



2021年9月20日放送

「インフルエンザと免疫」

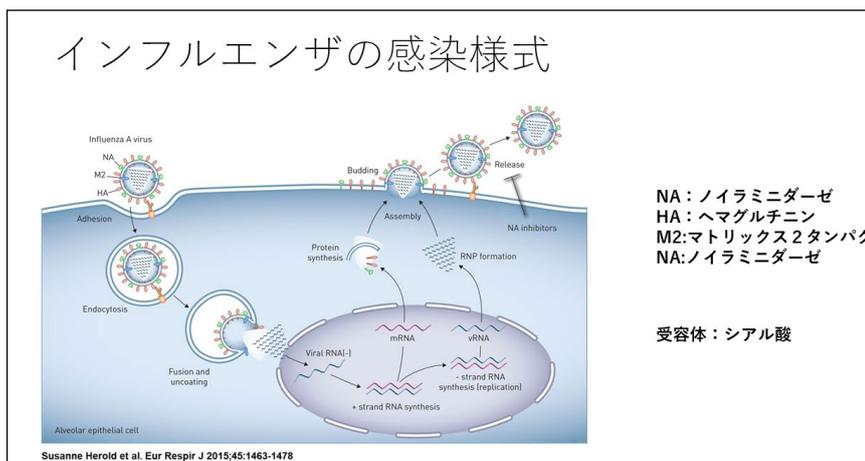
帝京大学 微生物学教授 吉野 友祐

はじめに

本日のテーマは、「インフルエンザと免疫」です。一般的な感染メカニズムから、初期免疫、獲得免疫について、免疫による感染獲得及び重症化を抑制するワクチンについて、お話しいたします。

感染のメカニズム

インフルエンザは、エンベロップを持つ1本鎖-RNA ウィルスで、主に気道上皮細胞に感染します。表面に持つスパイクタンパクの一つ、ヘマグルチニンが標的細胞のシアル酸に結合することで感染が開始され、融合から脱殻を経てRNAを細胞内に放出、RNAは核内へ移行し、+鎖RNAを合成、mRNAとしてタンパク合成を行い、また一方でウィルスゲノムとなる-鎖RNAを合成、これらが集合しヌクレオカプシドを形成します。感染細胞の細胞膜をエンベロップとして利用し、ウィルス粒子が形成され、最終的には表面にスパイクタンパクを発現、スパイクタンパクの一つであるノイラミニダーゼにより細胞表面から放出されます。



なお、細胞膜の主成分は脂質二重膜であり、アルコールによる消毒が有効です。また、放出の際使用されるノイラミニダーゼの作用を阻害するノイラミニダーゼ阻害剤が、抗インフルエンザ薬として広く使用されています。このような増殖

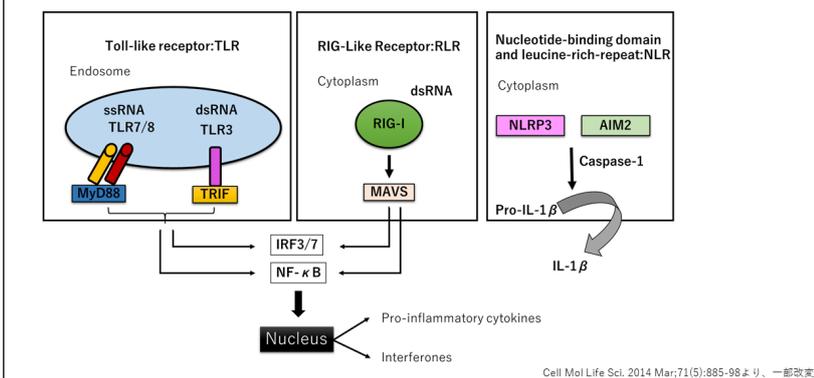
過程を経るわけですが、この過程の中で、生体側がこの異物であるウイルスを認識し、排除する機構、免疫が働きます。

インフルエンザに対する初期免疫

免疫は初期免疫と獲得免疫の2つに大別されます。初期免疫は、感染早期にウイルス非特異的な、感染微生物に共通するコンポーネントを認識することで、即座に複数の反応をきたし、主に局所へ炎症をもたらすものです。インフルエンザの場合、Toll-like receptor ではエンドソームに存在する7番を中心に3番や8番がウイルス及び感染細胞のRNAを認識し初期免疫が活性化されます。また、感染した細胞質内では (retinoic acid-inducible gene-I) RIG-I が同様にウイルスRNAを認識します。これらは、NF-κBを活性化させ、CXCL-8等の炎症性サイトカイン産生を導くとともに、Interferon regulatory factors (IRF)の活性化を経て1型及び3型インターフェロン産生を導きます。このインターフェロンはウイルス感染を抑制する重要な免疫活性を有していることが知られています。また、TLRとRIG-Iのほかに、NLRP3やAIM2インフラマソームの

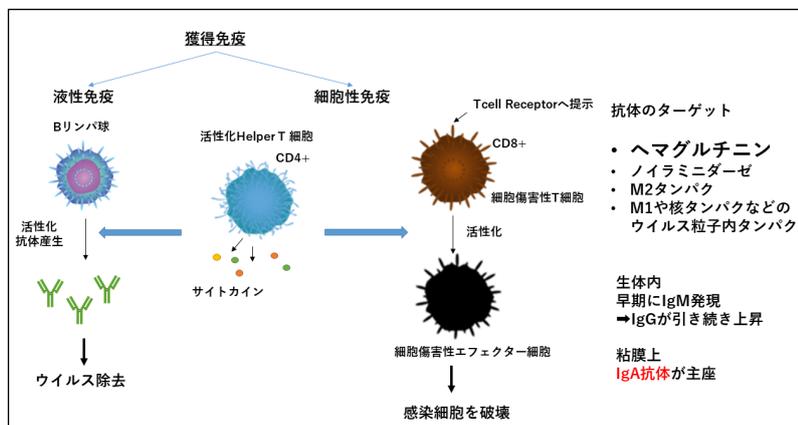
活性を導き、IL-1βの産生、獲得免疫への橋渡しを行うことが明らかになっております。近年ではこのインフラマソーム活性にはインフルエンザの構成タンパクの一つであるM2タンパクが重要な働きを有していることが判明しています。

インフルエンザ感染に関わる初期免疫



インフルエンザに対する獲得免疫

獲得免疫は、初期免疫に遅れて活性化する特異的な免疫反応です。一般的に細胞性免疫と液性免疫に分類されます。細胞性免疫は、他の微生物での反応と同様、細胞傷害性T細胞が中心的役割を担い、感染細胞を認



識し貪食し、ウイルスを排除します。一方で、液性免疫はいわゆる抗体によるウイルスの排除を行うものです。抗体の標的部位はおもにヘマグルチニンですが、その他ノイラミニダーゼなどに対する抗体も産生されます。通常感染後、B細胞が活性化し、形質細胞へと分化し、抗体を産生しますが、体内では感染早期にはIgMが産生され、のちにB細胞のクラススイッチを経てより抗原特異的な抗体であるIgG産生へと移行します。一方で、いわゆる感染部位である気道粘膜において機能する抗体はIgAであることが分かっており、IgA産生を誘導することが、感染をさせない、という意味で重要と考えられています。

感染免疫とワクチン誘発免疫の違い

実際の感染を来した場合、感染後血清中及び粘膜において強力な抗体反応を示すようになり、ヘマグルチニンだけでなく、先に述べました通り、ノイラミニダーゼに対しても強い抗体反応をしめし、M2タンパク、ウイルス内タンパクに対する抗体も検出できるようになります。また、抗体上昇期間も非常に長いことが分かっています。一方、人工的に免疫能を身につける、いわゆる予防接種ではどうでしょうか。インフルエンザワクチンには生ワクチン、全不活化ワクチン、スプリットあるいはサブユニットワクチン、リコンビナントヘマグルチニンワクチンがあります。それぞれ免疫活性は違いますが、重要な点は粘膜抗体反応、いわゆる粘膜におけるIgA産生が通常感染後と比較し、中等度から弱い、あるいはまったく無い点です。また、抗体上昇期間も感染時と比較して短いことが知られております。生ワクチンは、通常感染に近い免疫活性が導かれると期待され開発されたものです。欧米の一部の国で使用が可能となっております。小児領域においては、粘膜抗体反応が他のワクチンよりも強く出現し、また抗体上昇期間も感染時と比較すると劣るものの他のワクチンよりも効果が持続するとされていますが、一

方でヘマグルチニンに対する抗体反応は他のワクチンよりも劣るといふ報告もあり、感染後の免疫状態と比べ十分な免疫活性効果を有しているとは言えません。

インフルエンザワクチン種類とその効果

| 抗体反応の種類 | 通常のインフルエンザ感染 | LAIV | 全不活化ウイルスワクチン | スプリットウイルスあるいはサブユニットワクチン | リコンビナントヘマグルチニンワクチン |
|--------------|--------------|---------|--------------|-------------------------|--------------------|
| 血清中抗体反応 | 強力 | 小児では中等度 | 強力 | 強力 | 強力 |
| 粘膜抗体反応 | 強力 | 小児では中等度 | 弱いか或いは無し | 弱いか或いは無し | 弱いか或いは無し |
| ヘマグルチニン特異反応 | 強力 | 中等度 | 強力 | 強力 | 強力 |
| ノイラミニダーゼ特異反応 | 強力 | 弱い | 中等度 | 弱い | 認めず |
| M2タンパク抗体 | 検出可能 | 不明 | 不明(おそらく無し) | 不明(おそらく無し) | 不明 |
| 内タンパク抗体 | 検出可能 | 不明 | 検出可能 | 検出可能 | なし |
| 抗体上昇期間 | 非常に長い(一生) | 中程度 | 殆どのは短い | 短い | 短い |

Nature Reviews Immunology volume 19, pages383-397 (2019)より一部改変

抗原変異

インフルエンザは一度感染しても、同シーズン内であっても複数感染することもあり、翌年にはやはりかかり得るものです。それはインフルエンザの特性である、抗原変異が関連しているといわれています。特にインフルエンザには、不連続抗原変異と連続抗原変異の2種類の抗原変異をきたすメカニズムがあることが知られています。インフルエンザは1本鎖-RNA ウイルスであり、非常に変異を来しやすいウイルスです。ウイルス増殖の際にゲノムのコピーエラーを来し、そのエラーが抗原性を変化させることがあります。これを連続抗原変異と呼びます。いわゆるポイントミューテーションです。ウイルス表面のたんぱく質をコードするHA 遺伝子、NA 遺伝子に1個～数個の変異が起こることにより、たんぱく質構造が変化した結果、過去の感染やワクチン接種などで獲得していた抗体が反応しにくくなります。一方不連続変異は、大きく抗原性が変化するものになります。A型インフルエンザは、カモを自然宿主とし、ニワトリ、人、豚など様々な哺乳動物に感染します。それぞれで流行しますが、一方種族を超えては基本的には感染しないと考えられています。しかしながら、豚は中でも親和性が高く、他の種のインフルエンザにもかかり得ます。それぞれの種で流行していたインフルエンザが、たまたま親和性の高い豚などに同時に感染し、遺伝子再集合を来すことにより、従来にはなかった全く新しい抗原性を有するウイルスが生まれることがあります。これが不連続抗原変異です。この変異は頻繁に起こるものではありませんが、近年では1918年のいわゆる「スペイン風邪」の流行や2009年に我々も経験した豚インフルエンザの世界的流行は、この不連続変異により新しいウイルスが作成されたためだと考えられております。近年では強毒として知られるトリインフルエンザであるH5N1やH7N9は、この不連続変異によりヒトへ強い感染性を示すようになるのではと危惧されており、本邦でもファビピラビルが新型インフルエンザ用に備蓄される結果となっております。なお、ファビピラビルはご存じの通り、最近ではCOVID-19の治療にも試みられているものです。

インフルエンザの特性

抗原変異

不連続変異(antigen-drift)

インフルエンザウイルスは表面にあるHAとNAは、同一の亜型内で抗原性を毎年のように変化させる。これを不連続変異と呼ぶ。いわゆるマイナーモデルチェンジである。これにより、巧みにヒトの免疫機構から逃れ、結果として毎年流行する原因となる。

連続変異 (antigen-shift)

ほかの動物において感染を繰り返して生存を続けているウイルスが、動物やヒトの体内でリアソートメントを起こしてヒトに感染できるようになり、ヒト世界に導入されて、これまでヒト世界に循環していたウイルスと入れ替わることがあり、このようなA型インフルエンザウイルスの変化が不連続変異と呼ばれる。

ユニバーサルワクチンの試み

このような背景から、現在使用できるワクチンは発症予防については十分な効果が発

揮できていない状況にあり、また毎年流行期の前に流行株を予測し作成したワクチンの接種が必要になっているのです。事実、本邦はスプリットワクチンのみを使用できる状況となっておりますが、こちらでの発症予防効果は、成人において

インフルエンザとワクチン

本邦におけるTest negative法に基づいた成人におけるインフルエンザワクチン（スプリットワクチン）発症予防効果

| シーズン | 流行 | Subtype | ワクチン効果(%) (95%CI) | | 65歳以上の割合 |
|-----------------------|--|---------|-------------------|-----------------|----------|
| | | | 成人 | 高齢者(65歳以上) | |
| 2014-2015 (N=338) | A(H3N2) | A+B | -2(-66-37.5) | -29(-536-73.8) | 30.5% |
| | | A | -7(-76-34.2) | Not analyzed | |
| 2015-2016 (N=610) | A(H1N1pdm09) | A+B | 44(13.6-63.7) | -5(-136-53.5) | 30.7% |
| | | A | 49.1(13.6-63.7) | 15.3(-120-67.4) | |
| | | B | 33.8(-25-64.8) | -64(-530-57.4) | |
| 2016-2017 (N=1048) | A(H3N2) | A+B | 28.8(6.3-45.9) | 36.5(-7-62.2) | 21.9% |
| | | A | 27.4(4.4-45) | 35.5(-8-61.6) | |
| 2017-2018 (N=1344) | A(H1N1pdm09) A(H3N2) B(Yamagata) | A+B | 41.3(25.2-54) | 30.8(-16-58.9) | 24.3% |
| | | A | 37.5(12.2-55.6) | 24(-58-63.4) | |
| | | B | 42.9(1.6-56.1) | 36.4(-19-66) | |
| 2018-2019 (N=1338) | A(H1N1pdm09) A(H3N2) | A+B | 30.4(11.2-45.4) | 36.5(-5-61.4) | 24.2% |
| | | A | 31.8(12.6-46.8) | 36.5(-5-61.4) | |

インフルエンザワクチンガイドライン2020-21 日本医師会 日本薬剤師会
 2020: P163-167
 日本疫学雑誌: 2016; 90 (4): 486-92
 J Infect Chemother: 2021; 23 (9): 815-20
 J Infect Chemother: 2018; 24 (11): 873-80

30-50%程度ともいわれており、昨今話題となっている SARS-Cov2 に対する mRNA ワクチンや一般に効果が高いとされる麻疹ワクチンなどの生ワクチンと比較し、有効性について大きく劣る結果となっております。このような結果を受けて長年これらの問題を解消する取り組みが行われています。それがユニバーサルワクチンの作成です。多様な変異においても対応ができ、有効性を高く維持できるようなワクチンの開発が試みられています。具体的には先に説明した抗原変異などによらず、ウイルス増殖の中で変異しにくい部分を同定し、それを抗原とし、効率よく特異的な抗体を産生させるワクチンの作成が試みられているのです。現時点では残念ながら実用化には至っておりませんが、一つの例を挙げると、変異をしにくいスパイクタンパクであるヘマグルチニンの茎の部分抗原としたり、またワクチン効果を上昇させるアジュバントとして、初期免疫で活性化されることが知られている TLR7 などのアゴニストを用い、ワクチン効果を高める試みがなされております。また、最近では SARS-CoV2 に対する mRNA ワクチンが一般に使用されるようになった結果、季節性インフルエンザにおいても、mRNA ワクチンの開発が試みられる状況になっており、予防接種をめぐる状況は今後も大きく変化していくものと考えられます。

最後に

インフルエンザと免疫をテーマに、一般的な免疫活性の紹介から、免疫能を亢進させ感染を予防する手段であるワクチンについて説明させていただきました。本日お話しさせていただいた内容が、皆様のインフルエンザウイルス感染症に対する理解を深める一助となれば幸いです。