

1. 我国の癌の罹患率 (2001 年)、死亡率 (2005 年) について誤っている文を選択せよ。
- 1) 部位別の死亡率は高い順に①肺癌、②胃癌、③大腸癌、④肝癌、⑤膀胱癌である。
 - 2) 男女では部位別死亡率に違いがあるが、1990 年以前は男女とも胃癌が死亡率 1 位であったが、現在男性の 1 位は肺癌、女性の 1 位は大腸癌である。
 - 3) 部位別癌の罹患率は、高い順に男性は①胃癌、②大腸癌、③肺癌であり、女性は①大腸癌、②乳癌、③胃癌である。
 - 4) 年齢別部位別の癌の罹患率は、40 代男性は胃癌、大腸癌、肝癌で 5 割以上となるが、女性では乳癌、子宮癌、卵巣癌で 5 割以上を占める。
 - 5) 年齢別部位別の癌の罹患率は、70 歳以上の男性では、肺癌と前立腺癌で 6 割以上を占めるが、70 代以上の女性では、乳癌、子宮癌、卵巣癌で 5 割以上を占める。

2. 癌の組織病理学的特徴で正しい文の組み合わせはどれか。

- 1) 肺癌の発生部位と組織型について、肺門部は扁平上皮癌、小細胞癌、末梢は腺癌、大細胞癌が多い。
- 2) クルーケンベルグ腫瘍とは、腎癌 (特に明細胞癌) の両側卵巣転移のことである。
- 3) 悪性リンパ腫について、欧米では非ホジキン病が多く全体の 3 割から 6 割を占めるが、日本では非ホジキン病は 1 割以下である。
- 4) 乳癌はエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体が陽性になる場合が多く、この時はホルモン療法が適応となる。
- 5) 脳腫瘍の中で頻度の高い良性脳腫瘍は、髄膜腫、下垂体腺腫、神経鞘腫である。

- a. (1) (2) (3) b. (1) (2) (5) c. (1) (4) (5) d. (2) (3) (4) e. (3) (4) (5)

3. 癌遺伝子を持たない RNA ウイルスが感染中に細胞を癌化することがある (例: トリ白血病ウイルス、ALV)。この過程を表している記述について、正しいものはどれか?

- a ウイルスが宿主細胞に持続的に感染し、複製過程で細胞から前癌遺伝子をゲノムに取り込むことが細胞癌化の引き金となる。
- b ウイルスが宿主細胞に持続的に感染している過程で、染色体の転座を引き起こし、組換え領域に存在する前癌遺伝子の発現を上昇させることが細胞癌化の引き金となる。
- c ウイルスが宿主細胞に持続的に感染し、前癌遺伝子の変異を誘発することが細胞癌化の引き金となる。
- d ウイルスが宿主細胞に持続的に感染している過程で、ウイルス自身の遺伝子が変化して癌遺伝子となることが細胞癌化の引き金となる。
- e ウイルスが宿主細胞に持続的に感染している過程で、細胞の前癌遺伝子近傍に挿入し、前癌遺伝子の発現を上昇させることが細胞癌化の引き金となる。

4. 初期の癌遺伝子の多くは正常培養細胞をシャーレ上で形質転換（癌化）させる手法（フォーカス形成法）によって見出された。フォーカス形成法に関する以下の記述のなかで、正しい組み合わせはどれか？

（1）フォーカス形成法によって単離されてくる癌遺伝子は優性に作用する癌遺伝子に限られる。

（2）フォーカス形成法を用いて最初に単離されたヒト癌の原因遺伝子はMyc 遺伝子である。

（3）フォーカス形成法を用いてヒト癌に関わる重要な遺伝子のほとんどのものが見出されている。

（4）フォーカス形成法では、変異によって癌化できる遺伝子と高発現によって癌化できる遺伝子の両方をカバーできる。

（5）フォーカス形成法では、細胞増殖の亢進、接触障害の解除の他、癌細胞の転移能も検定することが可能である。

a. (2)、(4) b. (1)、(4) c. (2)、(3) d. (3)、(5) e. (1)、(5)

5. 癌遺伝子には優性に働く癌遺伝子と劣性形式で作用する癌遺伝子（癌抑制遺伝子）が存在する。癌遺伝子あるいは遺伝子の優性、劣性に関する以下の記述のなかで、正しい組み合わせはどれか？

（1）細胞増殖に対して負に作用する蛋白質をコードする遺伝子の変異で細胞癌化が引き起こされた場合、この変異は優性であると考えられる。

（2）遺伝子の高発現によって細胞を癌化する場合は、劣性形式に働くケースが多い。

（3）癌遺伝子に関わらず、一般にある特定の遺伝子について、優性に作用する変異の種類は劣性変異の種類に較べて非常に少ない。

（4）劣性形式で作用する癌遺伝子の場合、2コピーある遺伝子の両方に変異あるいは欠損が起こる必要があるために、優性形式で作用する癌遺伝子に較べて細胞癌化に対する貢献度は低い。

（5）優性変異、劣性変異を蛋白質の機能の側面から考えた場合、優性変異は機能獲得型変異、劣性変異は機能喪失型変異とすることができる。

a. (3)、(4) b. (1)、(5) c. (1)、(2) d. (3)、(5) e. (2)、(4)

6. 癌は遺伝子の変異の積み重ねによって生じることが明らかになっている。発癌と変異の関係について述べた以下の記述について、正しい組み合わせはどれか？

（1）細胞の癌化において、細胞の増殖を制御する遺伝子に生じる変異は必ずしも必須ではない。

(2) 正常細胞でも変異は起こっているもので、発癌性(変異原性)のある物質の摂取をゼロにすれば癌は克服できるとは限らない。

(3) 発癌過程とは、ある特定のプログラムに沿って変異が蓄積していくこと(生体内に仕組みられた過程)であると考えられている。

(4) 親から子へ遺伝する癌の原因遺伝子は、一般に発症する癌の原因になる遺伝子とは異なる。

(5) 癌細胞では遺伝子変異の修復機能やチェック機構の破綻により、正常細胞に較べて格段に変異が生じ易くなっている。

- a. (3)、(4) b. (2)、(5) c. (1)、(2) d. (3)、(5) e. (1)、(4)

7. 腫瘍細胞の増殖に関与するチロシンキナーゼのシグナル伝達機構について間違っているものを選択せよ。

- a. Ras の恒常的活性化型変異は約 30%の癌の症例で確認される。Ras は GEF (GDP/GTP exchange factor) によって活性化 (GTP 型に変換する) され、逆に RasGAP (GTPase activating protein) によって不活性化 (GDP 型に変換する) される。
- b. Ras の下流の MAP キナーゼは Elk などの転写因子をリン酸化し早期に c-fos を誘導する。この遺伝子の発現は細胞の増殖を誘導する。
- c. PI3 キナーゼの p85 がリン酸化チロシンを含むモチーフと会合すると p110 の持つ酵素活性が上昇する。その結果、イノシトールリン脂質の 3 位がリン酸化され、様々な PH ドメインをもつ分子 PDK、AKT を細胞膜にリクルートする。AKT は Bad をリン酸化してアポトーシスの誘導を増強する。
- d. JAK の下流には STAT と呼ばれる転写因子が存在し、核内で遺伝子発現の制御に働く。STAT はサイトカインによる細胞の刺激後、リン酸化受容体に結合する。JAK によって STAT のチロシン残基がリン酸化されるとホモあるいはヘテロ二量体を形成し核へ移行する。

8. デスレセプターのシグナル伝達機構について正しいものを選択せよ。

- a. デスレセプターを介するアポトーシス誘導シグナルに必須な分子カスパーゼ8は、カスパーゼカスケードの最上流に位置する。デスレセプターの刺激後、活性化されたカスパーゼ8は、Bcl-2ファミリーの分子 Bidを切断し、ミトコンドリアを介する経路を惹起する。また、カスパーゼ3を切断し活性化する機能も有する。
- b. TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) は腫瘍細胞に選択的にアポトーシスを誘導することから、抗がん剤の新たな分子標的として注目されている。TRAIL に対するレセプターとしては、細胞内領域にデスドメインを有するDR3 と、TRAIL が結合してもアポトーシスシグナルを伝達しないDcR1、DcR2 が存在する。
- c. TRAIL が誘導するアポトーシスに対し抵抗性を示す腫瘍細胞も存在しており、これにはBcl-xL、FLIP、XIAP、カスパーゼ8等のアポトーシス抑制因子の発現や変異な

どの関与が示唆されている。

- d. 細胞が細胞外マトリックスから剥離したときに誘導されるアポトーシスはアノイキスと呼ばれる。がんの治療を目的として、がん細胞の転移を抑制するためには、アノイキスの制御ではなく、デスレセプターを介したアポトーシスを制御する薬剤のみを開発すればよい。

9. がんに関わりのある転写因子についての記述のうち、正しいものを選択せよ。

- (1) *fos* 遺伝子はマウス骨肉腫ウイルスのがん遺伝子として単離された。
(2) 急性前骨髄球性白血病細胞では、多くの場合、t(15;17)の転座が特徴的に見られ、その転座によってコードされる PML-RARA 融合タンパク質が転写制御に影響を及ぼすことが知られている。
(3) 多くの腫瘍において NF- κ B の恒常的活性化がみとめられる。
(4) Notch シグナルは正常脈管形成とリモデリングに必須であることが知られているが、腫瘍の血管新生にも重要であることが報告されている。

- a. (1) b. (2) c. (3)
d. (4) e. 上記 (1) から (4) の記述は全て正しい。

10. 腫瘍と関わりの深い TGF- β (tumor growth factor- β) に関する記述のうち、正しいものを選択せよ。

- (1) TGF- β はその他に BMP や Activin/Nodal など多くのメンバーから成るスーパーファミリーを構成している。これらのファミリー分子は特定の受容体を介して数種類の Smad 転写因子を活性化させることで細胞内シグナル伝達を誘導する。
(2) TGF- β は多くの細胞に増殖促進作用をきたす。このシグナルが過剰になることで発がんに関連する。
(3) 様々なヒトのがんにおいて TGF- β II 型受容体の発現が亢進している場合が多い。
(4) 大腸癌などの消化器癌を高率に伴う常染色体優性遺伝性疾患である若年性大腸ポリポーシスは TGF- β スーパーファミリーにより活性化されるシグナル分子をコードする遺伝子に変異が報告されている。
(5) TGF- β スーパーファミリーメンバーのシグナルの異常は腫瘍のみならず、原発性肺高血圧症や遺伝性出血性血管拡張症などの疾患とも関係していることが知られている。

- a. (1), (2), (3) b. (1), (2), (5) c. (1), (4), (5)
d. (2), (3), (4) e. (3), (4), (5)

11. 次の文の中から誤っているものを全て選びなさい。全て正しい場合

は、「無し」と記載すること。

1) がん細胞培養株と正常細胞培養株とを融合させると、多くの場合融合細胞株は正常の形質を示す。

2) LOH は、Loss of Homozygosity の略で、ゲノム上の LOH が存在する近傍にがん抑制遺伝子が存在することを示唆する。

3) Knudson は家族性網膜芽細胞腫患者と非家族性網膜芽細胞腫の患者の発症年齢を比較し、網膜芽細胞腫の発症には、二つの遺伝子の変異が必要であること提唱した。

4) DNA 腫瘍ウイルスの中には、ウイルス由来の蛋白が p53、RB 蛋白と直接結合することでそれらの働きを抑制するものがある。

12. 次の文の中から正しいもの全てを選びなさい。全て誤りの場合は、「無し」と記載すること

1) RB 遺伝子産物 (蛋白) は cyclin/cdk によりリン酸化されると、転写因子 E2F 蛋白に結合できなくなり、E2F 蛋白により細胞周期の G1 期から S 期にかけて働く蛋白の発現が誘導される。

2) P53 は塩基配列特異的な転写因子であり、DNA 損傷の程度が小さい場合は p21 を、大きい場合には Bax 等を発現誘導させることで、それぞれ、細胞周期の G1 期での停止と細胞死とを誘導する。

3) BRCA1、BRCA2 遺伝子は乳癌のがん抑制遺伝子として発見されたが、BRCA2 は卵巣癌のがん抑制遺伝子でもある。

4) APC 蛋白はβ-カテニン蛋白の安定性の制御を通して、MYC 遺伝子等の発現を抑制している。

5) DNA 修復を生理機能とするがん抑制遺伝子として、XP (色素性乾皮症)、VHL (Von Hippel-Lindau 病) 等がある。

13. サイクリン-CDK の正しい組み合わせはどれか。

(1) サイクリン A-CDK3

(2) サイクリン A-CDK4

(3) サイクリン D-CDK6

(4) サイクリン E-CDK2

(5) サイクリン B-CDK4

a. (1) (2) b. (1) (5) c. (2) (3)

d. (3) (4) e. (4) (5)

1 4. 細胞周期関連分子と分解酵素（及び制御分子）の誤った組み合わせはどれか。

- (1) p21 : カスパーゼ 8
- (2) p27 : SCF^{Skp2}
- (3) p53 : HPV 由来 E6 と E6AP の複合体
- (4) p53 : MDM2
- (5) p53 : アフラトキシン

- a. (1) (2) b. (1) (5) c. (2) (3)
- d. (3) (4) e. (4) (5)

1 5. アポトーシスの誘導する因子の組み合わせは？

- 1) カスパーゼ 3
- 2) IGF 受容体
- 3) FAS 受容体
- 4) bcl-2
- 5) チトクローム c

- a. 1, 2, 3 b. 1, 3, 5 c. 1, 4, 5 d. 2, 3, 4 e. 3, 4, 5

1 6. p 5 3 に制御される細胞機能・反応はどれか。

- 1) 細胞周期 (Cell cycle arrest)
- 2) テロメアの伸張。
- 3) チトクローム c の放出
- 4) bcl-2 の発現誘導
- 5) DNA 修復

- a. 1, 2 b. 1, 5 c. 2, 3 d. 3, 4 e. 4, 5

1 7. 次の酸化ストレスに関する文章で、誤っているものをひとつ選びなさい。

- 1) 炎症細胞膜の NADPH oxidase によって産生されるスーパーオキシドは活性酸素種 (ROS) として組織細胞に働き、DNA や脂質などの細胞構成成分の傷害に作用する。
- 2) 放射線による DNA 傷害には、細胞内水分が放射分解されて生成される過酸化水素が関与している。
- 3) 核 DNA が酸化ストレスで損傷を受けると、変異原性の亢進や P53, Ras 遺伝子の変異などを生じ発がんの要因となる。
- 4) 消去されない活性酸素種 (ROS) は、直接 DNA の 2 重鎖切断やクロスリンク形成を

引き起こす。

5) 核の膜脂質の過酸化物は DNA と付加体を形成することで細胞変異を起こすことから、発がんの原因となると考えられる。

18. 次の抗がん剤（シスプラチンやドキソルビシン）に対するがん細胞の耐性獲得に関する文章で、誤っているものをひとつ選びなさい。

- 1) がん細胞の耐性獲得に、解毒に働くグルタチオンの合成低下が関与する。
- 2) グルタチオン S-トランスフェラーゼ遺伝子発現の亢進は、抗がん剤のグルタチオン抱合体形成に働き耐性を生み出す原因となる。
- 3) 薬剤の排出ポンプとして働く ATP-binding cassette superfamily (ABC) は、薬剤耐性がん細胞で発現が亢進している。
- 4) シスプラチンは DNA と直接クロスリンクを形成する作用があるが、修飾された DNA の修復酵素による修復が亢進すると耐性になる。
- 5) ドキソルビシンは、トポイソメラーゼ II が損傷した DNA に結合した部位に作用して、修復作用を阻害する作用がある。このトポイソメラーゼ II の構造変化が耐性獲得に働く。

19. 以下の文章について正しい組み合わせはどれか

- 1) 二本鎖切断された DNA は G1 細胞周期においては相同 DNA 組換え (homology-dependent repair) により、S 期ならびに G2 期においては非相同末端再結合 (nonhomologous end joining) により修復される。
- 2) ヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair) の遺伝的欠損は色素性乾皮症の原因となる。
- 3) ミスマッチ修復 (mismatch repair) の異常はゲノムのマイクロサテライト不安定性を増大させる。この異常は遺伝性非ポリープ性大腸癌 (HNPCC) の発症に密接に関連することが知られている。
- 4) 塩基除去修復 (base excision repair) では、まず APE (apurinic/apyrimidinic endonuclease) が傷害 DNA 部位に作用し、その後 DNA glycosylase が修復に関わる。
- 5) DNA polymerase δ は、5' \rightarrow 3' exonuclease 活性を持つ。この活性により、DNA 鎖合成の際の偶発的な塩基対形成の誤りを正すことができる。

- | | | |
|-------------|-------------|-------------|
| a. (1), (2) | b. (1), (5) | c. (2), (3) |
| d. (3), (4) | e. (4), (5) | f. すべて |

20. 以下の文章について正しい組み合わせはどれか

- 1) benzo[a]pyrene は Cytochrome P-450 により代謝され、発癌活性のない

benzo[a]pyrenedi-epoxide (BPDE)に変換される。

2) アフラトキシン B1 (aflatoxin B1) は Cytochrome P-450 により代謝された後、グアノシンと結合し DNA 付加体 (DNA adduct) を生成する。

3) 肉や野菜を焼いてできた焦げの中には、ヘテロサイクリックアミン (heterocyclic amines) と呼ばれる強力な発癌物質が含まれる。

4) アデニン (adenine) が脱アミノ化されるとウラシル (uracil) になる。

- a. (1), (2) b. (1), (3) c. (2), (3)
d. (3), (4) e. (4), (5) f. すべて

2 1. Vogelstein と Kinzler により提唱された大腸癌の多段階発癌モデルについての以下の文章のうち正しいのはどれか

- (1) 最初の遺伝子変異は *APC* の活性化である。
(2) 第二の遺伝子異常は *K-ras* の欠損である。
(3) p53 の不活化は転移能の獲得と深くかかわる
(4) 染色体 18q に存在すると考えられる癌抑制遺伝子の候補として Smad4 をコードする *DPC4* が挙げられている。
(5) 対立する 2 つの *APC* 遺伝子の両方が不活化されることにより、大腸粘膜上皮細胞の異常増殖が引き起こされる。

- a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3)
d. (3), (4) e. (4), (5) f. すべて

2 2. 以下の発癌関連シグナル伝達系のうち、正常ヒト培養細胞を悪性転換 (malignant transformation) するために必要な組み合わせはどれか

- (1) Ras 経路の活性化
(2) pRB 経路の不活化
(3) p53 経路の不活化
(4) テロメアの活性化
(5) protein phosphatase 2A の不活化

- a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3)
d. (3), (4) e. (4), (5) f. すべて

2 3. 細胞増殖に関して正しい組み合わせはどれか

- (1) 生体組織より採取された正常細胞は培養系において限られた回数しか複製 (分

裂) できない。

- (2) 複製老化 (replicative senescence) の状態に入った細胞は、活発に増殖する。
- (3) 複製老化による細胞増殖の停止は、ある種のウイルスタンパク質 (SV40LT など) によって回避される。
- (4) 細胞が老化する過程において、その細胞内で CDK インヒビタータンパク質 p16 の量は増加し、CDK インヒビタータンパク質 p21 の量は低下する。
- (5) 癌細胞が腫瘍を形成するためには、その細胞が不死化する必要はない。

a. (1), (3) b. (1), (4) c. (2), (4) d. (3), (5) e. (4), (5)

2 4. 細胞増殖に関して正しい組み合わせはどれか

- (1) 危機 (crisis) 状態に陥った細胞は増殖を止めるが、細胞死を起こさず、かつ活発な代謝を伴いながら長期間その状態を維持する。
- (2) 細胞における危機状態の誘導は、染色体 DNA のテロメア構造 (長さ) と密接に関連する。
- (3) 染色体 DNA におけるテロメア構造は、DNA の末端部分が互いに癒着することを促進する。
- (4) テロメラゼは、染色体 DNA からテロメアを構成している DNA を除去し、テロメア構造を破壊する。
- (5) 正常な細胞は分裂を繰り返すごとに、テロメアを構成している DNA が短くなる。

a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (4) d. (2), (5) e. (3), (5)

2 5. 癌の転移・浸潤について正しい組み合わせはどれか。

- (1) 脳にできたグリオブラストーマ (神経膠芽腫) は、しばしば他臓器に転移巣を形成する
- (2) 経神経性転移 (神経周囲浸潤) とは、膵癌や胆管癌などでみられる神経周囲腔、神経内膜、神経線維束内への浸潤をいう。
- (3) 播種とは、体腔液を介する転移で、腹腔、胸腔、心嚢腔などが含まれる。消化器癌、肺癌、卵巣癌など体腔に面した組織の癌が多い。
- (4) リンパ行性転移は、癌細胞がリンパ行性に運搬され、所属リンパ節などに転移巣が形成されるものをいう。最も多い癌細胞進展様式である。
- (5) 血中に入った癌細胞は、最初に到達した臓器に転移巣を形成する。

a. (1) (2) (3) b. (1) (3) (4) c. (1) (3) (5)
d. (2) (3) (4) e. (3) (4) (5)

26. 細胞外マトリックス分解酵素について正しい組み合わせはどれか。

- (1) マトリックス・メタロプロテイナーゼ (MMP) は、潜在型酵素として産生される。これを活性型に変換する酵素のひとつに膜型の MMP (MT-MMP) がある。
- (2) 癌細胞は、MMP を産生するが、そのインヒビターである TIMP は産生しない。
- (3) ウロキナーゼ型プラスミノゲン・アクチベーター (uPA) は、プラスミノゲンをプラスミンに変換する。プラスミンは、様々な細胞外マトリックス成分を分解できる。
- (4) uPA 受容体 (uPAR) は、uPA を捕捉し、uPA の活性を抑制する。
- (5) MT-MMP や uPAR は、インテグリンなどの細胞接着因子とインベイドポディア (浸潤突起, 浸潤仮足) に共局在し、浸潤先端部の細胞外マトリックスの分解に働くと考えられる。

- a. (1) (2) (3) b. (1) (3) (4) c. (1) (3) (5)
- d. (2) (3) (4) e. (3) (4) (5)

27. 骨への転移頻度の高い癌を2つ選択せよ。

- (1) 胃癌
- (2) 大腸癌
- (3) 肝細胞癌
- (4) 乳癌
- (5) 前立腺癌

- a. (1) (2) b. (1) (5) c. (2) (3) d. (3) (4)
- e. (4) (5)

28. 転移成立過程、とくに癌細胞が原発巣から遊離し、脈管内へ浸潤していく過程において、癌細胞の上皮-間葉移行 (転換) (EMT) の重要性が示唆されている。EMT について正しい組み合わせはどれか。

- (1) 多角形の上皮様形態から線維芽細胞様の形態に変化し、運動性・浸潤性が増強する。
- (2) 細胞間接着因子である E-カドヘリンは、間葉系のマーカーである。
- (3) ビメンチンは、間葉系細胞の発現する中間径フィラメントである。
- (4) Transforming growth factor- β (TGF- β) や hepatocyte growth factor (HGF) は、EMT を誘導できる増殖因子である。
- (5) EMT を起こした癌細胞は、再び上皮様の性質に戻ることはない。

- a. (1) (2) (3) b. (1) (3) (4) c. (1) (3) (5) d. (2) (3) (4) e. (3) (4) (5)

29. がんの予防について正しい組み合わせはどれか。

- (1) がんの一次予防の目的は、がんの危険要因の除去、予防要因を補強するなどによりがんの罹患率を下げることにある。
- (2) がんの一次予防は、とくに経過の長い予後の比較的良いがんに適応される。
- (3) がんの二次予防の目的は、定期検診などにより無症状、または早期のがんを発見し、完全治癒によりがん死亡を減らすことにある。
- (4) がんの二次予防は、とくに発見の困難な予後の悪いがんで重要となる。
- (5) がんの化学予防の目的は、化学物質を使って積極的にがんの一次予防を行うことにある。とくに、ハイリスクの人が対象となる。

- a. (1) (2) (3) b. (1) (3) (4) c. (1) (3) (5)
d. (2) (3) (4) e. (3) (4) (5)

30. がんの予防について間違っているものを選べ。

- (1) アセトアルデヒド脱水素酵素には遺伝子多型Glu487Lysがある。Lys/LysおよびGlu/Lys型の人、Glu/Glu型の人に比べてアセトアルデヒドを分解する酵素の働きが弱いので、食道がんになる危険度が高い。
- (2) 日本人では、男女ともに家族歴の有無にかかわらず、ヘリコバクター・ピロリ感染者は、非感染者に比べ胃癌に罹りやすい。
- (3) ロサンゼルス在住日系人の結腸がん罹患率は、日本在住者に比べ、高い。このことは、結腸がんの発生には、宿主要因より生活習慣の影響が大きいことを示している。
- (4) 肺がん死亡危険度が非喫煙者並みになるには、禁煙後15-20年が必要である。
- (5) 血清中の β -カロテン濃度の高い人は、肺癌死亡の相対危険度が低く、また、 β -カロテン製剤の単独多量摂取は、さらにその危険度を低下させる。

- a. (1), b. (2), c. (3), d. (4), e. (5)

31. ヒトパピローマウイルス (HPV) について正しい組み合わせはどれか。

- (1) 表皮基底層細胞に感染し、そこで増殖する。
- (2) 中和抗体によって、感染の成立をブロックすることができる。
- (3) E2 は Brd4 蛋白を介して HPV ゲノムを染色体に結合させる。

(4) 子宮頸癌の70%がHPV感染によって起こる。

(5) HPVのE6遺伝子はRb蛋白を不活性化することで、細胞を増殖方向に向ける。

- a. (1), (2), (3) b. (1), (2), (5) c. (1), (4), (5)
d. (2), (3), (4) e. (3), (4), (5)

3 2. 遺伝子治療について正しい組み合わせはどれか。

(1) 遺伝子治療にはベクターを患者に直接投与する方法と、遺伝子導入細胞を投与する方法がある。

(2) 感染症は遺伝子治療の対象にはならない。

(3) 2007年の時点で、遺伝子治療に用いるベクターの半数は非ウイルス性のものである。

(4) アデノウイルスベクターは、欠損を遺伝子発現により補う治療よりも、腫瘍細胞を溶解させる治療に向いている。

(5) 腫瘍抗原を認識するT細胞レセプターを発現したリンパ球を患者に投与することによって、転移腫瘍の治療が可能である。

- a. (1), (2), (3) b. (1), (2), (5) c. (1), (4), (5)
d. (2), (3), (4) e. (3), (4), (5)

3 3. 遺伝子治療について正しくないものを1つ選択せよ。

a. 遺伝子治療は造血系の病気に最も良い適応がある。

b. 遺伝子治療は生殖細胞レベルで行う方向で開発を進めるべきである。

c. レトロウイルスベクターを用いた治療は、内在性レトロウイルスとの組換えによる感染性ウイルスの出現に注意しなければならない。

d. アデノ随伴ウイルスベクターは染色体の特定領域(19q13.3-qter)に組み込まれる。

e. 挿入変異による腫瘍の発生はウイルスの転写プロモーターの働きによる。

3 4. がんウイルスについて正しい組み合わせはどれか

(1) 動物ではがんを起こすレトロウイルスが知られているが、ヒトでは知られていない

(2) ヒトヘルペスウイルス8型はがんと関係がある

(3) C型肝炎ウイルスとB型肝炎ウイルスとはRNAウイルスである

(4) がん全体の5~10%はウイルスが原因となっている

(5) がん全体の15~20%はウイルスが原因となっている

- a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3) d. (2), (4) e. (2), (5)

35. がんウイルスについて正しい組み合わせはどれか

- (1) パピローマウイルスはバーキットリンパ腫の原因である
- (2) ヒトT細胞白血病ウイルスとB型肝炎ウイルスは逆転写酵素をコードしている
- (3) ワクチンが実用化されたがんウイルスはパピローマウイルスである
- (4) ヒトT細胞白血病ウイルスとEBウイルスはRNAウイルスである
- (5) ヒトT細胞白血病ウイルスとC型肝炎ウイルスは逆転写酵素をコードしている

a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3) d. (2), (4) e. (2), (5)

36. がんウイルスについて正しい組み合わせはどれか

- (1) ヒトT細胞白血病ウイルスとC型肝炎ウイルスはRNAウイルスである
- (2) EBウイルスは子宮がんの原因である
- (3) インターフェロンはパピローマウイルス治療の第1選択薬である
- (4) ワクチンが実用化されたがんウイルスはC型肝炎ウイルスである
- (5) パピローマウイルスは子宮がんの原因である

a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3) d. (2), (4) e. (2), (5)

37. がんウイルスについて正しい組み合わせはどれか

- (1) ヒトヘルペスウイルス6型はがんと関係がある
- (2) インターフェロンはC型肝炎ウイルス治療の第1選択薬である
- (3) ワクチンが実用化されたがんウイルスはEBウイルスである
- (4) ウイルスの大きさはナノメートルで表される
- (5) ウイルスの大きさはマイクロメートルで表される

a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3) d. (2), (4) e. (2), (5)

38. 肝炎ウイルスと肝細胞癌について正しい組み合わせはどれか

- (1) 肝細胞癌の主な原因はB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスの持続感染である。
- (2) 慢性炎症による肝細胞の破壊と再生の繰り返しが肝細胞癌発症のベースになると考えられている。
- (3) B型肝炎ウイルスのコードするウイルス蛋白質は細胞を不死化する能力をもつ。
- (4) 肝細胞癌の多くの症例においてC型肝炎ウイルスゲノムの宿主染色体への組込みが認められる。

- a. (1), (3), (4) のみ b. (1), (2) のみ c. (2), (3) のみ
d. (4) のみ e. (1) ~ (4) のすべて

39. B型肝炎について正しい組み合わせはどれか

- (1) B型肝炎ではHBc抗体に先立ってHBs抗体が出現する。
- (2) 成人急性B型肝炎は慢性化傾向が強い。
- (3) HBs抗体の持続的血中存在はHBウイルスの持続感染を意味する。
- (4) 一過性感染ではIgM型HBc抗体は発症後2~3か月で血中から減少、やがて消失する。
- (5) HBe抗原はウイルス増殖が活発な時期に出現する。

- a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3) d. (3), (4) e. (4), (5)

40. EBウイルス(EBV)とEBV関連癌に関して正しい組み合わせはどれか

- (1) EBVは上咽頭癌細胞から分離、発見されたウイルスである。
- (2) EBVは日和見リンパ腫の発生に関与することが知られている。
- (3) EBER(EBV-encoded small RNA)は蛋白質に翻訳されない小RNAである。
- (4) EBVの膜蛋白質であるLMP(latent membrane protein)1はCD40からのシグナル伝達を模倣することが知られている。
- (5) EBVは試験管内でTリンパ球を不死化する活性をもつ。

- a. (1), (2), (3) b. (1), (2), (5) c. (1), (4), (5)
d. (2), (3), (4) e. (3), (4), (5)

41. Kaposi肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV/HHV8)と癌に関して正しい組み合わせはどれか

- (1) KSHVはAIDSに随伴する日和見リンパ腫から最初に分離された。
- (2) 一般人のKSHVに対する抗体保有率は他のヘルペスウイルスに比較して高い。
- (3) KSHV蛋白質に対する抗体価の測定はKaposi肉腫の診断に用いられる。
- (4) KSHVゲノムには宿主から獲得したと思われる遺伝子が多く存在する。
- (5) KSHV蛋白質であるLANA(latency-associated nuclear antigen)の機能のひとつに、Wntシグナル抑制作用があげられる。

- a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3) d. (3), (4) e. (4), (5)

42. 以下の概念から考えて妥当なものを2つ選べ。

がんは遺伝子病であるとともに免疫病でもある。発がんにはイニシエーター(遺伝子変

異)とともにプロモーター(細胞増殖シグナル)が必要でここに免疫応答が関与する。また、がんは免疫監視機構を回避して成立するため、がんが宿主の免疫担当細胞に認識されるように免疫増強をする必要がある。

- a. 抗がん免疫の成立のために抗原と免疫増強剤(アジュバント)の両方が必要である。
- b. 抗がん免疫は抗原があれば成立するので抗原単独投与で十分効果が出る。
- c. 炎症は発がんのプロモーターにならない。
- d. がん抗原をリンパ球に提示する免疫担当細胞の1つはNK細胞である。
- e. がん抗原をリンパ球に提示する主な細胞はミエロイド樹状細胞である。

43. ヒトAからヒトBに骨髄移植が90%以上成立可能な場合は限られる。如何なる場合か? 2つ選べ。

- a. ヒトAとヒトBの血液型が一致した場合、骨髄移植は成立する。
- b. ヒトAとヒトBが1卵生双生児であった場合、骨髄移植は成立する。
- c. ヒトAとヒトBが従兄弟同士であった場合、骨髄移植は成立する。
- d. ヒトAとヒトBのMHCが一致した場合、骨髄移植は成立する。
- e. ヒトAとヒトBのchromosome 17が完全に一致した場合、骨髄移植は成立する。

44. 下記の文章のうち正しい組み合わせはどれか

- 1) 補助刺激分子CD8を有するT細胞をキラーT細胞、CD4を有するT細胞をヘルパーT細胞という。
- 2) 担癌生体内では免疫は抑制されている状態にあるが、キラーT細胞は例外である。
- 3) Th1細胞はサイトカインIL-4やIL-13を産生することでキラーT細胞をヘルプする。
- 4) Rag2KOマウスのような免疫不全マウスでは、野生型にくらべて抗原性の低い癌が発症しやすい。
- 5) 獲得免疫を利用した癌免疫治療法の最終目標は癌特異的CTLを誘導することである。

- a. (1), (4) b. (2), (3) c. (2), (4) d. (1), (5) e. (4), (5)

45. 下記の文章のうち正しい組み合わせはどれか

- 1) ヘルパーT細胞であるRegulatory T cell (Treg)は担癌生体内で癌特異的CTLの殺傷機能をヘルプしている。
- 2) ヘルパーT細胞であるTh17はサイトカインIFN- γ とIL-6によって分化する。
- 3) がんの所属リンパ節では抗原を貪食した樹状細胞が獲得性免疫に癌抗原の情報を

伝えている。

- 4) 未熟ミエロイド細胞は担癌生体内で増殖し、癌に対する免疫を抑制している。
5) がん幹細胞は腫瘍塊のなかでも高度に分化したがん細胞のことをいう。

a. (1), (4) b. (2), (3) c. (3), (4) d. (3), (5) e. (4), (5)

4 6. 機械学習について： 次のうち教師なし学習法はどれか。

- (1) サポートベクトルマシン
(2) k-ニアレストネイバー法
(3) EMアルゴリズム
(4) クラスタ分析
(5) ニューラルネットワーク

a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3)
d. (3), (4) e. (4), (5)

4 7. 機械学習に関する数学上の定理はどれか

- (1) No free lunch theorem
(2) Ham Sandwich theorem
(3) Poincaré-Bendixson theorem
(4) Coase theorem
(5) Ugly Duckling theorem

a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3)
d. (3), (4) e. (4), (5)

4 8 化学物質の職業性曝露と疾患について正しい組み合わせはどれか。

- (1) β -ナフチルアミン・・・・・・膀胱癌
(2) アスベスト・・・・・・肝臓癌
(3) 6価クロム・・・・・・白血病
(4) ヒ素・・・・・・再生不良性貧血
(5) 塩化ビニル・・・・・・肝血管肉腫

a. (1), (2) b. (1), (5) c. (2), (3)
d. (3), (4) e. (4), (5)

49. わが国の癌による死亡率について正しいものを1つ選択せよ。

- a. わが国における全癌の年齢調整死亡率は年々上昇している。
- b. アスベスト(石綿)の使用規制により悪性中皮腫の死亡率は近年減少傾向にある。
- c. 女性の乳癌による死亡率は増加傾向にある。
- d. 男性における癌の部位別死亡率で最も高いのは胃癌である。
- e. 女性の卵巣癌による死亡率は2000年以降減少に転じた。

50. 頭頸部癌治療について正しい組み合わせはどれか

- (1) 治療法によっては発声・構音・咀嚼・嚥下・顔貌などQOLの低下が大きい。
- (2) 早期癌(臨床病期 I/II)では手術あるいは放射線治療により70-90%の5年生存率が見込まれる
- (3) 進行癌(臨床病期 III/IV)では切除可能例と切除不能例の5年生存率はほぼ同等である。
- (4) 進行癌切除可能例で根治治療を受けた患者での再発で最も多いのは遠隔転移である。
- (5) 欧米に比し日本では客観的なデータが少ない、多施設共同研究が少ない、ガイドラインの不備、分子標的薬剤の治験が遅れている、等の問題がある。

- a. (1), (2), (3) b. (1), (2), (5) c. (1), (4), (5) d. (2), (3), (4) e. (3), (4), (5)

51. 頭頸部癌の化学予防について正しいものを選択せよ。

- A. 口腔内白斑症は前癌病変と考えられ、その50%以上に進行癌への移行がみられる。
- B. 欧米での無作為化臨床試験によりレチノイン酸は口腔内白斑症の進行癌へ移行を防ぐことが示されている。
- C. 頭頸部癌患者には重複癌が多く一次癌治療後の二次原発癌発生のリスクは約20%/年であり、一般の人たちの頭頸部癌発生率より高い。
- D. 欧米での無作為化臨床試験により少量レチノイン酸投与(30mg/日)は二次原発癌発生のリスクを減少させることが示されている。

52. 血液疾患の分子標的療法で正しいものを選びなさい。

- 1) チロシンキナーゼ活性阻害剤で最も効果的なのはBcr-Abl タンパク特異的阻害剤である。
- 2) エピジェネティックスを介した治療効果はATRAで誘導される。
- 3) プロテアソーム阻害剤は多発性骨髄腫に有効である。
- 4) Ras 阻害剤には細胞内シグナル伝達系阻害以外の作用はない。
- 5) モノクローナル抗体による治療で治癒が期待できる。

a. 1) 2) 3) b. 1) 2) 5) c. 1) 4) 5) d. 1) 3) 4) e. 3) 4) 5)

5 3. 血液疾患の分子標的療法で誤っている組み合わせを選びなさい。

- 1) 急性前骨髄性白血病 — ATRA
- 2) 急性骨髄性白血病 — 抗 CD33 抗体
- 3) 慢性骨髄性白血病 — Imatinib
- 4) B 細胞性非ホジキンリンパ腫 — 抗 CD52 抗体
- 5) 多発性骨髄腫 — Bortezomib

5 4. 癌細胞が備える悪性形質として正しいものの組み合わせを示せ。

- 1) 増殖シグナルの自己充足性 (自律的増殖能)
- 2) 増殖抑制シグナルへの応答性
- 3) アポトーシス自己誘導能
- 4) 無限の自己複製能力
- 5) 血管新生

a. 1, 2, 3 b. 1, 2, 5 c. 1, 4, 5 d. 2, 3, 4 e. 3, 4, 5

5 5. 下記の記述のうち、誤っているものをひとつ選べ。

- 1) 癌細胞は特定の細胞内シグナルに依存状態にあり、この特定の細胞内シグナルは癌治療標的となりうる。
- 2) 癌の微小環境は治療標的となりうる。
- 3) 癌幹細胞は癌治療において化学療法抵抗性に関与することが示唆されている。
- 4) 癌の分子標的治療薬には、低分子薬、抗体薬などがある。
- 5) 癌の分子標的治療薬は一般に、抗癌剤に比し、therapeutic window (治療用量域) が狭い。

5 6. 下記の記述のうち、誤っているものをひとつ選べ。

- 1) ゲフィチニブ・エルロチニブはチロシンキナーゼ阻害薬である。
- 2) ゲフィチニブ・エルロチニブは、ATP 競合的に作用する。
- 3) EGF 受容体遺伝子の遺伝子変異は、ゲフィチニブ・エルロチニブの効果予測因子となる。
- 4) K-ras 遺伝子の点突然変異はゲフィチニブ・エルロチニブに対する耐性に関与する。
- 5) イマチニブは、MET チロシンキナーゼ阻害薬としても作用する。