■ 20 章 ■

9. 良性腫瘍は外科手術で簡単に治療できるのに対して，悪性腫瘍ではこれが難しいのはなぜか.
10. 腫瘍の発達においてクローン選択はどのような役割をもつか.
11. がん細胞の増殖に対して自己分泌による増殖刺激がもつ働きを述べよ.
12. 太陽光への曝露が皮膚がんをひき起こす仕組みを述べよ.
13. がん細胞では長鎖散在配列（LINE）の転位が高頻度で起こっている．LINE の転位が，がん遺伝子の活性化につながる仕組みを述べよ.
14. c-*myc* 遺伝子の転座は，B 細胞リンパ腫（たとえばバーキットリンパ腫）のほかに T 細胞リンパ腫でもみられる．T 細胞リンパ腫では，c-*myc* 遺伝子の転座はどの部位へと起こると考えられるか.
15. NF-κB 経路に含まれる因子でがん遺伝子の作用をするものを予想せよ.
16. 野生型の *p53* 遺伝子をもつ腫瘍と，変異した *p53* 遺伝子をもつ腫瘍のどちらの方が放射線治療の効果が期待できるか.
17. アポトーシスの調節に関与し，発がん性の miRNA の標的となる遺伝子の例をあげよ.
18. 不活性な Rb タンパク質を発現するがん細胞において，*INK4* がん抑制遺伝子を過剰発現させたときの効果を予想せよ.
19. がん遺伝子依存性について説明せよ．また，がん治療における標的分子を選択する際にこの概念が重要である理由を述べよ.
20. Raf の活性化変異が，MEK プロテインキナーゼの阻害剤に耐性を与えるかどうかを考察せよ.

【解 答】

9. 良性腫瘍は，もとの場所にとどまっているため，効果的な外科的除去が可能である．悪性腫瘍は，周囲の正常組織に侵入し，体の他の部位に転移する可能性がある.
10. 腫瘍が発達すると，腫瘍集団の細胞内に突然変異が生じる．これらの変異のなかには，その変異が生じた細胞に選択的優位性を与え，腫瘍内の他の細胞を凌駕するものがある．この過程はクローン選択とよばれ，より急速に成長し，ますます悪性化する腫瘍が継続的に発生することになる.
11. 自己分泌による増殖刺激とは，腫瘍細胞が増殖因子を産生して自らの増殖を促す正のフィードバックシステムのことである.
12. 太陽光はチミン二量体の形成を誘導し，がんの発生につながる突然変異をひき起こす.
13. 長鎖散在配列（LINE）の転位は，新しいプロモーターを導入することで，遺伝子の発現に異常をきたす可能性がある.
14. T 細胞リンパ腫では，c-*myc* は T 細胞受容体をコードする活発に発現している染色体領域に頻繁に転座している.

15. NF-κB を活性化する IKK と，NF-κB 自身.

16. *p53* 遺伝子は，電離放射線によって誘発される DNA 損傷に反応して，細胞周期の停止とアポトーシスに必要である．そのため，*p53* 遺伝子が野生型である腫瘍は，放射線に対して感受性が高い.

17. 発がん性の miRNA は，アポトーシス促進 Bcl-2 ファミリーやカスパーゼなど，アポトーシスをもたらす遺伝子を標的する可能性がある.

18. *INK4* 遺伝子は，Cdk4, 6/サイクリン D 複合体を阻害する Cdk 阻害剤 p16 をコードしている．Rb は Cdk4, 6/サイクリン D の重要な標的であるため，p16 を過剰に発現させても，Rb が不活性化された細胞の増殖には影響しない.

19. 腫瘍細胞は活性化されたがん遺伝子に依存するようになり，他のシグナル伝達経路は二の次になっている．このように，腫瘍細胞が活性化されたがん遺伝子に依存することは，“がん遺伝子依存性”とよばれている．活性化されたがん遺伝子に対する薬剤は，腫瘍細胞を選択的に標的とし，正常細胞は別のシグナル伝達経路を用いて補うことができることを示唆している.

20. Raf は MEK の上流に位置するため，Raf に活性化のための変異を加えても，MEK が阻害されていれば影響はない.