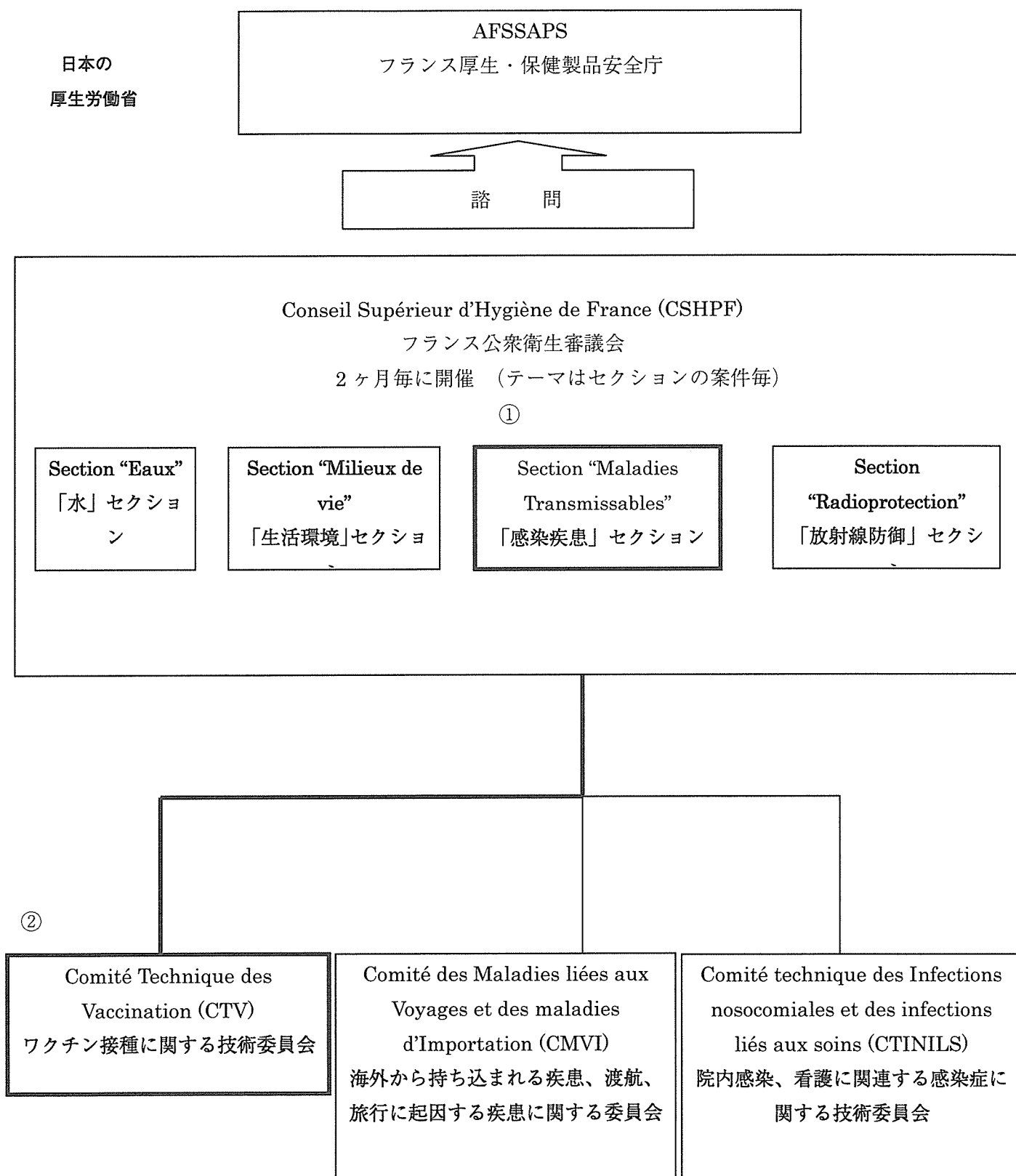


	生ワクチン		
21	3 価不活化タイプ A, B インフル エンザウイルスワクチン	Fluarix	GlaxoSmithKline Biologicals
22	3 価不活化タイプ A, B インフル エンザウイルスワクチン	Fluvirin	Evans Vaccine
23	3 価不活化タイプ A, B インフル エンザウイルスワクチン	Fluzone	Aventis Pasteur, Inc
24	不活化日本脳炎ワクチン	JE-Vax	Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University
25	はしか生ワクチン	Attenuvax	Merck & Co, Inc
26	はしかおたふく風邪生ワクチン	M-M-Vax	Merck & Co, Inc (販売中止)
27	はしかおたふく風邪風疹生ワク チン	M-M-R II	Merck & Co, Inc
28	はしかおたふく風邪風疹水痘症 生ワクチン	ProQuad	Merck & Co, Inc
29	髄膜炎多糖体ジフテリアトキシ イド混合ワクチン (血清型 A, C, Y, W-135)	Menactra	Aventis Pasteur, Inc
30	髄膜炎多糖体 A, C, Y, W-135 混 合ワクチン	Menomune-A/C/ Y/W-135	Aventis Pasteur, Inc
31	おたふく風邪生ワクチン	Mumpsavax	Merck & Co, Inc
32	肺炎球菌多糖体ワクチン	Pneumovax 23	Merck & Co, Inc
33	肺炎球菌 7 価結合型ワクチン (ジ フテリア CRM197 プロテイン)	Prevnar	Lederle Lab Div, American Cyanamid Co
34	不活化ポリオワクチン (ヒト二 倍体細胞ワクチン)	Poliovax	Aventis Pasteur, Ltd (販売中 止)
35	不活性化ポリオワクチン (サル 腎細胞ワクチン)	IPOL	Aventis Pasteur, SA
36	遺伝子組み換え 4 価ヒューマン パピローマウイルスワクチン (タイプ ; 6,11,16,18)	GARDASIL	Merck & Co., Inc.
37	狂犬病ワクチン	Imovax	Aventis Pasteur, SA
38	狂犬病ワクチン	RabAvert	Chiron Behring GmbH & Co
39	沈降狂犬病ワクチン	販売名なし	BioPort Corp (販売中止)
40	ロタウイルス 5 価生ワクチン	RotaTeq	Merck & Co., Inc.
41	風疹生ワクチン	Meruvax II	Merck & Co, Inc
42	水痘乾燥牛リンパタイプワクチ	Dryvax	Wyeth Laboratories, Inc

	ン		(CDC 又は DoD プログラムにより)
43	沈降破傷風ジフテリアトキソイド成人用ワクチン	販売名なし	Massachusetts Public Health Biologic Lab
44	沈降破傷風ジフテリアトキソイド成人用ワクチン	DECAVAC	Aventis Pasteur, Inc
45	沈降破傷風ジフテリアトキソイド成人用ワクチン	販売名なし	Aventis Pasteur, Ltd (販売中止)
46	破傷風トキソイド	販売名なし	Aventis Pasteur, Inc
47	沈降破傷風トキソイド	販売名なし	Massachusetts Public Health Biologic Lab
48	沈降破傷風トキソイド	販売名なし	Aventis Pasteur, Inc
49	沈降精製無菌百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン	Adacel	Aventis Pasteur, Ltd
50	沈降精製無菌百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン	Boostrix	GlaxoSmithKline Biologicals
51	経口生腸チフス Ty21a 株ワクチン	Vivotif	Berna Biotech, Ltd
52	腸チフス Vi 多糖体ワクチン	TYPHIM Vi	Aventis Pasteur, SA
53	生水痘ワクチン	Varivax	Merck & Co, Inc
54	黄熱ワクチン	YF-Vax	Aventis Pasteur, Inc
55	生帯状疱疹 Oka/Merck 株ワクチン	Zostavax	Merck & Co, Inc

(参考4) フランスにおけるワクチン政策組織



・ CSHPF 内 「感染する疾患」 セクション Section “Maladies Transmissibles”

□ セクションメンバー

- de l'Académie nationale de médecine (国立医学アカデミー) : M. le professeur Denis (François) ;
- de l'Académie nationale de pharmacie (国立薬学アカデミー) : M. le professeur Chiron (Jean-Paul) ;
- de l'Académie des sciences (科学アカデミー) : M. le professeur Orth (Gérard) ;
- du Conseil national de l'ordre des médecins (医師会 国立審議会) : M. le docteur Ahr (Jackie) ;
- du Conseil national de l'ordre des pharmaciens (薬学会 国立審議会) : Mme Butel (Marie-José) ;
- du Conseil supérieur de l'ordre des vétérinaires (獣医師 高等審議会) : M. Rondeau (Christian) ;
- des organismes de recherches suivants :
 - Agence française de sécurité sanitaire des aliments (フランス食品衛生安全庁) (ex-Centre national d'études vétérinaires et alimentaires) : Mme Eliazewicz (Muriel) ;
 - Institut Pasteur (パスツール研究所) : M. le docteur Martin (Paul).

本セクションに参画する各省庁

- le ministre chargé de la Défense (direction centrale du service de santé des armées) 防衛省大臣付担当官 (軍隊の健康、衛生にかかわる部門)
- le ministre chargé de l'Agriculture (sous-direction de la santé et de la protection animale) 農業省大臣付担当官 (動物保護および動物衛生関連部門)
- le ministre chargé de l'Éducation (direction de l'enseignement scolaire) 文部省大臣付担当官 (学童、学生教育部門)

以下はオブザーバー的役割を果たす

- Institut national de veille sanitaire (Direction générale et département des maladies infectieuses) 健康監視研究所
 - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé フランス厚生・保険製品安全省
 - Comité technique national des infections nosocomiales et des infections liées aux soins 院内感染・看護に関連する感染症に関する技術委員会
 - Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation 海外から持ち込まれる疾患、渡航、旅行に起因する疾患に関する委員会
 - CREDES (Centre de recherche médecine, sciences et société, CNRS)
 - CRESGE (Recherche et études politiques sociales, santé, habitat, CNRS)
 - Association française de droit de la santé

・ ワクチン接種に関する技術委員会 Comité Technique des Vaccination (CTV)

ワクチンに関する新しいガイドライン作り、ワクチンの推奨についてはCTVが行います。CTVは感染症、小児科、免疫学、細菌学、エビデミオロジー、公衆衛生、一般内科、産業医等の分野から選ばれたエキスパ

ートたちから構成され、そこでの意見はMaladies Transmissablesセクションに報告され、そしてそこからCSHPFに報告されます。CSHPFの意見はAFSSAPS(フランス厚生・保健製品安全庁)に答申され、最終的にはAFSSAPSが責任を持って予防接種に関する通知などを発令することになります。

□ CTVの現在の常任メンバー

Ms. Dominique Abiteboul, medecin du travail, Hopital Bichat病院 医師

Mr. Jean-Michel Alonso, Bacteriologist, Institut Pasteur研究所 細菌学者

Ms. Brigitte Autran, Immunologist, Hopital Pitie-Salpetriere病院、免疫学者

Mr. Jean Beytout, Infectiologist, Hotel-Dieu, Clermont-Ferrand病院、感染症学者

Ms. Jeannine Cuesta, Medecin de sante publique de protection maternelle et infantile 乳幼児に対する公衆衛生担当(専門) 医師

Mr. Francois Denis, Bacteriologist-virologist, Hopital Dupuytren, Limoges病院 細菌学者、ウイルス学者
(委員会会長代行)

Mr. Joel Gaudelus, Pediatre, Hopital Jean-Verdier, Bondy病院小児科医

Mr. Jean-Marc Garnier, Pediatre, Hopital Nord, Marseille病院小児科医

Ms. Nicole Guerin, Pediatre 小児科医

Mr. Didier Guillemot, Epidemiologist, Institut Pasteur研究所、エピデミオロジスト

Mr. Nicholas Moore, Pharmaco-epidemiologist, Hopital Carreire-Pellegrin, Bordeaux病院、
Pharmaco-epidemiologist

Ms. Catherine Olivier, Pediatre, Hopital Louis-Mourier, Colombes病院小児科医

Mr. Christian Perronne, Infectiologist, Hopital Raymond-Poincare, Garches病院 感染症学者 (委員会会長)

Mr. Michel Rosenheim, Medecin de sante publique, epidemiologist, Hopital Pitie-Salpetriere病院 公衆衛生専門医師、エピデミオロジスト

Mr. Jerome Schlafer, medecin generaliste 一般医

Mr. Pierre Veyssier, Medecine interne, Hopital de Compiègne病院 内科医

membres a titre consultatif (アドバイザー、コンサルタント的な役割)

Le directeur general de l'Agence Francaise de securite sanitaire des produits de sante フランス医療製品衛生安全局 局長

Le directeur general de l'institut de veille sanitaire 衛生監視研究所 局長

Le directeur de la Direction de la securite sociale 社会保障局 局長

Le directeur general de l'institut de prevention et d'education pour la sante 国立健康教育疾病予防研究所
局長

Le directeur des Relations du travail 労働担当省 局長

Invites permanents

Un representant du ministere de la Defense 防衛省からの代表

Un representant du ministere de l'Education nationale 文部省からの代表

Un représentant de l'Institut national de prevention et d'education pour la sante 国立健康教育疾病予防研究所からの代表

Mr. Philippe Reinert, pediatre, hopital intercommunal de Creteil病院小児科医

Mr. Edouard Bingen, microbiologiste, hopital Robert-Debre病院微生物学者

Mr. Benoit Dervaux, Centre national de la recherche scientifique, Lille リールフランス科学院

Mr. Didier Torny, sociologue, Cermes, Paris

日本発のワクチン開発をめざして

アジュバント、投与法、そしてベクターからのワクチンイノベーション

■と き:平成19年2月7日水10時30分～16時45分

■ところ:大手町サンケイプラザ3階301・302室

「自然免疫とワクチン開発」

審良 静男 大阪大学微生物病研究所自然免疫分野 教授 25

「粘膜ワクチン開発への挑戦」

清野 宏 東京大学医科学研究所炎症免疫学分野 教授 60

「経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの開発」

長谷川秀樹 国立感染症研究所感染病理部第二室 室長、

「E型肝炎ウイルス（HEV）のウイルス様中空粒子（VLP）を用いた経口ワクチンの開発」

保富 康宏 三重大学大学院医学系研究科助教授 97

「インフルエンザワクチン（ベクター）」

河岡 義裕 東京大学医科学研究所感染症国際研究センター長、

「麻疹ウイルス：ゲノム操作法の新技術とベクター開発への応用」

竹田 誠 九州大学大学院医学研究院ウイルス学助教授

【基調講演】

「自然免疫とワクチン開発」

大阪大学微生物病研究所自然免疫分野教授 審良 静男

ワクチンの感染予防というのは、自然感染による免疫応答の誘導プロセスをミミックすること、つまり、人工的に擬感染を起こさせることによって最終的に獲得免疫を誘導させ、そして特定の病原体に対する抗体産生や細胞性免疫を誘導するのがワクチンの基本的な原理です。そのために、病原体感染に伴う免疫応答のメカニズムを知る必要がありますが、最近になりまして、病原体の初期認識から最終的な獲得免疫の成立に至る分子機構のあらましが明らかとなつてまいりました。

これは自然免疫と獲得免疫を表に示したものです。ご存じのとおり、獲得免疫は T 細胞、B 細胞が中心的な役割を果たしまして、利根川先生が提唱されました DNA 再構成によって、抗体の可変領域に多様性を持たせることによって無数の抗原に対処する高次の免疫システムです。一方、自然免疫は白血球、マクロファージ、樹状細胞などの食細胞が中心的な役割を果たしまして、従来までは病原体・異物を貪食するだけの非特異的な免疫反応と考えられていたわけですが、そして、獲得免疫成立までの一時しのぎと思われていたわけですが、最近、この自然免疫が極めて特異的に病原体と自己とを区別することが明らかになってきました。さらには、この自然免疫が獲得免疫成立に必須であることが明らかになってまいりまして、現在、この自然免疫に対する考え方が大きく変わってきております。

これは自然免疫と獲得免疫の様子を模式的に示したものです。病原体が体内に入ってまいりますと、自然免疫系の細胞であるマクロファージ、NK細胞、好虫球、樹状細胞などが直接病原体の発見とその初期攻撃に加わります。その中で、樹状細胞は抗原呈示細胞となりまして、感染組織から所属リンパ節に移行し、その病原体の抗原ペプチドを T 細胞に伝えます。その後この T 細胞が B 細胞に情報交換いたしました後抗体が産出され、更には T 細胞に情報を交換いたしましたして、最終的にはキラーT細胞を誘導し、そのキラーT細胞と抗体産生によって最終的に病原体をやっつける、これが自然免疫と獲得免疫の関係を示す

ものです。

これが従来の免疫応答の考え方ですが、病原体が体内に入ってまいりますと、その病原体を樹状細胞が貪食いたします。それをバラバラにして、小さくなったペプチドを樹状細胞の表面に発現するわけです。その後その樹状細胞が感染組織から所属リンパ節に行きまして、この抗原と一致する受容体を持った T 細胞だけが活性化されるということになります。

これは従来の考え方です。この考え方でいきますと、病原体の認識と呼ばれるものはリンパ節における T 細胞の活性化段階で病原体が来たことを認識するわけですが、最近の考え方はそうではなくて、もっと早い時期に自然免疫系細胞が病原体を認識していることが明らかになってきました。

これがそのスライドです。病原体が体内に入ってまいりますと、病原体は樹状細胞が貪食いたします。それをバラバラにして、小さくなったペプチドをその樹状細胞の表面に呈示するわけですが、この際同時に、病原体に対する免疫応答が起こるためには樹状細胞が活性化される状態が必要となります。活性化された状態で抗原が T 細胞に呈示されたときのみ獲得免疫は誘導されるということが明らかになってまいりました。

樹状細胞は単に抗原を呈示するだけでは免疫応答は起こりません。これは抗原呈示 1 のシグナルですが、それ以外に補助機能分子 2 のシグナル、更にはサイトカインの 3 のシグナルが加わることによって最終的に樹状細胞が T 細胞を活性化するということが最近明らかになってまいりました。

これは樹状細胞が T 細胞を活性化する様子を模式的に示したのですが、樹状細胞は抗原を T 細胞に呈示いたします。しかしながら、これは全く免疫細胞を活性化することができず、ただ単に抗原を T 細胞に呈示するだけでしたら、むしろアナジー（不応答性）を引き起こします。体の中では絶えず体の組織は死んでいるわけで、死んだ組織も同じように体の中で樹状細胞によって貪食され、自己の抗原は T 細胞に提示されます。つまり、活性化されていない樹状細胞によって抗原が提示される。その場合は自分自身の体の抗原に対しては免疫

応答は起こらないわけですが、病原体が入ってまいりますと **Toll-like receptors** ファミリーメンバーを介して樹状細胞は活性化されます。そうしますと、2と3のシグナルが加わることによって3つのシグナルが **T** 細胞に入り、最終的に獲得免疫が誘導されます。

これはもう一度自然免疫と獲得免疫の様子を模式的に示したのですが、細菌、ウイルス、寄生虫が体内に入ってまいりますと、まず自然免疫系の細胞（白血球、マクロファージ、樹状細胞）によって病原体か自己かをまず大きく区別いたします。これは病原体のみに存在する分子を認識する **Toll-like receptors** ファミリーメンバーが存在するからでありまして、病原体がいると分かりますと、自然免疫系の中でも、樹状細胞が獲得免疫系に働きかけまして、入ってきた個々の病原体に由来するペプチドに対する特異的な反応を引き起こし、最終的に免疫応答が引き起こされるわけです。

アジュバントというのは免疫補助剤ですが、従来、抗原とともに生体内に投与されたとき、その抗原に対する免疫応答を非特異的に増強させる物質として知られております。これはフロイントの完全アジュバントですが、その成分を見てみますと **BCG** 菌や結核菌など死菌が使われています。そして、この作用と呼ばれるものが **Toll-like receptors** ファミリーメンバーを活性化することによるということが明らかになりまして、**Toll-like receptors** ファミリーメンバーは、ある意味ではアジュバント受容体と同じ意味であるということが明らかになりました。

これは現在の自然免疫と獲得免疫を表にしたのですが、自然免疫系の制御はマクロファージ、樹状細胞が中心的な役割を果たしまして再構成を伴わない **Toll-like receptors** ファミリーメンバーによって、微生物間で保存された共通の分子パターンを認識することによって自己と病原体を区別するということが明らかになってきたわけです。

その **TLR** がどのように認識するかを述べていきます。これは細菌の壁の構造を模式的に示したものです。グラム陰性菌には **LPS** と呼ばれる分子が細胞壁のいちばん外側に存在しておりまして、これが強く免疫細胞を活性化いたします。

グラム陰性菌のショックによる原因は LPS が存在するからです。グラム陽性菌の場合は LPS が存在しないわけですが、グラム陽性菌も強く免疫細胞を活性化します。それはなぜかという、ペプチドグリカン、さらにはリポタイコ酸、リポ蛋白が存在するからです。そして個々の免疫細胞、細胞壁に存在する成分が Toll-like receptors ファミリーメンバーを介して炎症反応及び獲得免疫誘導をするということが最近明らかになってまいりました。

最初に機能が明らかになりましたのは TLR4 ですが、これが LPS の受容体であることが判明しました。LPS は O 抗原という糖鎖の部分とリピッド A という脂質の部分を持っておりますが、リピッド A の部分が壁に埋もれた形になっておりまして、リピッド A が活性中心で、これが TLR4 によって認識されます。

TLR2 はリポプロテインを認識する受容体ということが明らかになっております。この場合も TLR2 単独では活性がなく、ほかの TLRs ファミリーメンバーと二量体を形成することによってリポ蛋白を認識いたします。多くのバクテリア由来のリポ蛋白は3つのアシル基を持っているわけですが、3つのアシル基を持ったリポ蛋白は1と2のヘテロダイマーによって認識されますし、マイコプラズマ由来のリポ蛋白のように2つのアシル基しか持たないリポ蛋白の場合は2と6のヘテロダイマーによって認識されます。

細胞壁以外の部分も強く免疫細胞を活性化することが知られております。大腸菌のような細菌の体内に存在する CpGDNA と呼ばれる免疫刺激作用のある DNA も、強く免疫細胞を活性化しますし、鞭毛、動き回る装置ですが、それ自体も強く免疫細胞を活性化することが知られております。そして、これらの成分も TLRs ファミリーメンバーを活性化することによって免疫応答を誘導していることが明らかになっています。

CpgDNA は真ん中に CG という配列が存在するわけですが、それは、TLR9 を活性化します。鞭毛は TLR5 によって認識されます。いろいろな形の鞭毛のスタイルがありますが、1つの鞭毛を取ると、その中にフラジェリンという構成成分が2万以上入っておりまして、これが強く免疫細胞を活性化いたします。想像されるとおり、腸管の周りに強く TLR5 が発現しておりますし、腸管上皮

の場合は腸管の管腔側には発現しておらず、内側に発現しております。管腔内に鞭毛を持った常在菌がいくらいても免疫細胞が腸管上皮を活性化することはないのですが、これが体内に入ってくると TLR5 を介して腸管上皮が活性化され、ケモカインが誘導され、そこに白血球の遊走が起きまして炎症反応が引き起こされる。さらには、この周辺に存在する樹状細胞も強く TLR5 を発現しております。小腸、肺や尿路などの粘膜をもつ部位においては、TLR5 が腸内細菌や水中に動き回る細菌の体内への侵入を感知する受容体として働いております。

TLR7 は長くりガンドが分からなかったわけですが、私たちは化学合成物質が TLR7 を活性化することを明らかにいたしました。これはイミダゾキノリンという化合物で、大体 300〜400 の分子量のものです。イミダゾキノリンは種々の細胞からインターフェロン α など各種サイトカインの産生を誘導する化学合成物質であり、生体への投与により抗ウイルス反応を誘導いたします。イミダゾキノリンについてはイミキモドと R848 が知られておりまして、イミキモドは、現在、免疫反応調整剤 Aldala という商品名で、ヒトパピローマウイルスの感染によって発症する尖圭コンジロームつまり性器イボの治療薬として既に臨床応用されております。R848 はこれよりも 100 倍活性が強く、現在、性器ヘルペスや C 型肝炎の第Ⅲ相試験が行われているところですが、これが TLR7 によって認識されることが明らかになりました。これは化学合成品ですので TLR7、ナチュラルなリガンドが問題になってわけですが、その後、構造から見てわかるとおり、これは核酸によく似ておりますが、TLR7 は病原体由来の一本鎖 RNA を認識することが明らかになりました。

TLR3 はウイルス由来の二本鎖 RNA を認識いたします。TLR4 の場合は LPS 以外にもいくつかのウイルス蛋白を認識いたします。また TLR9 はバクテリア DNA 以外にもウイルス DNA を認識いたしますから、そうしますと、TLR9、4、7、3 を用いてウイルスの体内への侵入を感知することになります。さらに TLR2 はリポプロテイン以外にペプチドグリカンを実験いたします。つまりグラム陽性菌を実験する受容体といえるわけですが、TLR5 はフラジェリン、これは鞭毛構成成分を実験いたします。つまり TLR2、5、9、4 を用いて細菌の体内への侵入を感知するということになります。

TLRs ファミリーメンバーは個々に異なるリガンドを認識するわけですが、シグナル伝達経路も個々に異なっていることが明らかになっております。アダプターとして MyD88 という分子が存在し、TLR3 以外の多くの TLRs ファミリーメンバーのシグナル伝達に必須です。MyD88 が活性化されると NF- κ B が活性化され、最終的に炎症性サイトカインが誘導されます。つまり MyD88 依存的な経路と呼ばれるものは炎症反応に関わる、さらには獲得免疫の誘導に関わる経路です。

一方、MyD88 依存的な経路以外に非依存的な経路が存在しており、それが TRIF という MyD88 とよく似たアダプターによって担われております。TRIF は IR3 という転写因子を活性化し、最終的に 1 型インターフェロンを誘導します。つまり、TRIF 依存的な経路と呼ばれるものは抗ウイルス反応を誘導する経路です。そして IKKi と TBK1 が IRF3 のリン酸化酵素であるということが最近明らかになりました。このように、TLRs ファミリーメンバーは炎症性サイトカインを誘導する経路とインターフェロンを誘導する経路の 2 つに大きく分かれるわけです。その他のアダプターも存在しますが、その詳細はここでは省略します。

TLR7 と TLR9 も核酸を認識して最終的にインターフェロンを誘導しますが、その場合は TLR3 や TLR4 によるインターフェロン産生と機構が異なっておりまして IRF7 が直接 MyD88 と結合することによって 1 型インターフェロンを誘導いたします。なぜこのような違いがあるかという、これは働く細胞の違いです。TLR3、4 を使う 1 型インターフェロンの場合は、多くの細胞組織によってインターフェロンが誘導されます。しかしながら、TLR7、9 を使うインターフェロン産生は PDC (プラズマサイト DC) という特殊な細胞においてのみ見られます。

これは自然免疫と獲得免疫の橋渡しとしての TLR を図で示したのですが、病原体に特異的な物質、細胞壁成分や鞭毛などを TLR は病原体センサーとして認識いたしますが、それは自然免疫系担当細胞がこのような Toll-like receptor を表面に発現しているからです。認識して最初に行われるのは自然免疫応答でありまして、ケモカイン、サイトカインが誘導され、これにより局所炎症反応

が引き起こされます。同時に自然免疫担当細胞は抗菌ペプチド、インターフェロンを出すことによって抗細菌作用、抗ウイルス反応が引き起こされるわけです。その後、この自然免疫担当細胞の中の樹状細胞が抗原を提示し、最終的に T 細胞、B 細胞に働きかけ獲得免疫の活性化が誘導されます。実際ワクチンの場合には獲得免疫、病原体に特異的な蛋白に対する T 細胞受容体とか抗体を誘導することがいちばん大事でありまして、最終的にそれが病原体を攻撃するわけですが、ワクチンと呼ばれるものは擬似感染ですから、自然の感染において自然免疫応答は極めて大事なわけですが、ワクチンとして開発する場合、これは私の考えなのですが、自然免疫応答をなるべく抑えながら獲得免疫を誘導する方法が大事ではないかと考えております。

生ワクチンとサブユニットワクチン、ワクチンは大きくこの 2 つに分かれますが、生ワクチンは、病原体由来の抗原以外に免疫作用のある成分を含んでおります。そして免疫効果は高いが危険性も高い。生ワクチンはウイルスを人工培養する必要がありますから新興感染症にはワクチンの開発に時間がかかって、現在、新興感染症に生ワクチンは使いにくいということになっています。それで、現在サブユニットワクチンに移行しつつあります。サブユニットワクチンは抗原性のある特定の部分の純度が高く、安全性にも優れておりますが、かえって他の成分がないために、先ほど言いました TLR を活性化する成分がないために免疫原性が弱く、免疫効果が弱くなる傾向があり、そのために、より効果的なアジュバントの開発が必要になる、ということになります。

アジュバントには 2 つの役割があり、樹状細胞への抗原の取込みを高めるものと樹状細胞を活性化させるものがあるわけですが、現在、Alum と呼ばれるものが多くのワクチンに認可されて使われております。これは樹状細胞への抗原の取込みを高める役割をもっております。それ以外にいくつかの粒子もこの目的で使われます。

TLRs のリガンドは樹状細胞を直接活性化します。これにはいろいろなものがあります。またそれ以外のアジュバントとしてフランスの SEPPIC 社が開発中のオイルアジュバントであるモンタナイド ISA51 というものが知られています。、こういうものも樹状細胞を直接活性化しますがその成分は分かっていません。MF59、QS21 などのサポニン誘導体も樹状細胞を活性化するとされています。

が、これは **TLRs** ファミリーメンバーを活性化するのではなくて、違うメカニズムで樹状細胞を活性化するということが明らかになっております。

免疫刺激アジュバントとしての **TLR** リガンドですが、**LPS** はエンドトキシン・ショックの原因となって強いショックを引き起こし、トキシックなわけですが、それを少しモディファイします。リン酸が2つありますが、このリン酸部分を **OH** 型に変え、そしてリンの脂肪酸の構造を少し変えますとモノフォス・リピッド **A (MPL)** と呼ばれるものになります。これはトキシシティーがほとんどなく獲得免疫を誘導するので、現在、これは既にいろいろなワクチンに使われています。

これは **HBV** ワクチンの **Fendix** という商品名ですが、これにはモノフォス・リピッド **A** がすでにアジュバントとして投与されております。パピローマウイルス・性器ヘルペスにも効果があるということで、それ以外にも従来まで用いられていたワクチンに対してこれが加えられる傾向になっております。

ヒトパピローマウイルス粒子 **VLP** ワクチンとか、単純ヘルペスの糖蛋白 **D** サブユニットワクチンに、グラクソ・スミスクラインがこれを入れて、現在すでに使われています。そして、マラリアワクチン、結核の予防、またがんの治療ワクチンとしても現在これを用いた臨床応用がおこなわれているところです。

現在は **Alum** だけがアジュバントとして認可され使われていますが、このアラムに他の **TLRs** ファミリーメンバーのリガンドを同時に加えようという方向で現在世界中で臨床試験が進んでおりまして、その代表的なものに **Alum** に **CpG DNA** を加えたものがあります。。これは **HB** ワクチンの **Engerix-B** とかインフルエンザワクチンの **Fluarix** に **CpG 7909** を加えると **TLR9** を活性化することですが、それを加えたら免疫原性を上げることができるとともに、ワクチンの回数と量を下げることができるという報告があります。それ以外に **Alum** プラス **MF59**、さらに **Alum** プラスサポニンなども現在臨床応用がされております。

次はワクチンデリバリーのシステムについてですが、効果的なワクチン開発

のためには、樹状細胞を活性化するだけでは不十分で、それ以外に抗原の樹状細胞への選択的取込みをより良くする必要があります。現在多く使われていますのはイスコム、リポゾーム、マイクロスフェアと呼ばれる3つのデリバリー粒子です。大きさはイスコムがいちばん小さくて、次がリポゾーム、そしてマイクロスフェアが一番大きいのですが、こういう3種類の粒子があるわけです。特徴として、イスコムと呼ばれるものは表面にいろいろな抗原を結合できる、ところがリポゾームやマイクロスフェアは中に放り込むという形の粒子です。

これはイスコム (Immuno-stimulative Complex)。これはサポニンやコレステロール、リン脂質、蛋白抗原からなる 40nm ぐらいの球形粒子です。脂質部分を持った蛋白であれば直接結合することができますが、親水性の抗原蛋白の場合は、疎水性ペプチドや脂質をタグとして付けることによってこれに結合することが可能になります。そして、この中のサポニンと呼ばれるものは免疫刺激アジュバントとして作用しております。これが特徴的なのは、これまでの抗体を産生するものと違って、細胞内寄生病原体に対する免疫応答に必要な CD8 陽性の MHA クラス 1 拘束性 CTL 細胞を誘導します。

PLG マイクロパーティクルはいちばん大きな粒子です。これは直径 1 μm の球状粒子でありまして、内部に抗炎症剤を封入できる。また、表面を陽イオンあるいは陰イオン化することができ、表面に蛋白質や DNA を結合することができますというものです。PLG のマイクロパーティクルと CpG オリゴ両方を加えますと、樹状細胞に抗原をトランスファーする効率がよく、さらに CpG は直接樹状細胞を活性化する。この2つのアジュバント作用の相乗作用によって、投与抗原の免疫原性が更に上がるという報告があります。

これは例ですが、HIVP55Gag の場合、CpG オリゴをコードした PLG マイクロパーティクルは、抗原だけとか CpG オリゴと抗原、さらには PLG と抗原と比較して有意に CTL 活性の増強が認められました。HIV リコンビナントの GP120 を PLG マイクロパーティクルに封入したものに免疫刺激剤サポニンを加えると更に5倍の抗体産生の増強が認められまし、PLG 肝炎ウイルス DNA ワクチンは、その DNA ワクチンに PLG を組み合わせることによって更に免疫原性が上がったという報告があります。

ワクチン開発に対し免疫学的に考慮する点といたしまして私たちが考えているところを述べさせていただきますと、まず **TLRs** ファミリーメンバーに **MyD88** 依存的な経路と **MyD88** 非依存的な経路があります。これは最近論文に出ましたが、**MyD88** 依存的な経路と非依存的な経路を活性化するリガンドを同時に加えるとものすごく相乗的な効果があって、獲得免疫が誘導される。**TLR2**、**TLR5**、**TLR9** は **MyD88** 非依存的な経路のみであります、これに **MyD88** 非依存的経路を活性化する **TLR3** のリガンドである **PolyIC** を同時に加えてみますと、この2つの間で著明な相乗効果が認められております。

もう1つ、**TLRs** ファミリーメンバーは樹状細胞に発現するわけですが、樹状細胞ごとに **TLR** の発現が異なっておりまして、どのような樹状細胞をターゲットにするかによって、最終的な免疫応答も大きく違ってくると思えます。

これは抗体産生と細胞性免疫誘導です。生ワクチンと異なり、成分ワクチンは、抗体産生は誘導できるが、細胞性免疫は誘導されにくい。ウイルス、結核菌、サルモネラ、クラミジア、リケッチア、原虫などの細胞内寄生体に対する感染防御には細胞性免疫が必要となるので細胞性免疫を誘導するワクチンの開発が必要でありますけれども、抗原の提示の様子がキラーT細胞を活性化する場合とヘルパーT細胞を活性化して抗体産生を誘導する場合で異なっております。キラーT細胞を誘導する場合には **MHC** クラス1に抗原を結合しなくてはなりません。それで、B細胞による抗体産生に重要な役割をするヘルパーT細胞の場合は **MHC** クラス2に抗原が結合するわけですが、抗原の結合の仕方は、**MHC** クラス2の場合はファゴサイトーシスによって抗原が細胞の外から取り込まれ、壊されて抗原が表面上に出るわけですが、**MHC** クラス1型による抗原呈示の場合は、抗原が細胞質内にいる場合におこります。つまり、ある種の例外を除いて、細胞性免疫を誘導させるためには細胞質内で抗原を発現させる必要があります、細胞性免疫を誘導する場合と抗体産生を誘導する場合とで抗原投与の考え方が異なってきます。

次は生ワクチンと不活化ワクチンです。不活化ワクチンは、死んだ病原体がファゴサイトーシスで取り込まれ、ファゴゾーム内で **TLR** を活性化して樹状細胞を刺激するのに対し、生ワクチンは **TLR** 以外に、細胞質内の病原体認識受容

体によって認識される可能性があり、このことが生ワクチンのほうがワクチン作用が強力であることを説明しているのかもしれない、と現在考えられております。

私は TLR のことを説明いたしましたが、それ以外に TLR のリガンドと同じようなものを認識する受容体が細胞質内にも存在することが最近明らかになってまいりまして、これらの受容体の活性化が細胞性免疫の誘導では重要な可能性もあります。現在それは分からないので TLR と両方要るかもしれないのですが、こういう受容体の存在も同時に考えなくてはいけないという状況になっております。

最後に今後のワクチン開発の注意点を言いますと、各 Toll-like 刺激剤の機能の差、活性の違いやシグナルの違いなどを考慮する必要がある。TLR 発現の差が各細胞によって異なる。異なる TLR の刺激剤の組合せも考えなければいけない。さらに TLR 以外の病原体認識受容体の存在があり、そういうものの存在も考える必要があります。そしてデリバリーシステムも考慮する必要があります。最近ではアジュバントと抗原を直接結合させることによって、より効果的にアジュバントと抗原を樹状細胞に放り込むという方法が、特に CpGDNA の場合は直接蛋白を結合することができるので、そういう方法でより効果的に2つの成分を樹状細胞にターゲットするという方法が用いられています。

投与ルートの問題ではありますが、皮下とか筋、経口、経粘膜、投与ルートの違いによりまして最終的な免疫応答が大きく違ってまいります。特に、私たちの研究で明らかになりましたのは、この各局所による樹状細胞の性状が大きく変わっておりまして、ルートによっても最終的な免疫ルートに大きく差が出てくるということです。

いちばん大事なことは細胞性免疫か抗体産生かということですが、細胞性免疫は、抗体産生とはもう少し違った考え方で免疫刺激をする方法を考えなければいけないのではないかと。また、いちばん大事なものは抗原をどういうふう細胞質内に入れ込むか。さらには、どういうふうな受容体が細胞性免疫に関わっているのか、その辺はまだはっきり分からないので、今後、細胞性免疫誘導に

どういうメカニズムがあり、どういうところをターゲットにすれば細胞性免疫が誘導されるか、ということを明らかにするのがいちばん大事であろうと思われます。

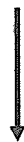
以上です。どうもありがとうございました。

自然免疫とワクチン開発

大阪大学微生物病研究所

審良 静男

ワクチンによる感染症予防は、自然感染による
免疫応答の誘導のプロセスをmimic



病原体感染に伴う免疫応答のメカニズムを知る
必要がある。

最近になって、病原体の初期認識から、最終
的な獲得免疫成立にいたる分子機構のあら
ましがあきらかとなった。