

なぜインフルエンザワクチンは予防効果が十分でないか

— IgA 粘膜抗体、生ワクチンと不活化ワクチン —

<https://l-hospitalier.github.io>

2019.1



Charles Janeway
(Yale Univ.)

感染対策の基礎知識

#175

【インフルエンザワクチン】ワクチンは ①生ワクチン（弱毒化）②不活化ワクチン ③トキソイド。【生ワクチン】は病原体の生存能力を温存し毒性を低下させたウイルスや病原菌。弱毒化法は異種宿主（鶏卵、蚕）や低温組織培養によるウイルス継代培養（低温馴化）を行う。生き残った株は生存のために変異した株（適者生存）。1 本鎖 RNA ウイルスは 2 本鎖 DNA より化学的不安定で変異が多い。病原性遺伝子が判明していればヌクレアーゼ酵素を使って標的除去、この種のワクチンの発症リスクは小さい。インフルエンザウイルスはオルトミクソウイルス（5 群、1 本鎖 RNA）で変異株作成も容易だが、変異によりワクチンが突然無効になることもある¹。変異株の毒性は弱いが宿主細胞に感染して感染細胞を作り、これはマクロファージや樹状細胞、B-cell、単球などの抗原提示細胞（Antigen presenting cell APC）に取り込まれ、ペプチドに破壊され樹状細胞が native CD4⁺リンパ球（TH0 型 ヘルパー T cell 0 型）に抗原を提示して活性化、TH1 型となり CD8⁺を活性化。活性化された CD8⁺（Cytotoxic T-Lymphocyte CTL：細胞障害性 T 細胞）は MHC I を介して感染細胞と結合、これを破壊する（下図左赤楕円）。【ワクチン接種時期】短い期間内に異なる生ワクチンを接種した場合、干渉により弱毒化した病原体が体内で増殖せず、免疫獲得に失敗することがある（抗原提示細胞の取り合い）。日本では生ワクチン接種後に別のワクチンを接種する際は 27 日以上の間隔をとる（不活化ワクチン 6 日）。献血も接種後 27 日不可（不活化ワクチン 24 時間）。通常は妊婦には禁忌、接種後 2 か月避妊。インフルに対する生ワク（フルミスト）は免疫系の全過程を活性化し粘膜の局所抗体である IgA 抗体（2 量体）も産生し気道粘膜のレセプターと結合するインフルエンザウイルスの侵入を有効に阻止する。先祖返りで毒性再獲得の例ではポリオワクチンが弱毒株による環境汚染を起こし免疫不全者の発症も見られた。【不活化ワクチン】は死菌ワクチンとも。狭義では化学処理で変性させた病原体を使用。不活化ワクチンは異物として認識されるので感染はしない。細胞への感染がないので細胞性免疫は誘導されない。CD4⁺の TH0 型は分化して CD4⁺の TH2 型となり MHC II を介して B cell receptor と結合、活性化（下図右緑楕円）。B cell は分化して形質細胞となり液性抗体（主に γ グロブリン）を産生。生ワクチンより副反応が少ないが体内で細菌やウイルス増殖がなく液性免疫のみの獲得で免疫の続く期間が短く、効果は γ グロブリン抗体投与に近い。①アジュバントで抗体価を上げる ②一定の間隔で数回接種する、などで最小限の免疫をつけたあと、1 年後に追加接種（ブースター）をして十分な免疫活性を得るものが多い。【免疫獲得のメカニズム】生ワクチンと不活化ワクチンの本質的な違いは、宿主に感染細胞が発生するか否かにある。生ワクチンは弱毒株で感染細胞が発生。免疫に問題がない人でも、病原体の増殖に伴って発熱などの症状が生じることがある。宿主はこれを自然免疫の Toll 様受容体（TLR）で PAMPs（病原体関連分子パターン²）として検出、NK 細胞（natural killer cell）を活性化して破壊する必要がある。「#141 細胞免疫と結核菌」参照。B-cell、T-cell が関与する適応（獲得）免疫はワクチン投与で構成を開始するので発病防止には間に合わない。免疫不全がなく自然免疫が感染細胞の破壊に成功すれば、感染細胞と分解された感染細胞内抗原ペプチドが宿主の抗原提示細胞

（の主要組織適合性複合体 I、II）と結合、B-cell、T-cell（CD4⁺、CD8⁺）を介して適応免疫系が活性化、細胞免疫、IgM、IgG、粘膜分泌型 IgA などの免疫が活性化される。不活化ワクチンでは TH2 型 CD4⁺細胞経由で液性免疫しか活性化せず、ウイルス侵入阻止はできないが重症化を防ぐには有効と考えられる。

¹フルミストは LAIV と呼ばれる生ワクチンで鼻腔に噴霧。一時 CDC は接種しないように勧告した。²「Janeway's 免疫生物学 7 版」13p。

← 生ワクチンでは下の図の左側赤楕円内の細胞免疫と図右側緑の楕円内の液性免疫も活性化。MHC I は感染した細胞など内因性抗原を提示。

← 不活化ワクチンでは下の図の右側緑の楕円内の液性免疫のみ活性化。MHC II は限られた抗原提示細胞の表面だけに存在。外来異種抗原を提示。

