

クチンの分野でも非常に重要になってきている。この点に関して北海道大学の瀬谷司氏に執筆をお願いした。

これまでアジュバントの開発研究に特化した学会は存在しなかったが、平成22年度から医薬基盤研究所を主体としてアカデミア、ワクチン関連製薬企業の専門家をメンバーとする「次世代アジュバント研究会」を発足させた。また、アジュバント開発研究に特化した専門書も非常にまれであり、その発行が切望されていたことから今回の本がアジュバント開発研究者、またその関連の基礎研究者や審査行政に関わる方々においても有益であることを切に願うばかりである。この本の制作に対し主体的な役割を担ってくださったシーエムシー出版の初田氏、いろいろなプロセスで多大な貢献をしてくださった医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクトのメンバーの皆様、特に秘書の鎌田真由氏に感謝の意を伝えたい。

2011年8月

⑧ 医薬基盤研究所
石井 健，山西弘一

執筆者一覧 (執筆順)

- 石井 健 (独)医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト プロジェクトリーダー；大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 主任研究者
- 青枝 大貴 (独)医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト 主任研究員；大阪大学 微生物病研究所 免疫学フロンティア研究センター ワクチン学助教
- 小檜山 康司 (独)医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト プロジェクト研究員
- 鉄谷 耕平 (独)医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト プロジェクト研究員
- 審良 静男 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 教授；IFReC拠点長
- 山西 弘一 (独)医薬基盤研究所 理事長, 所長
- 吉田 裕樹 佐賀大学 医学部 分子生命科学講座 教授
- 原 博満 佐賀大学 医学部 分子生命科学講座 准教授
- 安田 好文 兵庫医科大学 免疫学・医動物学 助教
- 中西 憲司 兵庫医科大学 免疫学・医動物学
- 竹内 理 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター／微生物病研究所 自然免疫学 准教授
- 荒木 幸一 Emory Vaccine Center, Emory University School of Medicine Assistant Professor
- 黒田 悦史 産業医科大学 医学部 免疫学寄生虫学 講師
- 小山 正平 東北大学 医学系研究科 呼吸器病態学分野；Dana-Farber 癌研究所 Medical Oncology 分野 Research Fellow
- 藤本 ゆかり 大阪大学 大学院理学研究科 准教授
- 深瀬 浩一 大阪大学 大学院理学研究科 教授
- 新川 武 琉球大学 熱帯生物圏研究センター 熱帯感染生物学部門 分子感染防御学分野 准教授
- 宮田 健 琉球大学 熱帯生物圏研究センター 熱帯感染生物学部門 分子感染防御学分野
- 柳 義和 (株)MBR 代表取締役
- 豊永 憲司 九州大学 生体防御医学研究所
- 山崎 晶 九州大学 生体防御医学研究所 教授
- 下里 剛士 信州大学 ファイバーナノテク国際若手研究者育成拠点 特任助教
- 北澤 春樹 東北大学 大学院農学研究科 准教授
- Cevayir Goban Laboratory of Malaria Immunology, Immunology Frontier Research Center, World Premier Institute for Immunology, Osaka University

- Keiichi Ohata** Laboratory of Malaria Immunology, Immunology Frontier Research Center, World Premier Institute for Immunology, Osaka University ; ZENOAQ, Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.
- Yoshikatsu Igari** ZENOAQ, Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.
- Masahiro Kato** ZENOAQ, Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.
- Toshihiro Tsukui** ZENOAQ, Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.
- 望月 慎一** 北九州市立大学 国際環境工学部 特任講師
- 櫻井 和朗** 北九州市立大学 国際環境工学部 教授
- 岩田 晃** (株)日本生物科学研究所 研究1部 部長
- 前山 順一** 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 主任研究官
- 山本 三郎** 日本BCG研究所 中央研究所 所長
- 改正 恒康** 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学 教授
- 西川 元也** 京都大学 大学院薬学研究科 病態情報薬学分野 准教授
- 高倉 喜信** 京都大学 大学院薬学研究科 病態情報薬学分野 教授
- 角田 慎一** 髄医薬基盤研究所 バイオ創薬プロジェクト プロジェクトリーダー
- 堤 康央** 大阪大学 大学院薬学研究科 毒性学分野 教授
- 吉開 泰信** 九州大学 生体防御医学研究所 感染制御学分野 教授
- 内田 哲也** 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 主任研究官
- 赤木 隆美** 大阪大学 大学院工学研究科 応用化学専攻 特任助教
- 明石 満** 大阪大学 大学院工学研究科 応用化学専攻 教授
- 長谷川 秀樹** 国立感染症研究所 感染病理部
- 植松 智** 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学 特任准教授, 微生物病研究所 自然免疫学分野
- 佐々木 津** ファイザー(株) メディカルアフェアーズ統括部 ワクチン領域部 部長; 横浜市立大学 医学部 微生物学 客員教授
- Nathalie Garçon** Vice President, Head, Global Centre for Adjuvants and Delivery Systems, GlaxoSmithKline Biologicals
- 瀬谷 司** 北海道大学 医学部 免疫学分野 教授
- 佐藤 治子** 北海道大学 医学部 免疫学分野 特任助教
- 志馬 寛明** 北海道大学 医学部 免疫学分野 助教
- 松本 美佐子** 北海道大学 医学部 免疫学分野 准教授

目 次

第1章 アジュバント総論

1	アジュバントの開発研究の現状と未来； 審査行政や社会とのかかわりも含めて ……石井 健，青枝大貴，小檜山康司， 鉄谷耕平，審良静男，山西弘一…	1	社会への波及効果 …………… 9
1.1	アジュバントとは ……………	1	1.11.1 アジュバント開発のための安全 性規制 …………… 9
1.2	アジュバントの可能性 ……………	2	1.11.2 アジュバント単独での安全性試 験 …………… 10
1.3	アジュバントの危険性 ……………	2	1.12 まとめ …………… 11
1.4	アジュバントの安全性確保 ……………	3	2 アジュバントの歴史 ……………
1.5	アジュバント開発研究の新展開： 自然免疫研究からのアプローチ …	4	……………鉄谷耕平，石井 健… 12
1.6	アジュバントの具体例 ……………	5	2.1 はじめに …………… 12
1.7	代表的なアジュバント ……………	6	2.2 アジュバントの誕生 …………… 13
1.8	自然免疫受容体によって認識される アジュバント ……………	7	2.3 Oil emulsion アジュバント …………… 13
1.9	自然免疫受容体リガンド以外（？） のアジュバント ……………	8	2.4 アルミニウム塩アジュバント …… 16
1.10	ドラッグデリバリーに着目したアジ ュバント ……………	9	2.5 微生物由来のアジュバントと，自然 免疫系の関与 …………… 17
1.11	アジュバント開発研究の今後の展開 とワクチン審査行政および医学教育，		2.6 ワクチンデリバリーシステムとして のアジュバント …………… 18
			2.7 混合アジュバント …………… 19
			2.8 非感染症ワクチンへの応用 …… 20
			2.9 おわりに …………… 21

第2章 アジュバントの免疫

1	アジュバントのシグナル伝達研究の新 機軸 ……………吉田裕樹，原 博満…	24	1.3 ITAM関連受容体による異物認識と M-CBM複合体の役割 …………… 26
1.1	はじめに ……………	24	1.4 無菌刺激とNLRP3インフラマゾー ムによるIL-1 β の活性化 …………… 28
1.2	ITAM関連受容体とCBM複合体 ……………	24	1.5 シグナルクロストーク …………… 30

1.6 おわりに	30	3.2 自然免疫の受容体システムとそのシグナル伝達：TLRを中心として	41
2 Th2アジュバントの作用機序と臨床応用		3.3 TLRシグナル抑制因子とその機能	41
.....安田好文, 中西憲司	32	3.4 mRNA安定性調節とワクチンへの応用可能性	43
2.1 はじめに	32	3.5 おわりに	43
2.2 アジュバントについて	32	4 記憶CD8 T細胞の機能と分化メカニズム—新規アジュバント開発を目指して	
2.3 T細胞の分化	33荒木幸一	45
2.4 アラムと尿酸	34	4.1 はじめに	45
2.5 その他のTh2アジュバント	36	4.2 記憶CD8 T細胞の特徴	45
2.6 TSLP(Thymic stromal lymphopoietin)	37	4.3 記憶CD8 T細胞への分化	48
2.7 Th2アジュバントの臨床応用	38	4.4 記憶CD8 T細胞と新規アジュバント開発	50
2.8 おわりに	38		
3 免疫反応抑制因子とそのワクチン開発応用への可能性			
.....竹内 理	40		
3.1 はじめに	40		

第3章 アジュバント各論

1 アラムアジュバントをふくむ粒子状物質の新規免疫学的メカニズム		【ウイルス】	
.....黒田悦史	53	2.1 インフルエンザウイルスの内因性アジュバント	
1.1 はじめに	53小山正平, 青枝大貴	60
1.2 粒子のサイズとアジュバント活性	53	2.1.1 はじめに	60
1.3 アジュバント活性を持つ粒子状物質	54	2.1.2 インフルエンザウイルス感染時に誘導される宿主自然免疫応答	60
1.4 粒子状物質による自然免疫活性化のメカニズム	54	2.1.3 インフルエンザウイルス及びワクチンに含まれる内因性アジュバント	62
1.5 粒子状物質により引き起こされるシグナル伝達	56	2.1.4 ワクチン開発における内因性アジュバントの意義	63
1.6 その他のメカニズム	58	2.1.5 おわりに	65
1.7 おわりに	59	【細菌】	
2 微生物由来のアジュバント	60	2.2 アジュバントとしての細菌表層成分	

分子：リポ多糖／リピドA, ペプチ ドグリカン, リポペプチド ……	
……………藤本ゆかり, 深瀬浩一 …	66
2.2.1 はじめに ……	66
2.2.2 リポ多糖とリピドA ……	66
2.2.3 ペプチドグリカン ……	68
2.2.4 リポタンパク質／リポペプチド ……………	70
2.2.5 化学合成によるアジュバント と抗原による人工ワクチン …	72
2.2.6 おわりに ……	72
2.3 細菌由来タンパク質成分を利用した アジュバント開発の新展開 ……	
……………新川 武, 宮田 健 …	74
2.3.1 はじめに ……	74
2.3.2 コレラ毒素 (CT) とそのB鎖タ ンパク質 (CTB) を活用したマ ラリアワクチン ……	75
2.3.3 コレラ毒素A鎖タンパク質 (CTA) を活用した免疫賦活物 質 ……	80
2.3.4 細菌由来のタンパク質を利用し た新しいデリバリーシステム： 三部構成免疫賦活システム (TIPS) の開発 ……	81
2.3.5 おわりに ……	84
2.4 BCG-CWS (SMP-105)：現状と今 後の展開 ……柳 義和 …	88
2.4.1 はじめに ……	88
2.4.2 SMP-105 (BCG-CWS) の製 造 ……	88
2.4.3 SMP-105 (BCG-CWS) の製 剤 ……	89
2.4.4 SMP-105 (BCG-CWS) の薬 理学的特性・作用機序 ……	89
2.4.5 SMP-105 (BCG-CWS) に関 する研究の課題と今後の展開 ……………	90
2.4.6 おわりに ……	92
2.5 Cタイプレクチンを介する結核菌ア ジュバント作用機序 ……	
……………豊永憲司, 山崎 晶 …	94
2.5.1 はじめに ……	94
2.5.2 Mincleによる結核菌の認識 …	95
2.5.3 Mincleを介したTDMに対する 免疫応答 ……	96
2.5.4 おわりに ……	97
2.6 プロバイオティック乳酸菌を利用し た経口ワクチン・アジュバント研究 の新展開 …下里剛士, 北澤春樹 …	100
2.6.1 プロバイオティクス (Probiotics) ……	100
2.6.2 乳酸菌由来アジュバント成分 ……………	101
2.6.3 乳酸菌アジュバント・ワクチン 開発の最前線 ……	103
【原虫】	
2.7 NOVEL ADJUVANT: A NANOCRYSTAL FROM MALARIA PARASITES ……	
Cevayir Coban, Keiichi Ohata, Yoshikatsu Igari, Masahiro Kato, Toshihiro Tsukui ……	107
2.7.1 Introduction ……	107
2.7.2 What is hemozoin ? ……	107
2.7.3 Structure of hemozoin and its analog β -hematin (synthetic hemozoin) ……	108
2.7.4 Hemozoin and the immune system ……	109

2.7.5 Adjuvant properties of hemozoin	109	ントとしての作用機構	138
2.7.6 Conclusions	112	4.1.7 副反応	139
2.7.7 Acknowledgments	112	4.1.8 まとめ	140
【真菌, 他】		4.2 樹状細胞サブセット機能を制御する分子基盤	改正恒康 143
2.8 βグルカンを利用した次世代型アジュバント開発研究の新展開	望月慎一, 櫻井和朗 116	4.2.1 はじめに	143
2.8.1 はじめに	116	4.2.2 核酸を認識するTLRと自己免疫	143
2.8.2 シゾフィラン (SPG)/核酸複合体	116	4.2.3 形質細胞様樹状細胞とTLR7, TLR9	144
2.8.3 SPG及びCpG-DNA/SPG複合体の抗原提示細胞特異性	118	4.2.4 形質細胞様樹状細胞におけるTLR7, TLR9のシグナル伝達機構	145
2.8.4 CpG-DNA/SPGによる細胞応答	120	4.2.5 クロスプレゼンテーション能を有する樹状細胞サブセット	146
2.8.5 おわりに	121	4.2.6 CD8陽性cDC優位に発現するケモカイン受容体	147
3 オイルエマルジョン	岩田 晃 124	4.2.7 おわりに	149
3.1 はじめに	124	4.3 CpG DNAの立体化によるアジュバント効果の増強	西川元也, 高倉喜信 151
3.2 フロインド完全アジュバント	124	4.3.1 はじめに	151
3.3 オイルエマルジョン	124	4.3.2 多足型DNAの開発	152
3.4 オイルエマルジョンのアジュバント効果	126	4.3.3 多足型DNAの連結によるDNAデンドリマー化	154
3.5 MF59アジュバントの安全性	129	4.3.4 DNAハイドロゲルを基盤とする化学・免疫療法システムの開発	155
3.6 オイルエマルジョンの将来展望	130	4.3.5 おわりに	157
4 核酸アジュバント	132	5 宿主因子によるアジュバント	158
4.1 CpG-DNAの粘膜アジュバント効果	前山順一, 山本三郎 132	5.1 アジュバントとしてのサイトカインおよびその機能性変異体	角田慎一, 堤 康央 158
4.1.1 はじめに	132	5.1.1 はじめに	158
4.1.2 感染症対策とワクチン	132	5.1.2 粘膜ワクチン	158
4.1.3 BCGに対するモルモットの遅延型過敏反応 (DTH)	134		
4.1.4 DT特異的抗体応答に関するCpG-DNAの効果	135		
4.1.5 CpG配列以外の作用	138		
4.1.6 CpG-DNAのワクチンアジュバ			

5.1.3	アジュバントとしてのTNF- α とその機能向上技術	159	6.1.5	N ⁷ -CARD-PTDにおけるアジュ バント効果	175
5.1.4	活性増強型TNF変異体の粘膜 アジュバントへの応用	160	6.1.6	まとめ	176
5.1.5	抗ウイルスワクチン用粘膜アジュ バントとしてのTNF変異体	161	6.2	Drug Delivery Systemとしてのリポ ソーム類	内田哲也 180
5.1.6	おわりに	161	6.2.1	リポソーム結合抗原はIgE抗体 産生を誘導しない	180
5.2	IL-15による記憶免疫活性化—アジュ バントとしてのIL-15への期待—	吉開泰信 164	6.2.2	細胞性免疫を誘導するリポソ ーム結合抗原	181
5.2.1	はじめに	164	6.2.3	細胞性免疫誘導型インフルエン ザワクチンの開発	181
5.2.2	IL-15/IL-15Rの概要	164	6.2.4	CTL誘導型リポソームワクチン の臨床応用可能性	184
5.2.3	IL-15の記憶細胞免疫活性化に おける役割	165	6.3	ナノ粒子を応用したアジュバント開 発研究の新展開	赤木隆美, 明石 満 186
5.2.4	IL-15アジュバントとしての応 用	168	6.3.1	はじめに	186
5.2.5	おわりに	169	6.3.2	ワクチンキャリアとしてのナノ 粒子	186
6	アジュバントのかたち	172	6.3.3	ナノ粒子による抗原デリバリー	187
6.1	新規細胞透過性シグナルポリペプチ ドを利用したアジュバント開発	小檜山康司, 石井 健 172	6.3.4	ナノ粒子による抗原の細胞内動 態制御	188
6.1.1	はじめに	172	6.3.5	ナノ粒子による樹状細胞の活性 化	190
6.1.2	Protein transduction domainの 発見とメカニズム	172	6.3.6	ナノ粒子ワクチンによる免疫誘 導	190
6.1.3	新規自然免疫活性化分子のメカ ニズム	174	6.3.7	おわりに	191
6.1.4	N ⁷ -CARD-PTDの自然免疫活 性化能	174			

第4章 粘膜アジュバント

1	経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチン アジュバントの開発	長谷川秀樹 193	1.2	インフルエンザウイルス	194
1.1	はじめに	193	1.3	ウイルス感染とアジュバント作用	194

1.4 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンとアジュバント	195	2.4 CD11c ^{hi} CD11b ^{hi} DCによるヘルパー-T細胞 (Th) 応答	203
2 小腸粘膜固有層における自然免疫活性化機構とアジュバント開発	植松 智	200	2.5 CD11c ^{hi} CD11b ^{hi} DCによるTLR5依存的なIgA誘導
2.1 はじめに	200	2.6 ワクチンターゲットとしてのCD11c ^{hi} CD11b ^{hi} DC	204
2.2 粘膜固有層に存在する抗原提示細胞群	200	2.7 まとめ	204
2.3 TLR5と腸管免疫	202		

第5章 アジュバントの臨床

1 感染症	207	1.2.3 Proof of conceptが示されたアジュバント・システムの開発：マラリア用候補ワクチンを例に	222
1.1 肺炎球菌結合型ワクチンの実績と今後の展望—キャリアタンパクを利用した抗原修飾—	佐々木 津	207	1.2.4 アジュバント・システムの作用機序：AS04およびAS03を例に
1.1.1 はじめに	207	1.2.5 既承認ワクチンに使用されているアジュバント・システムAS04	225
1.1.2 肺炎球菌に対する防御抗体	208	1.2.6 既承認ワクチンで使用されているアジュバント・システムAS03	227
1.1.3 結合型ワクチン(conjugate vaccine) とは	208	1.2.7 プレパデミック (H5N1) およびパンデミック (H1N1) インフルエンザワクチン	228
1.1.4 肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる血清型 (価数：valency)	211	1.2.8 感染症予防を越えたアジュバント・システムの応用：抗原特異的がんの免疫治療薬	229
1.1.5 PCV7の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) に対する効果	214	1.2.9 アジュバント・システム添加ワクチンの安全性：AS04およびAS03添加既承認ワクチンを例に	229
1.1.6 PCV7の中耳炎・肺炎に対する効果	215		
1.1.7 成人向け13価結合型ワクチンとCAPITA trial	216		
1.2 グラクソ・スミスクライン社によるアジュバント・システムの開発	Nathalie Garçon	220	
1.2.1 はじめに	220		
1.2.2 アジュバント・システム	221		

1. 2. 10 おわりに	231	化	240
2 抗がん免疫アジュバントの開発と現状		2. 2. 3 IPS-1依存性成熟化	241
.....瀬谷 司, 佐藤治子,		2. 3 腫瘍浸潤マクロファージのPRR応答	
志馬寛明, 松本美佐子	238	特性	242
2. 1 はじめに	238	2. 4 がんと微小環境の問題	244
2. 2 PRR 経路と樹状細胞成熟化	239	2. 5 ペプチド・アジュバント療法への道	
2. 2. 1 MyD88 依存性成熟化	239	程	244
2. 2. 2 TICAM-1 (TRIF) 依存性成熟		2. 6 おわりに	246

自然免疫と次世代ワクチン開発

独立行政法人医薬基盤研究所・アジュバント開発プロジェクト*1) 大阪大学免疫学フロンティア研究センター・ワクチン学*2)

青枝 大貴*1)2), 石井 健*1)2)

Innate immunity and next-generation vaccine

Recent proceedings in the research of molecular mechanism of innate immune system enable us to design and construct more safe and effective vaccine based on the scientific rationale instead of empirical way. We describe here an overview of the current understanding of how innate immunity elicit and enhance adaptive immune responses, including CD4T cell differentiation to Th1, Th2, and Th17. We also discuss possible application of drug delivery system for next-generation vaccine development.

近年、自然免疫の分子機構が明らかになるにつれて、これまで経験則によって用いられていたワクチンやワクチンアジュバントの作用機序を科学的に理解することが可能になりつつある。本稿では、これまでに明らかになっている自然免疫応答による樹状細胞活性化とそれに伴う獲得免疫応答の過程、様々な疾患/病態に関する Th1, Th2, Th17 などの異なる CD4T 細胞サブセットへの分化制御に自然免疫シグナルが及ぼす影響などについて概説し、抗原及びアジュバントを適切な樹状細胞に標的することによる次世代ワクチン開発の可能性について述べる。

Takki Aoshu*1)2), Ken Ishii*1)2)

Keywords: innate immunity, adaptive immunity, adjuvant, vaccine, dendritic cells

次世代ワクチンへのアプローチ

ジェンナーやパスツールに始まるワクチンは天然痘の撲滅や世界の大部分の地域におけるポリオ根絶宣言に見られるように、公衆衛生としての感染症対策に大きな役割を果たしてきた。しかしながら、3大感染症として対策が求められている AIDS、結核、マラリア、またエボラ出血熱などの新興感染症、さらに平均余命が伸びることによるガンや認知症など、いわば現代型の疾患や病態に対しても、従来の枠組みをこえた新たなワクチン開発が求められている¹⁾。また、重篤なケースはまれであるがワクチン接種によって引き起こされる様々な程度の副反応や健康被害も、公衆衛生的な感染症対策の進展に伴い現在大きな問題となっている。これらの課題を解決

し、またそれぞれの病態に適した免疫応答を誘導できる有効性と安全性を兼ね備えた次世代のワクチン開発には、現代免疫学の知見に基づいた科学的なアプローチが不可欠である。

免疫とは

免疫学はワクチンのメカニズムを明らかにすることに端を発して派生した学問分野であり、その研究は近年めざましい進展をとげ、複雑な免疫システムの詳細が少しずつ明らかになって来ている。現在ではいわゆる「免疫」と呼ばれる現象も従来の炎症反応を含む「自然免疫」と「二度無し」の主体となる「獲得免疫」の二つの枠組みで理解されるようになっている。自然免疫 (innate immunity) とは病原体やワクチンを含む外来異物に対して早期に働く免疫反応のことで、主に好中球やマクロファージなどの貪食細胞や、補体の活性化などからなる。貪食細胞などに発現する自然免疫受容体が細菌やウイルス

*1) Laboratory of Adjuvant Innovation, National Institute of Biomedical Innovation

*2) Laboratory of Vaccine Science, Immunology Frontier Research Center

自然免疫シグナルと獲得免疫誘導

由来の構成物を認識することによって様々なサイトカインやケモカインが誘導され、炎症や発熱、免疫系細胞の遊走などが惹起され、抗原非特異的な生体防御機構として機能する。それに対して、獲得免疫 (adaptive immunity) は、T 細胞や B 細胞によって担われ、抗原を特異的に認識しその排除に働く。また一度抗原特異的に活性化した T 細胞や B 細胞の一部はメモリー細胞として生体内に残り、二回目の感染などに対しては迅速かつ強力に感染や異物を排除する。このような獲得免疫を誘導することが"二度無し"といわれる免疫の主体をなしている。獲得免疫応答は強力でかつ抗原特異的であるため、感染に際しては非常に効果的に感染防御に働くが、一度自己の抗原に対してこのような獲得免疫系が活性化してしまうと重篤な自己免疫疾患を引き起こすことにもなるため、後に述べるように生体内では獲得免疫の活性化は厳密に制御されている。

獲得免疫応答を誘導するためには、多くの場合、樹状細胞などの抗原提示細胞の自然免疫レセプターがリガンドによって刺激され細胞内のシグナルカスケードによって樹状細胞が活性化することが必要である。実際に LPS などの TLR リガンドを含まない非常に精製度が高い蛋白質抗原をマウスに免疫しても、その抗原に対する抗体産生や T 細胞応答はほぼ認めない。このことを図示すると、図 1 のようになる。樹状細胞などの抗原提示細胞に取り込まれた抗原は、8~15 アミノ酸からなる抗原由来ペプチドにプロセッシングされ、主要組織適合抗原 (Major Histocompatibility complex; MHC) と結合した状態で T 細胞に提示される (Signal-1)。しかしながら、このような Signal-1 および弱い Signal-2 だけでは T 細胞の活性化は不十分で T 細胞は活性化さ

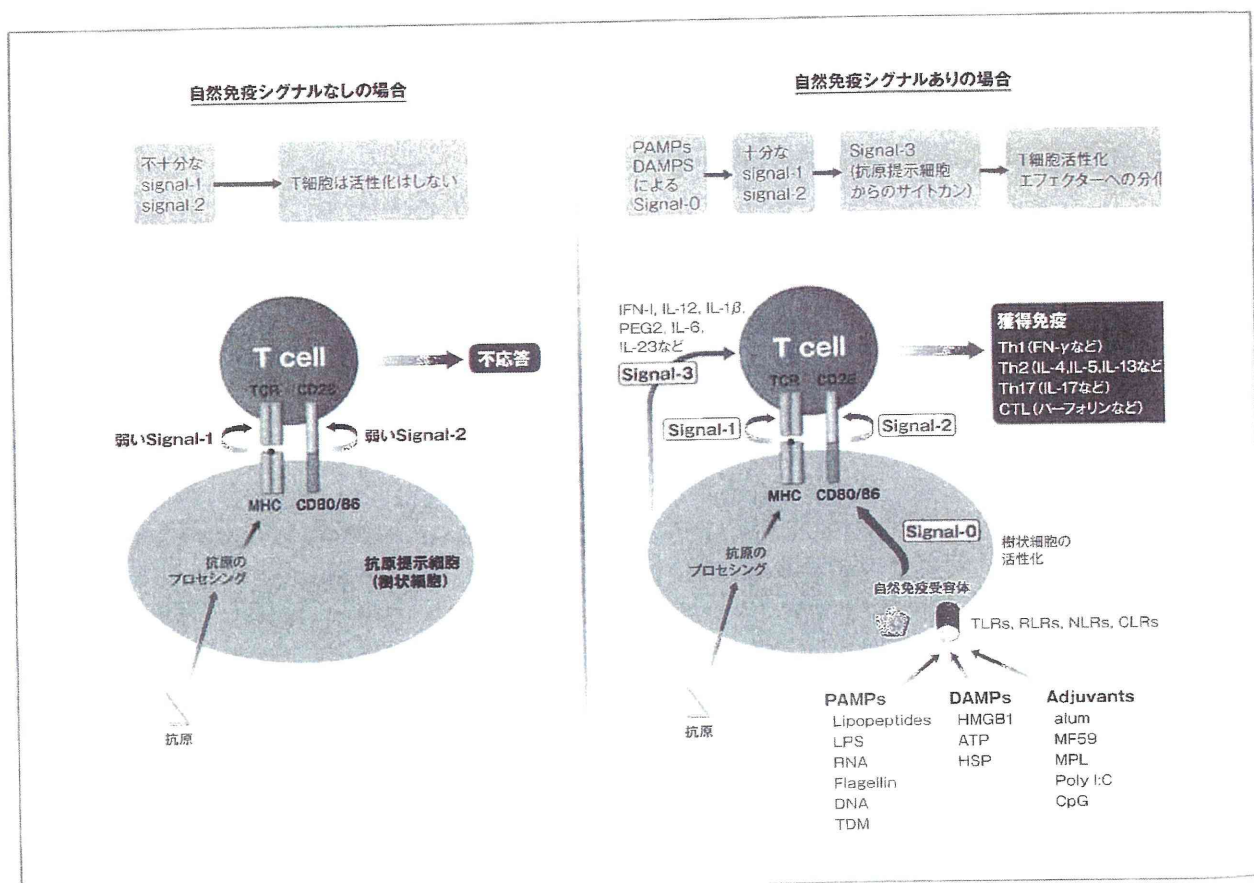


図 1 自然免疫シグナルによる獲得免疫誘導

れず、むしろアナジーやトレランスと呼ばれる状態になる^{2,3)}。これとは対照的に、実際の病原体感染やアジュバントを含むワクチン接種の場合には抗原蛋白質とともに自然免疫を活性化するリガンド刺激が抗原提示細胞に入り (Signal-0)、抗原プロセッシングが促進される (Signal-1) だけでなく、T 細胞応答を促進する CD80/86 などからなる補助刺激分子も抗原提示細胞上に多く発現するようになり (Signal-2)、T 細胞が活性化され、抗体産生や細胞性免疫の誘導など獲得免疫が誘導される^{2,3)}。また後にも述べるが、樹状細胞の受け取った自然免疫シグナルに応じて IL-12 などのサイトカインが産生され (Signal-3)、活性化したナイーブ T 細胞をエフェクター T 細胞へ分化誘導し⁴⁻⁶⁾、エフェクター細胞やメモリー細胞として生体防御の役割を果たす。このようにナイーブ T 細胞の活性化による獲得免疫誘導は、自然免疫シグナルによって活性化した樹状細胞が外来抗原を提示することによってはじめて成立する。そのような意味で、樹状細胞は自然免疫と獲得免疫を橋渡しするのに重要な細胞集団であり、また自然免疫反応は獲得免疫応答を誘導するためにほぼ必須であると言える。ナイーブ T 細胞の活性化はこれまで見てきたように多段階で厳密に制御されており、

このことは自己免疫反応を抑制しながらも、病原体などの外来異物に対しては免疫応答を維持するため大切にできると考えられている。そのような意味で、自然免疫シグナルを惹起するアジュバントは免疫応答にいわば“GO”サインを出しているとも言える。また付則であるが、メモリー T 細胞の活性化にはここに述べたような補助刺激分子 (Signal-2) はほとんど必要無いことも知られており、メモリー T 細胞を再活性化するためには、抗原由来の Signal-1 のみで十分であると考えられている。

自然免疫受容体

近年、次々と自然免疫受容体及びそのリガンドが同定されたことで、自然免疫系が非自己である外来異物や病原体を認識する仕組みが分子レベルで明らかになってきている^{7,8)}。これまでに同定されている代表的な自然免疫受容体としては、その分子構造に基づいて Toll-like receptor (TLR), RIG-like receptor (RLR), Nod-like receptor (NLR), C-type lectin receptor (CLR), AIM2-like receptor (ALR) の大きく5つに分類されている (表1)。これらの受容体は病原体 (ウイルス、細菌、真菌、寄生虫)

自然免疫受容体 (PRRs)	リガンド (PAMPs)	合成・精製リガンド (アジュバント)	細胞内局在	
TLRs	TLR1/2	Triacyl lipopeptide	Pam3CSK4	細胞膜
	TLR2/6	Diacyl lipopeptide	Macrophage-activating lipopeptide 2 (MALP-2)	細胞膜
	TLR3	dsRNA	Poly I:C	エンドゾーム
	TLR4	LPS	Monophosphoryl lipid A (MPL)	細胞膜
	TLR5	Bacterial flagellin	Flagellin-protein fusions	細胞膜
	TLR7, TLR8	ssRNA (RNA viruses)	Imiquimod (R-837), Resiquimod (R-848)	エンドゾーム
	TLR9	非メチル化CpG DNA	CpG-ODNs (Type-A, Type-B, Type-C, Type-P)	エンドゾーム
	TLR11	Profilin-like protein (T. gondii)	unknown	細胞膜
RLRs	RIG-I	5'-PPP ssRNA or 短い (~1 kb) dsRNA	unknown	サイトゾル
	MDA5	長い (> 2 kb) dsRNA	Poly I:C	サイトゾル
NLRs	NOD1	Peptidoglycans, Diaminopimelic acid (iE-DAP)	FK156, FK565	サイトゾル
	NOD2	Peptidoglycans, Muramyl dipeptides (MDP)	Muramyl dipeptides (MDP)	サイトゾル
	NLRP3	Cellular stress, lysosomal damage	Aluminum salts, MSU, Silica	サイトゾル
	NAIP5	Bacterial flagellin	Flagellin-protein fusions	サイトゾル
CLRs	Dectin-1	β 1,3-glucan	Curdlan, lentinan, schizophyllan	細胞膜
	Dectin-2	High mannose structures	Man9GlcNAc2	細胞膜
	Mincle	Trehalose-6,6-dimycolate (TDM)	Trehalose-6,6-dibehenate (TDB)	細胞膜
ALRs	AIM-2	dsDNA	unknown	サイトゾル
	IFI16	dsDNA	unknown	サイトゾル

表1 自然免疫受容体とリガンド (PAMPs) および合成・精製リガンド (アジュバント)

の様々な構成成分（膜成分、鞭毛、核酸）を認識する。これらの病原体成分は宿主には存在しないため Pathogen-associated molecular patterns; PAMPs あるいは Microbe-associated molecular patterns; MAMPs と呼ばれ、自然免疫系が自己と非自己を識別する指標になっている。TLR4 や dectin-1 など は宿主細胞の形質膜に存在して病原体膜由来のリポ蛋白質や糖鎖成分を認識する、また Nod1 や Nod2 などは細胞内で細菌膜由来のペプチドグリカン を認識する。病原体由来の DNA や RNA などの核酸を認識する TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 はエンドゾームに局在し、RIG-I, MDA5, AIM-2, IFI16 などは細胞質内の非自己外来核酸を認識する。また興味深いことに、TLR5 リガンドの flagellin と TLR11 リガンドの Profilin-like protein を除いて、ほとんどの自然免疫受容体リガンドは非タンパク性であり、脂質、糖鎖、核酸などの化学構造を認識している。このことは、獲得免疫系を構成する T 細胞や B 細胞がそれぞれ外来タンパク質抗原由来のペプチド（8～15 アミノ酸）や抗原タンパクの立体構造を認識していることと対照をなしている。また自然免疫受容体は外来性のリガンド認識だけでなく、炎症や組織障害によって修飾されたり放出されたりする宿主由来成分（Damage associated molecular patterns; DAMPs）も認識することが知られ、アレルギーや自己免疫疾患などの病態への関与も示唆されている⁹⁾。

自然免疫シグナルと Th 細胞分化

これらの自然免疫受容体がリガンドを認識すると、宿主細胞内で細胞内シグナルカスケードが進行し、IL-1, IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインや I 型インターフェロン、ケモカインなどの産生が起こる¹⁰⁾。これらのサイトカインによって炎症や発熱などが惹起され、外来異物や病原体感染によって傷害された細胞を貪食する好中球、マクロファージ、炎症性単核球などの遊走・集積を促すと共に、のちに続く獲得免疫の誘導や方向付け（Th1, Th2, Th17 など）にも重要な役割を果たしている¹¹⁾。自然免疫受容体からのシグナルカスケードは非常に複雑で、

それぞれの受容体シグナル間でのクロストークや細胞集団による違いも存在し、互いに相違するような報告も多い。多くの例外や異なる事例も存在することを前提に、リガンドからの自然免疫受容体シグナルカスケードとそれに相関する Th 細胞分化を極端に簡潔化して図示すると図 2 のようになる。

TLR や RLR からのシグナルはそれぞれ MyD88/TRIF や IPS-1 を介して伝達され、IRF3 や IRF7 などの転写因子を活性化して I 型インターフェロン産生を誘導する^{12,13)}。またここには示していないが NF κ B を介して IL-6, TNF- α , IL-12 などの炎症性サイトカイン産生も誘導する。これらのサイトカインが共同的に働くことで TLR や RLR による自然免疫応答は主に Th1 免疫応答を誘導することが知られている。Th1 は、特徴的に IFN- γ を産生し主にマクロファージの活性化を通して結核に代表される細胞内寄生菌の感染防御やウイルスの排除などに関わっている。

NLR は LRR ドメインを持つ細胞内自然免疫レセプターで、インフラマゾーム活性化に大きくは関与しない Nod1 や Nod2¹⁴⁾ と、インフラマゾーム形成を介して Caspase-1 依存的な IL-1 β や IL-18 の産生を誘導する NLRP3 などがある^{15,16)}。Nod1 はグラム陰性菌の細胞壁に存在する diaminopimelic acid (DAP) を認識する細胞内センサーであるが、Nod1 特異的な合成リガンドである FK156 を単独でアジュバントとしてマウスに免疫すると、Th2 タイプの免疫が誘導されることが報告されている¹⁷⁾。Nod2 は広く細菌の細胞壁に存在する muramyl dipeptide (MDP) を認識し、CARD9 を介して MAPK 経路によって IL-17 を特徴的に産生する Th17 細胞を誘導することが知られている^{18,19)}。NLRP3 は alum や silica などの粒子状異物や細胞ストレスなど各種の Danger signal を認識する細胞内自然免疫受容体で、リガンドによる活性化を受けると ASC を介してインフラマゾームを活性化することで caspase-1 依存的な IL-1 β や IL-18 産生を引き起こす。また近年、上記の ASC を介した NLR シグナル経路とは独立に、alum, silica, monosodium urate (MSU) などの粒子状異物は自然免疫受容体を介さずに形質膜内側に存在する Syk の活性化を

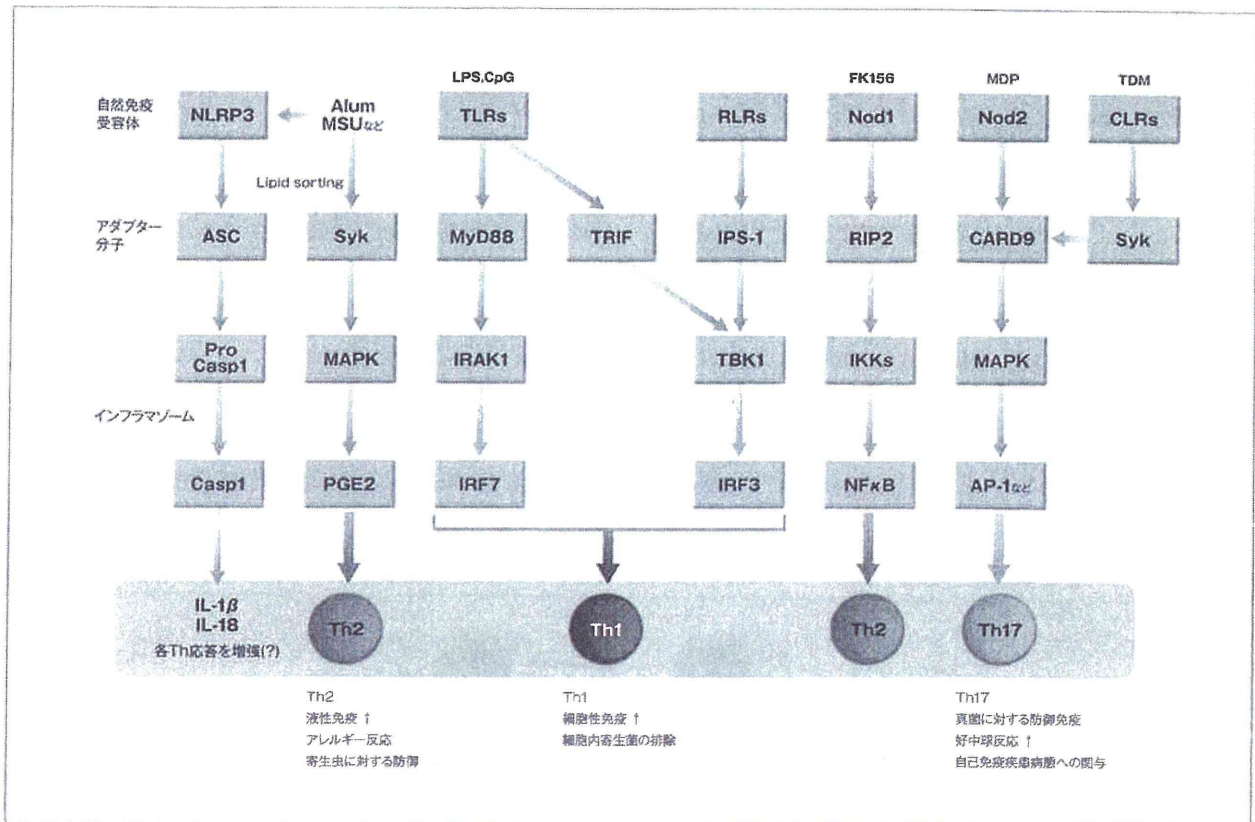


図2 自然免疫シグナルと Th 細胞分化

誘導し MAPK (p38) 経路で PGE2 産生を起こすことが報告された²⁰⁾。数年前に Alum の Th2 誘導アジュバント効果が NLRP3 に依存するという報告²¹⁾があり注目を集めたが、現在は NLRP3 非依存的な Syk/MAPK/PGE2 を介した経路が Th2 誘導により重要な役割を果たしていると考えられている^{20,22,23)}。Th2 タイプの免疫応答は IL-4, IL-5, IL-13 などのサイトカインを特徴的に産生する CD4T 細胞からなり、主に抗体産生による液性免疫反応を促すことで、腸管寄生虫感染防御に関わると同時に IgE 高値や好酸球浸潤を伴うアレルギー反応に関与している。

また、近年 TLR とは異なるシグナル伝達経路をもつ宿主細胞形質膜に存在する自然免疫受容体として CLR が注目されている²⁴⁻²⁷⁾。CLR には dectin-1 や mincle などが含まれ、それぞれ ITAM モチーフおよび FcRγ を介して Syk を活性化し、CARD9/

MAPK 経路で Th17 を誘導することが知られるようになった²⁸⁻³⁰⁾。Th17 は Th1, Th2 とは異なる機能的役割を果たす CD4T 細胞サブセットであり、カンジダ症などの真菌感染やリウマチのような自己免疫疾患に関与することが報告され近年注目を集めている³¹⁾。

Th1, Th2, Th17 などの CD4T 細胞サブセット分化は、それぞれの CD4T 細胞サブセットに特徴的なサイトカインが自身の分化を促進すると同時に他の CD4T 細胞サブセットへの分化を抑制することが知られている³²⁾。また NLRP3 に代表される ASC/inflammasome/caspase-1 による IL-1β や IL-18 の産生は、Th1, Th2, Th17 などのエフェクター細胞に分化途中の CD4T 細胞がさらされるサイトカインとの組み合わせによってはそれぞれの Th 細胞の分化や活性化を増強する役割も果たすことが報告されている³³⁻³⁵⁾。

樹状細胞サブセット

これまで樹状細胞としてひとくくりに記述してきた樹状細胞にも複数のサブセットが存在している³⁶⁻³⁸⁾。樹状細胞は特にマウスでの知見を基に conventional 樹状細胞 (cDC) と形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid DC; pDC) の二つに大きく分類され、cDC はさらに細胞表面に CD8 α を発現する CD8 α 陽性樹状細胞と CD8 α を発現せず CD4 や DCIR2 を発現する樹状細胞に分かれている。これらの樹状細胞サブセットの造血幹細胞からの細かい分化経路も明らかになってきている^{39,40)} (図 3)。造血幹細胞から

は大きく骨髓系幹細胞とリンパ球系幹細胞が分かれるが、樹状細胞は骨髓系幹細胞に由来し cDC, pDC 共に common DC progenitor (CDP) と呼ばれる共通前駆細胞から由来し、cDC や pDC への分化には Flt3L が必要であることが知られている。また、従来の骨髓細胞から GM-CSF によって分化誘導された樹状細胞は、現在では inflammatory DC と呼ばれる単核球 (monocyte) に由来する炎症性樹状細胞に相当すると考えられている。このような樹状細胞サブセットは単に細胞表面の発現マーカーが異なるだけでなく、機能的にもそれぞれ特徴を有している (表 2)。CD8 α 陽性樹状細胞は TLR3 や Clec9A

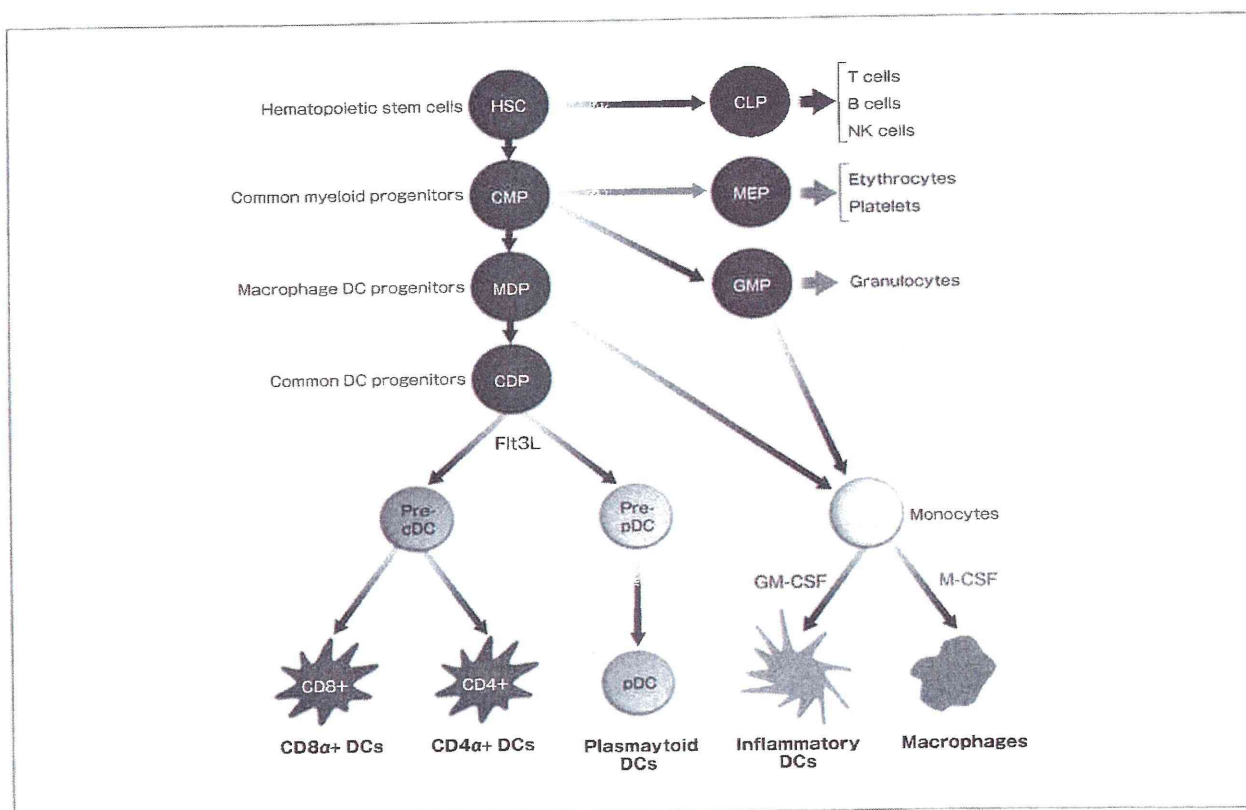


図 3 造血幹細胞からの樹状細胞サブセット分化

DC サブセット	CD8 α + DCs	CD4+DCs	pDCs
表面マーカー	CD11c+, CD11b-, CD8 α +	CD11c+, CD11b+, CD8 α -	CD11cint, CD11b-, B220+, Siglec-H+, BST2+
サイトカイン	IL-12p70		IFN- α
T 細胞応答	CD8 > CD4	CD4 > CD8	Th1 or Treg
特徴的な自然免疫レセプター	TLR3, Clec9A(DNGR-1)		TLR7, TLR9

表 2 樹状細胞サブセットと免疫応答

を発現しており、抗原由来ペプチドを MHC-I に提示するための TAP などの分子を他の樹状細胞よりも多く発現しており、実際に CD4T 細胞よりも CD8T 細胞に抗原を提示しやすいことが知られている⁴¹⁾。逆に CD4 陽性樹状細胞は MHC-II による抗原提示に優れ CD4T 細胞の活性化をより誘導する⁴¹⁾。pDC は TLR7 や TLR9 を発現し、これらの刺激に対して大量の IFN- α を産生する。IFN- α は強力な抗ウイルス作用をもつサイトカインでウイルス増殖を抑制する。pDC が cDC のような抗原提示を行うかどうかは様々な報告があるが、少なくとも in vitro ではあまり T 細胞に対する抗原提示には優れていないとの報告が多い^{42,43)}。また、pDC は Treg を誘導して免疫寛容に関与しているとの報告もある^{44,45)}。Inflammatory DC は、炎症に伴って 2 次的に遊走し集積する単核球が様々な炎症に伴うサイトカインによって樹状細胞に分化した細胞と考えられ、cDC によって引き起こされた CD4 および CD8T 細胞応答をさらに増強していると考えられている⁴⁶⁾。Inflammatory DC における機能的サブセットは今後の研究課題である。また、これまで述べてきたこれらの樹状細胞サブセットは、マウスだけでなくヒトにもほぼ同様の樹状細胞サブセットが存在することが明らかになっている。しかしながら、これら樹状細胞が発現する TLR などの自然免疫受容体はヒトとマウスでやや異なることが知られており、様々なアジュバントの効果をマウスからヒトへと適応使用とする際には注意が必要である⁴⁷⁾。

本稿では、基礎免疫学の視点から、自然免疫、獲得免疫、アジュバントによる獲得免疫の増強および方向付け、それらにおける樹状細胞の役割などを概説してきたが、現在も未だその全容は明らかになっているとは言いがたく、今後さらなる研究が必要と考えられる。

現在日本国内で臨床使用されているアジュバントとしては表 3 に示したようなものがあるが、その多くはアルミニウム塩あるいはスクアレンを主体とした Oil-in-water アジュバントである。アルミニウム塩や Oil アジュバントは単独では Th2 タイプの免疫応答を誘導しやすいことが知られており、その意味で、現在実際に使用されているワクチンアジュバントによる免疫応答は Th2 反応あるいは Th2 と Th1 の混合反応となっていると考えられる。これまで見てきたように、病態によっては Th2 反応よりも Th1 反応の方が望ましいと考えられるものも数多く存在し、現在使用可能なワクチンアジュバントはそれらの要請には十分に答えていない。対して、代表的な研究開発中のアジュバントとしては、表 4 に示したように、PolyI:C, Imiquimod, CpG^{48,49)} などのように TLR を刺激して Th1 応答を誘導可能なものが多い。しかしながら、TLR 刺激は SLE などの自己免疫疾患病態にも密接な関連が指摘され、TLR 刺激作用をもつアジュバントは潜在的に自己免疫疾患を誘発する可能性を有してお

アジュバント名	主要な成分	使用されているワクチン	自然免疫受容体・シグナル分子	誘導される獲得免疫
Alum	アルミニウム塩 (水酸化アルミニウムなど)	B 型肝炎ワクチン、 破傷風、DT、DTP	NLRP3 inflammasome (?) Syk → MAPK → PGE2	抗体、Th2
AS04	Alum + MPL (3-O-desacyl-4'- monophosphoryl lipid A)	子宮頸がんワクチン (サーバリックス; GSK)	MPL → TLR4 → TRIF NLRP3 inflammasome (?)	抗体、Th1
MF59	Squalene (oil-in-water emulsion)	H1N1 インフルエンザワクチン (CELTURA; ノバルティス) * 特例承認	ASC (?)	抗体、Th2/Th1
AS03	Squalene + DL- α -tocopherol (oil-in-water emulsion)	H1N1 インフルエンザワクチン (アレバンリックス; GSK) * 特例承認	不明	抗体、Th2/Th1

表 3 臨床使用されているアジュバント

り、その臨床応用については、慎重に安全性を見極める必要がある⁵⁰⁾。

副反応を極力抑えながらも十分なワクチン効果をもつ次世代ワクチンの開発の一つの鍵は、作用機序に基づいて、ワクチン抗原およびアジュバントを適

切な樹状細胞サブセットにより選択的にデリバリーし、その対象疾患・病態に適した Th タイプの獲得免疫応答を誘導することにあると考えられる。今後の免疫学知識に裏付けられた次世代ワクチン開発の進展には DDS が不可欠と思われる。

アジュバント	成分	自然免疫受容体・シグナル分子	誘導される獲得免疫
Poly I:C	Synthetic dsRNA analogue	TLR3 MDA5	抗体、Th1, CD8
Flagellin	Flagellin	TLR5	抗体、Th1 or Th2
Imiquimods	Synthetic ssRNA analogue	TLR7, TLR8	抗体、Th1, CD8
CpG	Synthetic CpG-ODNs	TLR9	抗体、Th1, CD8
QS-21	Saponin	不明	抗体、Th1, Th2, CD8
TDM	Trehalose dimycolate	Mincle	抗体、Th1, Th17
Curdlan	β 1,3-glucan	Dectin-1	抗体、Th1, Th17, CD8
Hemozoin	β -hematin crystals	MyD88	抗体、Th1 or Th2

表 4 代表的な研究開発中のアジュバント

文献

- Rappuoli R, Mandl CW, Black S, et al.: Vaccines for the twenty-first century society. *Nat Rev Immunol*, 11: 865-872, 2011.
- Perrie Y, Mohammed AR, Kirby DJ, et al.: Vaccine adjuvant systems: Enhancing the efficacy of sub-unit protein antigens. *International Journal of Pharmaceutics*, 364: 272-280, 2008.
- Guy B: The perfect mix: recent progress in adjuvant research. *Nat. Rev. Microbiol*, 5: 505-517, 2007.
- Joffre O, Nolte MA, Sporri R, et al.: Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity. *Immunological Reviews*, 227: 234-247, 2009.
- Sporri R and Sousa CRE: Inflammatory mediators are insufficient for full dendritic cell activation and promote expansion of CD4(+) T cell populations lacking helper function. *Nature Immunology*, 6: 163-170, 2005.
- Kratky W, Sousa CRE, Oxenius A, et al.: Direct activation of antigen-presenting cells is required for CD8(+) T cell priming and tumor vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 17414-17419, 2011.
- Akira S, Uematsu S, and Takeuchi O: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124: 783-801, 2006.
- Kawai T and Akira S: The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 11: 373-384, 2010.
- Mills KH: TLR-dependent T cell activation in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 11: 807-822, 2011.
- Kawai T and Akira S: The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *International Immunology*, 21: 317-337, 2009.
- Zhu JF and Paul WE: Heterogeneity and plasticity of T helper cells. *Cell Research*, 20: 4-12, 2010.
- Akira S and Takeda K: Toll like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*, 4: 499-511, 2004.
- Yoneyama M and Fujita T: RNA recognition and signal transduction by RIG-I-like receptors. *Immunological Reviews*, 227: 54-65, 2009.
- Franchi L, Warner N, Viani K, et al.: Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunological Reviews*, 227: 106-128, 2009.
- Lamkanfi M, Walle LV, and Kanneganti TD: Deregulated inflammasome signaling in disease. *Immunol Rev*, 243: 163-173, 2011.
- Schroder K and Tschopp J: The Inflammasomes. *Cell*, 140: 821-832, 2010.
- Fritz JH, Le Bourhis L, Sellge G, et al.: Nod1-mediated innate immune recognition of peptidoglycan contributes to the onset of adaptive immunity. *Immunity*, 26: 445-459, 2007.
- Manni M, Ding W, Stohl LL, et al.: Muramyl dipeptide induces Th17 polarization through activation of endothelial cells. *J Immunol*, 186: 3356-3363, 2011.
- van Boelen AJ, Zelinkova Z, Taanman-Kueter FW, et al.: Stimulation of the intracellular bacterial sensor NOD2 programs dendritic cells to promote interleukin-17 production in human memory T cells. *Immunity*, 27: 660-669, 2007.
- Kuroda E, Ishii KJ, Uematsu S, et al.: Silica crystals and aluminum salts regulate the production of prostaglandin in macrophages via NALP3 inflammasome-independent mechanisms. *Immunity*, 34: 514-526, 2011.
- Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, et al.: Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature*, 453: 1122-1126, 2008.
- Pelka K and Latz E: Getting closer to the dirty little secret. *Immunity*, 34: 455-458, 2011.
- Kool M, Willart MA, van Nimwegen M, et al.: An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity*, 34: 527-540, 2011.
- Robinson MJ, Sancho D, Slack EC, et al.: Myeloid C-type lectins in innate immunity. *Nat Immunol*, 7: 1258-1265, 2006.

- 25) Lang R, Schoenen H, and Desel C: Targeting Syk-Card9-activating C-type lectin receptors by vaccine adjuvants: findings, implications and open questions. *Immunobiology*, 216: 1184-1191, 2011.
- 26) Geijtenbeek TB and Gringhuis SI: Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat Rev Immunol*, 9: 465-479, 2009.
- 27) Osorio F and Reis e Sousa C: Myeloid C-type lectin receptors in pathogen recognition and host defense. *Immunity*, 34: 651-664, 2011.
- 28) LeibundGut-Landmann S, Gross O, Robinson MJ, et al: Syk and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17. *Nat Immunol*, 8: 630-638, 2007.
- 29) Schoenen H, Bodendorfer B, Hitchens K, et al: Cutting edge: Mincle is essential for recognition and adjuvanticity of the mycobacterial cord factor and its synthetic analog trehalose-dibehenate. *J Immunol*, 184: 2756-2760, 2010.
- 30) Agrawal S, Gupta S, and Agrawal A: Human dendritic cells activated via dectin-1 are efficient at priming Th17, cytotoxic CD8 T and B cell responses. *Plos One*, 5: e13418, 2010.
- 31) Crome SQ, Wang AY, and Levings MK: Translational mini-review series on Th17 cells: function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease. *Clin Exp Immunol*, 159: 109-119, 2010.
- 32) Zhu J and Paul WE: Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. *Immunol Rev*, 238: 247-262, 2010.
- 33) Ben-Sasson SZ, Caucheteux S, Crank M, et al: IL-1 acts on T cells to enhance the magnitude of in vivo immune responses. *Cytokine*, 56: 122-125, 2011.
- 34) Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, et al: Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*, 30: 576-587, 2009.
- 35) Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, et al: Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev*, 12: 53-72, 2001.
- 36) Pulendran B, Tang H, and Denning TL: Division of labor, plasticity, and crosstalk between dendritic cell subsets. *Current Opinion in Immunology*, 20: 61-67, 2008.
- 37) Coquerelle C and Moser M: DC subsets in positive and negative regulation of immunity. *Immunological Reviews*, 234: 317-334, 2010.
- 38) Helft J, Ginhoux F, Bogunovic M, et al: Origin and functional heterogeneity of non-lymphoid tissue dendritic cells in mice. *Immunological Reviews*, 234: 55-75, 2010.
- 39) Schmid MA, Kingston D, Boddupalli S, et al: Instructive cytokine signals in dendritic cell lineage commitment. *Immunol Rev*, 234: 32-44, 2010.
- 40) Satpathy AT, Murphy KM, and Kc W: Transcription factor networks in dendritic cell development. *Semin Immunol*, 23: 388-397, 2011.
- 41) Dudziak D, Kamphorst AO, Heidkamp GF, et al: Differential antigen processing by dendritic cell subsets in vivo. *Science*, 315: 107-111, 2007.
- 42) Colonna M, Trinchieri G, and Liu YJ: Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol*, 5: 1219-1226, 2004.
- 43) Villadangos JA and Young L: Antigen-presentation properties of plasmacytoid dendritic cells. *Immunity*, 29: 352-361, 2008.
- 44) Moseman EA, Liang X, Dawson AJ, et al: Human plasmacytoid dendritic cells activated by CpG oligodeoxynucleotides induce the generation of CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol*, 173: 4433-4442, 2004.
- 45) Matta BM, Castellaneta A, and Thomson AW: Tolerogenic plasmacytoid DC. *Eur J Immunol*, 40: 2667-2676, 2010.
- 46) Dominguez PM and Ardavin C: Differentiation and function of mouse monocyte-derived dendritic cells in steady state and inflammation. *Immunological Reviews*, 234: 90-104, 2010.
- 47) Mestas J and Hughes CC: Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J Immunol*, 172: 2731-2738, 2004.
- 48) Klinman DM: Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. *Nat Rev Immunol*, 4: 249-258, 2004.
- 49) Vollmer J and Krieg AM: Immunotherapeutic applications of CpG oligodeoxynucleotide TLR9 agonists. *Adv Drug Deliv Rev*, 61: 195-204, 2009.
- 50) Krieg AM and Vollmer J: Toll-like receptors 7, 8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunol Rev*, 220: 251-269, 2007.

II. ワクチン基礎研究の最新動向と展望

ワクチンアジュバント

青枝大貴^{1,2} 石井 健^{1,2}

Vaccine adjuvant

^{1,2}Taiki Aoshi, ^{1,2}Ken J. Ishii¹Laboratory of Adjuvant Innovation, National Institute of Biomedical Innovation²Laboratory of Vaccine Science, Immunology Frontier Research Center,
Osaka University

Abstract

Inducing adaptive immune responses with vaccination requires prior innate immune responses. Adjuvants have been used empirically to enhance and modulate the adaptive immune responses elicited by the vaccination. Advances in the innate immune system revealed that many adjuvants act through the innate immune receptors including TLRs, NLRs, RLRs, and CLR. Recently it has been shown that some particulate adjuvants directly activate dendritic cells in a receptor-independent manner. In this review, we discuss how adjuvants activate dendritic cells, directing adaptive immune responses to Th1, Th2, and Th17 cells. We also discuss a differential requirement of adjuvant between priming and boosting administration of vaccine, and appropriate use of adjuvants to reduce the side effect of vaccine.

Key words: vaccine, adjuvant, antigen presentation, innate immunity, adaptive immunity

1. ワクチンアジュバントの現状

アジュバント (adjuvant) はワクチンの効果を増強し方向付けする物質の総称でラテン語の *adjuvare* (=to help) に由来する。現在、臨床使用されているアジュバントとしては、表 1 のようなものがある。水酸化アルミニウム (alum) はヒトで最もよく用いられているアジュバントで、市販の国産ワクチンでは B 型肝炎ワクチンや DPT ワクチンに添加されている。またグラ

クソスミスクライン社 (GSK) のヒトパピローマウイルス (HPV) による子宮頸癌予防ワクチンサーバリックス (Cervarix) にも AS04¹⁾ として alum が用いられている。他方 alum に代わるものとしては、oil-in-water エマルジョンが臨床使用されており、2009 年の新型インフルエンザ (H1N1pdm) 流行に際して特例承認された輸入インフルエンザワクチン Celtura (ノバルティスファーマ) やアレパンリックス (Arepanrix: GSK) には、それぞれ MF59²⁾ や AS03³⁾ としてス

¹⁾ 独立行政法人医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト ²⁾ 大阪大学免疫学フロンティア研究センター ワクチン学