

インフルエンザワクチンとアジュバント

中山 哲夫

Influenza Vaccine and Adjuvant

Tetsuo NAKAYAMA

*Kitasato Institute for Life Sciences, Laboratory of Viral Infection I,
Shirokane 5-9-1, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan*

(Received August 26, 2011)

Adjuvant is originated from the Latin word “adjuvare” which means “help” in English to enhance the immunological responses when given together with antigens. The beginning of adjuvant was mineral oil which enhanced the immune response when it was given with inactivated *Salmonella typhimurium*. Aluminium salt was used to precipitate diphtheria toxoid and increased level of antibody response was demonstrated when administered with alum-precipitated antigens. Since 1930, aluminium salt has been used as DTaP (diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine) adjuvant. Many candidates were tested for adjuvant activity but only aluminum salt is allowed to use for human vaccines. New adjuvant MF59, oil-in-water emulsion type, was developed for influenza vaccine for elderly (Fluad) and series of AS adjuvant are used for hepatitis B, pandemic flue, and human papilloma virus vaccines. Oil-adjuvanted influenza pandemic vaccines induced higher antibody response than alum-adjuvanted vaccine with higher incidence of adverse events, especially for local reactions. Alum-adjuvanted whole virion inactivated H5N1 vaccine was developed in Japan, and it induced relatively well immune responses in adults. When it applied for children, febrile reaction was noted in approximately 60% of the subjects, with higher antibodies. Recent investigation on innate immunity demonstrates that adjuvant activity is initiated from the stimulation on innate immunity and/or inflammasome, resulting in cytokine induction and antigen uptake by monocytes and macrophages. The probable reason for high incidence of febrile reaction should be investigated to develop a safe and effective influenza vaccine.

Key words—influenza vaccine; adjuvant; aluminium salt; innate immunity; inflammasome; influenza

1. はじめに

現在インフルエンザワクチンはスプリットワクチンが使用されており、過去のインフルエンザの既往歴に影響されワクチンはブースターとして働きワクチンに使用した株と流行株との抗原性の差が有効性に影響を与える。また、インフルエンザの既往歴のない小児、特に乳幼児に関しては免疫原性が低く有効性も低い。¹⁾ パンデミックワクチンは今までヒトが経験したことのない株に対する免疫能を誘導する必要があり H5N1 を対象にパンデミックプロトタイプワクチンが開発された。全粒子不活化ウイルスにアルミニウムアジュバントを加えたワクチンが製

造され臨床試験を実施した。²⁾ 成人の臨床試験の結果では副反応も少なく HI 抗体陽転率で 70% を超え、パンデミックに備え備蓄されている。²⁾ しかしながら、同じワクチンを小児に接種すると良好な免疫原性を示したが 6 歳以下の発熱率が高く製造申請は取り下げ、H5N1 パンデミックワクチンの小児への使用は認可されていない。

2009 年パンデミックインフルエンザは当初新型が疑われたが、スプリットワクチンの 1 回接種で有効な免疫効果を認め近縁のウイルス株が過去に流行したのと考えられた。^{3,4)} わが国ではアジュバントなしの現行製造方法のスプリットワクチンで対応したが外国のワクチンの中にはオイルエマルジョンタイプのアジュバントを用いたワクチンが製造され、わが国にも緊急輸入された。^{5,6)} 2009 H1N1 パンデミックのわが国での死亡率は世界の中でも低く、迅速診断と抗ウイルス薬の投与を行う日常診療体制が

北里生命科学研究ウイルス感染制御 (〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1)

e-mail: tetsuo-n@lisci.kitasato-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 131 年会シンポジウム S19 で発表したものを中心に記述したものである。

高く評価される。⁷⁾ その間でもエジプト、インドネシアにおいて高病原性鳥インフルエンザの流行は途絶えることなく、2010–11年にかけてわが国でも野鳥、水鳥の感染例、鶏舎での感染と不穏な動きをみせている。インフルエンザワクチンの開発の経緯とインフルエンザワクチンのアジュバントについて言及する。

2. インフルエンザワクチンの開発の経緯

インフルエンザウイルスの分離、ワクチンの開発の経緯を Fig. 1 に示した。インフルエンザウイルスは1931年にブタから分離され、1933年にはヒトのインフルエンザウイルスが分離された。同じ頃発育鶏卵を用いてウイルスが分離されることがわかり、黄熱ワクチンが発育鶏卵で製造され使用されるようになった。発育鶏卵で増やしたインフルエンザウイルスがヒトに感染するかどうかを検討するために皮下接種すると2週後には中和抗体が検出され6ヵ月維持されたことがわかった。当初のインフルエンザワクチンはインフルエンザウイルスを感染させたマウス肺の濾過液を用いたが、その後ホルマリン不活化ワクチンが使用された。1940年から発育鶏卵で増殖させ血球凝集法でウイルスを濃縮しホルマリンで不活化したワクチンが接種されインフルエンザ様疾患の入院に対して有効率が70–80%と報告さ

れていた。1947年には同じ製法で作製したワクチンで効果がなくこれまでと同じH1N1であってもイタリア風邪の流行でAntigen driftには効果が減弱することがわかった。当初の全粒子不活化ワクチンは副反応として発熱率が高く、その原因と考えられる脂質膜成分を除去する方法が考案された。現在のスプリットワクチンの原型となるゾーナル超遠心精製後に界面活性剤で分解しエーテルで発熱の原因となる脂質膜成分を除去した安全性の高いワクチンがスプリットワクチンとして1964年から製造されている。経鼻投与の方法も考えられたが、その後不活化インフルエンザワクチンの製造法には大きな変化はなく現在に至っている。抗原変異に対処するためにも高い抗体価を誘導する必要があると考えられ1960年代からアジュバントワクチンの開発が始まった。⁸⁾

アジュバント開発の歴史を Fig. 2 に示した。アジュバントは英語で「help」を意味するラテン語「adjuvare」に由来し、抗原と一緒に投与することで液性免疫、細胞性免疫能を高める物質をアジュバントと呼ぶ。1916年に *Salmonella typhimurium* 死菌をミネラルオイルに懸濁すると免疫活性が上昇することがわかりアジュバントの始まりと言われている。その後、寒天、タピオカ、レシチン等多くの物

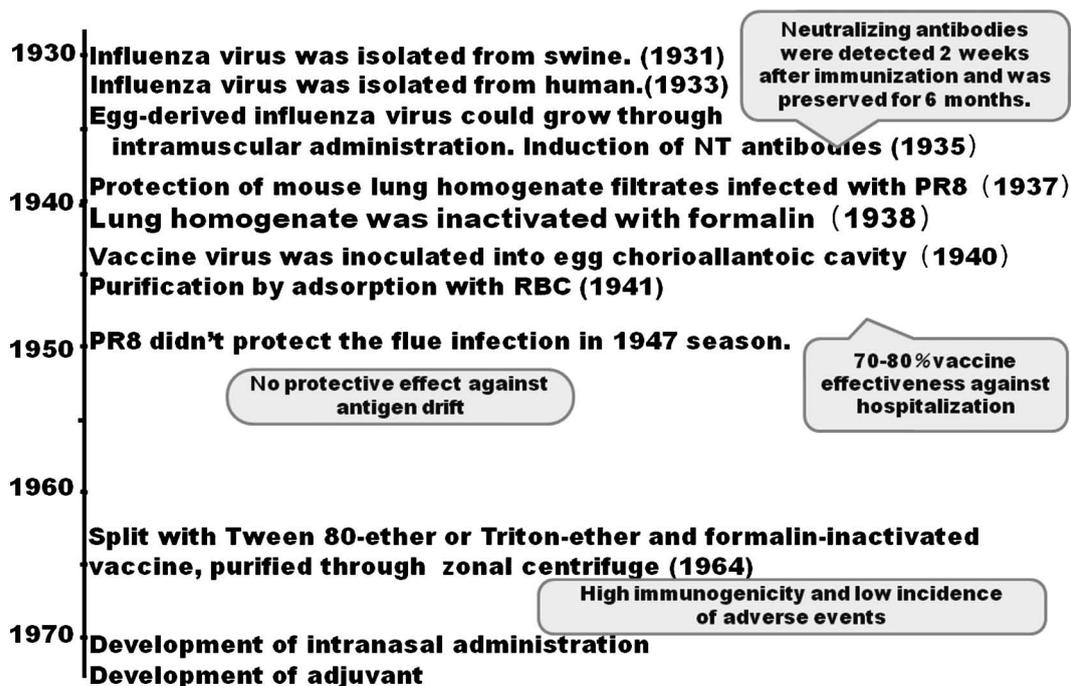


Fig. 1. History of Development of Influenza Vaccine

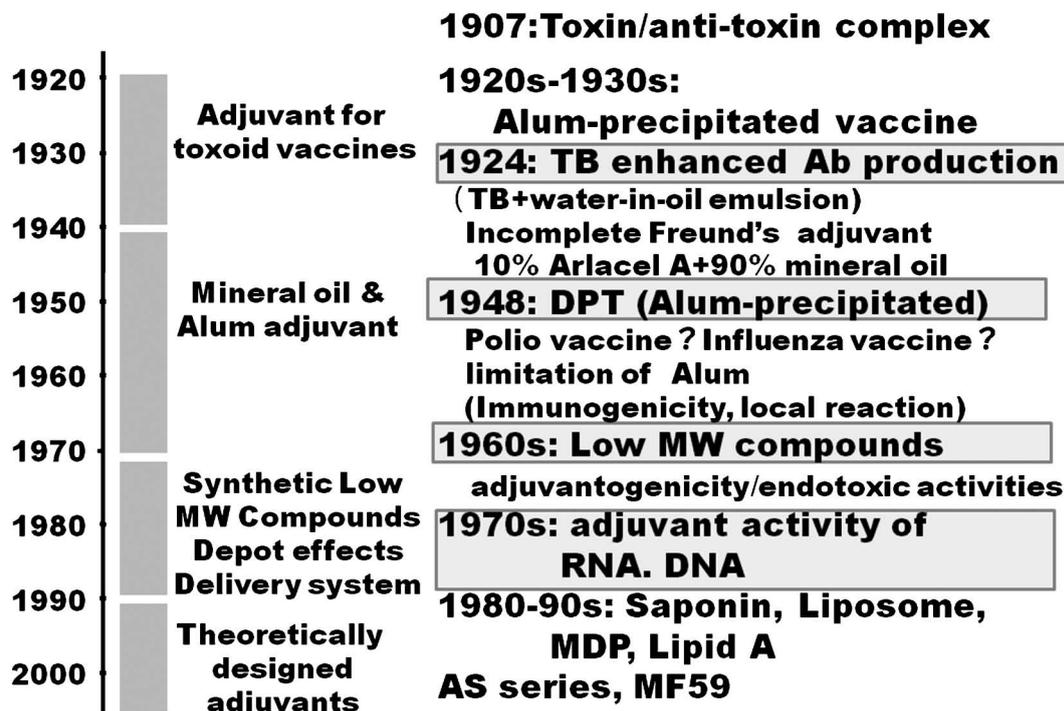


Fig. 2. History of Development of Adjuvant for Influenza Vaccine

質が抗毒素産生に対する増強作用があるかどうか検討されてきた。1926年にジフテリアトキソイドを精製するためにトキソイドをアルミニウム塩として沈降させこの形態で接種することでジフテリアのトキソイドに対する抗体レスポンスを高めることが明らかとなり、アルミ沈降型のワクチンとして1930年頃に使われ始めた。1924年には免疫する前に結核菌 (Tuberculosis, TB) を接種することで抗体産生が上昇することから、1937年には Freund's complete adjuvant が開発された。菌体を事前に接種する必要はなくミネラルオイルのみでも免疫原性を持っており Incomplete adjuvant が動物の免疫に使用されるようになった。1948年にはアルミニウム沈降型 DPT (ジフテリア・百日咳・破傷風三種混合) ワクチンが小児のワクチンで初めてアジュバント入りのワクチンとして認可され世界で使われるようになった。アルミニウムアジュバントの成功によりポリオ、インフルエンザのワクチンにも応用しようとしたが成功しなかった。1960年代から細菌由来の低分子物質の研究、さらには1970年代には RNA, DNA のアジュバント活性が見い出されたもののワクチンへの応用には進まず Squalene ベースの oil emulsion アジュバント (MF59) の出現まで空白の期間が続いた。⁹⁾

わが国でもインフルエンザワクチンの研究・開発のために1961年にインフルエンザワクチン研究会が組織されている。研究集会の記録の冒頭で国立予防衛生研究所の故福見先生が「もう少しワクチンの免疫効果のいいものを作ろうじゃないかということで、まずアジュバントワクチンを検討しよう」と述べている。¹⁰⁾ 1960年代の初めはバイオール (ミネラルオイル) + アラセル (分散剤) のアジュバントが検討され、臨床試験の結果3歳未満の乳幼児に1回接種後で HI 抗体の4倍以上の陽転例は1ヵ月後60%、3ヵ月後には100%、6ヵ月後には60%と良好な抗体反応を示した。¹¹⁾ ミネラルオイルは局所反応が強く、膿瘍を作り接種されたオイルは吸収されずに残り、また、マクロファージに貪食されたオイルは遠隔臓器にも運ばれ膿瘍を起こし、がん原性も懸念されることからミネラルオイルに変わって代謝されるオイル (metabolizable oil; 外国はピーナツオイル、わが国はゴマ油) へと研究方向が転換した。metabolizable oil は不安定でワクチンの抗原性にばらつきが多く局所反応の点からも1973年にはワクチン製造は無理であると結論づけられた。この頃からインフルエンザワクチンはスプリットワクチンとなり、DPT ワクチンにアルミアジュバントが使われ免疫原性と安全性が確認されたことによりインフ

ルエンザワクチンに対しても応用研究が行われた。インフルエンザ HA タンパクとは相性が悪いのかその原因は不明であるが、マウスの接種では単独のスプリットワクチンの接種よりも 2-4 倍高い HI 抗体を誘導したがヒトでは免疫増強作用が認められず、1977 年以降インフルエンザアジュバントは研究されなかったようである。¹²⁾

3. インフルエンザワクチンとアジュバント

インフルエンザウイルスは A, B, C の 3 種類のウイルスが存在し、ヒトに対して病原性が高いのは A, B 型で、C 型の流行は稀で、また、B 型インフルエンザウイルスはヒト以外に感染する宿主が存在しないことから、新型のウイルスが出現して世界的な大流行を起こすことはない。A 型インフルエンザウイルスはヒト以外に鳥類、馬、豚等にも感染し特にトリは多くの種類のウイルスの自然宿主となっている。インフルエンザウイルスの抗原性はウイルス粒子の外側に存在する血球凝集抗原 (HA)、ノイラミニダーゼ (NA) により規定され、A 型の HA タンパクには 16 種類、NA タンパクには 9 種類の異なるタンパクが存在し、その組み合わせで 144 種類のウイルスが存在する可能性がある。インフルエンザは毎年流行を繰り返しており、20 世紀になってヒトに流行してきた A 型インフルエンザウイルスは H1N1 (ソ連かぜ)、H2N2 (アジアかぜ)、H3N2 (香港かぜ) で、20 世紀初頭のスペイン風邪は H1N1 でトリ由来のウイルスと考えられている。香港かぜの H3N2 は今まで流行していた H2N2 のアジア風邪の N2 とトリのインフルエンザウイルスの H3 が遺伝子再集合を起こして H3N2 が出現したと考えられている。こうしたウイルスの変異は抗原の不連続変異 (shift) で、ヒトのウイルスとトリのウイルスの両方の受容体を持つ豚の上気道粘膜上皮細胞で両方のウイルスが重感染することで遺伝子の組換えを起こし新型のウイルスが誕生すると考えられてきた。¹³⁾ こうして出現した抗原の不連続変異を持ったウイルスは今までにヒトに流行したことがないので世界中に蔓延しパンデミックを起こす。2009 年に出現した 2009H1N1 パンデミックウイルスは豚インフルエンザで当初新型かと思われたが、H1N1 で HA タンパクの抗原性では季節性のインフルエンザ H1N1 とずれており季節性のインフルエンザワクチンでは効果はないが、2009 パンデミッ

クスプリットワクチンの 1 回接種で成人は有効な抗体反応を示した。1 回接種による良好な免疫応答は 2009H1N1 パンデミックウイルスに近縁のウイルスに感染した B cell memory を持っていたことになる。^{3,4)}

今までヒトに感染したことの無いウイルスとして 1997 年香港で新型トリインフルエンザに 18 例が感染し 6 例が死亡したことが世界的に大きな注目を浴び H5N1 のトリ型インフルエンザのヒトへの感染であることがわかった。¹⁴⁾ その後も香港では鳥での流行が起きそのたびにトリを廃棄することで事なきを得てきた。1997 年以来各国で今までヒトに感染したことがなかったトリ型インフルエンザウイルスで H9N2, H7N2, H7N7, H7N3 等の感染が知られている。¹⁵⁾

4. 高病原性トリ型インフルエンザウイルス

高病原性鳥インフルエンザは 1997 年の香港のトリインフルエンザのあと、ガチョウ、アヒル、白鳥のウイルスサーベイランスでしばしば H5N1 が分離されていた。2003 年には SARS が世界中にパニックを起こし中国で原因不明の呼吸器感染症が流行していることが報道され、その渦中 2003 年 2 月に中国に旅行した家族が香港に帰国して重症肺炎を起こし家族 3 名全員が死亡し、その 2 例から H5N1 インフルエンザウイルスが分離され中国の重症呼吸器感染症が H5N1 ではないかと疑われたが、結局 H5N1 はその原因ではなく SARS コロナウイルスと判明した。その後も中国の養鶏場での感染が報告されて 2003 年韓国に飛び火し 2004 年 1 月にベトナムでの感染例、死亡例が報告され、さらに、わが国では山口、京都の養鶏場でのニワトリの大量斃死例から H5N1 の感染が証明され社会問題となったことは記憶にも新しい。¹⁶⁾ さらに、感染はタイ、ラオス、インドネシア、カンボジアと東南アジア全体に拡大し高い死亡率を示すことから注目を浴びてきた。H5N1 は中国、東南アジアの問題と考えられていたが、感染はトルコ、アゼルバイジャン、エジプトと中近東を越えヨーロッパ、アフリカに感染が拡大してきた。¹⁷⁾ 水鳥の感染、中国西部の青海湖での野鳥への感染、渡り鳥への感染と世界全体の問題となった。2003 年 10 月から最近までの H5N1 感染者は 550 例が報告され 320 例が死亡しており 60% の高い致命率となっている。¹⁷⁾

ヨーロッパでは H7N7 が問題となっていた。従来、H7N7 は、鶏、アザラシ等の動物と接触する機会の多いヒトから分離されてきたが、結膜炎等の軽症の感染症を起こしインフルエンザ様の疾患を起こした報告はなかった。しかし、2003 年にオランダの養鶏場の家族 89 例に感染し、鶏を診察に行った獣医師が成人型呼吸不全症候群で死亡し、死亡した獣医から H7N7 のウイルスが分離され、ウイルスが増殖するのに必要な polymerase II 遺伝子に 1 ヶ所のアミノ変異が認められヒトで増殖能の高いウイルスに変異していることが明らかとなった。H7N7 は既にヒトに感染しヒト-ヒト感染を起こしている。¹⁵⁾

パンデミックはどの型が起こすか不明でウイルスが分離されワクチンができるまでに最低 4 ヶ月が必要であることが 2009 年のパンデミックで明らかとなった。パンデミック対策としてはワクチンができるまでは抗インフルエンザ剤で対処し予防薬としてワクチンは欠かせないものである。あらかじめ何型がくるかわからないこと、製造までの時間を短縮すること、新型のウイルスでは今までの既往がないために十分な免疫を与えるための抗原量、多くの人に供給できるようにワクチンの製造のための基質として受精卵に依存しないで組織培養による製造方法、少量の抗原で免疫を誘導するためにアジュバントの開発が欠かせないものとなった。

5. パンデミックインフルエンザワクチン

不活化ワクチンのワクチン株は毎年株が変化することもあり製造したワクチンの有効性の評価基準は、アメリカや日本では決まっていないが、EU で規定されている (EU Committee for Proprietary Medicinal Products; CPMP)。HI 抗体では 4 倍以上の抗体レスポンスが 40% 以上、抗体価の幾何平均値 (GMT) の上昇が 2.5 倍以上、感染防御レベルと考えられている HI 抗体が 1:40 以上に達するものが 70% 以上と規定されておりその中のどれか 1 つの基準をクリアすることが必要とされている。¹⁸⁾ 日本では新型のインフルエンザワクチンの評価基準がないために CPMP 基準でワクチンの評価を行うこととした。

欧米を含め先進国の通年のワクチンはスプリット・サブユニットであることから現行ワクチンの形態で 1997 年香港で分離された株を用いて国立感染

症研究所で試験製造したが 300 CCA units の抗原量で抗体反応は十分ではなかった。サノフィー・パスツールは 2004 年ベトナム分離株の reverse genetics 法で製造した H5N1 のプロトタイプワクチンの接種試験を報告した。¹⁹⁾ HA 抗原量を 90, 45, 15, 7.5 $\mu\text{g}/\text{dose}$ と抗原量を変え各群 100 例前後に接種し 1 回接種では全く抗体レスポンスを認めず、2 回接種で 90 μg , 45 μg 接種群で幾何抗体平均値が 45.9, 32.9 と上昇し、4 倍以上の上昇もそれぞれ 53%, 41% に認められ一応の基準は満たしてはいるが通常のワクチンの抗原量は 15 μg であることから新型インフルエンザワクチンはかなり多くの抗原量が必要であることになる。新型インフルエンザワクチンが使用される状況を考えると、パンデミックとなるとほとんどのヒトがワクチン接種を望むと想定され抗原量をできるだけ減量し多くのヒトにワクチンが行き渡るようにすることが必要となる (antigen saving)。そこで同じウイルス株を用いて 7.5, 15, 30 μg と 3 群にアルミアジュバントを添加したワクチンとアジュバントなしのワクチンの 1 回接種ではどの群でも抗体レスポンスは弱く CPMP の基準を満たすことはできなかったが、30 μg 群の Alum adjuvant 群で HI 抗体は 48.8、アジュバントなしで 28.3 と上昇し、4 倍以上の HI 抗体レスポンスは 15 μg 群で 44%、30 μg 群アジュバントなしで 53%、アジュバントを添加すると 66% と CPMP の基準を満たし、中和抗体の 4 倍以上の抗体レスポンスでみると 30 μg + アジュバント群で 41% を示し有用性を示している。感染防御レベルと考えられる HI 抗体 1:40 以上は 66% と Alum adjuvant を添加することの効果が認められたと報告している。²⁰⁾

Novartis 社は oil emulsion-type の MF59 を用いて老人用のワクチンを製造し市販してきた。パンデミックワクチンとして A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 組換えワクチン株のスプリット抗原に MF59 とアルミアジュバントを添加したワクチンの免疫原性を比較した結果を Fig. 3 に示した。2 回接種後 HI 抗体 1:40 以上の保有率はアルミアジュバント群で 10% 以下、MF59 群では 60% で中和抗体保有率でも平均抗体価でも MF59 添加により良好な免疫応答を示した。副反応を解析しまとめて Fig. 4 に示した。発熱、倦怠感、頭痛等の全身反応にはアルミアジュバント、MF59 アジュバント群で差は

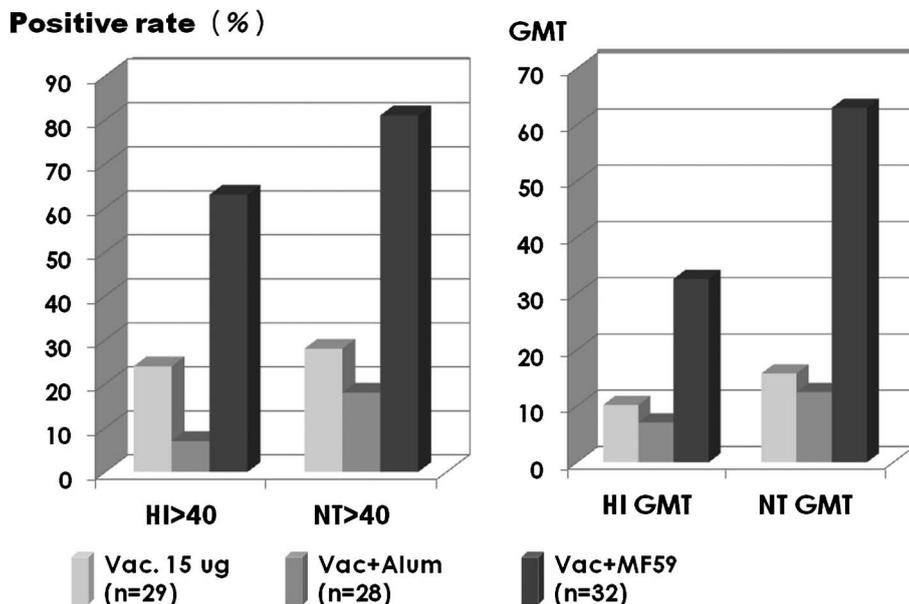


Fig. 3. Adjuvant Effects of Aluminium and MF59 on Antibody Responses against H5N1
 Reproduced from: Bernstein D. I. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 197, 667-675 (2008).²¹⁾

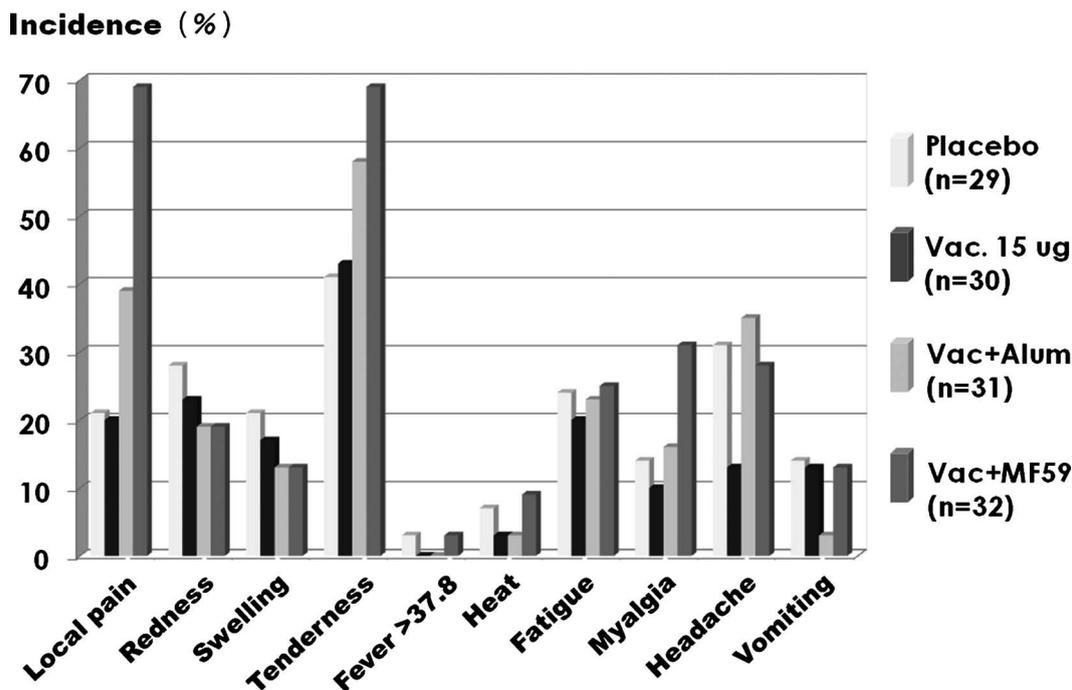


Fig. 4. Comparison of Vaccine Adverse Events after Immunization of Alum or MF59 Adjuvanted H5N1 Vaccine Candidates
 Reproduced from: Bernstein D. I. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 197, 667-675 (2008).²¹⁾

認められなかったが局所の疼痛圧痛は圧倒的にMF59接種群に多く70%に出現している。²¹⁾

H5N1プロトタイプワクチンに関しても全粒子不活化ワクチンの可能性が出てきた。中国の試作ワクチンとしてA/Vietnam/1203/2004 (H5N1)をreverse genetics法で作製したウイルスの全粒子不活

化ウイルス抗原1.25, 2.5, 5, 10 µgにAlum adjuvantを添加した8群の接種試験の結果が報告された。10 µgの1回接種後では39%においてHI抗体が陽転し平均HI抗体価も28.7倍であった。10 µg 2回接種後では4倍以上の抗体反応は64%に認められ平均抗体価も51.5倍と上昇し、1:40以上の抗

体も保有する例も 64% で、中和抗体 1:20 以上は 82% と免疫効果は CPMP の基準を満足するものであった。²²⁾

わが国のパンデミック対策として新型パンデミックワクチンのプロトタイプワクチンを試作し厚生労働省、医師主導型で治験が行われた。使用したワクチン株は A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) と PR/8 (1934 年に分離された H1N1 株) から reverse genetics 法で作製した NIBRG-14 株を用いて阪大微研、化血研、デンカ生研、北里研究所の 4 社で試作ワクチンを製造し各社が Phase I study を行った。全粒子不活化ウイルス抗原を 1.75, 5, 15 μg にアルミアジュバントを加えたワクチンを皮下接種と筋注の 2 回接種群の計 6 群の接種試験を各社独自に臨床治験を行った。治験デザインは中国試作ワクチンと同じようなデザインで行った。臨床試験の副反応は皮下接種の方が筋注より局所反応が強かったが全身反応はともに軽微であった。抗体レスポンスは 5 μg , 15 μg 2 回接種で約 70% において中和抗体 4 倍以上の良好な反応を示した。Phase I の結果を基に Phase II/III study を行った。Phase II/III の接種試験はアルミアジュバントを加えた 5, 10 μg で皮下接種群と筋注群で行い、ほぼ Phase I study と同じ結果を得たことから製造承認され備蓄されている。2004 年流行株から抗原性は大きく変化しており、clade 2 のウイルスで備蓄を行っている。²⁾

成人の臨床試験の後、小児を対象に接種試験を行った。しかしながら小児、特に 6 歳以下の幼児では接種の当日から翌日にかけて 38°C 以上の発熱を 60% に認め成人と比較すると高い抗体価が検出されることがわかった。年齢が小さい小児ほど発熱率が高くこのワクチンは申請を取り下げ、小児では使用できるパンデミックワクチンがない状態である。全粒子不活化ワクチンとアルミアジュバントの組み合わせでなぜ小児において発熱率が高く、一方免疫原性が高かったのかを解析する必要がある。

6. アジュバントの作用機序

ワクチン接種後に、接種部位に関連する所属リンパ節で免疫応答が起きる。樹状突起細胞は抗原を貪食し抗原をリンパ組織まで運び抗原提示する重要な働きがある。アジュバントの作用機序として 3 種類の機能が考えられている。²³⁾

1) 抗原を組織に長く留めることで貯蔵庫(Depot)

としての作用。

2) 接種された部位から徐々に抗原を放出することで免疫担当細胞を刺激し、抗原提示細胞に取り込ませる (Delivery vehicle)。

3) 免疫刺激作用 自然免疫応答 (Toll-like receptor: TLR, non TLR) を活性化する。

アルミニウムアジュバントは古くから小児のワクチンのアジュバントとして用いられており、その機能は抗原を組織に長く留めることで貯蔵庫として働きその性状と大きさ (<10 μm) からの抗原提示細胞に取り込まれるものと考えられてきた。しかしながら、近年の自然免疫の解明が進みアジュバント活性のメカニズムの解析がすすみ、理論的に有効な新規アジュバントの開発が進んでいる。

病原体に特異的免疫能により感染後、抗原提示細胞に認識され細胞性免疫能と抗体産生が誘導されるが、初期には自然免疫による生体防御反応が働く。この中で病原体認識受容体としての Toll-like receptors (TLRs) はサイトカインネットワークのシグナル伝達の最初の反応を司る重要な受容体である。TLRs 以外の受容体として C-type lectin-like receptors (CLRs), Nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs), retinoic acid inducible gene-based (RIG)-like receptors (RLRs) といった受容体が自然免疫応答の受容体として免疫担当細胞、樹状細胞に存在する。これらの受容体に作用し細胞内シグナル伝達を介しサイトカインを産生することで特異抗原に対して抗体産生の増強、CTL の活性化、Th1, Th2 反応等を誘導する。TLRs の分布とインフルエンザワクチンによる自然免疫の活性化を Fig. 5 に示した。²⁴⁾

インフルエンザウイルスの感染、生ワクチンで感染するウイルスの一本鎖 RNA は endosome の TLR 7 に認識され感染後の複製過程で生じる 2 本鎖 RNA は RIG-I, MDA を刺激する。²⁵⁾ またインフルエンザウイルスの M2 タンパクはイオンチャネルとして働き細胞内環境を変化させることで NLRP-3 inflammasome を刺激し IL-1 β , IL-6 の炎症性サイトカインを誘導する。²⁶⁾ ウイルス感染、生ワクチンはこうして多くのシグナルをいれる。全粒子不活化ウイルスは細胞内に取り込まれるが増殖することはなくウイルス粒子内の RNA genome は TLR 7 を刺激するが RIG-I, MDA には刺激が入らない。一

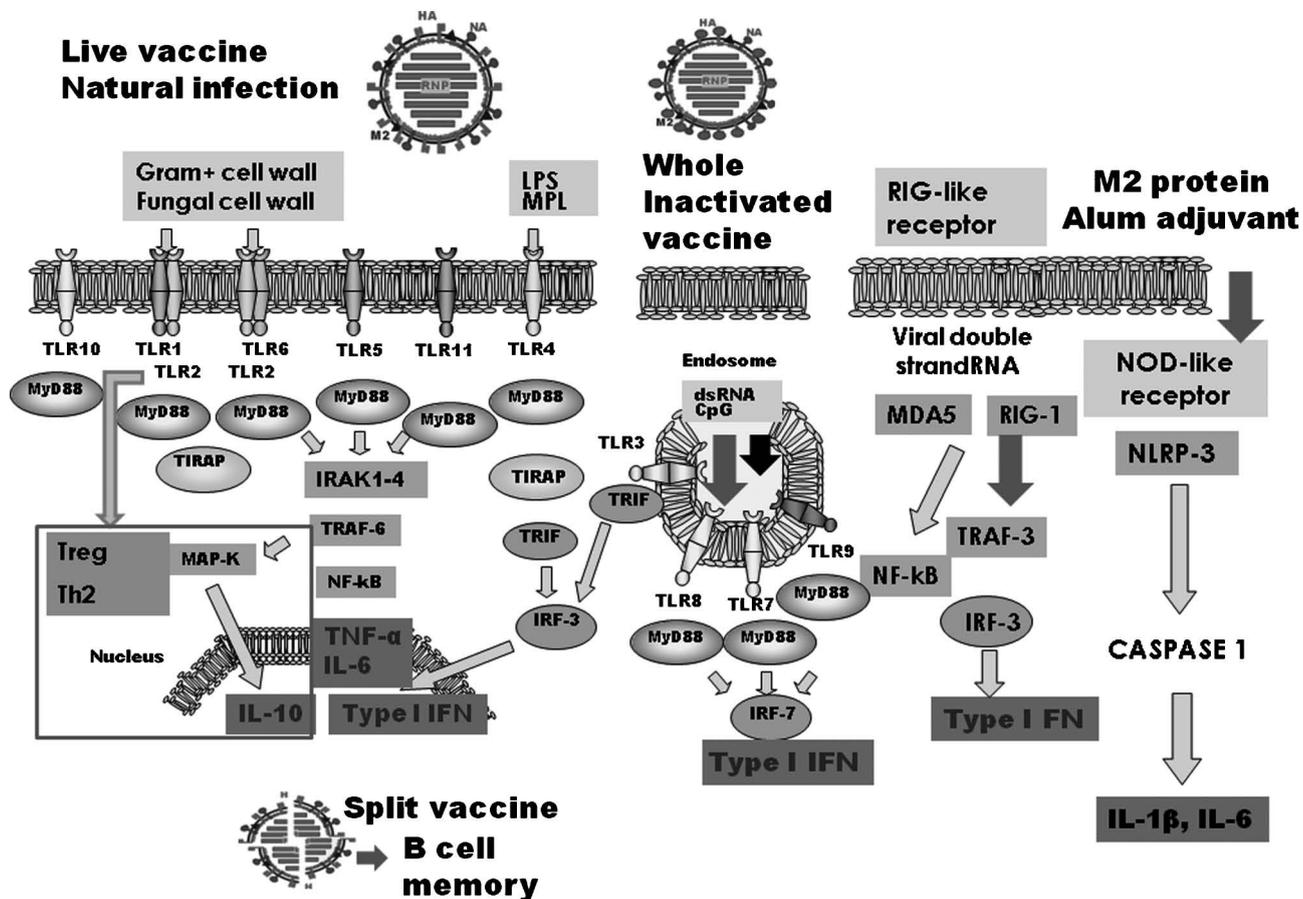


Fig. 5. Schematic Model of Innate Immunity and Induction of Stimulation by Different Influenza Vaccine Materials

方、スプリットワクチンは粒子がバラバラになり自然免疫系には刺激はほとんど入らない。したがって従来のスプリットワクチンは memory B 細胞を刺激するだけで今までにインフルエンザの感染の既往がなければ抗体ができ難いことがわかる。アルミニウムアジュバントはマクロファージ、単球に取り込まれ組織障害に伴う核酸流出により尿酸が増加し細胞センサーの NLRP-3 inflammasome を刺激する。自然免疫系への刺激は免疫応答の増強 (immunogenicity) と副反応 (immunotoxicity) の表裏一体の反応である。²⁷⁾

全粒子不活化インフルエンザワクチン+アルミアジュバントは獲得免疫応答が未熟な乳幼児期には自然免疫系を刺激しサイトカイン特に炎症性サイトカインを誘導することが発熱の頻度が高く免疫応答も高かったことと関連するものと考えられる。

REFERENCES

1) Kumagai T., Nagai T., Okui T., Tsutsumi H.,

Nagata N., Yano S., Nakayama T., Okuno Y., Kamiya H., *Vaccine*, **22**, 3404–3410 (2004).

2) Girard M. P., Katz J., Pervikov Y., Palkonyay L., Kieny M. P., *Vaccine*, **28**, 6811–6820 (2010).

3) Novel Swine-origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, *New Engl. J. Med.*, **360**, 2605–2615 (2009).

4) WHO, *Wkly. Epi. Rec.*, **85**, 229–236 (2010).

5) Shoubayashi T., *Nihon Ishikai Zasshi*, **139**, 1459–1463 (2010).

6) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0115-7g.pdf>, cited 24 October, 2011.

7) Yamagishi T., Okabe N., *Clinical Virology*, **8**, 136–147 (2010).

8) Wood J. M., Williams M. S. “Textbook of Influenza,” eds by Nicholson K. G., Webster R. G., Hay A. J., Blackwell Science, Oxford, 1998, pp. 317–323.

- 9) Hunter R. L., *Vaccine*, **20** (Suppl. 3), S7–S12 (2002).
- 10) “Influenza wakuchin kenkyukai,” Vol. 1, Saikin Seizai Kyokai, 1961, pp. 1–2.
- 11) Fujii R., “Influenza wakuchin kenkyukai,” Vol. 1, Saikin Seizai Kyokai, 1961, pp. 44–46.
- 12) “Influenza wakuchin kenkyukai, dai 16 kai toronkai kiroku,” Saikin Seizai Kyokai, 1976, pp. 5–10.
- 13) Poland G. A., Jacobson R. M., Targonski P. V., *Vaccine*, **25**, 3057–3061 (2007).
- 14) Claas E. C., Osterhaus A. D., van Beek R., De Jong J. C., Rimmelzwaan G. F., Senne D. A., Krauss S., Shortridge K. F., Webster R. G., *Lancet*, **351**, 472–477 (1998).
- 15) Fouchier R. A., Schneeberger P. M., Rozendaal F. W., Broekman J. M., Kemink S. A., Munster V., Kuiken T., Rimmelzwaan G. F., Schutten M., van Doornum G. J. J., Koch G., Bosman A., Koopmans M., Osterhaus A. D. M. E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 1356–1361 (2004).
- 16) Tran T. H., Nguyen T. L., Nguyen T. D., Luong T. S., Pham P. M., Nguyen V. C., Pham T. S., Vo C. D., Le T. Q. M., Ngo T. T., Dao B. K., Le P. P., Nguyen T. T., Hoang T. L., Cao V. T., Le T. G., Nguyen D. T., Le H. N., Nguyen K. T., Le H. S., Le V. T., Christiane D., Tran T. T., Menno de J., Schultsz C., Cheng P., Lim W., Horby P., Farrar J.; World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team, *N. Engl. J. Med.*, **350**, 1179–1188 (2004).
- 17) WHO, *Wkly. Epi. Rec.*, **86**, 161–172 (2011).
- 18) Romanova J., *Biotechnol. J.*, **1**, 1381–1392 (2006).
- 19) Treanor J. J., Campbell J. D., Zangwill K. M., Rowe T., Wolff M., *N. Engl. J. Med.*, **354**, 1343–1351 (2006).
- 20) Bresson J. L., Perronne C., Launay O., Gerdil C., Saville M., Wood J., Hoschler K., Zambon M. C., *Lancet*, **367**, 1657–1664 (2006).
- 21) Bernstein D. I., Edwards K. M., Dekker C. L., Belshe R., Talbot H. K. B., Graham I. L., Noah D. L., He F., Hill H., *J. Infect. Dis.*, **197**, 667–675 (2008).
- 22) Lin J., Zhang J., Dong X., Fang H., Chen J., Su N., Gao Q., Zhang Z., Liu Y., Wang A., Yang M., Sun R., Li C., Lin S., Ji M., Liu Y., Wang X., Wood J., Feng Z., Wang Y., Yin W., *Lancet*, **368**, 991–997 (2006).
- 23) Atmar R. L., Keitel W. A., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **333**, 323–344 (2009).
- 24) Coffman R. L., Sher A., Seder R. A., *Immunity*, **33**, 492–503 (2010).
- 25) Ishii K. J., Akira S., *J. Clin. Immunol.*, **27**, 363–371 (2007).
- 26) Ichinohe T., *Expert Rev. Vaccines*, **9**, 1315–1324 (2010).
- 27) Batista-Duharte A., Lindblad E. B., Oviedo-Orta E., *Toxicol. Lett.*, **203**, 97–105 (2011).