

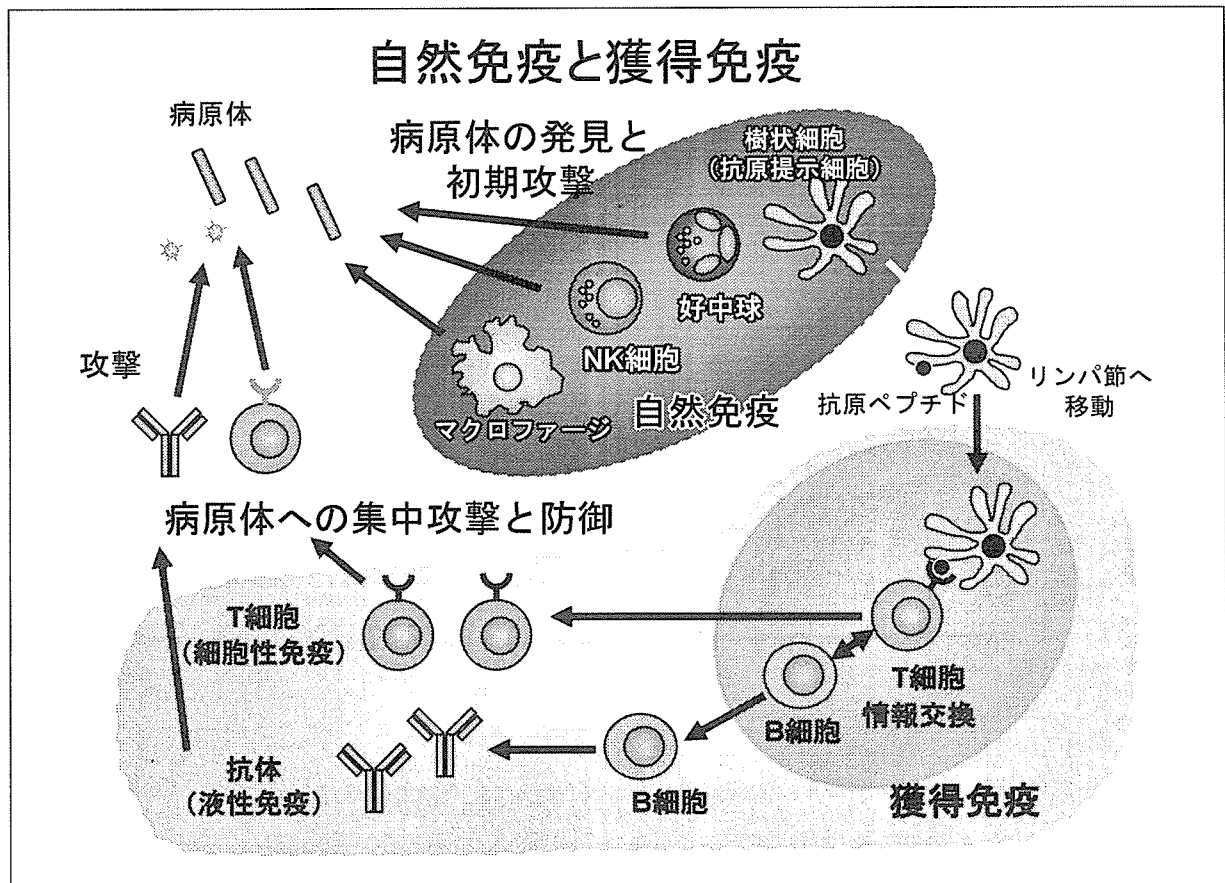
自然免疫と獲得免疫

自然免疫

- 白血球、マクロファージ、樹状細胞(食細胞)
- 病原体・異物の貪食(非特異的)
- 獲得免疫成立までの一時的しのぎ

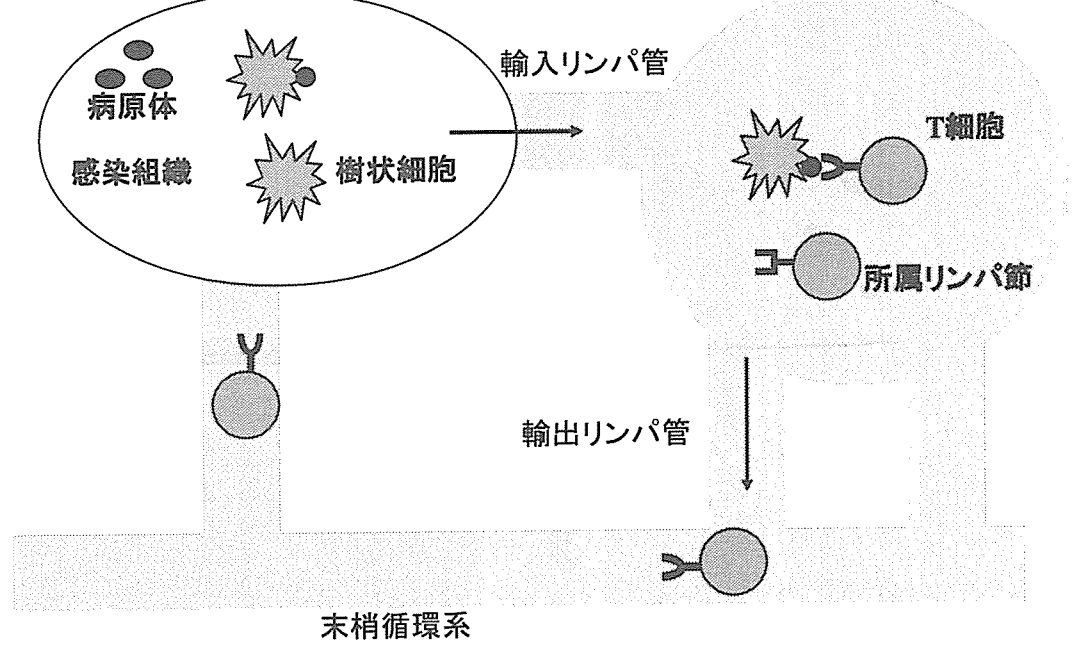
獲得免疫

- T細胞、B細胞
- 特異性、多様性、メモリー、自己/非自己の認識
- 遺伝子再構成によって抗原認識分子に非常な多様性を持たせることによって無数の外来分子の構造の違いを区別する高次の免疫システム



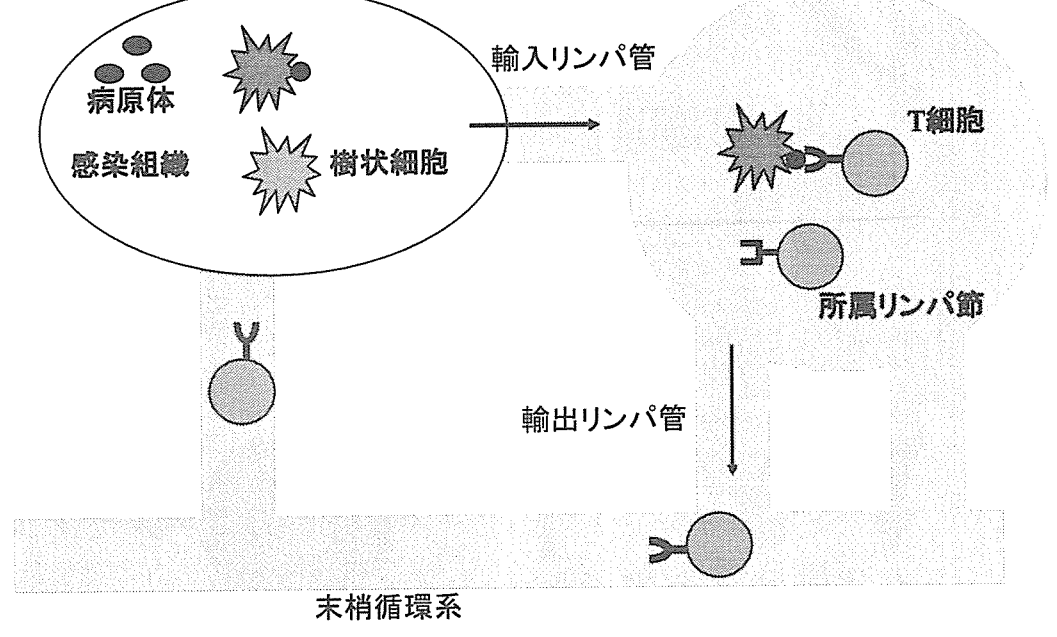
自然免疫系による病原体の貪食(非特異的免疫) (従来の免疫応答の考え方)

樹状細胞による病原体特異抗原の提示 特異的受容体をもったT細胞の活性化

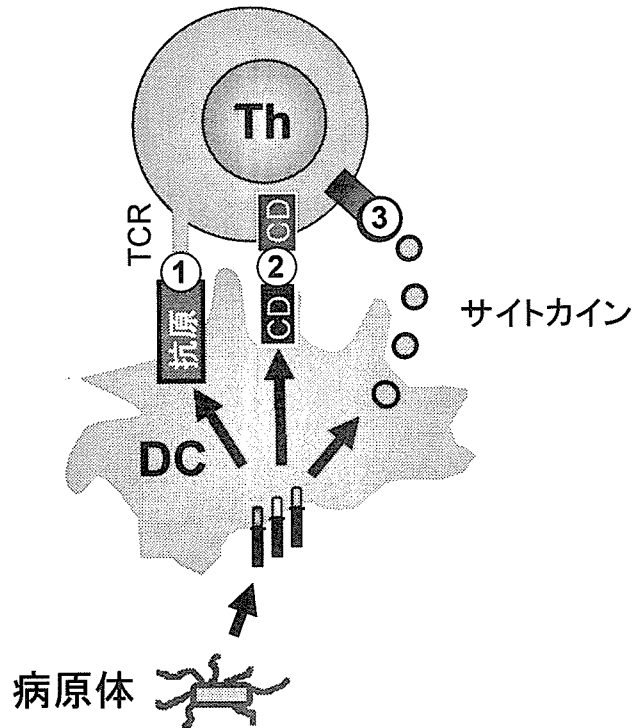


自然免疫系による病原体の認識

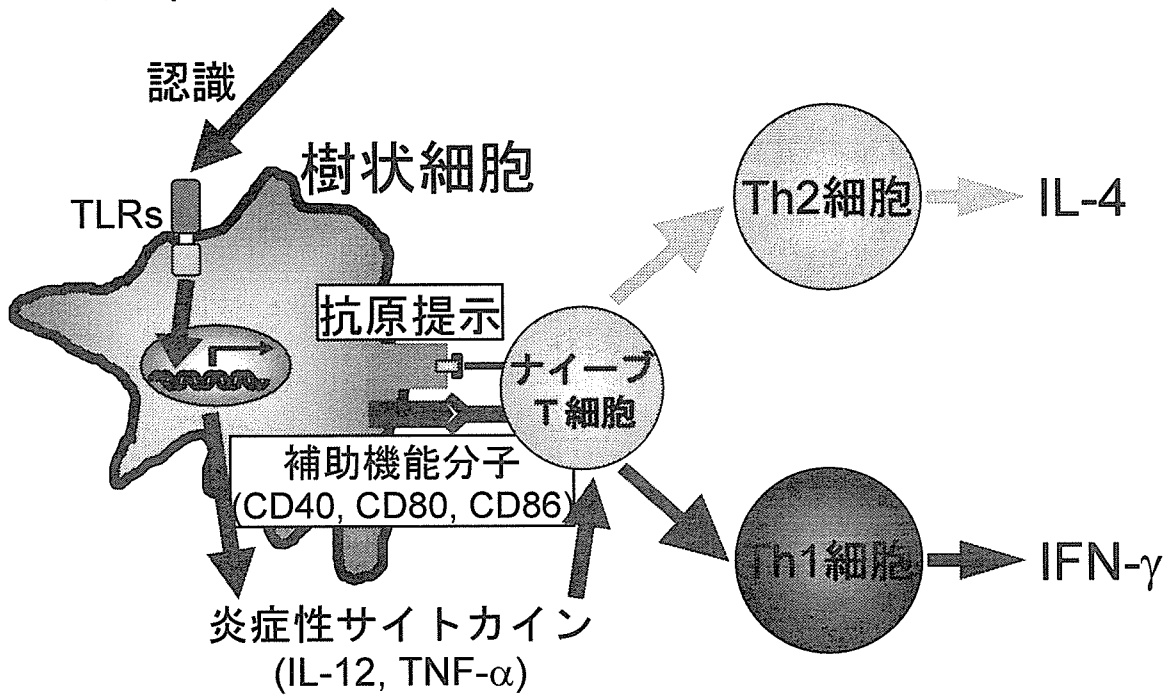
病原体認識による樹状細胞の活性化 特異的受容体をもったT細胞の活性化

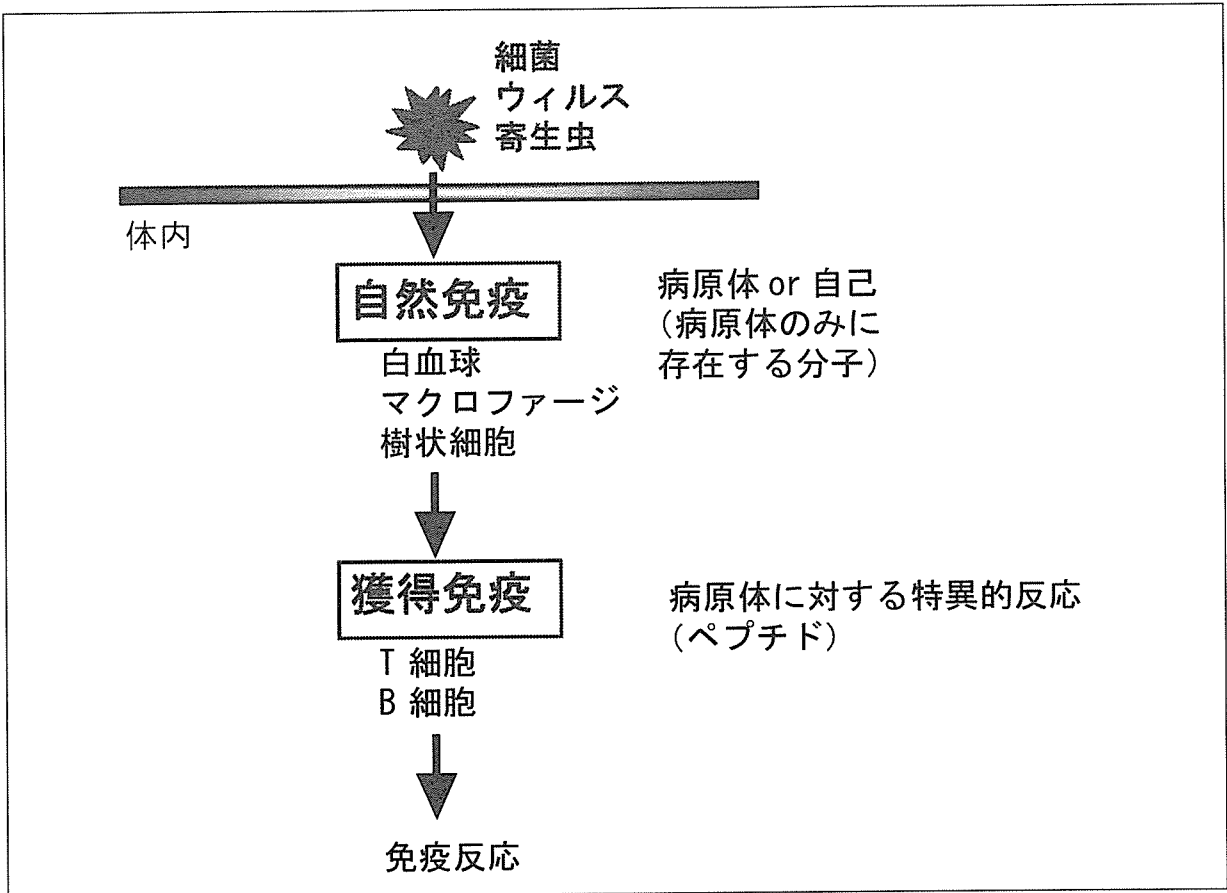


Two-cell, Three-signal Model



病原体関連分子パターン
(LPS, CpG DNA, リポタンパク質など)





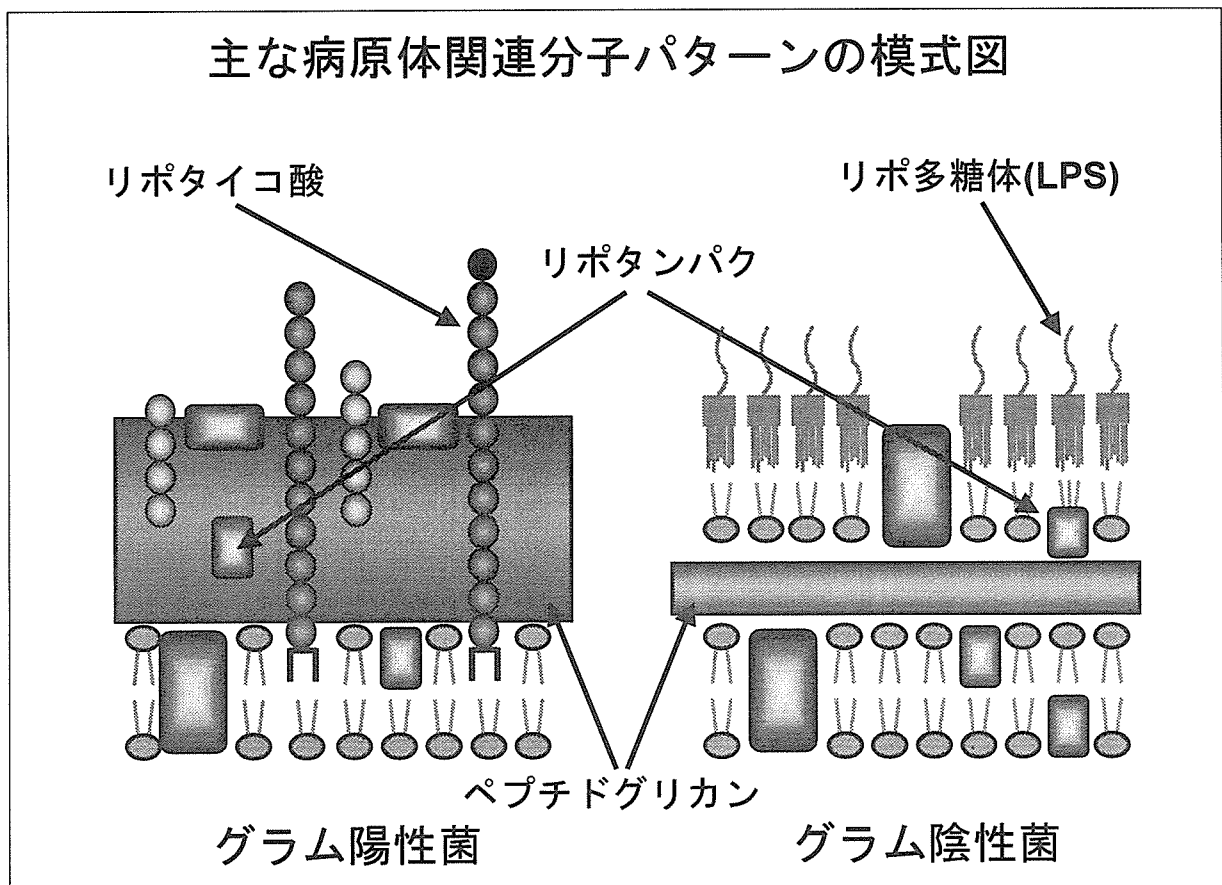
アジュバント受容体としてのToll-like receptors

アジュバント: 免疫補助剤

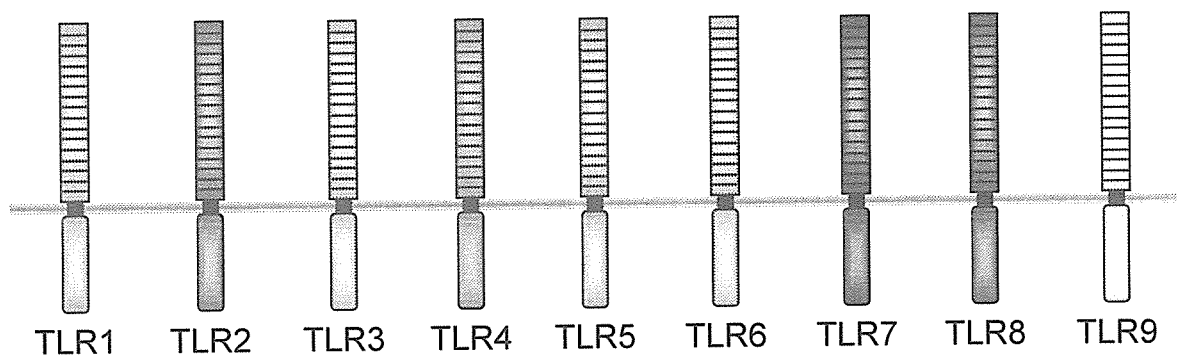
抗原とともに生体に投与されたとき、その抗原に対する免疫応答を非特異的に増強させる物質

- フロイント完全アジュバント (BCG菌や結核菌の死菌 + フロイント不完全アジュバント)
- 百日咳加熱死菌・リポ多糖などの細菌菌体およびその成分

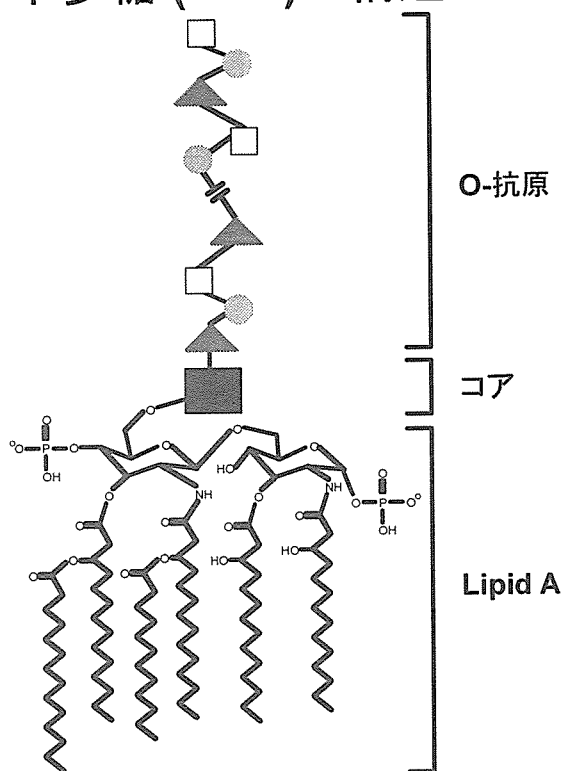
	自然免疫 Innate immunity	獲得免疫 Adaptive immunity
担当細胞	マクロファージ 樹状細胞	T、B細胞 (リンパ球)
受容体	再構成を行わない (Toll-like receptors)	再構成を行う (抗体, T細胞受容体)
認識機構	微生物間で保存された 共通の分子パターン (LPS、リポタンパク、 ペプチドグリカンなど)	詳細な分子構造 (タンパク質、 ペプチドなど)



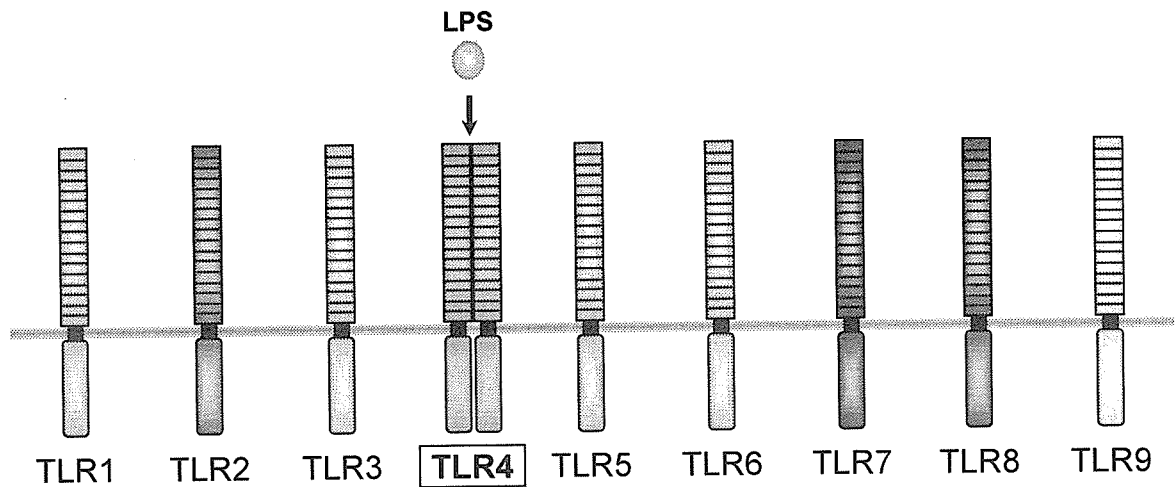
TLR ファミリーメンバーとそのリガンド



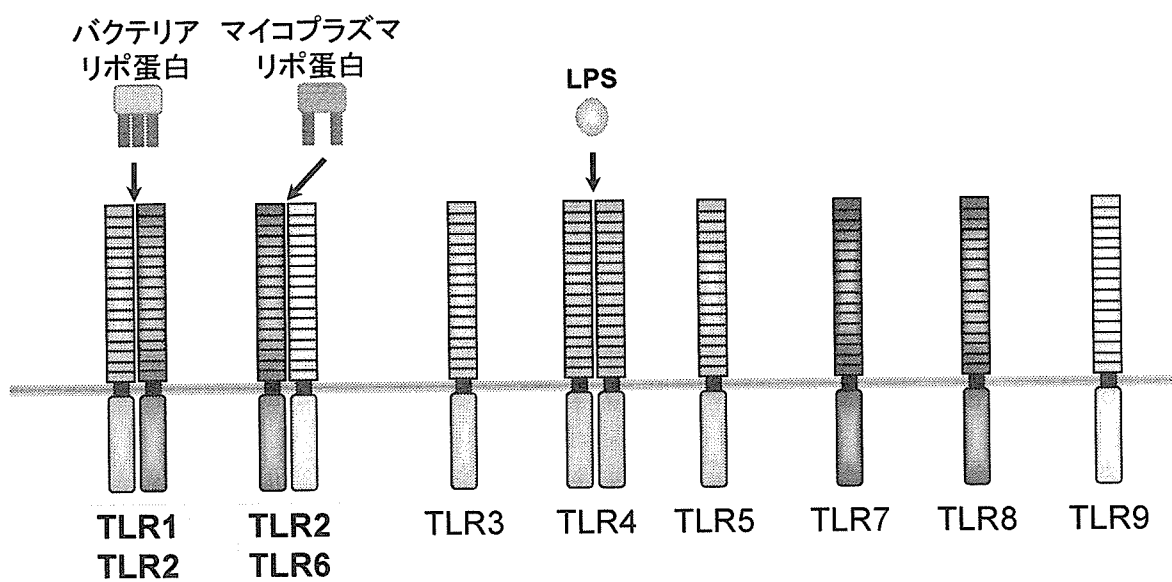
リポ多糖 (LPS) の構造



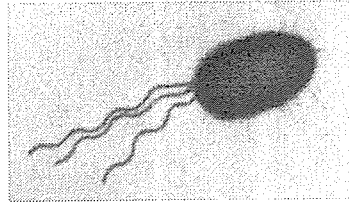
TLR ファミリーメンバーとそのリガンド



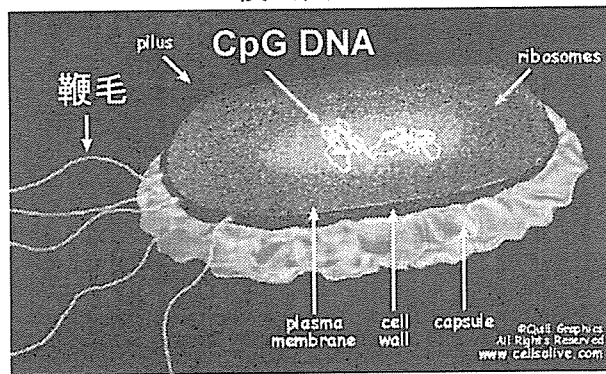
TLR ファミリーメンバーとそのリガンド



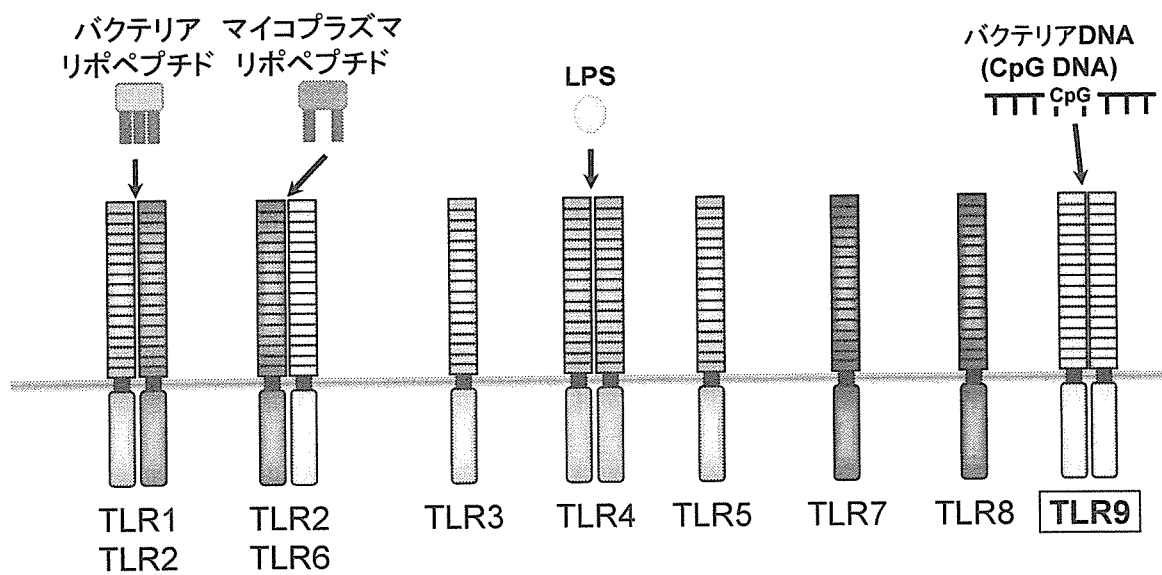
大腸菌の構造



模式図

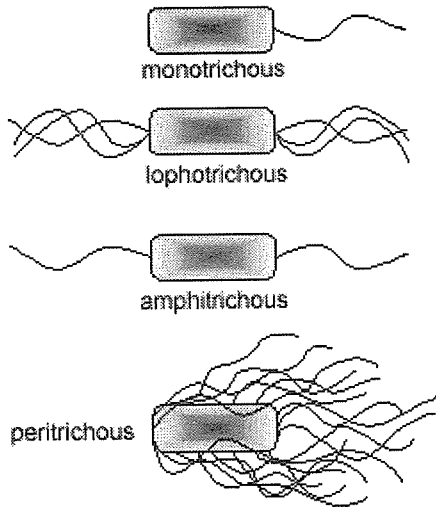


TLR ファミリーメンバーとそのリガンド

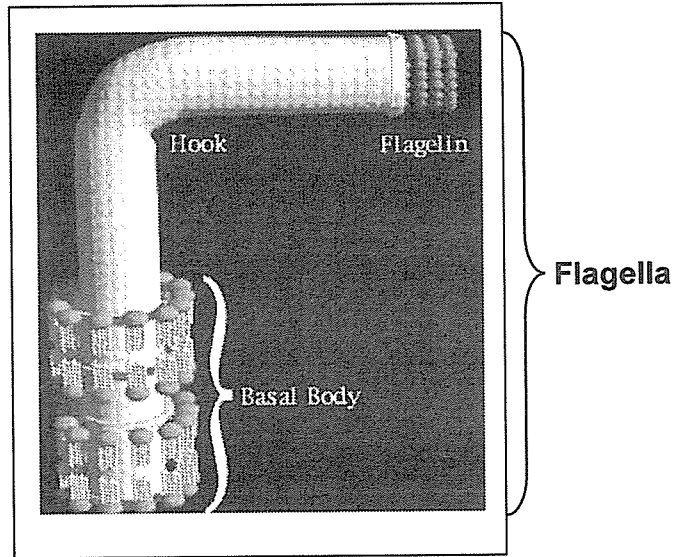


細菌の鞭毛(Flagella)とフラジェリンの模式的な構造

種々のtypeの鞭毛(Flagella)

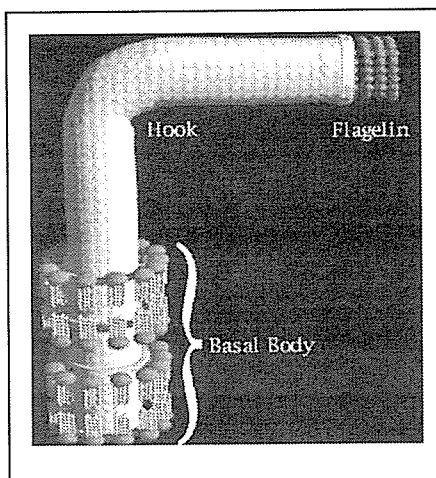


フラジェリン(Flagellin)

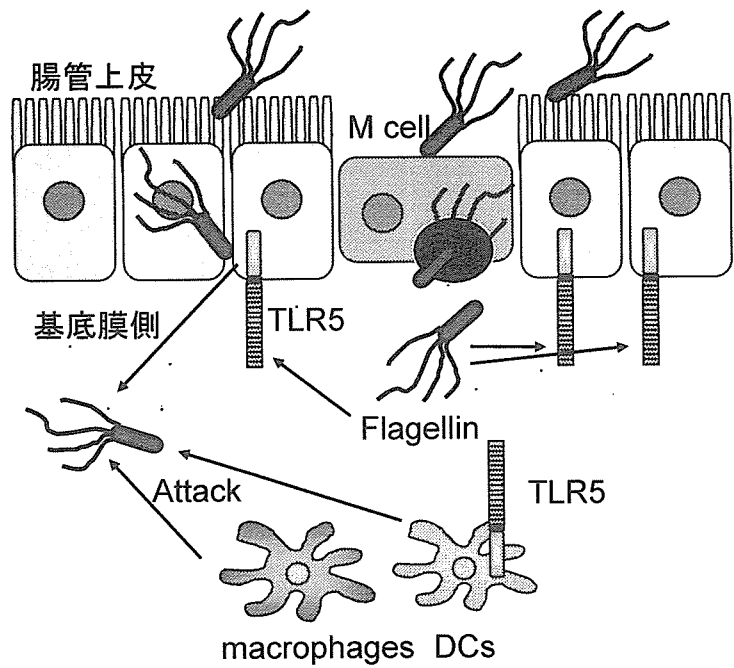


TLR5によるフラジェリン認識

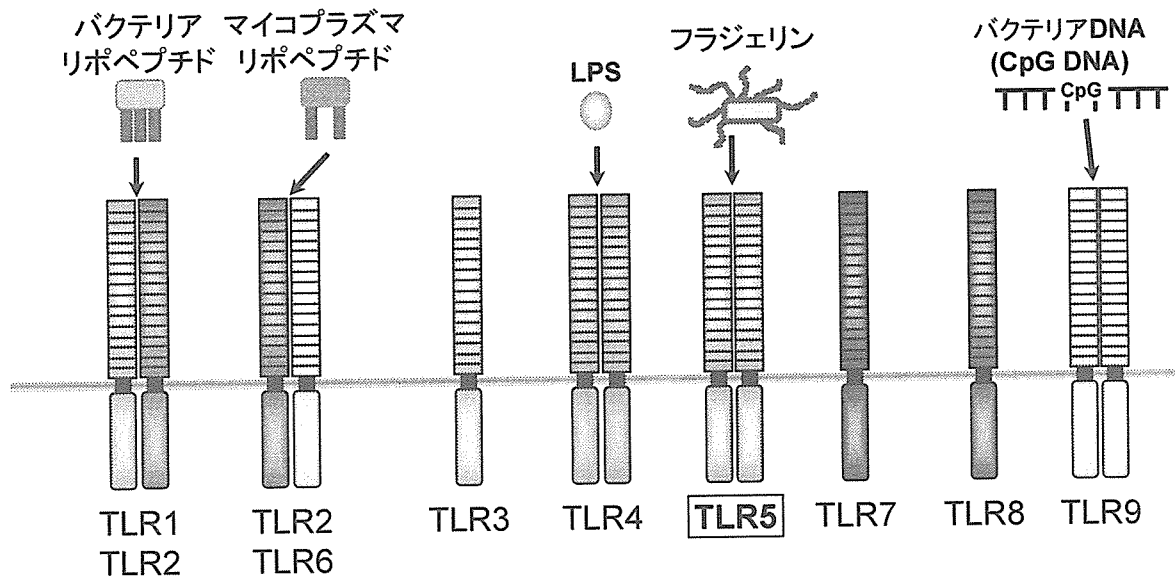
フラジェリン Flagellin



Flagella



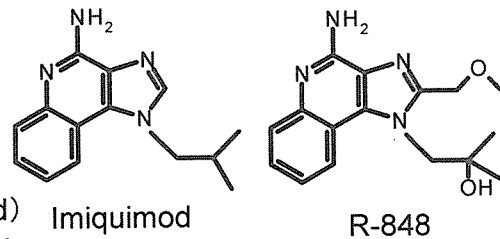
TLR ファミリーメンバーとそのリガンド



イミダゾキノリン (The imidazoquinolines)

イミダゾキノリンは、様々な細胞からIFN- 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・抗腫瘍反応を誘導する

イミダゾキノリンとして、特にイミキモド(imiquimod)やその誘導体であるR-848(resiquimod)が知られている

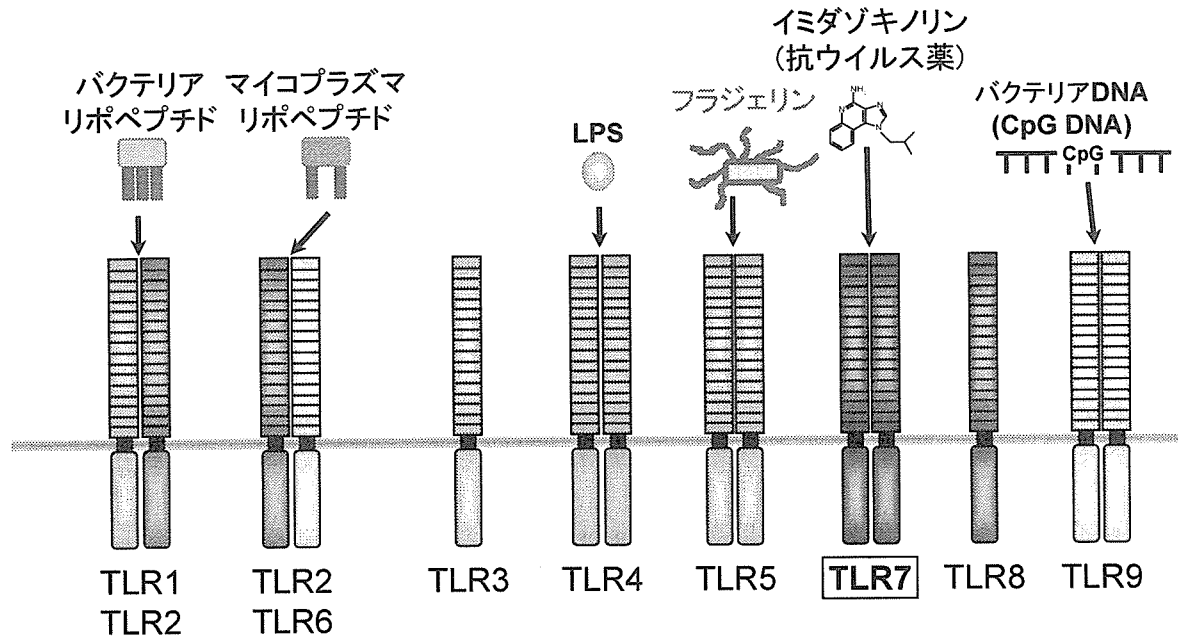


イミキモドは、免疫反応調整剤Aldalaとして世界42カ国で、ヒトパピローマウイルスの感染により発症する尖圭コンジロームの治療薬として臨床応用されている

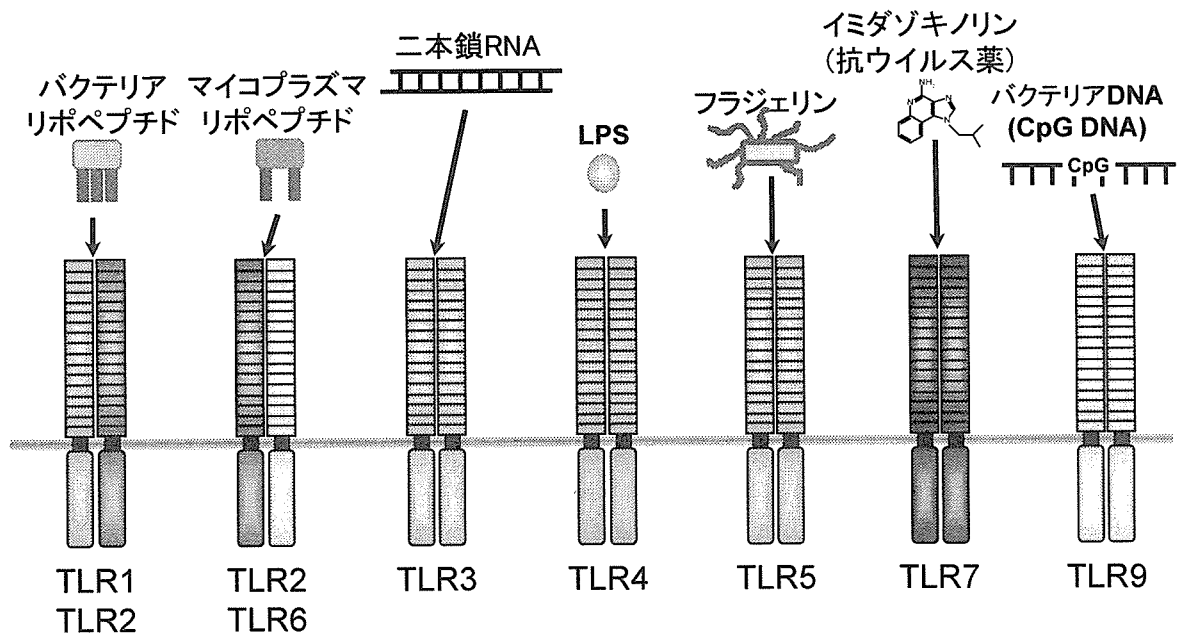
R-848は、イミキモドの約100倍の活性を示し、現在、性器ヘルペスへの第Ⅲ相試験が行われている

これら免疫反応調整剤は、ヒトの免疫システムに刺激を与えそれを活性化させることによりウイルス感染と戦う新しい治療法として注目されている

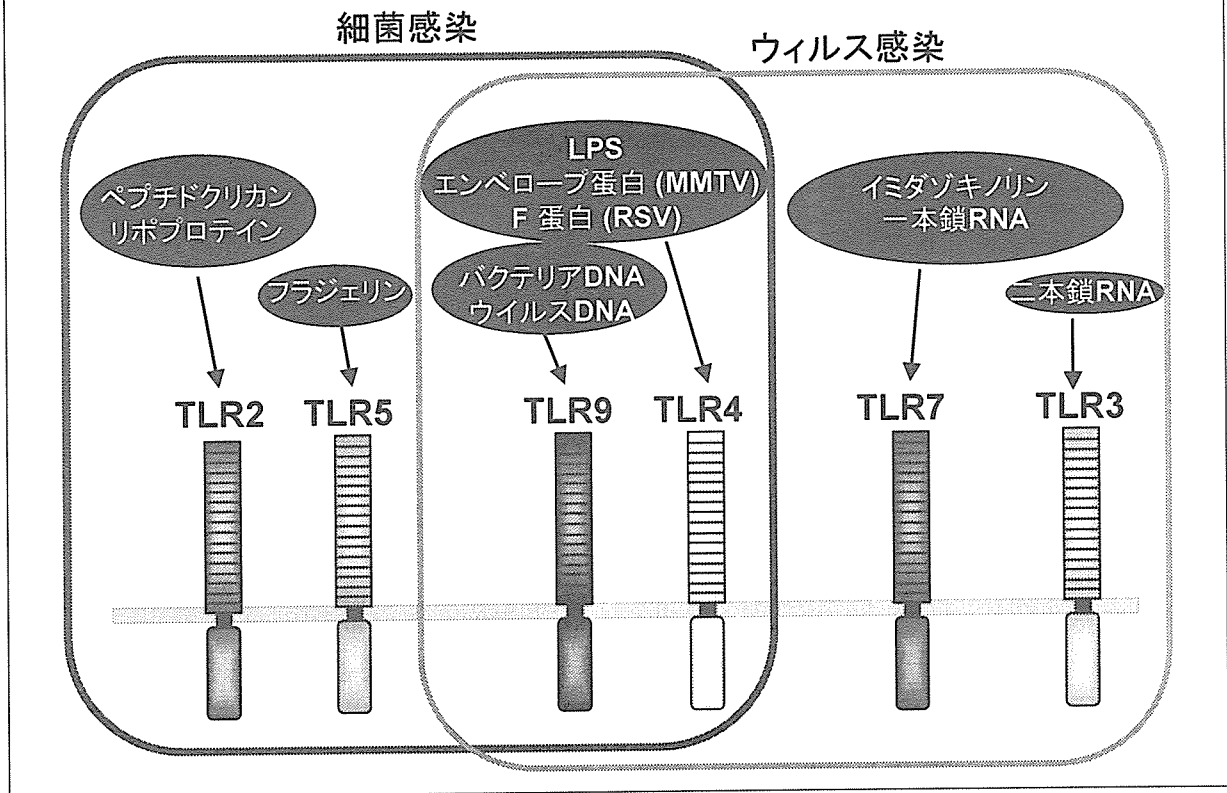
TLR ファミリーメンバーとそのリガンド



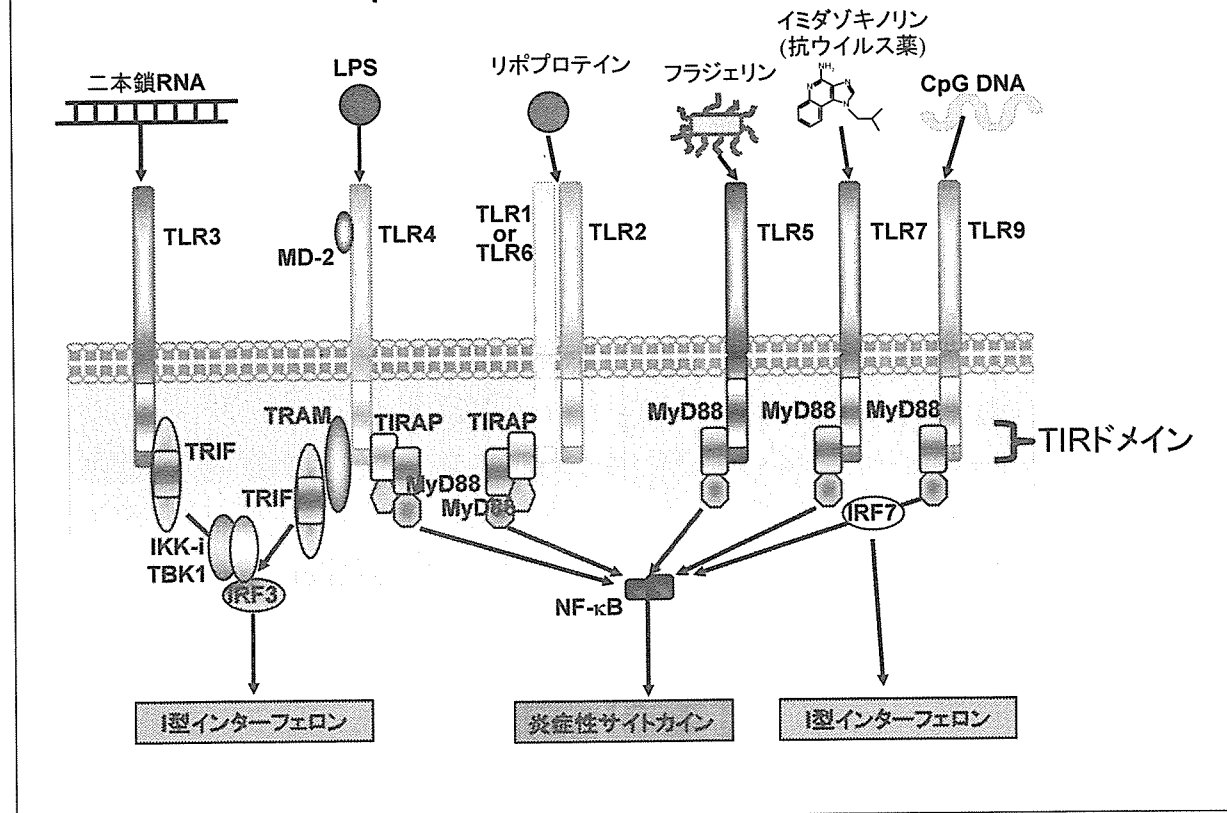
TLR ファミリーメンバーとそのリガンド



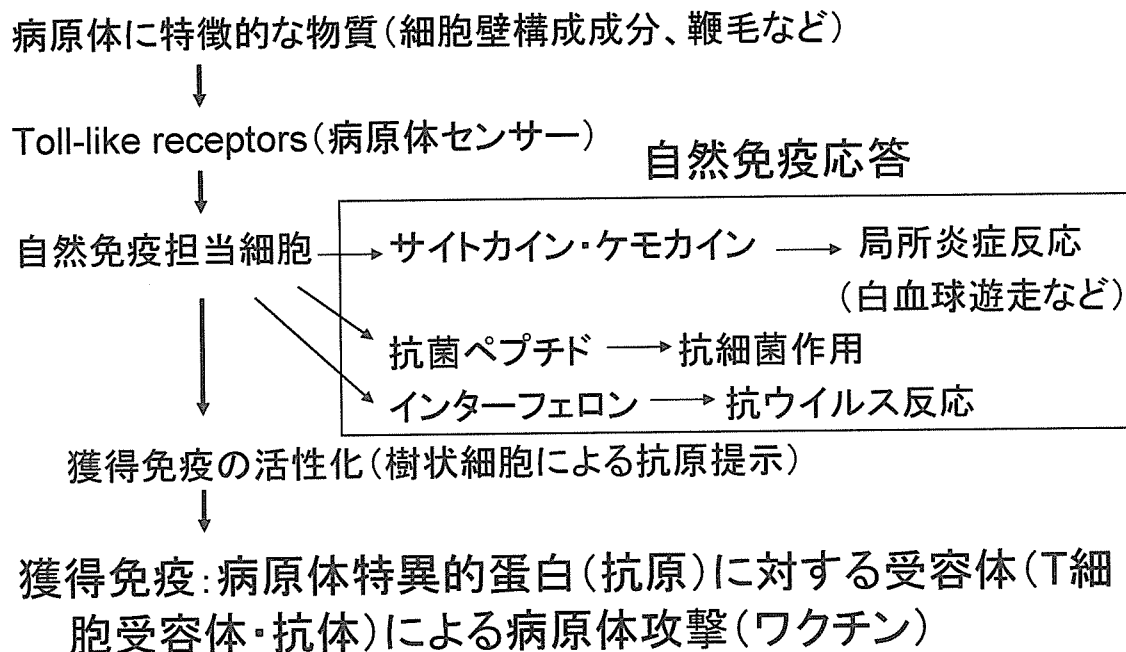
TLRファミリーによる病原体(細菌、ウイルス)の認識



Toll-like receptors: そのリガンドとシグナル伝達経路



自然免疫と獲得免疫の橋渡しとしてのTLR



生ワクチンとサブユニットワクチン

- 生ワクチンは、病原体由来の抗原以外に免疫刺激作用のある成分を含む。
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る。新興感染症にはワクチン開発に時間がかかる。

現在、subunit vaccineに移行しつつある。

- サブユニットワクチンは抗原性のある部分の純度が高く、安全性も優れているが、免疫原性が弱く、免疫の効果が弱くなる傾向にある。



効果的なadjuvantの開発の必要性

Adjuvants

1) 樹状細胞へ抗原の取り込みを高める

Alum, oil emulsion, microparticles,
ISCOMs, liposomeなど

2) 樹状細胞を活性化する

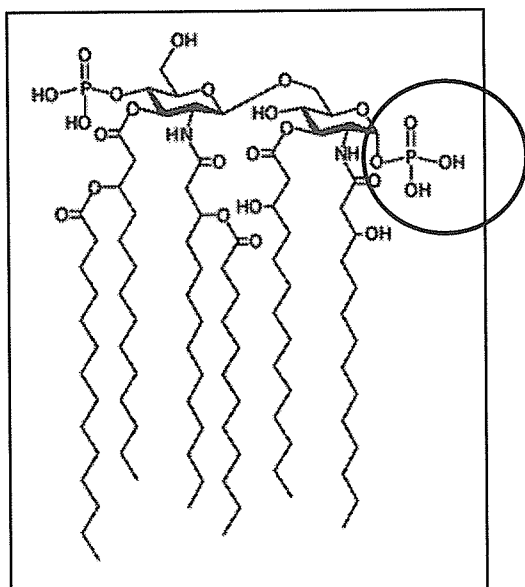
TLR ligands (monophosphoryl lipid A,
CpG DNA, Imidazoquinolines)

Montanide ISA51

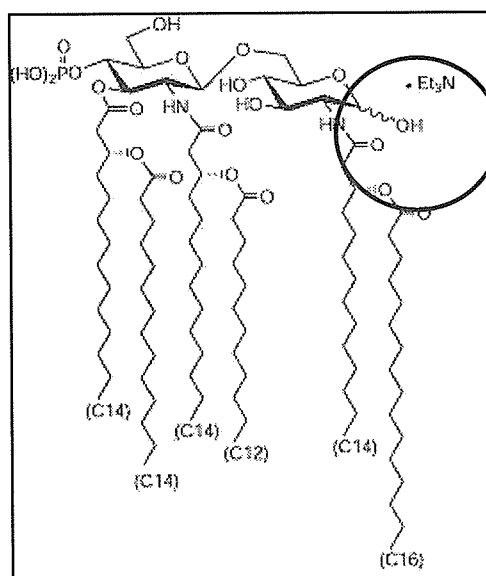
MF59, QS21 とその他のsaponin誘導体

免疫刺激性アジュバントとしての
TLRリガンド

lipid A (LPS活性中心)とその誘導体



大腸菌由来lipid A



Monophosphoryl lipid A
(RC528)

TLRアゴニストを用いた臨床治験

Monophosphoryl lipid A(MPL):TLR4アゴニスト

HBV vaccine Fendrix (商品名)でadjuvantとして使われている。

Papillomavirusや性器ヘルペスにも効果あり。ヒト papillomavirus-like particle(VLP)vaccine, herpes simplex virus glycoprotein D subunit vaccines (GlaxoSmithKline)

マラリアや結核の予防や癌の治療ワクチンとしても臨床治験に入っている。

Combinations of alum and other adjuvants

- Alum plus CpG DNA: HBVワクチンEngerix-B、インフルエンザワクチンFluarixにCpG7909を加える
- Alum plus MF59
- Alum plus QS21



免疫原性をあ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

Vaccine delivery system
抗原の樹状細胞への選択的取り込み

Comparison of Three Particulate Vaccine Delivery System

Formulation	Size(nm)	Charge	Antigen location
ISCOMs	30-80	-	surface
Liposomes	100-1000	-, 0, +	internal
Microspheres	>1000	0	internal

Immunostimulating complexes (iscoms)

saponin, コレステロール, リン脂質, 蛋白抗原からなる40nmくらいの球形粒子

両溶媒性蛋白は結合するが、親水性抗原蛋白は、疎水性ペプチドや脂質をタグとしてつけることにより結合可能

saponinは免疫刺激性adjuvantとして作用する。

細胞内寄生病原体に対する免疫応答に必要なCD8⁺MHCクラスI拘束性のCTL細胞を誘導する。

poly(lactide-co-glycolide)(PLG) microparticles

直径1 μ mの球状粒子、内部に抗原や薬物を封入できる。また、表面を陽イオン、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る。

PLG microparticlesとCpGオリゴのアジュバント作用の機序が異なるので、両方を用いると投与抗原の免疫原性がさらに上がる。

(例)

HIV-1p55gagの場合、CpGオリゴをコートしたPLG microparticlesは、抗原だけや、CpGオリゴと抗原、PLGと抗原と比較して、有意にCTL活性の増強が認められた。

HIV-1リコンビナントgp120をPLG microparticlesに封入したものにsaponinを加えると5倍の抗体産生の増強が見られた。

PLG-hepatitis C virus DNAワクチンやPLG-HIV DNAワクチンはDNAワクチンそのものより免疫原性が向上。

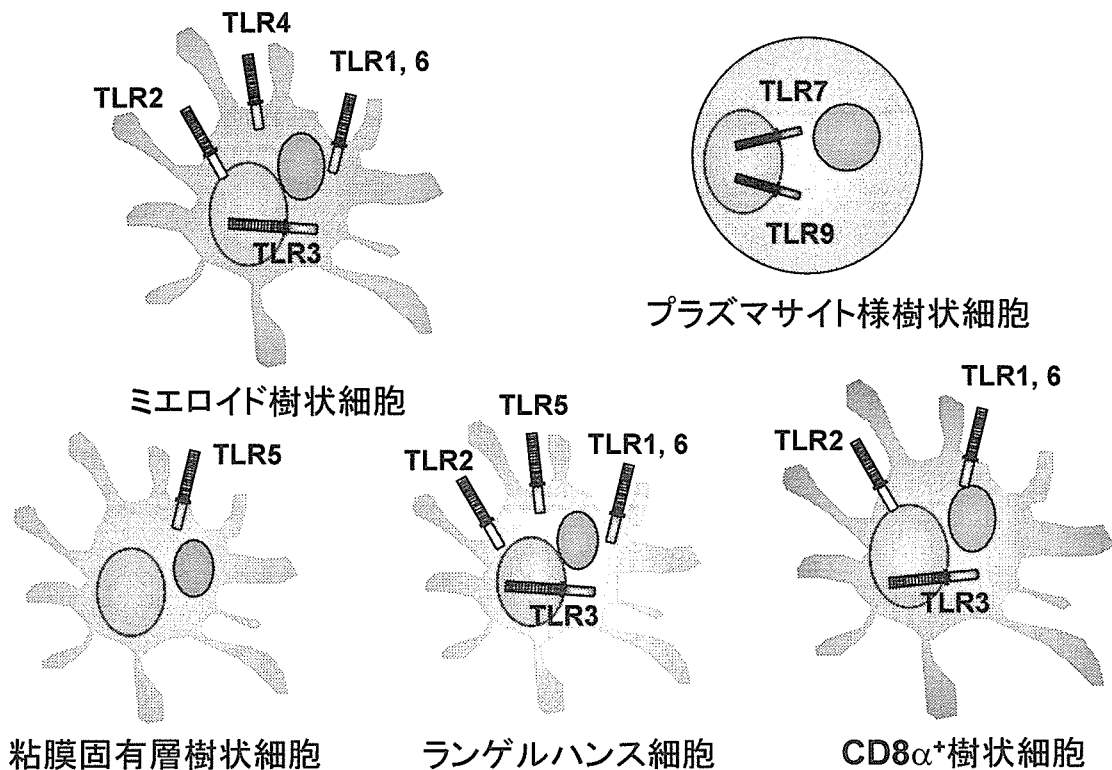
ワクチン開発に当たり免疫学的に
考慮すべき点

MyD88依存性と非依存性経路の相乗効果

MyD88依存性経路のみを活性化するリガンド：
TLR2リガンド(リポ蛋白)、TLR5リガンド(フラジェリン)、TLR9リガンド(CpG DNA)

MyD88非依存性経路のみを活性化するリガンド：
TLR3リガンド(poly I:C)

異なる樹状細胞サブセットとTLR発現



抗体産生と細胞性免疫誘導

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

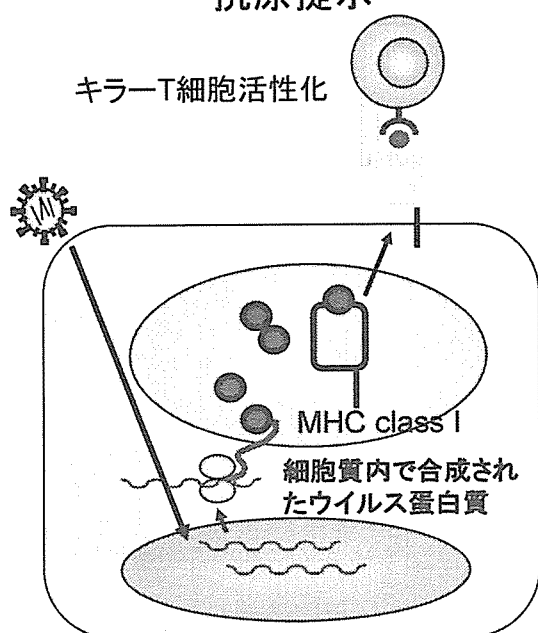


細胞性免疫を誘導できるワクチン
開発の必要性

MHC class I、class IIによる内在性抗原、外来抗原の提示

MHC class IIによる内在性
抗原提示

キラーT細胞活性化



MHC class IIによる外来
抗原提示

ヘルパーT細胞活性化
抗体産生誘導

