

介護福祉士資格取得には、介護福祉士養成施設卒業による登録方法と、介護業務3年以上を受験資格とする国家試験合格者による登録方法がある。介護福祉士養成施設卒業により資格を取得するためには1500時間の講義演習が課せられている。福祉に関する教科目として「社会福祉概論」「老人福祉論」「障害者福祉論」、家政学に関して「家政学概論」「家政学実習」「栄養調理」、介護技術に関して「介護概論」「介護技術」「リハビリテーション論」等を学ぶ。人間の健康や疾病に関しては、「医学一般」60時間、「精神衛生」30時間程度である。このように、「医療ニーズの低い高齢者や障害者の日常生活の世話全般と家族支援・指導」に必要な専門科目が設けられている。

看護師になるためには、看護師養成施設を卒業後、国家試験に合格しなければならない。看護師養成課程3年課程を卒業するための修得単位数は2895時間(93単位)である。専門基礎分野として「人体の構造と機能」、「疾病の成り立ちと回復の促進」「社会保障制度と生活者の健康」に関して「解剖生理学」「病理学」「微生物学」等の科目により、人間の健康や疾病に関する基礎知識を20単位(約510時間)以上を学ぶ。さらに、専門分野では、「看護の機能と方法」に関する「基礎看護学」を基盤に、「ライフサイクルと看護」や「地域における看護」について、「成人看護学」「老年看護学」「小児看護学」「母性看護学」「精神看護学」「在宅看護論」の教科目により、各専門分野における人間の健康や疾病とその看護について学び(36単位 約945時間)、それを臨地実習する。

以上のように、看護師は、「健康(疾病)」との関連をおさえながら診療の補助業務も含めて、すべての健康の段階にある人、ライフサイクルのすべてのステージにある人の日常生活の援助指導を行うが、介護福祉士は、特に、家庭でも介護可能な健康レベルにある高齢者や障害者を対象に、日常生活の世話全般と家族支援・指導に力を注ぐ。

国民医療費削減への対策に、国は在宅ケアを推進している今日、これまで入院して行われていた治療や処置が在宅でも行われるようになり、在宅看護サービスの対象者が重度化し、看護師による医療行為の実施が増加しているのが実情といわれる。看護師はこのような時代の変化に対応すべく、また、質の

高い看護の提供を目指して、「看護学教育のあり方に関する検討会」が全国の看護系大学を構成メンバーとして発足し、実践と教育の場にいる看護師が参加して、教育・臨床現場での実践をフィードバックしながら検討が行われている。

専門職業人として一人一人が自立し、時には領域を超えながらもお互いを尊重し、対象者のために相互協力できる専門職業人の育成を目指したい。



消化器癌のワクチン療法

山口大学医学部分子制御系・外科学第二講座

岡 正朗

はじめに

腫瘍は元来自己の細胞であり、ヒト癌の抗原性は極めて低く、癌特異抗原の証明は長い間困難であった。1991年、Boonら¹⁾が初めてヒト腫瘍拒絶抗原MAGE-1をメラノーマから同定して以来、種々の悪性腫瘍でヒト腫瘍組織適合抗原複合体(major histocompatibility complex : MHC) class I分子拘束性に認識され、免疫原性を発揮するヒト腫瘍拒絶抗原が分離同定された。近年、この腫瘍拒絶抗原ペプチドを合成した、癌ペプチドワクチン療法も行われており、またMHC class II 拘束性の腫瘍抗原ペプチドも分離同定されている。本稿では腫瘍拒絶抗原について概説し、CD8陽性細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocytes : CTL)により認識される腫瘍拒絶抗原分子上のエピトープペプチドを用いた癌ワクチンの開発の現況について述べる。

なお、腫瘍抗原、癌抗原、癌拒絶抗原、癌退縮抗原等の呼称もあるが本稿では腫瘍拒絶抗原に統一した。

腫瘍拒絶抗原とは

腫瘍細胞内で生成された何百ものアミノ酸から構成されている腫瘍拒絶抗原は、正常自己蛋白と同様にプロテアソームにより多くは8~9個のアミノ酸

よりなるペプチドに分解され、小胞体内に取り込まれ、MHCクラスI鎖のgroove上に乗りβ₂ミクログロブリン(β₂m)との複合体を形成し、細胞表面に運ばれ抗原提示される(endogenous pathway)。また細胞外から取り込まれた腫瘍拒絶抗原はリソソームで多くは15~22個のアミノ酸よりなるペプチドに分解された後、エンドソームでMHCクラスIIとの複合体が形成され、細胞表面に提示され抗原提示される(exogeneous pathway)。最近では2つの抗原提示経路の区分は必ずしも明確なものではなく、特に抗原提示細胞(antigen presenting cell: APC)の1つである樹状細胞(Dendritic cell: DC)の場合には外来抗原をクラスI MHC拘束性に提示してCTLを直接活性化する経路が明らかとなっている。CD8⁺およびCD4⁺T細胞はαβ鎖からなるTCR(T cell receptor)により、抗原提示細胞表面の腫瘍拒絶抗原ペプチド/MHC複合体を認識する。抗原提示を受けたCD8⁺T細胞はCTLとして直接腫瘍細胞上の該当抗原(ペプチド+MHC)を認識して傷害性を発揮するが、これには成熟CTLに分化しなければならず、この分化にCD4⁺T細胞つまりTh(helper T lymphocyte)の助けを必要とする。Th細胞からのサイトカイン刺激(IL-2, IFN-γ等)と腫瘍細胞からのTCR刺激により細胞傷害に必要なパーフォリン, グランザイム, Fasリガンドなどの遺伝子が活性化され、最終的に成熟したCTLへ

と分化する(図1)。表1に今までに同定された腫瘍拒絶抗原を示す。

| 種類 | 抗原 | 癌種 |
|---------------------------|---|---|
| Cancer-Testis抗原 | MAGE-1, MAGE-3 BAGE, GAGE-1, 2 NY-ESO-1 | メラノーマ, 各種癌 |
| 組織特異的蛋白 | gp100, MART-1 TRP1, TRP2, tyrosinase PSA | メラノーマ 前立腺癌 |
| 腫瘍特異的変異ペプチド | Proteinase3 β-カテニン, MUM-1 CDK4 CASP-8 KIAA0205 Bcr-abl(P210) | 急性骨髄性白血病 メラノーマ 扁平上皮癌 膀胱癌 |
| 癌遺伝子 癌抑制遺伝子産物 | TEL-AML1 Her2/neu p53 ras | 慢性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病 急性リンパ性白血病 乳癌, 卵巣癌, 肺癌 扁平上皮癌 大腸癌, 甲状腺癌 |
| 上皮性癌に発現する蛋白 | CEA SART-1 SART-2, SART-3 F4.2 MUC-1 RAGE | 大腸癌 食道癌, 肺癌, 扁平上皮癌 各種癌 胃癌 乳癌, 卵巣癌, 脾臓癌 腎癌 |
| ウイルス蛋白 | EBV-EBNA-2, 3, 4, 6 EBV-LMP2 HTLV-1tax HPV16-E7 | B細胞リンパ腫 B細胞リンパ腫 成人T細胞性白血病 子宮頸癌 |
| イディオタイプ MHC突然変異 その他 | 抗体 変異HLA-A2 PRAME GnT-V, p15 WT1 | B細胞リンパ腫 腎癌 各種癌, 各種白血病 メラノーマ 各種白血病 |
| マイナー組織適合性抗原 | HY, HA2 | 各種白血病 |

表1 今までに同定されたT細胞が認識するヒト腫瘍拒絶抗原 [文献2)より引用]

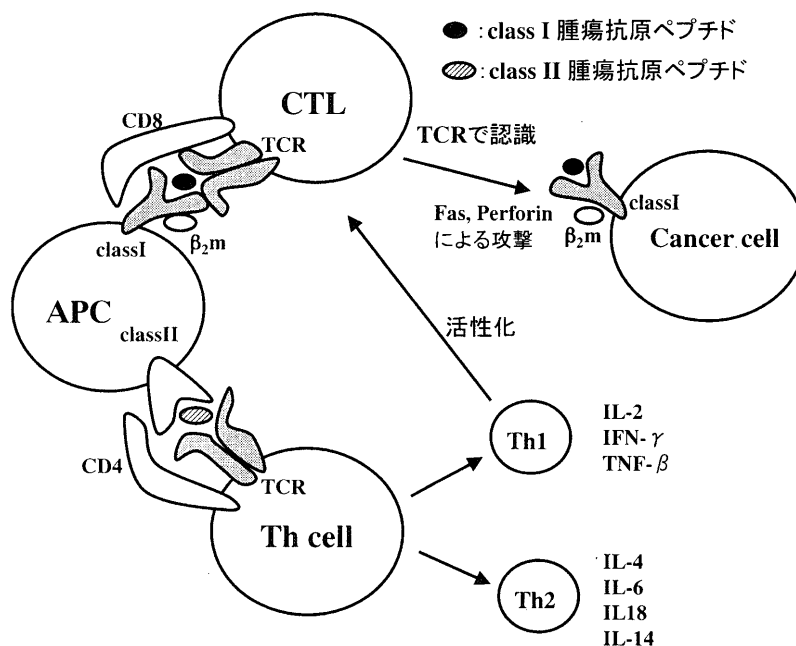


図1 抗腫瘍活性におけるCTL, APC, およびThの関係

当科における膵癌ワクチン療法

1) MUC1ペプチドによる第I相試験

MUC1はムチンのコア蛋白の1種で特徴的な20個のアミノ酸配列の繰り返し構造からなる細胞外ドメインを持ち、CTLに認識されやすい蛋白と報告されている³⁾。膵癌では100%MUC1が発現しており、正常膵管には発現していないことを確認している⁴⁾。

105merMUC1ペプチド (GMP grade) を用いて第I相臨床試験を施行し、安全性と臨床効果を検討した。ペプチド1回投与量は300, 1,000, 3,000 μ gの3段階のdose escalationとし、MUC1ペプチド3mgと不完全フロイントアジュバント (IFA) を混和したペプチドワクチンを2週間隔で3回投与した。なお、本研究は山口大学IRBの承認の基、行った。

切除不能膵癌9例に施行し、安全性に関しては、副作用を認めず、安全性が確かめられた。臨床効果については、3回投与終了後NC1例、PD8例であった。NC症例の内訳は腫瘍マーカー上昇例で、本療法により腫瘍マーカーの低下を認めた。予後に関しては、最低3ヶ月で死亡したが、NCの1症例は20ヶ月生存中で、腫瘍マーカーの再上昇は認めていない。

2) 癌ペプチドワクチンによる第I相試験

多数の腫瘍抗原ペプチドの中から、個々の患者に有効なペプチドを決定する新細胞性免疫定性法⁵⁾を用いた第I相臨床試験を施行し、安全性と臨床効果を検討した。対象はHLA-A24もしくはHLA-A2陽性で本研究への参加を同意した高度進行膵癌患者で、新細胞性免疫定性法にて反応性を認めたペプチドワクチンの中から良好なものを最大4種類選択し、各ペプチド3mgとIFAを混和したペプチドワクチンを2週間隔で3回投与した。なお、本研究は山口大学IRBの承認の基、行った。

切除不能膵癌10例に施行し、安全性に関しては、局所発赤・腫脹が7例で全てgrade Iであり、発熱が

7例と全てgrade II以下、grade Iの食欲不振を2例に認めた以外は副作用を認めず、安全性が確かめられた。臨床効果については、3回投与終了後NC3例、PD7例であった。NC症例の内訳は腹腔内リンパ節再発2例、腹腔内リンパ節再発および骨転移1例であった。予後に関しては、最低3ヶ月で死亡したが、NCの1症例は14ヶ月生存中であり、継続投与を行っている。

おわりに

癌に対するワクチン療法は癌抗原の発見と共に発展してきたが、その有効性については今後の検討を要する。当科の結果では、膵癌に対するワクチン療法は後腹膜病巣に効果があることが予想され、手術および細胞療法と併用することにより、有効な免疫療法になるものと期待している。

文 献

- 1) van der Bruggen, P. et al. *Science* 1991; **254**: 1643-1647.
- 2) 河上 裕. 新しい癌ワクチン開発の進歩. *Cancer Frontier* 1999; **1**: 27-38.
- 3) Finn, OJ. et al. MUC-1 epithelial tumor much-based immunity and cancer vaccines. *Immunol Rev* 1995; **145**: 61-89.
- 4) Masaki Y, et al. Sialylated MUC1 mucin expression in normal pancreas, benign pancreatic lesions, and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterol* 1999; **46 (28)**: 2240-2245.
- 5) Suzuki, N. et al. Detection of peptide-specific cytotoxic T-lymphocyte precursors used for specific immunotherapy of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2002; **98**: 45-50.