

ウイルスに対するワクチン療法の考え方

ワクチン接種により、集団に中和抗体を誘導してコロナパンデミックを終息させようと世界中が努力しています。しかし、「ウイルス全般に対する中和抗体の誘導」にはいろいろな考え方があり、まとめてご紹介します。簡潔にするために厳密な免疫学から少し逸脱する部分もありますが、ご容赦ください。

- 0) タンパクはアミノ酸のつらなりです。アミノ酸は20種類ありますので、アミノ酸100個からなる小さなタンパクでもその構造は20の100乗通りの組み合わせが可能になるわけです。ウイルスも複数のタンパクをもっておりその一部はヒトの細胞に侵入(感染)するために使われています。
- 1) このようなウイルスのタンパクに結合する中和抗体はウイルスが細胞内に侵入するのを防ぎます。しかし、一旦細胞内にウイルスが侵入して感染が成立すると、防御の主役はキラーT細胞に移ります。これはちょうど「お江戸の火消し」が燃えそうな家を壊すように、感染した細胞を殺すことで周囲の細胞に感染が拡大しないようにしているのです。問題は中和抗体を作る免疫反応とキラーT細胞を作る免疫反応が質的に異なる点です。「キラーT細胞誘導型ワクチン」も盛んに研究されています。
- 2) 一旦免疫が成立すると、血漿中に分泌された抗体はタンパク質として一定の半減期(約20日)で減少していきます。抗体を産生する細胞(B細胞または形質細胞)には抗体を産生しつつ死んでいくものと、記憶細胞となって年余に渡り残る(コロナでは短めです)ものの2種類があります。血漿中の中和抗体が激減しても記憶細胞は残りますので、2回目に感染した場合は、この記憶細胞が初回に比べると早いスピードで反応してくれます。これこそが「獲得免疫における2度なし法則」の本質です。なお、キラーT細胞の一部も記憶細胞として残ります。
- 3) 悪玉抗体が原因となっておこる抗体依存性感染増強(ADE)という概念があり、コロナを含む様々なウイルス感染でその存在が証明されています(本HPの他の記事を参照)。悪玉抗体とは、十分な中和活性を持たないばかりか、ウイルスが細胞内に侵入するのを助けてしまうような抗体です。恐ろしいのは、野生株では中和抗体として働いた抗体分子が、変異株ではADEを助長する可能性があるという点です。
- 4) 変異株とは新たなアミノ酸配列を獲得した株(蛋白の構造が少しだけ変化した株)のことです。しかし、野生株に対する抗体が血漿中に十分存在していると、「新たなアミノ酸配列」に対する抗体ができてこないことがあります。既存の中和抗体が「新たなアミノ酸配列」に対する抗体の産生を邪魔することによります。このような現象を抗原原罪(original antigenic sin)と呼びます。なお、キラーT細胞でもこの現象が知られています。
- 5) ですから、血漿中に中和抗体が沢山存在する状態は一長一短と言えます。血漿中の中和抗体が非常に少ない状態であっても、記憶細胞が誘導されていれば変異株にも対応でき、ワクチンの目的は達成されるという考え方もあるわけです。記憶細胞による迅速な反応によって重症化を阻止できるからです。ただこの場合、感染の成立そのものは予防できないので、基本的予防方法や治療薬との併用が望ましいと言えます。インフルエンザと同じ状況であるとも言えます。
- 6) 治療薬には、a)軽症者に対して外来で使用でき、重症化を阻止する、b)重症者に対して病棟で使用でき、死亡を阻止する、の2通りがあります。後者b)では「有害な免疫反応」を阻止する事が大切です。必ずしも新薬を開発する必要はなく、既存の薬剤の適応拡大で解決する例もあるでしょう。特許切れの既存薬も多いため、日本政府には政策によってこのような適応拡大をリードして頂くことを切に希望します。

2021年9月3日

埼玉医科大学医学部免疫学・教授

松下 祥