

皮下注射による細胞性免疫の働きについて

一般財団法人日本生物科学研究所/日生研株式会社
堤 信幸

近年、養豚業界において皮下注射のワクチンがじわじわと増えてきています。しかし、今までは筋肉内注射が一般的であったため、皮下注射の免疫学的意義についてはあまり知られていませんでした。特に細胞性免疫の立ち上がりにおいて重要な役割を果たす樹状細胞 (dendritic cells, DC) については、名称は知っていても詳しい働きについては知らない人も多いと思います。本稿では、皮下注射が家畜豚においてどのように細胞性免疫を活性化し、疾病防御に貢献しているのかを、免疫学的な視点から概説したいと思います。

樹状細胞とは

DCは、体内の異物 (抗原) を見つけ出し、それを免疫細胞に伝える「情報伝達役」のような存在で、抗原提示細胞の中でも特に強力な働きを持っています。T細胞を活性化させ、細胞性免疫を始動させるために不可欠な細胞です。DCは、体のさまざまな場所に広く分布していますが、特に異物が侵入しやすい皮膚 (表皮のランゲルハンス細胞や真皮のDC)、呼吸器や消化管などの粘膜、そして脾臓やリンパ節などの免疫組織に多く存在しています。これらの場所で異物を捕らえると、所属リンパ節へ移動してT細胞に抗原を提示します。この働きにより、DCは体の「見張り番」として常に監視を行い、異物の情報を免疫系へ効率よく伝達します。

皮下注射が誘導する細胞性免疫の特徴

(1) 抗原提示の効率性

皮下注射では、DCが直接抗原にアクセスしやすい環境が整っているため、迅速かつ効率的に抗原提示が行われます。これによって、CD4⁺T細胞だけではなく、CD8⁺キラーT細胞の活性化も誘導されて、ウイルス感染や細胞内寄生菌に対する防御が可能となります。順番としては、皮下注射で抗原が注入されると抗原提示細胞 (主にDC) による抗原の処理と提示が起きます。まず抗原を提示されたCD4⁺T細胞の活性化が先行して起こって抗体産生を担うB細胞やマクロファージが活性化されます。同時に抗原提示されたCD8⁺T細胞も活性化されますが、その後CD4⁺T細胞からの補助 (第3シグナル) を受けてCD8⁺キラーT細胞の完全な活性化 (細胞性免疫の活性化) が起こります。

(2) メモリーT細胞の誘導

皮下注射後に形成されるメモリーT細胞 (memory T cells) は、再感染時に迅速に応答し、病原体の早期排除に貢献します。長期的な細胞性免疫が確立することは、ワクチン効果の持続性に非常に大きく影響します。

(3) 炎症制御と免疫均衡

皮下注射によって活性化されたDCは、炎症性サイトカインという細胞間の伝達物質を分泌することによって制御性T細胞 (Treg細胞) を誘導します。Treg細胞はCD4⁺T細胞の一種で、免疫応答の過剰な活性化を抑制する働き、つまり「ブレーキ役」としての働きを持ちます。このバランスが取れた応答によって、病原体排除と組織保護の両立を可能にします。抗原提示後になぜCD4⁺T細胞が先行するのか疑問に思った人がいるかもしれません。その答えは、CD4⁺T細胞が免疫応答全体の調整役として働いていて、その活性化がCD8⁺T細胞やB細胞の働きを支えているため、自然とCD4⁺→CD8⁺の順番になるのが合理的だからです。

筋肉内注射との比較

筋肉組織にはDCのような抗原提示細胞は比較的少なく、自然免疫細胞を活性化するにはアジュバントの力を借りる必要があります。筋肉は血流が豊富なため、薬剤の吸収が安定して速やかであるという利点があり、ワクチンの全身性拡散を目的とする場合には筋肉内注射が有利となります。副反応の面では、まず筋肉組織には神経が多いため注射の痛みを感じやすく、豚をおびえさせるというデメリットがあります。また、アジュバントが含まれていると強い炎症で筋肉組織が壊死することがあります。ただし、注射局所の反応については、皮下注射に比べると筋肉内注射の方が少ないことが多いです。まとめると、筋肉内注射は全

身性免疫の迅速な誘導に適していて、大量投与や即効性が求められる場面で有用です。一方で、筋肉組織内には抗原提示細胞が乏しく、副反応の一因であるアジュバントが必要で、細胞性免疫の立ち上がりに時間を要します。

注射してから抗体が上昇するまで短くても1~2週間ほどかかるため、免疫応答のスピードは遅いと感じている人も多いと思います。しかし、我々が耳根部の筋肉内に墨汁を注射した実験では、注射後すぐに剖検して約30秒後に見た時には顎下リンパ節や肺門リンパ節がすでに真っ黒に染まっていて、抗原輸送のスピードに驚いたことがあります。

皮下注射はDCが豊富な皮下組織に直接抗原を届けることができ、少量の抗原でも強い免疫応答を引き出しやすいという利点があります。さらに、皮膚にはトロンボスポンジンやフィブロネクチンと呼ばれる免疫活性化に関与するマトリクス成分というもの存在していて、局所的な「免疫賦活環境」が整っていると考えられます。例えば、フィブロネクチンは細胞接着や細胞外マトリクスの形成に関わる物質で、免疫細胞の移動や活性化に関与していることが分かっています。一方で、豚では品種や週齢、栄養状態によって皮下脂肪の厚さに大きな差があります。脂肪層が厚いと抗原が分散しにくくなるため免疫応答が鈍くなる可能性があります。また、血流が少ない部位ではDCとの接触機会が減少して、T細胞の活性化や免疫記憶の形成が不十分になる可能性があります。遺伝による免疫応答に違いがあるため、同じワクチンでも反応の強さが異なることがあるのは筋肉内注射と同様です。まとめると、皮下注射は、炎症反応や個体差の影響を受けやすいものの、局所の免疫細胞による自然な処理過程を経て、質の高い細胞性免疫を形成しやすいという特徴が考えられます。特に離乳期の子豚など、免疫系が未発達な時期には皮下注射の方が効果的である可能性があります。

おわりに

皮下注射は、豚における樹状細胞の活性化を介して強力な細胞性免疫を誘導する有効な手段で、感染症の予防やワクチン効果の持続性において大きな利点を持ちます。一方で、局所反応や免疫寛容、個体差といった要因への配慮も不可欠です。

今後、豚におけるDCの分化・機能特性の理解を深めるとともに、ワクチン設計の最適化を通じて、より高性能かつ低負担な疾病対策の確立が期待されます。豚の健康維持と疾病予防がより効率的に行えるようになることで、養豚業全体の生産性向上にも寄与することが期待されます。

