

講演記録 欧州製薬団体連合会ワクチン部会セミナー 2018年1月29日

「健康長寿大国日本に向けて ― 成人・高齢者の予防接種 ―」演題5

免疫老化に対する有用な対抗手段： 新規アジュバント

アルノー・ディディエロラン (Arnaud Didierlaurent)

Senior Director, Head – Adjuvant Platform, GSK Vaccines, Belgium

高齢者においては、通常ワクチンに対する免疫応答が低下する。この問題を克服する一助として様々な戦略が用いられるが、その一つはアジュバントの利用である。近年、効果的な新規アジュバント含有ワクチンが上市されてきているが、本日はアジュバント添加インフルエンザおよび帯状疱疹ワクチンを中心に、高齢者に対するアジュバント添加ワクチンの優れた臨床効果と安全性プロファイルについて議論したい。

免疫老化の概念

高齢者では、通常ワクチンに対する免疫応答は低くなります。例えば、インフルエンザでは、CD4 および CD8 T 細胞の機能および量が低下します。免疫系は年齢とともに低下するので、それがワクチンに対する免疫応答の低さの原因になると考えられます。

ワクチン接種により、特定の受容体および標的細胞を介して自然免疫系の刺激が始まり、抗原提示細胞 (APC) の増加と活性化がされます。APC は標的病原体に特異的なワクチン抗原を T および B 細胞に提示します。この初期応答は、ワクチン接種後迅速 (1~2 日以内) に起こりますが、このシステムを介して、我々は長期に及ぶ抗原特異的な T 細胞および抗体の産生に繋げることができ、ワクチン接種後何年にもわたって、病原体が再び戻って来ても防御ができるようになります。

高齢者は免疫系が弱まっています。B 細胞と T 細胞が全体的に減少する上、骨髄での前駆細胞を産生する能力も低下し、APC や NK 細胞といった細胞も機能が低下します。若年



Dr Arnaud Didierlaurent

成人においてはワクチンを接種するとB細胞およびT細胞の抗原特異的免疫応答が顕著ですが、高齢者ではその度合いが低く、より炎症のある状態、いわゆる”Inflamm-aging”（高齢化に伴う炎症）と呼んでいる現象を呈します。高齢成人においては、ワクチン接種前の炎症マーカーとワクチンに対する抗体反応の低下とは相関があります。

APCの中でも樹状細胞はT細胞応答を引き起こす重要な細胞です。Journal of Immunology 誌上の研究によると、樹状細胞が刺激（細菌由来物質）に応答する能力を、若年者（青色）と高齢者（赤色）の2つの集団で比較しました。全体として、若年者は、病原体に応答するサイトカインを産生する樹状細胞の能力が、高齢者よりも良好であることがわかります。この研究では、さらに一歩進んで、これがワクチン接種（インフルエンザに対する抗体保有率）に対応する能力と、

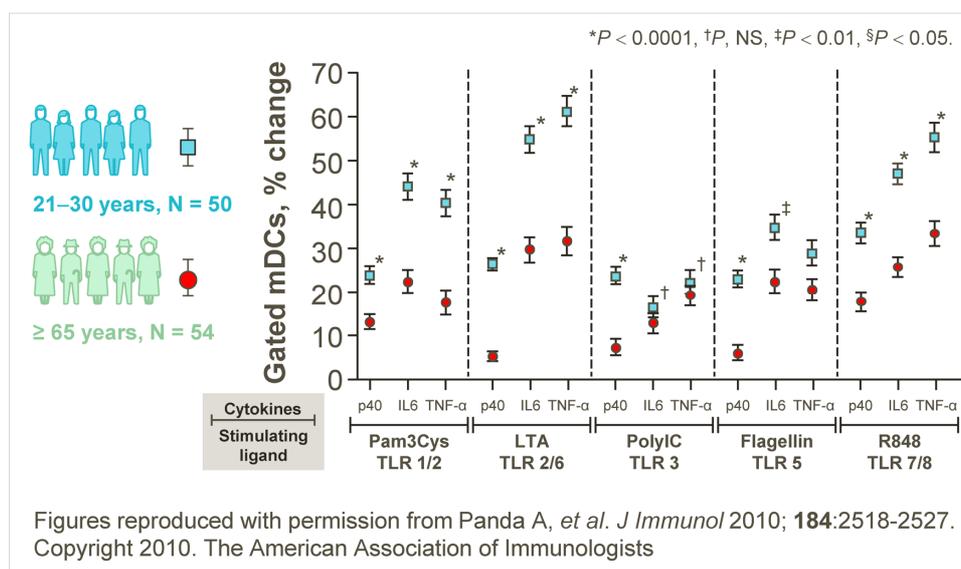


図1 サイトカイン生産能の減少

どの程度相関しているかを調べました。するとやはり樹状細胞の応答の欠如と、ワクチン応答の間にはある程度の相関が見られました。従って、予防接種のやり方としてはワクチンに対してAPCの応答を増大させることが、高齢者のワクチンへの応答の改善に繋がると予想されます。

免疫老化を克服する手段

この問題を克服するには、さまざまなやり方が考えられます。

- 1) 集団免疫。大多数の人々を予防接種し、守ることができれば、予防接種をしていない人々をも病気から守ることに繋がります。
- 2) ワクチンの免疫原性を高める。例えば、(海外の) 高用量インフルエンザワクチンのように、抗原量を増加する。
- 3) 皮下投与より良好な場合がある皮内投与を選択する。そして、
- 4) アジュバントを利用する。

アジュバントの考え方自体は100年ほど前から存在し、ミョウバン (Alum) は、1920年代に

開発された初の人体用アジュバントです。近年では、さらに多くのアジュバント添加ワクチンが市場に出回っており、インフルエンザでは、AS03 や MF59 のような、主に油滴を含む水系エマルジョン（懸濁液）が使用されています。2 価の HPV ワクチンは、アルミニウム塩に MPL（monophosphoryl lipid A）を付加した AS04 が、そして米国で（追記：2018 年 3 月に日本と EU でも）認可された組換え帯状疱疹のワクチンは AS01 を使用しています。また、TLR-9 リガンドである CPG は、海外で B 型肝炎ワクチンのアジュバントとして認可されています。

アジュバントの多くは中小企業やバイオベンチャーにより開発され、その分野は目覚ましい進歩があります。アジュバントの期待される利点については 4 つの異なる特性があります。

- 1) 抗原の免疫応答の増大。
- 2) 免疫応答の質の向上、すなわち、より広範な抗体反応。
- 3) 特に新型インフルエンザワクチンでは、実際に抗原量を減らすことができ、パンデミック発生時には、より短い期間で、より多くの製剤を供給できます。そして重要なのが、
- 4) ワクチンに含まれていない抗原に対する免疫応答の誘導、すなわち、交差免疫反応。

では、自然免疫系がアジュバント効果と APC に果たす役割の話に戻ります。一般に、アジュバントは APC を活性化することによって作用します。AS03 のようなエマルジョンをミョウバンと比較すると、樹状細胞、単球、及び APC の数がワクチン接種 1 日後に増加します。AS01 アジュバントの場合、リンパ節の抗原提示能力が増し、活性化の度合いがはるかに高くなります。AS03 と AS01、いずれも高齢者に対して有益な効果が見られます。APC にさらに強い刺激を与えることで、先述の低応答状態である“inflamm-aging”現象を克服でき、この年齢層の方々に対して有用となり得ます。これは一時的な効果ですが、刺激を惹起しにくい高齢成人の細胞を効率的に再動員することができます。さらなる検討に値する興味深い研究課題です。

アジュバント作用の実例：インフルエンザワクチン

季節性インフルエンザでは、アジュバントを使わないワクチンの効果のメタアナリシスがあり、子供と同様、高齢成人では従来のアジュバントなしのワクチンに対する応答は低いです。従って、エマルジョンの使用がインフルエンザワクチンに対する解決策になります。一つは MF59、もう一つは AS03 です。MF59 のデータを見ると、アジュバントを使用することにより、確定診断された症例に対する効果だけでなく、65 歳以上の症例の入院に対する効果も示しています。AS03 アジュバントを添加した試験的な季節性ワクチン製剤の第Ⅲ相試験のデータも同様に、入院に対してアジュバントは明らかに効果があります。

免疫応答に関して言うと、アジュバントの有益な作用はインフルエンザウイルスに特異的な T 細胞の役割にあると考えられています。T 細胞、特に B 細胞と相互作用する濾胞性ヘルパー T 細胞が多いほど、免疫応答の質、特に抗体反応の質が高まる傾向があります。これらの抗体は、別のクレード（別のウイルス型）を認識できるようになります。これが AS03 含有パンデミックインフルエンザワクチンの原理です。抗体応答の増強のみならず、他のインフルエンザウイルス型の免疫応答を誘導します。

安全性に関して言うと、アジュバント含有インフルエンザワクチンは何千万人もの人々に使われ安全であることが示されています。アジュバントは局所反応や時には全身反応も増大させますが、これは免疫反応を活性化するためであり、作用の一部です。通常2~3日程度の短期のもので、重大な有害事象ではありません。高齢者においては副反応の症状は全般に減少する傾向があります。

アジュバント作用の実例：組換え帯状疱疹ワクチン

組換え帯状疱疹ワクチンの開発にあたっては、水痘帯状疱疹ウイルスに特異的な免疫応答の低下がウイルスの再活性化と、帯状疱疹の発現の原因であることがわかっていたので、T細胞応答を増強させることが目標でした。従って、防御が出来るレベルまで免疫応答を回復させ、細胞性免疫および抗体の両方を誘導するワクチン製剤を作ること考えました。我々は、再活性化中に細胞内に発現される糖タンパク質E (gE) とAS01 アジュバントを使ったワクチンを創成しました。全体として、対象とした高齢層においてワクチンの非常に高い有効性(90%超)と、許容される安全性プロファイルを示し、米国において製造販売承認を得ることができました。

これを可能にしたのは幾年にも渡る研究の成果です。それを一枚のスライドで示したいと思います。20年前に様々な免疫刺激剤の組み合わせを綿密にスクリーニングした結果、AS01中のMPLとサポニンQS21という最適な組み合わせが、抗原特異的な細胞性免疫反応を高めることを見出しました。MPLとQS21の相乗効果でリンパ節で作用し、gE抗原の非常に効率的な抗原

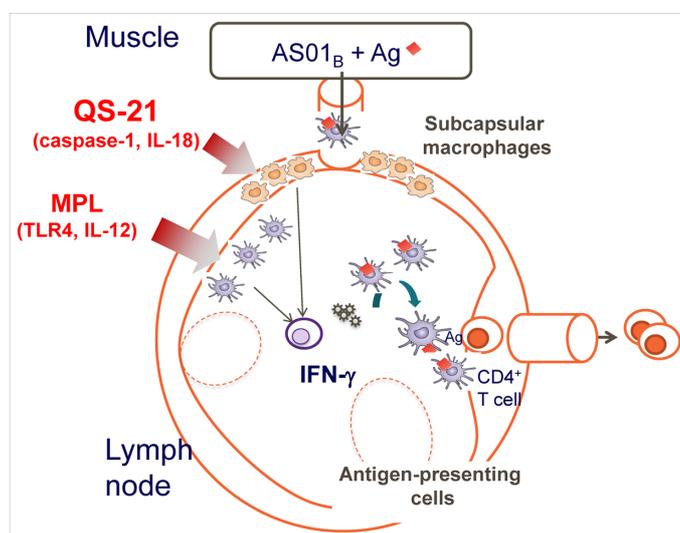


図2 アジュバント AS01 中の MPL と QS-21 の相乗効果

提示と、良好な量の CD4 を導きます。この作用が、組換え帯状疱疹ワクチンにおける AS01 の有用性として寄与することになったわけです。ご清聴ありがとうございました。

編集：欧州製薬団体連合会 ワクチン部会 (2018年9月)