

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トキソイドの3種。【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）組織培養による継代培養を行う。生き残った株は生存のための変異した株（適者生存）。1本鎖RNAウイルスは2本鎖DNAより化学的に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で変異が多い）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⁺（CTL: Cytotoxic T-Lymphocyte: 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（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（不活化ワクチンは6日）。献血も接種後27日は不可（不活化ワクチンは24時間）。通常は妊婦には禁忌、接種後2か月は避妊。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2量体**IgA抗体も産生**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**した。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**は一方では分化して**CD4⁺のTH2型**となり**MHC II**を介してB cell receptorと結合、活性化。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。生ワクでは弱毒株で**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、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表面の**MHC II（主要組織適合性複合体II）**と結合、B-cell、T-cellに提示され適応（獲得）免疫系が活性化され、細胞免疫、IgM、IgG、粘膜分泌型**IgA**などの免疫抗体が活性化される。**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、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。

