゼ	点変異・欠失等 (多くはexon11)	イマチニブ スニチニブ レプラフェニブ	消化管間質腫瘍(GIST)
<i>EGFR</i>	7q12-q13	受容体チロシンキナーゼ	欠損(exon19) 点変異(L858R)	ゲフィチニブ エルロチニブ アファチニブ オンメルチニブ	肺癌(特に腺癌)
<i>MET</i>	7q31	受容体チロシンキナーゼ	点変異(胚細胞)		家族性乳頭状腎細胞癌
<i>BRAF</i>	7q34	セリン・スレオニンキナーゼ	点変異	トラメチニブ ダブラフェニブ ベムラフェニブ	悪性黒色腫 甲状腺癌・大腸癌・肺癌
<i>JAK2</i>	9q24	非受容体チロシンキナーゼ	点変異(V617F)		慢性骨髄増殖性疾患(真性多血症・本態性血小板血症・原発性骨髄線維症) → 診断マーカー
<i>RET</i>	10q11.2	受容体チロシンキナーゼ	点変異(胚細胞)		多発性内分泌腫瘍症II型(MEN2)
<i>KRAS</i>	12p12.1	GTP結合タンパク(受容体チロシンキナーゼの下流)	点変異	* Cetuximab(抗EGFR抗体)の効果低下予測因子	膵臓癌・大腸癌・肺癌など
<i>HER2</i>	17q21	受容体チロシンキナーゼ	点変異		肺癌・卵巣癌・乳癌など

染色体転座による“がん原”遺伝子活性化(1)

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	転座様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>EVI1</i>	3p26	転写因子	AML1-EVI1; t(3;21)(q26;q22)		骨髄異型性症候群(MDS) 急性骨髄性白血病(ALL) 慢性骨髄性白血病(CML急性転化時)
<i>cMYC</i>	8q24	転写因子	IgH-cMYC; t(8;14)(q24;q32)		Burkittリンパ腫(80%)
<i>JAK2</i>	9p24	非受容体型チロシンキナーゼ	TEL-JAK2; t(9;12)		急性リンパ芽球性白血病など
<i>ABL</i>	9p34	非受容体型チロシンキナーゼ	BCR-ABL; t(9;22); フィラデルフィア染色体	イマチニブ ニロチニブ ダサチニブ	慢性骨髄性白血病(CML, 90%) 急性リンパ性白血病(ALL, 20%)
<i>CCND1(BCL1)</i>	11q13	サイクリンD1	IgH-CCND1; t(11;14)(q13;q32)		マンデル細胞リンパ腫(MCL, 70%)
<i>MLL</i>	11q23	転写因子	さまざま; t(v;11q23)		急性骨髄性白血病(AML) 急性リンパ性白血病(ALL)
<i>PML</i>	15q22	転写因子	PML-RARα; t(15;17)(q22;q12)		急性前骨髄性白血病(APL)
<i>CBFB</i>	16q22	転写因子	CBFB-MYH1; inv(16)(p13.1q22)		急性骨髄性白血病(AML)
<i>BCL2</i>	18q21	抗アポトーシス因子	IgH-BCL2; t(14;18)(q32;q21)		濾胞型リンパ腫(>85%)
<i>MALT1</i>	18q21	抗アポトーシス因子	API2-MALT1; t(11;18)(q21;q21)		MALTリンパ腫(30-40%)
<i>AML1 (RUNX1)</i>	21q22	転写因子	AML1-ETO (RUNX1-RUNX1T1); t(8;21)(q22;q22)		急性骨髄性白血病(AML)

染色体転座による“がん原”遺伝子活性化(2)

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	転座様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
ALK	2p23	受容体型チロシンキナーゼ	NPM-ALK; t(2;5) (p23;q35) TPM3-ALK; t(1;2) (q25;p23) TPM4-ALK; t(2;19) (p23;p13) EML4-ALK; Inv(2) (p21;p23) KIF5B-ALK; t(2;19) (p23;p13) TFG-ALK; t(2;10) (p23;p11)	クリゾチニブ アレクチニブ セリチニブ ロルラチニブ	未分化大細胞型リンパ腫(ALCL) 炎症性筋線維芽細胞腫瘍(IMT) 肺癌(腺癌、5%)
ROS1	6q22	受容体型チロシンキナーゼ	CD74-ROSなど	クリゾチニブ	肺癌(腺癌、1-2%)
RET	10q11.2	受容体型チロシンキナーゼ	RET-PTC KIF5B-RET, CCDC6-RET		甲状腺癌(乳頭癌) 肺癌(腺癌、1-2%)
CHOP (DDIT3)	12q13	転写因子	FUS(TLC)-CHOP; t(12;16) (q13;p11)		(粘液様・円形細胞)脂肪肉腫(95%)
SYT (SS18)	18q11	転写因子	SYT-SSX1(2, 4); t(X;18) (p11q11)		滑膜肉腫(100%)
EWS	22q12	転写因子	EWS-FLI1; t(11;22) (q24;q12) EWS-WT1; t(11;22) (q13;q12)		Ewing肉腫(未熟神経外胚葉性腫瘍PNET, 90%) 線維形成性小細胞腫瘍(DSRCT, >95%)

遺伝子増幅による“がん原”遺伝子活性化

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	Key drug	代表的な悪性腫瘍
nMYC	2p23-p24	転写因子		神経芽腫・肺癌(小細胞癌)
EGFR	7q12-q13	受容体型チロシンキナーゼ		膠芽腫
cMYC	8q24	転写因子		肺癌など
CyclinD1	11q13	サイクリン		乳癌・食道癌など
CDK4	12q13-q14	サイクリン依存性キナーゼ		黒色腫・膠芽腫・乳癌・骨肉腫
MDM2	12q13-q14	p53結合タンパク		骨肉腫
HER2	17q21	受容体型チロシンキナーゼ	トラスツズマブ ベルスズマブ	乳癌・胃癌

国試問題
111D17改

チロシンキナーゼ阻害薬イマチニブが適応である疾患はどれか。
3つ選べ。

- a. 慢性骨髄性白血病
- b. KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍(GIST)
- c. 慢性リンパ性白血病
- d. 急性前骨髄性白血病
- e. Philadelphia染色体陽性急性リンパ性白血病

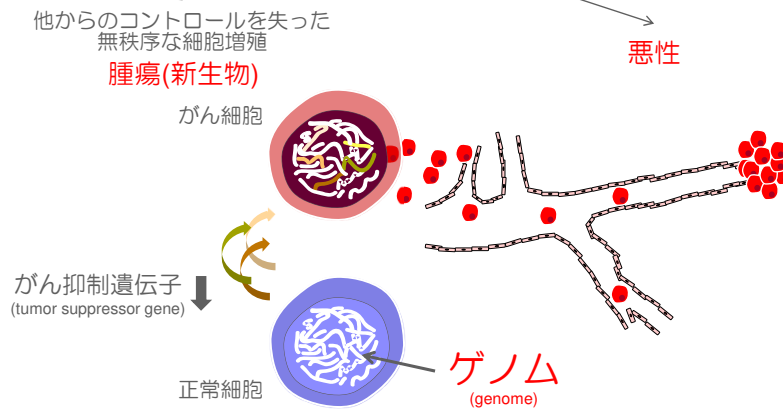
国試問題
109D6

進行肺腺癌の治療方針を決定する上で、異常の有無を検索することが必要な遺伝子はどれか。

- a. *BCR-ABL*
- b. *EGFR*
- c. *HER2*
- d. *KRAS*
- e. *VHL*

“がん”は何故発生するのか？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
 (autonomic growth) (invasion • metastasis)



がん抑制遺伝子の不活化

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	遺伝性腫瘍	非遺伝性腫瘍
<i>MSH2</i>	2p21-p22	DNAミスマッチ修復	遺伝性非ポリポーシス大腸癌	大腸癌、子宮体癌
<i>MLH1</i>	3p21	DNAミスマッチ修復	遺伝性非ポリポーシス大腸癌	大腸癌、子宮体癌
<i>VHL</i>	3p26	転写制御	von Hippel-Lindau病	腎癌、血管芽細胞腫
<i>APC</i>	5q21	シグナル伝達	家族性大腸ポリポーシス	大腸癌、胃癌、膵癌
<i>p16</i>	9q21	細胞周期制御	家族性悪性黒色腫	肺癌、胸膜中皮腫、悪性黒色腫、膵臓癌
<i>PTC</i>	9q22	シグナル伝達	Gorlin症候群	基底細胞癌
<i>PTEN</i>	10q23.3	ホスファターゼ(脱リン酸化)	Cowden病	神経膠腫、前立腺癌
<i>WT1</i>	11p13	転写制御	Wilms腫瘍	Wilms腫瘍、腎芽腫
<i>MEN1</i>	11q13	転写制御	多発性内分泌腫瘍症1型	
<i>ATM</i>	11q23	シグナル伝達	毛細血管拡張性運動失調症	
<i>BRCA2</i>	13q12-q13	DNA修復	家族性乳癌や卵巣癌	卵巣癌、膵臓癌
<i>RB1</i>	13q14	細胞周期制御・転写制御	網膜芽細胞腫(RB)	網膜芽細胞腫、骨肉腫、肺癌等
<i>E-cadherin</i>	16q22	細胞接着	家族性胃癌	胃癌(スキルス)、乳癌
<i>TP53</i>	17p13	細胞周期・アポトーシス制御	Li-Fraumeni症候群	大部分の腫瘍
<i>NF1</i>	17q11	シグナル伝達	神経線維腫症1型	神経芽腫、悪性黒色腫
<i>BRCA1</i>	17q21	DNA修復	家族性乳癌や卵巣癌	乳癌
<i>SMAD4/DPC4</i>	18q21	シグナル伝達	家族性若年性ポリポーシス	大腸癌、膵臓癌
<i>LKB1/STK11</i>	19p13.3	シグナル伝達	Peutz-Jeghers症候群	
<i>NF2</i>	22q12	細胞骨格	神経線維腫症2型	髄膜腫、神経芽腫

遺伝性乳癌・卵巣癌症候群 Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)



Angelina Jolie

Preventive double mastectomy 予防的両側乳房切除

MY MOTHER fought cancer for almost a decade and died at 56. She held out long enough to meet the first of her grandchildren and to hold them in her arms. But my other children will never have the chance to know her and experience how loving and gracious she was.

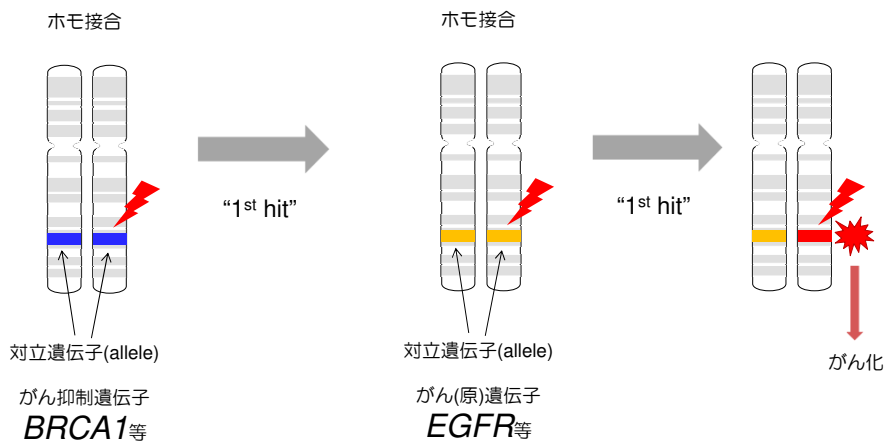
We often speak of "Mommy's mommy," and I find myself trying to explain the illness that took her away from us. They have asked if the same could happen to me. I have always told them not to worry, but the truth is I carry a "faulty" gene, BRCA1, which sharply increases my risk of developing breast cancer and ovarian cancer. My doctors estimated that I had an 87 percent risk of breast cancer and a 50 percent risk of ovarian cancer, although the risk is different in the case of each woman.

Only a fraction of breast cancers result from an inherited gene mutation. Those with a defect in BRCA1 have a 65 percent risk of getting it, on average.

Once I knew that this was my reality, I decided to be proactive and to minimize the risk as much I could. I made a decision to have a preventive double mastectomy. I started with the breasts, as my risk of breast cancer is higher than my risk of ovarian cancer, and the surgery is more complex.

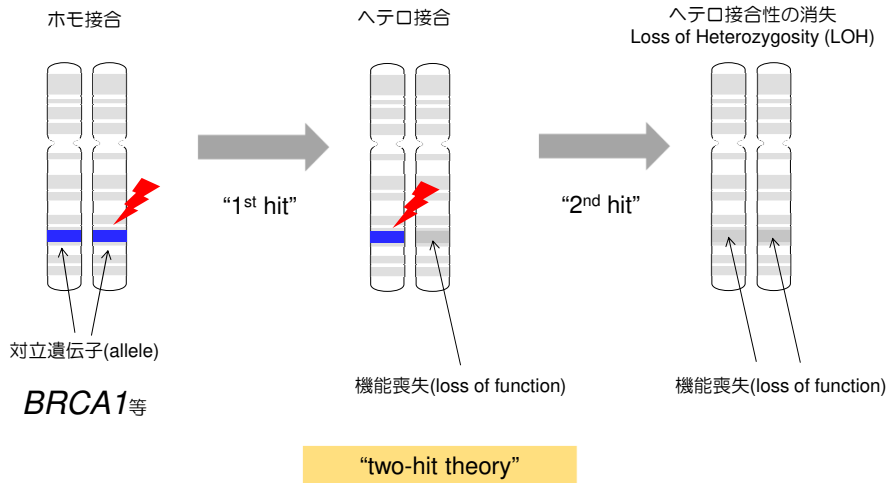
NY Times May 14, 2013

がん抑制遺伝子の失活 "Inactivation of Tumor suppressor gene"(Loss of function)



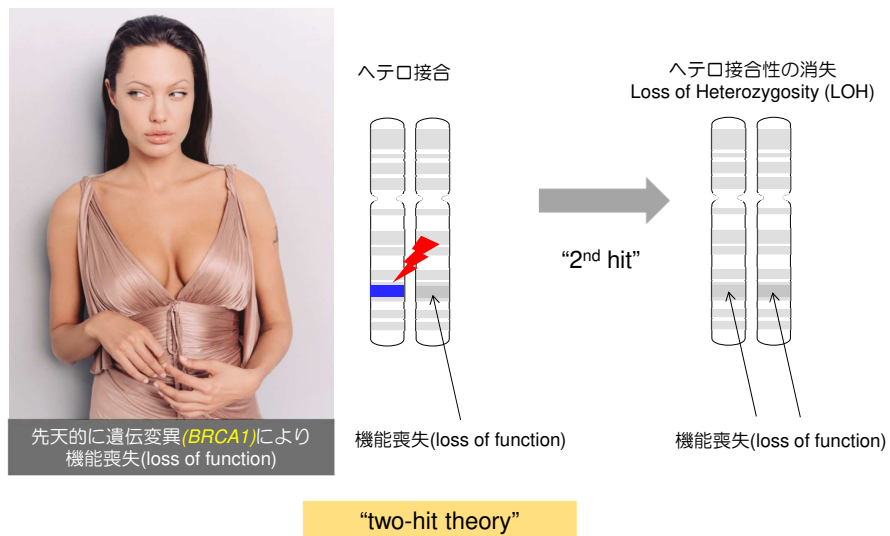
がん抑制遺伝子の失活

"Inactivation of Tumor suppressor gene"(Loss of function)



がん抑制遺伝子の失活

"Inactivation of Tumor suppressor gene"(Loss of function)



国試問題
110E27改

昨年、母が乳癌で亡くなり、1か月前に姉(25歳)も乳癌と診断され、心配で受診した22歳の女性。視触診と乳房超音波検査で異常を認めなかったが、不安を訴えている。対応として推奨されるのはどれか。

- a. 乳房造影CT
- b. 全身FDG-PET
- c. 予防的乳房切除
- d. 遺伝カウンセリング
- e. 遺伝子検査

がん抑制遺伝子の不活化

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	遺伝性腫瘍	非遺伝性腫瘍
MSH2	2p21-p22	DNAミスマッチ修復	遺伝性非ポリポーシス大腸癌	大腸癌、子宮体癌
MLH1	3p21	DNAミスマッチ修復	遺伝性非ポリポーシス大腸癌	大腸癌、子宮体癌
VHL	3p26	転写制御	von Hippel-Lindau病	腎癌、血管芽細胞腫
APC	5q21	シグナル伝達	家族性大腸ポリポーシス	大腸癌、胃癌、膵癌
p16	9q21	細胞周期制御	家族性悪性黒色腫	肺癌、胸膜中皮腫、悪性黒色腫、膵臓癌
PTC	9q22	シグナル伝達	Gorlin症候群	基底細胞癌
PTEN	10q23.3	ホスファターゼ(脱リン酸化)	Cowden病	神経膠腫、前立腺癌
WT1	11p13	転写制御	Wilms腫瘍	Wilms腫瘍、腎芽腫
MEN1	11q13	転写制御	多発性内分泌腫症1型	
ATM	11q23	シグナル伝達	毛細血管拡張性運動失調症	
BRCA2	13q12-q13	DNA修復	家族性乳癌や卵巣癌	卵巣癌、膵臓癌
RB1	13q14	細胞周期制御・転写制御	網膜芽細胞腫(RB)	網膜芽細胞腫、骨肉腫、肺癌等
E-cadherin	16q22	細胞接着	家族性胃癌	胃癌(スキルス)、乳癌
TP53	17p13	細胞周期・アポトーシス制御	Li-Fraumeni症候群	大部分の腫瘍
NF1	17q11	シグナル伝達	神経線維腫症1型	神経芽腫、悪性黒色腫
BRCA1	17q21	DNA修復	家族性乳癌や卵巣癌	乳癌
SMAD4/DPC4	18q21	シグナル伝達	家族性若年性ポリポーシス	大腸癌、膵臓癌
LKB1/STK11	19p13.3	シグナル伝達	Peutz-Jeghers症候群	
NF2	22q12	細胞骨格	神経線維腫症2型	髄膜腫、神経芽腫

- 国試からみた呼吸器外科病院実習 -

• がんの分子生物学と薬物治療

1, がんの分子生物学

- がんとは
- ゲノムとその異常
- がん免疫とその異常

2, がんの特徴と薬物療法

- 抗癌化学療法と標的療法
- キナーゼ阻害剤と血管新生阻害剤
- 免疫チェックポイント阻害剤

国試問題
110B14

自然免疫に関与するのはどれか。

- a. NK細胞
- b. 形質細胞
- c. ヘルパーT細胞
- d. 細胞障害性T細胞
- e. Bリンパ球(B細胞)

国試問題
115F31

ウイルスに初感染した際に感染初期から働く免疫担当細胞はどれか。
2つ選べ。

- a. B細胞
- b. T細胞
- c. NK細胞
- d. 形質細胞
- e. マクロファージ

国試問題
111G11

T細胞について正しいのはどれか

- a. 形質細胞に分化する
- b. 自然免疫系に分類される
- c. 末梢血リンパ球の約20%を占める
- d. 細胞障害性T細胞はCD4陽性である
- e. 後天性免疫不全症候群(AIDS)ではCD4/CD8比が低下する

国試問題
108B13

後天性免疫不全症候群(AIDS)の指標疾患に含まれるのはどれか

- a. 胃癌
- b. 乳癌
- c. 卵巣癌
- d. 大腸癌
- e. 子宮頸癌



国試問題
116A14

病原体と悪性腫瘍の組み合わせで正しいのはどれか。2つ選べ。

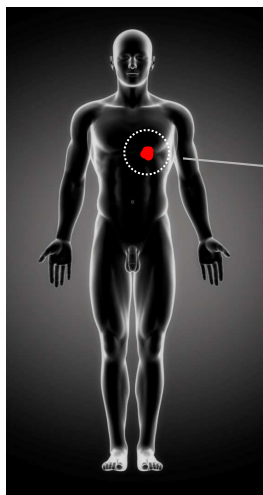
- a. ヒトパピローマウイルス ----- 子宮体癌
- b. 成人T細胞白血病ウイルス ----- 肺癌
- c. C型肝炎ウイルス ----- 肝細胞癌
- d. Helicobacter pylori ----- 胃癌
- e. EBウイルス ----- 膀胱癌

国試問題
114E18

ノーベル生理学・医学賞を受賞した日本人研究者とその研究者が貢献した研究内容の組み合わせで誤っているのはどれか。

- a. 大隅 良典 ---- オートファジーの仕組みの解明
- b. 大村 智 ---- マラリアに対する新たな治療法の発見
- c. 利根川 進 ---- 抗体の多様性に関する遺伝的原理の発見
- d. 本庶 佑 ---- 免疫チェックポイント分子の発見
- e. 山中 伸弥 ---- 成熟した細胞のリプログラミングによる多能性の獲得

がん免疫とチェックポイント

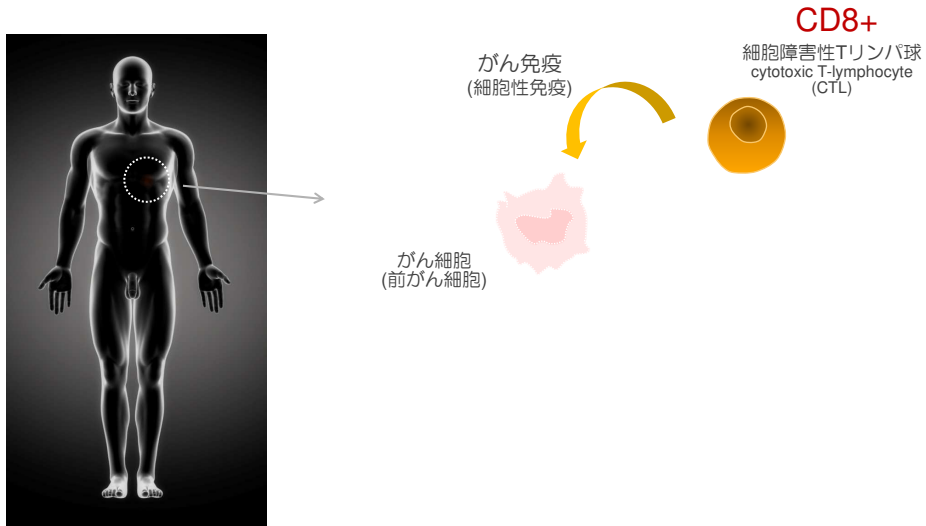


がん細胞
(前がん細胞)

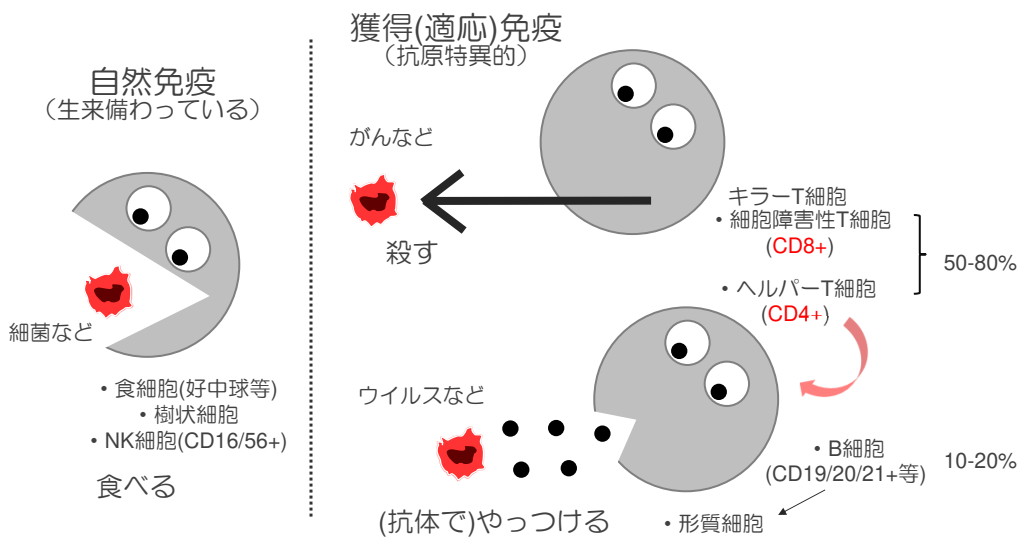


> 3000細胞/日

がん免疫とチェックポイント



自然免疫と獲得免疫



国試問題
110B14

自然免疫に関与するのはどれか。

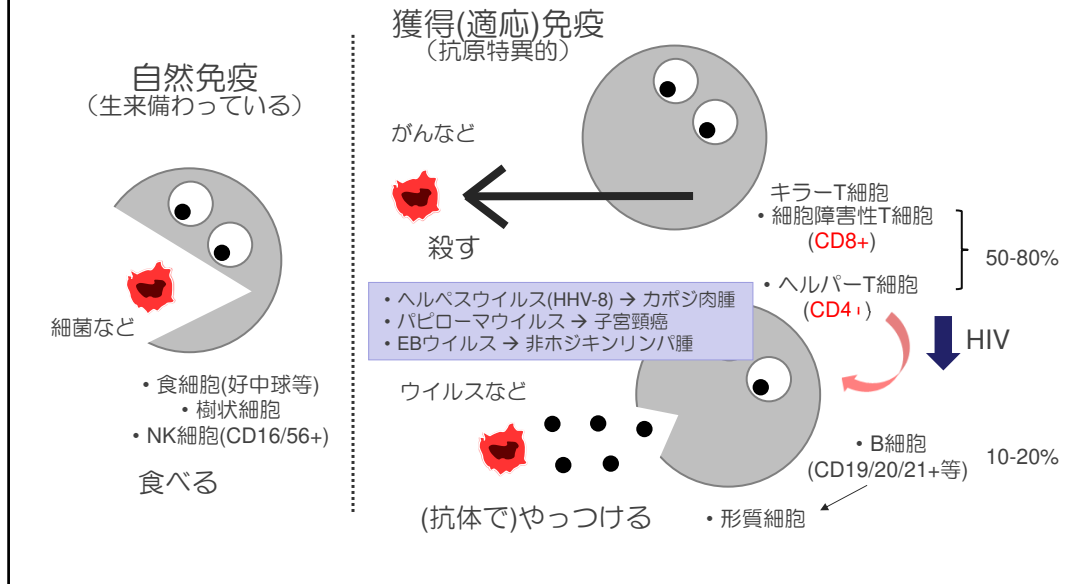
- a. NK細胞
- b. 形質細胞
- c. ヘルパーT細胞
- d. 細胞障害性T細胞
- e. Bリンパ球(B細胞)

国試問題
115F31

ウイルスに初感染した際に感染初期から働く免疫担当細胞はどれか。
2つ選べ。

- a. B細胞
- b. T細胞
- c. NK細胞
- d. 形質細胞
- e. マクロファージ

自然免疫と獲得免疫



国試問題 111G11

T細胞について正しいのはどれか

- 形質細胞に分化する
- 自然免疫系に分類される
- 末梢血リンパ球の約20%を占める
- 細胞障害性T細胞はCD4陽性である
- 後天性免疫不全症候群(AIDS)ではCD4/CD8比が低下する

国試問題
108B13

後天性免疫不全症候群(AIDS)の指標疾患に含まれるのはどれか

- a. 胃癌
- b. 乳癌
- c. 卵巣癌
- d. 大腸癌
- e. 子宮頸癌

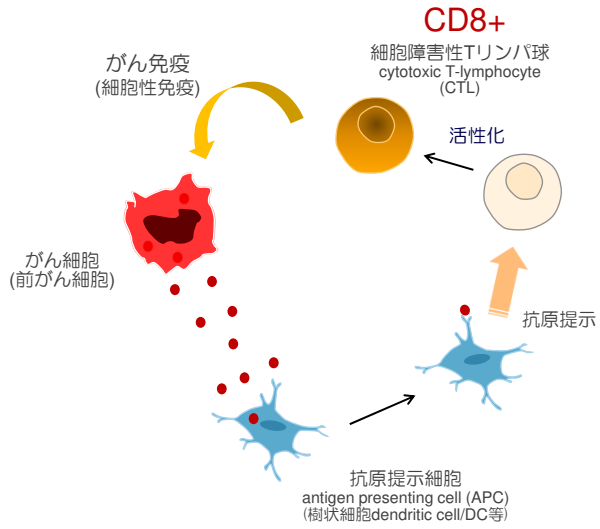
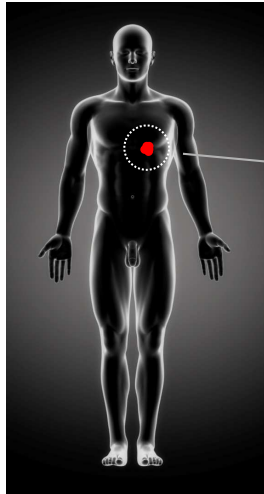


国試問題
116A14

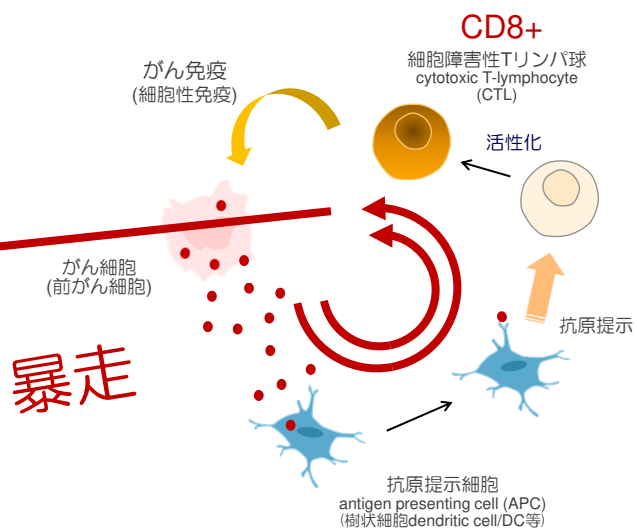
病原体と悪性腫瘍の組み合わせで正しいのはどれか。2つ選べ。

- a. ヒトパピローマウイルス ----- 子宮体癌
- b. 成人T細胞白血病ウイルス ----- 肺癌
- c. C型肝炎ウイルス ----- 肝細胞癌
- d. Helicobacter pylori ----- 胃癌
- e. EBウイルス ----- 膀胱癌

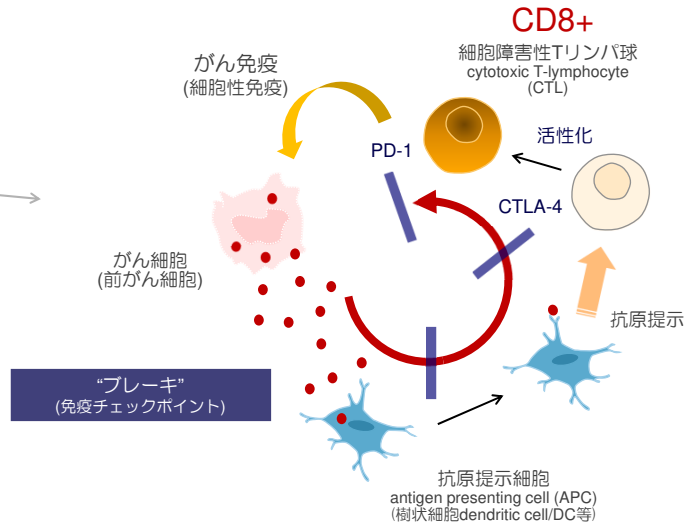
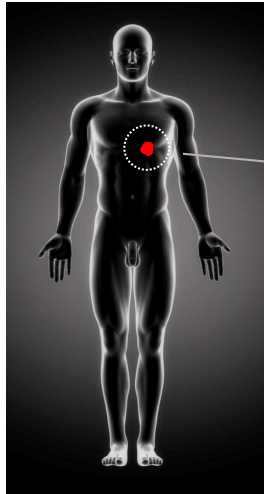
がん免疫とチェックポイント



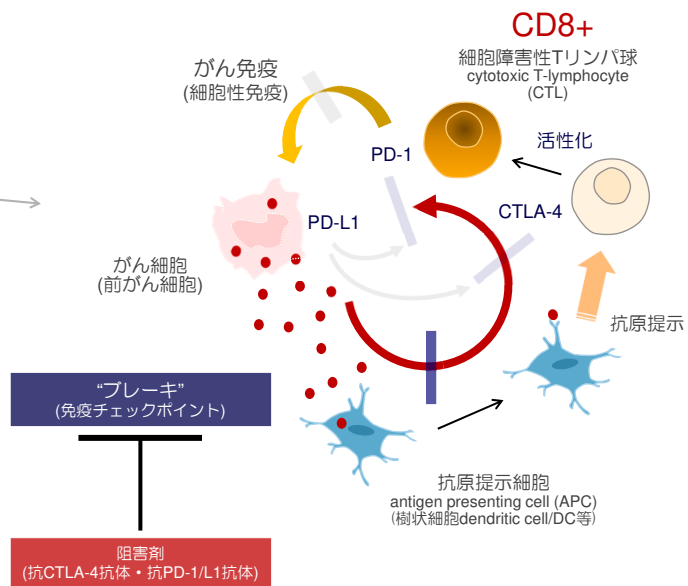
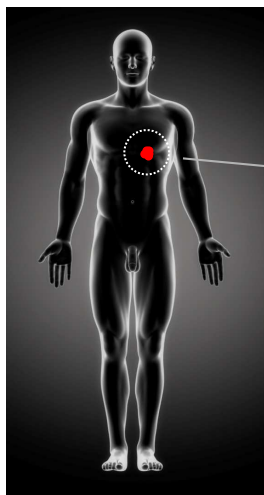
がん免疫とチェックポイント



がん免疫とチェックポイント



がん免疫とチェックポイント



免疫チェックポイントと阻害剤

ノーベル医学生理学賞・2018



James P Allison
MD Anderson Cancer Center
CTLA-4



Tasuku Honjo
Kyoto University
PD-1/PD-L1



国試問題 114E18

ノーベル生理学・医学賞を受賞した日本人研究者とその研究者が貢献した研究内容の組み合わせで誤っているのはどれか。

- | | | |
|----------|------|--------------------------|
| a. 大隅 良典 | ---- | オートファジーの仕組みの解明 |
| b. 大村 智 | ---- | マラリアに対する新たな治療法の発見 |
| c. 利根川 進 | ---- | 抗体の多様性に関する遺伝的原理の発見 |
| d. 本庶 佑 | ---- | 免疫チェックポイント分子の発見 |
| e. 山中 伸弥 | ---- | 成熟した細胞のリプログラミングによる多能性の獲得 |