

1

ワクチン

▶ ワクチンの種類: 生ワクチンと不活化ワクチン

ワクチンとは、ヒトや動物に投与することで特異免疫を誘導し、病気の発症を予防するまたは発症したとしても軽症化させる薬剤の総称である。近年は癌や慢性疾患の予防や治療に用いるワクチンの開発も行われている。ワクチンには生きた病原体を用いた生ワクチンと、殺した病原体または病原体の

表 1 抗原の種類によるワクチンの分類

生ワクチン

1) ウイルス

- 全身性ウイルス感染症
麻疹、風疹、水痘、ムンプス、黄熱、ワクチニア（天然痘）
- 局所性＋全身性ウイルス感染症
ポリオ（OPV）
- 局所性ウイルス感染症
ロタウイルス、インフルエンザ

2) 細菌

BCG

不活化ワクチン

1) タンパク抗原

1-1) ウイルス

- 全粒子
日本脳炎、ポリオ（IPV）、狂犬病、A型肝炎
- VLP（ワクチン様粒子）
ヒトパピローマウイルス（HPV）
- single epitope
B型肝炎、インフルエンザ（スプリット）

1-2) 細菌

- single epitope
ジフテリア、破傷風、百日咳

2) ポリサッカライド抗原

- 結合型ポリサッカライド
Hib、PCV、結合型髄膜炎菌
- ポリサッカライド
PPSV、髄膜炎菌

発症予防に関わるタンパク（発症予防抗原）を用いた不活化ワクチンとがある（表 1）。

生ワクチンにはウイルス由来の生ワクチンと細菌由来の生ワクチンがある。ウイルス生ワクチンの代表が天然痘ワクチンである。ヒト以外の動物に感染するウイルスがヒトに感染すると病原性が減弱することを利用したワクチンである（ジェンナー方式）。ジェンナーが開発した当初は牛痘ウイルスを用いていたが、分子ウイルス学を用いて検討した結果、天然痘根絶に用いられた天然痘ワクチンはワクチニアウイルス由来であった¹⁾。いつ、牛痘ウイルスからワクチニアウイルスに入れ変わったかは不明である。本邦では LC16m8 株を保管している。牛痘ウイルスで誘導した抗体、ワクチニアウイルスで誘導した抗体が、天然痘ウイルスの増殖を抑制するという交叉免疫性を利用したワクチンである。天然痘ワクチンで誘導した抗体はサル痘ウイルスに対しても有効である。

ジェンナー方式を基本として開発されたワクチンとして、5 価ロタウイルスワクチンであるロタテック[®]がある。ロタテック[®]は、ウシロタウイルス（WC-3 株）を骨格とし、幅広い免疫原性を誘導するために、ヒトで広く流行している 5 種類のロタウイルスの中和に関与する遺伝子をリアソートイングした 5 種類のウイルス株から構成されている。

天然痘ワクチンに次いで開発されたウイルス生ワクチンが黄熱ワクチン 17D 株である。発育鶏卵で培養することでウイルスの病原性が減弱（ウイルスの弱毒化）することを証明した最初のワクチンである。本邦で開発された麻疹ワクチン田辺株やムンプスワクチン占部株は、発育鶏卵と培養細胞で継代することで病原性を減弱させたワクチンである。

培養細胞で各種ウイルスが分離されるようになり、培養細胞で継代することでウイルスの病原性が減弱することが示された。この原理を用いて開発されたのが、各種麻疹ワクチン、各種風疹ワクチン、各種ムンプスワクチン、水痘ワクチン（岡株）、ポリオ生ワクチン（Sabin 株）、1 価ロタウイルスワクチンであるロタリックス[®]、インフルエンザ生ワクチンなどである。多くのワクチン株は温度変異性（低い温度では優れた増殖性を示すが、高い温度では増殖性が低下する性質）、特別な培養細胞での優れた増殖性などの生物学的弱毒マーカーを持っている。

細菌生ワクチンはBCGの1種類だけである。原理はジェンナー方式であるが、ウシ型結核菌を継代培養することでさらに弱毒化させたワクチンである。ウシ型結核菌の接種により誘導されたCD4⁺細胞が、ヒト型結核菌の増殖抑制に働いている。BCGは非結核性抗酸菌に対しても感染予防効果が示されている。

麻疹ワクチン、風疹ワクチン、ムンプスワクチン、水痘ワクチン、黄熱ワクチンなどの注射で接種するウイルス生ワクチンは皮下接種するが、ポリオ生ワクチン、2種類のロタウイルスワクチンは経口投与する。インフルエンザ生ワクチンは経鼻投与であり、鼻腔粘膜に噴霧する。BCGは本邦では管針法を用いた上腕への皮内接種であるが、諸外国では肩峰部位への注射器を用いた皮内接種である。

不活化ワクチンは抗原の種類により2種類に大きく分類される。1つはタンパクを抗原とするワクチンであり、もう1つは細菌の莢膜を構成するポリサッカライドを抗原とするワクチンである。さらにタンパクを抗原とするワクチンは、1種類のタンパクを抗原 (single epitope) とするワクチンとウイルス全粒子を抗原とするワクチンに分類される。前者には、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、無細胞性百日咳ワクチン、B型肝炎ワクチンなどが含まれ、後者には、日本脳炎ワクチン、不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine: IPV)、A型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチンなどが含まれる。ウイルス全粒子ワクチンの特殊な形としてウイルス様粒子 (virus like particle: VLP) がある。ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) ワクチンに用いられている。

ポリサッカライドワクチンには、成人用肺炎球菌ワクチン、髄膜炎菌ワクチンなどのようにポリサッカライドをそのまま用いたワクチンと、免疫原性を高めるためにポリサッカライドにキャリアタンパクを結合させた結合型ポリサッカライドワクチンとがある。インフルエンザ菌b型 (*Haemophilus influenzae* type B: Hib) ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugated vaccine: PCV)、結合型髄膜炎菌ワクチンなどがある。

不活化ワクチンは欧米では原則筋注で接種されているが、本邦では筋注で接種されるHPVワクチンを除き、多くのワクチンは皮下注で接種されている。

▶ ワクチンと免疫応答

(1) 個人の免疫

ワクチンを接種して特異免疫が誘導されたかの確認に抗体が測定される。抗体を産生する形質細胞 (plasma cells: PC) には 3 種類がある (表 2)^{2, 3)}。1 つ目の PC は、循環性 B 細胞由来の PC (circulatory B cell derived PC: CBDPC) であり、T 細胞非依存性に抗体を産生する。産生された抗体の半減期は短期間である。2 つ目の PC は、T 細胞依存性にリンパ濾胞で抗体を産生する濾胞性 B 細胞由来の PC である。アポトーシスにより時間の経過とともに数は減少するため、短命形質細胞 (short-lived plasma cells: SLPC) とよばれている。抗体の半減期は数年間程度である。追加接種や自然ブースタにより数が増加し、抗体価が上昇する (二次免疫応答)。3 つ目の PC は、濾胞性 B 細胞が骨髄ニッシュェに行き、そこで分化した PC である。アポトーシスを起こさないため長期間抗体を産生する。長命形質細胞 (long-lived plasma cells: LLPC) とよばれている。追加接種や自然ブースタで LLPC が増加するかは今後の課題である。

接種するワクチンの種類によって、誘導される PC の種類が異なっている (表 3)。タンパク抗原のうち single epitope では CBDPC と SLPC しか誘導しないため、接種後 10 年を経過すると抗体が陰性化することがある。抗

表 2 形質細胞の種類と特徴

特徴	CBDPC	SLPC	LLPC
由来	循環性 B 細胞	濾胞性 B 細胞	濾胞性 B 細胞
存在部位	末梢血	リンパ濾胞	骨髄ニッシュェ
T 細胞依存性			
分化	非依存性	依存性	依存性
抗体産生	非依存性	依存性	非依存性
二次免疫応答	なし	あり	なし
抗体産生期間 (半減期)	短期間	数年	100 年

CBDPC: 循環性 B 細胞由来形質細胞, SLPC: 短命形質細胞, LLPC: 長命形質細胞

- タンパク抗原接種により早期に出現する抗体は CBDPC が産生する抗体で、IgG3 画分に属するが、タンパク抗原接種により遅れて誘導される SLPC, LLPC が産生する抗体は IgG1 画分に属する。IgG1 画分に属する抗体は抗原との結合力が強い。
- ポリサッカライド抗原接種により誘導される CBDPC は IgG2 画分に属する抗体を産生するが、結合型ポリサッカライド抗原接種によって誘導される SLPC は IgG1 画分に属する抗体を産生する。

表3 ワクチン抗原の種類と免疫記憶細胞・免疫実行細胞の誘導

ワクチン抗原	T細胞		プラズマ細胞		
	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CBDPC	SLPC	LLPC
タンパク抗原					
single epitope	○	×	○	○	×
全粒子不活化ウイルス	○	×	○	○	○?
生ウイルスワクチン	○	○	○	○	○
ポリサッカライド抗原					
ポリサッカライド	×	×	○	×	×
結合型	○	×	○	○	×

CBDPC：循環性B細胞由来プラズマ細胞，SLPC：短命形質細胞，LLPC：長命形質細胞

- 免疫記憶細胞はCD4⁺T細胞であり，免疫実行細胞にプラズマ細胞とCD8⁺T細胞が含まれる。
- CD8⁺T細胞は生きたウイルス感染，生ワクチン接種で誘導される。
- 免疫記憶細胞が誘導されていると，抗体が陰性でも二次免疫応答が認められる。

体が陰性化しても免疫記憶細胞が存在しているので，1回の追加接種で効果的な二次免疫応答が期待される。ウイルス生ワクチンでは，3種類のPCすべてが誘導される²⁾。LLPCが産生する抗体レベルが低いと，曝露されたときに発症するリスクはあるが，多くは発症したとしても早期から二次免疫応答が認められるため軽症化する。自然感染ではLLPCにより高い抗体価が維持されている。全粒子不活化ウイルスワクチンがLLPCを誘導するかは十分に検討されていない。A型肝炎ワクチンやVLPを用いたHPVワクチンの抗体価の推移から全粒子不活化ウイルスワクチンもLLPCが誘導されると推測されている^{4,5)}。

ポリサッカライド抗原刺激では，T細胞非依存性にCBDPCしか誘導しないため，抗体の産生期間は短期間である。一方，結合型ポリサッカライド抗原刺激では，T細胞依存性にSLPCも誘導するため，高い抗体が産生され，抗体持続期間もCBDPCが産生した抗体よりも長期化する。なお，ポリサッカライド抗原刺激によりCBDPCが抗体を産生する力は，年齢依存性に高くなり，2～5歳を過ぎると感染したとしても発症予防レベルの高い抗体価が誘導されるため，侵襲性Hib感染症や侵襲性肺炎球菌感染症の発症率が減少する。

ワクチン接種により効果的なT細胞依存性の免疫を誘導するためには，抗原認識細胞を刺激し，刺激された抗原認識細胞からのサイトカインシグナ