

事例解説

事例 1 (月曜日に提示)

Mさんは大学を卒業したばかりの若い会社員です。今年の6月、職場の懇親旅行があり、青森県十和田市の奥入瀬渓流を訪れました。渓流の入口でバスを降り、数人のグループで森の中を歩き回って、滝の写真などを撮影しました。十和田湖近くの温泉に泊まり、二日後に帰宅するまで、特に身体に変調はありませんでした。ところが、旅行から帰った翌日から頬や額、それに腕の皮膚がまだらに赤く腫れ、痒みが出て来ました。翌日になると腫れと痒みはさらにひどくなり、腕には小さな水膨れも出て来たので、会社を休んで近くの皮膚科に行ってみました。

キーワード例

- 若い会社員
- 青森県十和田市(自然環境は?)
- 6月(若葉の季節、服装は?)
- 渓流
- 森の中
- 二日後まで異常なし
- 額・頬・腕(共通点は?)
- 赤い腫れ
- まだら
- 痒み
- 水膨れ(水疱)

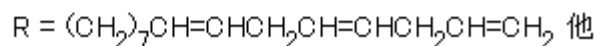
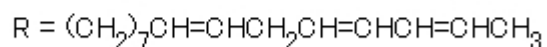
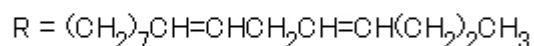
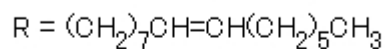
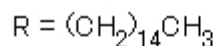
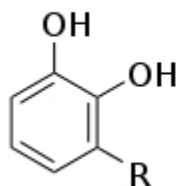
こんなことを考えてみよう

- 奥入瀬渓流とはどのような自然環境のところだろうか?
- 6月の旅行だとどんな服装をしていたのだろうか?
- 森の中に何があったのだろうか?
- 旅行中は症状が出なかったのは何故?
- なぜ顔や腕の皮膚がまだらに腫れたのだろうか?
- 同じような経験をした人はいないかな?

解説

今回の事例は、「ウルシかぶれ」による接触皮膚炎の典型例です。

ウルシかぶれの原因となる物質はウルシオール(urushiol)と呼ばれるアルキル(アルケニル)カテコ



ールの一類(右上図)ですが、この物質はツタウルシ(poison ivy)、ウルシ(poison oak)など

の植物の樹液の主成分です。因みに、塗り物などに使われる漆は、樹液に含まれるフェノールオキシダーゼの一種、ラッカーゼの働きにより、ウルシオールが重合したものが主な成分となります。ウルシオールはツタウルシやウルシの樹液だけでなく、マンゴウの果皮やカシューナッツの殻にも含まれており、ウルシかぶれを生じる人の一部には、マンゴウの皮を剥くことによって、或いはマンゴウを食べることで接触皮膚炎を起こす人もあります^{1,2}。

原則として樹液に触れた部位に病変が生じますので、顔面や前腕などの「露出部」に、葉などと擦れた跡に一致して、最初は強い痒みと発赤が生じ、後にそれが盛り上がった紅斑や膿疱に変わって行きます。場合によっては大きな水疱を生じ、表皮が剥落することもあります。この事例でも、病変が額や頬、前腕などの露出部に生じていることに注目させて下さい。なお、病変部にはウルシオールが付着して残っていますので、そこに触れた手で衣類の着替えや用便などを行うことで、体幹や下腿、外陰部などに病変が広がることもよく見られます。

免疫学教室の担当するコースは今週から始まったところで、まだ学生さん達には何らの予備知識も無いと考えられます。また、今週の講義・実習はいわゆる「液性免疫」の機構、即ち免疫グロブリン分子の構造と機能や、その産生機構、抗体分子のエフェクター機能に関する内容が主体です。従って、月曜日の段階では、まだ「接触皮膚炎」という用語は出て来ません。学生さん達が事例1について自主的に学び、水曜日の討論で接触皮膚炎とか「ハプテン」という用語が出て来ることが期待されています。

この日の討論では、学生さん達の中に同じような経験をした者がいないかと互いに問いかけ、奥入瀬溪流の森の中にウルシの木がありはしないか、これはウルシかぶれではないのかと気付くことが期待されています。その上で「どうして旅行から帰ってきてから症状が出たのか」を考えて下さい。接触皮膚炎は「遅延型過敏症」の典型例であり、原因抗原に曝露されてから炎症症状が生じるまでに二日から数日を要します。これが事例1のポイントです。

参考文献

1. Oka, K., *et al.* A study of cross-reactions between mango contact allergens and urushiol. *Contact Dermatitis* **51**: 292-296, 2004.
2. Hershko, K., *et al.* Exploring the mango-poison ivy connection: the riddle of discriminative plant dermatitis. *Contact Dermatitis* **52**: 3-5, 2005.

事例 2 (水曜日に提示)

皮膚科の先生はMさんの話を聞くなり、「典型的な接触皮膚炎ですね。多分ウルシが原因でしょう。一種のアレルギー反応ですよ。」と言って、腫れや痒みを抑える飲み薬と、皮膚に塗る軟膏を出してくれました。軟膏のチューブを見ると、「副腎皮質ステロイド剤」と書いてありました。顔や腕が赤く腫れ上がったところにこの軟膏を塗っていたところ、二日程で腫れが治まりました。

Mさんはウルシに対してアレルギーになるとは、一体どういうことなのだろうと思いました。

キーワード例

- 接触皮膚炎
- ウルシ
- アレルギー反応
- 副腎皮質ステロイド薬
- 治癒

こんなことを考えてみよう

- アレルギーってどんな病気？
- ウルシかぶれって聞いたことある？
- 腫れや痒みを抑える飲み薬って、どんな成分が入っているのだろう(ここでは、抗ヒスタミン薬が処方されたと考えて下さい)？
- 副腎ってどこにあるの？
- 副腎の皮質と髄質の違いは？
- 副腎皮質ホルモンの機能は何？
- ウルシかぶれはどのようなしくみで起こるのだろう？

解説

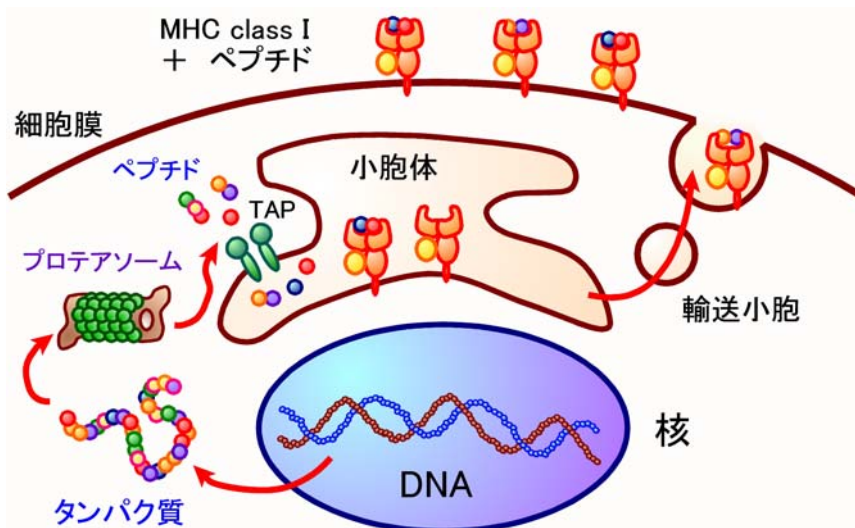
この事例がウルシかぶれであることは、学生さんたちはすぐに気付くと思います。また、ウルシかぶれが遅延型のアレルギー反応であることも、調べてくる学生さんがあると思います。

事例文の中でアレルギー反応という用語を出していますが、講義でアレルギー反応の4分類とその機構に触れるのは第6週のことです。ここでは、原因物質への曝露から炎症の発生までに時間がかかったこと(事例1)と、副腎皮質ステロイド薬が治療に有効であったこと(事例2)から、「細胞性免疫反応」の関与を考えることが期待されています。炎症に関する詳しい機構を学ぶのは第6週になりますが、事例2をきっかけに、炎症のケミカルメディエーターとしてのヒスタミンや、グルココルチコイドの抗炎症作用を予習して貰うことも一つの狙いです。

なお、抗炎症薬としての副腎皮質ステロイド薬については、第6週の講義でも触れますが、この段階では学生達にテュートリアル室備え付けの『医学生のための薬理学』(南山堂)を参照させる程度で結構です。深入りする必要はありません。事例2の主要な目的は、最後の一文にある「ウルシかぶれの免疫学的メカニズム」を考えさせることです。

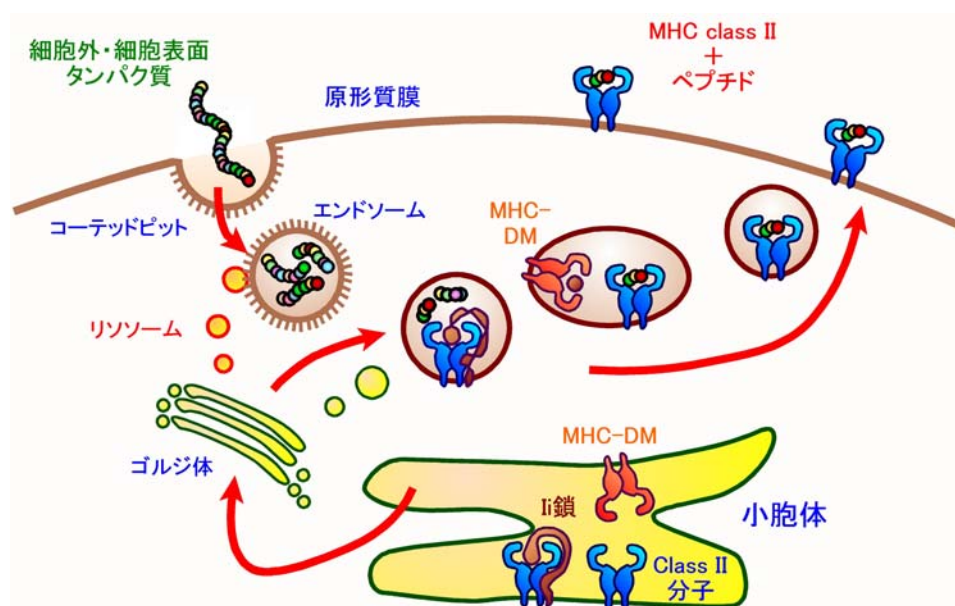
ウルシオールによる遅延型過敏症の発症機構は、分子レベルでかなり詳しく解析されています。ウルシオールそのものは、抗原受容体を介して直接リンパ球を活性化することは出来ませんが、細胞を構成するタンパク質と結合することにより、「ハプテン」として免疫反応を誘

導します。「ハプテン」の概念については講義9・10「Bリンパ球抗原レセプター」で詳しく解説しますが、そこで説明するのはハプテンに対する抗体産生のしくみです。ここでは、ウルシオールがハプテンとして自己のタンパク質を修飾し、これに対してTリンパ球が免疫応答を起こすというしくみを考える必要があります。



ウルシオールは水には殆ど溶けませんが、アルコールやエーテルにはよく溶ける脂溶性物質です。従って、細胞膜を通過して細胞質内に到達することができます。細胞質内に入ったウルシオールは酸化され、キノン構造を形成します。これがタンパク質を構成するリジンのε-アミノ基やシステインのスルフヒドリル(SH)基に共有結合し、ウルシオールで修飾された自己タンパク質が生じます。

細胞質内のタンパク質がウルシオールによって共有結合的に修飾された場合、これがプロテアソームで分解されることによってウルシオール修飾ペプチドが生じ、MHC class I分子によってCD8陽性T細胞に提示されます(上の図)。一方、体内で酸化されたウルシオールが



細胞表面に発現する蛋白質に結合した場合は、ウルシオール修飾された細胞表面タンパク質がエンドソームに取り込まれ、そこで分解されて生じたウルシオール修飾ペプチドがMHC class II分子に提示される可能性も生じます(左の図)。この場合には、修飾ペプチ

ドを認識するCD4陽性T細胞が活性化されます。

実際、ウルシオールハプテン(修飾ペプチド)のT細胞による認識には、生きた細胞内での内在性(MHC class I経路)及び外来性(MHC class II経路)タンパク質プロセッシングが必要であることが実験的に証明されています³。

こうして、一旦ウルシオールハプテンによるCD4陽性及びCD8陽性T細胞の感作が成立すると、その後再びウルシオールとの接触が起こった場合、ウルシオール結合タンパク質を持った皮膚細胞に対して遅延型の過敏症反応を生じます。即ち、修飾タンパク質を分解

してMHC class II分子上に提示した表皮のランゲルハンス細胞や真皮のマクロファージ系細胞によりCD4陽性エフェクターT細胞が活性化されて、局所でサイトカインを産生し、炎症反応の引き金を引きます。CD4陽性T細胞の産生するIFN- γ によって局所の表皮細胞やマクロファージが活性化され、TNF- α やIL-8 (CXCL8)などの炎症惹起性サイトカイン・ケモカインが産生される結果、周囲血管内皮細胞に接着分子の発現が上昇して、多数の炎症細胞が局所に集積するようになります。こうして痒みや発赤が生じますが、さらにCD8陽性エフェクターT細胞が集積してくると、この細胞はウルシオール修飾された細胞内タンパク質由来のペプチドをMHC class I分子に提示した自己の表皮細胞を、あたかもウイルス感染細胞のように認識し、これを攻撃・破壊します。このため表皮細胞間の結合が失われ、水疱を生じる訳です。

参考文献

3. Kalish, R.S., *et al.* Processing of urushiol (poison ivy) hapten by both endogenous and exogenous pathways for presentation to T cells *in vitro*. **J. Clin. Invest.** **93**: 2039-2047, 1994.

事例 3 (金曜日に提示)

「アレルギー反応」と言われて思い出しましたが、Mさんは花粉症があるらしく、春先や秋口など、犬の散歩のために家から外に出ると鼻水が出始め、15分程歩いて家に戻る頃には鼻が詰まって、透明な鼻水がたくさん垂れてくることがあります。一度は入浴剤の入ったお風呂でシャワーを使っている時、急にたくさんの鼻水や痰が出て息が苦しくなったことがあり、それ以来同じ入浴剤は使わないようにしています。

花粉症や入浴剤に対する反応は、家を出たり風呂場に入ったりしてからすぐに現れたのに、今回のウルシかぶれは旅行から帰ってきて数日してから起こりました。同じアレルギー反応なのにこんな違いがあるのはどうしてなのか、Mさんは不思議に感じました。

キーワード例

- 花粉症
- 鼻水
- 入浴剤
- すぐ現れる症状
- 旅行から数日
- 花粉症とウルシかぶれの違い

こんなことを考えてみよう

- 君たちに中に花粉症のある人はいる？
- 鼻水が出る時、鼻の中では何が起きているのだろうか？
- どうして息が苦しくなるの？鼻づまりだけが原因？
- 原因物質を吸い込んですぐに起こる花粉症と、ウルシに触れてから数日で起こるかぶれの違いは何だろうか？

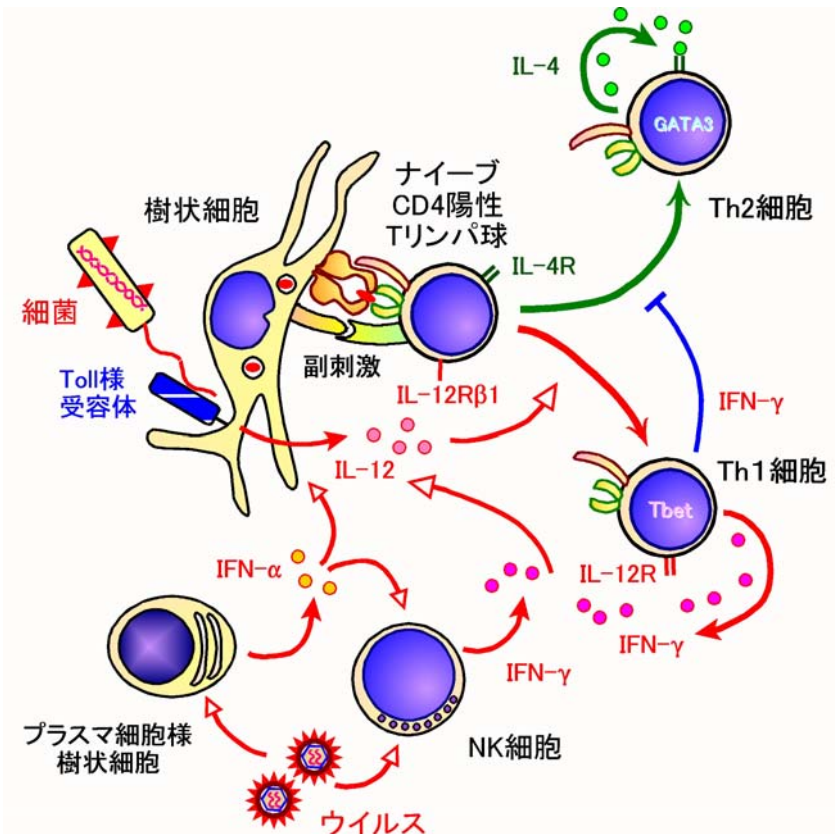
解説

ここでは花粉症に代表される即時型アレルギー反応と、接触皮膚炎のような遅延型アレルギー反応の違いを学生さん達に考えて貰うことが狙いです。花粉症については、平成17年度にも事例として採り上げています (<http://www.med.kindai.ac.jp/immuno/tut2005a.html>)。学生さん達は自己学習のため、その解説を参照して下さい。

既に講義の中でIgE分子のことには触れています。従って、ある種のアレルギー反応にIgE分子が関与することを、学生さん達は知っているはずですが、また、金曜日の講義でFc受容体の構造と機能の話をして下さい。従って、事例3が動機づけとなって、学生さん達はマスト細胞のFc受容体とIgEの機能をより良く理解しようとする期待されています。

花粉症は典型的なI型アレルギー反応で、花粉抗原に対するIgE抗体の産生がその原因です。花粉はその表面に酸にもアルカリにも不溶で極めて分解されにくいスプロポレニン(β-グルコシダーゼ)を主成分とする外壁を持ち、体内に取り込まれてもそのタンパク質成分が溶出することは殆どありません。このようにごく微量にしか取り込まれない抗原タンパク質に、しかし長期間にわたって繰り返し曝露された場合には、CD4陽性T細胞がTh2タイプのエフェクター細胞に分化する条件が整い、IgE抗体が産生されます(次頁の図)。一旦産生されたIgE抗体は高親和性のIgE Fc受容体(FcεRI)を介して体内各組織のマスト細胞に予め結合した状態となり、ここに花粉抗原が結合すると、マスト細胞の脱顆粒によってケミカルメディエーターが放出され、直ちに炎症反応が惹起されます。これが即時型のアレルギー反応のしくみです。

入浴剤に対する即時型アレルギー反応により、気管支喘息が生じることがあるのもよく知られています。この場合にアレルゲンとなっているのは、香り付けのための香料であったり、ハーブなどの成分であったりします。いわゆるアトピー性皮膚炎の患者に対して、皮膚表面の保湿とアレルゲンの除去のため入浴が勧められますが、その際に入浴剤を使用することで気管支喘息を誘発したり、香料成分に対する接触皮膚炎により、皮膚症状が悪化したりこともあり得ますので、十分な注意が必要です⁴。



水曜日の事例から学ん

できた接触皮膚炎の発症機構と、上記の即時型アレルギー反応の発症機構の違いを理解することが、事例3の狙いです。学生さん達は、週末の間にアレルギー反応の発症機構を自学自習するよう期待されています。

参考文献

4. Buckley D.A., et al. Atopy and contact allergy to fragrance: allergic reactions to the fragrance mix I (the Larsen mix). *Contact Dermatitis* **59**: 220-2225, 2008.

事例 4（月曜日に提示）

半年ほどして会社から冬のボーナスを貰ったMさんは、以前から欲しかった外国製の腕時計を購入しました。ぴかぴかと輝く留め金のついた黒い革バンドがおしゃれです。ある時、重い鞆を持って満員電車で移動した際、ひどく汗をかいてしまいました。そのことはすっかり忘れていましたが、二日後から腕時計をしていた左手首の内側が痒くなり、さらに翌日には赤く腫れ上がってきました。よく見ると、ちょうど革バンドが当たるところが、バンドと同じ幅でその形の通りに腫れており、水膨れもできています。

Mさんはまた、前回と同じ皮膚科を受診しました。

キーワード

- 革バンド
- ぴかぴかと輝く留め金
- 汗
- 二日後
- 手首の内側
- バンドの形のとおりに
- 赤い腫れ
- 水膨れ

こんなことを考えてみよう

- 誰か同じような経験をしたことはない？
- 革バンドとかベルトは、動物の皮をどのように加工して作るのだろうか？
- 汗をかいてから二日後に痒みが出たことから何がわかる？
- もしも学生達から「金属アレルギー」という発言があった場合、「金属に対してどうやって免疫反応が起こるの？」と質問して下さい。

解説

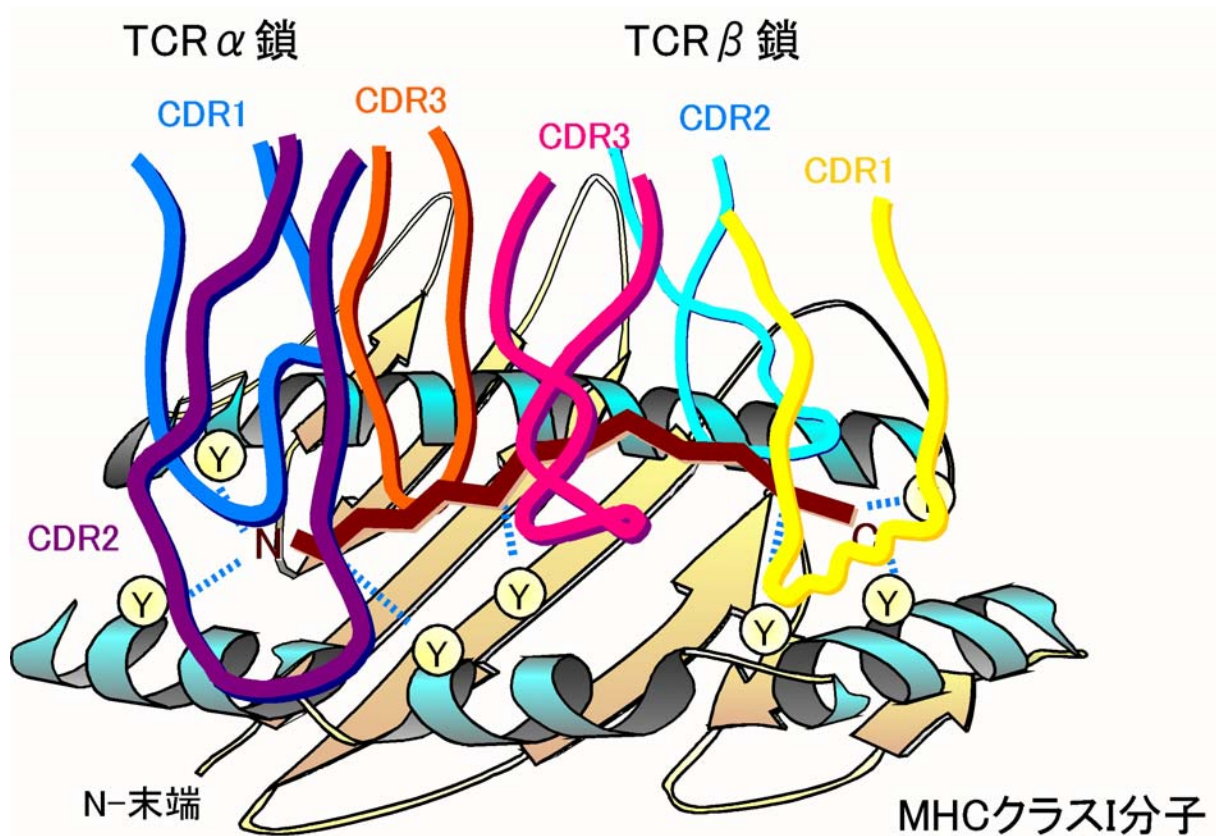
事例4を提示する前に、事例3までのまとめをしっかりと行って下さい。学生さん達は花粉症のような即時型アレルギー反応と、接触皮膚炎のような遅延型アレルギー反応の違いを十分に理解して来たでしょうか？事例4は学生さん達にとって扱い易いと思いますので、テュートリアル時間の大半を事例3までのまとめに使うようお願いします。

さて、事例4ではMさんが金属アレルギーによる接触皮膚炎の症状を示しました。時計バンドが密着した部位に、その形のとおりに発赤や水疱が出来る(右下の図)というのは、まさに典型的な接触皮膚炎の所見です。学生達は既に先週から接触皮膚炎を自学自習していますから、ここに記載されたような症状・所見も、どこかで眼にしていることでしょう。

もしも学生さんたちの誰かが「金属アレルギー」という言葉を出してきたら、他の人たちは「金属に対して一体どうやって免疫反応が起こるの？」と質問しなければいけません。この週に入ると、講義の重点はTリンパ球による抗原認識の機構となります。学生さん達はMHC分子の溝にペプチドが結合してできる構造が、Tリンパ球抗原受容体による認識の対象になることを学びます。金属そのものはMHC分子によ



て提示されることはあり得ません。体内には多数の金属イオンが存在しますが、それら金属イオンは細胞の生存と機能にとって不可欠なはずですし、金属イオンそのものは小さすぎて免疫系による認識の対象となるはずもありません。それにもかかわらず、特定の金属を原因とする「金属アレルギー」が起こるのは、一体どのようなしくみによるのでしょうか？これをTリンパ球による抗原認識のしくみから理解することが事例4の課題になります。



事例 5 (水曜日に提示)

顔なじみになった皮膚科の先生は、「今度は時計バンドの接触皮膚炎ですね。金属アレルギーの可能性があるので、パッチテストをしましょう」と言って、Mさんの背中に絆創膏のようなものを貼り付けました。「今夜と明日はお風呂に入らないで下さい。明後日と明後日、それに来週にかけて判定をします」と言われたMさんは、自分の背中でどんな検査をするのか心配になりました。3日後の判定で、先生は「クロムのところに反応が出ています。やはり金属アレルギーでしたね。」と言いました。アレルギー反応が免疫反応の一種であると既に知っていたMさんは、一体金属に対してどのようにして免疫が出来るのか、とても不思議に思いました。

キーワード

- 金属アレルギー
- パッチテスト
- 絆創膏
- 3日後の判定
- クロム
- 免疫反応
- 金属に対する免疫？

こんなことを考えてみよう

- パッチテストって聞いたことある？
- 背中で何を見るのだろう？
- どうして当日や翌日ではなく、二日後・三日後に判定をするの？
- クロムって体内にあるの？
- リンパ球は金属を認識出来るのだろうか？

解説

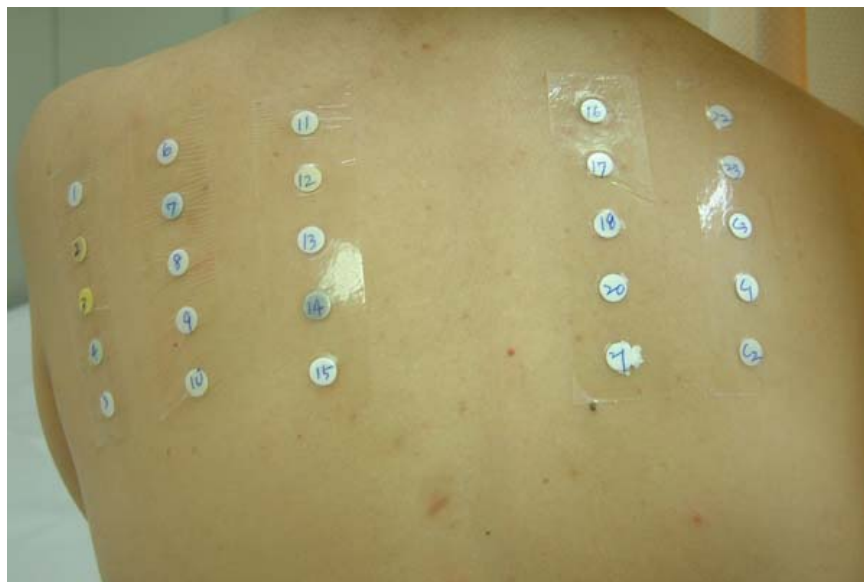
金属アレルギーを疑った皮膚科の先生は、パッチテストを実施しました。パッチテストは多くのチュータの先生方がご存知と思いますが、フィルム状の粘着シートに小さな円形の不織布製パッドが付いたもの(パッチテストユニット)に、溶液状または軟膏状の被験物(アレルゲン)を染み込ませ、背中に貼って実施します(次頁の図)。テストユニットは通常二日間貼ったままにし、二日後、三日後、一週間後にパッドが当たった部分の皮膚の反応を観察します。

金属アレルギーの検査に用いられるパッチテスト試薬としては、5%硫酸ニッケル、0.5%重クロム酸カリウム、2%硫酸クロム、1%塩化パラジウム、1%酸化第二スズ、2%塩化アルミニウムなどがあります。一般に金属アレルギーを起こしやすいのはニッケル、コバルト、クロムであり、次いで亜鉛、マンガン、銅、更に銀の順で、金やプラチナ、特にチタンはアレルギーを起こしにくいとされます。

時計バンドによる接触皮膚炎は、留め金部分の金属(主にニッケルやクロム)が原因である場合と、革部分のなめし行程で使われるクロムが原因である場合が考えられます。何れの場合でも、留め金やなめし革の金属成分(ニッケルやクロム)が汗によって溶け出し、これが表皮の細胞に吸収されるところから感作が始まります。

ベルトや鞆、それに衣類に使われる革は、動物の皮膚組織、即ち生皮を加工したものです。生の皮はそのままでは急速に腐敗・変性し、強度を失ってしまいますので、腐敗や変

性・分解を防ぐ加工が不可欠です。これが「なめし」と呼ばれる加工になります。一般には毛や脂肪組織を取り除いた後の生皮に水洗いやアルカリ(石灰液)による処理を加えて脂肪や可溶性のタンパク質を除去し(この時得られた脂肪は石鹼に使われます)、不溶性のコラーゲン線維を残します。その後タンニンまたはクロムでなめしを行います

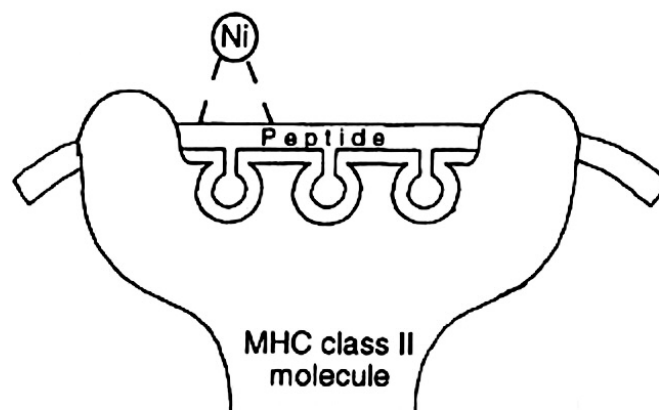


のうちクロムなめしに利用されるのは、原則として塩基性硫酸クロム $\text{Cr}(\text{OH})\text{SO}_4$ を主体とする3価のクロム塩です。3価クロムの錯体は6つの配位子を持ち、配位子が水酸基である場合には、これを介して中心のクロム原子同士が連結し、2個以上のクロム原子を持つ多核錯体を生成します。この高分子錯体がコラーゲン分子を架橋し、構造を安定化することにより、革の持つ耐熱性・耐腐食性が達成されます。

クロムイオンそのものは生理的な生体構成成分であり、クロムは人体の必須元素です。自然界に存在するクロムイオンはその大半が安定な三価クロムですが、クロム酸塩などは六価のクロムによって構成されています。六価クロムは極めて強い酸化力を持ち、タンパク質など有機物と反応すると直ちにこれを酸化し、自身は三価クロムに変わります。

上述の通り、現在皮革のクロムなめしに使われるのは原則として三価クロムを含む塩基性硫酸クロムですが、不純物として六価クロムが微量含まれる可能性があり、なめしやその後の行程の中で六価クロムが生じることも考えられます。また、染色に使われる顔料として六価クロムが含まれる可能性もあります。

接触皮膚炎の原因となるクロムイオンとしては、六価クロムが僅か5 ppmと言う低濃度で炎症を惹起出来ることが知られており、三価クロムははるかに高い濃度でないと炎症を起こしません⁵。クロムなめしされた革製品に微量の六価クロムイオンが含まれている場合、皮膚に密着した状態で汗をかきことなどによりこの六価クロムイオンが流出して、表皮細胞に接触します。表皮細胞の表面にはMHC分子が発現しており、そのペプチド結合溝にはタンパク質由来のオリゴペプチドが嵌っています。クロムイオンはこのペプチドに直接作用し、その側鎖との間にイオン結合を形成してペプチドの立体構造を変えます⁶。同じことは、ニッケルイオンでも起こりますので、ニッケルアレルギーとクロムアレルギーはしばしば「交差反応する」と言われることになります。この場合、ウルシかぶれの場合のように、ウルシオールハプテンが生体を構成するタンパク質に共有結合し、それが抗原提示細胞でプロセッシングされてTリンパ球に提



示されるのではなく、MHC分子の溝に予め結合しているペプチドが、金属イオンの存在下でその構造を変えると重要な点です。このため、金属イオンによるTリンパ球反応の誘導には、生きた抗原提示細胞による細胞内でのタンパク質プロセッシングは必要ありません⁷。

今週の講義ではTリンパ球抗原受容体 (TCR) が認識するのは「MHC分子の結合溝にペプチドが嵌って出来る、MHC分子-ペプチド複合体全体の構造である」と学びます。TCRが認識するのは「MHC分子上のペプチドである」、或いは「TCRはペプチドのアミノ酸配列を読んでいる」と考えてしまうと、金属アレルギーの生じる理由は理解出来ません。MHC分子もそこに嵌ったペプチドも、体内では水溶液中に存在しているのであり、周囲の水分子やイオンとの相互作用の中で、全体の立体構造が形成・保持されています。そこにクロムイオンやニッケルイオンが入り込むことにより、結合溝の中でペプチドの取る立体構造がまるで変わってしまうと言うことが理解出来れば、金属アレルギーの生じる理由が納得行きますし、MHC-ペプチド-TCRの三分子複合体という概念も、より正確に理解出来るということになります。

参考文献

5. Hansen, M.B. *et al.* Quantitative aspects of contact allergy to chromium and exposure to chrome-tanned leather. *Contact Dermatitis* **47**: 127-134, 2002.
6. Sinigaglia, F. The molecular basis of metal recognition by T cells. *J. Invest. Dermatol.* **102**: 398-401, 1994.
7. Nasorri, F. *et al.* Activation of nickel-specific CD4⁺ T lymphocytes in the absence of professional antigen-presenting cells. *J. Invest. Dermatol.* **118**: 172-179, 2002.

事例 6 (金曜日に提示)

自分の経験から免疫反応に興味を持ったMさんは、新聞やテレビで免疫に関連したニュースを見ると詳しく読むようになりました。「感作されたな」と自分でもおかしく思います。

今朝の新聞に、「エイズワクチン初めての有効例」というニュースが出ていました。タイで行われた臨床試験で、これまで効果がないとされていた二種類の組換えワクチンを組み合わせて使ったところ、感染防御に有効かも知れないというデータが出たと書かれていました。Mさんは、この臨床試験で使われた「カナリアポックスウイルスを用いた組換えワクチン」とは、一体どのようなものなのかと興味を持ちました。

キーワード例

- 免疫反応
- 感作
- エイズワクチン
- 臨床試験
- タイ
- 組換えワクチン
- カナリアポックス

こんなことを考えてみよう

- こういうのを「感作」って言うの？
- エイズってどんな病気？
- エイズの原因は？
- エイズウイルスの感染者ってどのくらい居るの？
- どうしてタイで臨床試験を行ったのだろう？
- エイズウイルスにはどうやって感染するの？
- 今現在有効なエイズワクチンってあるの？
- 組換えワクチンってどんなものだろう？
- カナリアって、鳥だよな。鳥のウイルスを人間に使うの？

解説

事例5迄の纏めを十分に行った上で、事例6を提示して下さい。ここからは話題が全く変わり、ワクチンの話になります。

私たち(宮澤ら)は、組換えワクシニアウイルスを使って特定のウイルス遺伝子産物に対する宿主免疫応答の成り立ちを解析すると言う手法を最初に使ったグループです^{8,9}、その後も組換えワクシニアウイルスを駆使した感染防御エピトープの同定¹⁰や、アカゲザルを用いたエイズワクチンの研究、最近では昆虫ウイルスベクターを用いた新型インフルエンザワクチンの開発などにも関わってきました。しかし、学生への講義の中でワクチン学を系統的に取り扱ったことはありませんでしたし、今年の講義でもワクチンだけを集中的に取り扱う回は用意していません。そこで、事例の中にワクチンに関する話題を加え、学生達の自主的な学習を促すことにしました。

講義でも触れていますが、世界で最初に実用化されたワクチンは種痘であり、Jennerが用いたワクシニアウイルス(vaccaはラテン語で「牝牛」のこと)が、「ワクチン」という言葉の起源でもあります。天然痘に対する弱毒生ワクチンとしての種痘の効果は目覚ましく、人類はとうとう天然痘の根絶に成功したほどです。

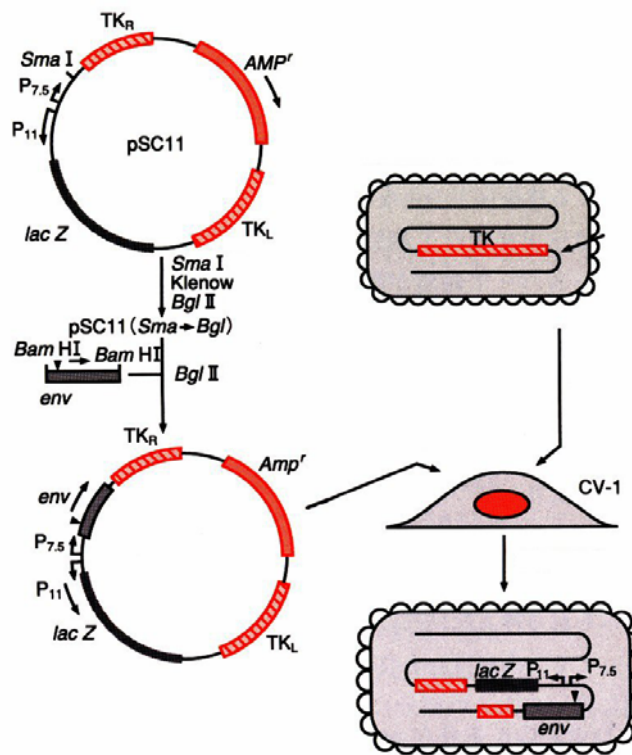
ワクシニアウイルスはポックスウイルスに属する大型のDNAウイルスで、そのゲノムは190kbpにも及び、およそ250もの構造遺伝子を含んでいます。ポックスウイルスは他のDNAウイルスと異なり感染宿主細胞の細胞質内で複製し、多数のウイルス粒子が細胞内に封入体を形成します。また、感染宿主に強い細胞性免疫応答を誘導しますが、これは種痘が極めて有効なワクチンとなった理由の一つです。

ワクシニアウイルスは巨大なゲノムと多数の構造遺伝子を持つため、ウイルスの複製に必ずしも必須でない遺伝子もあるものと予想され、これを他のウイルスの構造遺伝子と置き換えることにより、種痘の有効性を備えた組換え生ワクチンとして利用することが、早くから模索されました。

そのような研究の先頭に立っていたのが米国・国立アレルギー感染症研究所 (NIH, NIAID) のBernard Mossらのグループです。Mossらはワクシニアウイルスのチミジンキナーゼ (vTK) 遺伝子がウイルス複製に必須ではないこと、これを破壊するとウイルスの細胞傷害性が減弱し、ワクチンとして好ましいことを利用し、本来vTK遺伝子のあったところに外来遺伝子を組込むためのトランスファーベクターと、相同組換えのシステムを開発しました。この系は、動物実験ではレトロウイルスを含む複数のウイルスに対して感染防御免疫を誘導することに成功しましたし、初期のエイズワクチン開発においても本命として重点的な研究が行われました。ところが、ワクシニアウイルスそのものがヒト細胞で強い増殖力を保持していたため、どうしても接種局所の水疱形成やまれに起こる脳炎などの副反応が無視出来ず、最初に行われたエイズワクチンの臨床試験でも重篤な副反応が出て、そのまま実用化するのは困難と考えられるようになりました。

これに代わって先ず高度弱毒化ワクシニアウイルスが注目されるようになりましたが、その後さらに安全性の高い組換えワクチンとして実用化が進んだのが、トリポックスウイルスを基礎とする組換えワクチンです。元々組換えトリポックスウイルスは家禽のワクチンとして開発されていたものですが、哺乳動物細胞では複製出来ないものの、強い遺伝子発現とタンパク質合成が起こり、従ってウイルス複製に伴う副反応がないのに組込んだ遺伝子の産物に対して十分な免疫応答が誘導出来るところが高く評価されるようになりました¹¹。中でもカナリアポックスウイルスに由来するALVACは臨床試験で高い安全性と強い免疫原性が確認され、エイズワクチンへの応用が活発化しました。

種痘が廃止されたのは1976年で、その後も1980年頃までは任意接種が行われていたから、現時点で30歳以上の人たちはワクシニアウイルスに対する免疫学的記憶を持っている可能性があります。そうすると、組換えワクシニアウイルスを接種しても急速に排除されてしまい、組込んだ遺伝子の産物に対して十分な免疫応答が誘導されない(或いは、強い二次応答によりアレルギー反応が起こる) 可能性もあります。トリポックスウイルスの利用は、このような問題点を回避する点でも有利と考えられました。



今回報告されたタイでの治験¹²は、元々臨床試験が終わって、それぞれ単独では有効と考えられなかった二種類の組換えワクチンを、prime-boost用に組み合わせて用いたものです。即ち、先ずHIV-1 (subtype B)のGagからproteaseまでをコードするgag-pol遺伝子と、subtype Eのgp120とsubtype Bのgp41が組換えられたキメラenv遺伝子とを発現する組換えカナリアポックスワクチンで初期免疫を行い、次いでsubtype Bとsubtype Eのgp120が等量含まれたサブユニットワクチンが、boosterとして2回投与されました。

この事例を提示した後週末が入りますので、学生さん達にはワクチン開発の歴史や、組換えウイルスのワクチンとしての活用、組換えワクシニアウイルスやトリポックスウイルスのことを十分に調べて下さい。

参考文献

8. 宮澤正顯. 組換え型ワクシニアウイルスを用いた抗原特異的免疫応答の誘導. *Medical Immunology* **17**: 27-32, 1989.
9. 宮澤正顯. ウイルス感染と自己免疫病. *In: 自己免疫疾患* (山本一彦 編). 羊土社(東京), 1994. pp114-129. (テュートリアル室に備えられています)
10. Sugahara, D., *et al.* Identification of a protective CD4⁺ T-cell epitope in p15^{gag} of Friend murine leukemia virus and role of the MA protein targeting to the plasma membrane in immunogenicity. *J. Virol.* **78**: 6322-6334, 2004. (近畿大学医学部卒業生の学位論文です)
11. Francini, G., *et al.* Poxvirus-based vaccine candidates for HIV: two decades of experience with special emphasis on canary pox vectors. *Expert Rev. Vaccines* **3**: S75-S88, 2004.
12. Rerks-Ngram, S., *et al.* Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *New Engl. J. Med.* **361**: 1-12, 2009.

事例 7 (月曜日に提示)

タイで行われた組換えエイズワクチンの治験では、16,402名の被験者を二組に分け、半数にはエイズウイルスの遺伝子を組込んだ組換えカナリアポックスワクチンを接種した後、エイズウイルスの被膜タンパク質を投与し、残りの半数にはワクチンを含まない偽薬を接種したとのことです。その後の経過を3年半追うと、ワクチングループで解析に有効とされた7,960名から51名がエイズウイルスに感染し、対照群では解析に有効とされた7,988名中74名が感染したので、有効率が31%であったとされていました。このワクチンは本当に有効であったと言えるのでしょうか？

キーワード

- 治験
- 偽薬
- ワクチン群
- 対照群
- 有効率

こんなことを考えてみよう

- 偽薬って何？
- タイでの年間HIV感染者数は？
- タイでの成人のHIV陽性率は？
- この「有効率」はどうやって算出したんだろうか？
- このワクチンは本当に有効と考えられるの？

解説

今週は水曜日が祝日ですので、月曜日に提示する事例7について、学生さん達でじっくりと考えて下さい。金曜日はこれまでの纏めをするため、事例の提示はありません。

エイズについては平成18年度の事例として採り上げています(<http://www.med.kindai.ac.jp/immuno/tut2006a.html#4>)。また、今週の講義でも採り上げますので、学生達には上記の過去の事例などを参考にさせ、基礎知識を身につけて下さい。

タイ王国はかつてHIVの急激な感染爆発が起こった国としてよく知られており、現在でも多数のHIV感染者及びエイズ患者が居ます。2007年末現在、タイ(人口約6,500万人)には61万人のHIV感染者が生存しており、年間に3万人がエイズにより死亡したと推計されています。一時期年間10万人を上回ると推計されていた新規感染者数は、現在では14,000人程度に減少してきましたが、その間夫婦間の性的接触による女性の感染(家庭内感染)が増加し、従来のハイリスクグループとは異なるグループに感染が広がっている点が懸念材料です。

さて、今回タイでの臨床試験の結果が公表されたRV144と呼ばれるこのエイズワクチン¹²は、本当に有効だったと言えるのでしょうか？

先ず考えなくてはいけないのは、31%と言う「有効率」の根拠です。ワクチン群での感染率が0.64%、対照群のそれが0.93%ですから、単純に計算すると感染率が31%低下したという理屈でしょうか？勿論、研究グループは各群における感染者数増加の経緯をKaplan-Meier方式で解析し、それら曲線の有意差も検定していますが、実は殆ど有意差無しという結果です(3つの方法で結果を補正し、そのうち二つでは有意差無し、残りの一つの補正方法で P

= 0.04)。また、一般にワクチンが有効であると考えするにはワクチン群での感染率が対照群の半分以下にならないといけないことは、素人でもわかると思います。さらに、得られたデータを厳密な統計解析に掛けると、7,960名中51名が感染という群と7,988名中74名が感染という群が偶然に生じる確率は、0.0478もあります(論文では χ^2 検定を行い $P = 0.04$ としていますが、このように分割表中の数値が桁違いの場合はFisherの直接確率計算法を用いるのが正しく、そうすると、危険率5%にぎりぎりです)。これは、ワクチン群からもう一人感染者が出るか、対照群の感染者がもう一人少ないだけで危険率5%を割り込む数値で、どうもあまりにも都合が良すぎるという気がします。

さらに、研究グループではワクチン群と対照群の感染者における血漿中のウイルス量を比較していますが、両群間で全く差がありません。これまでのワクチン実験や治験では、ワクチン群では感染が成立したとしてもウイルス量は低く抑えられるのが普通で、これもRV144の有効性を疑わせるデータです。「初めてのエイズワクチン有効例」と言うには、まだまだ時期尚早でしょう。

学生さんたちは、このあたりをしっかりとディスカッションして下さい。