

アジュバントとは：

アジュバントとはラテン語の「促進する」「増強する」という意味を持つ言葉を語源としている。アジュバントはワクチン抗原とともに投与することで、その抗原に対する免疫原性を増強、加速、延長することができると考えられている。その特性により標的抗原の必要量を減らせたり、接種回数を減らせたり、免疫力の弱い新生児や高齢者への効果を改善したりすることが可能となる。トキシイドや遺伝子組み換えタンパクを抗原とするワクチンでは抗原単独では低い抗体価しか誘導されないため、アジュバントの必要性が広く認められるようになったが、アジュバントのもつ強い生物活性は諸刃の剣にもなる危険性も有している。

アジュバントの作用機序

アジュバントはワクチンの免疫賦活能を増強させる因子として 20 世紀初頭から研究開発が行われてきた。当初はアジュバントによる免疫増強効果は抗原を宿主免疫系に効率よくかつ持続的に提示する「ワクチンデリバリー」が主であると考えられており、ワクチン開発は経験主義的に行われていた。しかしながら状況が大きく変化したのは 1990 年代に報告されたパターン認識受容体 (pattern recognition receptor: PRR) とそのリガンドの同定である。興味深いことに、多くのアジュバントが PRR を介して自然免疫系を活性化することが明らかとなった 1)。

ワクチンによって獲得免疫を誘導するためには、自然免疫の活性化が重要である。マクロファージや樹状細胞をはじめとする自然免疫担当細胞は細胞表面もしくは細胞質内に存在する PRR を介した刺激によって活性化される。PRR には toll-like receptor (TLR)、Nod-like receptor (NLR)、C-type lectin receptor (CLR)、および RIG-like receptor (RLR) の 4 種類が存在する。これら PRR は病原体の膜成分や病原体由来の核酸などをはじめとする病原体関連分子パターン (pathogen associated molecular patterns: PAMPs)、あるいは傷害を受けた宿主細胞の成分 (damage associated molecular patterns: DAMPs) により活性化される。PRR の活性化により自然免疫担当細胞は獲得免疫系を活性化する種々のサイトカインや補助刺激分子群 (costimulatory molecules) を誘導し、抗原特異的な T 細胞および B 細胞を分化誘導する (図 1)。アジュバントとして知られている PRR のリガンドとして、monophosphoryl lipid A (MPL、TLR4 のリガンド)、RC529 (TLR4 のリガンド)、R839 (Imiquimod、TLR7 のリガンド)、R848 (Resiquimod、TLR7/8 のリガンド)、CpG7909 (CpG-oligonucleotide、TLR9 のリガンド)、FK565 (Diaminopimelic acid、NOD1 のリガンド) などが挙げられる。また、アルミニウム塩 (アラム) も NLR の一つである NLRP3 インフラマソームを活性化することが報告されている 2)。

日本で用いられているアジュバント（2011年時点）

現在日本で臨床使用されているのは主にはアルミニウム塩（通称アラム）であり、最近になりいくつかの新規アジュバント（AS01やAS04）が新たに承認使用されるようになったにすぎない。アラムのアジュバント効果は1926年にGlennyらによって発見され、1934年にはワクチンアジュバントとしてヒトのジフテリアトキシンのワクチンに添加された^{3,4}）。アラムの作用機序に関してはアラムに吸着したワクチン抗原が接種部位において抗原を徐々に長時間放出し続けることで免疫系を刺激する「depot効果」であると考えられていた⁴）。しかしながら近年の自然免疫研究の発展により、アラムのアジュバント効果には前述したNLRP3インフラマソームの活性化²）、レセプター非依存的なアラムの取り込みによる樹状細胞の活性化⁵）、プロスタグランジンなどの脂質メディエーターの誘導⁶）、アラムによって傷害を受けた細胞から遊離した宿主DNAによる自然免疫系の活性化⁷）などが示されている。いずれの作用機序においても自然免疫の活性化が重要であることが報告されている。

アラムアジュバントは80年以上、多用途に使用されているアジュバントであり、日本においてもジフテリア・百日せき・破傷風ワクチン（三種混合ワクチン、DPTワクチン）のアジュバントとして添加され、幼年期から接種されている。アラムアジュバントは現時点では経験的にも安全なアジュバントであると言える。

参考文献：

- 1) Olive C. Pattern recognition receptors: sentinels in innate immunity and targets of new vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11:237-256.
- 2) Eisenbarth SC, Coleigo OR, O'Connor W, et al. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 2008; 453: 1122-1126.
- 3) Harrison WR. Some observations on the use of alum precipitated diphtheria toxoid. *Am J Public Health Nations Health* 1935; 25: 298-300.
- 4) Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 287-293.
- 5) Flach TL, Ng G, Hari A, et al. Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity. *Nat Med* 2011; 17: 479-487.
- 6) Kuroda E, Ishii KJ, Uematsu S, et al. Silica crystal and aluminum salts regulate the production of prostaglandin in macrophages via NALP3 inflammasome-independent mechanisms. *Immunity*; 34: 514-526.
- 7) Marichal T, Ohata K, Bedoret D, et al. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat Med* 2011; 17: 996-1002.

意見：

1) 今回依頼された主たる質問である、アルミニウム塩アジュバントにおけるリン酸塩の役割と容量、又その比による人体への影響ですが、まず、簡単なお答えとしては、そのような内容の研究、臨床上のエビデンスは存じ上げませんし、私のほうでは少なくとも把握しておりません。

個人的な見解として、上記1)の補足をさせていただくならば、まず、作用機序からも大きな差は生まれにくいと思います。アルミニウム塩には多種多様の塩、そして製剤の形状があることが知られていますが、「リン酸アルミニウム塩」の特徴は他のアルミニウム塩に比べタンパク抗原との相互作用が少ない傾向がある点です。抗原と結合能が低ければ免疫原性が低い、ということにはなりませんし、逆に混合ワクチン中のHBV抗原への抗原性が低かったものをリン酸塩を増量したところ「一貫した免疫原性が得られる」（添付資料引用）というエビデンスの説明理由になる可能性もあります。リン酸塩の増量により、抗原との結合能が低下することが予想されますが、これにより、安全性に重大な懸念が生じるものとは、通常考えにくいと思います。

2) アジュバントにおけるリン酸モル比の変更、バイアルからプレフィルドシリンジへの変更など、定期接種に使用できるワクチンとしての位置づけを妨げるほどの問題は存在しないと私は考えます。特に小児へのさらなる治験（それも数百人程度の追加データでは意味のある判断は困難）結果を要求するロジックが見つかりませんし、日本人特有の有害事象を検出するつもりならば販売後調査などビジランスの強化のほうが有効だと考えます。

3) むしろ、承認されているHBVワクチンの中で有害事象は大して変わらないのにヘプタバックスⅡの免疫原性が低め、というデータが私は気になります。今回の臨床試験の規模から判断し、有効性に関する差異に関して定量的な評価は難しいのではないのでしょうか？

4) また、ワクチンの免疫原性や有効性、有用性において容量依存性があまりなく、リニアになることの少ないという事実は一般的に受け入れられていると考えます。治験を行い有害事象や副反応の頻度に有意な差がないのであればアジュバントのリン酸塩モル比の変更が定期の予防接種に使用できるワクチンとして位置づけることを妨げる理由が見つかりません。

以上、個人的見解として述べさせていただきました。

石井健

国立研究開発法人 医薬基盤健康栄養研究所

ワクチン・アジュバント研究センター センター長