

# マラリアワクチン —ライセンス化をめざした臨床開発—

大阪大学 微生物病研究所 堀井俊宏



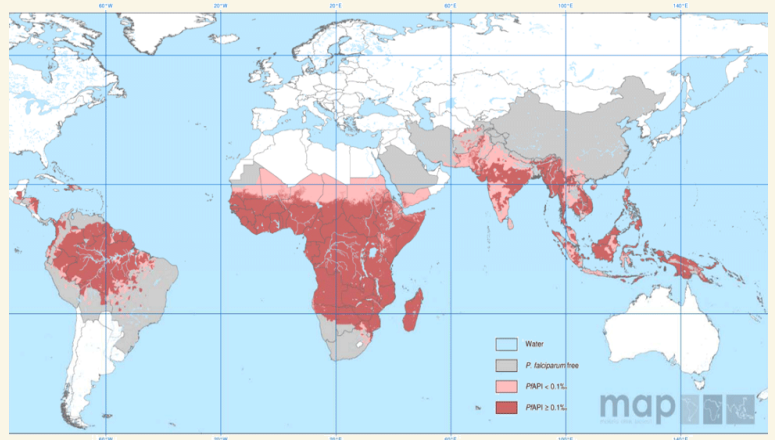
大阪大学

## マラリア

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いる。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。



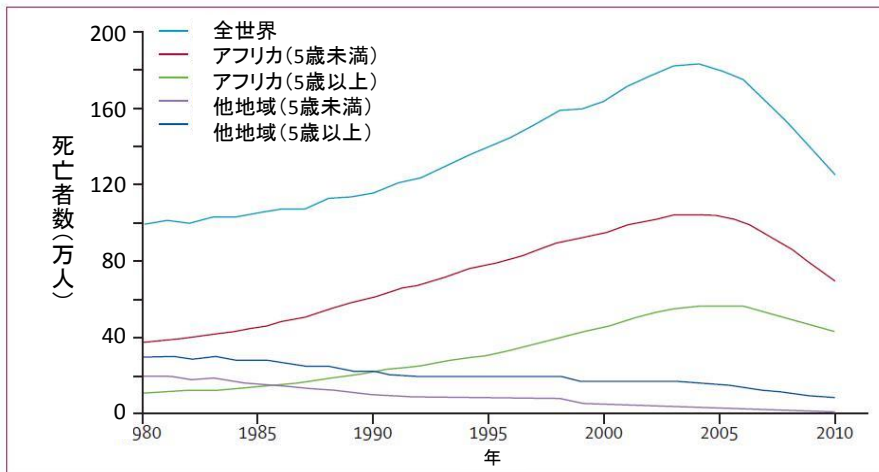
重症マラリアの幼児を抱くウガンダの母親



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

クロロキン耐性株の蔓延(1980-2005)とコアルテムの導入による変化(2005-2010)



アフリカの村の子供たち

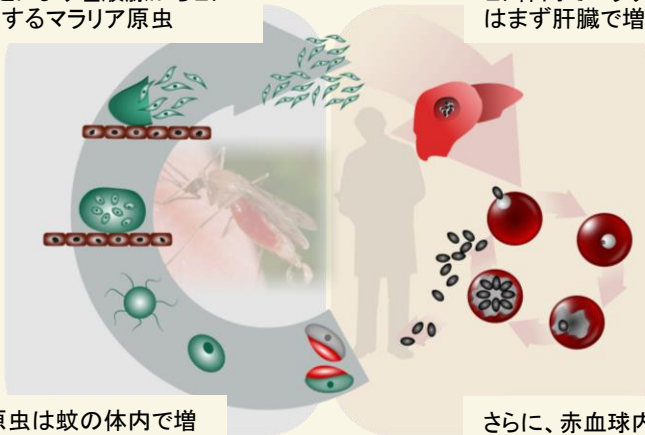
全世界のマラリアによる犠牲者数 一年齢別、地域別— 1980から2010

## マラリアワクチンの必要性

- ✓□ サハラ砂漠以南のアフリカ諸国では、国民の健康と経済発展に大きな弊害となっている。
- ✓□ 日本のグローバルヘルスへの貢献、日本のプレゼンスのアピール
- ✓□ 流行地域に派遣される人びとの保護(ビジネス、人道的援助、大使館員、各国軍隊)
- ✓□ 中国、インドなどアフリカへの出稼ぎ労働者の保護

蚊が刺すことにより唾液腺からヒト体内に侵入するマラリア原虫

ヒト体内でマラリア原虫はまず肝臓で増殖する。



吸血するハマダラカ

マラリア原虫は蚊の体内で増殖し、次の感染を狙う。

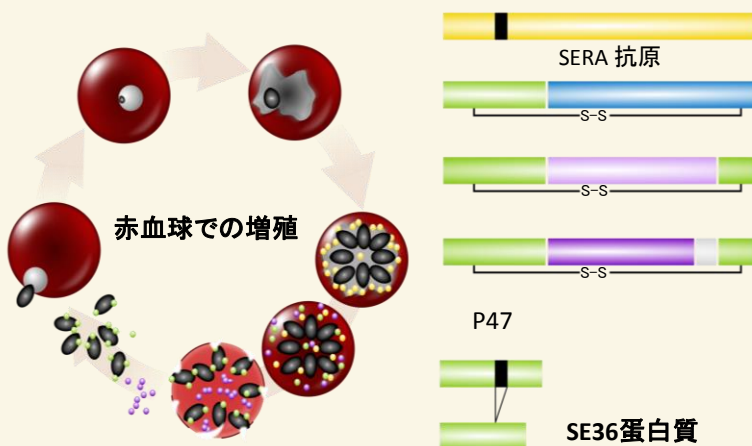
さらに、赤血球内に侵入し、爆発的に増殖する。

新たな蚊が感染者を刺すことにより蚊の体内にマラリア原虫が移る。

## マラリアワクチン(BK-SE36)

BK-SE36マラリアワクチンは、赤血球期のマラリア原虫のSERA抗原遺伝子を操作し、大腸菌で発現させた組換えSE36蛋白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蛋白質は、マラリア原虫を攻撃する抗体を誘導する。SERA抗原は感染赤血球の壊裂、メロゾイト放出、さらにはメロゾイトの赤血球侵入の過程など、マラリア原虫にとって不可欠な蛋白質である。

セリンの繰り返し



BK-SE36マラリアワクチン

# ウガンダにおけるBK-SE36マラリアワクチンの臨床試験と追跡調査



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証明した。その後、1年間に亘り、健康状態と血中原虫率を観察した。

## 被験者数

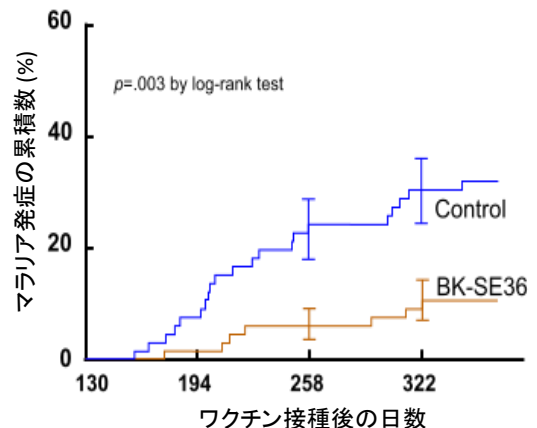
ステージ 1	BK-SE36 1.0 mL		対照ワクチン 1.0 mL	
	男	女	男	女
抗体陰性	9	9	5	5
抗体陽性	9	9	5	5

ステージ 2	BK-SE36 ワクチン		対照ワクチン	
	0.5 mL	1.0 mL	0.5 mL	1.0 mL
6-10 歳 男女	11	11	3	3
11-15 歳 男女	11	11	3	3
16-20 歳 男女	11	11	3	3

### BK-SE36マラリアワクチン

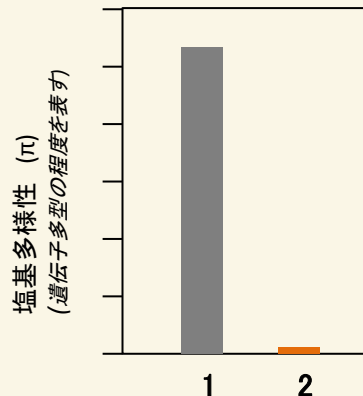
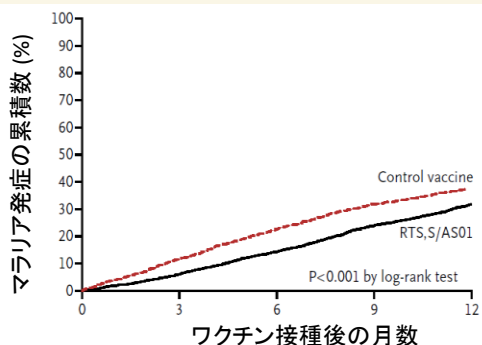
BK-SE36マラリアワクチンを接種した被験者(66名)と、マラリアワクチンを接種していない対照の人びと(66名)について1年間の追跡調査を行った。その結果、マラリアワクチンを接種した被験者群ではマラリア発症の累積数が対照群に比べて少なく、防御効果は72%であった。(PLOS ONE, 2013)



## 他のマラリアワクチンとの比較

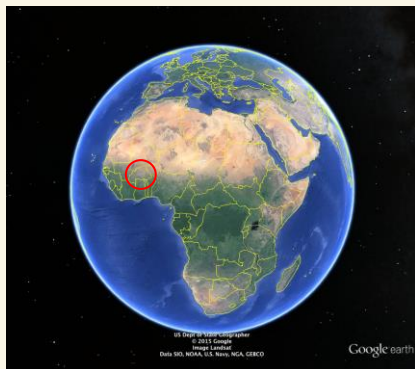
最大の製薬会社であるGSK（グラクソ・スミスクライン）が開発してきた RTS,S/AS01Aワクチン。

3回のワクチン投与の後、1年間における防御効果は31.3%であった（NEJM, 2012）。承認はペンディングとなった。



タンザニアにおいて採取した多数のマラリア原虫の遺伝子を解析した結果、カラム 1 はRTS,Sワクチンのもとである遺伝子の遺伝子変異の多さを示し、カラム 2 はSE36遺伝子の遺伝子変異の少なさを示す。これが効果の差の大きな原因の一つである。

## ブルキナファソにおける1-5歳を対象としたBK-SE36マラリアワクチン臨床試験の実施経過



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。安全性確認の後2015年10月にコホート2の第一回接種を実施。

### 被験者数

コホート	接種ワクチン	接種ルート	被験者数
1: 25-60ヶ月齢の幼児	1. BK-SE 36	皮下注射	18
	2. BK-SE 36	筋肉内注射	18
	3. 対照ワクチン	筋肉内注射	18
2: 12-24ヶ月齢の幼児	1. BK-SE 36	皮下注射	18
	2. BK-SE 36	筋肉内注射	18
	3. 対照ワクチン	筋肉内注射	18
			108

European Vaccine Initiative (ハイドルベルク) 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、BK-SE36の第Ib相臨床試験(1-5歳児)を2015年6月に開始。実施期間(2015-2016)。GHIT Fundの支援による。



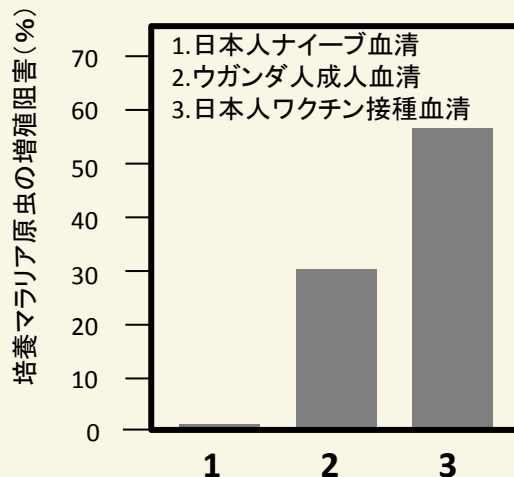
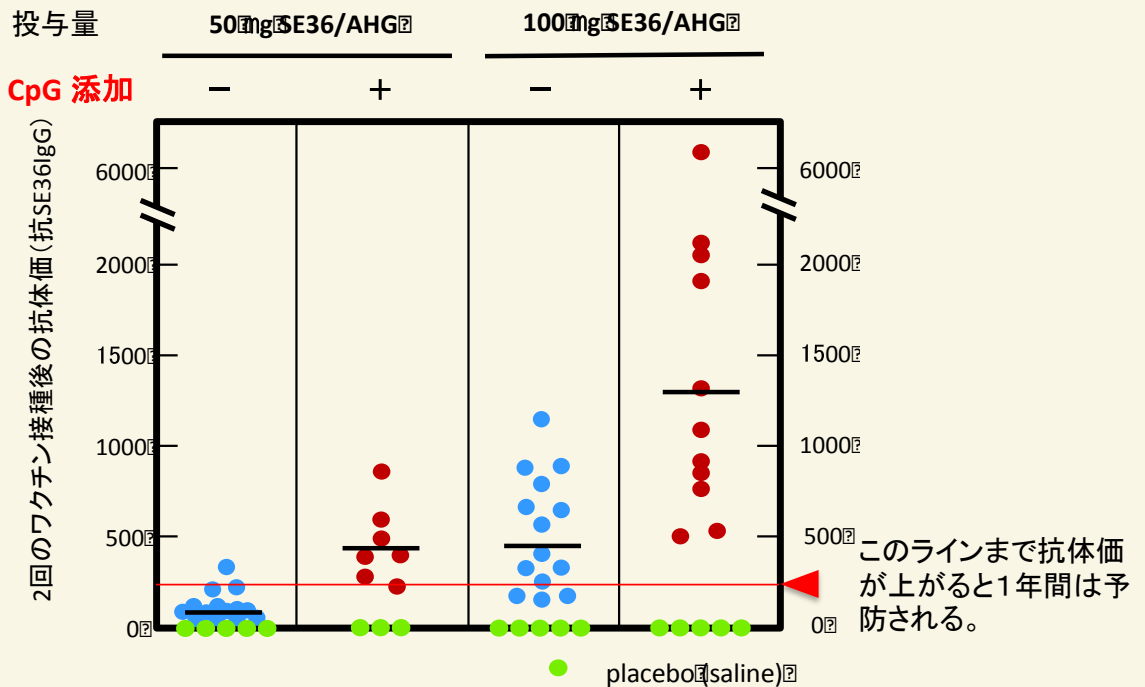
# 新規アジュバントを加えたマラリアワクチン BK-SE36/CpG

CpG (K3) ODN (ATCGACTCTCGAGCGTTCTC)<sub>20</sub> は新規のアジュバントであり、強い免疫増強作用が注目されている。

## 被験者数

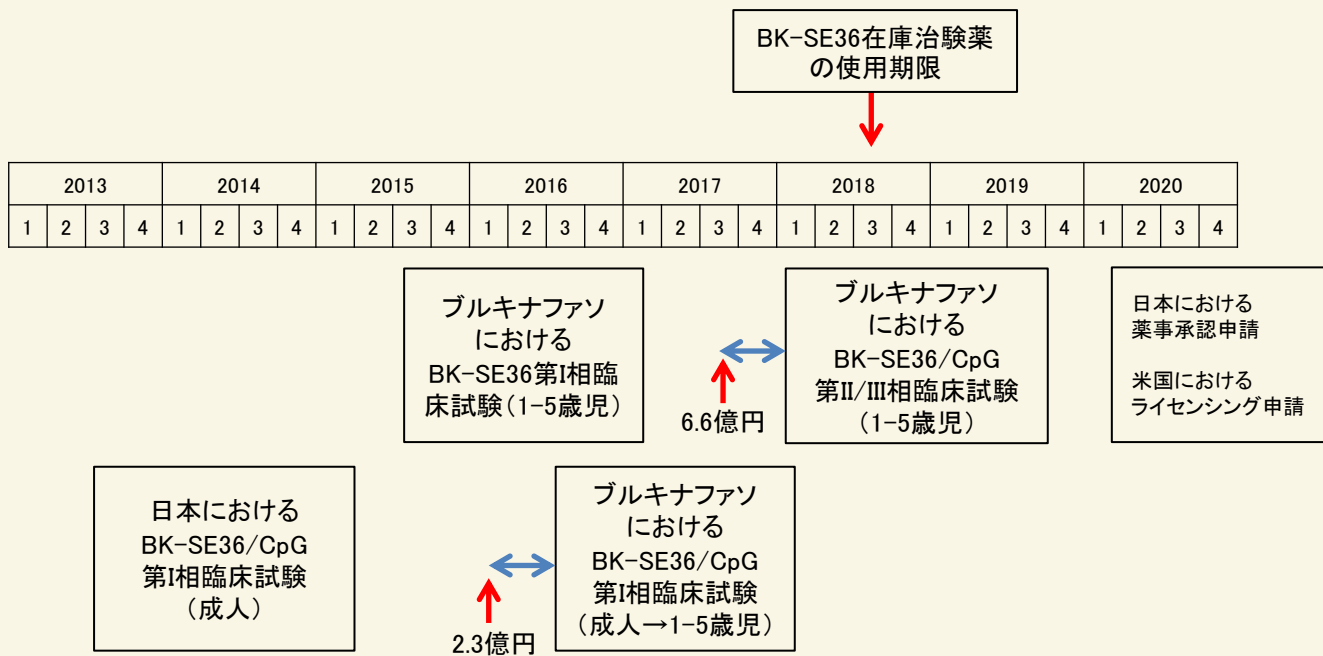
	接種群	接種量	SE36含有量	Al含有量	CpG含有量	例数(人)
第1段階	被験薬	0.5 mL	0.05 mg/回	0.5 mg/回	0.5 mg/回	7
	対照薬		0.0 mg/回	0.0 mg/回	0.0 mg/回	3
第2段階	被験薬	1.0 mL	0.1 mg/回	1.0 mg/回	1.0 mg/回	11
	対照薬		0.0 mg/回	0.0 mg/回	0.0 mg/回	5

CpGアジュバント添加によりさらに高い抗体価の上昇



マラリア原虫の培養液に、それぞれのヒトから採取した血清を加え、24時間後の原虫増殖阻害効果を測定した。ワクチンの接種により体内にはマラリア原虫の増殖を阻止する抗体ができる。その効果は長年流行地域で感染を経験してきた人びとのそれよりも強力である。

# 今後の予定



↑ 必要とする資金

↔ 臨床試験実施の6ヶ月前にブルキナファソ倫理委員会に倫理承認を申請しなければならず、その際に資金の出所を明記する必要がある。

現在在庫の治験薬の使用期限を過ぎると新たに生産する必要がある。新たな生産ラインを作るには約20億円の投資が必要となる。



## -結論-

これまでに我々は、BK-SE36マラリアワクチンがウガンダの6-20歳児において極めて有望なマラリア防御効果(72%)を持つことを示した。WHO指定の接種対象者である5歳以下の乳幼児では、より高い防御効果(80%)が予測される。さらに、CpGを添加することにより、さらに高い防御効果が期待できる。



## 開発実施体制

- ・大阪大学・微生物病研究所・分子原虫学分野  
基礎研究開発、臨床試験立案、監督、データ解析
  - ・(一般財団法人)阪大微生物病研究会 (BIKEN)  
治験製剤生産 臨床試験立案、臨床試験実施、監督
  - ・大阪市立大学・医学部・公衆衛生学教室  
データ統計解析
  - ・大阪大学・医学部附属病院・未来医療センター  
CpG 添加ワクチンの臨床試験実施
  - ・(株)ジーンデザイン  
CpGの生産と供給
  - ・ウガンダBK-SE36 マラリアワクチンワーキンググループ  
臨床試験実施
  - ・(株)ノーベルファーマ  
臨床試験実施
  - ・ブルキナファソ国立マラリア研究センター (CNRFP)  
臨床試験実施
  - ・ヨーロッパワクチンイニシアティブ (EVI)  
臨床試験実施
- 堀井俊宏(教授)  
山西弘一(理事長)  
廣田良夫(名誉教授)  
澤 芳樹(医学部長)  
湯山和彦(代表取締役社長)  
Tom Egwang (所長)  
塩村 仁(代表取締役社長)  
Sodiomon Sirima (所長)  
Odile Leroy (事務局長)



ほりい としひろ  
堀井 俊宏



略歴:

1953年大阪生まれ

1976年大阪大学理学部卒業後、1980年同助手、1984年から2年間に米国ダートマス大医学部へ准教授として留学し、それまでの分子遺伝学研究分野から転身し、マラリア研究を開始する。

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。

人類初のマラリアワクチン開発研究は、現在高度流行地域であるアフリカ・ウガンダ及びブルキナファソでの臨床試験が着々と進んでいる。

また、新型マラリアワクチンの開発を進め、ワクチン研究分野で注目を浴びている

受賞歴:           2004 第51回日本寄生虫学会 小泉賞 受賞  
                  2004 第50回武田科学振興財団特定研究助成 受賞  
                  2014 日本熱帯医学会 相川正道賞 受賞

所属学会:           日本寄生虫学会(理事長)  
                  日本ワクチン学会 その他  
その他の役職:       日本学術会議連携会員

マラリアワクチン開発の為に獲得した主な研究費

研究にかかる費用は全て日本国内の競争的獲得研究資金を活用

- ・文部科学省科学研究補助金 重点領域研究 (H8-11)
- ・文部科学省科学研究補助金 特定領域研究 (H13~17、H18~22)
- ・文部科学省科学研究補助金 基盤研究(A) (H11~12、H24~27)
- ・文部科学省知的クラスター創成事業 (H14~18、H19~23)
- ・NEDO橋渡し促進技術開発委託事業 (H21~23)
- ・(財)阪大微生物病研究会 第Ib相臨床試験後のフォローアップ研究費用 (H23)
- ・文部科学省科学技術戦略推進費 科学技術国際戦略推進プログラム  
途上国におけるイノベーションを促進する国際協力の戦略的推進 (H23~28)
- ・文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム (H24~27)
- ・GHIT Fund (H25~27、H26~28)