

## 日本家畜臨感染症研究会シンポジウム要旨

## 呼吸器免疫の基礎と全身免疫応答

国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター

相内 章 長谷川秀樹

呼吸器感染症の中で、インフルエンザは毎年冬期に流行を繰り返す感染症として知られている。インフルエンザは、インフルエンザウイルスの感染によって引き起こされる急性呼吸器感染症であり、小児ではインフルエンザ脳症を、高齢者では二次的な細菌性肺炎を引き起こす原因となり社会的問題となっている。感染症の予防において、ワクチン接種が有効であることは一般的な事実として広く知られている。現行の皮下接種型インフルエンザワクチンと、我々が研究中の経鼻噴霧型インフルエンザワクチンが誘導する免疫応答との差を紹介しつつ、呼吸器免疫系と全身免疫応答について論じたい。

感染症の予防法を考える時、対象となる疾患の病原体の性質と生体側の応答を理解する必要がある。インフルエンザウイルスは毎年その抗原性を変化させながら流行を起こす。現在使われている皮下接種型インフルエンザワクチンは、主に血中 IgG 抗体を誘導することにより肺炎など重症化を防ぐことは可能であるが、感染自体を防ぐには不十分であることが知られている。また、流行予測から選定されるワクチン株と流行株の抗原性が異なる場合、この血中 IgG 抗体では予防効果が得られないとされている。一方で、経鼻噴霧型インフルエンザワクチンは、気道粘膜上にワクチンを噴霧することで実際の感染を模倣することが可能であり、感染防御に有効とされる粘膜免疫誘導を引き起こすことが可能である。この粘膜免疫応答において重要な役割を担うのが、分泌型 IgA 抗体である。

血中 IgG 抗体に加えて前もって分泌型 IgA 抗体を感染の場となる気道粘膜上に準備することで、感染自体を阻止することが可能となる。さらに、分泌型 IgA 抗体は交叉防御能を有することが知られており、抗原性が異なるインフルエンザウイルスの侵入時にも感染阻止効果を期待できる。現行ワクチンの構成成分は、ワクチン株ウイルスを界面活性剤とエーテル処理により調製されたスプリットワクチンであり、免疫原性が低く単独の経鼻投与では十分な免疫応答が得られない。そこで、免疫応答を誘導する粘膜アジュバントの添加が必要となる。これまでの研究により、我々は合成二本鎖 RNA に粘膜アジュバント作用がある事を見出し、スプリットワクチンを用いて自然感染時と同様の粘膜免疫応答を誘導する事に成功した。インフルエンザウイルスの複製過程で生じる二本鎖 RNA を模倣する合成二本鎖 RNA は、外来病原体を認識し獲得免疫応答を惹起する役割を果たす樹状細胞に発現する病原体認識受容体である Toll like- receptor 3 (TLR3) によって認識されることが明らかになっている。不活化インフルエンザワクチンを用いて実際の感染で誘導される免疫応答を誘導することから、安全性の高いインフルエンザワクチンとして期待できる。

2009 年に、我々は今世紀最初のインフルエンザ大流行（パンデミック）を経験した。遺伝学的解析から、これまで流行を繰り返してきた季節性インフルエンザウイルスとは抗原性が大きく異なるものの、好運にもこのパンデミック

ウイルスは強毒ウイルスではないことが明らかとなった。分泌型 IgA 抗体産生能を欠損したマウスを用いることで、これまでの季節性インフルエンザワクチン経鼻接種により誘導される免疫応答が、抗原性の異なるパンデミックウイルス感染を防御できるか否かを調べたところ、分泌型 IgA 抗体が分泌されないマウスでは鼻腔洗浄液中のウイルス増殖を抑制することができないことが示された。一方で、このパンデミックの影では高病原性鳥インフルエンザウイルスの感染による死亡例は東南アジアやエジプトで依然として報告されており、さらに国内においても渡り鳥や養鶏場の鶏への感染が確認され、高病原性鳥インフルエンザウイルスに由来する新たなパンデミックウイルスの出現を危惧する声もある。そこで、高病原性インフルエンザウイルスに対するアジュバント併用経鼻粘膜

投与型ワクチンの効果を検討したところ、ワクチン株と同一ウイルス感染のみならず、clade（抗原性の違いによるグループ分け）の異なるウイルスに対しても十分な交叉感染防御効果を誘導可能であることが示された。

以上のことから、粘膜アジュバントを用いた経鼻噴霧型インフルエンザワクチンの接種は、交叉防御能を有する分泌型 IgA 抗体を誘導することで抗原性の異なるインフルエンザウイルスの感染防御に非常に有効であることが示された。今後起こるであろう新たなパンデミックの原因ウイルス株の推測は非常に困難であることから、経鼻噴霧型インフルエンザワクチンは季節性インフルエンザワクチンのみならずプレパンデミックワクチンとして非常に有用であると考えられる。