

- 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, Weinbauer 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

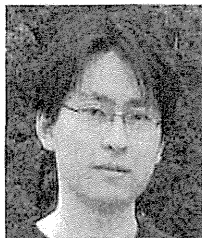
わが国は水痘ワクチン開発以来、途中 A 型肝炎ワクチンの開発があっただけで、約 20 年にわたって新しいワクチンの開発がほとんどない氷河期をすごしてきた。2008 年に至って鳥インフルエンザ (H5N1) の流行の脅威がもち上がり、急遽パンデミックを想定したワクチン開発がはじまった。やっと国産ワクチンのめどが立った時点で、今度はアメリカ、メキシコに端を発した新型インフルエンザ H1N1pdm の流行が起こり、防疫とワクチン対策に振り回された。わが国では従来の季節性インフルエンザワクチンをつくりながら、新型インフルエンザに対するワクチン開発をせざるをえない状況に追い込まれた。本特集では、まずこの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な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勞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と安全性

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も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

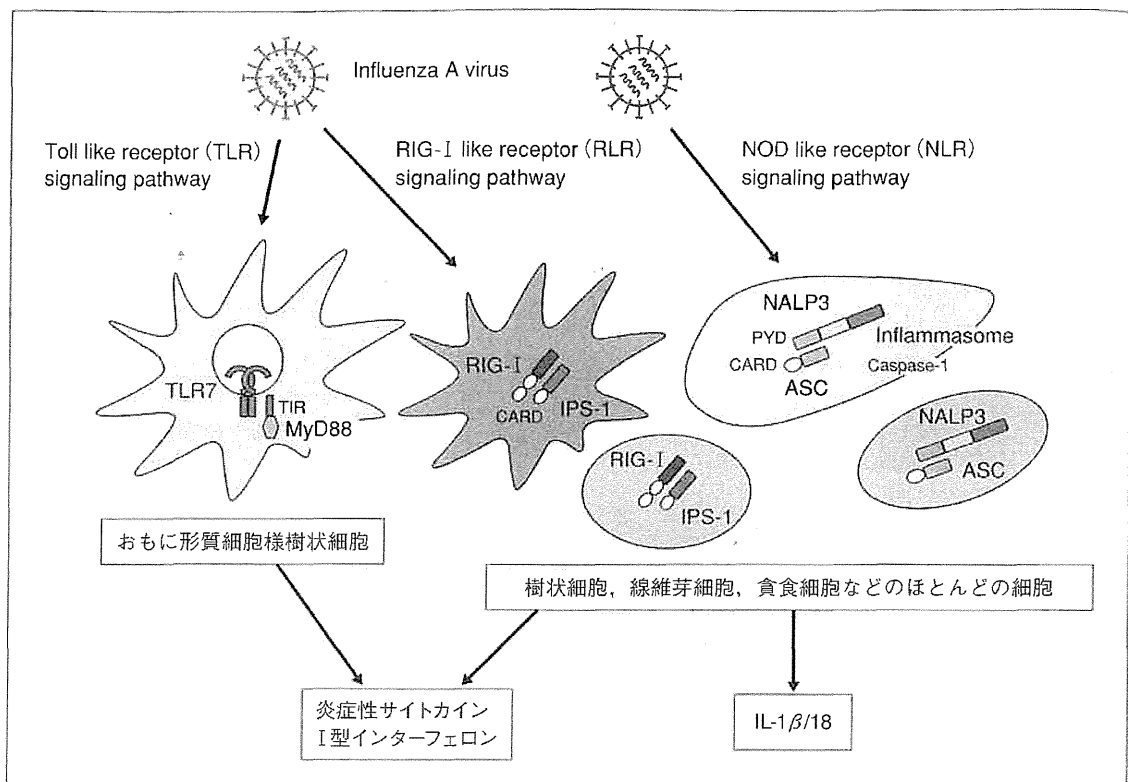


図 1 インフルエンザウイルスの認識にかかわる自然免疫シグナル経路

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

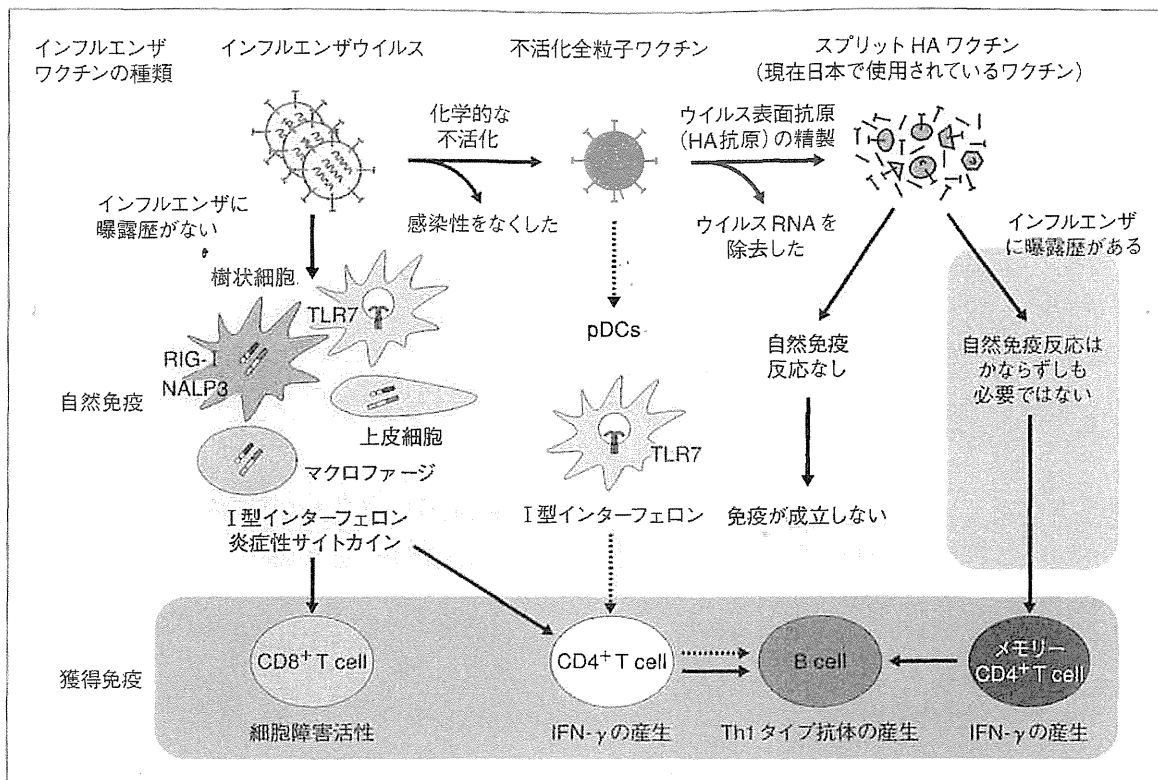


図 2 インフルエンザワクチンによる自然免疫・獲得免疫の誘導

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 の効果が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*	TLR2, TLR4/MyD88*	TLRs*
Aluminium based salts*	NALP3/ASC*	NLRs*
Emulsion (e. g. MF59*)	?	?
Pam3Cys-SK4	TLR1/2/MyD88	TLRs
MALP2	TLR2/6/MyD88	TLRs
Chitosan	NALP3/ASC	NLRs
Saponins (e. g. QS-21)	NALP3/ASC	NLRs
Bacterial toxoids (e. g. CT, LT)	?	?
Imiquimod, Resiquimod	TLR7, TLR8/MyD88	TLRs
CpG-ODN	TLR9/MyD88	TLRs
Poly I : C	TLR3/TRIF, MDA5/IPS-1	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には、超高齢者には過去の曝露によって交差反応で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一不活化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、副作用が大きいぐ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

ンをまずはじめに同定することである。その結果、不必要なアジュバントの使用はなくなり、必要な場合もより選択的なアジュバントを選ぶことが可能になると考えられる。

おわりに

本稿ではインフルエンザ H1N1 ワクチンの作用機序に関する著者らの最近の知見をもとに、アジュバントの必要性・安全性に関する考え方について、とくに宿主側の側面から概説した。安全かつ効果的なワクチンアジュバントの開発には、まず微生物学・免疫学的なアプローチにより、標的となる組織・細胞・液性因子を決定することがなによりも重要で、その結果に基づき、バイオテクノロジーを駆使したアジュバントを開発することがもっとも合理的な方法と考える。

文献

- 1) Pulendran, B. and Ahmed, R. : Translating innate immunity into immunological memory : implications for vaccine development. *Cell*, **124** : 849-863, 2006.
- 2) Ishii, K. J. and Akira, S. : Toll or toll-free adjuvant path toward the optimal vaccine development. *J. Clin. Immunol.*, **27** : 363-371, 2007.
- 3) Palm, N. W. and Medzhitov, R. : Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunol. Rev.*, **227** : 221-233, 2009.
- 4) Koyama, S. et al. : Innate immune control of nucleic acid-based vaccine immunogenicity. *Expert Rev. Vaccines*, **8** : 1099-1107, 2009.
- 5) Koyama, S. et al. : Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci. Transl. Med.*, **2** : 25 ra 24, 2010.
- 6) Ruben, F. L. : Inactivated influenza virus vaccines in children. *Clin. Infect. Dis.*, **38** : 678-688, 2004.
- 7) Itoh, Y. et al. : *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*, **460** : 1021-1025, 2009.
- 8) Hancock, K. et al. : Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N. Engl. J. Med.*, **361** : 1945-1952, 2009.
- 9) Reichert, T. et al. : Does glycosylation as a modifier of original antigenic sin explain the case age distribution and unusual toxicity in pandemic novel H1N1 influenza? *BMC Infect. Dis.*, **10** : 5, 2010.
- 10) Greenbaum, J. A. et al. : Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106** : 20365-20370, 2009.
- 11) Corti, D. et al. : Heterosubtypic neutralizing antibodies are produced by individuals immunized with a seasonal influenza vaccine. *J. Clin. Invest.*, **120** : 1663-1673, 2010.
- 12) Lee, L. Y. et al. : Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A(H5N1) in healthy individuals. *J. Clin. Invest.*, **118** : 3478-3490, 2008.

* * *

2. ワクチンを考えるうえで必要な免疫の知識

青枝大貴¹⁾/石井 健¹⁾

SUMMARY

安全でかつ効果の高いワクチンの開発や使用に当たっては、その作用機序の理解が不可欠である。ワクチンの目的は効率よく生体に獲得免疫を誘導することにあるが、近年、獲得免疫の誘導には自然免疫の活性化が重要であることが明らかとなってきた。さらに、水酸化アルミニウム(Alum)のようなこれまで経験的に用いられてきたアジュバントも生体の自然免疫受容体を活性化する事実が報告され、ワクチンやアジュバントの作用機序を分子レベルで詳細に理解することが可能になりつつある。

[臨床検査 54:1220-1229, 2010]

KEYWORDS

ワクチン, 自然免疫, 獲得免疫, アジュバント



ワクチンの発見

人々は日々の生活をとおして、一度ある伝染病に罹って回復すると再び同じ伝染病には罹らないこと、いわゆる“二度なし”現象を非常に古い時代から経験的に知っていた。古代アテナイで起きた伝染病の流行では、かつてその伝染病に罹った者が患者らの世話を当たっていたそうである。しかしながら、その“二度なし”現象を広く人々の病気の予防に役立て、医療法としての効果を実証するには、1796年のイギリス人医師エドワード・ジェンナー(Edward Jenner: 1749~1823)による種痘法の発見を待たなければならなかった。田舎で開業医をしていたジェンナーは、臨床に携わる医師としての鋭い洞察に基づき、ヒトでは天

然痘ほど重篤な病気を起こさない牛痘を8歳の少年に接種し、その後その少年を天然痘に曝露しても、あらかじめ牛痘を接種しておくことで天然痘には罹らないことを実証した。

ジェンナーによる種痘法の発見によって天然痘は予防が可能な病気となったが、その方法を天然痘以外の様々な伝染病に対しても試みるためには、それらの病気と非常によく似ているが軽い症状しか起こさないほかの動物の病気を見つける必要があった。ほかにも数多く存在する伝染病のそれぞれに“天然痘に対する牛痘”のような病気を見つけることは非常に困難であったし、その当時は何によって病気が引き起こされるのかということとはわかっていなかった。

ジェンナーの優れた洞察をそのほかの伝染病に応用するための重要な発見は、ジェンナーの約100年後、フランス人の生化学者ルイ・パスツール(Louis Pasteur: 1822~1895)によってなされた。パスツールはヒトで強い病気を引き起こす病原性物質(病気のヒトや動物の体液など)を何度も植え継ぐことで病気を引き起こす元(病原体)を単離し、また、その継代培養の過程で、もともとは病原性の強い病原体から人工的に病原性の弱い病原体を作り出すことに成功し、炭疽菌や狂犬病などのワクチンを作ることに成功した。パスツールはジェンナーの功績に敬意を表して、人々に免疫を賦与できる病原体や物質の総称として、ラテン語の雌牛を意味する vacca からワクチン(vaccine)と名付け、今日につながる“ワクチンによる予防接種”という現在に続くワクチン医療の原型が形づくられた。また、パスツールとほぼ同時

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

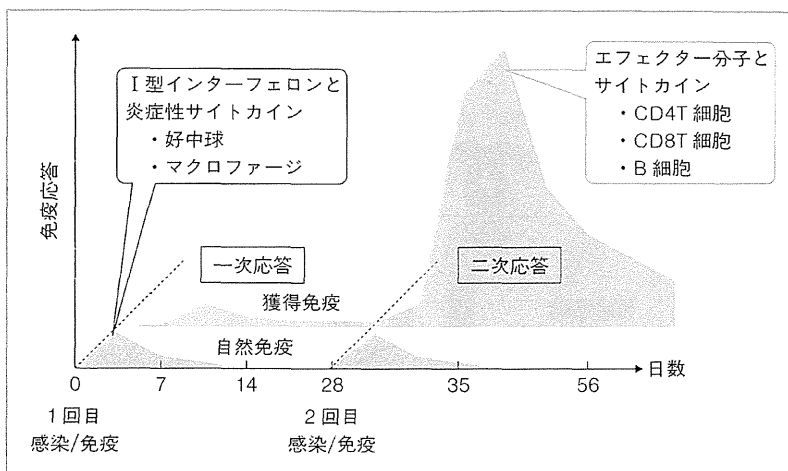
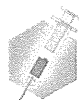


図1 自然免疫反応と獲得免疫反応

期にドイツ人医学者コッホ(Heinrich Hermann Robert Koch: 1843~1910)によって、固相培地を用いた細菌の分離・培養法が確立され、多くの細菌が単離同定された。パスツールやコッホらの研究によって、細菌や後に発見されるウイルスなどの微生物が病気を引き起こすことが明らかとなった。



免疫とは

ジェンナーそしてパスツールに始まる“ワクチン”による予防接種法は、同時にわれわれの体に備わる“疫”病を“免”れる仕組みを研究する「免疫学」を生み出した。免疫学の対象は、「あらかじめ弱い病気に罹らせておくと、それに似た恐ろしい病気に罹らない」のはどのような仕組みによるのかという“免疫機構”を解き明かそうとするものである。われわれの体に備わる免疫という仕組みは、伝染病の原因である微生物を認識して排除し、かつ将来その同じ病気に罹らないように、その病気に対する特異的な備え(免疫学的記憶)を準備するという特徴をもっている。この“免疫”という現象は、微生物を認識し炎症や発熱などの生まれながらに備わる“自然免疫”と、生まれ育っていく間に罹った様々な感染症に対して特異的に誘導され、かつその感染症を排除することも可能な防御機構を担う“獲得免疫”の大きく2つに大別されている(図1)。

1. 自然免疫(innate immunity)

病原体やワクチンを含む外来異物に対して比較的早期(数時間~数日間)に働く免疫反応のことで、顆粒球(特に好中球)やマクロファージなどによる外来異物の貪食による除去、補体の活性化、炎症反応、発熱などからなる非特異的な生体防御機構のことを総称して“自然免疫”または“自然免疫反応”と呼んでいる。サイトカインやケモカインによる免疫系細胞の遊走反応や炎症の惹起がその主体であるが、これらの反応は、後に述べる獲得免疫反応とは異なり免疫学的記憶が成立しないため1回目の応答と2回目の応答はあまり変わらない(図1)。また、ワクチン接種の際に認められる発赤や発熱などの副反応も、主体はこれらの自然免疫反応と考えられている。

2. 自然免疫受容体(innate immune receptor)

近年の目覚ましい分子免疫学の研究によって、以前は、ただの炎症とひとくりにされていた自然免疫反応が分子レベルで急速に明らかになってきた。自然免疫反応の第1段階は、非自己の外来異物を、それらの物質化学的な特徴(pathogen-associated molecular patterns; PAMPs)を認識する受容体(pattern recognition receptors; PRRs)で認識することから始まる(図2)¹⁾。これまでに同定されている PRRs または自然免疫受容体(innate immune receptor)としては、Toll-like receptor (TLR), RIG-like receptor (RLR), Nod-like receptor (NLR), C-type lectin receptor (CLR) などがある(表1)^{2~5)}。こ

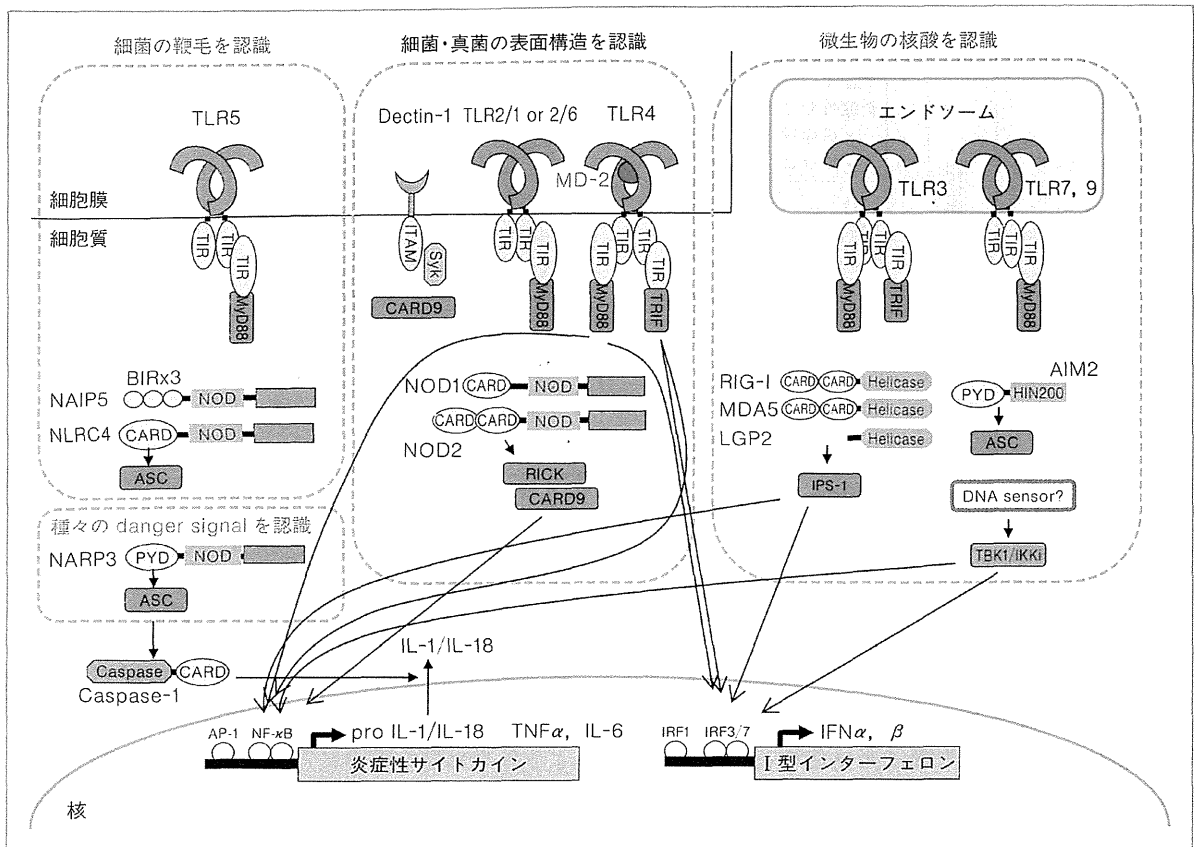


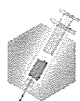
図2 自然免疫受容体とそのシグナル伝達経路

表1 自然免疫受容体とそのリガンド

自然免疫受容体 (PRRs)	リガンド (PAMPs)	主なリガンドの由来	細胞内局在	
TLRs	TLR1/2	Triacyl lipopeptide	グラム陽性菌	細胞膜
	TLR2/6	Diacyl lipopeptide	マイコプラズマ	細胞膜
	TLR3	dsRNA	ウイルス	エンドソーム
	TLR4	LPS	グラム陰性菌	細胞膜
	TLR5	Flagellin	鞭毛をもつ細菌	細胞膜
	TLR7	ssRNA	多くの RNA ウイルス	エンドソーム
	TLR9	非メチル化 CpG DNA	細菌, DNA ウイルス	エンドソーム
	TLR11	Profilin-like molecule	トキソプラズマ	細胞膜
RLRs	RIG-I	5'-PPP ssRNA or 短い (~1 kb) dsRNA	インフルエンザウイルスなど	細胞質
	MDA5	長い (>2 kb) dsRNA	脳筋炎ウイルスなど	細胞質
	LGP2	unknown	RNA ウイルス	細胞質
NLRs	NOD1	Diaminopimelic acid (iE-DAP)	グラム陰性菌	細胞質
	NOD2	Muramyl dipeptides (MDP)	グラム陽性菌/グラム陰性菌	細胞質
	NLRP3	尿酸結晶, アスベスト, シリカなど	細胞障害	細胞質
	NLRC4	Flagellin	レジオネラ, サルモネラ, 緑膿菌	細胞質
	NAIP5	Flagellin	レジオネラ	細胞質
CLRs	Dectin-1	β -glucan	真菌	細胞膜
	Dectin-2	mannose	真菌	細胞膜

これらの受容体は病原体(ウイルス, 細菌, 真菌, 寄生虫)の様々な構成成分(膜成分, 鞭毛, 核酸)を認識する。細菌や真菌の細胞膜表面構造を認識する受容体として, 宿主細胞はその膜表面に TLR4 や Dectin-1 など, また, 宿主細胞の細胞室内には, NOD1 や NOD2 などの受容体をもっている。同じように病原体の核酸を認識するエンドゾーム内受容体としては, TLR3, TLR7, TLR9 が知られており, 細胞質内で病原体の核酸を認識する受容体には, RIG-I, MDA5, AIM2 などが知られている。細菌の鞭毛についても宿主細胞膜には TLR5 が存在し, 細胞室内では, NAIP5 や NLRC4 が細菌の鞭毛構造を認識することが知られている(図 2)。

これらの受容体が PAMPs を認識すると, 宿主細胞では細胞内の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の産生が起こる。病原体を認識した宿主細胞は, 炎症性サイトカインや I 型インターフェロンの産生を通して, 周囲の病原体に直接曝露されていない細胞にも, 外来病原体による感染を伝え, 外来異物そのものや病原体の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, 炎症性単核球の感染部位への遊走や集積を促す(図 2)。また, このような自然免疫反応は後に述べる適応免疫反応を誘導するためにも重要な役割を果たしていることが明らかになっている。



自然免疫受容体と ワクチンアジュバント

自然免疫受容体は, 病原体を最初に認識する受容体としてショウジョウバエからヒトまで進化の過程を通して非常によく保存されているが, 最近の研究で, ワクチンに用いられてきた免疫強化補助剤(アジュバント)の多くも, これらの自然免疫受容体によって認識され, 炎症性サイトカインや I 型インターフェロンの産生といった自然免疫反応を惹起することがわかってきた(表 2)^{6,7)}。別の言葉で言えば, ワクチンアジュバントとは, 何らかの形で病原体感染時に惹起される自然免疫反応を人工的に引き起こす物質とすることができる。

表 2 ワクチンアジュバントとその自然免疫受容体

合成アジュバント	自然免疫受容体
Monophosphoryl lipid A (MPL)	TLR2, TLR4
CpG-ODN	TLR9
Pam3CSK4	TLR1/2
Macrophage-activating lipopeptide 2 (MALP2)	TLR2/6
Poly I : C	TLR3, MDA5
Imiquimod, Resiquimod	TLR7, TLR8
Aluminium based salts	NALP3
Chitosan	NALP3
Bacterial toxoids (e.g. CT, LT)	?
Saponins (e.g. QS-21)	?
Squalene (e.g. MF59)	?

現在までに開発されている人工合成アジュバントの多くは, 病原体のもつナチュラル PAMPs を模倣しているが, 最近ヒトで広く安全なアジュバントとして用いられてきた水酸化アルミニウム (Alum) の認識が細胞質に存在する NLRP3 によることが報告され, 尿酸結晶やシリカゲルなど様々な物質も細胞質内の自然免疫レセプターを刺激することが次々に報告されている(表 2)。



獲得免疫 (adaptive immunity)

獲得免疫の大きな特徴として, 再び同じ病原体に遭遇したときには最初に感染したときと比べてすばやくかつ強力な免疫応答が誘導されることが挙げられる(図 1)。このような獲得免疫を担う免疫系細胞には, T 細胞と B 細胞がある。これらの免疫細胞は感染した病原体の非常に細かな部分も区別できるほど“特異的”に病原体を認識し, 過去に感染したものと同一の病原体に感染した場合は非常に迅速かつ強力にその病原体を排除する免疫機構を発動させる。この特異的な獲得免疫反応が“二度なし”の主体をなしている。T 細胞や B 細胞も病原体由来の分子を受容体によって認識しているが, 自然免疫受容体による PAMPs 認識機構と大きく異なる点として, 各抗原分子のそれぞれに対して遺伝子再構成を起こした“特異

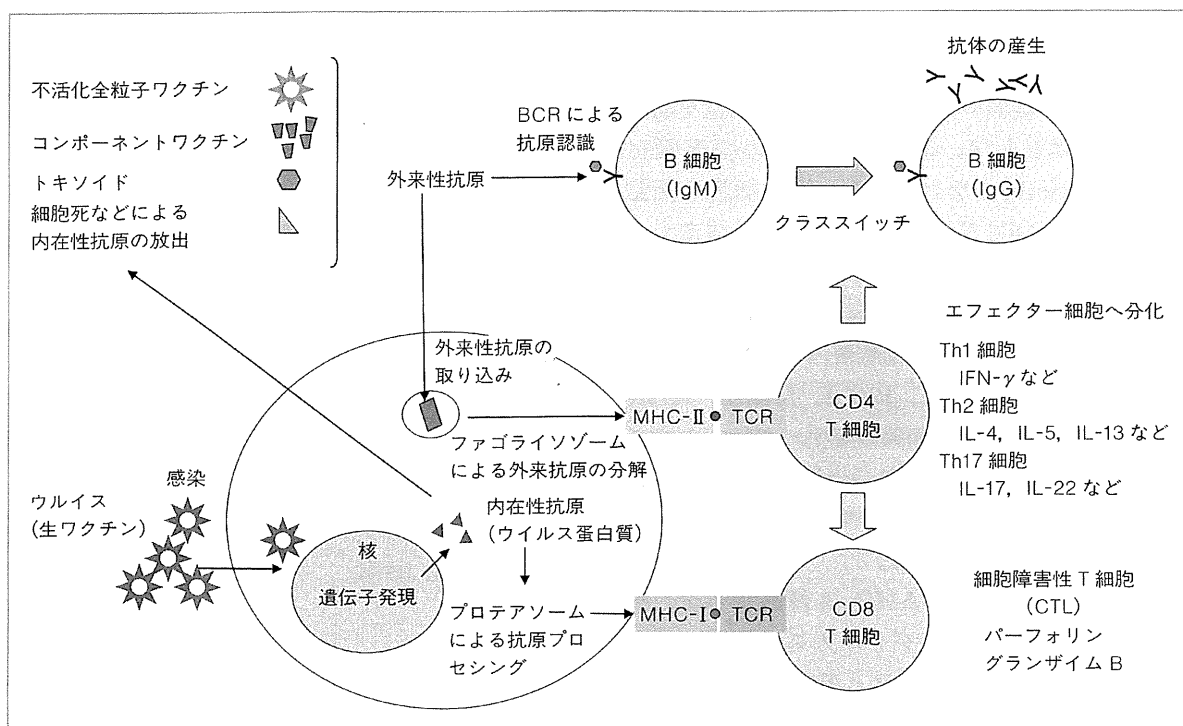


図3 ワクチンによる獲得免疫の誘導

的”な抗体(B細胞が産生するIgMやIgG)やT細胞受容体で、わずかな抗原分子の違い認識することが挙げられる。

例えば自然免疫を担当する好中球がもつ自然免疫受容体は、たくさんの好中球のどれをとっても同じ自然免疫受容体をもっているが、B細胞やT細胞の場合は、これらの細胞が骨髄や胸腺で成熟する過程で一つ一つの細胞がもつ受容体の遺伝子再構成が起り、そのためにそれぞれの細胞が発現する受容体はアミノ酸レベルで少しずつ異なっている。つまりあるB細胞が認識する抗原とほかのB細胞は異なった抗原を認識する。ヒトの体の中にはそれぞれ異なった受容体を発現しているB細胞やT細胞が膨大な数のプールとして存在しており、生活するうえで遭遇するであろうほとんどすべての病原体に対応できるようになっている。

例えばある病原体Aに感染した場合には、その病原体Aに反応するごく一部のB細胞がその病原体由来抗原分子の表面構造にぴったりとくっつく抗体を産生し、それにより毒素やウイルスを中和し無毒化することができる。T細胞の場合も病原体Aに反応できる受容体が発現している

ごく一部のT細胞だけが反応してエフェクター細胞として機能し、病原体Aを認識できない受容体が発現しているそのほか多くのT細胞は反応しない。またT細胞はB細胞のように病原体抗原の立体構造を認識するのではなく、病原体抗原蛋白質のアミノ酸配列によって認識する。そのため、T細胞が認識する抗原蛋白質は、抗原提示細胞と呼ばれる樹状細胞やマクロファージによって取り込まれ、8~15アミノ酸からなる短いペプチド断片に分解される必要がある。また、さらにそのペプチド断片は主要組織適合抗原(major histocompatibility complex; MHC)と呼ばれる膜蛋白質に結合して、病原体由来のペプチドと宿主のMHCとの複合体として樹状細胞やマクロファージの表面に提示される(図3)。

T細胞はこのように病原体由来のペプチドだけを認識するのではなく、ペプチドと宿主(自分)のMHCとの複合体を認識して、様々なサイトカインやエフェクター機能を発揮する。このことを“MHC拘束性”と言う。このMHC拘束性のために、同じワクチンを接種しても、各個人がもつMHCが違うことで、ある人ではよく効くワクチンが、ほかのある人ではほとんど効果がな

表3 ワクチンの種類とその特徴

	生ワクチン	不活化ワクチン		
		全粒子ワクチン 全菌体ワクチン	コンポーネント ワクチン	トキソイド (不活化外毒素)
特徴	毒性や病原性を弱めた微生物(細菌やウイルス)をそのままワクチンとして用いる。	ホルマリンなどの化学処理で病原微生物をそのまま殺した(不活化した)もの。	病原体を不活化した後、破砕し、免疫に有用な成分(抗原)のみを高度に濃縮・精製したもの。	病原体の産生する外毒素のみを精製し、ホルマリンなどで不活化したもの。
代表的なワクチンの例	ポリオワクチン 麻疹ワクチン 風疹ワクチン BCG など	A型肝炎ワクチン 日本脳炎ワクチン など	インフルエンザ HA ワクチン HB ワクチン など	破傷風 ジフテリア
接種時の自然免疫反応	+++++	+++	±	~++
外来性アジュバント(Alum など)	不要	不要なものが多い	必要なものが多い	必要なものが多い
誘導される免疫反応	B細胞(抗体) CD4 T細胞(Th1) CD8 T細胞(CTL)	B細胞(抗体) CD4 T細胞 (Th1>Th2)	B細胞(抗体) CD4 T細胞 (Th1 or Th2)	B細胞(抗体) CD4 T細胞 (Th1<Th2)
安全性	+	++	+++	+++
免疫効果	+++++	+++	+~++	+++++

い、といったことが起こり得る。

MHC分子には、クラスIとクラスIIの2種類があり、MHCクラスI分子は宿主細胞内の内在性抗原由来のペプチド断片を提示し、MHCクラスII分子は、エンドサイトーシスやファゴサイトーシスで取り込んだ外来性抗原がライソゾームなどで分解されたペプチド断片を結合してT細胞に提示する(図3)。つまり、ウイルスのような宿主細胞に感染して、その細胞内で増殖しウイルス由来の蛋白質を産生するような場合は、MHCクラスI分子によって抗原提示され、多くの細菌のように細胞外で増える病原体や、細菌由来の外毒素は、マクロファージなどの食細胞に取り込まれ、MHCクラスII分子によって抗原提示される。MHCクラスI分子で抗原提示されるT細胞は、CD8抗原を発現しているために、CD8陽性T細胞(CD8 T細胞)と呼ばれ、活性化されるとパーフォリンやグランザイムといった細胞膜に穴を開けたり、細胞死を誘導する分子を放出し、直接ウイルス感染細胞を殺す(図3)。

MHCクラスII分子で抗原提示されるT細胞は、CD4抗原を発現しているために、CD4陽性T細胞(CD4 T細胞)と呼ばれ、活性化されると

Th1, Th2, Th17などの特徴的なサイトカインを産生する細胞に分化し、マクロファージなどの食細胞の活性化や病原体に特異的な抗体産生の誘導、炎症反応の惹起など、様々な免疫反応を起こす(図3)。また、B細胞に働きかけてIgM型抗体からそのほかの抗体クラス(IgG, IgA, IgE)などへのクラススイッチを誘導する(図3)。このようなMHCクラスIIに拘束されるCD4 T細胞やB細胞が関与する免疫反応は、アジュバントによって大きく影響されることがわかっている。AlumなどのいわゆるTh2アジュバントは抗体の中でもアレルギーに関与するIgEを誘導しやすく、CpG-ODNのようなTh1アジュバントは、ウイルスや細菌感染などで防御的に働くTh1反応を誘導する。



ワクチンの種類と誘導される免疫反応

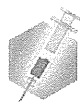
現在日本で用いられているワクチンは大きく“生ワクチン”と“不活化ワクチン”に分けられる(表3)。生ワクチンとは、毒性や病原性を弱めた微生物をそのままワクチンとして用いるもので

ある。代表的なものとしてポリオ、麻疹、風疹などに対するワクチンが挙げられる。生ワクチンは生きた病原体を接種して非常に弱い感染を人工的に起こして、その病原体に対する適応免疫を誘導する方法で、原理的にはジェンナーやパスツールが用いた方法と同じである。実際の感染で誘導されるのとほぼ同様の自然免疫反応が誘導されるため外来性のアジュバントなどは必要ない。B細胞やCD4 T細胞の反応だけでなくCD8 T細胞応答も起こすことができ、実際の感染に対して非常に効果的な防御免疫を誘導することができる。問題点としては、弱毒化されているとはいえ、生きた病原体を用いることから、免疫機能が弱っている人に投与した場合は、その人が病気を発症してしまう可能性や、ワクチンとして用いた弱毒株が強毒化する可能性も否定できない。

不活化ワクチンとは、生きた病原体そのものを用いるのではなく、病原体をホルマリンなどの化学物質で処理して不活化したもので、感染性は全くない。不活化ワクチンはさらに大きく3つに分類することができる(表3)。全粒子ワクチンとは、ウイルス粒子をまるごとホルマリンなどで固定したもので、A型肝炎ワクチンや日本脳炎ワクチンがこのタイプの代表的なワクチンである。病原体のもつほぼすべての成分が固定化された病原体粒子に含まれるため、外来性のアジュバントは必要ないことが多く、生ワクチンには及ばないが比較的高い免疫効果がある。ただし、病原体がすでに死んでいるために宿主細胞には感染することはないため、CD8 T細胞応答はほとんどの場合起こらない。また、ワクチン接種時の一時的な発熱や局所の腫脹などの副反応は、後に述べるコンポーネントワクチンなどに比べて比較的多くみられる傾向がある。

もう1つの不活化ワクチンのタイプとして、コンポーネントワクチンがある。このタイプのワクチンは、病原体を不活化した後、さらに防御免疫効果の高い病原体由来の成分だけ(例：インフルエンザのHA抗原など)を高度に濃縮・精製したもので、インフルエンザワクチンやB型肝炎ワクチン(HBワクチン)がこのタイプのワクチンである。防御抗原だけに精製されているため、本来病原体がもっていた自然免疫レセプターを刺激す

るPAMPsは、精製過程で失われていることが多く、効率よく免疫反応を誘導するためにはAlumなどのアジュバントが必要なことがある。このタイプの少し特殊なケースとして、トキソイド(不活化外毒素)が挙げられる。破傷風やジフテリアなど、病原体の産生する外毒素がその病原性に大きくかかわっている場合には、病原体の産生する毒素のみを精製してホルマリンで不活化したものをワクチンとして投与し、それら毒素に対して抗体を作らせることで効果的に病気の発症を抑えることができる。現在日本で用いられているトキソイド型のワクチンには、アジュバントとしてAlumが含まれている。



ワクチンの副反応

ワクチン接種に伴う副反応は、ワクチンに含まれていた自然免疫受容体を活性化する成分がその多くを引き起こしていると考えられるが、自然免疫反応は獲得免疫反応の誘導にも大切で、ワクチンの効果を犠牲にせずに副反応をすべて取り除くことは現時点では非常に難しいと言わざるを得ない。

生ワクチンの場合、ワクチン株による感染に伴う発熱・発疹、接種局所の腫脹や水疱形成などがみられることがある。ワクチンとはいっても実際に生きたウイルスや細菌を接種したことによる宿主とワクチン株との相互作用がその元になっている。

不活化ワクチンの場合には、生ワクチンと違いワクチン株による感染は起こらないため、ワクチンに含まれるワクチン抗原そのものや、ワクチンに含まれるそのほかの成分に対する免疫反応が関与している(表4)。ワクチン接種後早期(数時間～数日)にみられる副反応には、自然免疫反応が関与しているものが多く、全粒子ワクチンであれば病原由来のPAMPsに対する反応、コンポーネントワクチンの場合、免疫効果を高めるために加えられたAlumなどのアジュバントによる自然免疫レセプターの活性化が関与していると考えられている。

また非常に稀であるが、生ワクチンや不活化ワクチンによって惹起された適応免疫反応が自己の

表4 ワクチンによる副反応

主に自然免疫反応による副反応	局所反応：発赤，腫脹，疼痛 全身反応：発熱など
主に獲得免疫反応による副反応	ギランバレー症候群 急性散在性脳脊髄炎
アレルギー反応による副反応	アナフィラキシーショックなど

組織を攻撃することで起こると考えられている（詳細な発症メカニズムはまだよくわかっていない）ギランバレー症候群（Guillain-Barré syndrome）や急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis；ADEM）のような重篤な副反応が起こることがある。

そのほかに無視できない副反応として、ワクチン製造過程で使用され、最終的なワクチンにもわずかながら含まれる成分（表5）に対してアレルギー反応を起こすことがある。例えば卵アレルギーの人が、インフルエンザワクチンにごく微量含まれる鶏卵成分でアナフィラキシーショックを起こしたり、培養の際に加えられた抗菌薬にアレルギー反応を起こしたりすることがある。

ワクチンの最終的な目的は感染防御に有効な獲得免疫反応を誘導することにある。そのためにはアジュバントによって自然免疫反応を誘導する際にも不必要な副反応は抑え、かつ獲得免疫反応の誘導に必要な部分は抑えないような工夫が必要となる。



ワクチンにおけるアジュバントの役割

ワクチンにおけるアジュバントの役割やその作用機序は、非常に多岐にわたっており、またまだよくわかっていない部分も多いことから、ここでは最近の研究によってその一端が明らかとなったインフルエンザワクチンを例として取り上げ、実際のワクチンで、アジュバント、自然免疫反応、獲得免疫反応がお互いにどのような関係になっているのかを、マウスでの実験結果を含めて概説する〔詳細は文献8〕参照〕。

現在、日本で季節性インフルエンザウイルスに対して用いられているワクチンは、インフルエンザHAワクチンと呼ばれている不活化ワクチン

表5 ワクチンに含まれる成分

主成分：抗原物質
不活化剤：ホルマリン
アジュバント（免疫強化補助剤）：水酸化アルミニウム
安定化剤：ゼラチン，グルタミン酸ナトリウム，乳糖
保存剤：チメロサル（水銀系保存剤）
抗生物質：エリスロマイシン，ストレプトマイシン，カナマイシン
培養細胞や培養液に含まれている成分：鶏卵成分（インフルエンザHAワクチン）

である。その名前が示すようにインフルエンザウイルスのHA蛋白質を高度に精製したもので、ウイルス由来の核酸などそのほかの成分の多くはきれいに除かれている。また、多くのコンポーネントワクチンに加えられている Alum もインフルエンザHAワクチンには入っていない。また現在は日本では一般に用いられていないがインフルエンザの全粒子ワクチンの場合、インフルエンザウイルスのもつ一本鎖RNAを含んだすべての不活化したウイルス粒子をワクチンとして用いることになる。一本鎖RNAは自然免疫受容体のうちのTLR7が認識する強力なPAMPsで、一本鎖RNAで細胞を刺激すると自然免疫反応として大量のI型インターフェロンが産生される。

HAワクチンと全粒子ワクチンをそれぞれマウスに免疫して、インフルエンザウイルスに対して防御免疫が成立しているかどうかを調べると、全粒子ワクチンで免疫した群は、インフルエンザ感染に抵抗できたのに対して、HAワクチンでは、致死量のインフルエンザウイルスに抵抗できなかった。TLR7による一本鎖RNA認識が防御免疫誘導に果たす役割を明らかにするために、TLR7遺伝子欠損マウスを用いて同様の実験を行ったところ、TLR7遺伝子欠損マウスでは、全粒子ワクチンでもHAワクチンでもインフルエンザウイルスに対する防御免疫反応は誘導できなかった（表6）。この現象は、不活化ワクチンによ

表6 インフルエンザワクチンのタイプによる免疫原性の違い

	マウス		ヒト	
	B6 mouse (インフルエンザ に対して自然免疫 反応が起こる)	TLR7-KO マウス (インフルエンザに 対して自然免疫反 応が起こらない)	幼児ら (インフルエンザに 対してナイーブ)	健常成人 (過去にインフルエンザ に感染したことがある)
全粒子ワクチン (TLR7 依存的な自然免 疫を活性化できる)	防御免疫成立	防御免疫成立せず	免疫成立しやすい	免疫成立しやすい
HA ワクチン (TLR7 依存的な自然免 疫を活性化できない)	防御免疫成立せず	防御免疫成立せず	免疫成立しにくい	免疫成立しやすい

る防御免疫誘導には自然免疫反応が必須であることを示唆している。

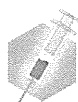
さらに、マウスにこれらのワクチンで免疫する際に、形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell ; pDC)という一本鎖 RNA に反応して大量の I 型インターフェロンを産生する細胞群をマウスの体から除いてしまう処置を、1 回目の免疫のとき、あるいは 2 回目の免疫のときにそれぞれ行い、インフルエンザウイルスに対する防御免疫を測定した。すると、1 回目の免疫時に pDC を除いたマウスでは、防御免疫が誘導できないのに対して、2 回目の免疫時に pDC を除いたマウスでは、防御免疫が誘導されていた。このことは、ワクチンで防御免疫を誘導するためには、一番最初の免疫時の自然免疫反応が重要だが、それ以降は自然免疫反応は必ずしも必要ではないことを示唆している。

これらマウスで得られた知見は、ヒトでもほぼ同様と考えられ、ヒトの末梢血細胞に全粒子ワクチンや HA ワクチンを加えると、全粒子ワクチンを加えたときのみ I 型インターフェロンの産生がみられ、HA ワクチンでは初回免疫時に重要な I 型インターフェロンの産生はほとんどみられなかった。

しかし、現在日本で用いられている HA ワクチンは 100% ではないが、インフルエンザに対して有効な免疫応答をヒトで誘導することが示されている。どうして自然免疫反応を誘導できない HA ワクチンがヒトで有効なのか。最も考えられるのは、一般の健康なヒトは、すでに何らかの形でインフルエンザに自然に感染しているということである。そのために、たとえワクチン接種が初

めてであっても、すでにマウスの 2 回目の免疫と同じ状況であると考えられる。実験に用いているマウスは、非常に清潔な環境で飼育されており、インフルエンザにも一度も曝露されたことがない(ナイーブ)。つまり、ナイーブなヒトやマウスに不活化ワクチンで防御免疫を誘導するには、必ず何らかの自然免疫受容体を刺激するアジュバントが必要であるが、すでに感作されているヒトやマウスに投与するワクチンにはアジュバントは必ずしも必要ないことを示している(表 6)。

最近、大きな流行を起こしたいわゆる“新型インフルエンザ”に対するワクチンについても、当初 2 回接種しないと免疫を誘導できないと思われていたが、実際にワクチン接種を始めてみると、1 回接種で十分に免疫を誘導できることが判明した。日本で作られた新型インフルエンザに対するワクチンにはアジュバントは含まれていなかったため、“新型”というものの、免疫学的には多くの人々はこの新型インフルエンザに対してナイーブではなかったことを示唆している。



おわりに

ワクチン接種は非常に費用対効果の高い有用な医療の 1 つであるが、接種の対象の多くが健康な人々で、かつ非常に多くの人々に接種されるため、稀に起こる重篤な副反応や、それほど重篤でなくてもワクチン接種に伴って起こる発熱など、必ずしもワクチン接種に伴うリスクはゼロではない。より安全でかつ効果的なワクチンの開発・運用には、ジェンナーやパスツールに始まり現在も次々と進歩を遂げている免疫学の知識は欠かせない。

近年の研究によって、アジュバントの多くが自然免疫受容体を刺激するものであること、自然免疫反応は獲得免疫反応を誘導する場合は必須であることなど、これからのワクチン開発に重要な知見が蓄積されつつある。アジュバントによる自然免疫反応は、ある場合には獲得免疫誘導に必須であるが、ほかの場合には必ずしも必要ない。ワクチンに不必要なアジュバントを加えて過剰に自然免疫系を活性化することは、重篤な副反応の原因になる可能性も高く、また、アジュバントが必須なのに、必要なアジュバントが含まれていないと、ほとんど効果のないワクチンとなってしまう。

いまだワクチンやワクチンアジュバントの作用機序にはわからないことが多く、今後も分子レベルでそのメカニズムを明らかにしていくことで、より安全で効果的なワクチンが実現できると考えられる。

文 献

- 1) Ishii KJ, Koyama S, Nakagawa A, et al: Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. *Cell Host Microbe* 3: 352-363, 2008
- 2) Geijtenbeek TB, Gringhuis SI: Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat Rev Immunol* 9: 465-479, 2009
- 3) Kawai T, Akira S: The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol* 21: 317-337, 2009
- 4) Schroder K, Tschopp J: The inflammasomes. *Cell* 140: 821-832, 2010
- 5) Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140: 805-820, 2010
- 6) McKee AS, MacLeod MK, Kappler JW, et al: Immune mechanisms of protection: can adjuvants rise to the challenge? *BMC Biol* 8: 37, 2010
- 7) Reed SG, Bertholet S, Coler RN, et al: New horizons in adjuvants for vaccine development. *Trends Immunol* 30: 23-32, 2009
- 8) Koyama S, Aoshi T, Tanimoto T, et al: Plasmacytoid dendritic cells delineate immunogenicity of influenza vaccine subtypes. *Sci Transl Med* 2: 25 ra 24, 2010

Summary

Vaccine immunology

Taiki Aoshi¹⁾, Ken Ishii¹⁾

It is important to understand the mechanisms of vaccine for developing more effective and safer vaccine. Recent advances in immunology revealed that innate immune response was essential for establishing effective adaptive immune responses. Here we described inactivated influenza vaccine immunization system in mice that illustrated the importance of innate immune activation for inducing protective adaptive immune responses, especially in naïve host.

[*Rinsho Kensa* 54: 1220-1229, 2010]

- 1) Department of Laboratory of Adjuvant Innovation, National Institute of Biomedical Innovation, 7-6-8, Saito-Asagi, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

感染症外来の帰還

岩田健太郎・豊浦麻記子

● A5 頁488 2010年
定価4,935円(本体4,700円+税5%)
[ISBN978-4-260-01009-2]

『感染症外来の事件簿』から3年。研修医世代から好評を博した前著を基に、日本のプライマリ・ケア外来診療を支えるベテラン臨床医向けに新たに生まれ変わった論考が本書。卒前教育で感染症を学ぶ機会の無かった世代に向け、世界的かつ日本的であり得る臨床感染症学の“中庸”を投げかける。小児・漢方・新型インフルエンザと、現場で求められる現代のニーズを満たす要素も盛り込まれた。

4 ウイルス感染予防に用いられるワクチンアジュバント

小山正平*¹, 石井 健*²

要旨

現在ヒト免疫不全ウイルス (HIV) や新型インフルエンザウイルスなどの新興感染症の出現や小児・高齢者の感染リスク増大などに伴い、安全かつ有効なワクチンの開発が急務とされている。近年自然免疫学分野の研究の進歩に伴い、ウイルス感染後の獲得免疫の誘導のみならず、ウイルス感染予防ワクチン投与後に誘導される防御免疫にも自然免疫シグナルの活性化が必須であることが明らかになった。またワクチンの効果を増強するために以前から用いられてきたアジュバントの多くが、Toll-like receptors (TLRs), RIG-I-like receptors (RLRs), NOD-like receptors (NLRs) などの自然免疫受容体のリガンドとして特異的に作用していることが明らかになった。本稿では、ウイルス感染およびウイルス感染予防ワクチン投与における宿主の免疫応答のメカニズムについて概説したのち、ワクチンおよびそれと併用されるアジュバントについて、実際の使用例を示しながら、効果発現のメカニズム、さらにメカニズムに基づいた今後のワクチン開発戦略について概説する。

4.1 はじめに

ウイルス感染を予防する目的で使用されるワクチンは、大きく生ワクチンと不活化ワクチンの2つに分類される。生ワクチンは弱毒のウイルスを実際に感染させて免疫を獲得させるもので、液性免疫に限らず細胞性免疫をも誘導でき、強力かつ長期的に免疫記憶を持続させられる利点を持つ反面、安全性の問題が常に残る。一方、不活化ワクチンは、化学的もしくは物理的にウイルスを失活させてから使用するもので、ウイルスの全構成成分からなる全粒子ワクチンと、主に防御免疫に必須となる標的抗原を抽出した成分ワクチン (スプリットワクチンやサブユニットワクチンを含む) からなる。生ワクチンと比較し安全性に優れている反面、効果や持続性にばらつきがあることや、液性免疫の誘導が主な役割で、細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T cell; CTL) の誘導ができないことなどの欠点を持つ。このような不活化ワクチンの弱点を補強する目的で使用されるのがアジュバントである。

アジュバントという言葉は、もともとラテン語の“促進する”“増強する”という意味を持つ

*1 Shohei Koyama 東北大学 医学系研究科 呼吸器病態学分野; 日本学術振興会 特別
研究員 (PD)

*2 Ken Ishii 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 ワクチン学 招聘教授

第4章 研究開発事例

“*adjuvare*”に由来する。ある抗原に何らかの物質（アジュバント）を加えることによって抗原に対する免疫原性が増強されるという事実は、19世紀末 William Coley らによってすでに確認されていた。1920年代に Ramon や Glenny らによって aluminum hydroxide をジフテリアや破傷風のトキソイドと混合することで免疫原性を改善できることが示され^{1, 2)}、アジュバントの重要性が明らかになった。アジュバントは主に樹状細胞を中心とした抗原提示細胞に作用し、その遊走や成熟、抗原提示能や補助シグナル分子の発現を促進し、T細胞やB細胞の抗原特異的な活性化を増強することが知られている。また、その種類によっては抗体産生を主に誘導するもの、Th1型の獲得免疫を誘導するもの、反対にTh2型を誘導するもの、またはCTLの活性化を可能にするものなどがある。このような特性を利用しワクチンにアジュバントを併用すれば、より免疫原性を高められるだけでなく、結果的には抗原の必要量を減らせたり、接種の回数を減らせたり、免疫力の弱い新生児や高齢者への効果を改善したりすることも可能である。

近年の自然免疫学分野の研究の進歩に伴い、ワクチンによって有効な防御免疫を誘導するには自然免疫シグナルの活性化が必須であることが明らかになった^{3, 4)}。それだけではなく、これまで有効性が示されてきたアジュバントの多くが、実は自然免疫受容体のリガンドとして特異的に自然免疫応答を活性化していることも分かってきた。

ワクチンはもともと健常者を対象に接種するものであるため、実際にウイルスに感染した際にどれくらい重篤な症状を示すか、どれくらい感染拡大しやすいかなどを考慮に入れて、ワクチン形態を選択する必要がある。現行のワクチンの改良や、これから襲来する新型ウイルスに対するワクチン開発においては、実際にウイルス感染もしくはワクチン接種後に、生体内でどのような自然免疫応答が誘導されることで、有効な獲得免疫が得られるのかを知る必要があるとともに、安全にワクチンの効果を増強させるためにはアジュバントをその作用機序に基づいて選択する必要がある。ここでは、ウイルス感染およびワクチン接種における宿主の免疫応答のメカニズムを概説し、実際に使用されているアジュバントを例示しながら、その作用機序や今後のワクチンおよびアジュバント開発戦略について考える。

4.2 ウイルス感染及びウイルス感染予防ワクチン投与時の宿主免疫応答

近年、自然免疫学分野の研究の飛躍的進歩に伴い、ウイルス構成成分やアジュバント成分などは pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) として、宿主の自然免疫受容体 pattern recognition receptors (PRRs) によって特異的に認識されることが明らかになった。さらに PRRs として TLRs, RLRs, NLRs や C-type lectin receptors (CLRs) などの受容体が知られるようになり、その刺激がその後の獲得免疫の誘導を厳密に制御していることが分かった。各種 PRRs とそれが特異的に認識する PAMPs の組み合わせは、近年急速に明らかになり、全てを網

次世代ワクチンの産業応用技術

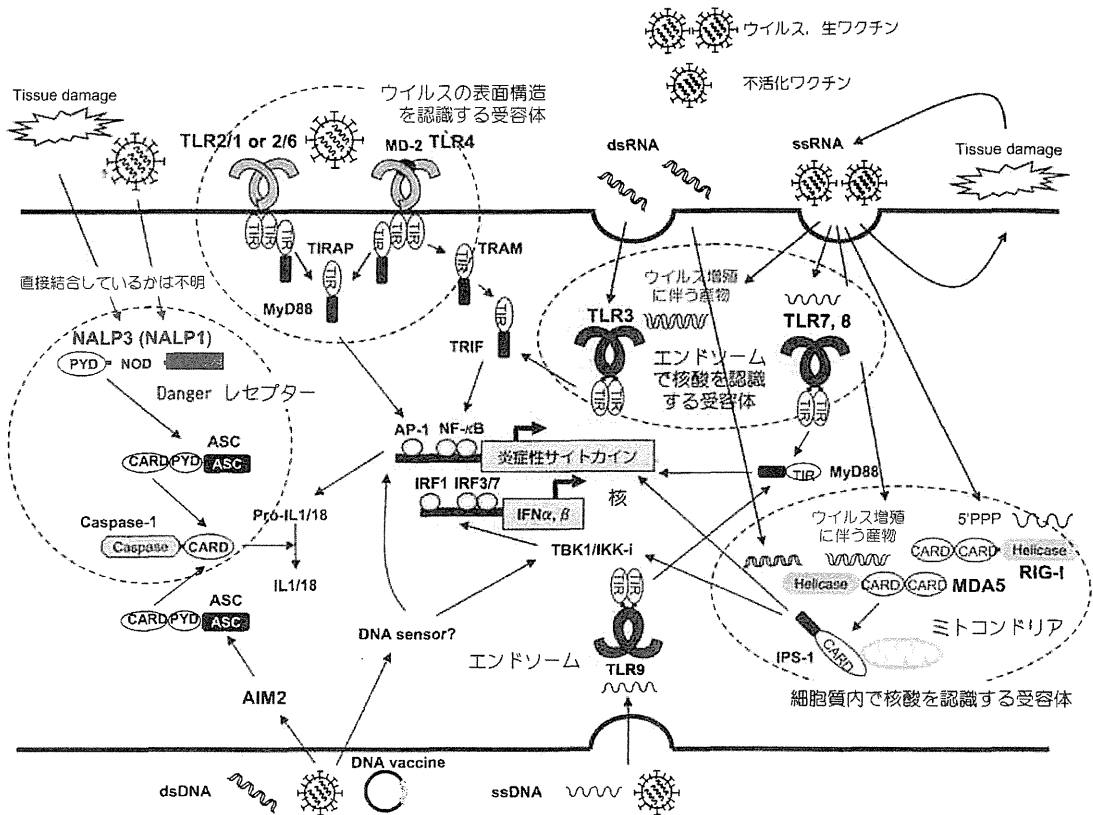


図1 ウイルスやワクチンの認識に関わる宿主自然免疫応答

羅することは不可能なため、代表的なものを表1に示す。

実際にウイルスが宿主細胞に感染する際、以下のような PRRs による監視の段階が考えられる。

- ① ウイルスが宿主細胞に侵入する際に、ウイルスのエンベロープ蛋白を宿主細胞表面の PRRs が認識する段階
 - ② ウイルスが宿主細胞に侵入した後、ウイルスの構成成分、特にウイルスゲノムが宿主細胞内の受容体によって認識される段階
 - ③ ウイルスが宿主細胞内で増殖した場合、それに伴って産生されるウイルス由来の成分（この場合も特にウイルスゲノム）が細胞内の受容体によって認識される段階
 - ④ ウイルスの増殖によって破壊された宿主細胞を、宿主の免疫担当細胞が認識する段階
- 一方ワクチンを投与した際は、生ワクチンであれば①～④と同じ機序が考えられるが、不活化ワクチンの場合には能動的に細胞内に侵入することはないと考えられ、全粒子ワクチンであれば、
- ⑤ 不活化全粒子ワクチンを宿主の免疫担当細胞が取り込んで、細胞内の受容体によって認識