

にTLRについてはリガンドと接する部分の結晶構造も同定された。これらの事実は、今後バイオテクノロジーを駆使することで、結晶構造からの創薬など積極的に自然免疫を制御できるアジュバントの製造が可能であることを示唆している。

たとえばTLRに作用することが示されている合成のリガンド Pam3Cys-SK4, MALP2, imiquimod, resiquimod, poly I:C は、それぞれTLR1/2, TLR2/6, TLR7・8, TLR3+MDA5によって認識されることが示されている(表2)。poly I:Cの場合、前述のとおりTLR3とMDA5によって認識されるが、アジュバント効果のメカニズムについては、主に抗体産生やTh1型CD4T細胞の活性化にはMDA5の経路がより重要である一方、CD8T細胞の活性化にはいずれの経路も同等に関与しているということが最近明らかになった¹⁴⁾。ほかにも以前から使用されてきたaluminium based salts, chitosanなどのアジュバントが次々にNALP3依存的にinflammasomeの活性化を誘導することが示され、そのアジュバント効果の発現に必須であることが報告された^{15,16)}。以上のようなPRRsに作用しうるアジュバントは、一般的な注射型のワクチン投与の際に用いられるだけでなく、動物実験レベルではpoly I:Cがインフルエンザの経鼻ワクチンとして¹⁷⁾、imiquimod, resiquimodがヘルペスやパピローマウイルスの経腔ワクチンとして¹³⁾効果を発揮している。

自然免疫受容体リガンド以外のアジュバント

● サイトカイン

サイトカインは抗原の侵入に際し宿主側から内因性に分泌され、免疫反応を惹起するだけでなく反応を増強したり修飾したりする作用があることから、アジュバントとしても使用されている¹⁸⁾。現在では毒性や非特異的な免疫活性などを考慮し、標的抗原に対しより選択的に作用できるように粘膜ワクチンやDNAワクチンに応用されている。なかでもIL-12はNK細胞や細胞傷害性T細胞の活性化やTh1型の免疫誘導、T細胞非依存的なIFN- γ 産生などに必須のサイトカインであることから、最も汎

用されている。さらにIL-2もNK、細胞傷害性T細胞の活性化を誘導することから、IL-12やIL-2をアジュバントとして用いたワクチンは、HBV, herpes simplex virus (HSV)などのウイルス感染症以外にも悪性腫瘍に対するワクチンとしても有効性が報告されている^{19,20)}。

● 界面活性剤

界面活性剤が免疫原性を持つという事実は古くから知られており、なかでも植物由来の成分サポニンも現在でも利用されている。1984年にMoreinらが、*Quillaja saponaria*の樹皮から抽出したQuilAというサポニンをウイルス抗原とミセル化して初めてアジュバントとして使用した。このようなサポニンとウイルス抗原をミセル化したものをimmunostimulating complex (ISCOM)として使用し、動物実験ではインフルエンザウイルス、ロタウイルス、RSウイルスなどに対してアジュバント効果が報告されている²¹⁾。実際ヒトに対してはより安全なQS-21が使用され、細胞傷害性T細胞およびTh1型CD4T細胞の活性、IgG2a優位の抗体産生を誘導することが可能である。乳癌や卵巣癌などの癌治療にも適応が検討され、認容性が確かめられている。サポニンはコレステロールと相互作用し、細胞膜に穴を開けることによって効果を発揮すると考えられている。最近の報告によるとQuilAがNALP3依存的にinflammasomeを活性化することが示されたが、その詳細なアジュバント効果のメカニズムは依然として不明である^{19,20)}。

● エマルジョン

アジュバントとして利用されるエマルジョンは大きく2つに分類される。1つはFreund's incomplete adjuvant (FIA)やMontanideなどのwater-in-oil型、もう1つはMF59などが属するoil-in-water型。FIAの臨床試験は今から50年前にもさかのぼり、ポリオワクチンやインフルエンザワクチンとの併用が試されたものの副作用の問題から、これまで動物実験レベルに限られていた。しかしながら、製造工程の改善や癌・HIVなどのより重篤な疾患への適応拡大などから再び注目されるようになってきている。Montanide, CSA 720は新世代

の water-in-oil 型のエマルジョンで、Epstein-Barr virus, C 型肝炎ウイルス, 麻疹ウイルスなどのウイルス感染症のほか, IV 期メラノーマに対してすでに臨床試験が始まっている。MF59 はヨーロッパですでに認可されており, Th1 型の抗体反応を誘導することから, 主に H5N1 のプレパンデミックワクチンを含めたインフルエンザワクチンのアジュバントとして期待されているが, そのアジュバント効果は, 標的抗原を投与局所にとどめておき, 徐々にそこから放出することで発揮されると考えられているが, その詳細は明らかではない^{19, 20)}。

ドラッグデリバリーに着目したアジュバント

● リポソーム

リポソームは標的抗原を脂質二重膜で覆い, 抗原を目的の細胞まで運ぶ機能だけでなく, それ自体がアジュバントとしても効果を発揮することが知られている (12 章 g 参照)。リポソームにウイルスの抗原を取り込んだものは virosome と呼ばれる。リポソームは, その構造から抗原提示細胞に取り込まれると, 低い pH の状況下でも容易にエンドソーム膜と融合するため, 抗原提示細胞の細胞質内に抗原を大量に放出することになる。この作用がプロセシングの過程を促進し, MHC クラス I による抗原提示を誘導しクロスプレゼンテーションを促進する (細胞傷害性 T 細胞が活性化する)。実際, 非小細胞型肺癌に対する臨床試験が進み, 第 II 相 B で生存率の改善が示されたことから, 現在第 III 相の試験が始まっている。近年リポソームによってプラスミド DNA と標的蛋白を一緒に取り込んだ (この場合 DNA 自身もアジュバントとして作用する) 手法が開発され, 新たなワクチン形態として注目されている^{19, 20, 22)}。

● ナノビーズ

もともと径が 0.5~1.0 μm 前後のビーズは細胞傷害性 T 細胞活性を誘導することが知られていたが, 近年の生産技術の進歩に伴い, 40~50 nm のサイズのビーズが最も抗原提示細胞 (特に所属リンパ節の DEC205⁺CD40⁺CD86⁺ 樹状細胞) に効率的に抗原を運搬し, 液性免疫および細胞傷害性 T 細胞の

活性の両方を誘導することがわかったほか, サイズによって Th1 型と Th2 型の誘導のバランスが変化することも報告された。このようにナノビーズは特に細胞傷害性 T 細胞を効率よく誘導できることから, 腫瘍の抗原を結合させたビーズを投与した際, 抗腫瘍活性が誘導されることが証明されている。またその作用機序から, 細胞内に寄生する病原体に対しても効果が期待されている^{19, 20, 22)}。

● virus-like particles (VLPs)

ウイルス様粒子 (VLPs) には, ウイルスからゲノム DNA や RNA を取り去った外郭 (キャプシド) だけのものや, 遺伝子工学の技術によって抗原を含めウイルスに似せて人工的に作製したものが含まれる。後者は, 当初 vaccinia virus を用いた発現系によって作製されていたが, 現在では baculovirus や酵母を用いた発現系が主流となっている。VLPs は樹状細胞に特異的に取り込まれたり, B 細胞と相互作用したりすることで液性免疫・細胞性免疫いずれの反応も惹起することができる。2006 年に HPV6, 11, 16, 18 の VLPs と alum を混合した HPV ワクチンが米国で承認された^{19, 20, 22)}。

おわりに

本項では, 実際に粘膜アジュバントとして使用されているもの以外のアジュバントについても今後使用される可能性があることから概説した。最初に述べたように, ワクチンによる粘膜免疫の制御はさまざまな疾患の病態解明・予防・治療につながる可能性があり, そのツールとしてアジュバントの理解は必要不可欠である。自然免疫学の進歩に伴い, アジュバント効果のメカニズムが解明されるようになったのはごく最近の出来事であり, 依然として不明な点が多く残されている。さらに精製技術やバイオテクノロジーの急速な進歩に伴い, これまで不可能であった極小粒子や人工的なウイルスの類似物質の作製も可能となり, アジュバント効果のメカニズムも, 単純に自然免疫受容体を刺激するだけでなく, ドラッグデリバリーをも考慮したものが開発されている。アジュバントそれぞれの特性を生かしたコン

ビネーションアジュバントや組織特異性を生かした投与経路など、今後の粘膜アジュバントの開発はさまざまな可能性を秘めている。

(小山正平, 石井 健)

●引用文献

1. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell* 2006; 124: 849-863.
2. Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants. *Nat Med* 2005; 11: S63-68.
3. Ishii KJ, Koyama S, Nakagawa A, et al. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 352-363.
4. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol* 2009; 10: 241-247.
5. Willment JA, Brown GD. C-type lectin receptors in antifungal immunity. *Trends Microbiol* 2008; 16: 27-32.
6. Freytag LC, Clements JD. Mucosal adjuvants. *Vaccine* 2005; 23: 1804-1813.
7. Lee JB, Jang JE, Song MK, et al. Intranasal delivery of cholera toxin induces th17-dominated T-cell response to bystander antigens. *PLoS ONE* 2009; 4: e5190.
8. Couch RB. Nasal vaccination, Escherichia coli enterotoxin, and Bell's palsy. *N Engl J Med* 2004; 350: 860-861.
9. Sun G, Pal S, Weiland J, et al. Protection against an intranasal challenge by vaccines formulated with native and recombinant preparations of the Chlamydia trachomatis major outer membrane protein. *Vaccine* 2009; 27: 5020-5025.
10. Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 471-484.
11. Klinman D, Shiota H, Tross D, et al. Synthetic oligonucleotides as modulators of inflammation. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 958-964.
12. Mata-Haro V, Cekic C, Martin M, et al. The vaccine adjuvant monophosphoryl lipid A as a TRIF-biased agonist of TLR4. *Science* 2007; 316: 1628-1632.
13. Fraillery D, Zosso N, Nardelli-Haefliger D. Rectal and vaginal immunization of mice with human papilloma-virus L1 virus-like particles. *Vaccine* 2009; 27: 2326-2334.
14. Kumar H, Koyama S, Ishii KJ, et al. Cutting edge: cooperation of IPS-1- and TRIF-dependent pathways in poly IC-enhanced antibody production and cytotoxic T cell responses. *J Immunol* 2008; 180: 683-687.
15. Li H, Willingham SB, Ting JP, et al. Cutting edge: inflammasome activation by alum and alum's adjuvant effect are mediated by NLRP3. *J Immunol* 2008; 181: 17-21.
16. Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, et al. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 2008; 453: 1122-1126.
17. Ichinohe T, Ainai A, Tashiro M, et al. PolyI: polyC12U adjuvant-combined intranasal vaccine protects mice against highly pathogenic H5N1 influenza virus variants. *Vaccine* 2009; 27: 6276-6279.
18. Bertley FM, Kozlowski PA, Wang SW, et al. Control of simian/human immunodeficiency virus viremia and disease progression after IL-2-augmented DNA-modified vaccinia virus Ankara nasal vaccination in non-human primates. *J Immunol* 2004; 172: 3745-3757.
19. Ebensen T, Guzmán CA. Immune modulators with defined molecular targets: cornerstone to optimize rational vaccine design. *Hum Vaccin* 2008; 4: 13-22.
20. McKee AS, Munks MW, Marrack P. How do adjuvants work? Important considerations for new generation adjuvants. *Immunity* 2007; 27: 687-690.
21. Pearse MJ, Drane D. ISCOMATRIX adjuvant for antigen delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 465-474.
22. Peek LJ, Middaugh CR, Berkland C. Nanotechnology in vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60: 915-928.

アジュヴァント小史

鉄谷 耕平, 石井 健 独立行政法人 医薬基盤研究所 アジュヴァント開発プロジェクト
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

〔論文要旨〕

感染症ワクチンのためのアジュヴァントの歴史は、20世紀初めに生まれてから常に有効性と安全性とのジレンマであった。現在に至るまで Oil emulsion・アルミニウム塩・微生物由来因子がアジュヴァント開発における3つの潮流をなし、効果を増強しつつも安全性を担保する努力が続けられている。安全性が歴史的にも担保され、現時点ではほぼ唯一臨床使用されるアルミニウム塩は Th2型の液性免疫を増強するが、細胞性免疫あるいは Th1型液性免疫を誘導することができないため、新たな Th1型アジュバントの開発が望まれている。臨床試験、審査行政においては新規アジュヴァント・新規ワクチンの安全性を担保するための評価法の限界も指摘されている。全世界で多種多様なアジュヴァントが研究されており、これらの課題を乗り越えられれば受益者の多様性にきめ細かく対応できる、有効かつ安全なワクチン製剤の開発が夢ではなくなりつつある。本稿は温故知新、アジュヴァント開発の歴史を振り返り、現在の課題の解決に生かすべく考察したい。

1. はじめに

1989年のコールドスプリングハーバー・シンポジウムにおいて、イエール大の C.A. Janeway Jr. は¹⁾ Complete Freund's adjuvant (CFA)・百日咳死菌・アルミニウム塩を例に挙げ、アジュヴァントは「免疫学者のちんけな秘伝 immunologists' dirty little secret」だと言い、接種前にワクチン抗原をアジュヴァントと混ぜ合わせる作業を「ぐちゃぐちゃした下準備 messy preparation」と躊躇なく言った。(Janeway は続けて、アジュヴァントは「抗原提示細胞による抗原取り込みを促進させる効果」と、「エフェクター細胞に対する共刺激効果」の一方ないし両方を持つだろう、と仮説して先見の明を示した。)

事実、実験室においてさえ CFA 及びアルミ

ニウム塩を主なアジュヴァントとしていた例えば1974年当時、アジュヴァントは以下のような基準で判断された²⁾。すなわち、

- a) 抗原性が全くない、あるいはあっても弱いものを、ワクチン効果（恐らく感染予防効果と思われる。筆者註）のあるものに変化させるもの
- b) 抗原だけを投与する場合に比べ、賦与できる抗体の量を上昇させるもの
- c) 外来性タンパクに対する遅延型過敏症を増強するもの
- d) 適当な抗原とともに生体に投与することによって、甲状腺炎・副腎炎・実験的脳脊髄炎・関節炎などの実験的自己免疫疾患を惹起するもの

のいずれかを満たす物質、である。Janeway の

A brief history of vaccine adjuvant ; research and development

Kohhei TETSUTANI, Ken J. ISHII, Laboratory of Adjuvant Innovation, National Institute of Biomedical Innovation, Laboratory of Vaccine Science, Immunology Frontier Research Center, Osaka University

別刷請求先：鉄谷耕平 〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8

Tel : 072-641-8043

言うとおりに「経験則的 empiric すぎ、なぜ必要なのかの理論付けを欠いて」いた。

しかし、発表論文数動向（図1）に現れるとおり特に1990年代以降、アジュヴァントの機能解析は飛躍的に進んだ。重要だったのが、それまで微生物由来アジュヴァントと概括されていた一群から、宿主側の pattern recognition receptors (PRR) に特異的なリガンドが次々と同定されたことである。Toll 様受容体 (TLR), NOD 様受容体など PRR は自然免疫系のシグナル伝達を担う。自然免疫学者たちは Janeway の叱咤に、少なくとも一部、応えたのだ。

2. アジュヴァントの誕生

天然痘 (1798年, 生ワクチン)・狂犬病 (1885年, 生ワクチン)・腸チフス (1896年, 全死菌体)・コレラ (1896年, 全死菌体)・腺ペスト (1897年, 全死菌体), と1900年以前に開発されたワクチンはすべて弱毒生ワクチンないし死菌体ワクチンである³⁾。20世紀に入ってから破傷風・ジフテリアを対象に、培養上清を用いるトキソイドが研究されたが、これらの処理済外毒素は単独では低い抗体価しか誘導しないことが大きな課題だった。さまざまな試行錯誤, 例えばジフテリアトキソイドにおいて、寒天・タピオカ・レシチン・でんぷん・油・界面活性剤 (サポニン)・カルシウム塩やマグネシウム塩などが、誘導を増強するかもしれない添加物として試された⁴⁾。錬金術的な、と言ってもいいこの時期

の三つの出来事が、その後のアジュヴァント開発の源流となる。すなわち、oil emulsion・アルミニウム塩及び微生物由来因子である。

3. Oil emulsion と particulates アジュヴァント

1916年 Le Moignic と Pinoy が、ミネラルオイルをサルモネラ死菌に加えたものにアジュヴァント効果を見出した⁵⁾。1923年に Landsteiner は、別のグループが行った実験を評して、アルコール可溶成分をタンパクとともに接種することで抗体産生が強まった観察から、前者、すなわち脂質がアジュヴァント効果をもつのではと推測した⁶⁾。1937年 Freund がラノリン・パラフィン油及び結核死菌を含有する Complete Freund's Adjuvant (CFA)⁷⁾を開発し、oil emulsion アジュヴァントに結実した。

水と油という本来交じり合わないものを互いに分散させて乳濁液 (emulsion) とする。乳濁の安定化を目的に界面活性剤を添加するが、界面活性剤分子の親水基と疎水基とのバランスが前者に傾くものを用いれば oil in water emulsion (O/W) に、後者に傾けば water in oil emulsion (W/O) となる⁸⁾。当初、生体内で代謝されない油を用いることが必要だと認識され、ドラケオールとアラセル A との組合せが用い続けられた。また McKinney と Davenport が、植物油アジュヴァントが接種部位に1ヶ月以上とどまり抗原が接種部位から時間を掛けて分散されることが、接種後中長期的に高い抗体を誘導し続

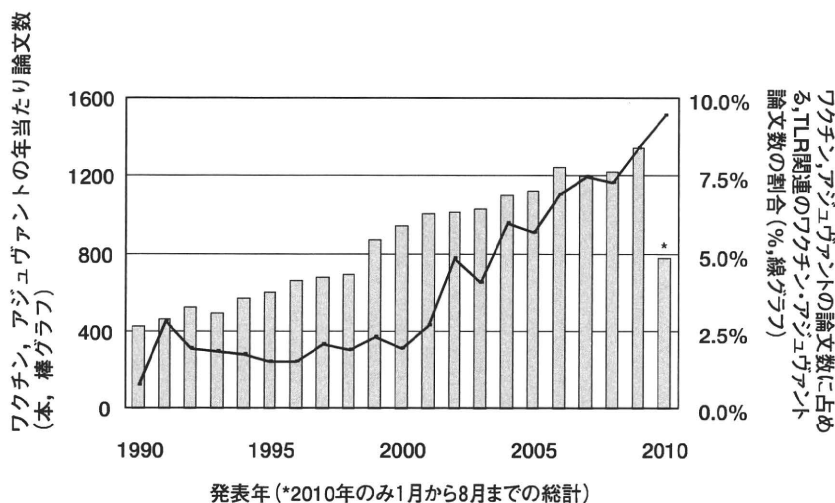


図1 PubMed 検索に見る、年別ワクチン・アジュヴァント関連論文発表数の動向

けると報告した⁹⁾。

しかしアジュヴァントとしての有効性とは裏腹にさまざまな副反応が観察される。Landsteiner は分子量247.55という小さな塩化ピクリルをCFAとともに腹腔内投与したところ、単独投与では惹起されなかった皮膚感受性が惹起されたことを観察した¹⁰⁾、Freund は2, 4ジニトロクロロベンジン（分子量202.55）でも同様の現象が観察されたとし、単純な小分子でもアジュヴァントを用いることで過剰な免疫応答を誘導しかねないとした¹¹⁾。またFreund はモルモットにおいて homologous な精巣組織をCFAとともに接種することで、結核死菌を含まない Incomplete Freund's adjuvant (IFA)¹²⁾ との接種では認められなかった無精子症が引き起こされることを観察した¹³⁾。またIFAを添加したインフルエンザワクチンが1950年代に世界中で使用され、その長期間観察の結果、製剤に混在したペニシリン他に対するアレルギーが増加したこと、及び接種局所にアラセルAによると思われる嚢胞形成、が多く観察された¹⁴⁾。動物実験において、多発性関節炎・アミロイドーシス・ネフローゼ・さまざまな臓器における肉芽腫が報告された¹⁵⁾。これら安全性の点からIFAは医薬品として承認されず、Oil emulsion は一旦途絶え、1990年代にSeppic社がMontanide[®]として複数種開発するのを待つことになる。なお、IFA添加インフルエンザワクチンに明白な発癌性はなかったことが後に確認されたが、それは35年の超長期観察を経た1990年代である¹⁶⁾。

現在使用されている oil emulsion アジュヴァントにはスクワレンやMontanide[®]の複数のアジュヴァント⁸⁾がある。我が国ではインフルエンザワクチンにおいて2製品が存在する(表1)。

Freund が1947年に早くもスケッチしたとおり¹²⁾、Oil emulsion は脂質膜の粒子を形成し、その内側に水溶性抗原を含む。結果的にそれを人工的に模倣するようにして、微粒子アジュヴァントが生まれた。ポリマー¹⁷⁾、リポソーム¹⁸⁾が1970年代に生まれ、immunostimulating complexes¹⁹⁾が1980年代に生まれた。少なくとも動物実験では有望であり、感染症ワクチンにおいて治験が進んでいる²⁰⁾ リポソーム²¹⁾。

4. アルミニウム塩アジュヴァント

1926年Glenny・Pope・Waddington・Wallaceが、ジフテリアトキソイドを沈降させるためにアルミニウム塩を添加した結果、モルモットにおいてより高い抗毒素誘導を見出し²²⁾、1934年、この製法によって作られたジフテリアトキソイドがヒトに初めて用いられたアジュヴァントワクチンとなった²³⁾。アルミニウム添加ジフテリアトキソイド接種後最長で7週のモルモットの接種局所部位を切り出して処理ののち、別のモルモット個体に接種することでジフテリアトキソイド特異的抗体を誘導できた²⁴⁾ことから、アルミニウム塩アジュヴァントの機構として「抗原の depot 効果」が仮説された。

通称「水酸化アルミニウム」は $\text{AlO}(\text{OH})$ の結晶構造を作り、正確にはオキシ水酸化アルミニウムである。リン酸アルミニウムは $\text{Al}(\text{OH})_x(\text{PO}_4)_y$ の非晶質で定形をとらない²⁵⁾。これらの特徴は、抗原タンパクを吸着する能力が優れており（静電力、疎水結合と、いずれのアルミニウム塩も表面に持つ水酸基をめぐっての ligand exchange によるものとされるが、Vogel と Hem は静電力の影響が恐らく最大であろうと推測する²⁶⁾）（接種部位において抗原を長期間放出しつづけること）depot 効果である。接種局所に炎症を引き起こすことによる抗原提示細胞の誘導や、溶解している抗原を結晶化することで抗原提示細胞による取り込みを促進させることなども、アルミニウム塩がもつアジュヴァント効果として提示されている²⁶⁾。また近年、細胞質でインフラマソームを構成するNLRのうち、NLRP3と関連して炎症性サイトカイン分泌を促進することが示された²⁷⁾。

他のアジュヴァントに比較して安全であり、以後現在に到るまで最も長時間かつ多用途に使い続けられる(表1)ことになるアルミニウム塩であるが、1940年代の早くからさまざまなワクチンにおいて、そのアジュヴァント効果に疑問が投げかけられた。例えば、ジフテリア・破傷風トキソイドの成人に対する追加免疫接種²⁸⁾、インフルエンザHAワクチン²⁹⁾、インフルエンザ菌b型のCPS-破傷風トキソイドワクチン³⁰⁾、口蹄疫ワクチン³¹⁾においてアルミニウム塩の効果

表1 日本国内で販売される、アジュヴァント添加ワクチン（PMDA 資料をもとに2010年8月筆者作成）

対象疾患	ワクチン製品名	アジュヴァント	製造販売	販売開始
ジフテリア	成人用沈降ジフテリアトキソイド“ジフトキ「ビケンF」”	リン酸アルミニウム	阪大微研・田辺三菱	2008.2
破傷風	沈降破傷風トキソイド「生研」	塩化アルミニウム	デンカ・田辺三菱	1967.11
	沈降破傷風トキソイド“化血研”	塩化アルミニウム	化血研・アステラス	1996.4
	沈降破傷風トキソイド「タケダ」	アルミニウム塩	武田	2002.3
	沈降破傷風トキソイド“破トキ「ビケンF」”	水酸化アルミニウム	阪大微研・田辺三菱	2006.11
	沈降破傷風トキソイド「S北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共	2006.8
DT	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「生研」	塩化アルミニウム	デンカ	1975.7
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「タケダ」	アルミニウム塩	武田	1976.2
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共	1987.5
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド“化血研”	塩化アルミニウム	化血研・アステラス	1996.4
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド“DT ビック”	リン酸アルミニウム	阪大微研・田辺三菱	2006.12
DTP	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン	塩化アルミニウム	デンカ	1981.6
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン	塩化アルミニウム	化血研・アステラス	1996.3
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン「タケダ」	アルミニウム塩	武田	2002.3
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン“化血研シリンジ”	塩化アルミニウム	化血研・アステラス	2003.6
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン「S北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共	2004.1
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン“トリビック”	リン酸アルミニウム	阪大微研・田辺三菱	2006.8
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン「S北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共	2007.2
B型肝炎	ビームゲン	水酸化アルミニウム	化血研・アステラス	1988.6
	ヘプタバックスーII	硫酸アルミニウム	萬有	1988.6
HPV	サーバリックス	水酸化アルミニウム	GSK	2009.12
肺炎球菌	プレバナー水性懸濁皮下注	リン酸アルミニウム	ファイザー・武田	2010.2
インフルエンザ	乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）	MF59(スクワレンを含む)	ノバルティス	2010.2
	アレパンリックス（H1N1）筋注	AS03(スクワレンを含む)	GSK	2010.1

に疑問が呈された。また接種部位に肉芽腫³²⁾形成がしばしば見られること、高IgE血症を引き起こすこと³³⁾など、安全面においても万能ではないことが知られた。

5. 微生物由来のアジュヴァント

ラテン語 *Adjuvare* から *Adjuvant* と名付けることになる Ramon が1926年、ジフテリアトキ

ソイド接種部位に膿瘍をたまたま形成した馬がより高い抗毒素を産生したことを報告した³⁴⁾。同時期になされた重要な報告として、結核他の慢性感染モルモットにおいて免疫応答が増強することが観察された³⁵⁾。これらのことは、病原体由来因子がアジュヴァント機能を持つというアイデアを生み、結核死菌を含有するCFA及び有さないIFAと、*S.typhosa* のエンドトキシ

ン由来の lipopolysaccharide (LPS)³⁶⁾ に到った。

しかし、Freund アジュヴァントについて上に述べたさまざまな報告が続いたこともあり、当時からこれらは「弱毒化結核菌は、ワクチンとして実際に用いるのを見てもわかるように、抗原として用いる分には安全だが、アジュヴァントとして用いるのには毒性が余りにも強いと認識された」³⁷⁾。そのため、CFA・LPSのそれぞれを分離・分解・精製して、アジュヴァント効果を増強しかつ安全性を担保できるように努力が続けられた結果、前者から Muramyl dipeptide (MDP)³⁸⁾ が、後者から LipidA³⁹⁾ が生まれた。

1990年代に入って自然免疫学において PRR とそれらのリガンドの同定が行われた。これまで作用機序不明のまま経験的に用いられてきた微生物由来のアジュヴァントがそれぞれ宿主の特異的な PRR を介して認識され自然免疫系を刺激することがつぎつぎに報告された^{26,40)}。MPL[®] (monophosphoryl lipid A. TLR4 のリガンド)・RC529 (LPS-based synthetic compounds. TLR4 のリガンド)・R839 (Imiquimod. TLR7 のリガンド)・R848 (Resiquimod. TLR7/8 のリガンド)・CPG7909 (CpG-oligodeoxynucleotide. TLR9 のリガンド)・FK565 (Diaminopimelic acid. NOD1 のリガンド) などがあり、既存アジュヴァントとの各種組合せも含め、現在多様に臨床治験が行われている。

6. アジュヴァントを使用する利点

弱毒生ワクチン、病原体培養液を原料とするトキソイド、そして熱やホルマリンなどで処理して得る全死菌体ワクチン、の3つのワクチン開発戦略は、1980年までにかんりのところまで推し進められていた。現在知られている弱毒生ワクチン14種のうち9種が、また全死菌体・不活化ウイルス全粒子ワクチン12種のうち9種が1960年代までに開発され、以後のものは1990年代まで待たねばならなかった⁴¹⁾。そのようななか1984年、イーストで発現させた遺伝子組み換えタンパク質ワクチンである B 型肝炎ワクチンが複数の研究者によって開発され、例えばドイツのグループは臨床試験で、既存の HBV キャリア由来の血液を処理した「HBV 不活化ウイ

ルス全粒子ワクチン」とほぼ同程度の頻度及び抗体価での抗 HBs 抗体陽転を、遺伝子組替えワクチン接種群において観察した⁴²⁾。ほぼ同時に AIDS 原因ウイルスの存在が知られ、「ヒト血液由来のワクチン」製剤からの脱却が急がれたこともあり、従来の方法ではワクチン開発が困難だった疾患に限らず、サブユニットワクチン開発競争の時代の幕が上がった。

トキソイド同様サブユニットワクチンの多くはアジュヴァントがないと十分な免疫賦活能を発揮しない。また先に触れたとおり、比較的安全とされるアルミニウム塩アジュヴァントに「さえそぐわない対象疾患があることから、アジュヴァントの使い分けの必要性が提唱され始めた。

例えば結核感染防御能は Th1 型免疫誘導と相関し、Th2 型免疫誘導と逆相関するが、実験室でのサブユニットワクチンの開発において、用いるアジュヴァントを QuilA・水酸化アルミニウム・MPL・MPL + スクワレン・MPL + QuilA・MPL + 水酸化アルミニウムの6群間で比較したところ⁴³⁾、水酸化アルミニウム単独では Th2 型の免疫応答が誘導され、いかなる防御効果も見られなかったのに対し、MPL + スクワレン及び MPL + QuilA は Th1 型の免疫応答を誘導し、最も優れた結核感染防御を示した。また別の結核サブユニットワクチン開発において、接種マウス脾細胞による抗原特異的 IFN- γ の *in vitro* 産生誘導は、水酸化アルミニウムをアジュヴァントとしたワクチンは、IFA および MPL に比べて低く、BCG やサポニン添加ワクチンと同程度にとどまるなど、細胞性免疫応答を誘導しなかった⁴⁴⁾。

このように、アルミニウム塩が Th2 の液性免疫を誘導し depot 効果を持つのに対し、QuilA などのサポニン及び MPL は depot 効果がないものの Th1 を選択的に誘導するアジュヴァントである。またサイトカインをアジュヴァントとして用いる場合、Th1、Th2 をほぼ意のままに選択できる⁴⁵⁾。微生物由来アジュヴァントでは、LPS/MPL や CpG が Th1 を選択的に誘導するが、後者については Indoleamine 2,3 dioxygenase を誘導して免疫制御の方向にも誘導することが示唆される⁴⁶⁾ など、まだ議論が固まっていない。

アジュヴァント使い分け戦略の延長として現在、ワクチン開発が困難な疾患においては複数のアジュヴァントの組み合わせが潮流である。アジュヴァントの組合せはhCG-βC末端ペプチドを抗原としCGP-11637+アラセルAをアジュヴァントとしたもの⁴⁷⁾を嚆矢とし、TLRリガンドとアルミニウム塩の組合せ・アルミニウム塩+リポソーム+LipidAがHIVワクチン開発とマラリアワクチン開発で試用された⁴⁸⁾他、アルミニウム塩+MPL、スクワレン+copolymer, MTP+PE, MF59+CpG, MPL+スクワレン, RC529+SE, microsphereの表面にCpGを結合させたもの、MPLをリポソームなど微粒子アジュヴァント内に封入するもの、抗原をリポソーム内に封入し、アルミニウム塩と混合したもの、リポソーム上にサイトカインを結合したもの等々⁴⁾が非臨床及び臨床において試験され、百花齊放千紫万紅である。

7. アジュヴァントの危険性

これまで見たとおり、アジュヴァントは常に、その効果とともに安全性が注意検討されてきた。1960~70年代にかけてのIFA添加インフルエンザワクチンの副反応以降⁴⁴⁾、概してアジュヴァントの安全性に特に厳しい視線が注がれるようになったと米国NIAID臨床研究部のEdelmanは1980年に書き、続けてワクチンアジュヴァントの安全性について、アジュヴァント単独及び抗原との組合せの双方に関し、個々の事例を挙げつつ次の12点を挙げている⁴⁹⁾。

- 1) アジュヴァントが与える免疫賦与は、宿主に自己免疫応答を誘発しない程度に抑えるべきである。
- 2) ヒトの抗原との交叉反応性を持つ抗原をアジュヴァントは含むべきでない。
- 3) アジュヴァントは自己に対するアレルギー性過敏反応を誘発してはならない。
- 4) 製造工程の再現性を担保するために、アジュヴァントは化学的に純粋な物質であるべきである。製造工程で汚染があってはならない。
- 5) アジュヴァントは発癌性を持ってはならない。
- 6) 目的とする免疫応答以外の幅広い免疫応

答をアジュヴァントは誘導してはならない。

- 7) アジュヴァントは生体内で速やかに代謝される物質であるべきだ。
- 8) 皮下ないし筋肉内などの投与法に関わらずワクチンは安全であるべきだ。
- 9) アジュヴァントは催奇形性・生殖毒性を持ってはならないし、妊娠に危険な低血糖を誘発してはならない。
- 10) アジュヴァントは1年以上の保存可能期間を有する安定性をもつべきだ。
- 11) ワクチンの目的に沿って注意深くアジュヴァントは選択されるべきだ。
- 12) 低い頻度で発生しうる副反応は、たとえ起こったとしても受容されるべきだ。
- 13) ワクチンアジュヴァントの研究開発と同時進行で、ワクチン副作用による健康被害の補償制度を早急に整えるべきだ。

一方、ワクチンアジュヴァントに関するガイドラインとして本稿執筆時唯一のものであるヨーロッパ連合(EU)のワクチン審査担当機構であるEMAによるガイドライン⁵⁰⁾は、多様なアジュヴァントに対し画一的なガイドラインを作成することの限界を指摘しつつも、臨床試験に先立って行うべき非臨床試験を推奨している。すなわち、アジュヴァント単独での毒性試験として、

- 1) 接種局所における組織障害・肉芽腫形成
 - 2) 過敏性反応・アナフィラキシー
 - 3) 発熱性試験
 - 4) 全身毒性(体内主要臓器、皮膚、免疫臓器等に対する影響を用量可変的に試験)
 - 5) 生殖機能毒性
 - 6) 遺伝毒性は合成アジュヴァントのみ
- を、また、抗原と組み合わせるワクチン剤型としての毒性試験は、通常ワクチンの毒性試験と同様になされるべきだとし、
- 1) 単回投与毒性試験
 - 2) 反復投与毒性試験、
 - 3) 安全性薬理試験(循環器系・呼吸器系などへの影響)
 - 4) 接種局所における組織障害
- を挙げている。

そして、非臨床試験のモデル選択について

EMA は、「理想的には、対象病原体の致死量感染実験が、それにふさわしい動物モデルにおいて行われるべきである。もし適切なモデルが存在しないならば、ヒトにおいて起こると予想される免疫応答に似た免疫応答を引き起こす動物種が選択されるべきである」⁵⁰⁾ とし、非臨床試験において試験系の選択に注意すべきとしている。

生物学的な類似性から、医薬品開発のための非臨床試験に非ヒト霊長類 (Non Human Primates ; NHP) を用いることが正当化される⁵¹⁾。薬物動態試験⁵²⁾・サイトカインなど小分子に対する代謝や免疫毒性⁵³⁾において NHP が種特異的に選択されるし、生殖毒性・発生における免疫毒性⁵⁴⁾は Macaque が最もヒトに類似するとして推奨される。しかし、国内外のワクチンガイドラインのすべてが「NHP における試験が必要である」と推奨するわけではなく、その多くが「最適とされる 1 動物種を用いて試験すること」を最低限として定めていることから、動物実験の倫理上特に NHP の試験使用は、厳格な正当化がなされる場合にのみ、最小頭数でなされるべきだろう。

またたとえ NHP を用いたとしても、現行のワクチン毒性試験の場合約 3 ヶ月ないし 1 年などの観察期間が標準であろう。前述の IFA 添加インフルエンザワクチンについて 3 年にわたり 35 年分の記録解析を行った Page らが、「2 次調査がなされた時はワクチン接種後わずか 16 年しかたっており、発癌性を検討するには少なすぎる癌患者数しか発生しなかった¹⁶⁾」と控えめに自賛しているとおりに、臨床における副作用の潜在性の把握には超長期における綿密な観察が必要で、特に発生頻度が著しく低い副作用については、対象集団サイズや観察期間の点から市販後の調査で初めて明らかにされるものもある^{55)及び本稿脚注参照)}。

上に紹介した Edelman は 30 年前、アジュヴァントの発癌性・自己免疫誘導を今よりも大きな問題と捉えた一方、低い頻度で発生しうるワクチン副作用に関してはむしろ寛容であるべきだという意識であったようだ。安全性意識に現代の我々とはいささかずれがあるものの、いかに非臨床試験を行っても臨床使用において新たな

副作用が発見されること、ワクチン製剤の安全性を非臨床試験が完全に担保できないことに、Edelman が真摯に向き合ったことは間違いないだろう。我々がなすべきは、ワクチンによる健康被害リスクを最小限にとどめることは当然ながら、Edelman が最後に述べた通り、たとえ健康被害が生じたとしても充分かつ迅速な補償がなされるよう、セーフティネットとして制度を一層充実させることであろう。

8. 効果のある安全なワクチンの開発を目指して

医薬品は副作用と効用とのバランスが重要であるが、なかでも予防手段であるワクチンにおいては、治療を目的とする医薬品とは異なる独自のバランスが求められる。EMA は「ワクチンが健常人を対象とする以上安全性を有効性よりも重視するムードが現在は支配的だ」とする⁵⁰⁾。Wilson は 2010 年に「先進国におけるワクチンの安全性基準はこの二、三十年でかつてなく厳格なものになったが、恐らくこれは、先進国ではワクチンによって予防できる疾患はもはや重要な疾患ではなくなり、副作用と効用のバランスなどということ自体考える意識が薄れているからかもしれない⁵⁵⁾」と評論している^{脚注)}。

我が国における予防接種に対する見解も、集団防衛・社会防衛を根拠に義務接種であったかつてのものから、現在の個人防衛の観点に重点を移している⁵⁶⁾。昭和 23 年に制定された我が国の予防接種法は、当時の混乱した社会情勢を背景に、伝染病から社会全体を強力に防衛することを目指した。事実昭和 30 年代にかけて感染症対策は進み、たとえばジフテリア発病率が最大であった昭和 10 年代後半の 10 分の 1 未満にまで下がる⁵⁷⁾など成果を挙げた。しかし種痘・3 種混合・インフルエンザ・ポリオなどのワクチンにおいて昭和 40 年前後からいわゆる種痘禍と呼ばれる予防接種事故が続出し、大きな社会問題となった。予防接種被害者救済のための訴訟が続き⁵⁸⁾、国の損害賠償責任や損失補償責任とともに、予防接種制度そのものの再検討が迫られた。

例えば、いまだに予防接種が義務とされていた平成 5 年に福岡高等裁判所が「予防接種が一定の危険性を伴うものであるにもかかわらず、

これが法をもって国民に義務付けられているのは、主として、一定割合以上の住民が予防接種を受けていれば、それが伝染病の発生及び蔓延の防止にとって大きな効果があるという、社会防衛の見地に由来するものであるということが出来る（もちろん、接種を受けた個人にとっても当該伝染病に罹患することから免れられるが、法が予定する強制接種制度は右のような社会防衛という公益を重視したものと見るべきである⁵⁹⁾」と述べたとおり、確率論的に不可避であるワクチン副作用が引き起こす、受益者個人に対する健康被害を公共のための犠牲とみるのか。しかし、「生命身体はいかに補償を伴ってもこれを公共のために用いることは出来ない⁶⁰⁾」。「接種を受ける個々の国民に、(軽度の発熱、発赤、発疹といったそれほど症状の重くない副反応はともかくとして)、生命にも関わるとような重篤な副反応が生ずることを受忍することまでを強制することができないのは当然⁵⁹⁾」であり、安全性を重視した個人防衛に予防接種のあり方が変遷したのである。

予防接種法は昭和23年制定の「罰則付き義務接種」から「罰則なし義務接種(昭和51年改正)」へ、さらに「接種は努力義務(平成6年改正)」へと変遷した。そして予防接種法の定めるワクチンについては予防接種法の定める予防接種健康被害救済給付制度が昭和51年に、任意接種ワクチンについては医薬品副作用被害救済基金(元、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現在の独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)による「医薬品副作用被害救済制度」が昭和54年にそれぞれ創設された。これらは変遷を経て、無過失補償制度として現在機能している⁶¹⁾。前者が対象とするものは現在予防接種法1類疾患に対するワクチン(ジフテリア・百日咳・ポリオ・麻疹・風疹・日本脳炎・破傷風・BCG)及び定期のインフルエンザワクチンであり、後者はそれ以外の任意接種ワクチンである。ただしこれらの無過失補償制度の改善、特に認知度⁶²⁾・補償額の充実を求める声が多い。また免責事項がないことから、補償を受けかつ損害賠償訴訟を行えるため、制度の「無過失」性に疑問を呈する意見もある。

(脚注) Wilson は先進国の安全性基準に触れた後、「途上国は、先進国における基準とはことなるワクチン安全性基準を設けようとするかもしれないが、恐らくそれは技術的にも政治的にも難しい問題である。例えば、1998年アメリカ合衆国において認可されたロタウイルスワクチンが、上市後に15人の重篤な腸重積の副作用を引起し、米国疾病予防管理センターから使用の一時中止が勧告され⁶³⁾、自主的に回収された⁶⁴⁾。その影響で、ロタウイルス感染により年50万人の小児死亡がある途上国⁶⁵⁾においては、このワクチンを使用することが出来なかった(バングラディシュ・インド・ガーナ・南アフリカにおける治験が中止された⁶⁵⁾。厳しすぎる安全基準の代償は、その特定のワクチン製剤が市場に出回らなくなるだけでなく、ワクチンがより高価になることである。なぜならこのような稀な副作用を鑑別するために、製薬会社は非常に大規模な臨床治験を行わねばならないからである。この事例からワクチン開発業者は、余りにも稀すぎて通常規模の治験では拾いきれない副作用によって、その製剤を市場から撤退せざるを得なくなるリスクを理解した」^{(55. なお「」中の文献参照(63-65)は 飯谷(石井が補った。)}と述べている。

9. 効果のある安全な予防接種の普及を目指して

生活習慣を改善することがメタボリックシンドロームの1次予防(発症予防)・2次予防(発症後の増悪予防)および3次予防(生活の質改善および合併症予防)となるように、予防の1ペニーは治療の1オンスに勝るの古諺は、充分現代性を持った金言である。感染症ワクチンは上下水道整備とともに、感染症による死亡・罹患を最も有効かつ最大の費用対効果でもって減少させる公衆衛生施策であり⁶⁶⁾、WHOは2020年へ向けた10年計画の中で、vaccination as an element of health securityとし、貧困関連疾患(HIV/AIDS、結核、マラリア)のワクチン開発、全年齢層に対するワクチンの充実を進めるとしている⁶⁷⁾。

現在我が国で推奨される予防接種では、「一般に生ワクチンは胎児への影響を考慮して前妊娠期間で接種は行わない」、「HIV感染者及びエイズ患者に対してポリオ及びBCGの予防接種を行ってはならない」とし、接種要注意者とさ

れる受益者に「心筋炎・心膜炎・川崎病・心内膜炎・リウマチ熱に罹患している者」「急性腎不全の者、急性期・増悪期の者」が含まれる⁶⁸⁾。これらの受益者に対して、その個人背景にとってよりふさわしいワクチンを投与できるよう、きめ細かい予防接種デザインが必要だと筆者らは考える。

すなわち、対象疾患の性質（ワクチン以外の予防策や、罹患時の治療法があるかどうか、その地域におけるその疾患の影響）、受益者の背景（健常人、乳幼児や高齢者、妊産婦、免疫不全状態の罹患患者など）、予防接種の目的（個人感染予防、集団免疫目的、重症化予防、感染伝播予防）の3点に着目する。例えば、妊婦を対象とした、治療法の存在する疾患の感染成立予

防を目的とする予防接種であれば、安全性が最大限優先されるべきである（あるいは、ワクチン接種を行わない選択もありえる）。一方、肺炎腫患者に対する肺炎球菌ワクチンや季節性インフルワクチン、インフルエンザウイルス強毒株感染症に対する“パンデミックワクチン”や、難民キャンプ設立時における麻疹ワクチン⁶⁹⁾の場合、妊婦対象の上記ワクチンに比べ、副作用のリスクを多少許容してでもワクチン効果を追及するという選択肢も検討すべきではないだろうか。（尤もこの場合肺炎球菌やインフルエンザの場合治療法（抗生剤や抗インフルエンザ薬）が存在するため、安全性に対する要求は難民キャンプにおける麻疹ワクチンよりも厳しくなるかもしれない。）

	対象疾患	受益者背景	目的
予防接種 デザイン	ウイルス感染症 細菌感染症 (寄生虫感染症)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 健常成人 ・ 妊産婦・授乳婦 ・ 乳幼児 ・ 高齢者 ・ アレルギー・自己免疫疾患罹患患者 ・ 免疫不全者（担癌患者・透析患者・免疫抑制剤使用者など） ・ 臓器移植患者 ・ 心肺肝腎他の基礎疾患を有する者 ・ 短期間暴露（旅行者など） ・ 高暴露（医療従事者など） 上記の組み合わせ	感染成立予防 発症予防 重症化予防 伝播予防 緊急集団予防接種 暴露後予防 ブースター接種
			誘導すべき免疫応答 細胞性免疫・液性免疫 Th1・Th2・制御性 臓器（呼吸器・腸管・生殖器・リンパ組織）・全身

- 課題1：免疫系をめぐり、メタ・ネットワークとして生体を理解
- 課題2：免疫現象をネットワークとして理解
- 課題3：抗原提示過程における免疫情報の流れを、分子生物学用語で記述
- 課題4：ワクチン・アジュヴァントの物理化学的構造の理解

	抗原	投与法	アジュヴァント
ワクチン 製剤 デザイン	弱毒化生菌 死菌・不活化全粒子 スプリット抗原 サブユニット抗原 (トキシソイド)	全身：経血流 筋肉内 皮下 皮内 舌下 経口 局所：経口 経鼻 経気管支 投与プロトコル： 用量 頻度 スケジュール	無機塩・ゲル（アルミニウムゲルなど） Oil emulsion(スクアレンなど) 微粒子（ISCOM など） 微生物由来因子（PRR リガンドなど） 人体内因子（サイトカインなど） 活性を持たない vehicle(DNA ワクチン における金粒子など) 上記の組み合わせ

図2 感染症のための予防接種デザインに基づく、ワクチン製剤デザイン

そのなかで、Edelman の言う「ワクチンの目的にそったアジュヴァントの選択」は極めて重要である。先に Th1アジュヴァントを紹介した通り、アジュヴァントの比較検討によって、どのアジュヴァントがどういった免疫応答を惹起するかといった傾向が、現在徐々に明らかになりつつある。このようなアジュヴァント効果はかならずしも普遍的なく、抗原との組合せによる影響を慎重に検討せねばならないが、将来、求める免疫応答にあわせてアジュヴァントを組合せ・選択して、ワクチン製剤をデザインできるようにするかもしれない。すなわち予防接種デザインに基づいてワクチン製剤を設計するオーダーメイド・ワクチンである。

そこではまず、公衆衛生デザインに沿って予防接種デザインが設定される。設定要素は、対象疾患・受益者背景・目的及び誘導すべき免疫応答である。予防接種デザインを満足させるべくワクチン製剤が設計されるべきだが、現状では両者の橋渡しは多くが残念ながら、いまだ Janeway の言うとおりの empiric である。橋渡し課題として筆者は図 2 の 4 点を挙げる。

参考文献

- 1) Janeway CA : Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harbor Symposia Quantitat Biol 24 : 1-13, 1984
- 2) Myrvik QN : Adjuvants. Ann NY Acad Sci 221 : 324-330, 1974
- 3) Plotkin SL, Plotkin SA : A short history of vaccination. In Vaccines : Expert Consult, 5th edition. Eds. Plotkin S, Orenstern U, Offit P. Elsevier Inc. 2008, pp. 5-16
- 4) Ott G, van Nest G : In Vaccine adjuvants and delivery systems. Singh M edit. John Wiley & Sons Inc. New Jersey, 2007, pp.2-31
- 5) Le Moignic, Pinoy : Applications to man of vaccines consisting of emulsions in fatty substances (lipo-vaccines). Comp Rend Soc Biol 79 : 352-354, 1916
- 6) Landsteiner K, Simms S : Production of heterogenetic antibodies with mixtures of the binding part of the antigen and protein. J Exp Med 38 : 127-138, 1923
- 7) Freund J, Casals J, Hosmer EP : Sensitization and antibody formation after injection of tubercle bacilli and paraffin oil. Proc Soc Exp Biol Med 37 : 509-513, 1937
- 8) Aucouturier J, Dupuis L, Deville S, Ascarateil S, Ganne V : Montanide ISA720 and 51 : a new generation of water in oil emulsions as adjuvants for human vaccines. Exp Rev Vaccine 1 : 111-118, 2002
- 9) Mckinney RW, Davenport FM : Studies on the mechanism of action of emulsified vaccines. J Immunol 86 : 91-100, 1961
- 10) Landsteiner K, Chase MW : Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. J Exp Med 711 : 237-245, 1940
- 11) Freund J : The mode of action of immunologic adjuvants. Adv Tuberc Res 7 : 130-148, 1956
- 12) Freund J : Some aspects of active immunization. Ann Rev Microbiol 1 : 291-308, 1947
- 13) Freund J, Thompson GE, Lipton MM : Aspermatogenesis, anaphylaxis, and cutaneous sensitization induced in the guinea pig by homologous testicular extract. J Exp Med 101 : 591-604, 1955
- 14) Beebe GB, Simon AH, Viviona S : Follow-up study on army personnel who received adjuvant influenza virus vaccine 1951-1953. Am J Med Sci 247 : 385-405, 1964
- 15) Hilleman MR : Critical appraisal of emulsified oil adjuvants applied to viral vaccines. Prog Med Virol 8 : 131-182, 1966
- 16) Page WF, Norman JE, Benenson AS : Long-term follow-up of army recruits immunized with Freund's incomplete adjuvanted vaccine. Vaccine Res 2 : 141-149, 1993
- 17) Preis I, Langer RS : A single-step immunization by sustained antigen release. J Immunol Methods 28 : 193-197, 1979
- 18) Papahadjopoulos D, Mayhew E, Poste G, Smith S, Vail WJ : Incorporation of lipid vesicles by mammalian cells provides a potential method for modifying cell behaviour. Nature 252 : 163-168, 1974
- 19) Lovgren K., Morein B : The requirement of lipids for the formation of immunostimulating complexes (Iscoms). Biotechnol Appl Biochem 10 : 161-172,

- 1988
- 20) Drane D, Maraskovsky E, Gibson R, Mitchell S, Barnden M, Moskwa A, Shaw D, Gervase B, Coates S, Houghton M, Bassar R : Priming of CD4+ and CD8+ T cell responses using a HCV core ISCOMATRIX™ vaccine : a phase I study in healthy volunteers. *Hum Vaccin* 5 : 151-157, 2009
 - 21) Lell B, Agnandji S, von Glasenapp I, Haertle S, Oyakhromen S, Issifou S, Vekemans J, Learch A, Lievens M, Dubois MC, Demoite MA, Carter T, Villafana T, Ballou WR, Cohen J, Kremsner PG : A randomized trial assessing the safety and immunogenicity of AS01 and AS02 adjuvanted RTS,S malaria vaccine candidates in children in Gabon. *PLoS One* 4 : e7611, 2009
 - 22) Glennly AT, Pope CG, Waddington H, Wallace U : The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. *J Pathol Bacteriol* 29 : 38-40, 1926
 - 23) White JL, Schlageter EA, Diphtheria toxoid. *JAMA* 102 : 915, 1934
 - 24) Harrison WT : Some observations on the use of alum precipitated diphtheria toxoid. *Am J Pub Health* 25 : 298-300, 1935
 - 25) Shirodkar Hutchinsn RL, Perry DL, White JL, Hem SL : Aluminum compounds used as adjuvant in vaccines *Pharm Res* 7 : 1282-1288, 1990
 - 26) Vogel F, Hem SL : Immunologic adjuvants. *In Vaccines: Expert Consult*, 5th edition. Eds. Plotkin S, Orenstern U, Offit P. Elsevier Inc. 2008, pp. 59-71
 - 27) Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA : Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 453 : 1122-1126, 2008
 - 28) Ipsen J : Immunization of adults against diphtheria and tetanus. *N Eng J Med* 251 : 459-466, 1954
 - 29) Davenport FM, Hennessy AV, Askin FB : Lack of adjuvant effect of AlPO₄ on purified influenza virus hemagglutinins in man. *J Immunol.* 100 : 1139-1140, 1968
 - 30) Claesson BA, Trollfors B, Lagergard T, Taranger J, Bryla D, Otterman G, Cramton T, Yang Y, Reimer CB, Robbins JB, Schneerson R : Clinical and immunologic responses to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b alone of conjugated to tetanus toxoid in 18-to 23-month-old children. *J Paediatr* 112 : 695-702, 1988
 - 31) Francis MJ, Fry Cm, Rowlands DJ, Bittle JL, Houghton RA, Lerner RA, Brown F : Immune response to uncoupled peptides of foot-and-mouth disease virus. *Immunology* 61 : 1-6, 1987
 - 32) White RG, Coons AH, Connolly JM : Studies on antibody production III . The alum granuloma. *J Exp Med* 102 : 73-82, 1955
 - 33) Nagel J, Svec D, Waters T, Fireman P : IgE synthesis in man. *J Immunol* 118 : 334-341, 1977
 - 34) Ramon G : Procèdes pour accroître la production des antitoxines. *Ann Inst Pasteur* 40 : 1-10, 1926
 - 35) Lewis PA., Loomis D : Allergic Irritability III . The influence of chronic infections and of trypan blue on the formation of specific antibodies. *J Exp Med* 43 : 263-272, 1926
 - 36) Johnson AG, Gaines S, Landy M : Studies on the O antigen of *Salmonella typhosa* V. Enhancement of antibody response to protein antigens by the purified lipopolysaccharide. *J Exp Med* 103 : 225-246, 1956
 - 37) Gupta RK, Relyveld EH, Lindblad EB, Bizzini B, Ben-Efraim S, Gupta CK : Adjuvants — a balance between toxicity and adjuvanticity. *Vaccine* 11 : 293-306, 1993
 - 38) Ellouz F, Adam A, Ciorbaru R, Lederer E : Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. *Biochem Biophys Res Commun* 59 : 1317-1325, 1974
 - 39) Ribi E : Beneficial modification of the endotoxin molecule. *J Biol Res Mod* 3 : 1-9, 1984
 - 40) Kwissa M, Kasturi SP, Pulendran B : The science of adjuvants. *Exp Rev Vaccines* 6 : 673-684, 2007
 - 41) Flower DR : *Bioinformatics for vaccinology*. John Wiley & Sons Ltd., West Sussex. 2008, p. 41
 - 42) Jilg W, Lorbeer B, Schmidt M, Wilske B, Zoulek G, Deinhardt F : Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 8413 : 1174-1175, 1984
 - 43) Elhay MJ, Anderson P : Immunological requirements for a subunit vaccine against tuberculosis. *Immunol Cell Biol* 75 : 595-603, 1997

- 44) Lindblad EB, Hlhay MJ, Silva R, Appelberg R, Anderson P : Adjuvant modulation of immune responses to tuberculosis subunit vaccines. *Infect Immun* 65 : 623-629, 1997
- 45) Moingeon P, Haensler J, Lindberg A : Towards the rational design of Th1 adjuvants. *Vaccine* 19 : 4363-4372, 2001
- 46) Kline JN, Krieg AM : Toll-like receptor 9 activation with CpG oligodeoxynucleotides for asthma therapy. *Drug News Perspect* 21 : 434-439, 2008
- 47) Jones WR, Bradley J, Judd SJ, Denholm EH, Ing RM, Mueller UW, Powell J, Griffin PD, Stevens VC : Phase I clinical trial of a World Health Organisation birth control vaccine. *Lancet* 8598 : 1295-1298, 1988
- 48) Alving CR : Lipopolysaccharide, lipid A, and liposomes containing lipid A as immunologic adjuvants. *Immunobiol* 187 : 430-446, 1993
- 49) Edelman R : Vaccine Adjuvants. *Rev Inf Dis* 2 : 370-383, 1980
- 50) The European Medicines Agency : Guideline on adjuvants in vaccines for human use, 2005
- 51) Grote-Wessels S, Frings W, Smith CA, Weibauer GF : Immunotoxicity testing in nonhuman primates. *Methods Mol Biol* 598 : 341-359, 2010
- 52) Cavagnaro JA : Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 1 : 469-475, 2002
- 53) Thomas PT : Nonclinical evaluation of therapeutic cytokines : immunotoxicologic issues. *Toxicology* 174 : 27-35, 2002
- 54) Chellman GJ, Bussiere JL, Makori N, Martin PL, Ooshima Y, Weinbauer GF : Developmental and reproductive toxicology studies in non-human primates. *Birth Defects Research (Part B)* 86 : 446-462, 2009
- 55) Wilson P : Giving developing countries the best shot : An overview of vaccine access and R&D. Campaign for Access to Essential Medicines, *Medecins sans Frontieres*. 2010, p.16
- 56) 大隈義和 : 予防接種禍補償をめぐる憲法問題, *法政研究* 63 : 735-758, 1997
- 57) 和気正芳 : 1948年ジフテリア禍事件の原因論, *社会医学研究* 23 : 19-24, 2005
- 58) 植木 哲 : 医療の法律学 第3版, 有斐閣, 東京 2007, pp.269-289
- 59) 福岡高等裁判所平成5年8月10日判決, *判例時報* 1471 : 31-75, 1993
- 60) 東京高等裁判所平成4年12月18日判決, *判例時報* 1445 : 3-131, 1993
- 61) 神谷 齊 : 予防接種後健康被害救済制度, *母子保健情報* 59 : 17-21, 2009
- 62) 厚生労働省 : 医薬品副作用被害救済制度の周知について, *報道発表資料*, 2009年10月
- 63) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Intussusception among recipients of rotavirus vaccine — United States, 1998-1999. *MMWR* 48 : 577-81, 1999
- 64) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR* 48 : 1007, 1999
- 65) Dennehy PH : Rotavirus vaccines : an overview. *Clin Microbiol Rev* 21 : 198-208, 2008
- 66) World Health Organization, the initiative for vaccine research : Strategic plan 2010-2020. 2010
- 67) World Health Organization : State of the world's vaccines and immunization, Third edition. 2009, pp. 141
- 68) 予防接種ガイドライン等検討委員会 : 予防接種ガイドライン2010年度版, 財団法人予防接種リサーチセンター, 東京, 2010, p.27および pp.57-58
- 69) Medecins sans Frontieres, Clinical Guideline 7th Revised edition, Paris, 2007, pp.308

はじめに

Introduction



神谷 齊

Hitoshi KAMIYA

国立病院機構三重病院名誉院長

わが国は水痘ワクチン開発以来、途中 A 型肝炎ワクチンの開発があっただけで、約 20 年にわたって新しいワクチンの開発がほとんどない氷河期をすごしてきた。2008 年に至って鳥インフルエンザ (H5N1) の流行の脅威がもち上がり、急遽パンデミックを想定したワクチン開発がはじまった。やっと国産ワクチンのめどが立った時点で、今度はアメリカ、メキシコに端を発した新型インフルエンザ H1N1pdm の流行が起こり、防疫とワクチン対策に振り回された。わが国では従来の季節性インフルエンザワクチンをつくりながら、新型インフルエンザに対するワクチン開発をせざるをえない状況に追い込まれた。本特集では、まずこの間の事情をエキスパートに整理していただくことにした。このことがきっかけになって国民のワクチンに対する関心、予防対策の必要性がいままでに高く高まってきていることは喜ばしい。

今回の事象以前からわが国では、世界に比較して導入が遅れていて欧米に 20 年間も取り残されていたヘモフィルスインフルエンザ b 型菌 (Hib) ワクチン、10 年遅れた肺炎球菌結合型ワクチン (PCV)、ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンなどがあいついで導入された。臨床的な話はあちこちの雑誌にも出ているので、本特集では基礎的な開発の立場の方から、わが国への導入の苦労も含めてご紹介いただくことにした。さらに、従来使ってきた日本脳炎ワクチンが Vero 細胞由来ワクチンに変更になり、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンの複数回接種がやっと導入されることになったので、その応用について解説をお願いした。

さて、21 世紀のワクチンの話題はアジュバントであろう。最近の新しいワクチンのなかでその必要性和安全性について、これからの方向性を含めて書いていただいた。今後へ向けてのメッセージとして楽しんでいただきたい。御多忙のなか、ご執筆いただいた先生方に深謝いたします。

ワクチンアジュバントの必要性和安全性

The necessity and safety of vaccine adjuvant



小山正平(写真) 石井 健

Shohei KOYAMA^{1,2} and Ken ISHII^{3,4}

東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野¹, Dana Farber 癌研究所 Medical Oncology²,
医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクト³, 大阪大学免疫学フロンティア研究センターワクチン学⁴

◎近年の鳥型・豚型のインフルエンザの出現に伴い、従来型の不活化ワクチンの効果に対する懸念から、効果を増強させる目的で使用されるワクチンアジュバントの必要性が議論されるようになった。ワクチンアジュバントに関して、これまでその詳細な作用機序は明らかではなく、それゆえ安全性に関しても作用機序に基づく推測などはほとんどされてこなかった。しかし、この約 10 年間の自然免疫システムの解明に伴い、一部のアジュバントの作用の本質が明らかになるとともに、その必要性や安全性の推測もある程度可能になってきた。



Key word : ワクチンアジュバント, 自然免疫, 獲得免疫

アジュバントという言葉は、“増強する”などの意味を有するラテン語の“*adjuvare*”が語源とされ、癌化学療法領域に限らず、以前よりワクチンの分野で使用されてきた。これまでに数多くのワクチンアジュバントが開発されてきたが、近年の自然免疫学の進歩に伴い、その多くが自然免疫受容体(pattern recognition receptors: PRRs)によって認識され、それに伴い抗体産生や T 細胞の活性化などに代表される獲得免疫を効果的に誘導しうることが示されてきた¹⁻³⁾。

感染症の予防に用いられるワクチンは、標的となる病原微生物に対してあらかじめメモリー細胞を準備しておき実際の感染に備えることが目的であり、どれぐらい強力にメモリーを誘導しておくべきかについては、病原微生物側の要因(罹患率、罹患した場合の重症度、伝染性など)や宿主側の要因(年齢、基礎疾患、顕性および不顕性感染・ワクチン接種の既往など)によって大きく左右される。さらに、ワクチン投与の際アジュバント併用が必要かどうかは宿主要因に大きく影響される。とくにこのような宿主要因による問題を解決するため

には、病原微生物の感染あるいはワクチン・ワクチンアジュバントの投与に際して、宿主において自然免疫および獲得免疫がどのように誘導されるのか詳細を知ることが必須である。

本稿ではインフルエンザ A 型ウイルス H1N1 を例に、宿主の免疫状態に応じたアジュバントの必要性に関する最近の知見を示すとともに、アジュバントの安全性に対する今後の対策について概説する。

インフルエンザ H1N1 ウイルスおよび ワクチンの免疫原性にかかわる宿主因子

おもな自然免疫受容体 PRRs として、Toll-like receptors (TLRs), Retinoic acid-inducible gene-1 (RIG-I)-like receptors (RLRs), Nucleotide binding oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs) が知られているが、なかでもインフルエンザウイルスの認識には TLR7・RIG-I・NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NALP3) の 3 種類の PRRs がかわることが明らかになった⁴⁾(図 1)。インフルエンザワクチンとして実際に

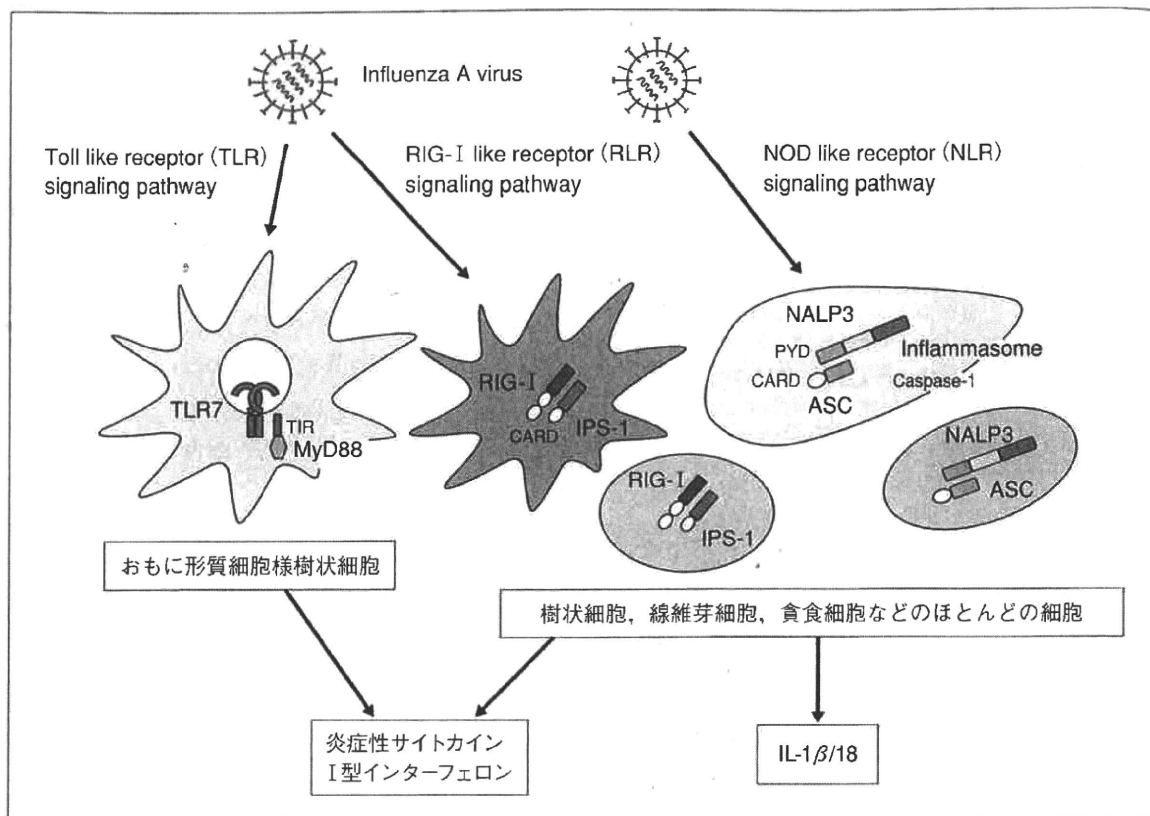


図 1 インフルエンザウイルスの認識にかかわる自然免疫シグナル経路

使用可能なものとして、弱毒化生ワクチン(live attenuated influenza vaccine : LAIV), 不活化全粒子ワクチン(whole virus vaccine : WV), 不活化スプリットワクチン(split vaccine : SV)があるが、実際に日本で使用されているのは不活化 SV のみで、LAIV はアメリカのみで認可されている(不活化 WV が現在認可されている国はないが、H5N1 に対するプレパンデミックワクチンの候補として注目されている)。

著者らはインフルエンザ H1N1 ウイルスおよびワクチンの免疫原性にかかわる宿主因子を検討するため、これら 3 種類の自然免疫シグナル経路〔TLR7, IFN- β promoter stimulator-1(IPS-1): RIG-I のアダプター, Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain(ASC): NALP3 依存性の inflammasome に含まれるアダプター)を欠損したマウスを用いて、3 種類のインフルエンザワクチンの免疫原性を比較検討した⁵⁾。その結果、生ウイルス(LAIV に相当)がこれら 3 種類の経路を刺激するのに対して、不活化 WV は TLR7 のみを活性化し、毎年季節性

ワクチンとして使用されている不活化 SV にはいずれの PRRs も活性化する作用はなかった。さらに、この結果を反映するように、H1N1 に対する獲得免疫(抗体産生や CD4⁺T 細胞の活性=防御免疫)は、不活化 SV を投与したマウスではほとんど誘導されなかった(図 2)。

以上の結果から、①有効な獲得(防御)免疫の誘導には自然免疫応答の誘導が必須であること、②不活化 WV は SV と比較して TLR7 を刺激する作用があったことから、WV に残存しているインフルエンザウイルスのゲノム一本鎖 RNA がアジュバントとして自然免疫を刺激していることがわかった。さらに詳細な検討から、不活化 WV の免疫原性には形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells : pDCs)の活性化、およびそれに伴う I 型インターフェロン(IFN)の産生が必須であることもわかった⁵⁾。

しかし、ヒトでは不活化 SV がまったく効かないということではなく、毎年の季節性ワクチンとして不活化 SV を用いても通常獲得免疫が誘導できる。ではマウスの場合と異なり、ヒトではインフ

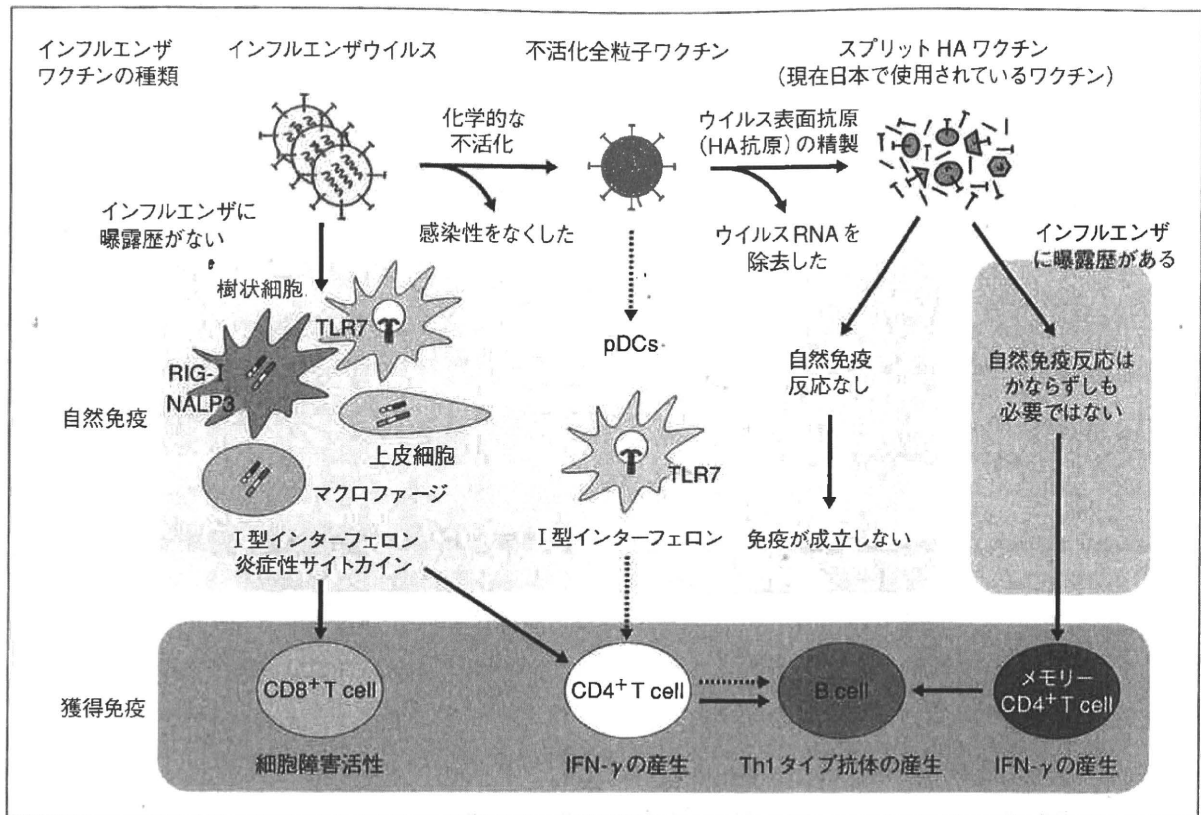


図2 インフルエンザワクチンによる自然免疫・獲得免疫の誘導

ルエンザワクチンとして自然免疫の活性化は本当に必要ないのであろうか。その答えを導くために、著者らは、不活化WVの効果発現に必須となるpDCsを除去する抗体をマウスに投与して検討した。その結果、マウスにはじめてワクチンを投与する際にpDCsを除去しておくともWVでも獲得免疫を誘導できなくなるのに対して、1回免疫を受けたマウスでは2回目のワクチン投与の際にpDCsが除去されていてもまったく感染防御は障害されなかった。さらに、成人ヒトの末梢血を不活化SVで刺激した場合は、獲得免疫誘導の指標とされるインターフェロンガンマ(IFN- γ)は十分に検出された。

以上より、①これまでにインフルエンザに曝露されたことのないnaive hostではやはり自然免疫の活性化が必須であり、なかでもpDCsの活性化とI型IFNの産生が非常に重要であること、②不活化SVの効果はマウスとヒトでは大きく異なる理由のひとつは、インフルエンザウイルスあるいはワクチンの曝露歴の有無であることがわかった⁵⁾。

アジュバントの必要性に関する考え方

—H1N1ワクチンの場合

前述のとおり、以前にインフルエンザウイルスまたはワクチンに曝露された経験が、現在使用されている不活化SVの有効性に大きく影響を与えることが示唆された(後述するが、これは同じウイルス株に限らないことが最近わかった)。このことは、とくに小児の領域で現行のワクチンの効果が不十分であるという事実を裏づけるものである⁶⁾。経験的には当たり前のことではあるが、免疫記憶が確立されていない場合には強い刺激が必要になる。ここがワクチンアジュバントのねらいどころとなる。実際に、アメリカでは2~49歳の健常人に限定してLAIVを経鼻投与し(LAIVはもちろん不活化WVよりも免疫原性が高い)、SVと比較して高い効果を得ている。日本に限らず生ワクチンの使用に関しては消極的な考え方も多く(とくに安全性の観点から)、現時点ではLAIVの承認はアメリカに限定されているが、現行どおり小児に対する不活化SVの2回打ちを続けるだけでなく、安全なアジュバントの併用も検討する必要がある

表 1 ワクチンアジュバント

合成のアジュバント	作用する自然免疫受容体とアダプター因子	自然免疫受容体のグループ
Monophosphoryl Lipid A* Aluminium based salts* Emulsion (e. g. MF59*)	TLR2, TLR4/MyD88* NALP3/ASC* ?	TLRs* NLRs* ?
Pam3Cys-SK4 MALP2 Chitosan Saponins (e. g. QS-21) Bacterial toxoids (e. g. CT, LT) Imiquimod, Resiquimod CpG-ODN Poly I : C	TLR1/2/MyD88 TLR2/6/MyD88 NALP3/ASC NALP3/ASC ? TLR7, TLR8/MyD88 TLR9/MyD88 TLR3/TRIF, MDA5/IPS-1	TLRs TLRs NLRs NLRs ? TLRs TLRs TLRs, RLRs

* : ヒトで認可されているアジュバント。

かもしれない。

曝露された経験という意味では、最近騒がれている鳥型・豚型インフルエンザに関してもよく考える必要がある。はたしてこれらの場合は小児における曝露経験なしと本当に同じように扱うべきなのか。2009年の豚型H1N1のパンデミックの際は、超高齢者には過去の曝露によって交差反応できる抗体が残存していることや⁷⁾、過去の季節性インフルエンザワクチンでは豚型のH1N1に効果がない⁸⁾ということが話題になったが、ふたを開ければ罹患者のほとんどが30歳未満の若者であった⁹⁾。さらに、豚型H1N1の場合でも季節性と同じ不活化SVの1回投与で十分効果が発揮されることも、その後明らかとなった。つまり抗原性が大きく変化したウイルスが出現した場合、自然免疫を誘導できるアジュバントを加える必要があるかどうかについては(今回の豚型H1N1に対しては必要なかったが)、依然として正確な根拠が示せないが、最近の多くの成果が示すところによれば、成人ヒトのように何らかの形でこれまでに繰り返しの曝露を経験をしている population に関しては、これまで考えられていた以上にさまざまな株のウイルスと交差反応できること^{5,10,11)}、実際の感染では抗体だけでなくCD8⁺T細胞も防御において重要な役割を果たしていること¹²⁾などがわかった。しかし、鳥型H5N1に関しては(実際にパンデミックを起こしうるのかも含めて)依然として不明な点も多く、罹患した際の重症度を考慮すればアジュバントの必要性も十分あるかもしれない。

アジュバントの安全性に関する考え方

—H1N1ワクチンの場合

安全性は、アジュバントが抱えるもつとも大きな問題である。もともと免疫原性を高めるために使用するものであるため、副作用が大きいくらいのほうがよく効くというのが正しい発想であるが、それではなかなかヒトへの応用が難しい。ワクチンアジュバントとして動物実験レベルで効果が確認されているものを表1に示すが、実際に現在ヒトで承認されているワクチンアジュバントはalum, MPLA, MF59の3種類だけである。

では、安全かつ効果的なアジュバントを開発するにはどのようなアプローチが必要であろうか。そのもつとも大きなヒントがドラッグデリバリーシステム(drug delivery system : DDS)に関する研究の進歩である⁴⁾。前述のとおり、不活化インフルエンザワクチンの効果の鍵を握る細胞がpDCsであり、液性因子がI型IFNであることを示した。つまりアジュバントを投与したとき、なるべく選択的に標的となる組織や細胞へ達し(このとき抗原も近くにいる必要があるが)、少量でも大きな効果が得られるようになれば、効果を維持しながら安全性を高めることが可能になる。アジュバントのDDSに関する研究の進歩はめまぐるしく、たとえば粒子径による選択性の改善(ナノビーズ, リポソームなど)や疑似ウイルスの作成(virus like particles)などが注目されている。しかし、もつとも重要なことは、ワクチンを投与した際に獲得免疫の形成に必須となる自然免疫シグナル経路、中心的な役割を果たす細胞・サイトカイン・ケモカイ