



2022年5月16日放送

## 「マラリアワクチン開発、日本から世界へ」

大阪大学微生物病研究所 教授 堀井 俊宏

### マラリア

本日はマラリアとマラリアワクチンについてお話しします。マラリアは肺結核や AIDS と共に世界の三大感染症と呼ばれており、熱帯・亜熱帯に広く分布する寄生原虫感染症です。寄生原虫感染症とは少々厳つい名前ですが、単細胞真核生物の原虫が寄生して感染を起こすものです。WHO の報告によれば現在においても年間に 2.5 億人以上が感染し乳幼児を中心に 65 万人がその犠牲となっているとされていますが、実態はさらに深刻とも言われています。

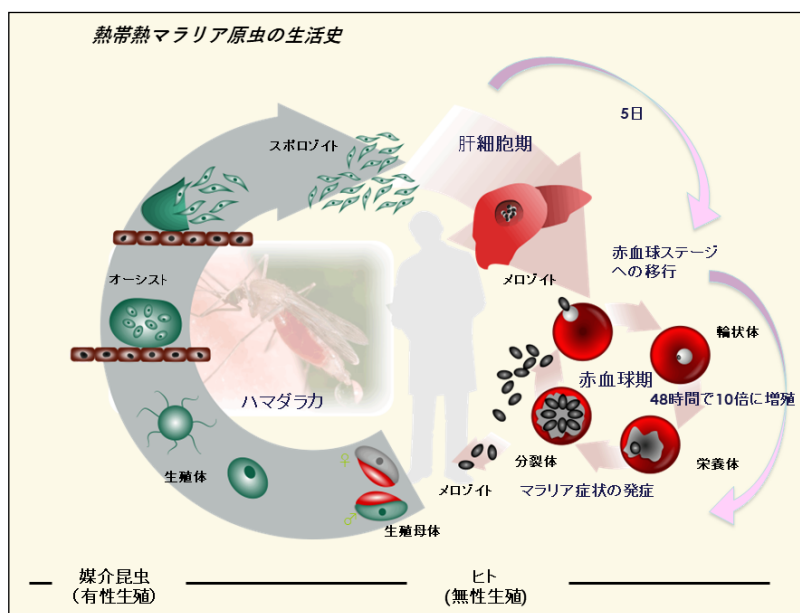


マラリアはハマダラカによって媒介されます。マラリア原虫の生活環を示しておきます。人に感染するマラリア原虫は珍しいものを含めて 5 種類あります。特に重要なものは熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫です。これらに感染すると約 48 時間周期で高熱に襲われます。また人によっては頭痛なども症状として現れます。日本では撲滅されて久しいですが、アフリカや東南アジアに滞在した人が帰国後に発症するいわゆる輸入マラリアとして日本では年間に 50-100 例程度の報告があります。



吸血中のハマダラカ

かつては日本にも広くマラリアがありました。日本のみならず、イタリア、フランス、イギリス、米国を含めて19世紀には南極大陸を除く全ての大陸でマラリアが流行しておりました。日本は特に高度流行地域で、あの平清盛が高熱で亡くなったのはマラリアであったとも言われています。



近頃の地球温暖化で日本でも熱帯感染症であるマラリアが流行するのではないかと危惧する人もおられます。しかし、地球が温暖化する以前からマラリア原虫は日本に生息していて、それを撲滅した日本で再び流行するとは考えられません。

## マラリアワクチン

世界規模での重大感染症であるマラリアに有効なワクチンがあれば人類の保健衛生にとってどれほど大きな貢献ができることでしょうか。この夢を追って多くの科学者がマラリアワクチンの開発に挑戦してきました。1980年代の前半から米国で開発が始まりました。しかしながらその開発は容易ではありませんでした。このような中で最近グラクソスミスクラインという大手の製薬会社が30年に渡って開発を進めてきたRTS,SというワクチンがWHOの承認を得ました。このワクチンにはマラリア原虫が蚊から人に感染する際の原虫細胞表面の抗原が使われています。残念ながら防御効果は4回接種して30-50%程度と低いものですが、現在はこれ以上に開発の進んだものがないためWHOも使用を認めたようです。このワクチンには防御効果が低い他にもう一つ決定的な弱点があります。それは一般にワクチン接種をしてその後に病原体に感染するとワクチンによって誘導された免疫力が増強され、さらに免疫力が高まるブースター効果がありますが、RTS,Sではそれが期待できないのです。蚊から人体に注入されるマラリア原虫の量が極端に少ないため、その量ではブースト効果が現れないのです。従って、このワクチンは毎年接種を生涯繰り返す必要があります。貧困国が多いアフリカのようなところでは現実的ではありません。

## SE36 ワクチンの開発

本日の講演演題は「マラリアワクチン開発、日本から世界へ」ですが、私どもは

NPC-SE36 マラリアワクチンの開発を進めております。開発の現状を申し上げますと、2020年に終了しました西アフリカのブルキナファソでの小規模臨床試験の結果から74%の防御効果が認められました。今後はさらに臨床試験の規模を上げてゆく予定ですが、このNPC-SE36 マラリアワクチンが日本で独自に開発されてきた歴史についてお話しいたします。


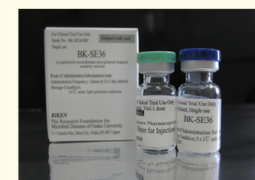
私は1991年に大阪大学微生物病研究所で分子原虫学の研究室を立ち上げました。そこで、熱帯熱マラリア原虫SERAという遺伝子でこれは私が米国留学中に見つけたものですが、SERAタンパク質を大腸菌で大量に生産してマラリアワクチンの開発研究を始めました。運命と申しまししょうか、私が微研へ赴任した年に高橋理明先生が微研を定年退官されました。高橋先生は世界で初めて水痘ワクチンを開発された大学者で、退官後は財団法人阪大微生物病研究会の理事に就任されました。阪大微研会は大阪大学微生物病研究所と同じ年に設立された双子のような存在で、ワクチンの製造販売を行なっています。以後は財団と述べます。

この高橋先生が赴任して間もない若輩の私を訪ねてくださり、私の研究について聞いてくださいました。そこでマラリアワクチンの計画をお話しすると、協力してあげようとおっしゃっていただきました。基礎研究で終わるのではなく、実用化まで見据えたお言葉でした。財団で製造されたワクチンは日本で安全性を確認したのちに、ウガンダのアパッチというマラリア高度流行地で臨床試験を実施しました。まずウガンダ人成人に接種をし、安全性を確認しました。ところが、日本人成人ではワクチン接種による抗体価の大きな上昇が見られたのですが、ウガンダ人成人ではほとんど抗体価は上昇しませんでした。私の研究室の研究者も財団の若い職員もがっかりしました。しかしウガンダで6-20歳児への接種のためウガンダへ行く飛行機の中でデータを詳細に検討していた私は、あることに気づきました。接種した36人の成人の中で2人だけが少し抗体価の上昇を見せていたのです。これはひょっとすると多くのアフリカ人成人にSE36タンパク質に対して免疫不応答が起きているかもしれない。中継地のドバイでこの仮説をみんなに説明するとようやく顔が明るくなりました。実際に6-20歳児では抗体価の上昇が見られ、特に若年層ではそれは顕著でした。さらに6-20歳児では72%という防御効果が確認できました。

### BK-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抗原遺伝子に操作を施し、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变化で表している。黄緑色のP47は赤血球に侵入する虫体の表面に分布する。SE36はP47を改変したものである。

BK-SE36の試験製剤生産施設  
(一財) 阪大微生物病研究会  
観音寺研究所

製薬企業を対象とした大阪大学の研究報告会で私どものワクチン開発がノーベルフ

アーマ株式会社の塩村仁社長の目に触れました。ノーベルファーマ社は希少薬の開発を目的として 2003 年に設立された若い会社で、大学発の医薬品のたまごを育ててきた実績があります。ノーベルファーマ社が開発主体となり、情熱あふれるスタッフの皆様としっかりとタッグを組んで現在開発を進めています。さらに日本初の熱帯病研究を支援する官民ファンドである GHIT Fund からも支援が得られ、ブルキナファソで幼児を対象とした安全性試験を実施しました。

1 歳児ではこれまでにないほどの抗体価の上昇が見られたのです。流行地域で何度となくマラリア感染を繰り返すと SE36 タンパク質に対して免疫不応答になるという仮説は確証となりました。また、SE36 には遺伝子多型がほとんど生じていないことも免疫不応答によるものであると説明することができました。



ウガンダでの臨床試験のワクチン接種風景



ブルキナファソでの臨床試験のワクチン接種風景



ブルキナファソの人々ともに

これと並行して、当時私の研究室で助教授を務めてくれた石井健先生、(現東京大学教授) の勧めで SE36 ワクチンに強力な免疫増強剤、アジュバントといいます、これを加えた新しい剤型を作りました。この安全性試験を大阪大学医学部附属病院未来医療センターで実施し、続いて 2018 年からはブルキナファソで安全性試験を実施しました。アジュバントを加えると抗体価は数倍に上昇しました。はじめに申しあげました 74% という防御効果はこの臨床試験の 5-10 歳児で認められたものです。1 歳児にも接種をしましたが、この年齢層は現地で全員抗マラリア薬の集団投与を受けていてマラリア発症が見られなかったため防御効果を測定することができませんでした。しかしながらワクチン接種で抗体価は 5-10 歳児の 4 倍にも上昇しましたので、1 歳児では 74% を遙かに超える効果が期待できます。

マラリアワクチンの接種対象者はアフリカの乳幼児と先進国から何らかの理由で流行地に向かうトラベラーです。前述のように、SE36 マラリアワクチンは流行地に居住する成人では抗体価が上昇しませんでした、マラリア感染経験が少ない人々に SE36 マラリアワクチンは最適です。2023 年の 1 月からドイツのチュービンゲン大学と共同して人工マラリア感染による防御効果を測定する予定です。これは被験者にワクチン接種をしたのちに人工的にマラリア原虫を感染させ防御効果を観察するものです。さらにアフリカの流行地で数百人規模の臨床試験を実施し、1 日も早く流行地域に届けることを目指しております。