

レコンビナントSERAによるマラリアワクチン開発

堀井 俊宏

大阪大学 微生物病研究所 分子原虫学分野

世界人口の4割がマラリア流行地域に居住し、年間に100-300万人が熱帯熱マラリアの犠牲となっている。マラリアは流行地域の住民のみならず、これらの地域に赴く日本人にとっても大きな脅威であり、抜本的な対策としてマラリアワクチンの開発に期待が寄せられている。マラリア患者の血清中には多数のマラリア原虫抗原に反応する多量の抗体が存在するが、その大部分は防御的に機能しない。感染を繰り返し、マラリア免疫を獲得したヒトの血清には防御抗体が含まれていることは、古くから知られていたが、その標的抗原は不明であった。ワクチン開発には、このマラリア原虫の「アキレス腱」ともいうべき標的抗原を解明しなければならない。我々は人工合成遺伝子を用いて大腸菌において発現させた熱帯熱マラリア原虫のSERA蛋白質のN-末端領域（SE36蛋白質）を用いたマラリアワクチン開発を行なっている。マラリアワクチン開発において重要な点は、ワクチン抗原がマラリア原虫の急所となる標的抗原であるか否かである。そのために、SERA蛋白質に対する抗体価について血清疫学調査、及び、血清による培養マラリア原虫の増殖阻害効果を測定した。その結果、流行地域に住む人々の血清成分のなかで抗SE36抗体がマラリア原虫の増殖阻害に最も大きく寄与するものであることが示された。長らく不明であったマラリア原虫の「アキレス腱」は、SERA抗原のN-末端領域であることがはじめて明らかとなった。我々は（財）阪大微生物病研究会と協力して、組換えSE36蛋白質を高純度に精製し、ヒトと同じ免疫系を持つチンパンジーに対して免疫試験を行った。その結果、極めて高い抗体価の上昇が確認され、1年間から2年に亘って抗体価が維持された。さらに、GMP条件下において生産したSE36マラリアワクチン治験製剤を用いてリスザルによるワクチン試験を行った結果、ワクチン群において顕著なマラリア原虫増殖の抑制効果が見られた（東京大学大学院・応用免疫学教室、松本芳嗣先生との共同研究）。SE36マラリアワクチン治験製剤は現在前臨床試験（GLP）を実施中である。また、治験ワクチン製剤の量産体制が（財）阪大微生物病研究会において確立されつつある。平成16年度には第I相臨床試験を予定しており、安全性と免疫原性が確認されれば、流行地域において第II相臨床試験を行う予定である。

Development of malaria vaccine based on recombinant SERA

TOSHIHIRO HORII

Department of Molecular Protozoology, Research Institute for Microbial Diseases,
Osaka University