

抗体依存性免疫増強とは

新型コロナウイルスに対するワクチン開発の懸念として挙げられるのが、抗体依存性免疫増強 (Antibody-Dependent Enhancement : ADE) という副作用リスクの存在です。ADE は、ワクチンや過去の感染によって獲得した抗体がワクチンの対象となったウイルスに感染した時、もしくは過去のウイルスに似たようなウイルスに感染したときに、その抗体が生体にとって悪い作用を及ぼし、感染・炎症が重篤化してしまい、重症化をひきおこす現象のことです。ワクチンは、病原体の曝露を受ける前に、獲得免疫を成立させておくことが目的ですが、この獲得免疫が生体に有害な作用を及ぼすため、テレビなどでは悪玉抗体などとも呼ばれています。

獲得免疫とは、T 細胞や B 細胞を主役とする免疫で、これらの細胞は、自然免疫で認識できる物質よりも更に詳細な分子構造を認識することにより、病原体や異物に対し高い特異性をもって応答することができます。また、これらの細胞は、その遺伝子を再構成することにより、一度認識した抗原 (異物) を記憶することができます。これにより、2 度目の抗原刺激に対して急速な免疫応答が可能となります¹⁾。

さて ADE はどのような機序で起こってくるのでしょうか？

古くは、デング熱の重症化の機序の研究から端を発しています。デング熱は本来軽いウイルス感染症ですが、重症化するデング出血熱という病態があります。そしてこの重症型は初感染ではなく再感染例に多いことが解りました。しかも小児に多い事実も判明しました。そしてその後の研究で以下の事が解ってきました。デング熱には4つの血清型があり、I 型に感染すると I 型に対する抗体が出来て I 型にはもう生涯感染しても重症化することはありません。麻疹や風疹と同じ 2 度なし免疫が成立します。ところが 1 型に感染した人が年月を経た後に他の血清型のウイルス、例えば 2 型に感染する場合があります。これが 2 次感染です。デングウイルス同士は似ているため、1 型に感染した際に獲得した抗体が 2 型に結合します。しかし、血清型が異なるためウイルスを殺すことができません。そうすると、このウイルスは生きてまま免疫複合体が形成され、ヒトの体内にある Fc レセプタを持つ単核球細胞などに効率よく吸着します。吸着後は感染が成立するため 2 回目の感染では 1 回目のウイルス感染の抗体が人体に対して悪い方向に働き、より効率的に感染するためウイルス量価が高くなります。このウイルスを中和は出来ないが結合してしまう抗体がデング熱重症化の本態と考えられるようになりました。ウイルスレセプター以上にウイルスの侵入門戸を広げてしまうのです²⁾。



文献2) より転載

中和抗体とは感染微生物が人の受容体に結合できないように代わりに毒素に結合してくれる抗体のことを中和抗体と呼び、この抗体があると、感染症にかかりにくいとされています。麻疹風疹などの抗体や HBs 抗体などがそうです。感染抗体とはその病原菌に感染した結果、体内で作られる抗体というだけで、必ずしも中和してくれるわけではないものがあります。つまり、「感染した証拠」ともいべき抗体。HIV や HBc 抗体がそうです。そして ADE をおこすいわゆる「悪玉抗体」は感染後に膠原病などの自己抗体をおこすものなども含まれる概念です。

エボラ出血熱のマウス実験では血清中に中和抗体と感染増強抗体が同時に混在し、その割合で重症度が異なることが解っており、また人の血清でも同様な傾向が認められています。したがってワクチンを作成するときは変異をさせて感染増強抗体を減弱させる必要があるという報告があります³⁾。

SARS や MERS のワクチン研究においても動物実験で ADE のような現象が確認されており、その機序として上記のようなものが考えられており、新型コロナウイルスワクチン研究でも克服すべき課題でしょう。

ところでウイルス感染の免疫の主体をなすものは液性免疫よりも細胞性免疫であり、そのなかの細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte ; CTL) が主役ですが、CTL の誘導には、ウイルスが感染したことにより新たな抗原を発現して“非自己化”した細胞が必要です⁴⁾。細胞性免疫を獲得するためにはワクチンのなかでも生ワクチンが必要であると考えます。しかし、生ワクチンももちろん ADE を起こす可能性があり、また、現在開発中の遺伝子ワクチンでは細胞性免疫を獲得できず、その効果期間も数か月未満になる可能性があるかと危惧されます。

菊池中央病院 中川 義久

令和2年6月3日

参考文献

- 1) 本川 賢司：ワクチン免疫の基礎と臨床-ワクチン効果を上げるもの下げるもの-
J Jap Soc Clin Infect Dis Farm 2009；4；39-46.
- 2) 忽那 賢志ら：代々木公園で感染したと考えられた国内デング熱の症例．感染症誌
2015；89；29-38.
- 3) 高田 礼人：エボラウイルス表面糖蛋白質の機能解析．ウイルス 2006；56；117-
124.
- 4) 斧 康雄：易感染性をきたす生体防御機構の欠損．感染症誌 2006；80；475-479.