

NPC-SE36 マラリアワクチン

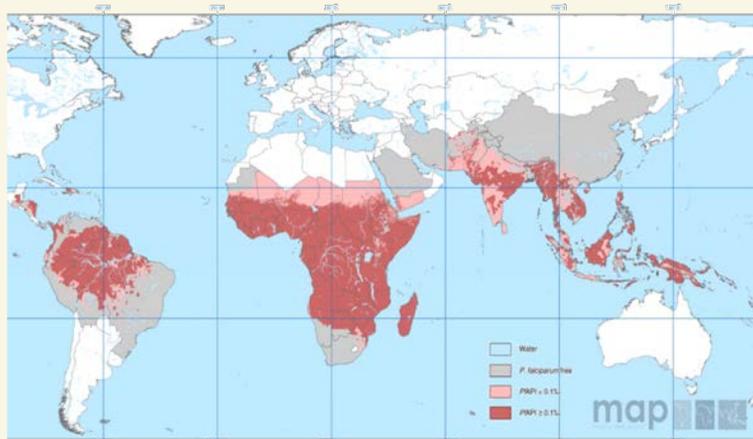
ーライセンス化をめざした臨床開発ー

大阪大学 微生物病研究所 堀井俊宏

ハマダラカによって媒介される熱帯熱マラリアはアフリカ諸国を中心に年間で2億人の感染者と44万人の犠牲者を出している。多くは5歳以下の児童である。また、同地域の多くの妊産婦が妊娠マラリアの危険にさらされており、年間に20万人の胎児が犠牲となっていると言われている。さらに、健康被害のみならずアフリカ諸国の経済及び発展を大きく妨げている。



病院で重症マラリアの幼児を抱くウガンダの母親



世界の熱帯熱マラリア流行地域

全世界のマラリアによる犠牲者数 (1980 - 2016)

1980-2010

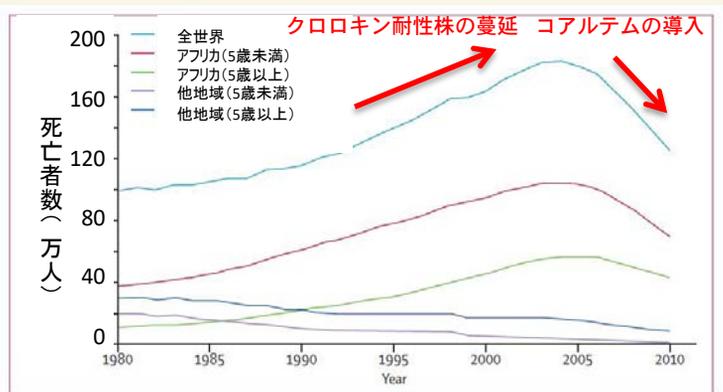
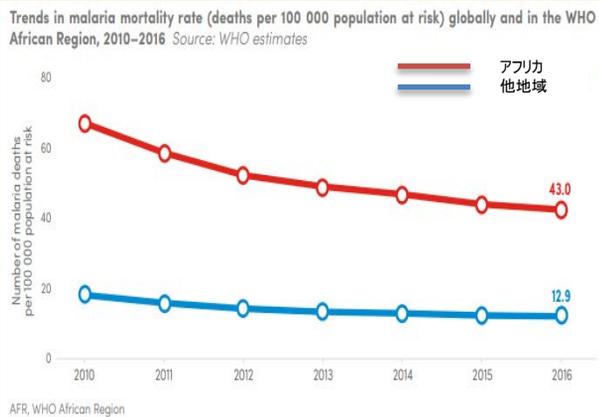


Figure 2: Trends in global malaria deaths by age and geographical region, 1980 to 2010

Murray et al., Lancet 2012; 379: 413-31

2010-2016



AFR, WHO African Region

WHO World Malaria Report 2018

マラリアワクチンの必要性

2013年以降犠牲者の減少は鈍化し、コアルテムなどによる効果の限界が見えてきた。この鈍化は耐性株の出現によるものではなく、様々な理由により薬や蚊帳が患者の手に届かず、また、薬や蚊帳は効果の持続時間が極めて短い。そのためこれらの対策には限界がある。効果が持続するワクチンが重要な対策手段である。

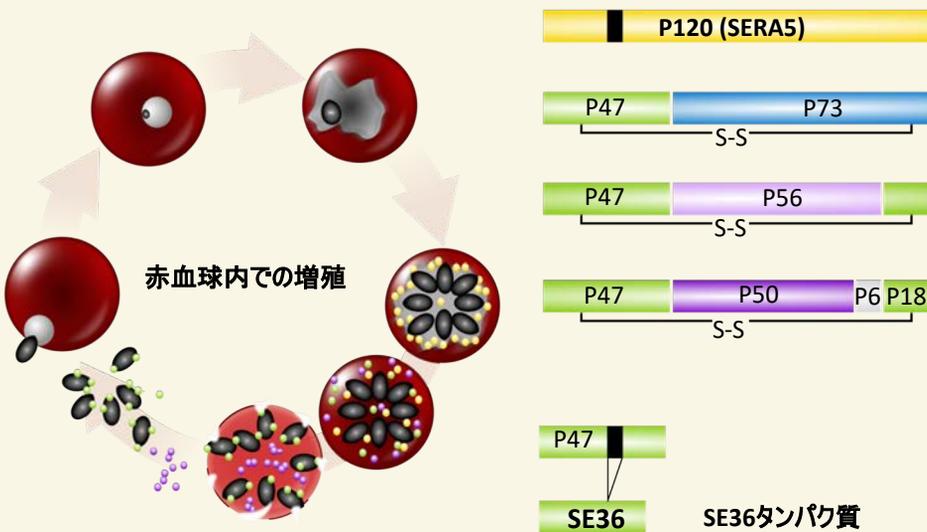
熱帯熱マalaria NPC-SE36 マラリアワクチン

(BK-SE36より改称)

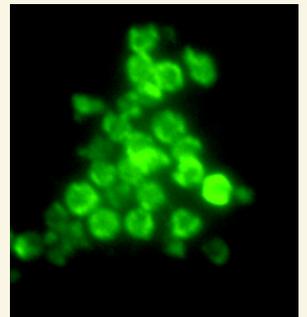
NPC-SE36マラリアワクチンは、赤血球期のマラリア原虫のSERA5抗原遺伝子を操作し、大腸菌で発現させた組換えSE36タンパク質をワクチン抗原とし、水酸化アルミニウムゲルを添加物とした凍結乾燥製剤である。熱安定性にも優れており、常温で6ヶ月安定である。SE36タンパク質は、マラリア原虫を攻撃する抗体を誘導する。SERA5抗原は感染赤血球の壊裂、免疫攻撃からメロゾイトをカムフラージュする機構など、マラリア原虫にとって不可欠なタンパク質である。

2018年よりBK-SE36 マラリアワクチンは、NPC-SE36 マラリアワクチンへとコードネームを変更した。

SERA5 抗原の発現と構造



Palacpac et al., Vaccine 2011; 29:5837-45

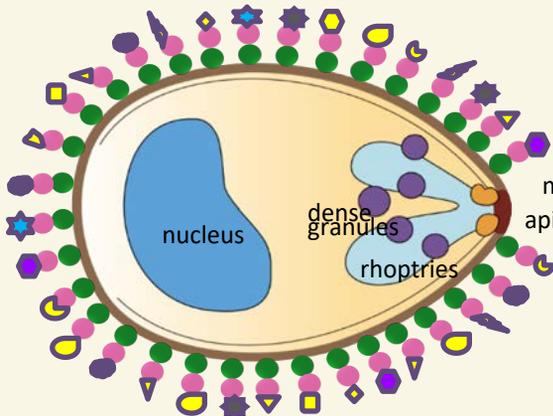


マラリア原虫メロゾイトの蛍光顕微鏡写真

蛍光標識したSE36タンパク質は、メロゾイトの周囲を覆う。

Li et al., Parasitol Int. 2002; 51:343-52.

宿主タンパク質のハイジャックによる熱帯熱マalaria原虫メロゾイトの分子カムフラージュ



メロゾイト表面のSE36タンパク質は宿主の細胞接着分子であるヴァイトロネクチンと結合し、ヴァイトロネクチンは他の多くの宿主タンパク質と結合する。そのためメロゾイトの表面は宿主タンパク質で覆われることとなり、宿主の免疫細胞は非自己とは認識しない。

- SE36 タンパク質
- 宿主ヴァイトロネクチン
- ◀ ★ ◐

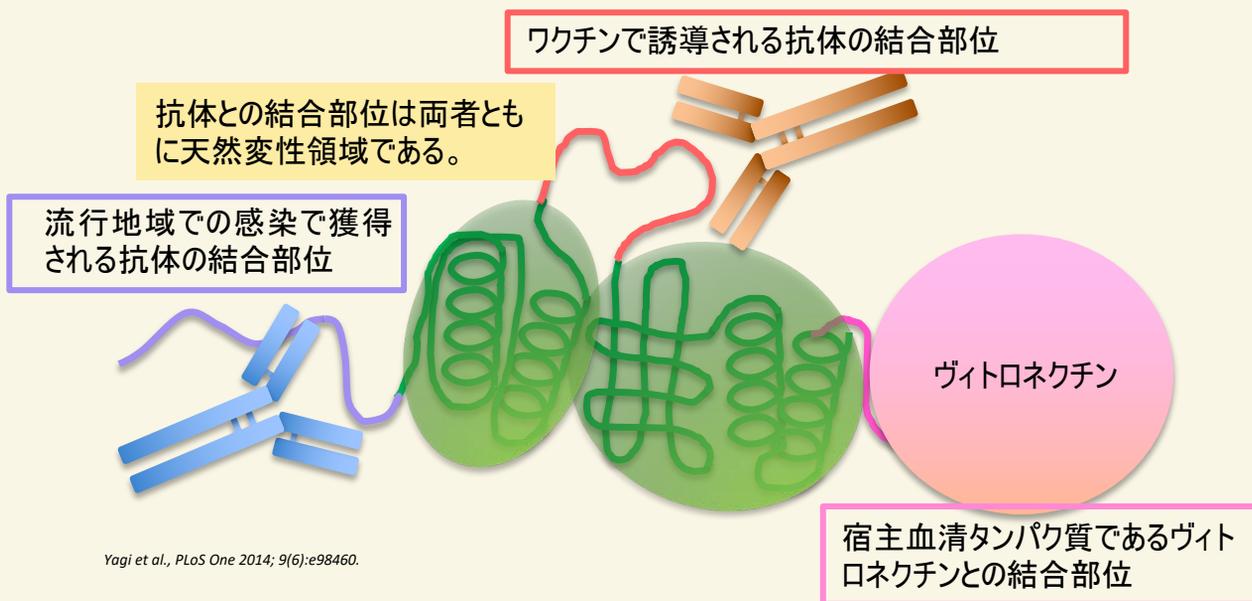
宿主の様々な血清タンパク質

Tougan et al., Sci Rep 2018; 5052

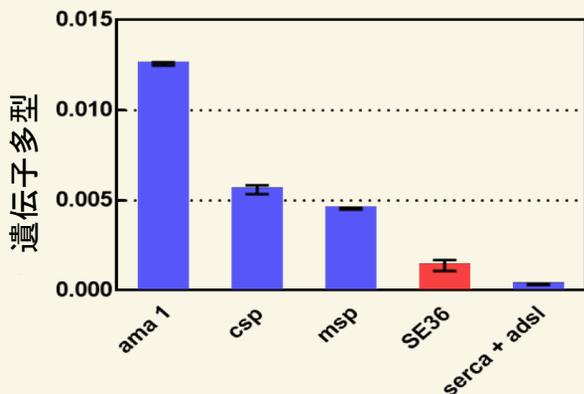
マラリアワクチン抗原としての SE36タンパク質の有利な点

SE36タンパク質の立体構造

SE36タンパク質はSERA5抗原のN-末端領域を大腸菌で発現、精製したものである。分子量36kDaであり、下図はその立体構造を予測したものである。流行地域住民が自然感染で獲得した抗SE36抗体は左の領域に結合するが、NPC-SE36ワクチン接種によって誘導される抗SE36抗体は中央部に結合する。両領域ともにタンパク質化学で話題となっている天然変性領域であり、強固な構造ではなくループ状に浮かんだような状態にある。立体構造を取らないことから、抗原としてのSE36タンパク質は立体構造の再構築を必要とせず、また、熱安定性に優れている。



SE36遺伝子の配列はよく保存されている



一般にマラリアワクチンの開発で最も大きな問題は、抗原遺伝子が高い遺伝子多型を示すことである。流行地域ではワクチン抗原の配列と同一の型は珍しく、他の遺伝子型にはワクチン効果が現れない。一方、SE36遺伝子はそのアミノ酸配列が全世界から採取した熱帯熱マラリア原虫で極めてよく保存されており、効果が広く期待できる。

Tanabe et al., Vaccine 2012; 30:1583-93.
Tanabe et al., Vaccine 2013; 31:1334-9.

全世界から収集した455種の熱帯熱マラリア原虫遺伝子を比較

ウガンダにおけるNPC-SE36マラリアワクチン 臨床試験 (Phase Ib) と被験者の追跡調査

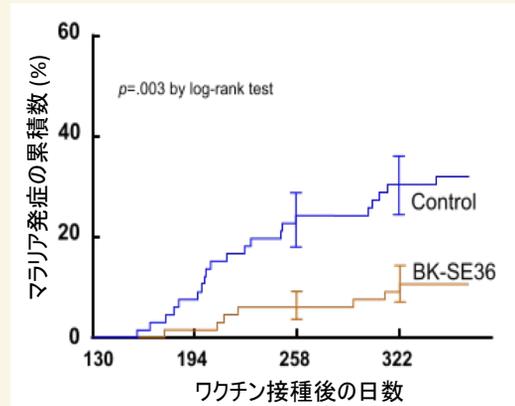


ウガンダ政府当局の承認を得て、国際基準を遵守し臨床試験を2010年から2011年に実施した。21歳以上の男女成人において安全性の確認後、6-20歳の若年者においても安全性を確認した。その後、1年間に亘り、健康状態と血中原虫率を観察した。

NPC-SE36マラリアワクチン

NPC-SE36マラリアワクチンを接種した被験者群(66名)と、マラリアワクチンを接種していない対照群の人びと(66名)について1年間の追跡調査(臨床研究)を行った。その結果、マラリアワクチンを接種した被験者群ではマラリア発症の累積数が対照群に比べて少なく、防御効果は72%であった。

Palacpac et al., PLoS One 2013; 8(5):e64073.



他のマラリアワクチン

最大手の製薬会社であるGSK (グラクソ・スミスクライン)が開発してきた RTS,S/AS01Aワクチン

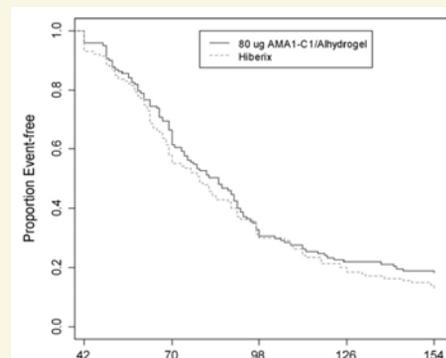
マラリア発症予防効果は
 5-17ヶ月児 = 36.3%
 6-12週児 = 25.9%
 それぞれ第一回ワクチン接種より48ヶ月、及び、38ヶ月の観察結果である。

重症マラリア発症予防効果は
 5-17ヶ月児 = 32.2%
 6-12週児 = 17.3%

薬事承認は降りておらず、現在、4回のワクチン接種による大規模パイロット試験を実施中であり、第III相臨床試験で観察された副作用の検討中である。

アメリカ合衆国(NIAID, NIH)が開発してきたAMA1-C1/Alhydrogelワクチン

2回のワクチン投与後、半年間における防御効果は0%であった。ワクチン開発は中止されたが、臨床研究は継続している。



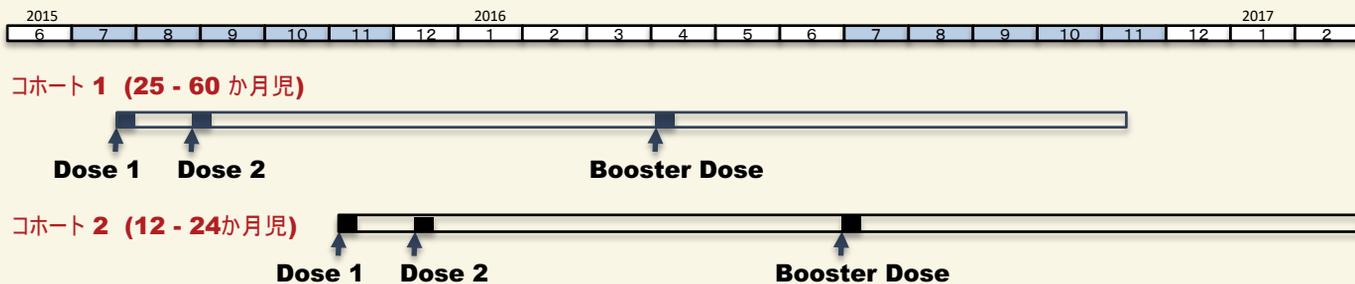
ブルキナファソにおける1-5歳を対象とした NPC-SE36マラリアワクチン臨床試験 (Phase Ib)

WHOが推奨する流行地域におけるワクチン接種対象者は1歳児であることから、1歳児におけるワクチンの安全性試験を実施した。European Vaccine Initiative (ハイデルベルク) 及び、ブルキナファソ国立マラリア研究センターと共同して、NPC-SE36の第Ib相臨床試験 (1-5歳児)を2015年6月に開始し、2017年2月に終了した。その結果、安全性に問題は生じなかった。

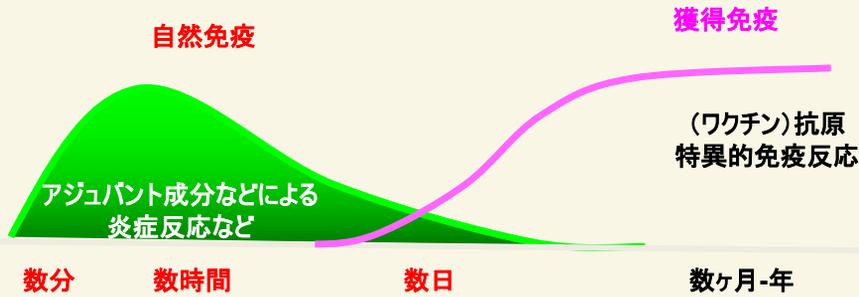


ブルキナファソのバンフォラにおいて、2015年7月にコホート1の第一回接種を実施

治験スケジュール

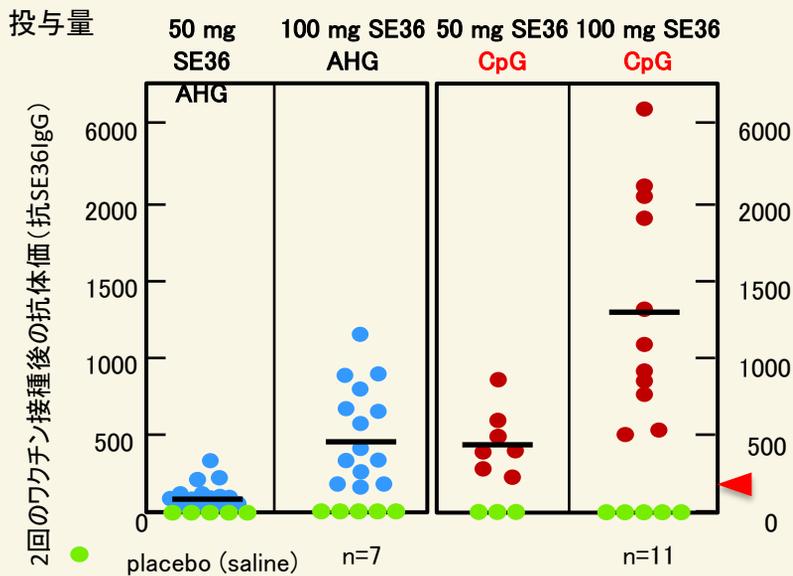


新規アジュバントを加えた NPC-SE36/CpGマラリアワクチンの臨床試験 (Phase Ia)



病原体を排除する免疫には感染経験を経ずに即座に反応する自然免疫と、感染したのちに得られる獲得免疫がある。自然免疫を活性化するシグナルと病原体の抗原を同時に接種することで、強い免疫反応が得られる。

CpG (K3)- ODN は、自然免疫を活性化する新規のアジュバントである。これをNPC-SE36に添加することで免疫応答の増強が期待できる。CpGを加えたNPC-SE36/CpGの前臨床試験実施後、大阪大学医学部附属病院未来医療センターで第Ia相臨床試験を実施し、従前のNPC-SE36に比べて数倍高い抗体価を誘導した。

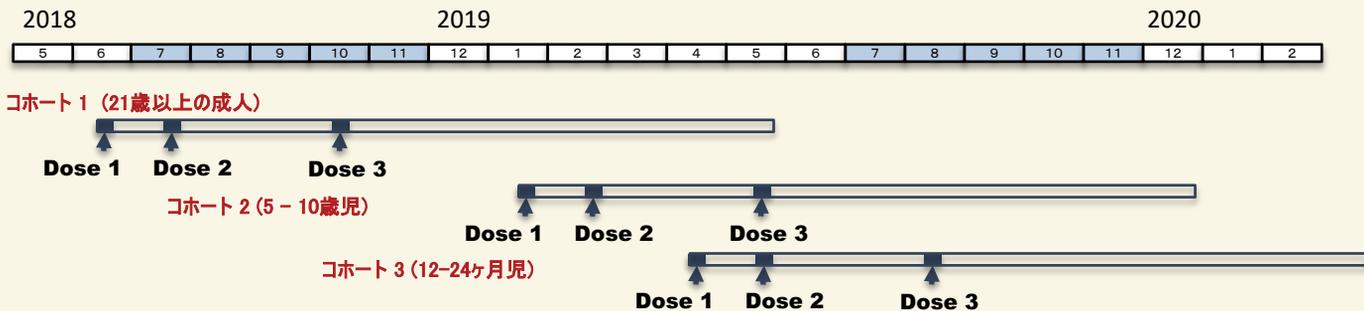


免疫原性データは、日本で実施されたBK-SE36を用いたP1a試験、及び、BK-SE36 / CpGを用いたP1a試験の結果を比較したものである。これらの試験は、BK-SE36を用いたP1b試験およびブルキナファソのBK-SE36 / CpGを用いたP1b試験を実施する前に実施された。

ブルキナファソにおける成人から1歳児を対象とした NPC-SE36/CpGマラリアワクチン臨床試験 (Phase Ib)

自然免疫を刺激するCpGアジュバントを加えたNPC-SE36/CpGワクチンは、マラリア感染歴のない日本人ではその安全性が確認されたが、マラリア感染を繰り返しマラリア免疫を獲得した流行地域住民における安全性を見るため、臨床試験を実施中である。接種年齢を段階的に下げ、21歳以上の成人(コホート1)、5-10歳児(コホート2)、それぞれにおいて特段の副作用が認められなかったため、12-24ヶ月の幼児(コホート3)に接種を開始した(2019年4月、現在) 各コホート; ワクチン群 30名 プラセボ群 15名

治験スケジュール



今後の予定におけるCHMI臨床試験

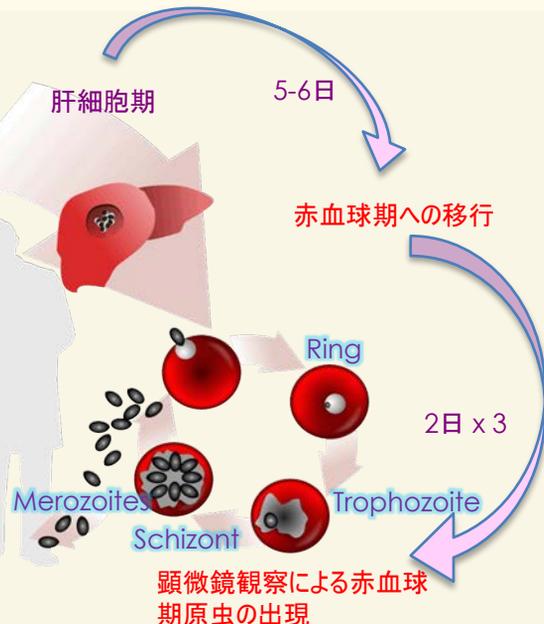
CHMIとは:

培養したマラリア原虫スポロゾイトを被験者の静脈より導入し、確実にマラリア原虫を感染させることでワクチン効果を見る方法である。非流行地域住民にワクチン効果が見られるかを判定できる。

GMP生産したマラリア原虫スポロゾイト(米国Sanaria社)を被験者の静脈より導入する。

1. スポロゾイトの導入後、5-6日で赤血球に感染を始める。2. 赤血球期で3回の増殖(6日間)を行うとその数が1000倍に増え、被験者の血液塗抹を顕微鏡で観察することで検出できる。3. 原虫を検出した段階で被験者は抗マラリア薬の投与を受ける。

ワクチンを接種した後にスポロゾイトの導入を受けると、ワクチンによる増殖阻害効果により、原虫の出現は遅れる。遅れた日数より阻害効果が計算できる。阻害効果が90%を超える場合は赤血球期の原虫は出現せず、防御したとみなせる。



開発実施体制



ほりい としひろ
堀井 俊宏
略歴:

1953年大阪生まれ。1976年大阪大学理学部生物学科卒業。
1991年大阪大学微生物病研究所助教授、1999年同教授を経て、2005年
大阪大学微生物病研究所附属難治感染症対策研究センター長及び国際
感染症研究センター長に就く。2019年定年後、寄附研究部門教授に就任。

