

総 説

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 —

本川賢司

学校法人北里研究所 生物製剤研究所
(〒364-0026 埼玉県北本市荒井6-1111)

【はじめに】

ワクチンとは、病原体やその毒素を弱毒化または不活化した製剤で、感染症を防ぐ目的で宿主に投与され、病原体等に対する特異的な免疫を誘導するものである^{*}。即ち「能動免疫」を賦与する製剤を指す。

従って、抗生物質のように、病原体に直接作用するものではないので、その効果は生体側の反応に依存する部分が大きく、効果には必然的に個体差があるといえる。そこで本稿では、ワクチンの基本的な作用から、その作用に関わる因子についてまとめ、ワクチンの有効性に影響する要因を説明する。本稿が、臨床における効果的なワクチネーションにつながれば幸いである。

なお、ワクチンの有効性に影響する要因を考えるためには、①ワクチンに含まれている成分とその作用、②ワクチンによる免疫の獲得機序、及び③自然感染に対する防御機序、について知っておく必要があるが、これらについては、これまでも日本家畜臨床感染症研究会誌で詳しく説明されているので[1-5]、詳細についてはそちらをご参照いただき、本稿では必要な部分に絞って説明することとする。

また、本稿は第3回日本家畜臨床感染症研究会シンポジウムの原稿として作成したが、拙者の日常の取扱いが小動物であるため、実例の引用がイヌ・ネコであることをご容赦いただき

たい。

(^{*}一部で、初乳等を介した母子免疫を目的に使用されることがある。また、近年では癌ワクチンのように、感染症以外でも使用されている)

【免疫の構成要素】

免疫の働きを大きく分けると自然免疫と獲得免疫に分けられる(図1)。

自然免疫は、病原体や異物に対して初期の攻撃をおこなう非特異的な免疫で、獲得免疫が成立するまでを担当する。非特異的といっても、侵入者であるかどうかは、病原体関連分子パターンにより識別されており、自然免疫の受容体であるToll-like receptor (TLR)では、菌体抗原や特定の遺伝子配列など微生物間で保存された共通の分子パターンを認識している。マクロファージ、好中球、NK細胞、樹状細胞といった食細胞と、補体やインターフェロンといった液性物質が自然免疫として機能している。このうち樹状細胞は抗原提示細胞として、獲得免疫への橋渡しに重要な働きを持つ。

獲得免疫は、T細胞やB細胞を主役とする免疫である。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る。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

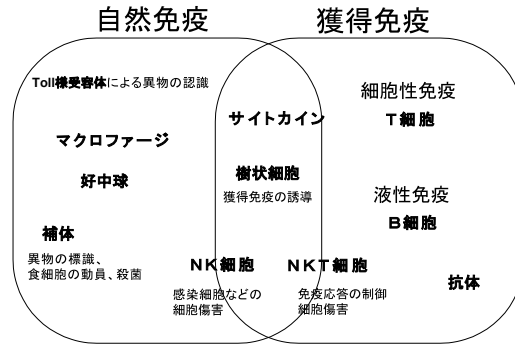


図1 自然免疫と獲得免疫

る。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る。

ワクチンは、病原体の曝露を受ける前に、この獲得免疫を成立させておくことが目的である。

【免疫の獲得機序】

ウイルスに対する獲得免疫の成立までを、ごく簡単にまとめて図2に示した。

侵入してきた抗原を認識し、T細胞に提示して活性化させる細胞を抗原提示細胞(antigen presenting cell; APC)といい、樹状細胞、単球、マクロファージ、B細胞などがこの機能を持つ。このうち未感作(naive) T細胞を活性化するのは、樹状細胞の役目である。樹状細胞は抗原(異物、蛋白質)を取り込むと、まず、ペプチドにまで分解・断片化する(抗原処理)。そしてリンパ節へ移動し、抗原処理したペプチド断片をMHCクラスII分子に結合させて細胞表面に発現させることにより、CD4陽性T細胞(ヘルパーT細胞)へ抗原提示する。

樹状細胞から抗原提示を受けるのは、Th0型のCD4陽性T細胞(Th0細胞)である。T細胞レセプターを介して抗原提示を受けたTh0細胞は活性化し、Th1型CD4陽性T細胞(Th1細胞)とTh2型CD4陽性T細胞(Th2細胞)に分化する。Th1細胞は細胞性免疫を活性化するヘルパーT細胞で、分化にはIL-12やインターフェロンγが関与している。また、Th2細胞は液性免疫を

活性化するヘルパーT細胞で、分化にはIL-4が関与している。

細胞性免疫

細胞性免疫の主役はCD8陽性T細胞で、細胞傷害性T細胞(CTL)、またキラーT細胞とも呼ばれる。未感作(naive) CD8陽性T細胞は、感染細胞や抗原提示細胞の細胞表面にMHCクラスI分子に結合させて提示される病原体の抗原を認識し、さらにTh1細胞が産生するIL-2により活性化する。活性化したCD8陽性T細胞は、膜傷害性蛋白質で感染細胞を次々に破壊し、抗ウイルス活性があるインターフェロンγなども産生する。これにより病原体は増殖の場を失い、その増殖が抑えられる。

液性免疫

B細胞は細胞膜表面の免疫グロブリンで病原体の抗原を捕らえると、MHCクラスII分子に結合させてTh2細胞に提示する。そのTh2細胞はIL-4やIL-5を産生し、B細胞を活性化する。活性化したB細胞は増殖し、抗体産生細胞(形質細胞、プラズマ細胞)へと分化して、抗体産生が誘導される。こうして産生された抗体は病原体や毒素を直接中和し、その感染性や毒性を消失させる。

免疫の記憶

上記の免疫細胞は、抗原(病原体、異物)を排除した後は数を減らしていくが、その一部は記憶(メモリー)細胞(記憶Th1細胞、記憶Th2細胞)

胞、記憶CD8細胞、記憶B細胞、)として残り、次回の抗原の曝露に備える。

ワクチンによる免疫で感染症を予防するためには、「自然感染による免疫応答のプロセス」を免疫系にあらかじめ経験させ、記憶させておくことが重要である。

【生ワクチンと不活化ワクチンの

主な成分と特徴]

一般に使用されているワクチンを大別すると、生ワクチンと不活化ワクチンに分けられる。

生ワクチン

ウイルスや細菌などの病原体を、別の宿主(動物)や組織培養(細胞)／培地において継代を繰り返して、本来の宿主に対する病原性を減弱させた株(弱毒株)を、生きたまま免疫に使用するワクチンを生ワクチン(弱毒生ワクチン)という。細菌のワクチンでは生菌ワクチンとも呼ばれる。また、宿主の体温よりも低い温度で組織培養し、低温に馴化させることにより弱毒化した株を、特に温度感受性弱毒株と呼ぶことがある。

生(ウイルス)ワクチンは、増殖の過程で感染細胞が出現し、CD8陽性T細胞に対し抗原を提示できるので、細胞性免疫を活性化することが

可能である(図2)。

不活化ワクチン

ウイルスや細菌の病原体を、宿主(動物)や組織培養／培地で培養し、増殖した病原体を精製した後、増殖性を欠失させる処理(不活化)を施して、免疫に使用されるものを不活化ワクチンという。細菌のワクチンでは死菌ワクチンとも呼ばれる。不活化にはホルマリンやβプロピオラクトンなどが使用されることが多い。

また、抗原だけでは免疫原性が十分でないことがあり、アジュバントが添加されることが多い。アジュバントは、主に、ゆっくりした抗原の放出と抗原提示細胞への取り込みを促進することにより、免疫への刺激を増強する。一般的には、アルミニウムやミネラルオイル等が用いられる。

不活化ワクチンでは感染細胞が出現しないため、基本的に細胞性免疫の活性化能が低いが、逆に、アジュバントの効果により液性免疫の反応が高いことが多い。しかし、Th1優位型の免疫応答を誘導できるアジュバントを用いることにより、細胞性免疫を惹起することが可能である。

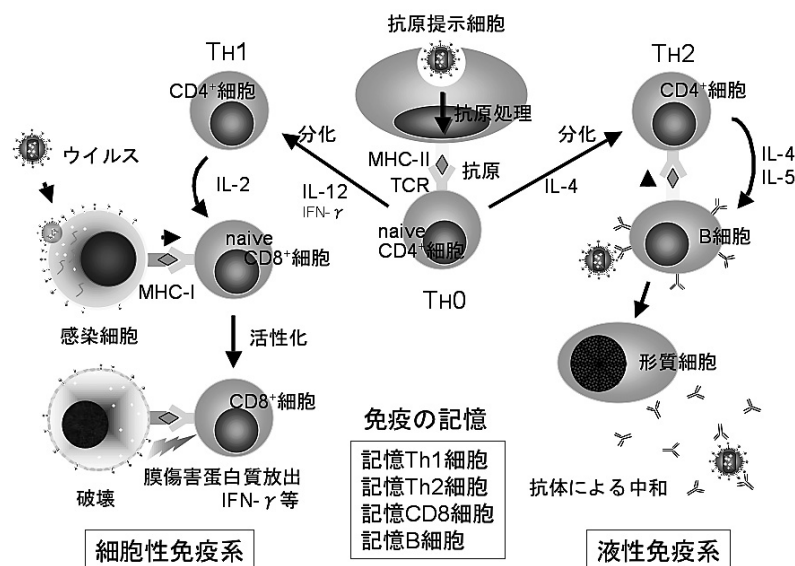


図2 獲得免疫の成立

表1 生ワクチンの特徴

利点

- ・細胞性免疫が成立する
- ・抗原量が少ない分、抗原が副反応の原因になりにくい
- ・接種経路が自然感染経路と同じ場合、局所免疫が可能
- ・比較的長い免疫持続期間

欠点

- ・抗原量が少ないので、移行抗体の干渉を受けやすい
- ・保存剤がアレルギーになる可能性がある
- ・他の薬剤（抗生物質など）や生ワクチンにより干渉を受ける可能性がある
- ・動物の体温に影響を受けやすい（温度感受性弱毒株）
- ・一過性に免疫抑制をおこす可能性がある
- ・病原性の復帰・変異の可能性がある（ワクチン株は厳しい病原性復帰否定試験が義務付けられている）
- ・危険性の高い感染症に不向き（口蹄疫、トリインフルエンザなど）
- ・ワクチン株と野外の強毒株とを区別するマーカーが必要となる場合がある

表2 不活化ワクチンの特徴

利点

- ・優れた液性免疫の誘導
- ・移行抗体の干渉を受けにくい
- ・妊娠期のワクチネーションの安全性が高い
- ・免疫不全症例への安全性が高い
- ・構成成分による干渉が少ない
- ・混合化、併用接種し易い

欠点

- ・細胞性免疫の誘導能が低い
- ・抗原量が多い分、抗原が副反応の原因になりやすい
- ・アジュバントが必要なことが多い
- ・単回の投与では免疫効果が弱い
- ・局所・粘膜免疫の誘導が弱い

【細胞性免疫／液性免疫のバランスによる有効性の違い】

増殖の過程でウイルス血症（菌血症）を起こす病原体に対しては、液性免疫が効果的に働くことが多い。例えば、イヌ・ネコパルボウイルス感染症では、発症を防御する最小有効抗体価が明らかになっており、発症後の受動免疫（血清療法）でも著効を発揮することが知られている。

逆に、抗体は細胞内の病原体を中和することができないので、ヘルペスウイルスやレトロウイルスなど細胞親和性が高いウイルスに対しては、液性免疫の効果は十分ではなく、細胞性免疫も重要となる。

細菌でも、結核菌などの細胞内寄生菌に対しては、やはり細胞性免疫が重要な働きを持つ。逆に、破傷風菌のように、細菌が産生する毒素により症状が引き起こされる疾病では液性免疫が重要である。

注意が必要なのは、「細胞性免疫なら生ワクチン、液性免疫なら不活化ワクチン」と言えるほど単純ではないことである。生ワクチンでも高い抗体価を誘導できるワクチンはたくさんあ

るし、不活化ワクチンでも細胞性免疫を活性化させるワクチンもある。市販されているワクチンがどちらか一方では選択の余地はないが、同じ病原体で、生ワクチンと不活化ワクチンが市販されている場合、両者とも一定以上の効果は確認されているので、その他の要因（特徴）を加味した上で、どちらを使用するか選択していただきたい。

【ワクチン接種ルートによる有効性の違い】

上述した通り、感染症を予防するためには「自然感染による免疫応答のプロセス」を免疫系に記憶させておくことが重要であり、自然の伝播経路と同じ経路にワクチンを接種すると最も効果が高いといえる。

粘膜を通して感染する病原体は非常に多いが、粘膜で働く免疫は「粘膜免疫」と呼ばれ、「全身免疫」から独立して機能している。従って、粘膜感染を防御するには粘膜免疫を活性化しておかなければならない。特に粘膜細胞に感染し、粘膜を傷害することにより病気を起こす病原体に対しては、全身免疫は効果が弱く、粘膜免疫

が有用な働きを示す。

例えばインフルエンザウイルスなどの気道感染症を予防するには、粘膜IgAが重要な働きを持つが、ワクチンを皮下や筋肉内に接種する場合、液性免疫の中心は血清IgGとなり、粘膜免疫の活性化は弱い。そこで、粘膜に接種する「粘膜ワクチン」が注目されている。粘膜ワクチンでは、感染経路の免疫を活性化することにより、効果的な免疫が期待できる。

一方、初期の感染部位が粘膜だとしても、発症するまでに全身感染が必要な病原体では、全身免疫で発症を食い止めることができるので、皮下・筋肉内注射のワクチンでも十分な効果が得られやすい。

なお、粘膜免疫が重要だといっても、皮下・筋肉内注射用のワクチンを経口・経鼻接種してはいけな。不活化ワクチンの場合、粘膜免疫用の特別なアジュバントが必要であり、なんら効果が得られない可能性が高い。生ワクチンの場合、安全性に問題が生じる可能性がある。ネコカリシウイルスの生ワクチン株は、注射では安全だが、漏れたワクチンを舐めたりして口に入ると発症することが知られている。

【ワクチンの接種時期による有効性の違い】

生後間もない幼獣は免疫系が未熟で、完成するまでに数ヶ月を要する。そのため、この時期にワクチンを接種しても、十分な反応が得られない可能性がある。また、この時期は移行抗体が存在し、ワクチンが働かない可能性もある。従って、できるならば、免疫系が完成し移行抗体が切れる生後3～4ヶ月齢以降にワクチンを接種すると、最も効果が得られやすい。

特に生ワクチンでは、生体内で増えることが前提なので、1用量に含まれる病原体の力価(菌量)が少なく、移行抗体によって容易に中和されやすい。その結果、中和された抗原は免疫を

刺激できるほどの量ではないため、有効な免疫を成立させることができない。

しかし、移行抗体のレベルが低下し、自己の免疫が働き始める時期は、最も感染を受け易く、感染症が多い時期でもあり(immunity gapとも呼ばれる)、この時期を乗り切るためのワクチン接種が必要なことは確かだ。例えば、仔イヌで重篤な感染症を起こすイヌパルボウイルスやジステンパーウイルスでは、ワクチンに含まれるウイルス力価を高くしたり、移行抗体の影響を受けにくいウイルス株を使用したりして、生後4～6週で接種を開始できる製品も市販されている。このような市販のワクチンでは、それぞれの用法に記載された接種時期における有効性と安全性を確認しているので、この時期に接種することができる。

別の方法として、移行抗体によるワクチンの無効化を防ぐためには、先に抗体価を測定できれば確実だが、一般には難しい。そこで、平均的に移行抗体が切れる時期を挟んで、複数回のワクチン接種をおこなうこともある。

また、immunity gapの時期を最小限にするために、高い移行抗体を賦与しておくことは重要であり、そのための母親へのワクチネーションも意義が高い。

【接種方法による影響

ーワクチン株による干渉ー】

ウイルスに感染するとインターフェロン α / β 等が産生され、ウイルス感染に対する非特異的な防御反応が誘導されるが、それは、(強弱はともかく)生ワクチンによっても起きていると考えられる。従って、複数種類の生(ウイルス)ワクチンを同時期に接種すると、干渉によりワクチン株の増殖が抑制され、免疫効果が減弱する可能性がある。

ただし、混合ワクチンとして市販されているものは、混合した状態で各フラクションに対す

る有効性が確認されており、問題はない。

【宿主の要因による影響】

免疫力低下

一般状態・栄養状態の悪い個体、基礎疾患を抱えた個体、また老齢の個体等では、免疫力が低下している可能性があり、ワクチン接種に対してうまく反応しないことがある。もちろん免疫疾患、免疫不全の個体でも同様である。

逆に、免疫不全状態の個体に生ワクチンを接種することは、多くの製剤では安全性が担保されていないので、接種を避けるべきである。

発熱

生ワクチン株は、弱毒化する際に低温(30℃前後のことが多い)で長期間継代培養されていることがあり(温度感受性弱毒株)、37℃付近でも増殖が弱い、さらに39~40℃近くなれば増殖することができなくなる。従って、発熱している個体に生ワクチンを接種しても、効果が得られない場合がある。

感染症

他の病原体による感染症に罹っている個体、特に免疫を抑制するウイルス(例えばイヌパルボウイルスやジステンパーウイルス等)に感染している個体では、免疫学的に異常な状態にあることから、十分なワクチンの効果が得られない場合がある。

このような免疫学的異常は、急性期から回復後も続くことが知られており、ヒトの例では、麻疹ウイルス(はしか)に感染してから、全ての免疫系が正常に戻るまで6週間ほどかかるといわれている。

治療薬

免疫抑制剤による治療を受けている場合、免疫力低下によりワクチンに対する反応が弱まる可能性がある。ただし、不活化ワクチンを使用する際に、アレルギーを防ぐ目的で、ステロイド製剤を単回投与する程度では、効果への影響は

考えなくてもよい。

抗生物質による治療を受けている個体では、生菌ワクチンの増殖が抑制され、効果が減弱する可能性がある。

インターフェロン α 製剤(β 、 ω 等も同様)の投与を受けている個体では、上述の干渉と同じ原理により、生(ウイルス)ワクチンの効果が減弱する可能性がある。

低~無反応個体

no responderとも呼ばれるワクチンに対して低~無反応の個体は、確かに存在するが、およそ一般状態は正常で免疫不全の兆候は認められず、その原因については明らかになっていない。

【ワクチンの要因による影響】

ワクチンは生物学的製剤であり、基礎試験および臨床試験で有効性が確認された製剤のみが製造を許可され、実際にその規格通りに製造されているか、国家機関による検定を受け*、合格したものが出荷されている。従って、出荷した時点では、一定の有効性が保証されているといえる。

出荷後に生じる有効性に影響する要因としては、基本的に人為的なミスによるものが考えられ、以下の例が挙げられる。

- ・ワクチンの保管温度は適切であったか？
(高温では品質を維持できないし、凍結によっても急速な失活を起こすものがある。)
- ・直射日光に当たらなかったか？(直射日光には紫外線が含まれており、生ワクチンの不活化や、不活化ワクチンの蛋白変性が促進される。)
- ・凍結乾燥のワクチンを調製する際、適切な溶解液の適切な容量で溶解されたか？
- ・有効期限内に使用されたか？
- ・適切な投与経路で接種されたか？

- ・接種量は適切であったか？ 打ち漏らしはなかったか？
- ・接種間隔は適切であったか？

(*国が認めた製造方法を遵守して製造すれば、国家検定が省略される制度(シードロットシステム)が導入されつつある。)

【病原体の要因による影響】

ワクチネーションは成功したのにも拘わらず、病原体側の要因により、感染・発症してしまう場合もある。

免疫交差性の低い株による感染

病原体には抗原性のバリエーションが狭いものと広いものがある。ワクチン株に対して免疫交差性が低い野外株が流行していれば、それらを防御することができず、発症することがある。ネコカリシウイルスは抗原性のバリエーションが広く、ワクチン株に対して中和交差性が低い野外株も多く存在する。このような株に対しては、細胞性免疫も働くので一概に無効とは言えないが、暴露を受ければ発症する可能性がある。そこで、なるべく広範囲の野外株に対応できるよう、複数のウイルス株が含まれているワクチン(多価ワクチン)が市販されている。

変異株の出現

病原体の突然変異により、ワクチン免疫に対して抵抗性を持つ変異株が出現することがある。特に遺伝子の変異率が高いRNAウイルスではその可能性が高く、インフルエンザウイルスはその代表例で、トリインフルエンザウイルスH5N1の流行国の一部ではワクチンが使用されているが、既にワクチン抵抗性変異株の出現が確認されている。また、ヒトのAIDSの原因であるHIVでは、抵抗性の獲得速度が速すぎるために、ワクチンの開発さえままならない。

イヌ・ネコパルボウイルスやジステンパーウイルスでは、変異株の流行が確認されている。ただしこれらは、ワクチン抵抗性変異株とは考

えられておらず、おそらく宿主の感染免疫から逃れるために変異してきたものと考えられる。抗原性に多少の違いがあるが、適正なワクチネーションが施されていれば、発症を防ぐことが可能である。

ワクチンによる感染防御能を(量的に)超えた曝露を受けた

ワクチンによる獲得免疫が準備されていれば(一次免疫応答)、次に自然感染を受けた時の免疫の反応は早く、量的にも大きい(二次免疫応答)。しかし、病原体の濃厚な暴露を受け、感染した場合、ウイルスの増殖速度が免疫細胞の増殖速度を上回り、ウイルスを制御することができなくなって、発症する可能性がある。

【免疫の持続期間の差】

大学生等における麻疹(はしか)の流行が問題となっている。これは、この世代のワクチン接種率が低いことが主な原因だが、発症者はワクチン未接種者のみではない。麻疹、風疹などは「一度か罹れば二度と罹らない」といわれ、ワクチンについても終生免疫が可能と思われていたが、ワクチン接種者間でも流行する事例が知られるようになり、「そうではない」と認識されるようになった。以前は、自然の流行があり、ワクチン接種者も曝露を受けるたびに免疫刺激が加わっていたが、流行がほとんど無くなってしまったために、発症を防御できる程度の免疫が維持できなくなってしまったためと考えられている。

長期間にわたり再曝露を受けないと、やはり免疫記憶細胞も減少し、急速な免疫応答ができなくなるのである。動物用ワクチンの追加接種の必要性は、ワクチンによって異なるが、基本的に、感染・発症防御に必要な免疫をより長く維持するためには、抗原刺激を繰り返すほうがよい。

ワクチネーション後の免疫の持続期間は病原

体、ワクチンの種類、ワクチンメーカーによって異なる。例えば、イヌのレプトスピラワクチンのように半年間隔で追加接種が必要な病原体もあれば、イヌパルボウイルスやジステンパーウイルスのように3年間の免疫持続が確認されている製剤(国内は未)もある。一般論として、生ワクチンの方が不活化ワクチンよりも免疫の持続期間が長いと考えられているが、ワクチンメーカーでは、免疫の持続期間を確認する試験は時間とコストの負担が大きいため、数年にわたる長期間の観察が行われることはほとんど無く、製品に設定されている追加接種までの期間は同程度の場合が多い。追加接種が推奨されている時期を超えると、効果が急速に消失するわけではないが、その後はどの程度まで有効性を維持できるのか? 明確でないことが多い。

ワクチネーションによる免疫が持続する期間は、基本的に、ワクチネーション時に獲得した免疫の質と量に依存するので、これもまた、個体によって差がある。従って、過去にワクチネーション歴があったとしても、時間が経過し、追加接種もされていない場合、感染・発症の可能性が高まり、その程度は個体によって差がある。

【ワクチンブレイクではない?】

ワクチンによる免疫が成立するまでには、必要回数のワクチンが接種された後、更に2週間程度は必要である。これ以前に病原体の暴露を受けてしまった場合、感染・発症の可能性がある。このようなケースは、特にimmunity gapの時期に頻発する。

例えば、イヌジステンパーウイルスのワクチン接種後まもなくジステンパー症状を発症した症例から、病原体を分離して遺伝子を解析してみると、やはり野外株が検出される。多くの場合、潜伏期を考慮すると、ワクチン接種時に既に野外株に感染していたと思われるケースが多い。

また、呼吸器症状や下痢など、臨床症状が類似した感染症は多い。ワクチンが効かなかったのではなく、他の病原体による症状の可能性も考慮する必要がある。

【集団免疫における有効性の評価】

本稿の表題のとおり、ワクチネーションの効果に影響する要因を思い付くだけ並べてみた。しかし、ワクチンに対する個体の反応には基本的に個体差があり、例えば、健康なSPF動物を用いた室内実験で、なるべく条件を合わせて試験をしても、抗体価や感染防御能に違い(ばらつき)が生じる。

本稿では「個体免疫と集団免疫」については特に触れなかったが、特に産業動物においては集団免疫が重要であり、個体の評価よりも、集団中の「免疫を持つ動物の割合」の方が重要である。ワクチネーション後の抗体価は、評価が容易で、有効性の指標の一つとして重要ではあるが、個体ごとの抗体価を受験偏差値の如く高い低いと評価することは、大して意義がない。

【おわりに】

HIVでは、ウイルスの発見から既に20年以上が経過し、大学・製薬会社の多くの研究者が巨額の研究費を投じてワクチンの開発を進めてきたが、未だに有効なワクチンが開発できていない。他にも、現在でも制御されていない感染症は少なくないが、そのほとんどは、昔のように「病原体を培養して>ホルマリンで不活化して>接種して>中和抗体価が上がって>防御できる」という単純な戦略では効果が得られない病原体によるものである。

こういった感染症では、防御に必要な免疫システムも単純ではなく、今後は、有効性の判断が難しいワクチンが増えていくと考えられる。我々ワクチンメーカーとしても、なるべく明確な評価ができるよう、努力が必要である。

【引用文献】

1. 林 智人. 2007. ～知っておきたい子牛の免疫防御～免疫防御チームのメンバー紹介とプレーシステム. 日本家畜臨床感染症研究会誌 2(3): 1-6.
2. 大塚浩通. 2007. ～知っておきたい子牛の免疫防御～免疫防御チーム完成までにチームプレーを邪魔する要因について. 日本家畜臨床感染症研究会誌 2(3): 7-15.
3. 安部 良. 2007. ワクチンと免疫. 感染日本家畜臨床感染症研究会誌 2(2): 1-5.
4. 窪田宜之. 2007. 動物用ワクチン開発からみた牛用ワクチンの現状. 日本家畜臨床感染症研究会誌 2(2): 7-15.
5. 林 智人. 2007. 免疫学における新知見と大動物臨床への橋渡し(1) = 免疫システムと基礎用語 =. 日本家畜臨床感染症研究会誌 2(1): 1-7.

**Basic and clinical understandings of vaccine immunity
-Factors influencing vaccine efficacy-**

Kenji Motokawa

The Kitasato Institute Research Center for Biologicals
(6-111 Arai, Kitamoto, Saitama 364-0026, Japan)