

令和8年度 獨協医科大学大学院医学研究科入学者選抜試験
専攻科目試験 泌尿器外科学・男性科学

・意図

〔設問1〕

腎細胞癌 (RCC) の約 80%近くを占める clear cell carcinoma (ccRCC) の主なシグナルカスケードは VHL-HIF 経路である。この経路をターゲットとした分子標的剤を用いることもまた、薬物治療戦略の基本となっている。そのような視点で、腎細胞癌における VHL-HIF 経路の分子細胞学的知識は、臨床と研究の両面において必須であるため理解力を問う目的にて出題している。

〔設問2〕

前立腺癌の主なシグナルカスケードはアンドロゲン受容体 (AR) 経路である。この経路は、一次治療のみならず、二次治療以降の薬物治療の基本的なターゲットとなっている。そのような視点で、前立腺癌における AR 経路の分子細胞学的知識は、臨床と研究の両面において必須であるため、専門知識を問う目的にて出題している。

・解答

〔設問1〕

VHL 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子として機能しており、VHL 症候群の患者の腫瘍ではその活性が極めて低い、あるいは欠如しているため、両対立遺伝子の不活性化は悪性腫瘍の発症リスクを高める。さらに、散发性明細胞腎細胞癌の 90%以上で VHL タンパク質の LOH が認められており、これは古典的なクヌードソンのツーヒットモデルと類似している。もう一方の VHL 対立遺伝子は、遺伝子変異またはメチル化による遺伝子サイレンシングのいずれかによって不活性化される。VHL 遺伝子の機能不全は、治療の潜在的な標的となる一連のタンパク質の過剰発現につながる。VHL 遺伝子の機能不全は、HIF に対するプロリルヒドロキシラーゼの作用を阻害するため、偽低酸素状態が VHL 遺伝子機能不全に関連する腫瘍形成のメカニズムである。その結果、HIF はヒドロキシル化されずに分解を免れ、血管新生や細胞増殖に関与するいくつかの遺伝子の転写を亢進させる。これらの遺伝子には、治療の標的となり得る VEGF や PDGF の遺伝子が含まれる。VEGF は、腫瘍の血管新生において重要な役割を果たす強力な血管新生促進タンパク質であり、内皮細胞上の VEGFR に結合することで作用する。腎細胞癌は通常、血管が豊富な腫瘍であるため、VEGF シグナル伝達に影響を与えるいくつかの薬剤が転移性疾患の治療薬として承認されている。

〔設問2〕

前立腺癌におけるアンドロゲン受容体 (AR) 経路は、がん細胞の増殖と生存を促す最も中心的なシグナル伝達経路である。男性ホルモンが AR に結合すると核へ移行し、細胞分裂に関わる遺伝子が活性化され、がん細胞の増殖分裂や生存を促すため、この経路を遮断するホルモン治療 (アンドロゲン除去療法) の主要な標的となる。しかし、アンドロゲン除去療法を行っても、AR 遺伝子の増幅や変異、スプライスバリエント (AR-V7 など) の発現、癌細胞内でのホルモン合成などを通じて AR 経路が再活性化し、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) へと進行する。