

## 第14章 感染症予防のためのワクチン

### 問14-1

次の種類のワクチンの違いを述べ、それぞれの一例を挙げよ。  
(A)不活化ウイルスワクチン、(B)弱毒化ウイルスワクチン、(C)サブユニットワクチン、(D)トキソイドワクチン、(E)コンジュゲートワクチン。

### 問14-2

- “抗原は必ずしも免疫原ではない。”この記述について説明せよ。
- 実験免疫学においてアジュバントが用いられる理由を述べよ。
- ヒトへのワクチン接種で用いられているアジュバントを列挙せよ。

### 問14-3

弱毒化ウイルスワクチンを用いる際に伴う危険性について説明せよ。

### 問14-4

細菌ワクチンがウイルスワクチンと比べて異なる点は、                    が用いられることである。下線部に入る言葉は次のうちどれか(複数選択可)。

- サブユニット成分
- トキソイド
- 全感染性成分
- 莢膜多糖
- 莢膜-キャリアタンパク質コンジュゲート

### 問14-5

慢性炎症に対するワクチンの開発が複雑な理由は                    にある。下線部に入る言葉は次のうちどれか(複数選択可)。

- 病原体による宿主免疫系からの逃避
- MHCクラスIおよびIIの多型性
- 病原体を排除できなくする不適切な免疫応答の誘導
- 宿主の中での長期にわたる感染病原体の生存
- 病原体の変異頻度の高さ

### 問14-6

- 長期にわたり、あるワクチンの使用を少なくしたとき生じる集団内のリスクとは何か。
- この実例を2つ挙げ、ワクチンへの不信感をもたらす理由

を述べよ。

### 問14-7

- ロタウイルス感染防御に用いるロタリックスとロタテックワクチンの違いを述べよ。
- どちらのワクチンがより広範囲の防御をもたらすか。
- なぜ広範な防御が重要なのか。

### 問14-8

新規のより効果的なワクチンの開発において、なぜヒト病原体のゲノム配列を決定することが重要なのか。

### 問14-9

シンシナティに住む2歳の健康な Madison Tavistock は The Wee Folks Daycare Facility に1年通った。両親は、彼女が生後9か月のときに(MMR ワクチンの免疫スケジュール推奨時の3か月前に相当し、このときはすでに DPT ワクチン接種は受けていた)ワクチン反対グループに参加した。彼らは、MMR ワクチンによる自閉症のリスク(根拠はないが)のほうがワクチンのもたらす利益を上回ると強く信じて、娘には接種させないことにした。Madison が大きな町の他の子供たちと広く接触しているのにもかかわらず、未だに彼女が麻疹にかかっていないのはなぜか。

- Madison は麻疹抗原に対して寛容である。
- Madison は麻疹ウイルスにすでに感染しているかもしれないが、ウイルスは潜伏状態にある。
- DPT ワクチンが麻疹に対して交差防御免疫をもたらした。
- 保育所の他の子供たちがワクチン接種を受けていたので、集団免疫が存在した。
- MMR ワクチンとして保育所の他の子供たちが受けた弱毒化麻疹ウイルスが Madison に伝播し、彼女は無症候の自然免疫を獲得した。

### 問14-10

Jenny O'Mara が庭の老朽化した小屋から腐った木を運ぼうとして錆びたくず鉄の破片を踏んでしまったとき、彼女は妊娠5か月だった。金属の細片がスニーカーを切り裂き、彼女の踵に深く突き刺さった。主治医は Jenny に破傷風に対する追加免疫を施した。子供が生まれたとき、彼女は母乳を与えることを決めた。もし、産後2か月で子供の破傷風に対する抗体が調べられたとしたら、次のうちどれが認められるか。

- a. 抗破傷風トキソイド IgA 抗体の存在
- b. 抗破傷風トキソイド IgM 抗体の存在
- c. 抗破傷風トキソイド IgG 抗体の存在
- d. 破傷風菌の細胞壁成分に対する IgM 抗体の存在
- e. 破傷風菌の細胞壁成分に対する IgG 抗体の存在

**問 14-11**

いつもと変わらない，陽がさんさんと降り注ぐ日曜日の午後，過激派グループは大きな貨物運搬車であなたの町に入り，年次フラワーショーが行われている集会場の前に乗りつける．その過激派グループは，各種組み合わせの花束を入れたような大きな木枠を降ろし，車で走り去る．すると数分で木枠は爆発し，

訪問客は不透明な粉をたくさん浴びる．医療チームが負傷者を世話するために呼ばれ，レベル 4 の封じ込めスーツを着た CDC 当局者達が 2～3 時間内に多重 PCR 法 (DNA を使って病原体を迅速に同定する方法) を用いて撒かれた粉の中に含まれるヒト病原体を調べるために到着する．バイオテロ物質の中で，次のうちどれが最も深刻な脅威となるか．

- a. 炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)
- b. ジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 毒素
- c. ペスト菌 (*Yersinia pestis*)
- d. 大痘瘡 (天然痘ウイルス)
- e. ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) 毒素

## 解 答

### 答14-1

- A. 不活化ウイルスワクチンは、核酸を不活性化させる化学的、物理的処理(熱処理など)によって複製能を失わせたウイルス粒子から調製される。例として Salk ポリオワクチン、狂犬病ワクチン、インフルエンザワクチンなどがある。
- B. 弱毒化ウイルスワクチンは、ヒト以外の細胞で増殖した結果、蓄積した変異によって病原性を失い、ヒトの細胞内で効率的に増殖する能力を失ったウイルスから調製される。例として Sabin ポリオワクチン(経口ワクチン)、麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、黄熱病ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチンなどがある。
- C. サブユニットワクチンは、感染防御免疫を誘導する特定の抗原性を示す病原体成分のみから構成されている。組換え DNA 技術によって、他の病原体遺伝子産物がない状態でも、抗原性を示すタンパク質を産生することが可能となった。例として A 型肝炎ウイルスワクチン、B 型肝炎ウイルスワクチン、百日咳ワクチンなどがある。
- D. トキソイドワクチンは、病原性細菌から精製され、化学的に失活させた毒素から調製される。毒素の毒性は失われているが抗原性は失われていないので、病的障害を与えることなく免疫応答を誘導することができる。例としてジフテリアワクチンと破傷風ワクチンがある。
- E. コンジュゲートワクチンは、細菌莢膜に存在し抗原性を示す多糖類を、キャリアタンパク質(多くの場合トキソイド)に共有結合させて調製される。このような調製法によって、T 細胞非依存性抗原である細菌多糖抗原が、T 細胞依存性抗原に変換される。T 細胞はキャリアタンパク質のエピトープに反応し、B 細胞は複合体の多糖類中のエピトープに反応する。これによって、T 細胞が B 細胞による抗莢膜抗体の産生を手助けすることが可能となる。例として B 型インフルエンザ菌コンジュゲート(HiBC)ワクチンがある。

### 答14-2

- A. 抗原となりうる分子の中には、動物やヒトにその精製物を投与しても、ほとんどもしくはまったく免疫応答を引き起こさない分子がある。一方、免疫原は動物やヒトに投与した場合に強力な免疫応答を引き起こす抗原のことを意味する。
- B. アジュバントとは、抗原と併用した場合に抗原の免疫原性を高める作用をもつ物質のことである。実験免疫学やワクチンに広く用いられている。アジュバントは非特異的抗原非依存性の炎症を誘導し、免疫応答の誘導を手助けをする。これは可溶性抗原を粒子状にさせることで、投与部位における抗原の散逸を抑え、抗原が生体内から速やかに排除されるのを抑える。最も効果的なアジュバントは、マクロファージや組織内の樹状細胞の表面に発現している Toll 様受容体を活性化し、抗原自体に対する免疫応答の誘導などを手助けする炎症性サイトカインやケモカイン、補助刺激分子(B7)の産生、発現を促進する。
- C. 次に示すアジュバントがヒトに用いられている。アラム(水酸化アルミニウム的一种)、MF59(スクアレン-油-水型乳剤)、DTP (diphtheria, tetanus, pertussis) ワクチンに含まれている百日咳

菌の菌体などワクチンに含まれる細菌成分。

### 答14-3

弱毒化ウイルスワクチンは、ヒトの細胞内における増殖性は低いが、複製能を有する変異ウイルスであり、実際のウイルス感染の状態を再現する。このような弱毒化ウイルスワクチンは、ヒト由来ではない細胞(サル細胞など)を宿主として多数回継代することで得られる。それゆえ、弱毒化ウイルスには多数の変異がみられヒトの生体内において複製可能ではあるが蔓延せず、感染症を引き起こさない。このようなウイルスがワクチンとしてヒトに投与されると、いくつかの、あるいはすべての変異が復帰して、高病原性ウイルス株の性状を回復する可能性がわずかながらある。きわめてまれではあるが、このようなことは3価経口ポリオワクチン(trivalent oral polio vaccine: TVOP)に使われたポリオウイルスで起こった。現在米国ではポリオの発生はほとんどないが、このポリオワクチンの使用は現在では推奨されておらず、不活化ポリオウイルスワクチンがその代わりに使われている。

ヒトの体内において、免疫系が活性化されるまでのワクチン用ウイルスの複製回数が多くなるほど、遺伝子の復帰が起こる可能性が高くなる。それゆえ先天性、後天性免疫不全症患者は弱毒化ワクチンの接種を受けてはならない。

### 答14-4

b, d, e

### 答14-5

a, b, c, d, e

### 答14-6

- A. 感染症に感染しやすい人の数が一定数に達すると、集団免疫はもはやワクチン非接種群を感染から守ることはできなくなる。その結果、病気の再燃と流行が起こる。
- B. (i)1975～1980年に、日本において百日咳の再流行が報告されている。DPT ワクチン接種後に起こった2人の子供の死亡により不信感が生じた。(ii)21世紀への変わり目に、英国で麻疹の再燃が報告されている。不信感、MMR ワクチン接種直後に小児が自閉症と診断された、という根拠のない主張と関連している。

### 答14-7

- A. ロタリックスワクチンは、単一のヒトロタウイルス株を弱毒化した生ワクチンであり、V7のG1変異タンパク質(VP7G1)とVP4のP8変異タンパク質(VP4P8)を発現する。両方の変異タンパク質は病原性株に共通である。ロタテックワクチンは5種類の非病原性ウシロタウイルスの混合であり、ウシ特異的可変タンパク質以外にヒト病原性株共通のVP4P8, VP7G1, VP7G2, VP7G3, VP7G4変異タンパク質を発現するように工夫されている。
- B. ロタテックワクチンはロタリックスワクチンよりも幅広い変異タンパク質に対して防御免疫をもたらす。両方のワクチンともVP4P8とVP7G1に対して中和抗体を誘導するが、ロタテックはVP7G2, VP7G3, VP7G4に対しても抗体を誘導する。その結果、

多様に出現するロタウイルスの変異に対して広く防御できる。

- C. 広範囲の防御は重要である。なぜなら、疾患に関連するロタウイルスの5つの自然発生変異体が知られているからである。さらに、ロタウイルスはインフルエンザのようにRNA断片の組換えを起こす可能性がある。なぜならば、ロタウイルスのゲノムは11個の二本鎖RNA分子からなっており、さらなる多様性を生じる可能性を有する。

☉ 14-8

ゲノム構成を決定することにより病原体の生活環と病態生理学を理解できる。また、このようなゲノム情報から、NK、T、B細胞応答などの宿主における免疫応答の特徴をつかみやすくなる。さらに、きちんと遺伝子配列情報を知ることにより、DNA組換え技術を用いて部位特異的変異の導入や病原性遺伝子の欠失を通して弱毒化株を作製することができる。

☉ 14-9

正解はdである。論理的根拠：これは集団免疫の例であり、人口の大多数(集団)への免疫がワクチン非接種少数群を防御するという、特異な免疫である。MMR(弱毒化麻疹、おたふくかぜ、風疹ウイルス)ワクチンで免疫された保育所の子供の数が集団免疫をもたらすに足るレベルに達していたために、疾患に罹患する可能性が最小化した。麻疹抗原に対する寛容では、感染を免れたことが説明できない。寛容は免疫学的不反応状態であり、もしもMadisonがそのような状態で麻疹にかかっていたら致命的だったであろう。潜伏は麻疹ウイルスにおいても起こりうる。これは亜急性硬化性全脳炎をもたらすが、元の麻疹罹患から2～10年後に起こるとされている。DPTワクチンは麻疹と交差防御するいかなる抗原も含んでいない。最後に、麻疹、おたふくかぜ、風疹ワクチンウイルスは、ワクチン接種者から伝播すること

はなく、妊娠中の人に対してもリスクはない。それゆえ、最近ワクチンを受けた子供たちとの接触でMadisonが感染したことはありえない。

☉ 14-10

正解はcである。論理的根拠：これは、妊娠中の胎児へのIgG経胎盤移行による受動免疫の例である。唯一IgG抗体だけがFcRn受容体を介し胎盤を通して移行することができ、胎児の血液循環に入って生後3～6か月の間受動免疫を供給する。その後は、タンパク質異化のために抗体価が下がるとともに、IgGは乳児自身によって作られなければならない。抗体の特異性は破傷風トキソイドに対してであり細胞壁成分に対するものではない。なぜならば、追加ワクチンは破傷風菌由来のトキソイドからなるサブユニットワクチンであり、菌体全体ではない。Jennyは、IgAではなく、抗トキソイドIgG抗体を作る。なぜなら、投与経路が筋肉注射でありIgG抗体のみが誘導されるからである。IgA抗体の産生誘導には粘膜接種が必要である。それゆえ、新生児は母乳栄養で受動的にJennyからIgA抗体をもらっているが、そのIgA抗体は破傷風トキソイドに対するものではない。

☉ 14-11

正解はdである。論理的根拠：最も深刻な脅威は、すぐに用意できる防御手段がない生物製剤によってもたらせられるものである。抗菌剤は炭疽菌やペスト菌などには有効であり、ジフテリア毒素やボツリヌス毒素に対しては抗毒素を投与すればよい。しかし、もしその粉末が天然痘ウイルスを含んでいたら人々はとりわけ影響を受けやすいだろう。なぜなら、非免疫集団を防御する抗菌剤はなく、ワクチンも実効性をもつまでには時間がかかる。最初の攻撃で感染した人々は重篤な症状を起こし、約30%にも及ぶ致死率をもつ高感染性のウイルスを広げることになる。