

SE36マラリアワクチンの臨床開発

大阪大学
微生物病研究所
マラリアワクチン開発寄附研究部門
教授 堀井俊宏

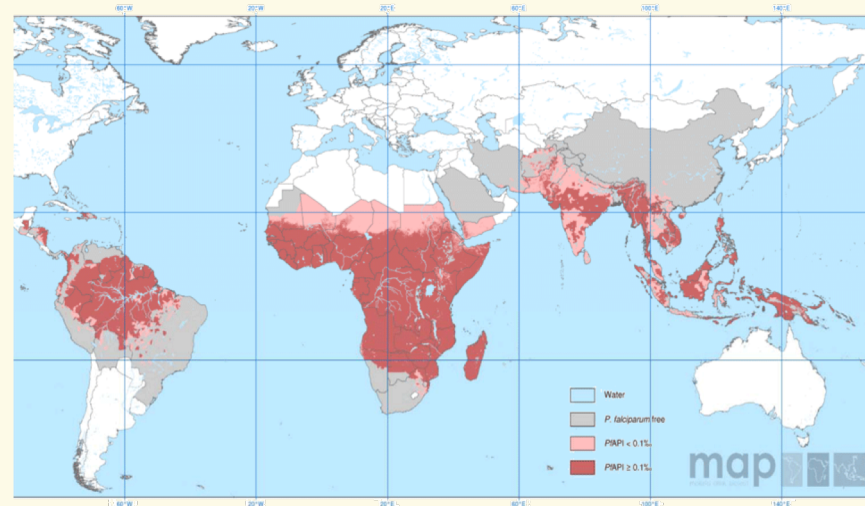
マラリアの流行

ハマダラカによって媒介される熱帯熱マラリアは熱帯・亜熱帯において流行し、サブサハラの
アフリカ諸国を中心に年間で2.5億人の感染者と66万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いる。

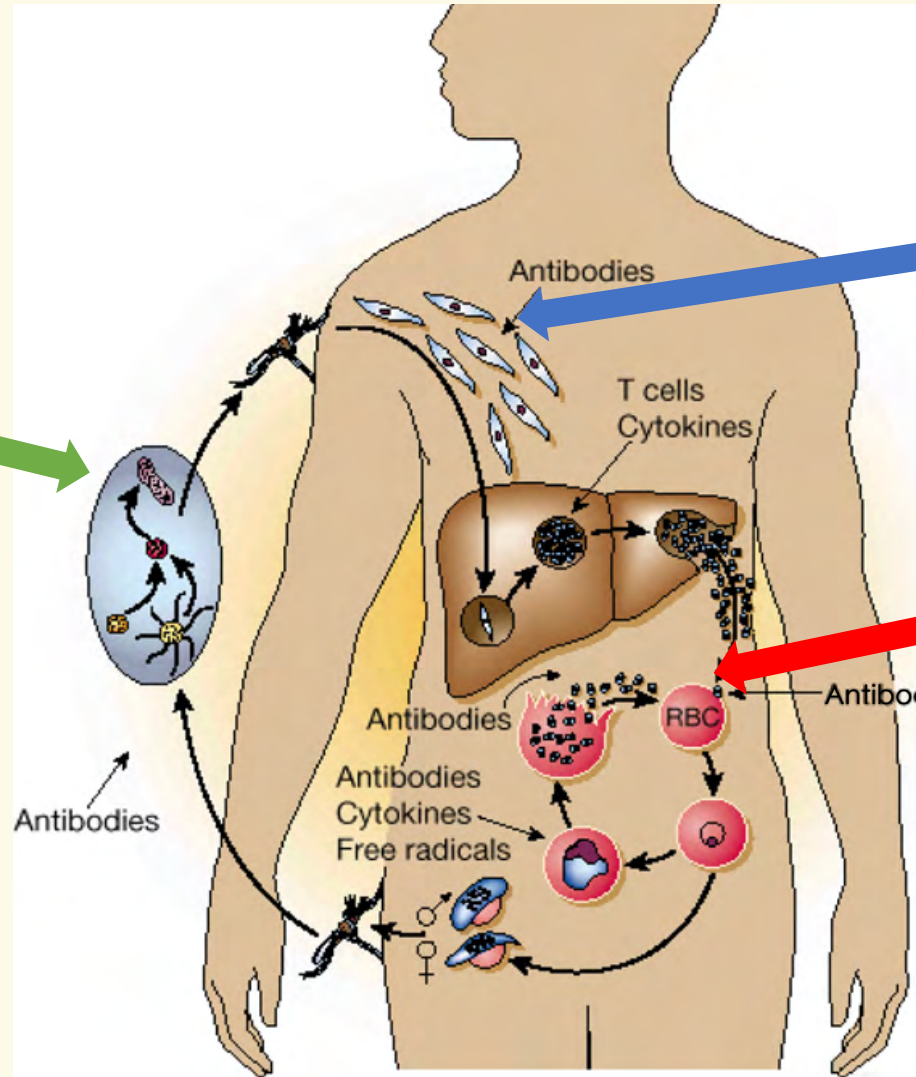
ウガンダのマラリアクリニックを訪れる
幼児のマラリア患者



世界の熱帯熱マラリア流行地域



マラリアワクチンの標的ステージとその特徴



**スポロゾイト期ワクチン
RTS,SとR21(感染阻止)**

蚊から導入されるスポロゾイトはごく微量であるため、ワクチン接種後の自然感染でワクチン効果がブーストされることはない。したがって1-2年ごとにワクチン接種を繰り返す必要がある。

**赤血球期ワクチン
SE36(発症/重症化阻止)**

通常の赤血球期抗原は強い遺伝子多型を示すが、SE36はのちに述べる理由で世界中の原虫でほぼ一定である。また、自然感染によるワクチン免疫の増強効果があり以後の発症を抑制するため、毎年の接種は必要ない。

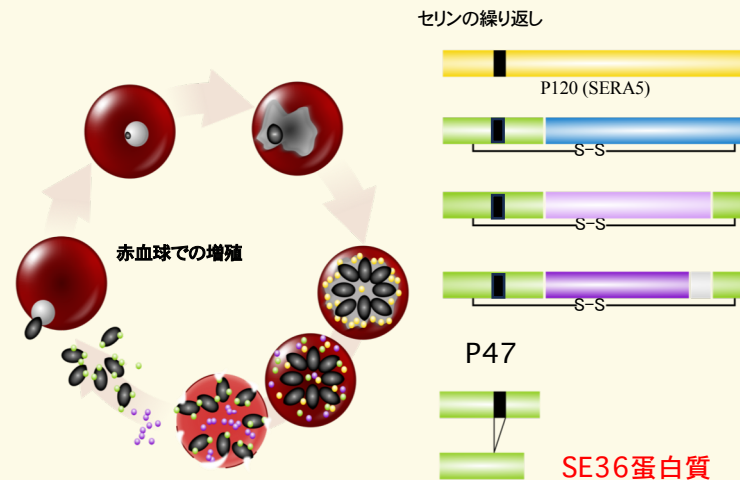
**伝播阻止ワクチン
Pfs25(蚊の中で作用)**

接種者にはメリットがない。臨床試験は実験的には可能であるが流行地での実際の効果は測定できないため、このワクチンには倫理的な問題がある。

SE36マラリアワクチン

赤血球期のマラリア原虫が生産するSERA抗原遺伝子进行操作し、大腸菌によって発現された組換えSE36蛋白質をワクチン抗原とする。

SE36蛋白質は、マラリア原虫を攻撃する抗体を誘導すると考えられている。また、安全な水酸化アルミニウムゲルのみを添加物とした凍結乾燥製剤であり、熱安定性にも優れている。

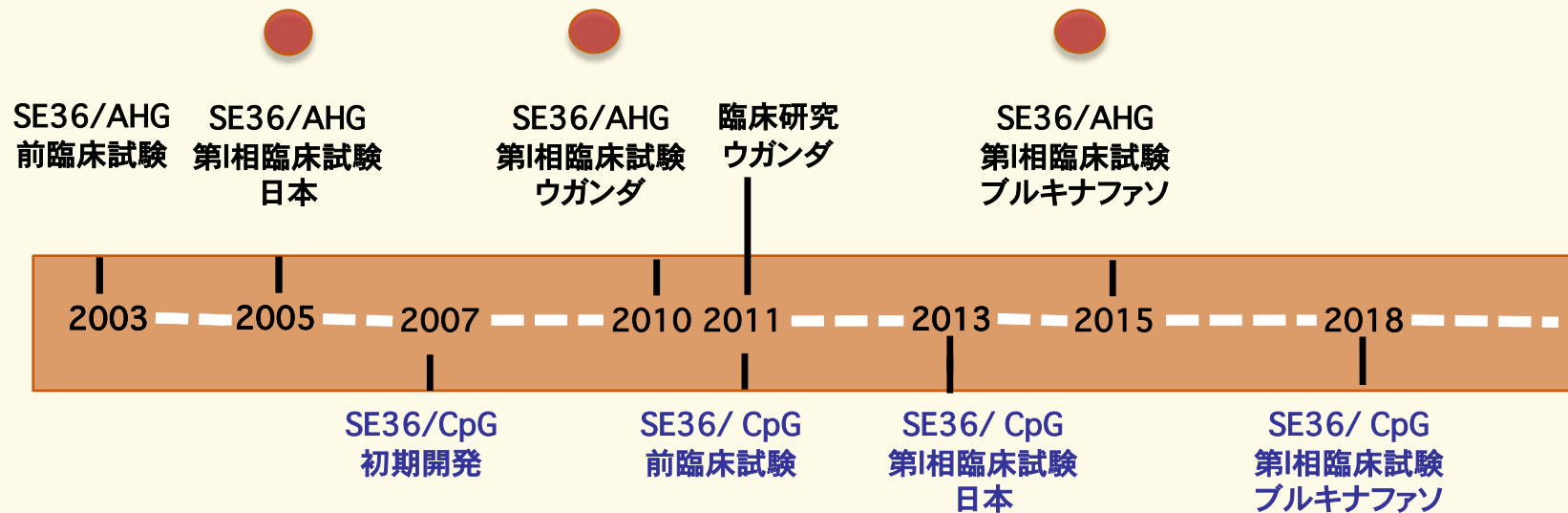


P120 (SERA5) 分子の感染赤血球内における分布変化を色の変化で表している。黄緑色のP47は赤血球に侵入する虫体(メロゾイト)の表面に分布する。SE36はP47を改変したものである。



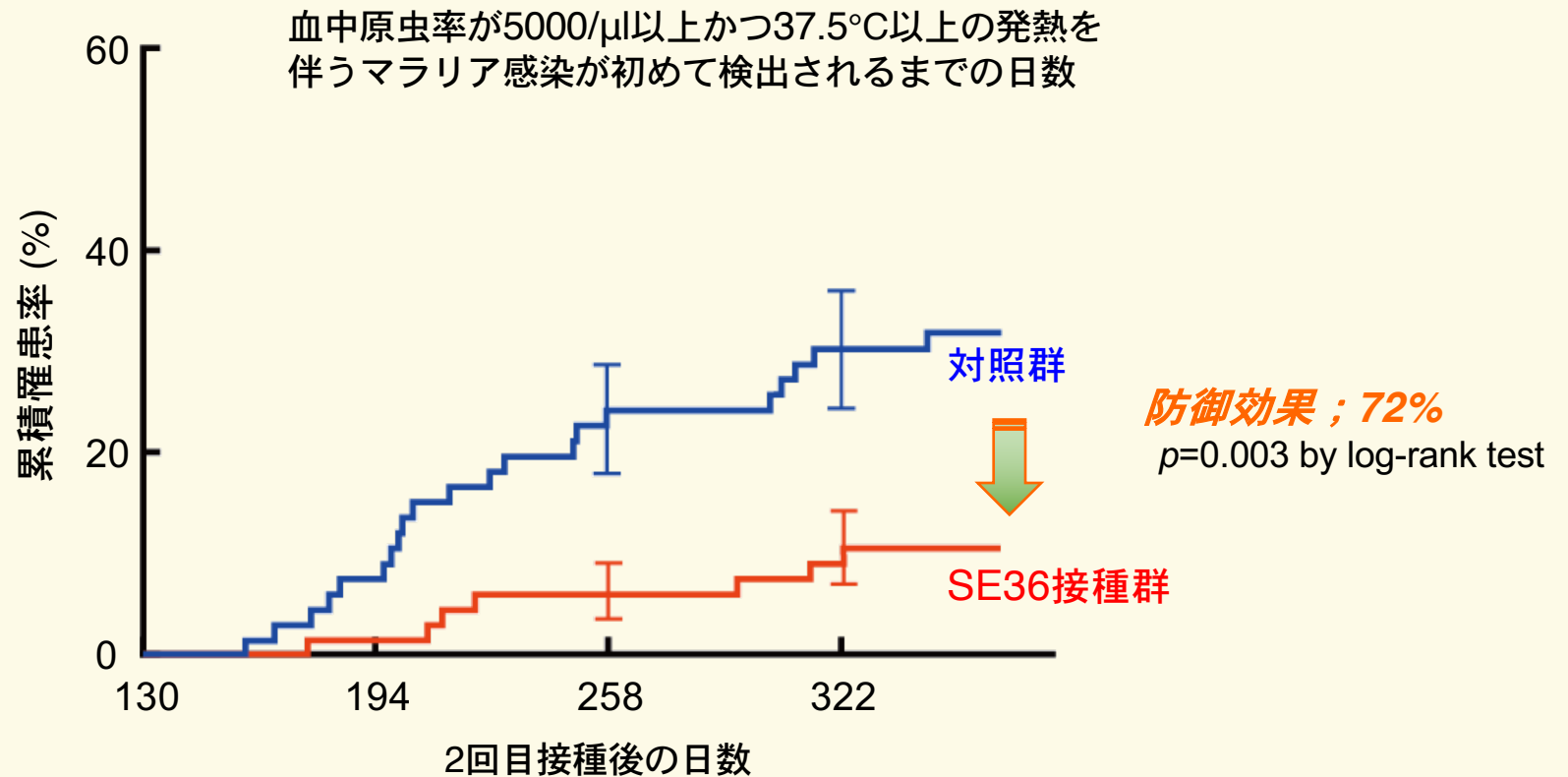
SE36マラリアワクチンの治験製剤
(水酸化アルミニウムゲルにSE36蛋白質を結合させ凍結乾燥したもの)

SE36マラリアワクチン臨床開発の流れ



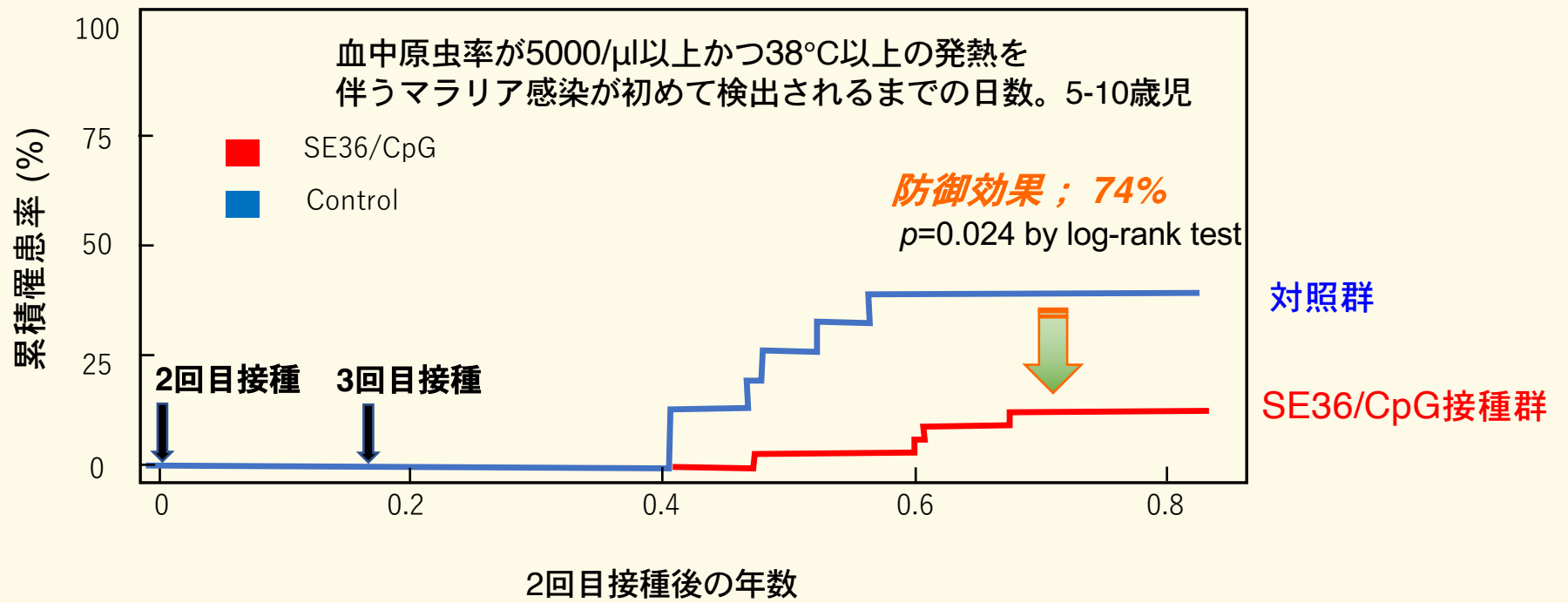
● 臨床試験：実施した全ての臨床試験で問題となる副反応は認められなかった。

SE36/AHGワクチンによるマラリア発症防御効果（ウガンダ）



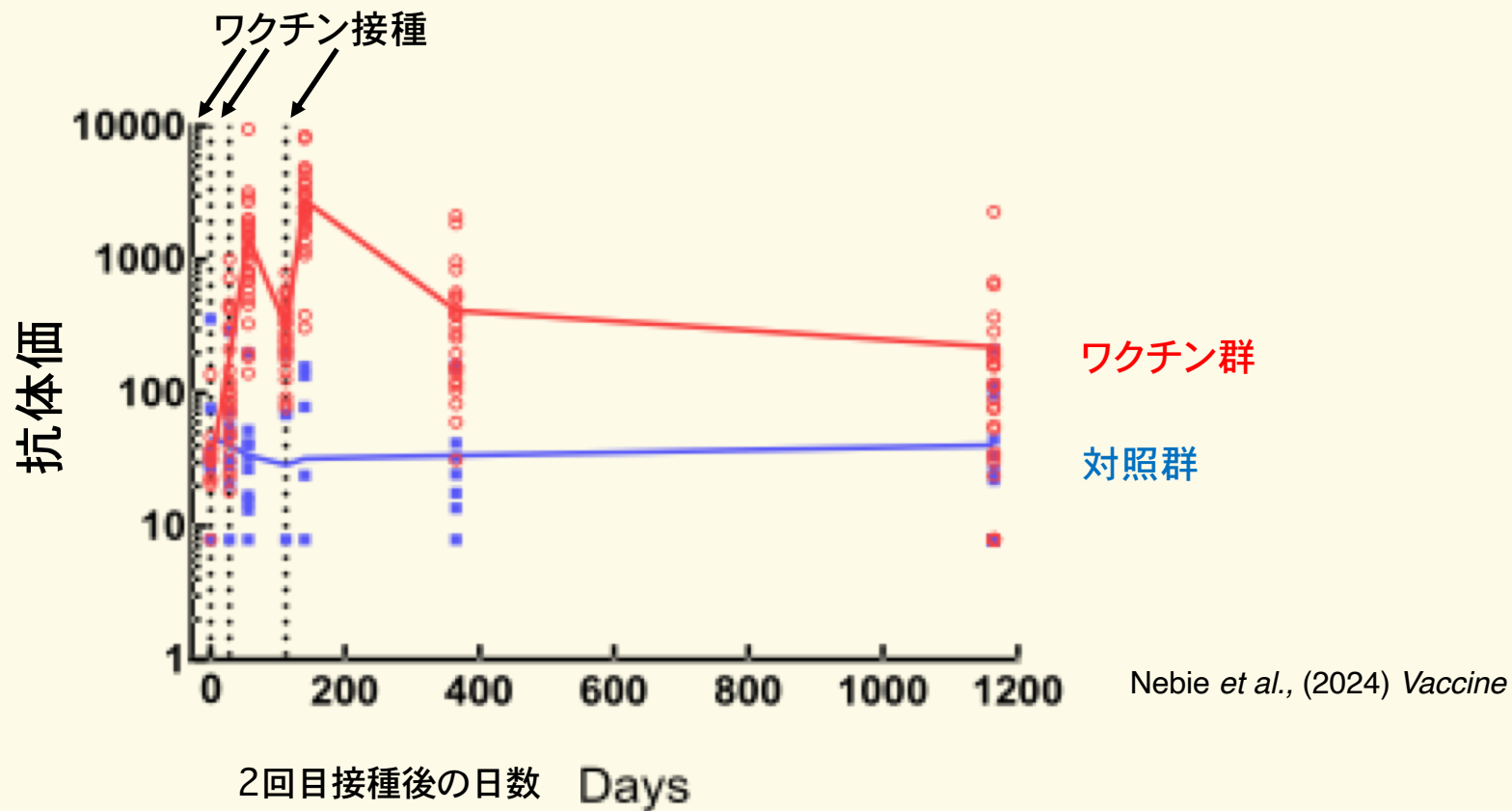
Palacpac et al. (2013) PLOS ONE

SE36/CpGワクチンによるマラリア発症防御効果（ブルキナファソ）



Nebie *et al.*, (2024) *Vaccine*

SE36/CpGマラリアワクチン誘導抗体価は長期間維持される



経済的な理由により、熱帯地域では長期間のワクチン効果持続、及び、自然感染による増強効果が求められる。

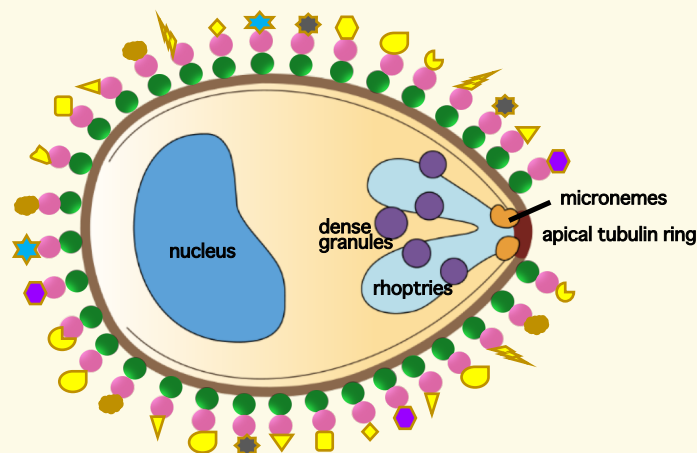
全世界でこれまでに報告されている主要なマラリアワクチン候補の防御効果比較

Vaccine	Vaccine target	Stage	Age	No of subject	Study duration	Vaccine Efficacy (First or Only Episode)				Ref
						0	25	50	75	
BK-SE36/AHG	Blood stage 赤血球期	Ph1b	6-20 Y (2dose)	132	15 M				●	Palacpac et al., 2013
BK-SE36/CpG		Ph1b	5-10 Y	45	10 M				●	Ouédraogo et al., 2023
GMZ2		Ph2	12-60 M	1849	6M	●				Sirima et al., 2016
FMP2.1/AS02 (AMA1)		Ph2	1-6 Y	400	6M	●				Thera et al., 2011
AMA1-C1/Alhydrogel		Ph2	2-3 Y (2dose)	300	4M	●				Sagara et al., 2009
RTS,S	Liver stage スポロゾイト期	Ph3	5-17 M	8922	12 M			●		Vandoolaeghe & Schuerman, 2016
		Ph3	5-17 M (4dose)	8922	48 M			●		
R21/MM		Ph2	5-17 M	450	12 M				●	Dattoo et al., 2021
ChAd63 MVA ME-TRAP		Ph2	5-17 M (2dose)	700	6 M	●				Tiono et al., 2018

1. SE36以外の赤血球期ワクチンの防御効果が低いのは使用している抗原の遺伝子多型が高いためである。
2. 青で囲ったRTS,SとR21はWHOのPQを得たものである。

SE36/P47タンパク質の機能

- SE36 タンパク質
- 宿主ヴィトロネクチン



- Thrombin
- Antithrombin III
- Complement C7
- Complement C9
- SC5b-9 complex
- etc.

1. SE36蛋白質はマalaria原虫メロゾイト細胞表面を覆い、宿主のヴィトロネクチンはSE36蛋白質と強固に結合し、多くの宿主蛋白質と結合する。これによってメロゾイトを宿主免疫系からカモフラージュしている。(Tougan *et al.*, 2018 *SciRep.*)
2. ヴィトロネクチンとともに免疫系に提示されるため、度重なる感染により徐々に免疫寛容となり抗SE36抗体を保有する人は少ない。したがって、他の赤血球期ワクチン抗原とは異なり、SE36の遺伝子多型は極めて低い。(Bougouma *et al.*, 2022 *Front Immunol.* Arisue *et al.*, 2022 *Front Cell Infec Microbiol.*)

SE36マラリアワクチンを社会実装した際の 予測されるインパクト

アフリカの1歳児はWHOが想定するマラリアワクチンの接種標的年齢である。5-10歳児の臨床試験では74%の防御効果を示したが、さらにワクチン免疫の効果が高い1歳児では90%を超える防御効果が期待できる。

ワクチン接種した児童は現地でマラリアの自然感染により、ワクチン誘導抗体が増強されるので以降の追加接種は基本的に必要ない。流行地域の経済状況からこれは極めて重要な特徴である。

米国軍をはじめとして流行地域に赴く成人のトラベラーの免疫反応は1歳児より若干低いことが予想されるが80%を超える防御効果が期待できる。

**以上より、SE36マラリアワクチンを社会実装することにより
世界のマラリア流行をかなりの程度低減できる。**