



# －ワクチンの主反応(免疫原性)と副反応－

## 主反応 = 副反応



- 予防接種で何故免疫ができるのか？  
身体の中で何が起きているのか？  
自然免疫と獲得免疫の誘導
- 接種部位で何が起きるのか  
(マウスモデル)



- ワクチン接種後の痛み
- 副反応との関連性

北里研究所 創立100周年

北里生命科学研究所  
ウイルス感染制御  
中山哲夫



# 感染症・ワクチン接種で何故 免疫能を獲得できるのか？

## 免疫：病原体に対する生体の防御機構

### 液性免疫能・抗体

- 抗毒素
- ウイルス・細菌の  
外側のタンパクに対する抗体



- 毒素を中和する。
- 感染しないようにする。

### 獲得免疫

### 細胞性免疫能

- ウイルスや細菌が感染した  
細胞を壊す。



- 感染の拡大を抑える。

ワクチン：生体の免疫応答を利用して  
感染予防、発症を阻止

まず  
自然免疫  
にシグナル



# 自然免疫の受容体とワクチン成分によるシグナル

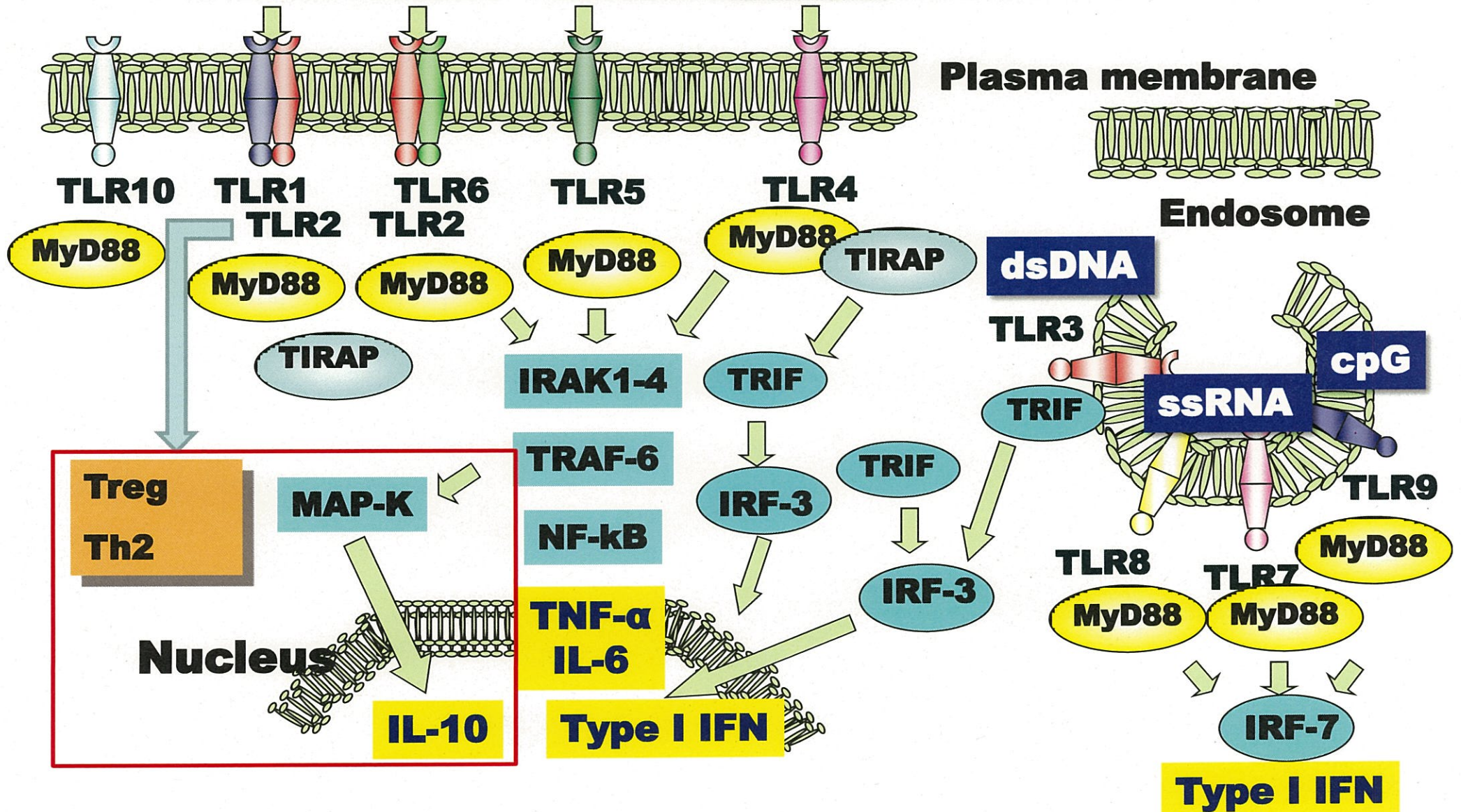


Gram+ cell wall

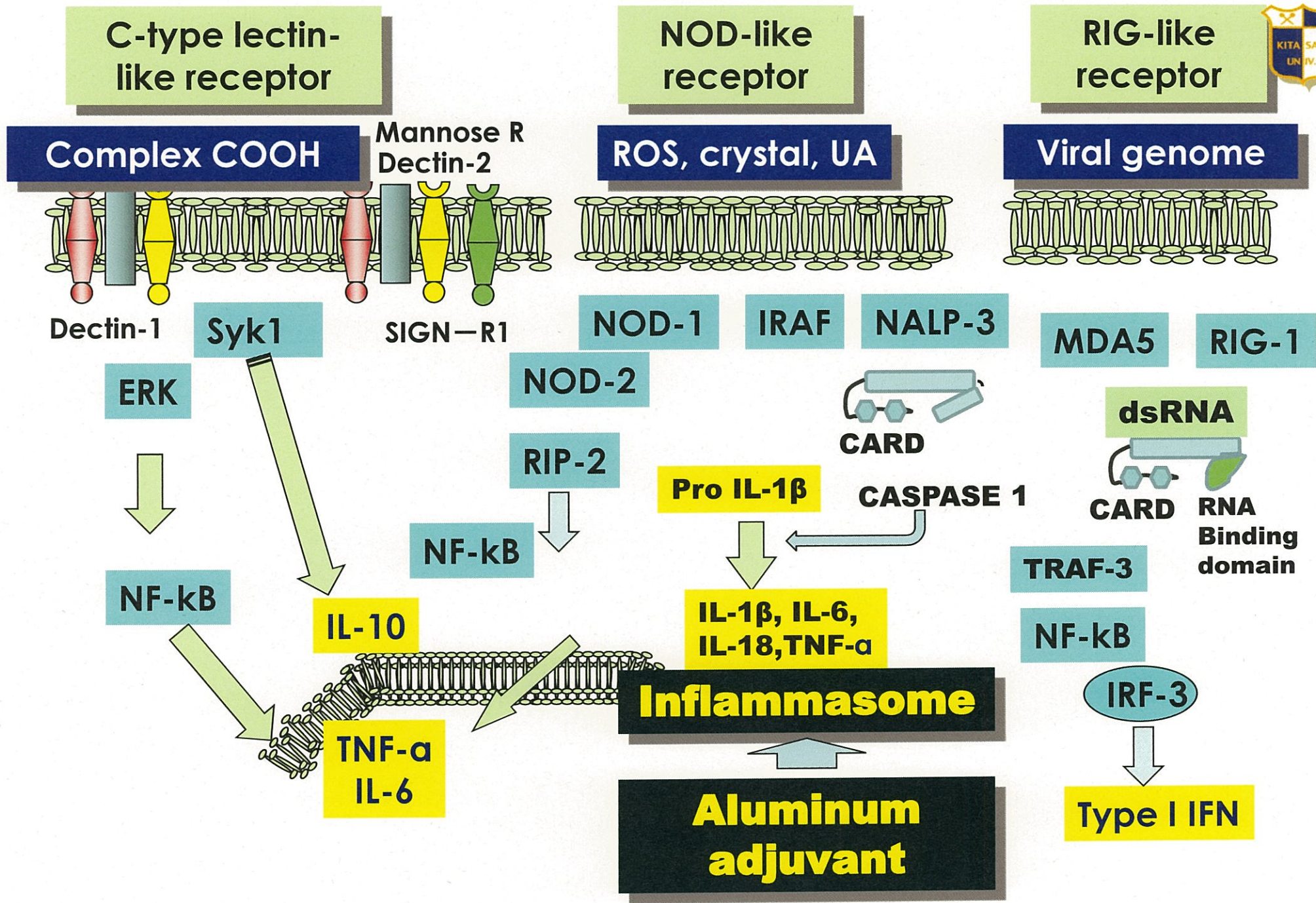
Flagellin

**MPL**

Viral envelop









# 自然免疫は病原体の侵入をパターン認識する。



**PAMPs:**  
pathogen-associated  
molecular pattern

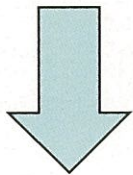
TLRs, RIG-I, C-lectin receptors

**DAMPs:**  
damage-associated  
molecular pattern

NOD-like receptor

## Chemokine, cytokineを誘導する。

**IL-1 $\beta$ ,  
IL-6, 18  
TNF- $\alpha$**



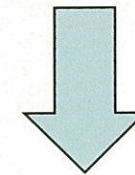
**MHC IIと共に認識される  
costimulatory molecule  
を発現する。抗体産生**

**IFN- $\alpha/\beta$**



**MHC Iと共に認識される  
costimulatory molecule  
を発現する。細胞性免疫**

**IL-1 $\beta$ ,  
IL-6, 18,  
TNF- $\alpha$**



**MHC IIと共に認識される  
costimulatory molecule  
を発現する。抗体産生**



# ワクチン成分とアジュバントによる自然免疫系の刺激

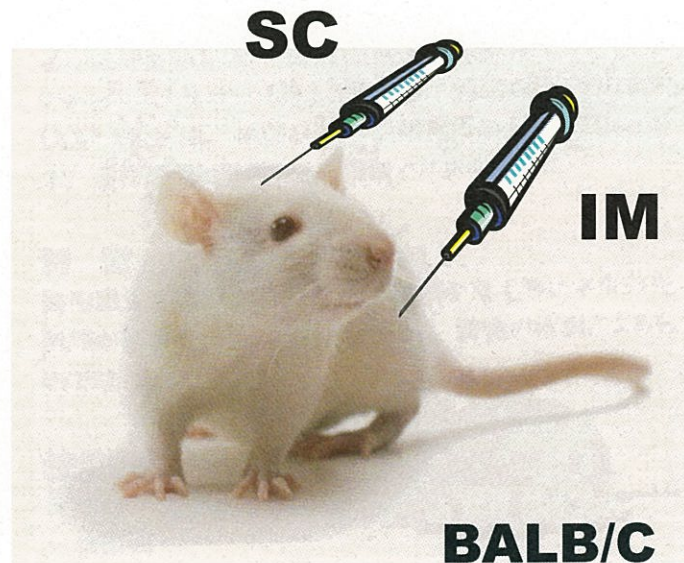


| Vaccines         | Adjuvant (in 0.5 ml)                             | Innate immunity                          |
|------------------|--|--|
| 生ワクチン            |  |  |
| BCG              | cell membrane<br>ssRNA CpG DNA<br>Polysaccharide | TLR2, 4<br>TLR7/8 TLR9<br>C type lectin. |
| MMRV             | ssRNA dsRNA                                      | TLR7/8, MDA RIG I                        |
| 不活化ワクチン(細菌性)     |  |  |
| DPT              | <b>Alum (0.150mg)</b>                            | NLRP3                                    |
| Hib T-conjugated | Poly saccharides                                 | TLR2, 4                                  |
| PCV7             | <b>Alum (0.125mg)</b><br>Poly saccharides        | NLRP3<br>TLR2, 4                         |
| 不活化ワクチン (ウイルス性)  |  |  |
| B型肝炎             | <b>Alum (0.25mg)</b>                             | NLRP3                                    |
| A型肝炎             | ssRNA  | TLR7/8                                   |
| 狂犬病              | ssRNA  | TLR7/8                                   |
| 日本脳炎             | ssRNA  | TLR7/8                                   |
| 不活化ポリオ           | ssRNA  | TLR7/8                                   |
| HPV サーバリックス      | <b>MPL 50ug + Alum 0.5mg</b>                     | TLR4, NLRP3                              |
| ガーダシル            | <b>Alum 0.225mg</b>                              | NLRP3                                    |

**すべての有効なワクチンは自然免疫系にシグナルをいれる。**



## 筋注と皮下注で自然免疫系の反応に差があるのか？

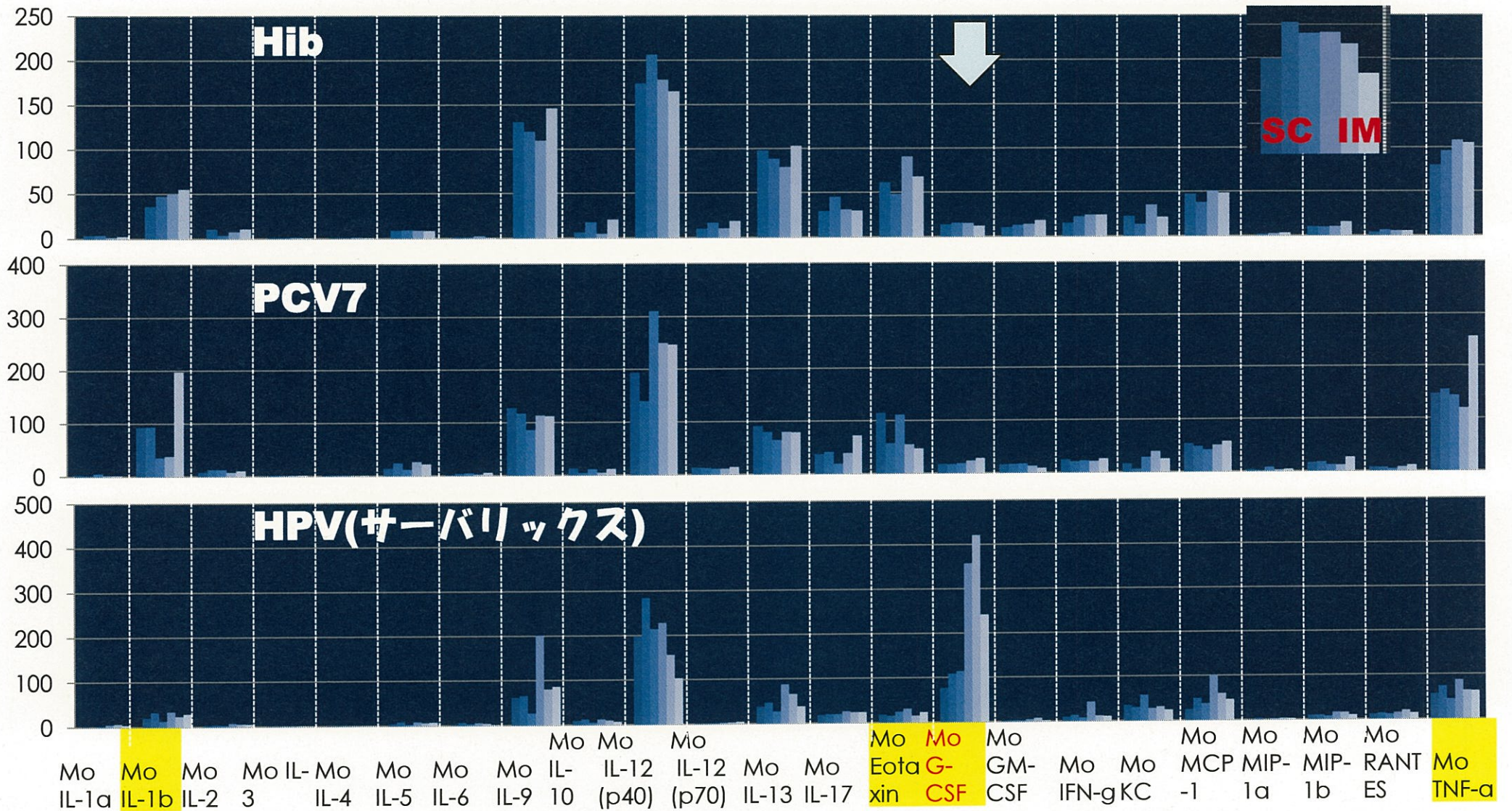


**DPT**  
**Hib**  
**PCV7**  
**JEV**  
**HPV (サーバリックス、ガーダシル)**  
**Influenza**

- 単味ワクチンを筋注、皮下接種で24時間後に血清を採取  
マウスサイトカイン23Plex BioPlex assay
- 各ワクチン IM 1か月後の組織像
- DPT/ IM, SC後の12カ月のfollow up
- どんな細胞が働いているのか



# ワクチン接種後の血清中のサイトカイン(HPV,Hib,PCV7との比較)



**HPV (サーバリックス)のサイトカイン誘導能は他のワクチンと比較してG-CSFだけが高い。**



# ワクチン接種1カ月後の組織所見

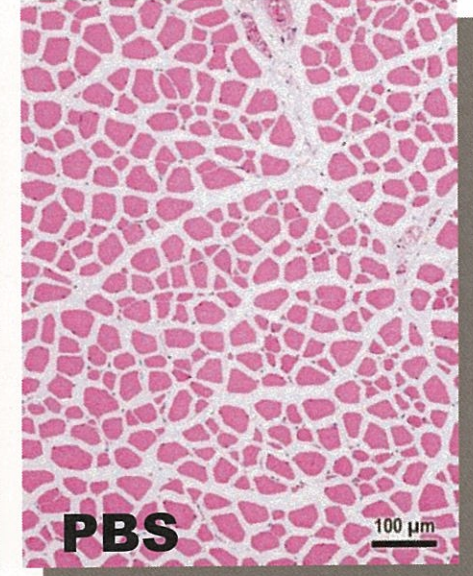
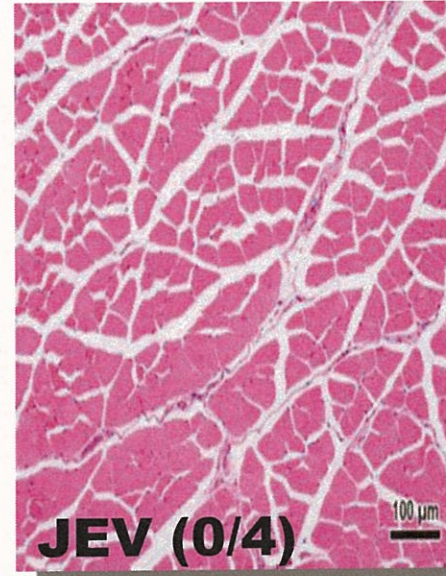
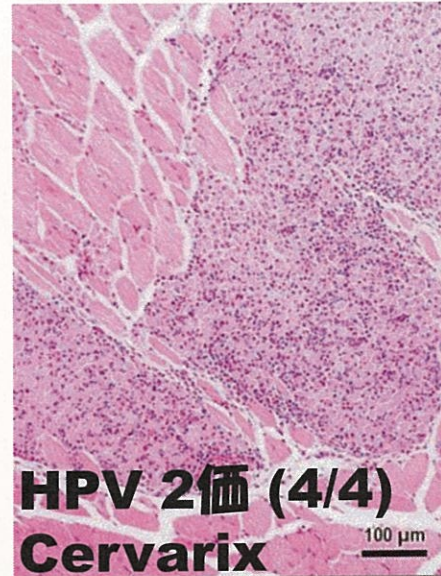
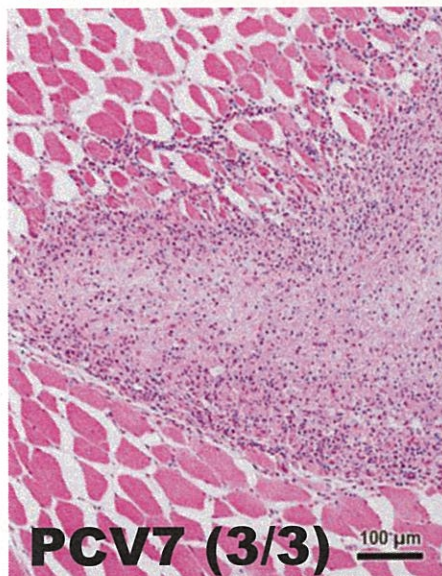
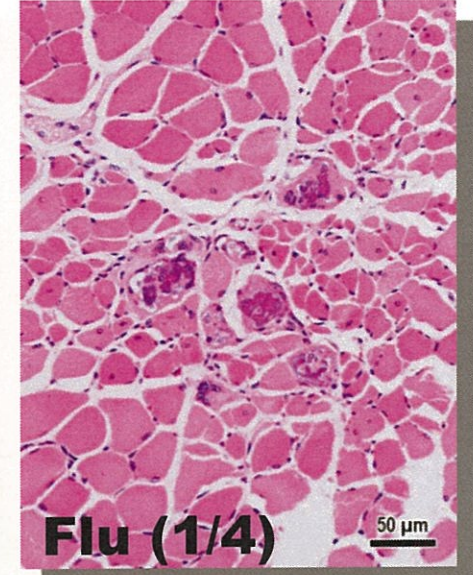
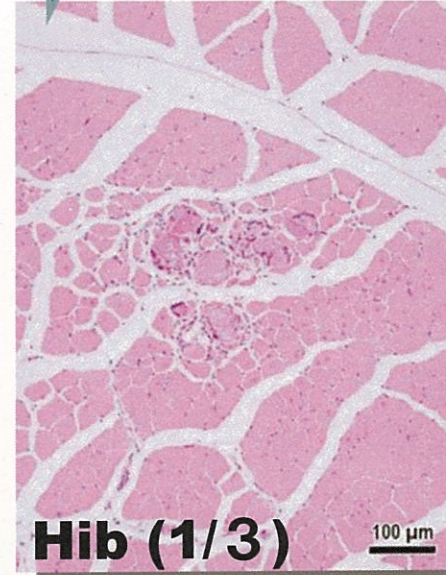
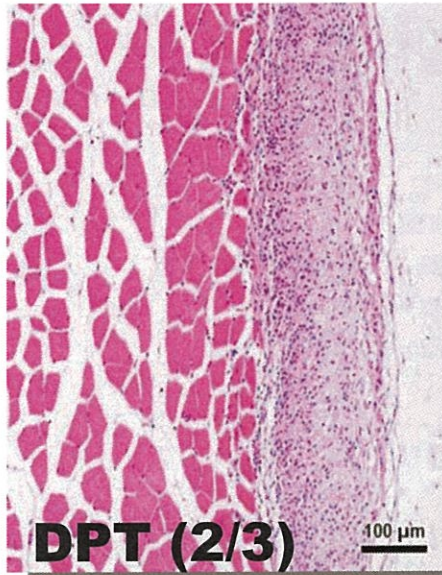
1回接種1ヶ月後



Alum +

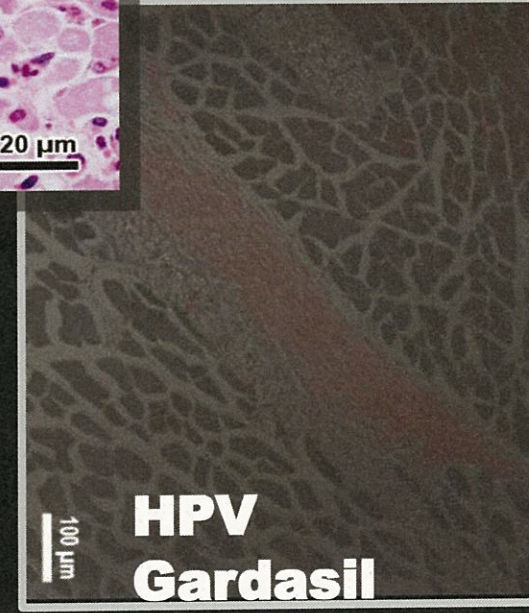
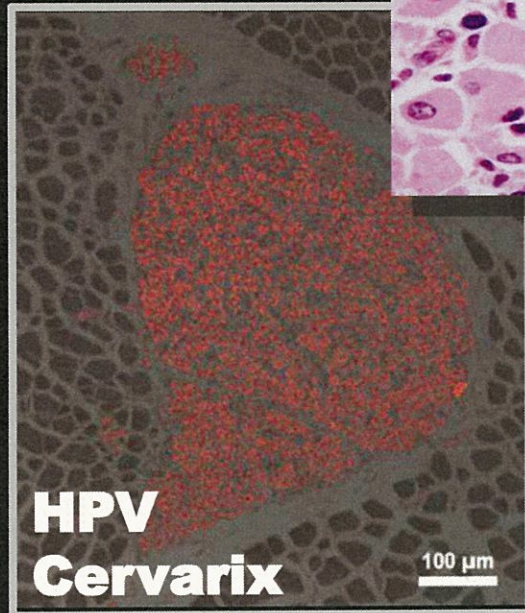
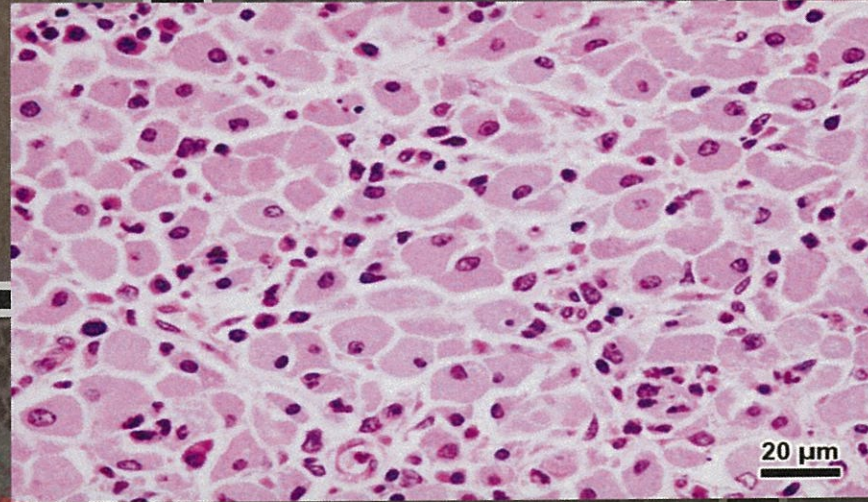
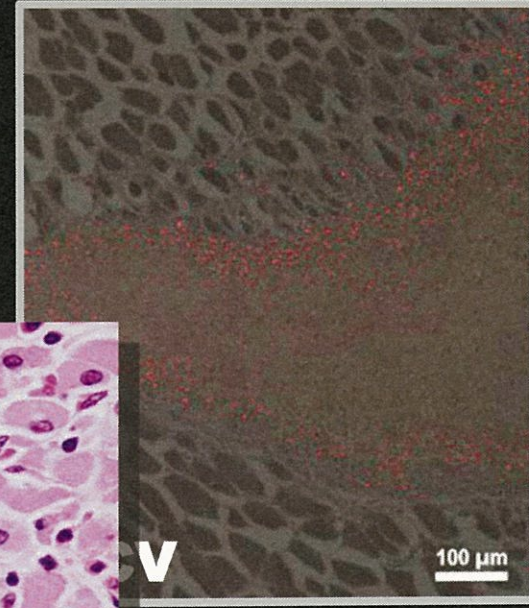
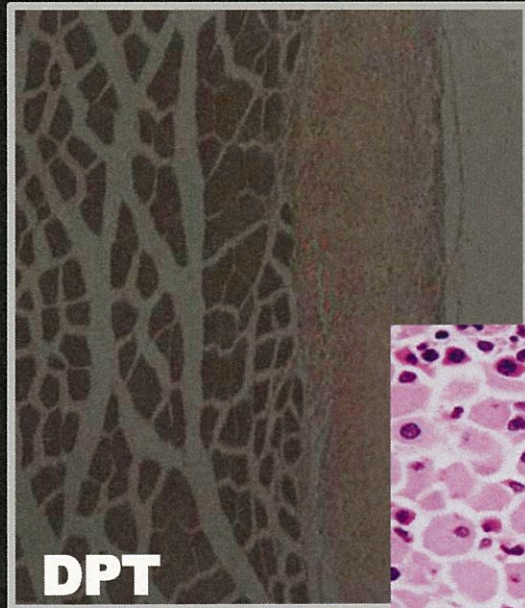


Alum -





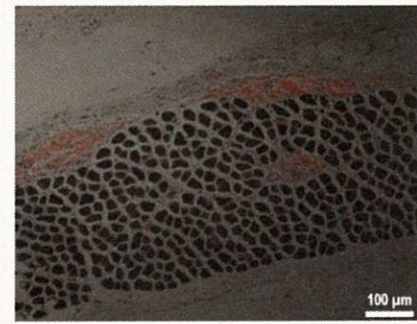
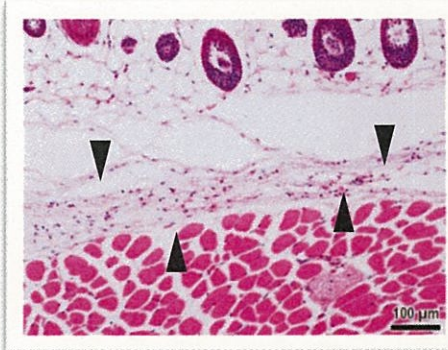
# 組織のアルミ染色



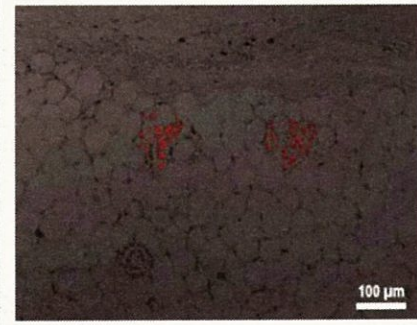
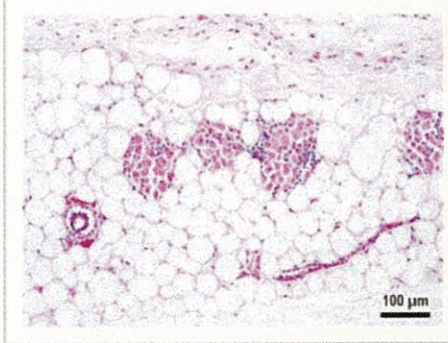


# DPT 皮下接種と筋注の経時変化

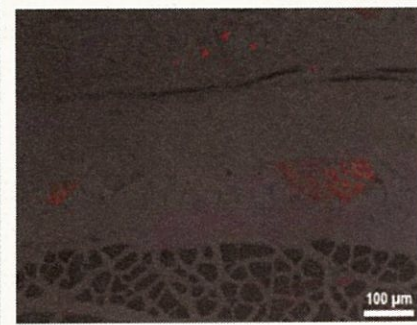
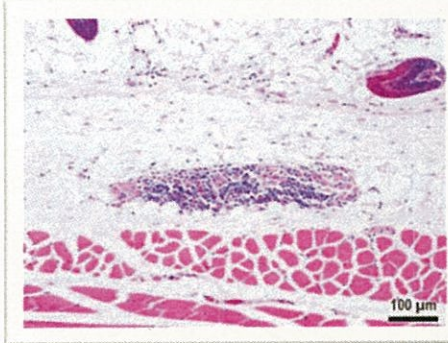
## DPT 皮下接種



3 M  
after  
DPT 3  
doses

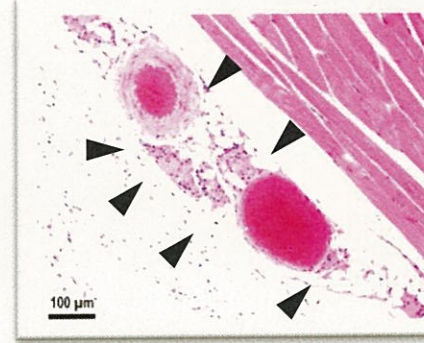
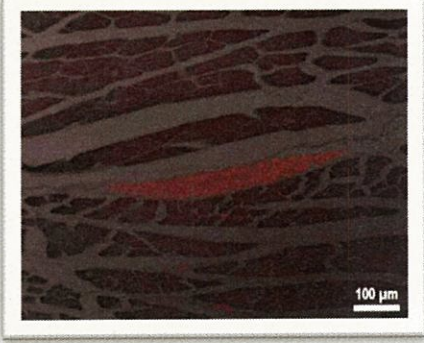
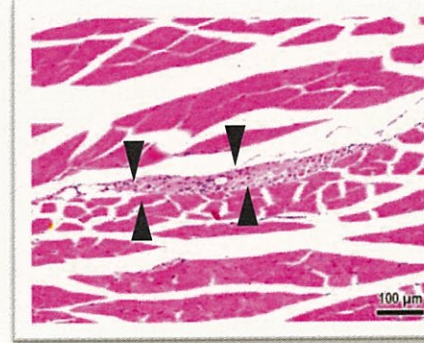
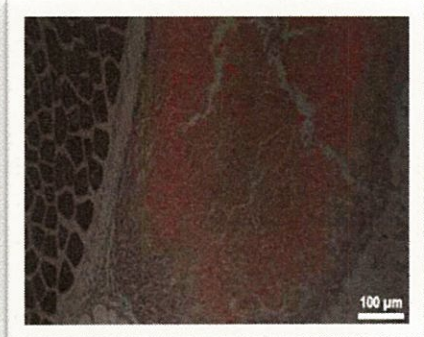
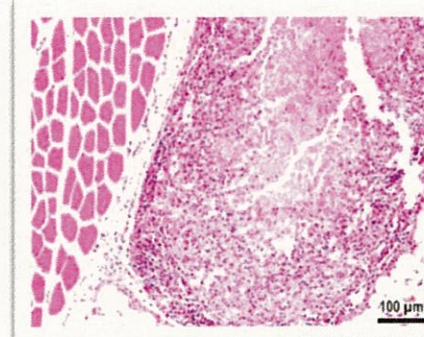


6 M  
after  
DPT 3  
doses



9 M  
after  
DPT 3  
doses

## DPT 筋注

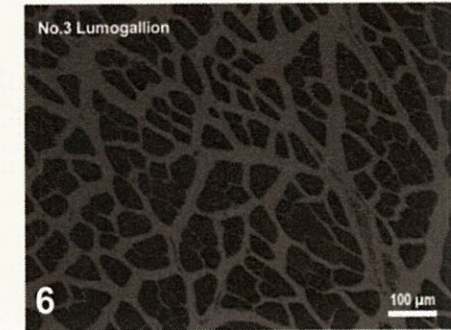
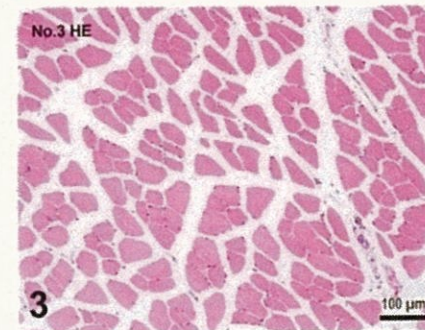
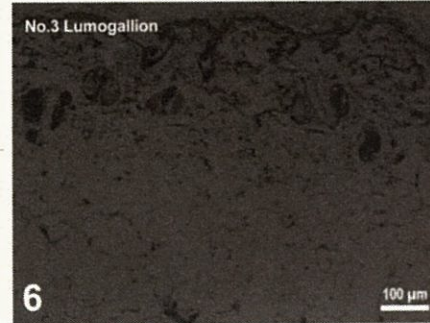
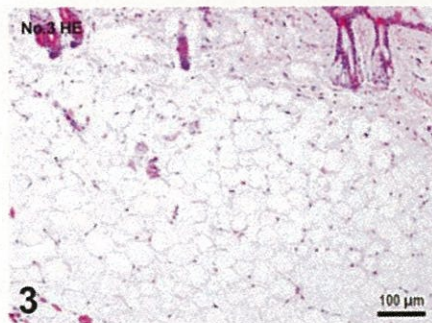
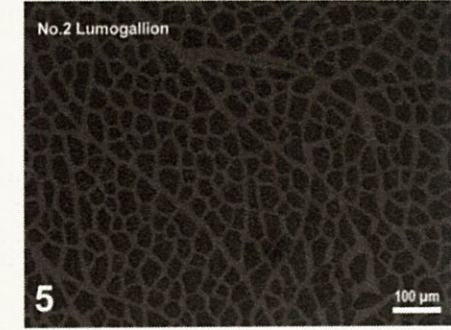
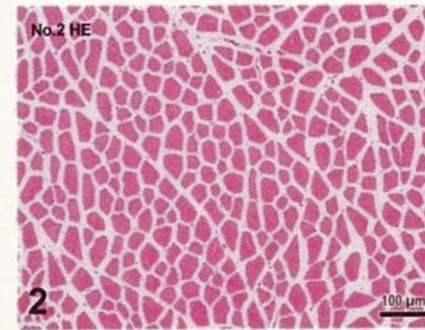
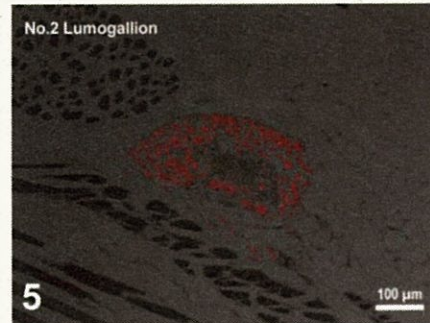
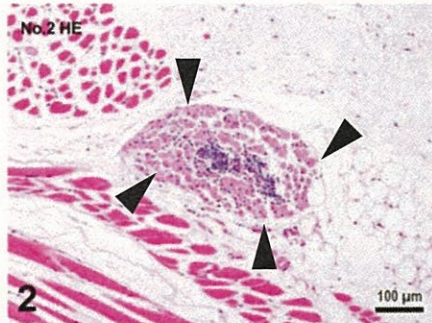
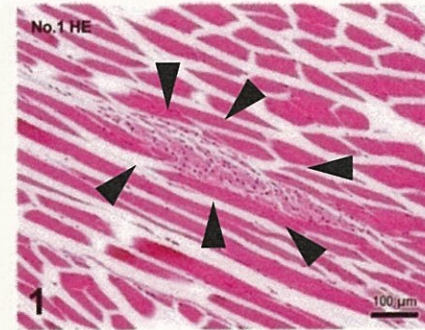
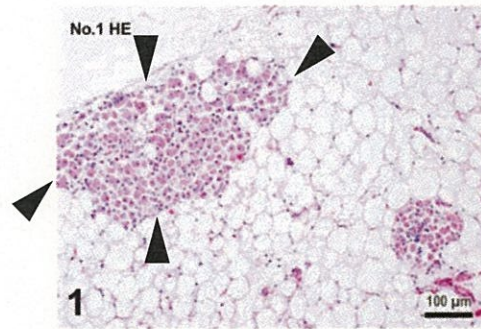


**DPT 3回接種後6カ月過ぎると炎症性肉芽腫は縮小傾向+**



## DPT 皮下接種 3回接種1年後

## DPT 筋注 3回接種1年後



HE staining

Lumogallion

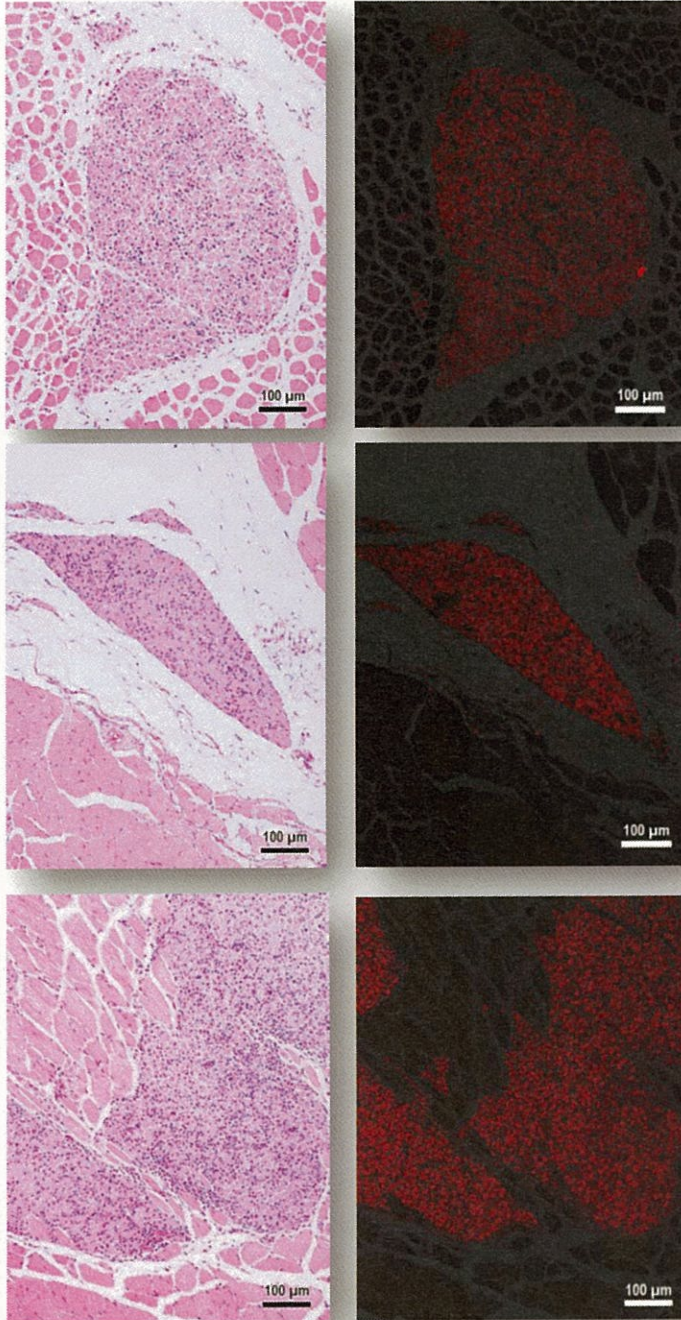
HE staining

Lumogallion

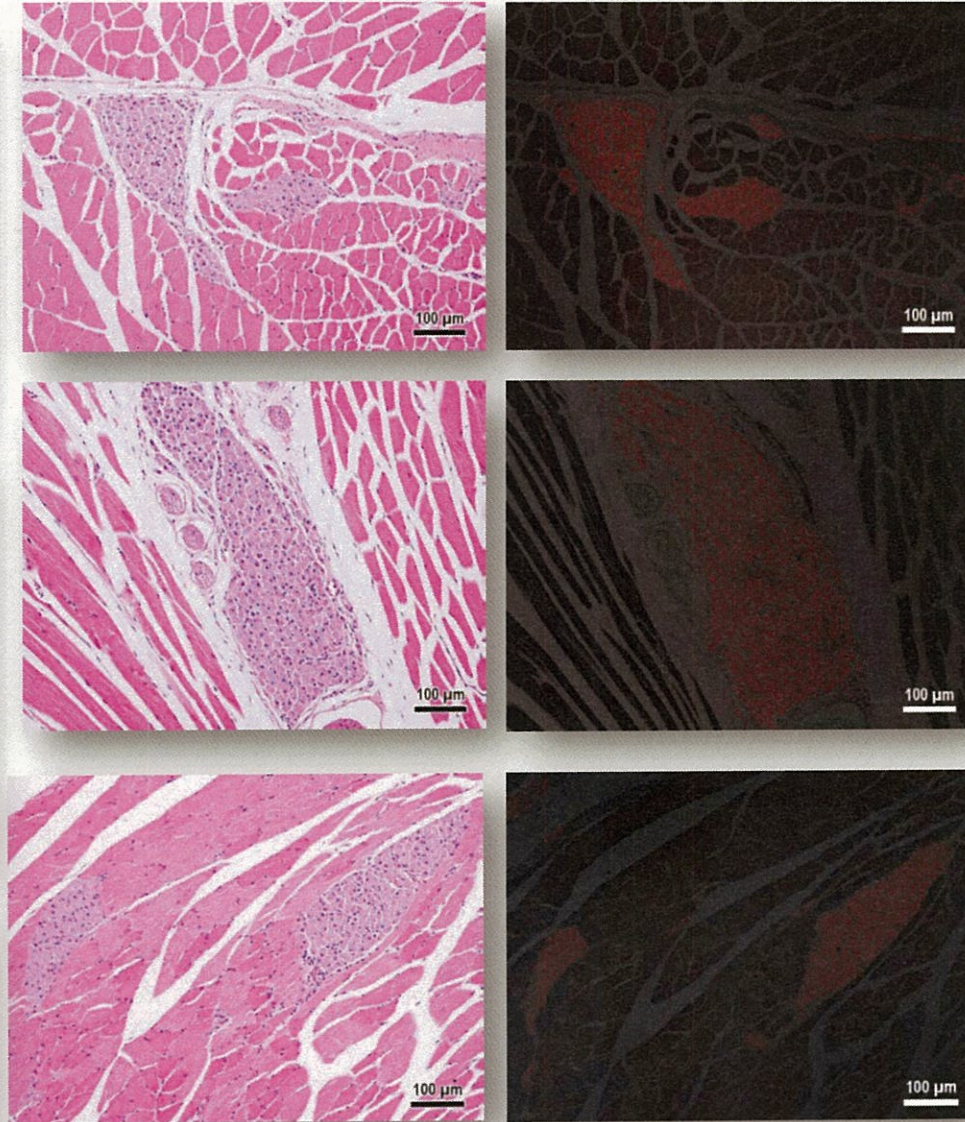
**ワクチン製剤でかつての筋細胞の破壊・壊死を伴う筋拘縮症の所見は認めない。  
筋注のほうが吸収が早い。**



## Cervarix 1回接種1ヵ月後



## Cervarix 1回接種6ヵ月後

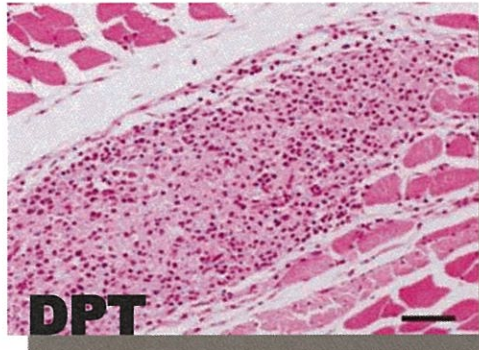


**サーバリックスも  
接種6ヵ月で炎症性肉芽腫は縮小傾向**

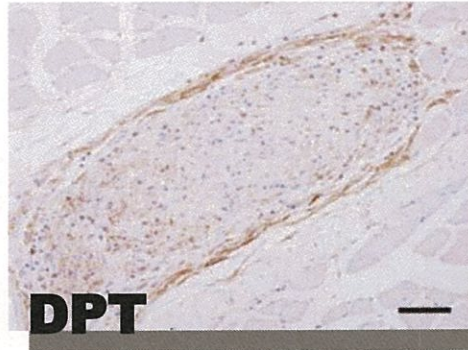


# Alum 含有ワクチン接種後の炎症性肉芽腫を構成する細胞群は？

**HE**



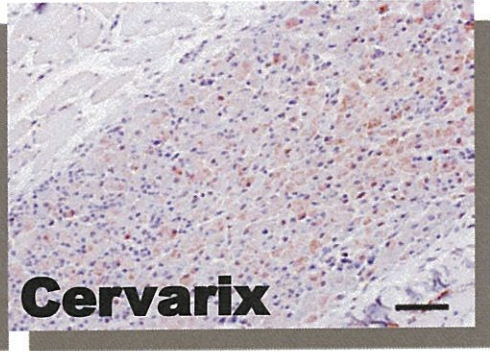
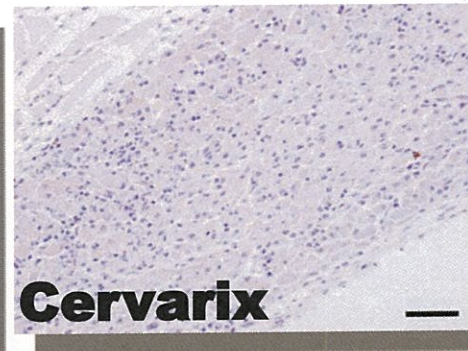
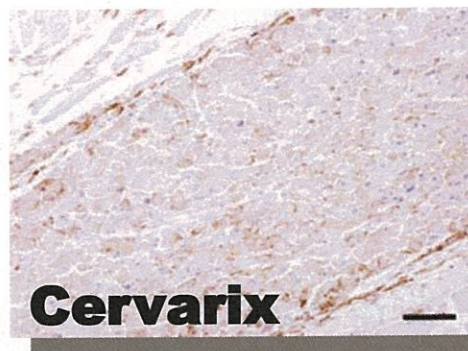
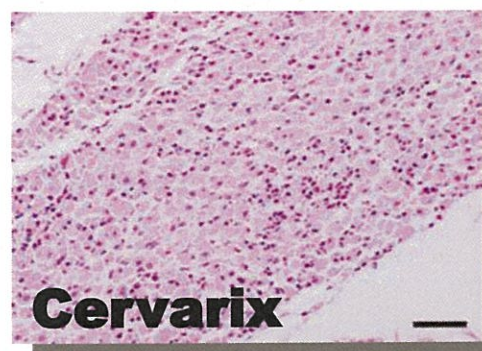
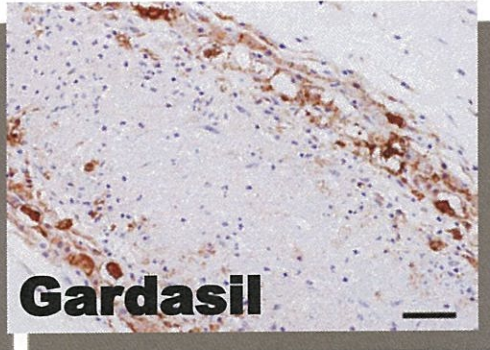
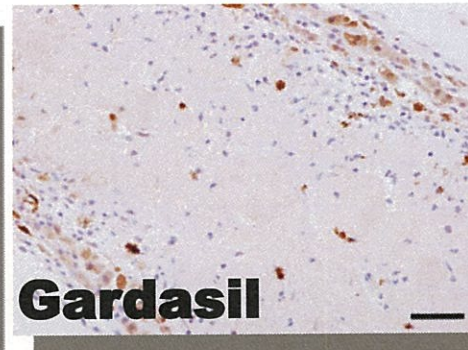
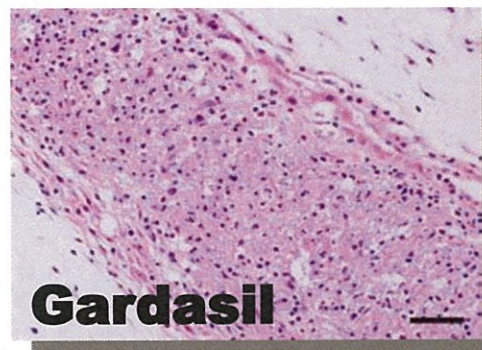
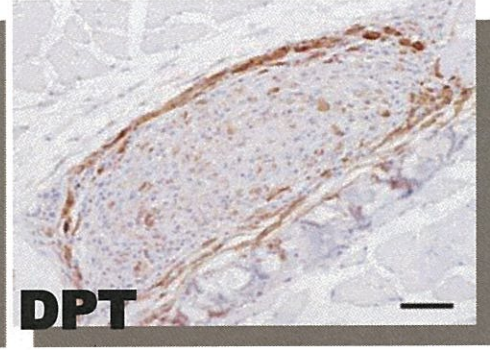
**F4/80(膜抗原)**



**iNOS**



**Arginase I**



**ワクチン接種1カ月後の炎症性肉芽腫はマクロファージ**



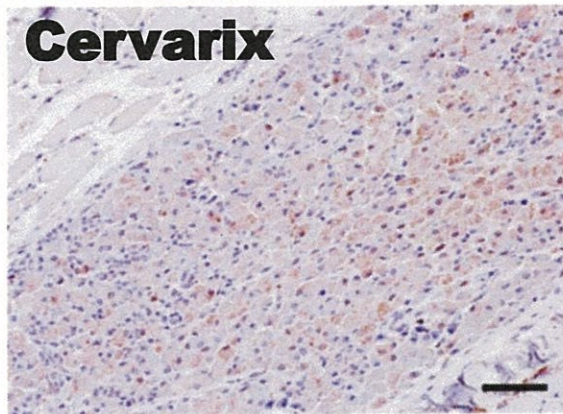
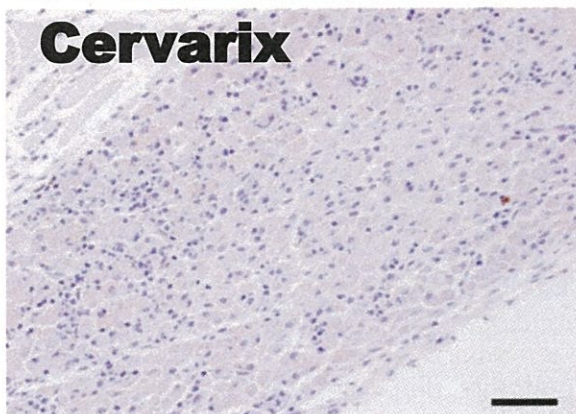
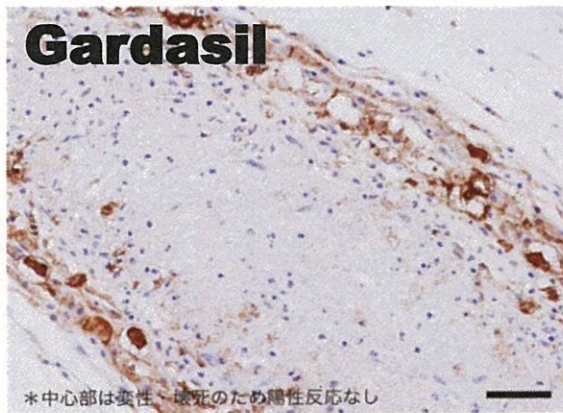
# ワクチンの種類によりマクロファージの性状が異なる



**iNOS**  
(炎症反応の指標)



**Arginase I**  
(炎症反応の指標)



**DPT**

**Gardasil接種後では**  
**F4/80+**  
**iNOS+**  
**M1 macrophages**  
**貪食能+**

**Cervarix接種後では**  
**F4/80 +**  
**iNOS -**  
**Arginase +**  
**M2 macrophages**  
**炎症の修復**



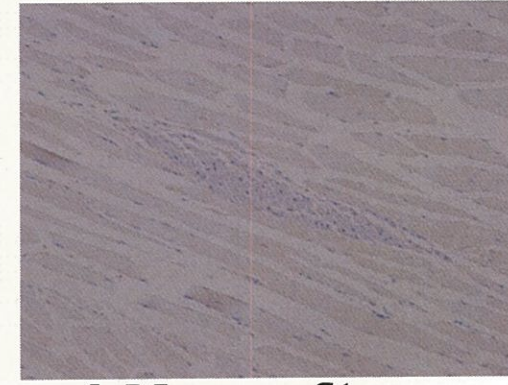
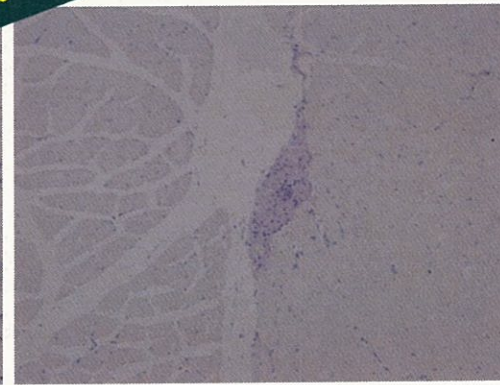
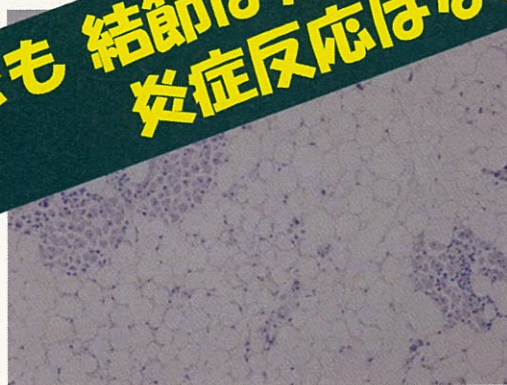
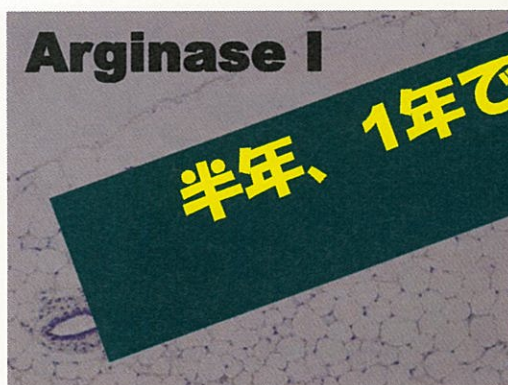
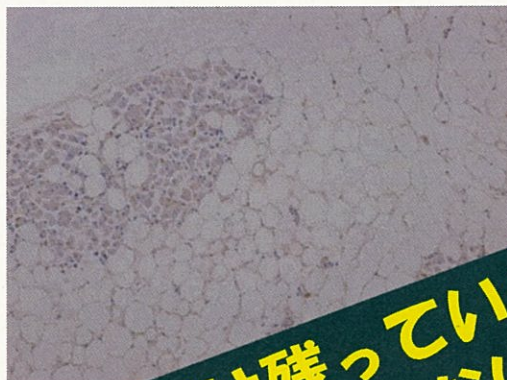
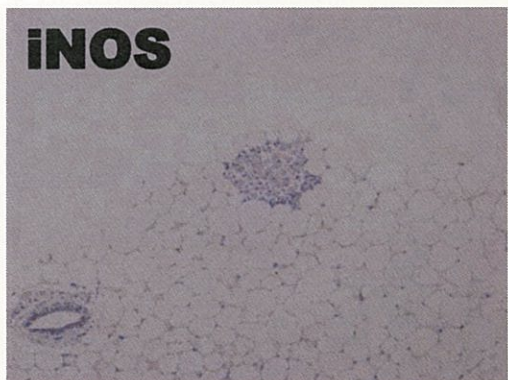
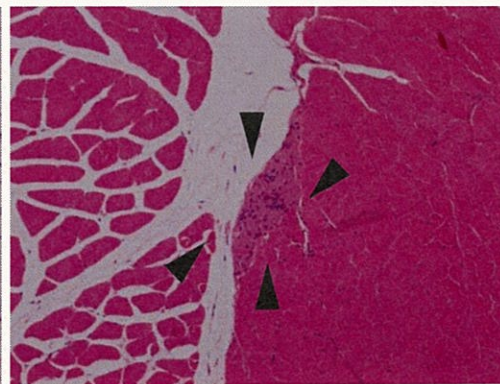
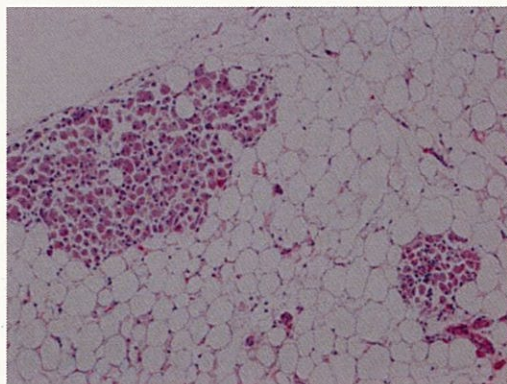
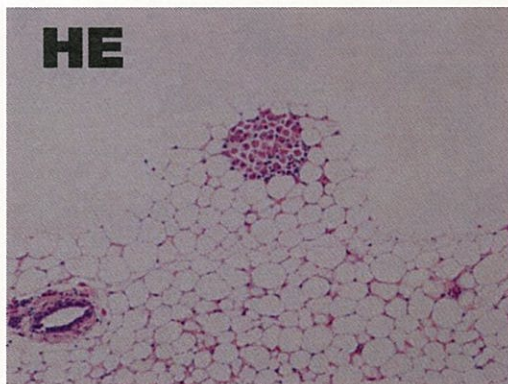
**Arginine を基質としてNOを合成する。**

**← Arginase**



# DPT 皮下接種

# DPT 筋注



**半年、1年でも 結節は残っているが、iNOS, Arginase 陰性  
炎症反応はないと思われる。**

**6 M after  
DPT 3 doses**

**1 Year after  
DPT 3 doses**

**6 M after  
DPT 3 doses**

**1 Year after  
DPT 3 doses**



## ワクチン製剤の筋注の組織学的所見のまとめ

- 1) アルミアジュバントを含まないワクチン(Hib, 日脳, インフル)  
なにも所見がない。  
物理的な軽度の炎症反応
- 2) アルミアジュバントを含んだワクチン(PCV, DPT, HPV)  
炎症反応伴う肉芽腫 (筋細胞束を押し分けるように形成)  
筋細胞の壊死は認めない。周辺部に炎症性細胞浸潤,
- 3) MPL+Alumの複合アジュバント(サーバリックス接種1カ月後)  
マクロファージ結節 M2マクロファージ(炎症反応の修復過程)
- 4) 皮下接種の組織像と筋注の組織像は同じ所見
- 5) 筋拘縮症に認められた広範な筋組織の破壊像は認めなかった。
- 6) 6カ月を過ぎても結節は残っているが炎症反応はない。



# ワクチン接種早期に何が起きているのだろうか？

左大腿に0.1 ml 筋注

- サーバリックス
- ガーダシル
- 日本脳炎ワクチン
- DPT
- Hib
- PCV7

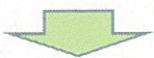
3hr, 6hr, 24hr, 48hr  
に筋肉組織を採取



ホモジネート

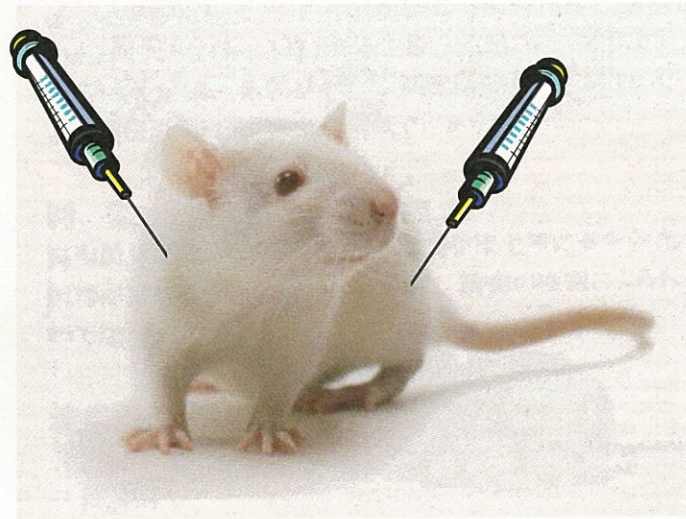


サイトカイン産生能は??



BioPlex マウスサイトカインパネル

反対側：PBS



筋肉

HE 染色

アルミ染色

所属リンパ節

HE 染色

アルミ染色

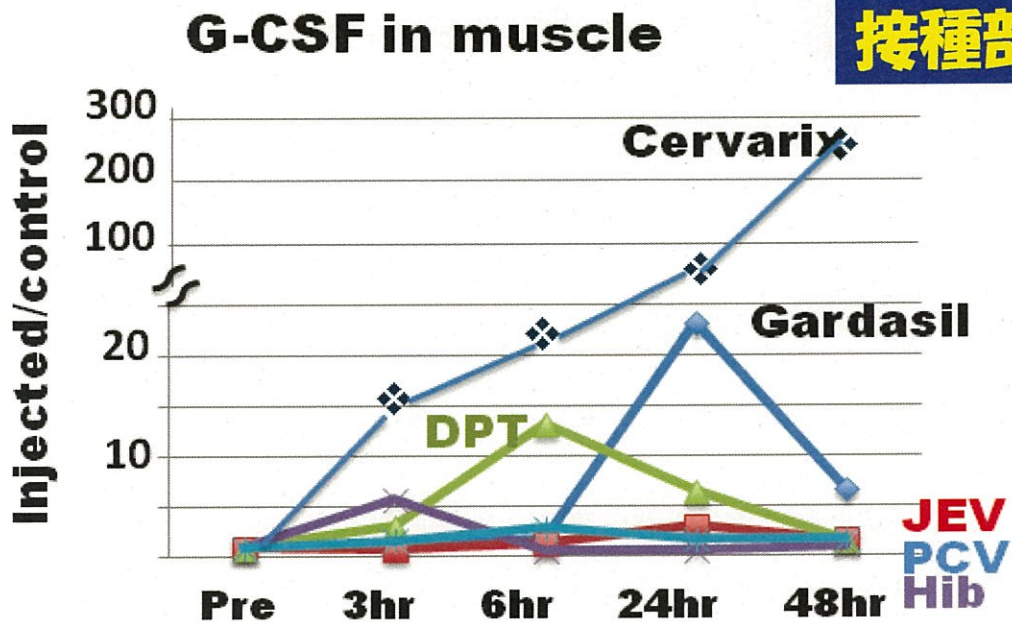
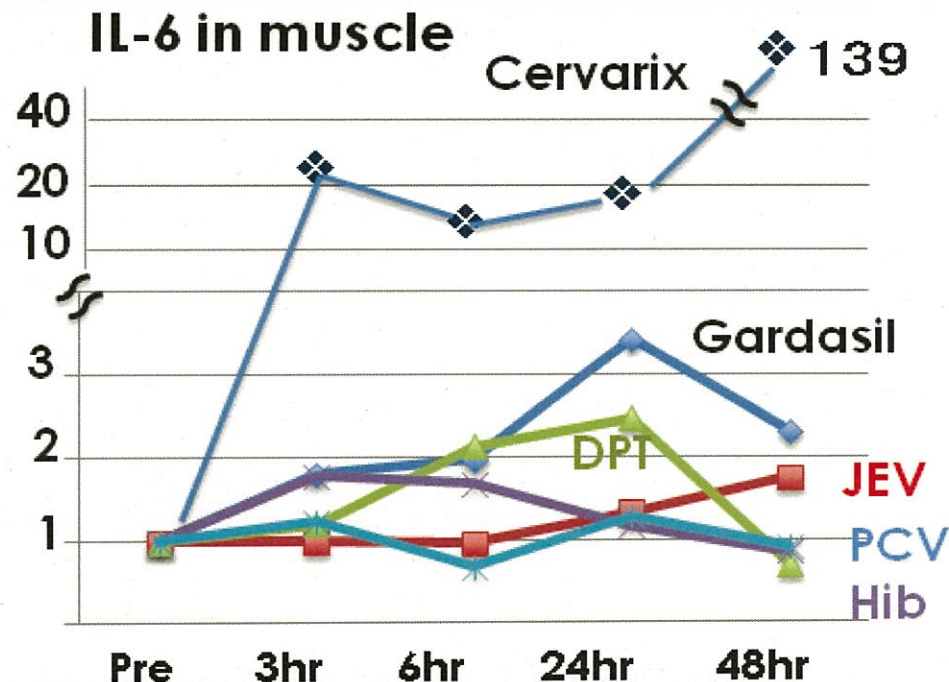
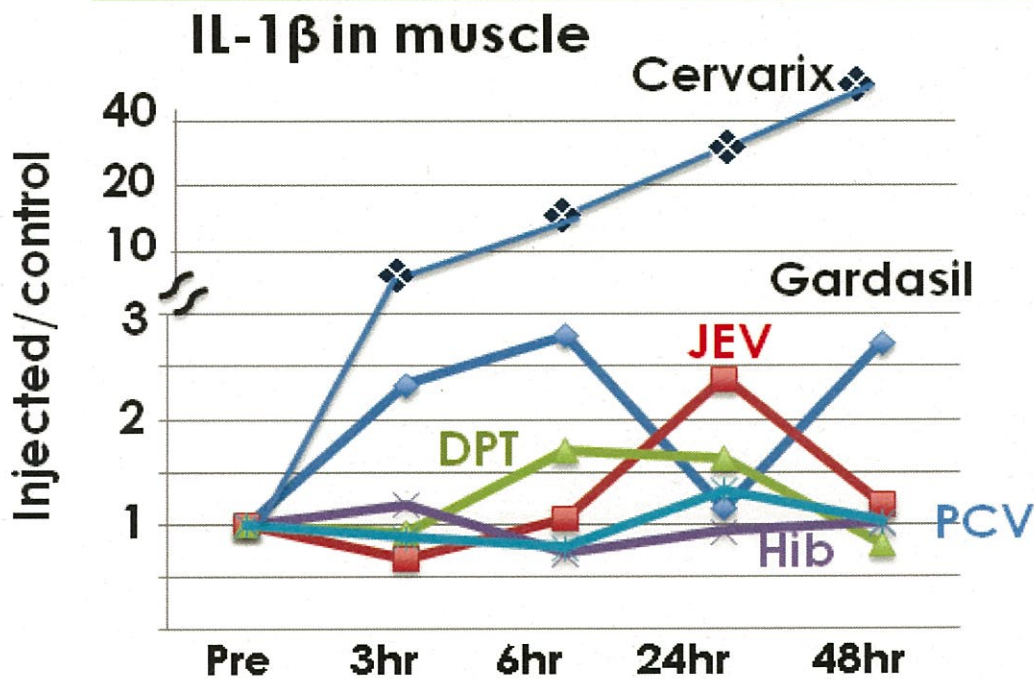
組織サイトカイン

筋注側 / 健側

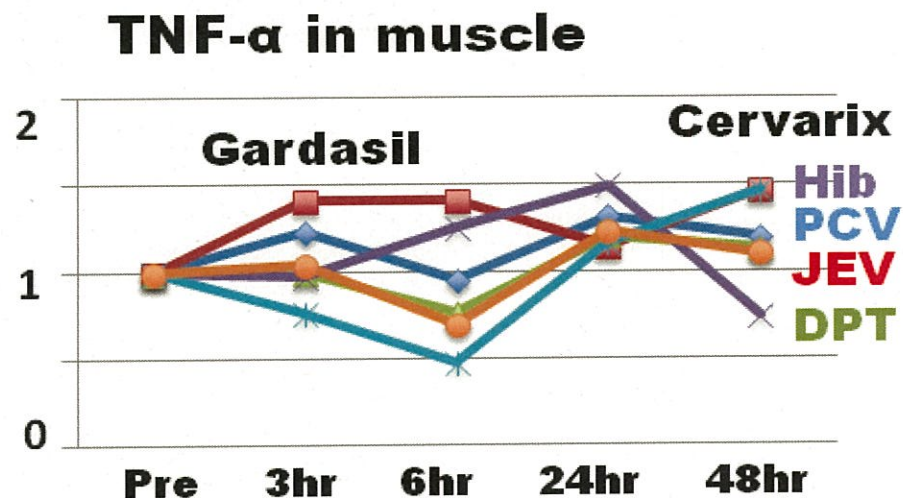
血清サイトカイン



# 筋肉組織のサイトカイン産生 ワクチン接種部位/被接種部位

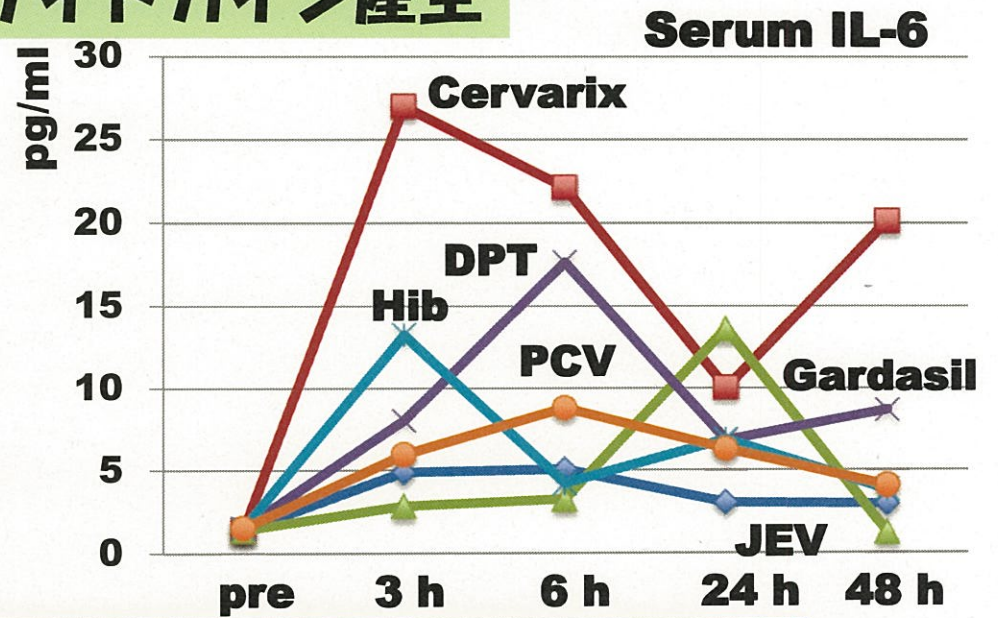
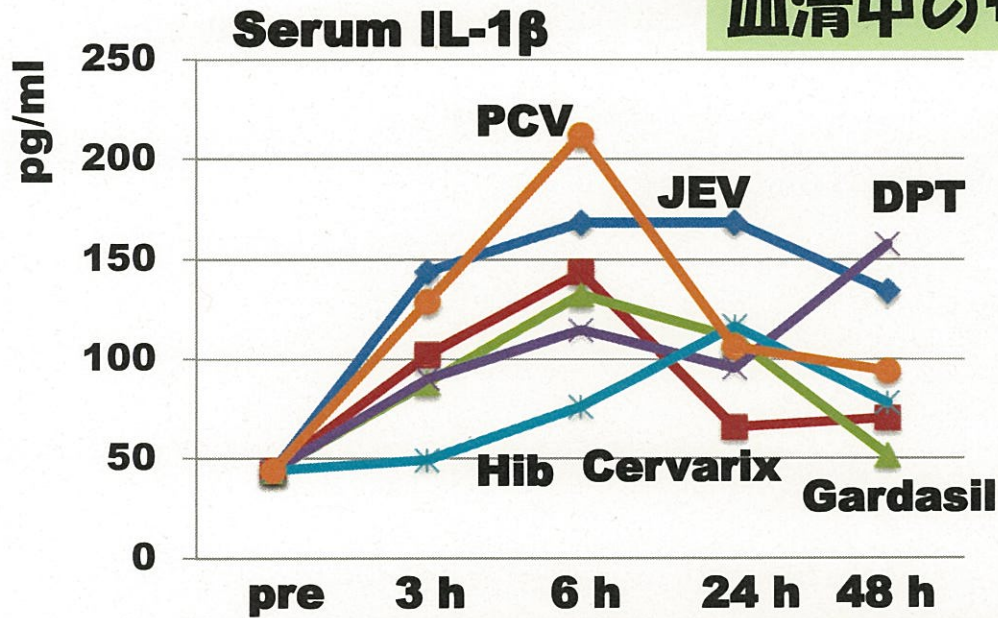


接種部位で炎症性サイトカイン+

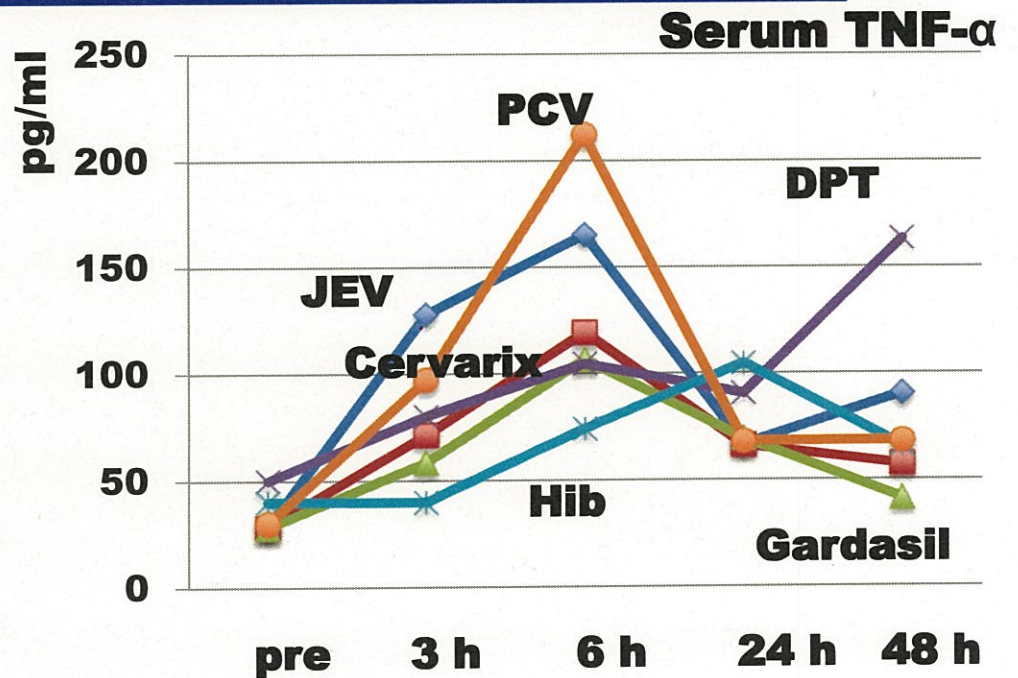
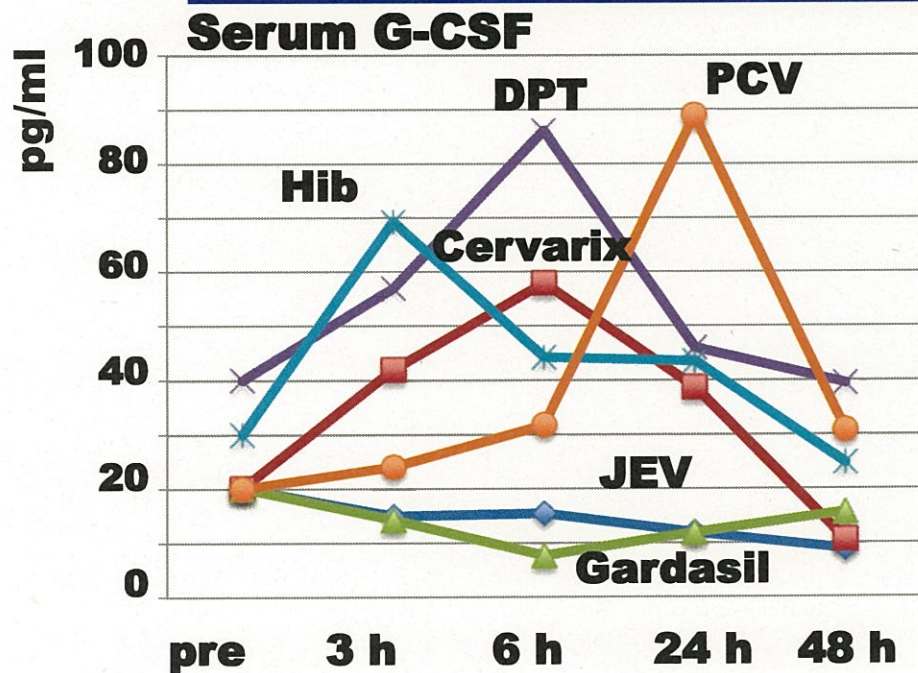




# 血清中のサイトカイン産生

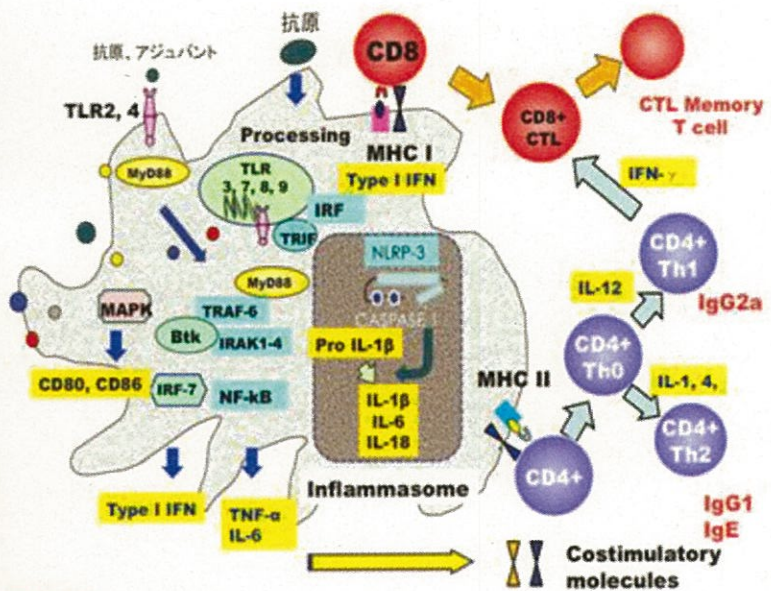
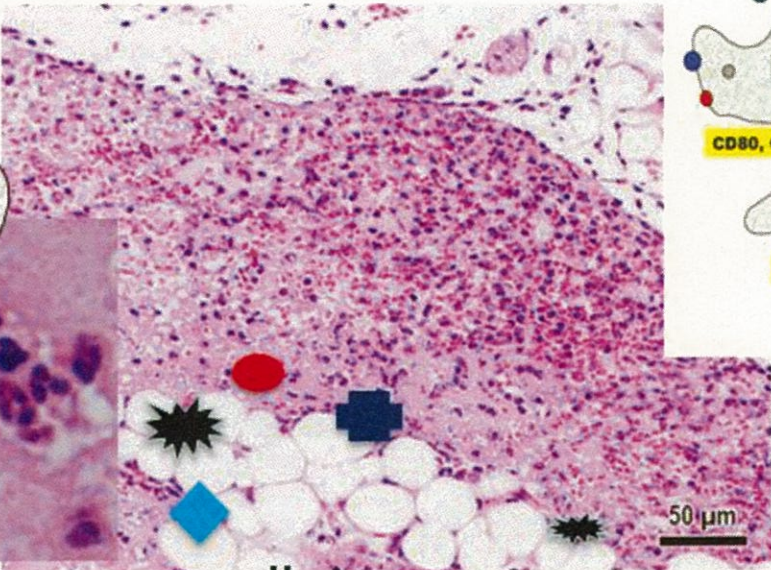


血清中の炎症性サイトカインは他のワクチン接種後と差はない。

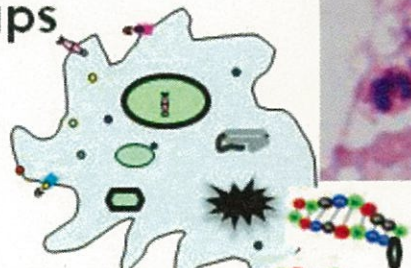




# 何故、痛いのだろうか？



Neutrophil Extracellular Traps



Mast cell degranulation



Substance P  
Bradykinin  
5-Histamin

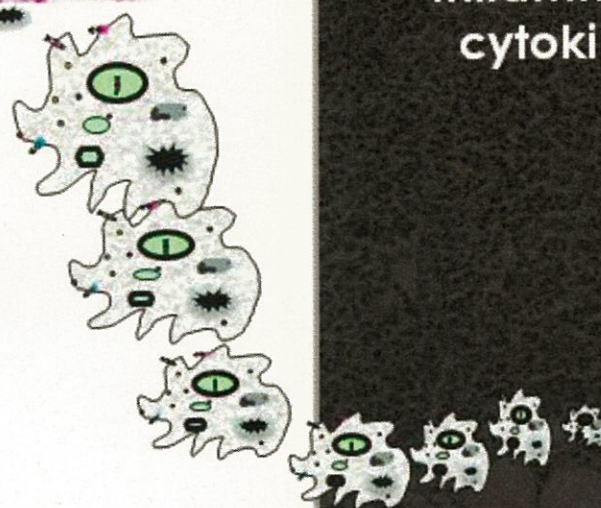
Cytokine receptors

痛覚神経末端

## 所属リンパ節

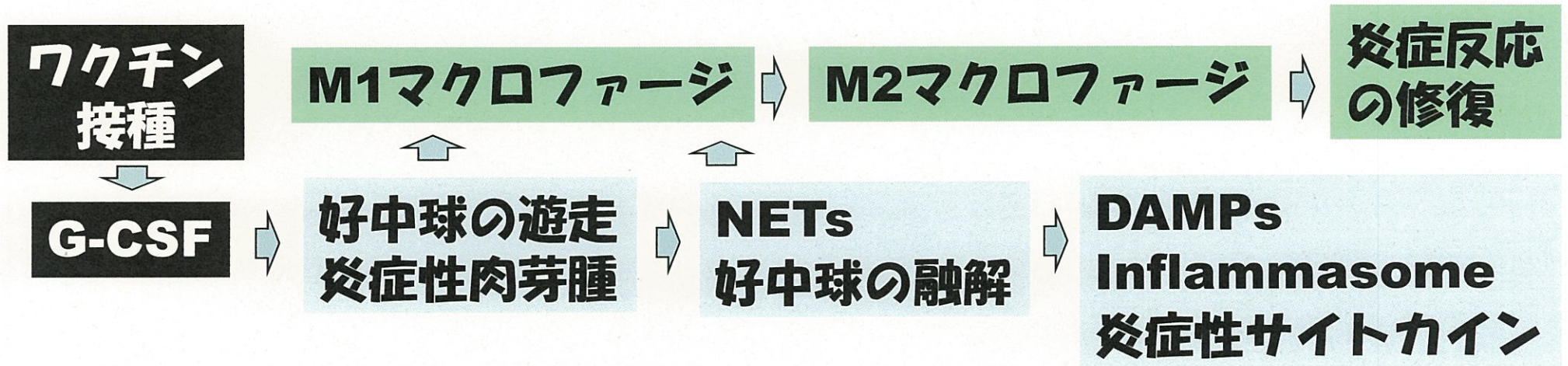
Type I IFN  
Inflammatory cytokines

50 μm





# ワクチン接種後に何が起きているのか?



- 1) 接種部位の樹状細胞などからG-CSFが産生
- 2) 接種部位に好中球が集まり炎症性肉芽腫を形成
- 3) 好中球は融解し自然免疫系を刺激する。
- 4) 局所で炎症性サイトカインを産生するが、血清レベルは他のワクチンと同じレベルである。  
主反応である獲得免疫を調節：副反応として接種部位の疼痛。
- 5) 炎症反応の鎮静化(マクロファージ)  
好中球の細胞破片を貪食し炎症の拡大を抑える(M1マクロファージ)  
組織の修復(M2マクロファージ) 1カ月後には修復機転にある。

接種部位の痛み  
獲得免疫の誘導