

いでんしびょうりしんだん

# 遺伝子病理診断部

---

遺伝子病理診断部では、胃内視鏡検査、気管支鏡検査などの検査でとられたがんの一部を用いて、病理検査と遺伝子検査を行い、がんを詳しく調べています。



# がんは患者さんごとに異なる

がんは遺伝子の異常により起こる病気です。

異常が起こった遺伝子によって悪性度などのがんの特徴は異なります。また、がんができた臓器（肺、大腸、膵臓等）によっても、がんの特徴は異なり、治療法も違います。

ここでは、がんを起こす遺伝子異常の仕組みや、遺伝性のがんの仕組み、また、いろいろな臓器のがんの特徴を紹介します。

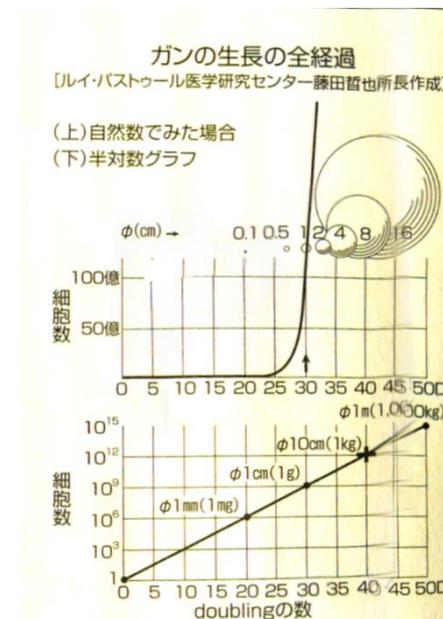
# がんって何？

1. 増殖シグナルの自己充足
2. 増殖抑制シグナルへの不応答
3. プログラム細胞死（アポトーシス）の回避
4. 無制限な複製力
5. 持続的な血管新生
6. 組織への浸潤と転移
7. ゲノムの不安定性

「The Hallmarks of Cancer」 (Cell 2000; 100:57-70)

Hanahan と Weinberg は、この論文で「がんの定義」としてこれらの7つの特徴を示した。

1個、2個、4個... → →  $2^{10}$ 個 → 約 $2^{30}$ 個



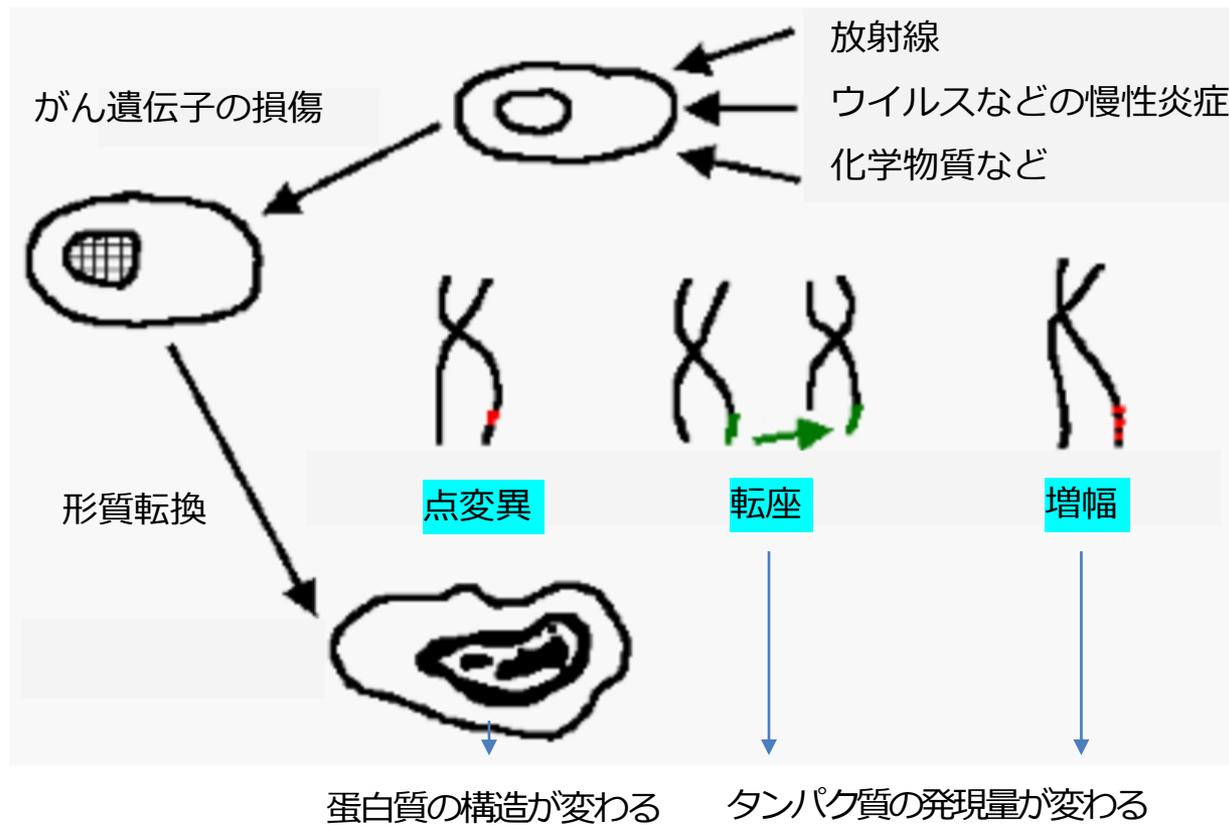
# がんの遺伝子変異とは？

- がんの定義で示されるような形質を細胞に与える（形質転換）遺伝子の変異を指す。

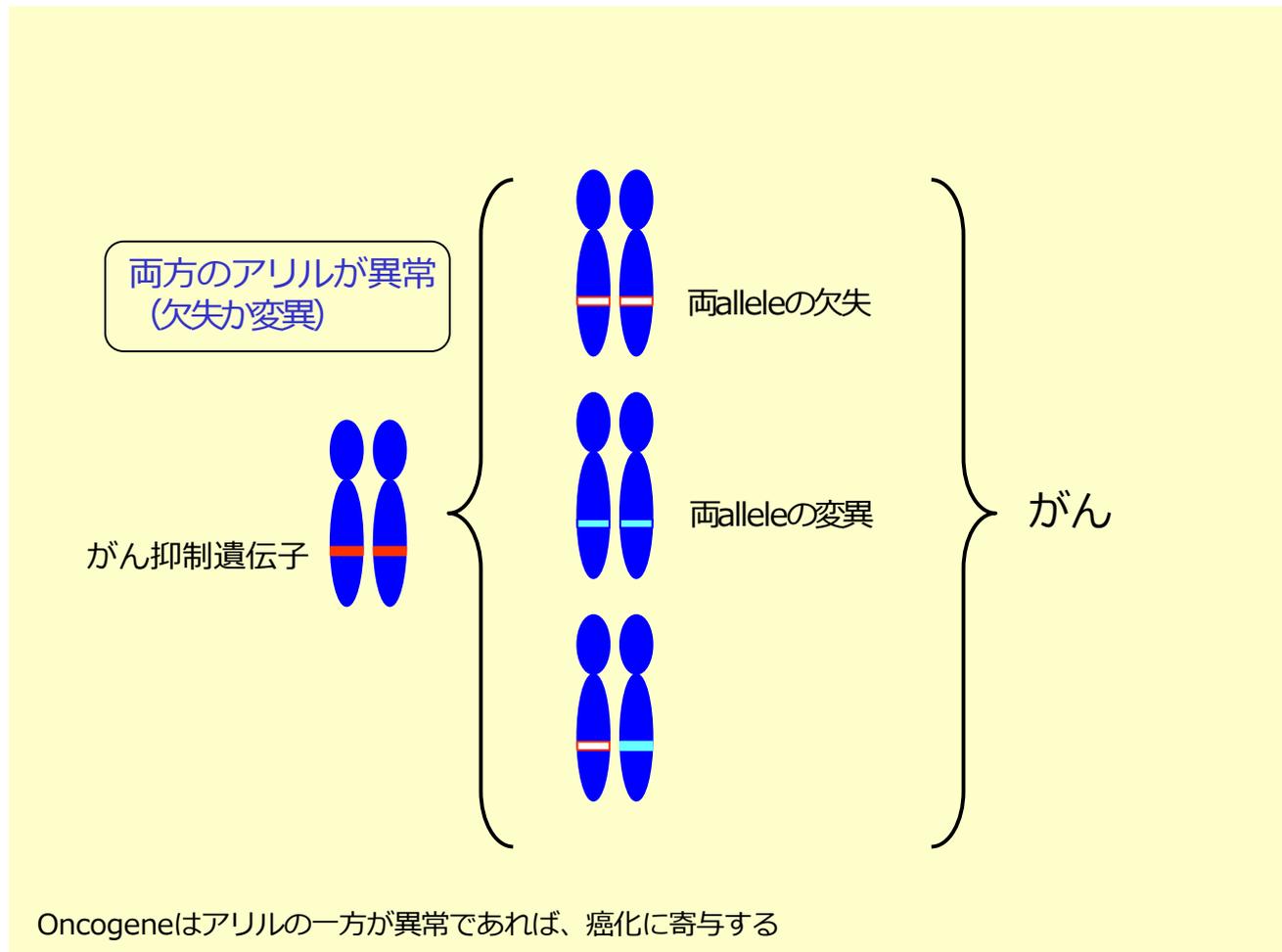


大きく分類すると、  
機能が亢進することで発がんにつながる **がん遺伝子**  
機能を失うことによって発がんにつながる **がん抑制遺伝子**  
自然突然変異の制御機能を失うことで発がんにつながる **ミューテーター遺伝子**  
に分類される。

# がん遺伝子が活性化する仕組み



# がん抑制遺伝子異常と発がん



# がん抑制遺伝子の蛋白産物

- 増殖抑制因子
- 細胞接着を調整する因子
- シグナル伝達を（過剰にならないように）調節する因子
- 遺伝子の転写と細胞周期を（過剰にならないように）調節する因子



## ブレーキの役割

例として、

RB1：細胞周期のG1期→S期への移行を監視

p53：遺伝子の傷害時に、G1期に留めて遺伝子修復を行う

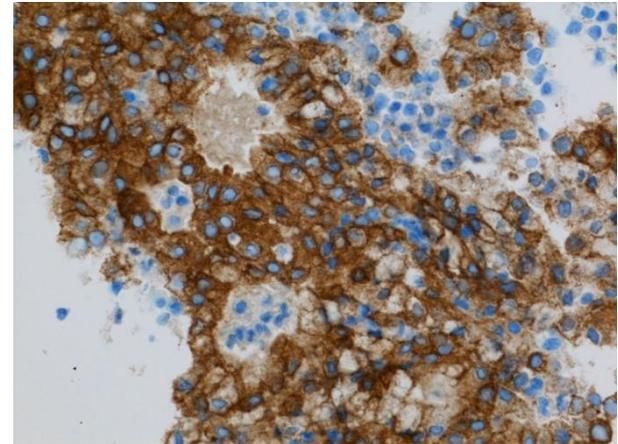
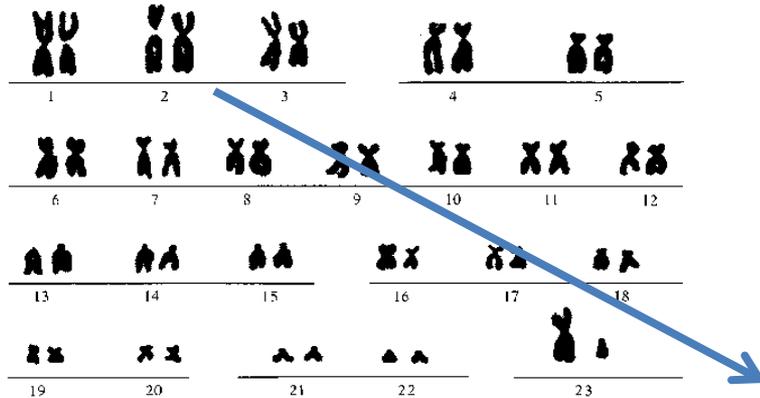
# ドライバー変異

- 治療ターゲットとなるドライバー変異として下記のようなものが挙げられる。

非小細胞肺癌：点突然変異や欠失などの遺伝子変異  
や融合遺伝子

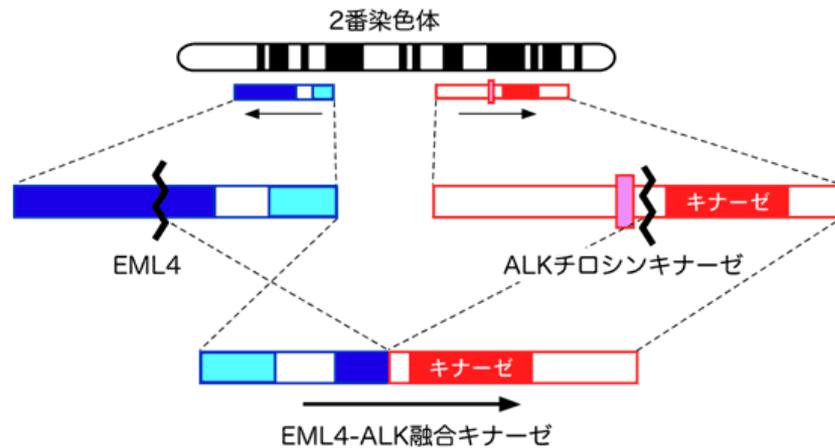
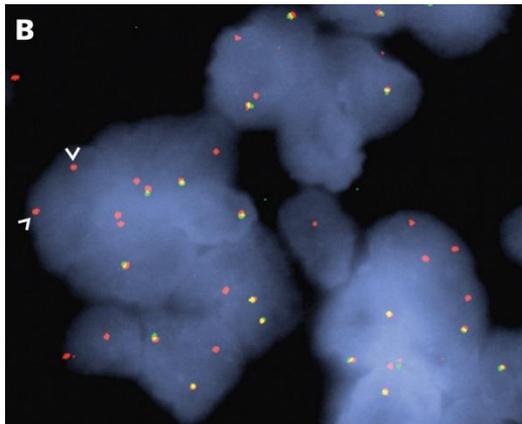
EGFR遺伝子変異 L858R in exon 21, exon 19 deletion  
BRAF遺伝子変異 V600E  
ALK融合遺伝子 ROS1融合遺伝子 など

# ALK融合遺伝子



蛋白の過剰発現

FISHによる遺伝子転座の例



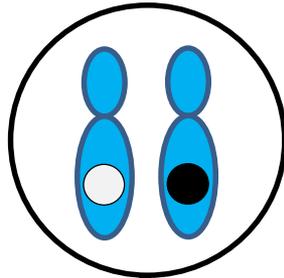
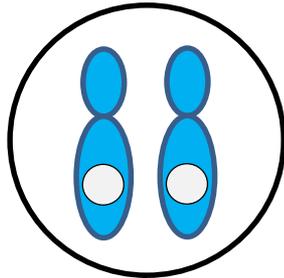
# 遺伝性の「がん」は 優性遺伝タイプの疾患が多い

- 劣性遺伝の病気では、二つの遺伝子の両方に変化がないと、発症しない。
- したがって、かなり稀にしか生じない。
- 特に遺伝性腫瘍については、優性遺伝する疾患が問題となる場合が多い。

健常

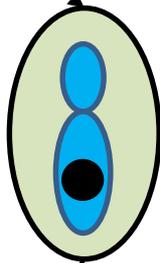
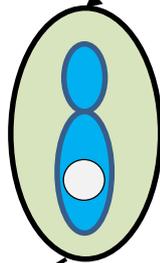
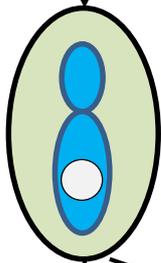
病気

親の世代

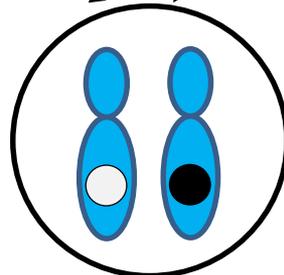
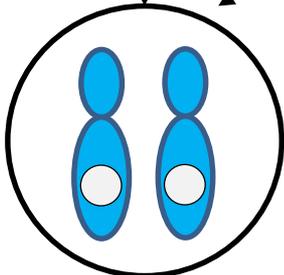


両親から受け継いだ二つの遺伝子のうち1つでも変化が生じると発症。  
⇒優性遺伝

配偶子  
(精子・卵子)



子の世代



健常  
50%

病気  
50%

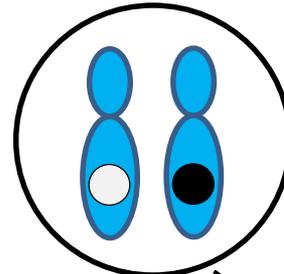
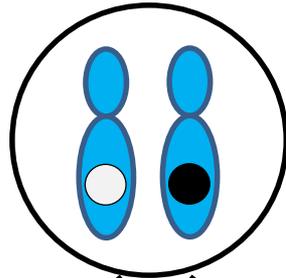
- 正常対立遺伝子
- 変異対立遺伝子

健康保因者  
男性

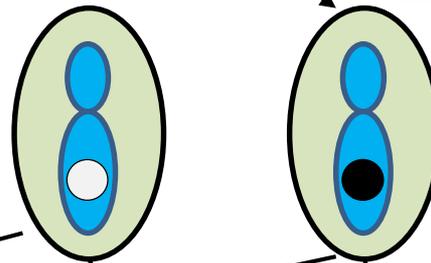
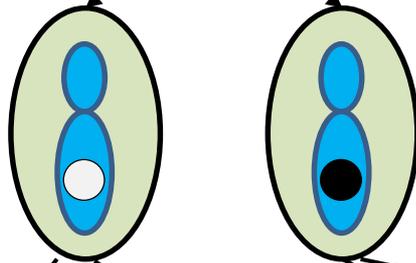
健康保因者  
女性

両親から受け継いだ  
二つの遺伝子の  
両方に変化がないと  
発症しない。  
⇒劣性遺伝

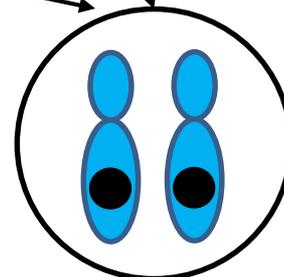
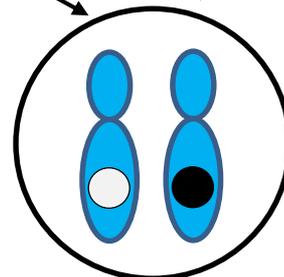
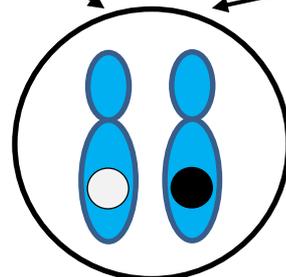
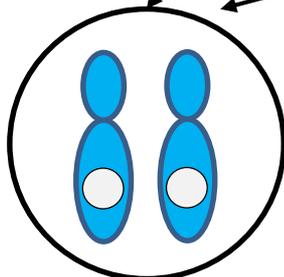
親の世代



配偶子  
(精子・卵子)



子の世代



健常

健康  
保因者

健康  
保因者

病気

疾患名	原因遺伝子	発生しやすいがん	遺伝形式
家族性大腸腺腫症	APC	大腸癌、胃十二指腸癌、 デスモイド腫瘍	常染色体優性
リンチ症候群 (Hereditary non-polytopic colorectal cancer)	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、 卵巣癌、尿路系癌	常染色体優性
遺伝性網膜芽細胞腫	RB1	網膜芽細胞腫、肉腫	常染色体優性
家族性乳癌卵巣癌 症候群	BRCA1/2	乳癌、卵巣癌	常染色体優性
MUTYH関連 ポリポーシス	MUTYH	大腸癌	常染色体劣性
リ・フラウメニ症候群	TP53	乳癌、肉腫、脳腫瘍、副腎 皮質癌など様々	常染色体優性
多発性内分泌腫瘍症1型	MEN1	原発性副甲状腺機能亢進症、 下垂体腫瘍、膵腫瘍など	常染色体優性
多発性内分泌腫瘍症2型	RET	甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、 副甲状腺過形成	常染色体優性

# 悪性リンパ腫と病理診断

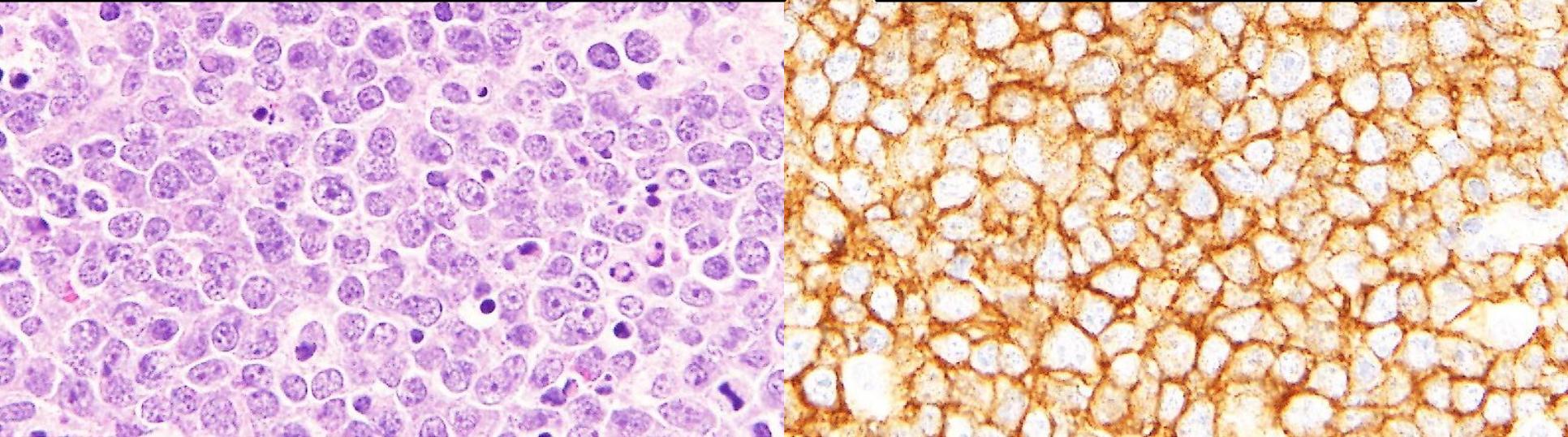
## 悪性リンパ腫とは？

- 血液細胞由来のがんの1つで、白血球の1種であるリンパ球ががん化した病気です。
  - 色々な疾患がありますが、大きく三つに分けられます。
    - B細胞リンパ腫
    - T/NK細胞リンパ腫
    - ホジキンリンパ腫
- ✓ **治療法がそれぞれ異なるため、生検によって組織を詳しく調べ、分類すること = 病理診断が必要です。**

60歳代男性、首の腫れたリンパ節から生検、  
病理像を提示します。

形態を見るためのHE染色

CD20の免疫染色

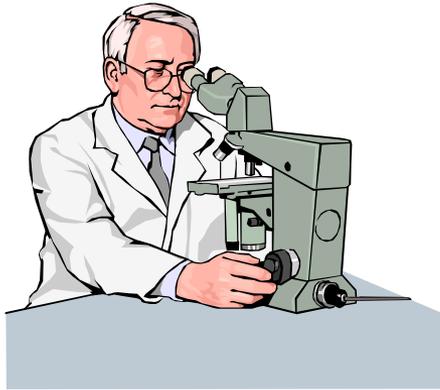


リンパ球としては大型の腫瘍細胞が、B細胞リンパ腫  
マーカーであるCD20陽性、etc.

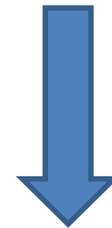
⇒“びまん性大細胞型B細胞リンパ腫”

日本で最も多い悪性リンパ腫です。CD20陽性ですので  
リツキシマブによる治療が考慮されます。

# 頭頸部がんと病理診断

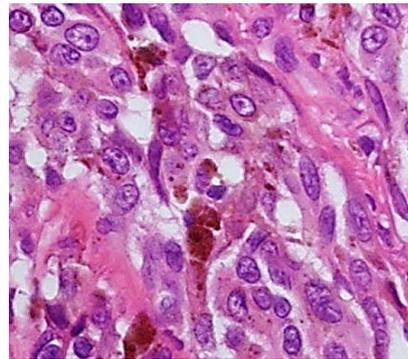
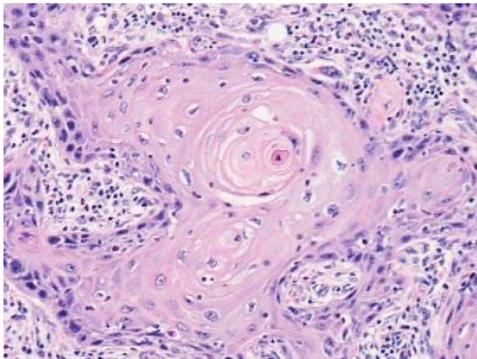


病理医が顕微鏡で観察  
良性？悪性？

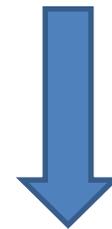


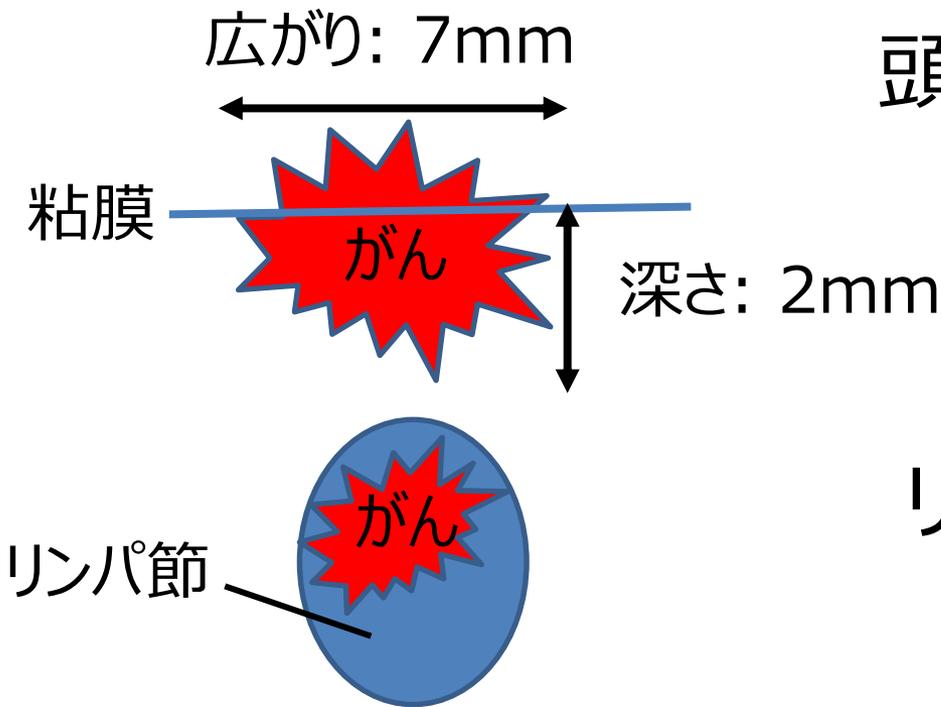
扁平上皮癌

悪性黒色腫



悪性（がん）の場合、  
がんの種類を診断

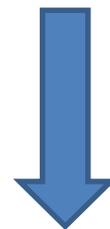




病理診断書の一例

**診断**：扁平上皮癌  
**原発巣**：広がり7mm、深さ2mm。  
進展度はT1  
**リンパ節**：転移は1か所。リンパ節  
を越えていない。進展度はN1  
**病期**：T1N1M0でステージ3

頭頸部の粘膜の状態を観察  
広がりと深さで進み具合を判定



リンパ節の状態を観察

転移があるかどうか？  
リンパ節を越えて広がっているか？



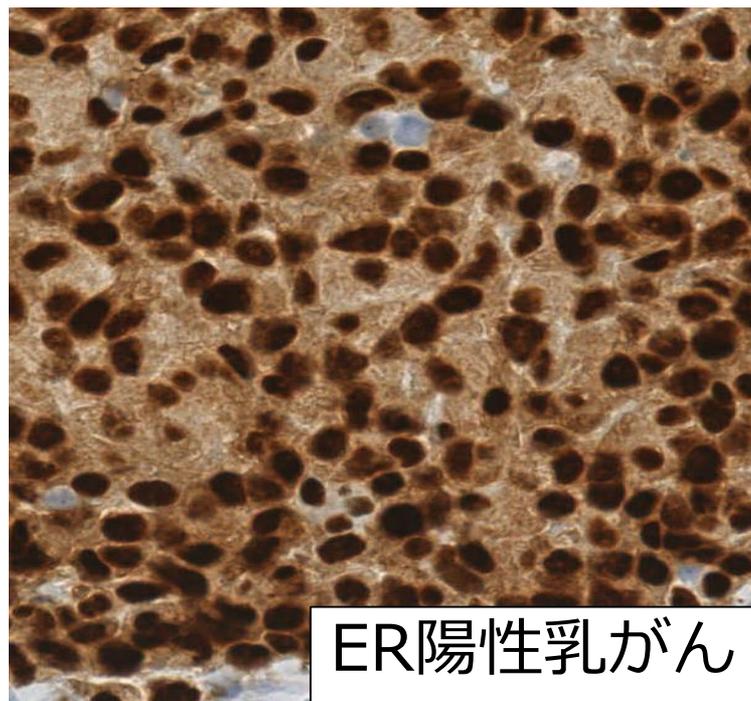
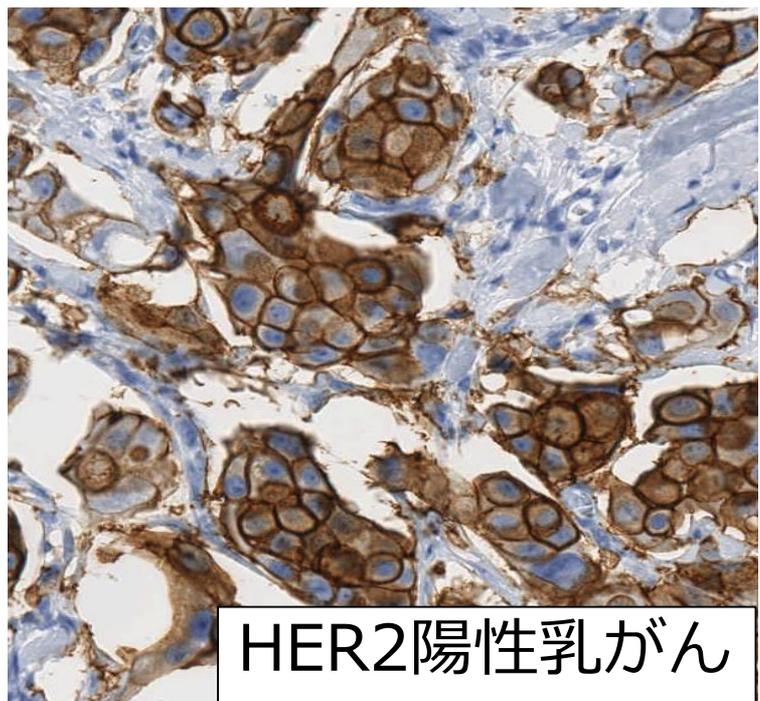
病理診断書の作成

病理診断書をもとに治療方針  
が決められていきます

# 乳がんと病理診断

- 日本人女性の約11人に1人が乳がん罹患すると推定されています(罹患数 第5位)。
- 乳がん治療は、手術と放射線治療、薬物治療の組み合わせで成り立っています。
- 病理は、通常の組織診断に加えて、手術と薬物治療の方針決定に関わっています。

- 術中診断：センチネルリンパ節の転移評価
- HER2とエストロゲン受容体(ER)発現評価

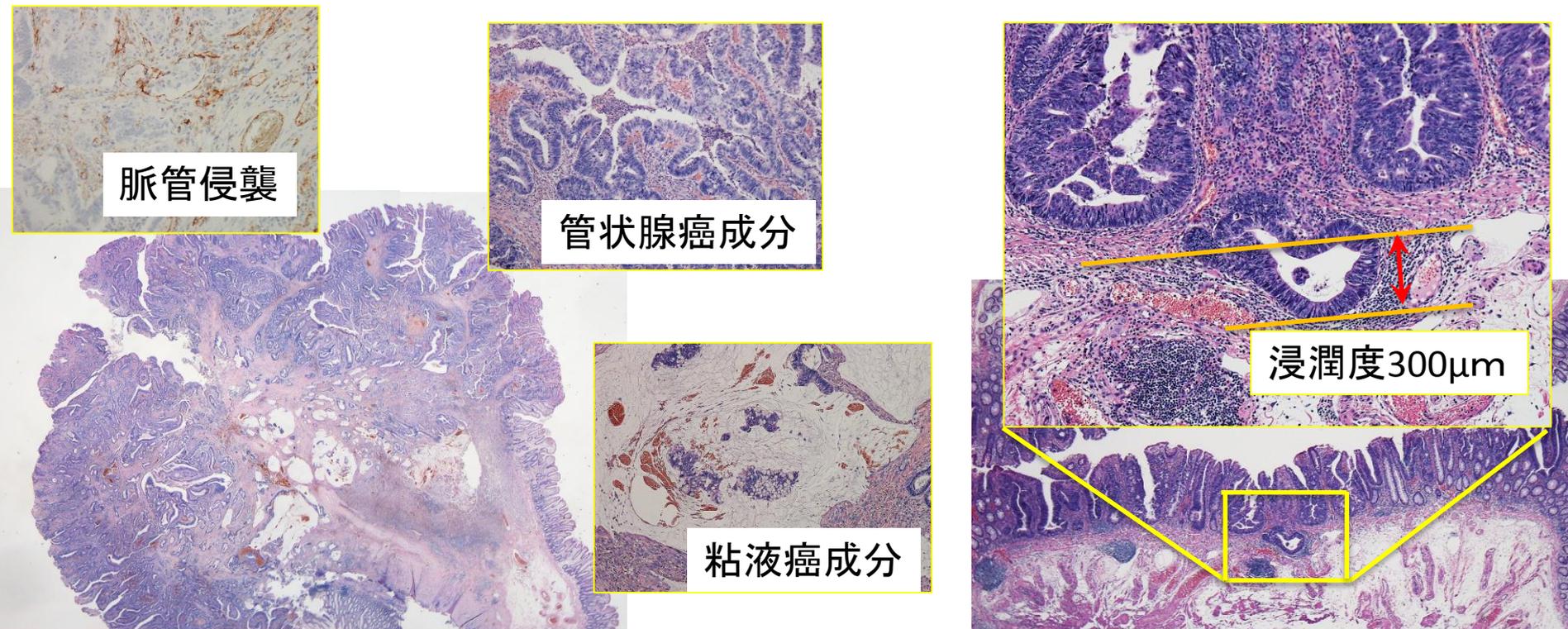


HER2の発現とERの発現の結果などを参考に、投与する薬剤が決定されます。

# 大腸がんと病理診断

日本人男性の約11人に1人、女性の14人に1人が大腸がん罹患すると推定されています。

大腸がんの手術治療としては、内視鏡的切除と外科的切除があります。

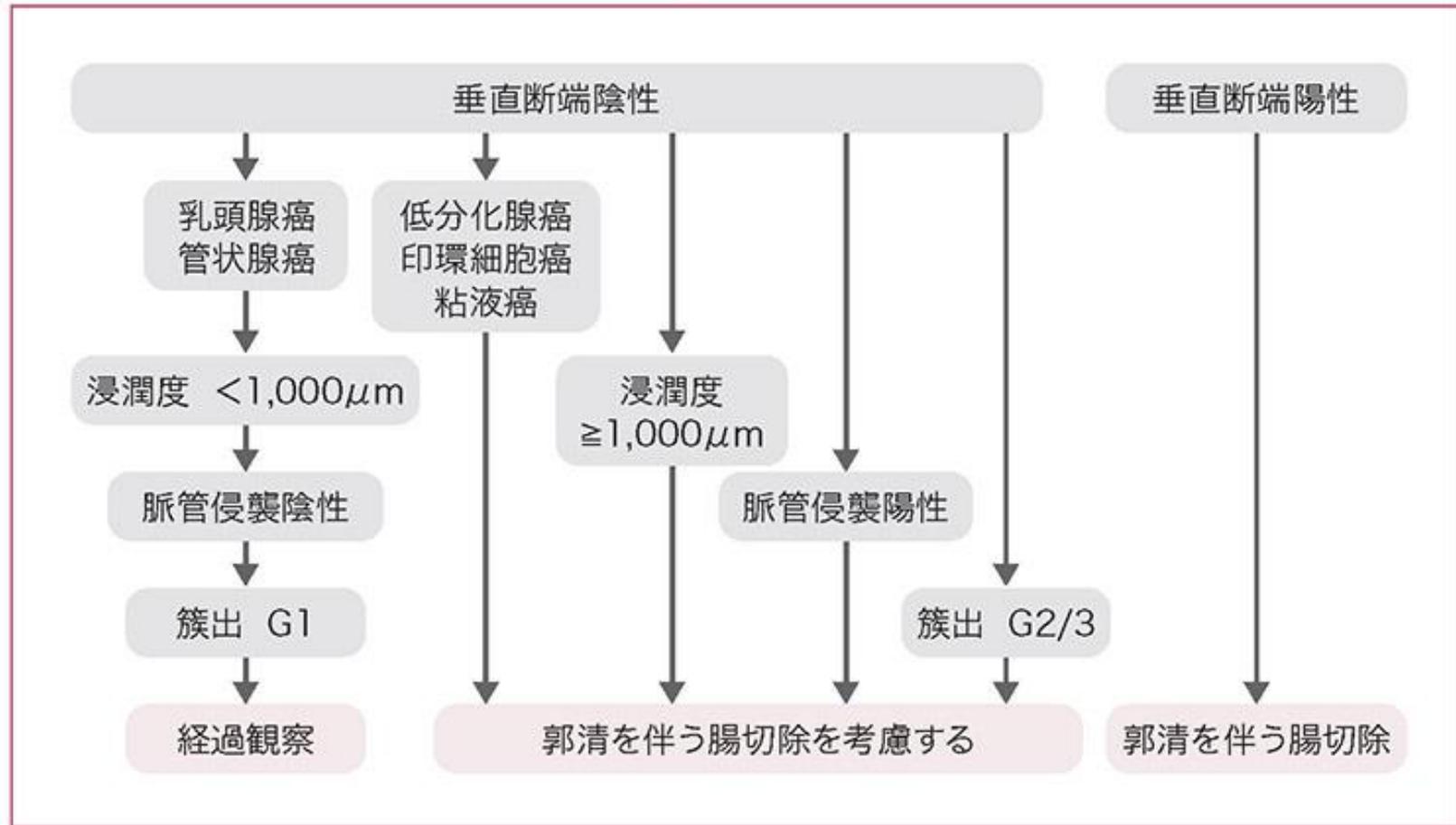


内視鏡的摘除した大腸がんの標本①

内視鏡的摘除した大腸がんの標本②

# 内視鏡的切除した後、様々な要因で外科的切除を追加しなければならない場合があります。

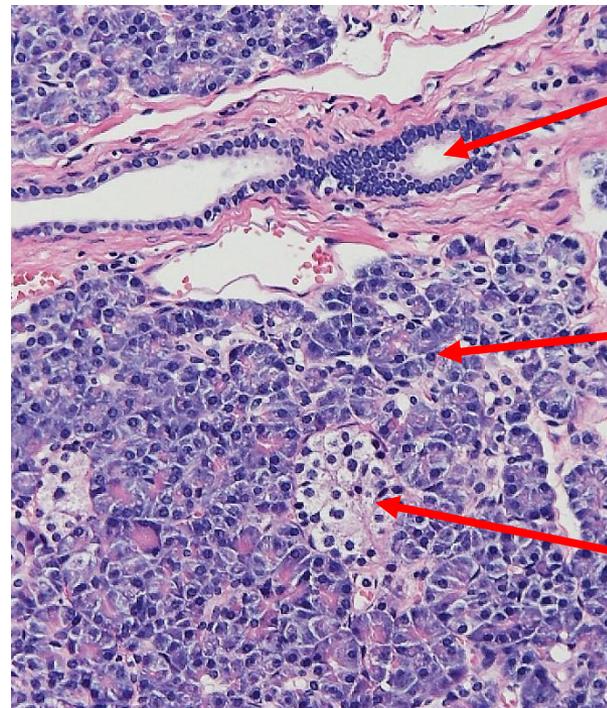
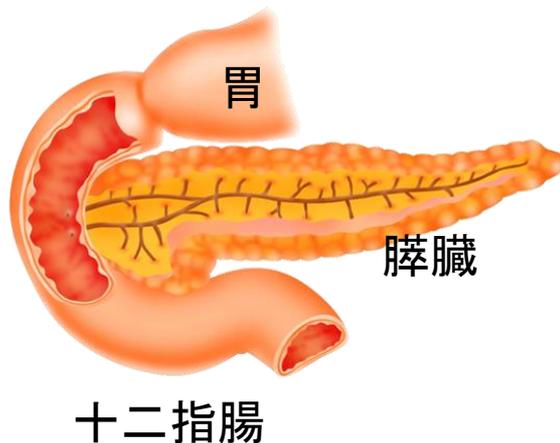
〔内視鏡的摘除後の pT1 (SM) 癌の治療方針〕



病理では緻密な組織学的検索を行い、その判定を行っています。

# 膵臓がんと病理診断

- 膵臓は胃の下側にあつて、消化酵素や、インスリンなどのホルモンを分泌します。
- 色々なタイプの腫瘍が発生します。これは膵臓には複数の働きをもつ細胞がいるためです。



導管細胞（消化酵素がここを  
通つて消化管に運ばれる）

腺房細胞（濃い紫色の細胞。  
消化酵素を産生）

ランゲルハンス島（淡い  
色の細胞。インスリンな  
どホルモンを産生）

- 膵臓の腫瘍には
  - 膵管がん（腺がん）
  - 内分泌腫瘍
  - 腺房細胞がんなどがあります。
- 膵がんというとき、その殆どは膵管がんです。
- 内分泌腫瘍は、ホルモンを作る細胞の腫瘍です。膵臓以外では下垂体、甲状腺、副甲状腺、消化管などにも発生します。
- 腺房細胞がんの細胞は消化酵素を作ることがあります。

# さいごに

- これから本格化されるゲノム医療でも病理検査、病理診断は重要な役割を果たします。
- 遺伝子病理診断部は病理検査を通して、質の高い医療を提供することに努めています。

