

総説

ワクチンと感染・免疫

安部 良

東京理科大学生命科学研究所
(〒278-0022 千葉県野田市山崎2669)

【はじめに】

一度、伝染病にかかって回復すると二度と同じ病気にはかからない、あるいはかかっても大変軽い症状で済む、疫（二病）から免れる力、これが、私たちの身体に備わっている免疫という仕組みの持つ力です。この現象は、紀元前四世紀ごろのカルタゴとシラクサとの戦いの記録を皮切りに、世界の歴史の中で繰り返されたペストを始めとする様々な感染症の蔓延をめぐる歴史書に繰り返し記載されています。ワクチン接種は、病原性を弱めた病原菌を体内に入れて、この免疫現象を人為的に起こすもので、感染を予防する最大の防御手段です。

経験に基づいた民間療法を別にし、ワクチンの歴史は、十九世紀後半にジェンナーによる牛痘ワクチンの開発をもって始まります。その後、狂犬病、コレラ、結核、ジフテリア、破傷風、日本脳炎に対する不活化ワクチンが、さらにポリオウイルス弱毒生ワクチンに続き、麻疹（はしか）、風疹、おたふく風邪、水痘に対する生ワクチンが開発され使用されています。ワクチンが広く使用されるようになり、世界的にはWHOによる天然痘の撲滅宣言が1979年になされ、我が国でも、ポリオや日本脳炎による死亡者や後遺症患者の発生が著しく減少するなど、人類の感染症との戦いの歴史に華々しい成果を上げています。しかし、一方で、最近、麻疹や結核の感染事例の増加が社会問題にもなっており、感染予防においてより効果的なワクチンの開発や投与法の策定が急がれています。さらに、開発途上国で大きな問題になっている

マラリア、HIV感染に対して有効なワクチンは未だに開発されていません。特にHIVに関してはアフリカサハラ地域では30%以上の成人がHIVに感染しているとされ、また、日本を含むアジア地域において感染の拡大が予想されるなど、HIVワクチンによる予防対策確立の必要性がますます高まっています。重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome; SARS）や新たに勃発が予想される鳥インフルエンザ由来強毒ウイルスに対して、ワクチンの開発、製造、投与における的確で迅速な対応も急がれます。獣医畜産分野でも、様々な感染症にたいする予防対策として、有効なワクチンの開発が期待されています。本稿では、ワクチンが病原微生物に対する感染防御として働くメカニズムを理解するために免疫系による感染病原菌排除機構を概説し、次いで、ワクチン治療の現状とその問題点、そして、最後に、より強力な効果的なワクチン開発についての最近の試みについてご紹介したいと思います。

【免疫系による感染防御機構】

病原微生物の侵入に対しては、生まれたときから備わっている自然免疫と、抗原特異性や免疫学的記憶という特徴を持つ獲得免疫により対抗します。自然免疫では皮膚や粘膜による物理的バリアーや、粘液などの分泌物に含まれる抗菌物質による化学的バリアーが第一の砦であり、それを越えて入ってきたものに対しては、マクロファージや好中球による貪食やNK細胞による破壊、補体やインターフェロンな

どの活性物質により排除を試みます。それに伴う炎症反応は血中からの免疫細胞や抗菌物質の感染局所への集積を促します。このような即時対応を行ないながら、抗原提示細胞（antigen presenting cell: APC）として働くマクロファージや樹状細胞（dendritic cell: DC）は感染局所で取り込んだ病原微生物を所属リンパ節に運び、そこで、細胞内小胞で消化した微生物のペプチド断片を細胞表面の主要組織適合抗原（major histocompatibility complex: MHC）上にのせ、T細胞に抗原提示を行ないます。これが獲得免疫誘導への引き金となります（図1）。MHC/ペプチドに特異性を持った受容体（抗原特異的T細胞受容体：TCR）を持つT細胞は刺激を受け、ヘルパーT細胞として分裂増殖し、微生物の破壊をもたらす炎症性のサイトカインを出して攻撃する機能性T細胞に分化するほか、組織細胞内に感染した微生物を細胞もろとも破壊するキラーT細胞の分化・成熟や増殖を促すサイトカインを分泌します。このようにしてリンパ節内で増殖・分化した炎症性T細胞やキラーT細胞は、所属リンパ節から輸出リンパ管を通じて全身のリンパ管網に入り、胸管を経て、上大静脈に入り血流に乗って感染局所に運ばれ微生物の除去を行ないます。また、リンパ節では、侵入した微生物を抗原とし、それに特異的に結合する抗体分子を受容体として持つB細胞が、その受容体を使って微生物由来の抗原を取り込み、抗原提示細胞としてヘルパーT細胞に抗原刺激を行ないます。その結果、ヘルパーT細胞が分泌するサイトカインによりB細胞が激しく増殖するとともに、抗体産生細胞であるプラズマ細胞や、後に述べる記憶B細胞へ分化します。これらの細胞もT細胞と同様、所属リンパ節から出て、全身の循環系に入り主として骨髄で抗体を産生するといわれています。これらの抗体は、炎症性T細胞やキラーT細胞、NK細胞が破壊した細胞から飛び出して

くるウイルスなどの病原微生物に結合して細胞内への付着を防ぎ、その毒性を中和します。最後にサプレッサーT細胞が働いて免疫反応は終了し感染症は治癒するという具合です。

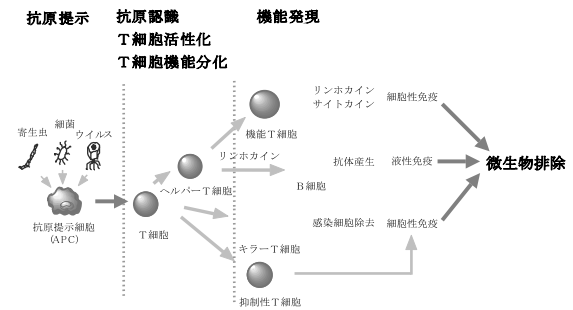


Fig.1. 免疫機能の発現

【ワクチン効果の基礎となる免疫学的記憶の形成メカニズム】

一度伝染病にかかると同じ病気には二度とからないという現象が、疫を免れる、免疫現象です。一度出会った抗原を覚えていて、二度目には素早く強力で反応するという特徴を「免疫学的記憶」と呼びます。液性免疫での主役である抗体やB細胞、細胞性免疫をつかさどるT細胞のおのおのでこの免疫学的記憶が形成されます。

まず、液性免疫を考えて見ましょう。上述したように、侵入した病原微生物に対して、その抗原と結合できる抗体を受容体として持っているB細胞はT細胞の助けを借り激しく増殖し、リンパ節内で胚中心（germinal center：GC）と呼ばれる組織を形成します。この増殖過程でB細胞は抗体の抗原結合部位をコードする遺伝子上に突然変異が集中的に起こり、抗原への反応性の異なる抗体分子を受容体として持ったB細胞が出現します。これらのB細胞のその後の運命はそれぞれの受容体と抗原との反応性により決まります。すなわち、本来の抗原反応性を失ったもの、あるいは自己抗原との反応性を獲得してしまったB細胞はアポトーシスにより消滅します。そして、特に抗原と強く結合する

抗体を受容体として持つB細胞が生き残り増殖していくのです。この過程で、より強い反応性を持つ抗体を産生するB細胞が選択され、それらはプラズマ細胞へ分化し抗原（微生物）に反応性のつよい抗体分子が産生され血中に放出されます。これらの抗体は、病原微生物の細胞への侵入を阻止したり、補体やマクロファージの力を借りて細胞膜を破壊するなどして体内より排除します。その後、プラズマ細胞はアポトーシスにより消失し免疫応答は収束します。その際、これらのB細胞の一部は記憶B細胞として一定数、体内にとどまります。そして、次に同じ病原微生物が体内に再度侵入してきたとき、これらの記憶B細胞はいち早くプラズマ細胞に分化し、最初の侵入の際に高い抗原反応性を持つものとして選択された抗体分子を短期間の間に造り始めます。つまり、量的にも質的にも強力な液性免疫が侵入した微生物排除に働くのです（図2）。

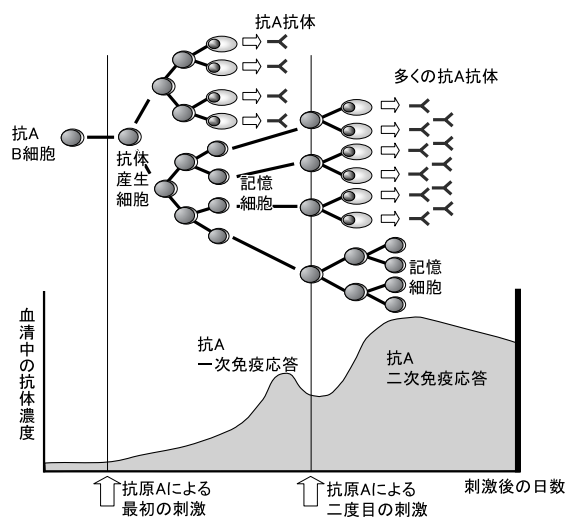


Fig. 2. 一次および二次免疫応答と免疫学的記憶の成立

一方、炎症性のT細胞やキラーT細胞が主体となる細胞性免疫においても、液性免疫同様の免疫学的記憶が最初の侵入時に形成されます。すなわち、微生物を貪食した抗原提示細胞により微生物の持つ抗原に特異性のあるT細胞が活性化され増殖して数を増やすとともに、サイト

カインを分泌したり、微生物が感染している細胞を標的として破壊する炎症性T細胞やキラーT細胞へと分化します。これらの機能的T細胞のほとんどはプラズマ細胞と同様、微生物の排除が終了後消失しますが、その一部は記憶T細胞として体内に残ります。記憶T細胞は微生物侵入の際、感染局所へ動員に必要な接着分子やケモカイン受容体を強く発現しています。このため、細胞性免疫においても、2度目以降の微生物の侵入に対しては、すばやく、且つ、より強力な免疫応答が誘導されるわけです。

[ワクチンの種類とその特徴]

以上述べてきたように、免疫応答や免疫学的記憶の強さは獲得免疫の誘導時に決定されます。従ってワクチン投与により形成される免疫記憶の形態や強さ（＝ワクチンの効果）は使用されるワクチンの種類によって異なります。

生ワクチン

ポリオや麻疹（はしか）の予防接種に用いられる生ワクチンは、弱毒化した生きたウイルスを用いるもので、免疫後の経過が自然感染に近く、中和抗体のみの産生のみならず細胞性免疫や非特異的免疫反応の賦活が起こるので強いワクチン効果が期待できます。その反面、免疫能が低下している場合にはまれにウイルス感染が成立してしまい、病気が発症することがあるという欠点があります。また、HIVやEBウイルスのような潜伏感染が起こる場合、T細胞白血病ウイルス（HTLV-1）のような、腫瘍原性のあるウイルスに対しては使えません。

不活化ワクチン

インフルエンザや日本脳炎、B型肝炎の予防に用いられる不活化ワクチンは、ウイルス構成成分を精製したもので、感染を起こす心配はなく、大量生産、長期保存ができるためにワクチ

ンのロット毎の免疫応答が安定しているという利点があります。しかし、免疫応答が中和抗体による体液性免疫に偏ること、頻回の追加免疫が必要である場合が多いこと、ウイルスを増殖させた宿主の成分が混入すると、アレルギー性の副作用を起こす恐れがあることなどの欠点もあります。

粘膜ワクチン

インフルエンザやポリオを始め、SARS、HIVなど、大半の病原微生物は消化器、呼吸器、生殖器などの粘膜面からの感染であり、現行の注射型ワクチンによる免疫法では、粘膜面での防御は困難です。そこで、粘膜での免疫応答と全身系での免疫応答の両方での防御免疫が誘導できる次世代ワクチンとして、腸管や気道粘膜にてワクチンの免疫応答を誘導する粘膜ワクチンが注目されています。粘膜では表面を覆う粘液などによる物理的障害や粘膜免疫誘導組織への抗原取り込みの非効率性により抗原提示が不十分なことで、精製ワクチン抗原を経粘膜的に投与しても粘膜面での期待したような免疫応答が誘導できないという問題があります。このためにコレラトキシン（CT）や大腸菌易熱性トキシン（LT）を粘膜アジェバンドとして用いる試みがなされ、粘膜面での防御免疫を形成している分泌型免疫グロブリンA（S-IgA）を中心とした体液性免疫応答と粘膜系傷害性T細胞（CTL）を中心とした細胞性免疫応答が誘導され、さらに、血清中にも抗原特異的IgGを中心として感染免疫が誘導された例が報告されています。

リコンビナントワクチン

遺伝子組み換え技術を用いたワクチン開発が盛んに行なわれています。例を挙げれば、インフルエンザに対する弱毒生ワクチンがあります。現在のところインフルエンザに対するワクチンは、ウイルス粒子をエーテル処理して破壊し、ウイルス粒子の表面抗原であり細胞への感染へ重要な役割を果たしているHA（ヘマグルチニン）とNA（ノイラミニダーゼ）が多く含まれている部画を集めた不活化ワクチンが用いられています。しかしながら前述したように、キラーT細胞などによる細胞性免疫を誘導できない、免疫の持続性が弱いという問題に加えて、粘膜免疫が誘導できないために初期感染が阻止できないという難点があります。その問題に対して、現在、内部タンパク遺伝子に複数の弱毒化を規定する変異をもつウイルスのHA,NAを遺伝子組み換え技術を用いて野生型に置き換えたり、弱毒化ウイルスからHAとNAを除く6種類の遺伝子分節をクローニングしたプラスミドを用意しておき、流行株のHAとNA遺伝子合成用のプラスミドを加えて細胞に導入して弱毒生ワクチンを作成する試みが行なわれています。

近年開発されたDNAワクチンも抗体のみならず、細胞性免疫を強力に誘導できることで注目されています。DNAワクチンは、1993年にUlmerらがA型インフルエンザウイルスのNP遺伝子を発現プラスミドに組み込み、これをマウスに接種したところ、抗体のみならずキラーT細胞を誘導できること、さらにこのウイルスに対する感染抵抗性を賦与できることを報告したことで一躍脚光を浴びることになりました。現在、インフルエンザウイルスをはじめとして、B型やC型肝炎ウイルス、HIVなどのウイルスに対するDNAワクチンの有効性を示す結果が報告されています。DNAワクチン自体には感染性が無いと考えられ、他のワクチンに比べると、作成が簡単な上、ワクチンの設計段階で免疫効果を上げる分子をコードする遺伝子も組み込むことが容易にできるなど、多くの利点を持っており、今後の研究開発に期待がかかっ

DNAワクチン

日本家畜臨床感染症研究会誌
2巻2号 2007

います。

植物ワクチン

究極の粘膜ワクチンとして、ワクチン抗原を植物に発現させてそれを食べることによってワクチン投与を行なう“食べるワクチン”、植物ワクチンの開発が進んでいます。植物細胞内で生合成されたワクチン抗原は極めて安定であり、現在までに、タバコ、レタス、トマト、ジャガイモなどにコレラトキシン抗原や大腸菌易熱性トキシン抗原、RSV (respiratory syncytial virus) F 抗原、B型肝炎ウイルス表面抗原などをワクチン抗原として発現させた植物ワクチンが作られ、ヒトを含む動物実験でそれらの免疫誘導能が証明されています。現在、室温での長期保存が可能であるトウモロコシや米などの穀物に発現させる研究が進んでおり、これが実用化されれば世界各地で繰り広げられているワクチン投与による疾病予防戦略に大きく貢献すると思われます。

【おわりに】

衛生環境や栄養の改善に加えて、抗生物質の使用を始めとする医療の進歩は先進国を中心に、飛躍的な平均寿命の延びをもたらしました。しかし、現在でも人類は多くの感染症の脅威に曝されています。最近、我が国でも問題になっている麻疹については、全世界で毎年4000万人が麻疹ウイルスに感染し、800万人もの人々が死亡しています。マラリア感染でも年300万

～500万人の発症が報告され、140万人～200万人が死亡するといわれています。また、HIV感染については、2006年の統計では、感染者数が3950万人、年間の新規感染者数は430万人、エイズによる死者は290万人と推定されています。また、アフリカでのエボラ出血熱感染、アメリカでウエストナイルウイルス感染の拡大、アジア地域でのSARSや、日本の各地でも起こっている鳥インフルエンザなども、今後、世界のグローバル化による感染症の世界的伝播を通じて爆発的な世界流行の可能性が恐れられています。一方で、結核菌とマラリア感染で特に顕著に見られる薬剤耐性を獲得した病原微生物の感染増大もまた、大きな問題です。さらに、先進国の最先端病院に端を発する薬剤耐性菌による院内感染は感染症に関して抗生剤がなかった100年前と同様な状況に我々を追い込んでいます。

ワクチン投与による感染症の予防は、我々が進化の過程で病原微生物との長年にわたる生存をかけての戦いの中で獲得してきた生体防御機構である免疫機能を、人類の英知によりさらに一段、微生物との戦いで優位性を増し、人類の繁栄に大きく貢献してきました。上記した新たな病原微生物からの反撃に対して、新たな有効で安全なワクチン開発を進めることで、この挑戦を退け、天然痘撲滅に続く、第二、第三の人類の勝利に向けての努力が続けられています。

Adaptive Immunity to Infection: A background of vaccination

Ryo Abe

(Research Institute for Biology Science, Tokyo University of Science
2669, Yamazaki, Noda City, Chiba, 278-0022, Japan)