

佐劑可扭轉疫苗之 命運

朱純燕

屏科大 動物疫苗所



前言

- ◆ 佐劑(adjuvant):源自拉丁文adjuvare，原指協助的意思。
- ◆ 自1920年代以來，佐劑已經被廣用在疫苗效力的增強上；但迄今人類對佐劑的作用方式仍然所知有限。



前言

- ◆ 目前所知的佐劑種類雖多，但真正被廣泛使用的也只有少數幾種。
- ◆ 鋁膠(alum)：用於人與動物用疫苗。
- ◆ 油質佐劑：廣用於家禽與豬牛疫苗。
- ◆ 佛氏完全佐劑(Freund' s complete adjuvant, FCA)：廣用於兔子與老鼠等試驗動物。

前言

- ◆ 隨著生物科技的突飛猛進，安全性較高的次單位疫苗(Subunit vaccine)已成為發展目標。
- ◆ 這類新疫苗的抗原性不夠強，極需配合**新一代佐劑**的研發，以提升次單位疫苗的效力。

佐劑的分類

- ◆ 依照佐劑的**作用方式**(modes of action)分類
- ◆ 依照佐劑的**物理性狀**分類

I. 免疫調節作用(Immunomodulation)

- ◆ 研究人員早在1920年就發現，如在疫苗中添加卵磷脂(lecithin)或皂素(saponin)將可提高血中Ab力價。
- ◆ 鋁膠能提高IL-4、IL-5、IL-6與IL-10的效能，誘發Th2的增生與協助B細胞之產生抗體。

II. 抗原呈獻作用(Presentation)

- ◆ 使抗原的立體結構(Conformational epitopes)能有效的長久保持原樣。
- ◆ 使與Ag立體結構有關的Ab(例如中和抗體)的產量增加，並提高Ab與Ag的親和力，與延長Ag能誘發免疫反應的有效期。

III. 誘使CTL對抗原發生免疫反應

- ◆ 通常Ag先在APC內被切成九個氨基酸長度左右的peptide，並與MHCI分子結合，然後在APC表面呈現MHC-I-peptide，如此才能被具特定接受器的CTL所接合，促使CTL分泌細胞毒素(cytotoxin)與與穿孔素(perforin)以殺死感染細胞。
- ◆ **有效的佐劑**必須能夠協助促成抗原peptide與MHC-I分子的接合與持久維持不變。

IV. 協助將抗原交給免疫細胞 (Targeting)

- ◆ 通常在沒有佐劑的協助時，疫苗抗原會被注射動物的血清蛋白分解酶(protease)破壞，或被肝的巨噬細胞(kupffer's cell)所吸附與清除。
- ◆ 微粒型佐劑(例如鋁膠或油質乳劑)便能與抗原相互作用以形成多分子聚合體，以誘引巨噬細胞去吞入抗原。
- ◆ 帶有醣分子的佐劑(例如皂素saponin)結合，促進巨噬細胞的吞入抗原與呈現抗原。

V.形成抗原的堆積(Depot generation)

- ◆ 鋁膠與油包水乳劑能夠形成短期的抗原堆積作用。
- ◆ 含鋁膠的疫苗注射後會令抗原陷在注射部位一段短時間，所以抗原不致立刻進入血流並被肝臟移走。

依照佐劑的**物理性狀**分類

- ◆ 常用的佐劑可粗略區分為**微粒型** (particulate) 與**非微粒型** (non-particulate) 兩大類
- ◆ 微粒型佐劑: 抗原必須能併入佐劑的微粒或至少能和微粒相連接，才能發揮佐劑之功能。

1. 鋁膠(Alum, aluminum salts)

- ◆ 這類佐劑是指氫氧化鋁(aluminum hydroxide)或磷酸鋁(aluminum phosphate)的一種不溶性膠狀沉澱物
- ◆ 組成顆粒約為100-1000 nm (0.1~1.0微米)
- ◆ 依靠靜電相互作用、免疫抗原得以與鋁膠微粒相結合，並在注射部位形成短期堆積，再逐漸釋放抗原，以發揮免疫提升效力。

鋁膠的功能

- ◆ 一般鋁膠在促進細胞媒介性免疫上效力不彰。
- ◆ 目前大多數的動物疫苗都用鋁膠做佐劑。
- ◆ 有時併用其他佐劑以進一步提升免疫力，例如併用界面活性劑、水包油乳劑或皂劑。

2. 油性乳劑(Oil emulsion)

- ◆ FIA是礦物油(mineral oil)與乳化劑單油酸甘露醇(mannitol monooleate)的混合物
- ◆ FCA則為FIA另加結核菌的細胞壁(Mycobacterium tuberculosis cell wall)
- ◆ 目前因FCA與FIA所引起的組織反應太強烈，所以獸醫疫苗上不能使用。

(1)油包水乳劑(water-in-oil,W/O)

- ◆ 以連續的油相去包住微細的水滴，並用界面活性劑去穩定乳劑。
- ◆ 常用礦物油、魚油(Squalene或Squalane)或植物油與乳化劑ARLACEL A或Montanide 80。
- ◆ 本品之缺點是粘度高。抗原可附著在水滴中，水相可佔總體積25~50%，水相的比例越大時，粘度便越大。

(2)水包油乳劑(oil-in-water, O/W)

- ◆ 以連續的水相去包住微小的油滴。
- ◆ 使用界面活性劑Tween 80與或Span 85去穩定乳劑。
- ◆ 優點:粘度低，容易注射，安全性也比W/O高。
- ◆ 缺點:有效期較短。

(3)水包油包水多相乳劑(water-in-oil-in-water, W/O/W)

- ◆ 以連續的水相去包住少數的W/O乳劑，以造成雙重乳劑的效力。
- ◆ 粘度低與FIA的效力相近似。
- ◆ 缺點是不容易製造。

3.免疫效力促進複合體(Immune stimulating complex, ISCOM)

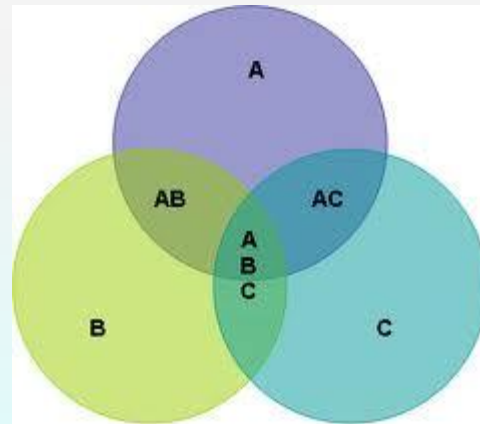
- ◆ 由皂素(saponin)、膽固醇(cholesterol)與磷脂(phospholipid)相互作用形成的一種籠狀結構物
- ◆ 約40 nm(0.04微米)大小，當免疫抗原分子被鑲入ISCOM之後，極具免疫提升效力。
- ◆ 因ISCOM的效力高，所需的皂素添加量很少，所以毒性很低。
- ◆ ISCOM可強力誘發Th1與Th2，並可協助抗原的呈獻，與協助抗原接近免疫細胞，與誘發CTL。

4. 脂質體(Liposome)

- ◆ 由膽固醇與磷脂或卵脂(lecithin)所形成的雙層或多層脂肪膜構成的球形脂肪泡，約為20-300 nm(0.2~3微米)大小。
- ◆ 脂質體有良好的CTL誘發效力，也可以呈獻抗原，與將抗原交付免疫細胞。
- ◆ 安全性高，而且不論親脂性或親水性的免疫調節劑均可鑲入脂質體中。
- ◆ 缺點是脂質體不易製造，抗原也不易併入。

非微粒型佐劑

- ◆ 這類佐劑本身均具有免疫調節作用，但如欲發揮最大效益，大都需要與一種微粒型佐劑併用。



1. 皂素(Saponins)

- ◆ 是由皂質樹(*Quillaja saponaria*)樹皮抽取的混合物
- ◆ 如經部分純化所得產品便叫做**Quil A**
- ◆ 再進一步用HPLC純化的產品有QS21、QS7、QH703等多種。



2. 親脂性胺(Lipophilic amines)

- ◆ 本類佐劑是**合成性化學物品**，原用於抗癌用，可促進IFN- γ 與IL-1之產生。
- ◆ **DDA**(dimethyl-dioctadecyl ammonium bromide)與 **Avidine**[N, N-dioctadecyl-N', N', -bis(2-hydroxyethyl) propan - ediamine]是最常用，皆能引起體液性與細胞媒介性免疫反應。
- ◆ 水溶性低，易呈懸浮液，且不穩定，易沈澱，所以常需與油質佐劑或 Liposome併用。

3.細胞激素(cytokines)

- ◆ 是一種醣蛋白質(glycoprotein)，分子量約為20 KD。
- ◆ 缺點：價錢極貴，只能用於同一類動物，穩定性不佳。

4. DEAE dextran

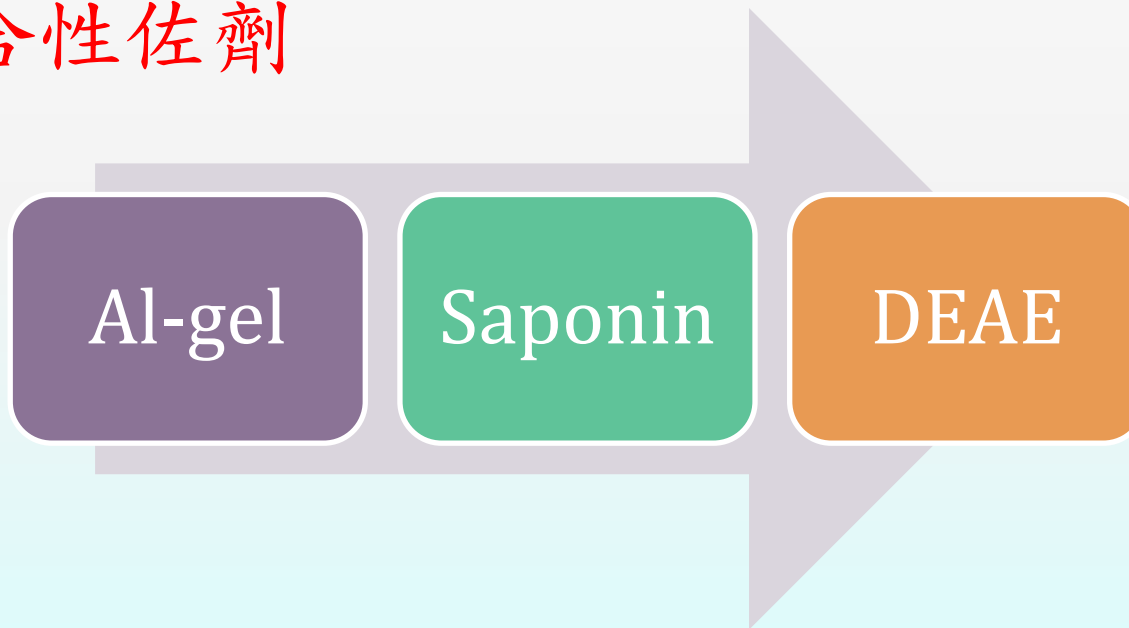
- ◆ diethylaminoethyl dextran
- ◆ 本類佐劑的作用方式並不清楚
- ◆ 係大分子多醣體(polysaccharides)
- ◆ 可併用W/O。

5. 細菌毒素

- ◆ 霍亂毒素(cholera toxin, CT)
- ◆ 大腸菌的不耐熱毒素白(LT)
- ◆ 均是有效的粘膜免疫性佐劑(mucosal immunity adjuvant)。

6.其他

- ◆ 例如維他命E與硒(selenium)也曾被加入F1A或油質佐劑中，以提高抗體力價。
- ◆ 複合性佐劑



**THANK
YOU!**

