

# 目次

- ・ マラリアとは？マラリアの発見。マラリア対策の現状。
- ・ マラリア原虫の赤血球侵入。免疫回避の方策
- ・ 分子生物学のメスでマラリア原虫を切り開く
- ・ 感染流行地におけるマラリアワクチン開発研究

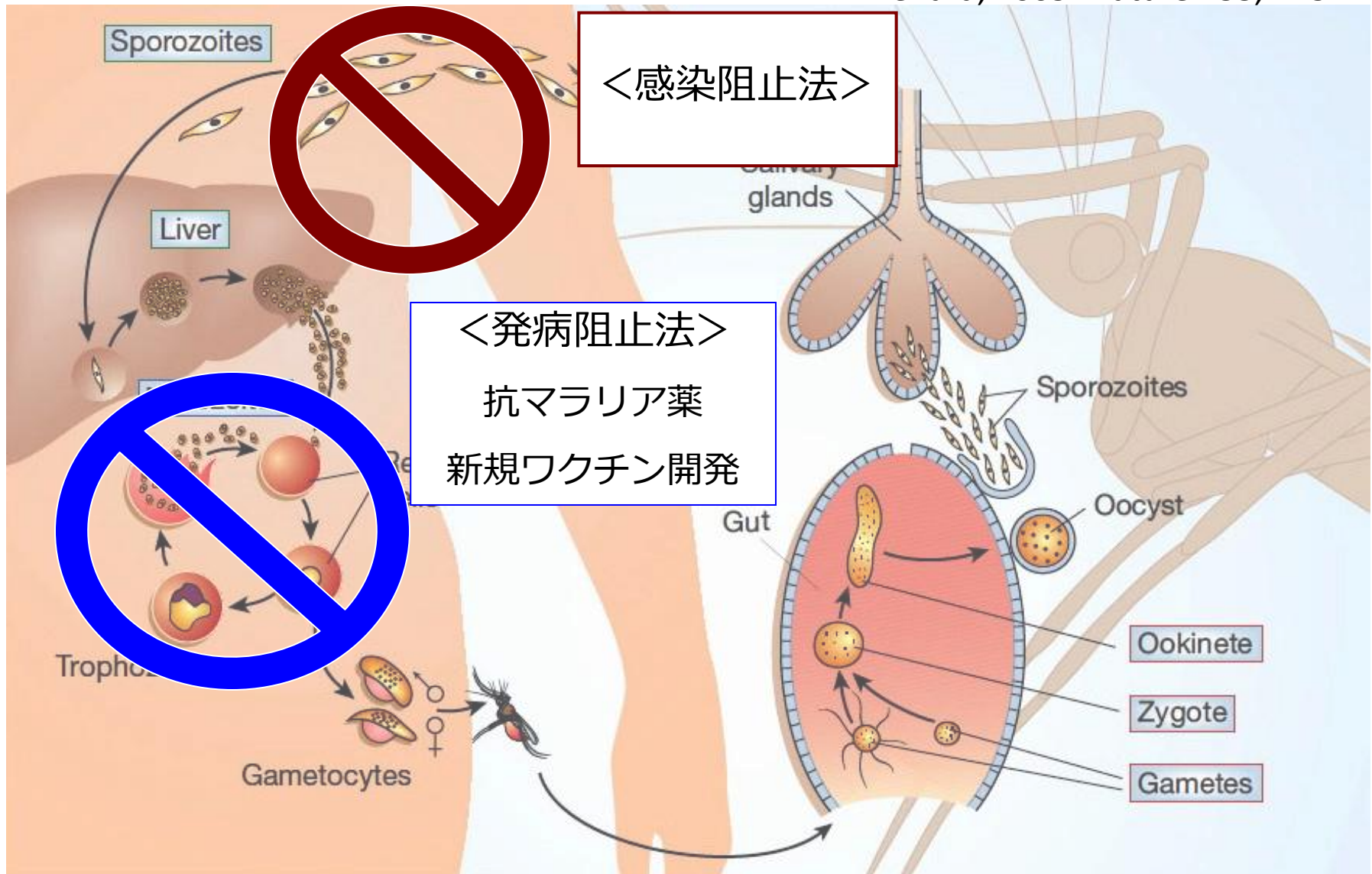
年間 1 0 0 万人弱の人々が亡くなるマラリア症  
予防ワクチンは一つも開発されていない



感染流行地と協力して予防法の研究開発を進める

# マラリア攻略の鍵はどこにあるのか？

Ménard, 2005: Nature 433, 113-114

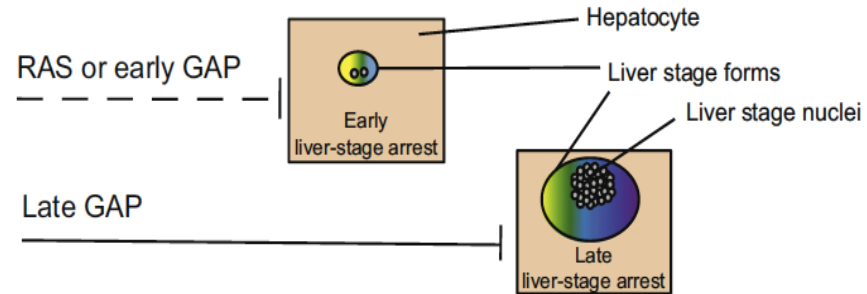




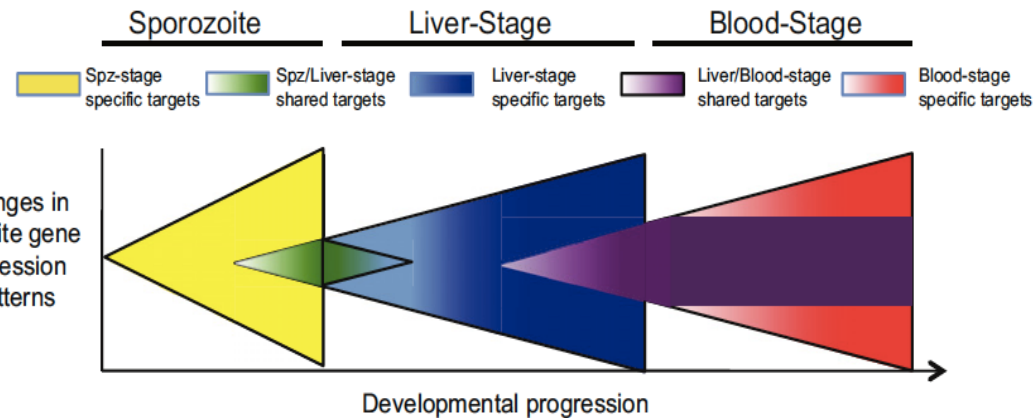
# Next generation, live vaccine !?

遺伝子組み換えマラリア原虫をそのままワクチンとしてしまおう!?

A



B



C

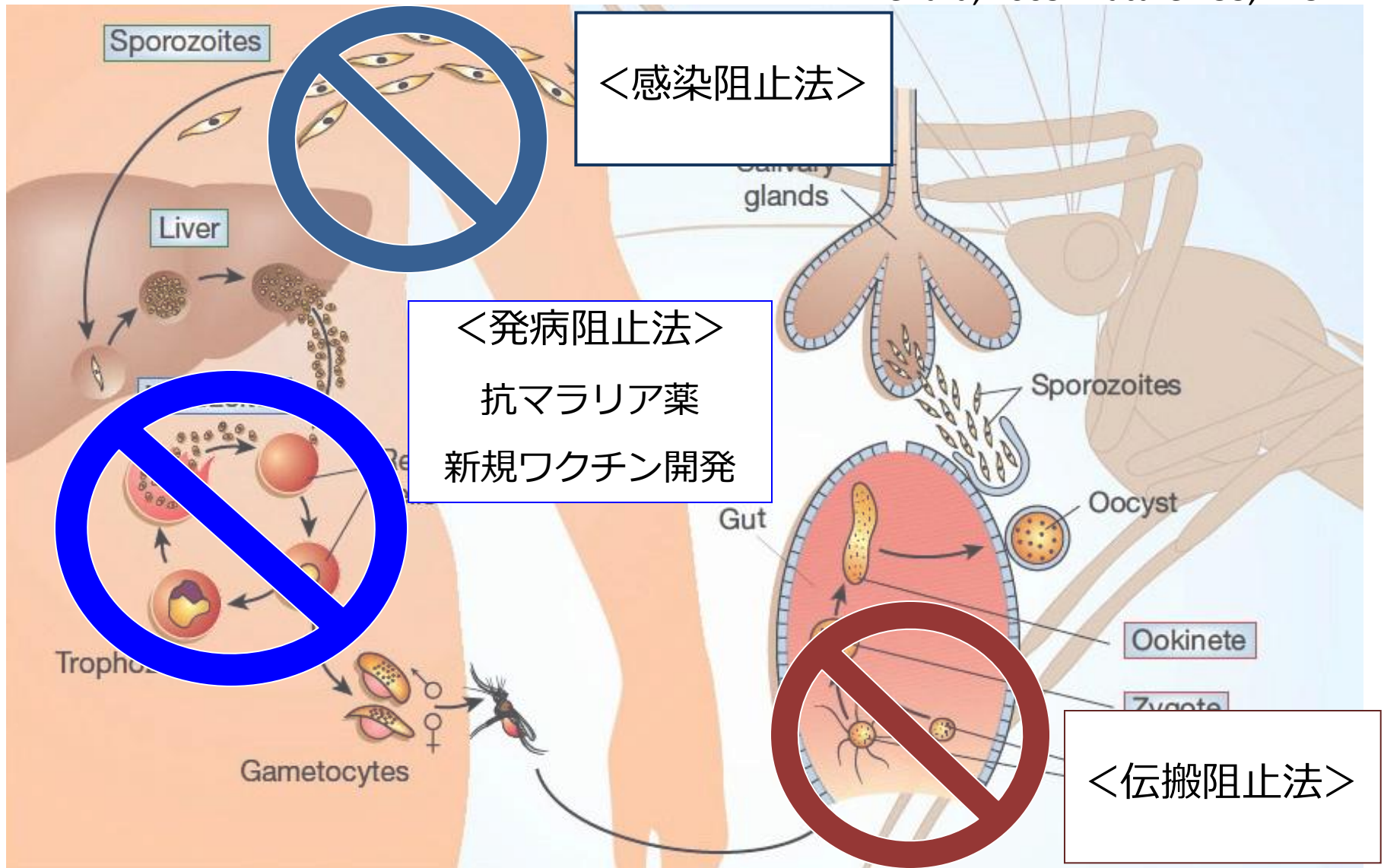


**Table 1. Superior Induction of Protective Immunity in Outbred Swiss Webster Mice by a *P. yoelii* Late Liver Stage-Arresting GAP Vaccine**

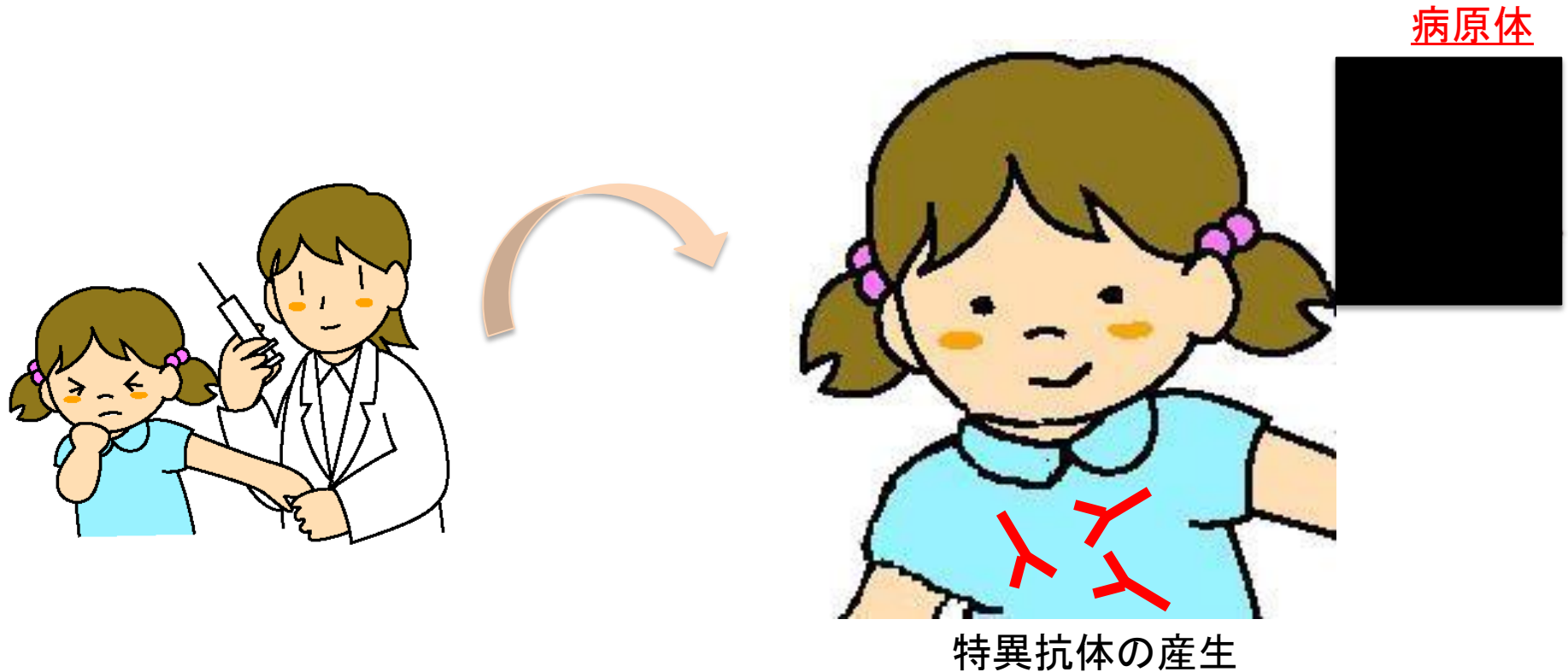
| Attenuated Sporozoite Vaccine | % Protection Primary Memory <sup>a,b</sup> | % Protection Secondary Memory <sup>a,c</sup> |
|-------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Naïve                         | 0% (0/20)                                  | 5% (1/20)                                    |
| RAS                           | 5% (1/20)                                  | 45% (9/20)                                   |
| <i>sap1</i> <sup>-</sup>      | 20% (4/20)                                 | 42% (8/19)                                   |
| <i>fabb/f</i>                 | 40% (8/20) <sup>d</sup>                    | 90% (18/20) <sup>e,f</sup>                   |

# マラリア攻略の鍵はどこにあるのか？

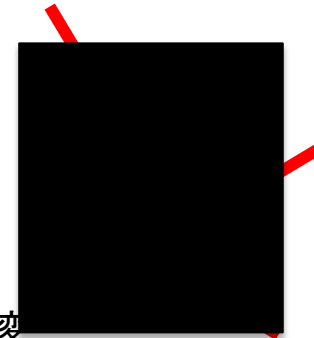
Ménard, 2005: Nature 433, 113-114



# ワクチンとは



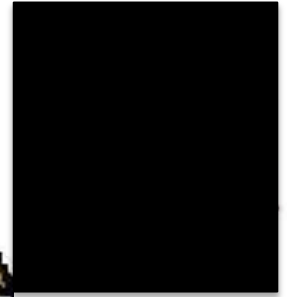
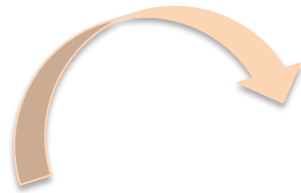
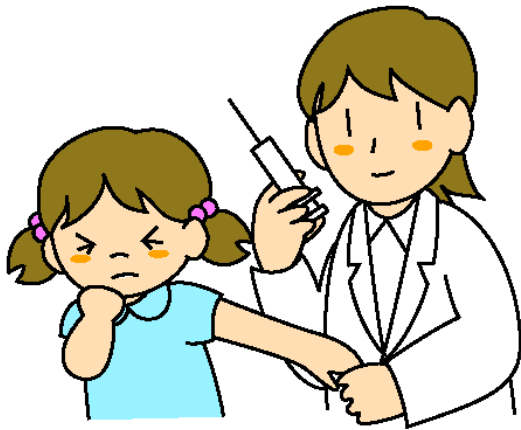
通常は、**ワクチン接種した本人が**  
**病原体**から守られる



# 伝搬阻止ワクチンとは

マラリア原虫

P25オーキネート抗原



免疫した人のご近所さんが守られることになる

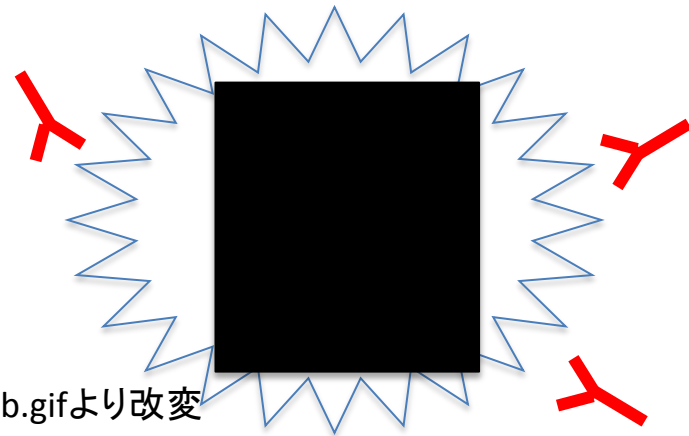
周りの人たちに優しいワクチン なのかも?!

本人にではなく

P25特異抗体の産生

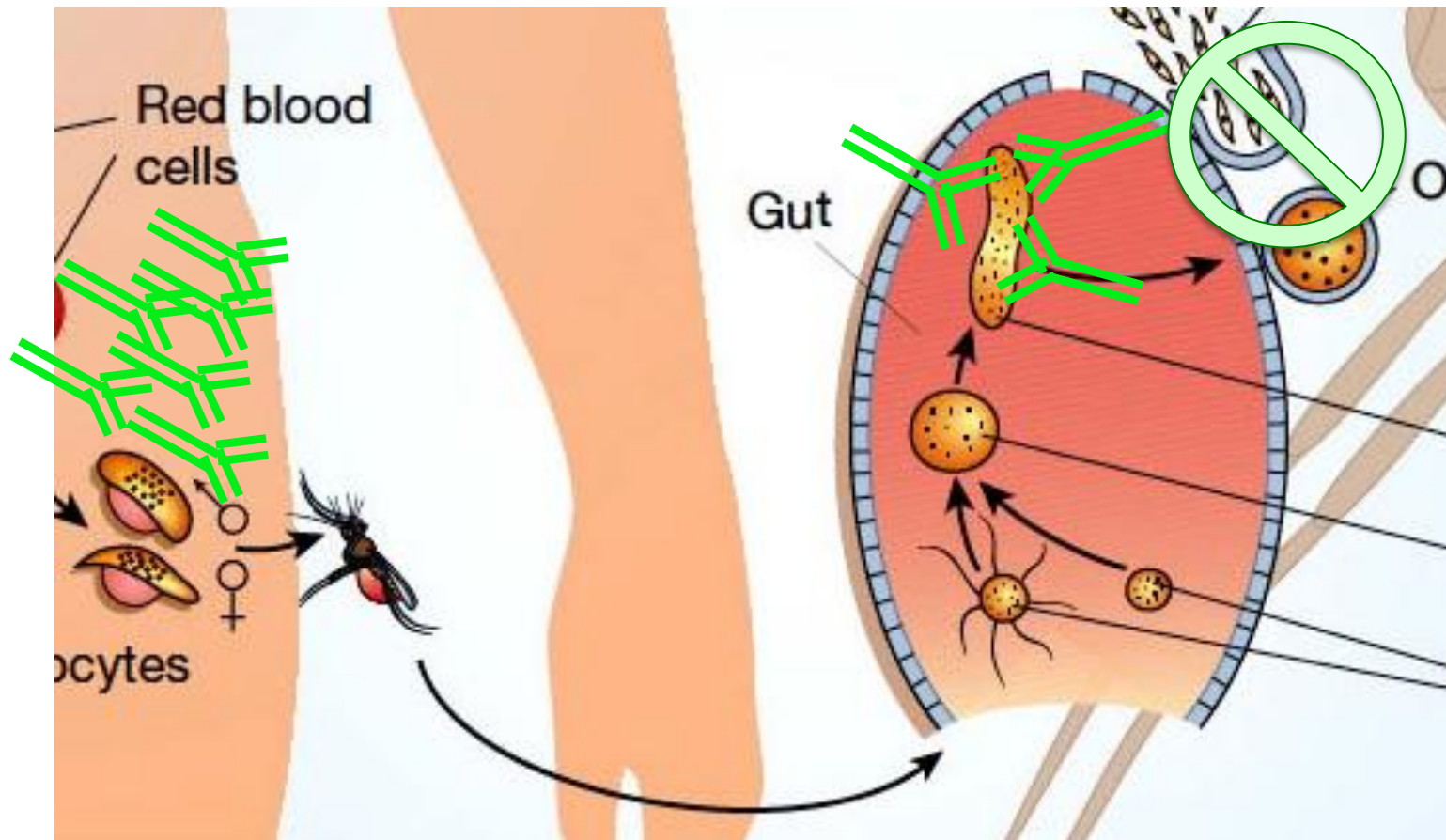
“伝搬阻止ワクチン”は

**ワクチン接種した本人が**  
マラリア原虫から守られない



# 伝搬阻止ワクチン

Ménard, 2005: Nature 433, 113-114



耐性原虫が生じにくく マラリア撲滅に繋がる可能性



# タイ国マラリア診療所における伝搬阻止ワクチン研究

マラリア診療所



診断



患者から採血

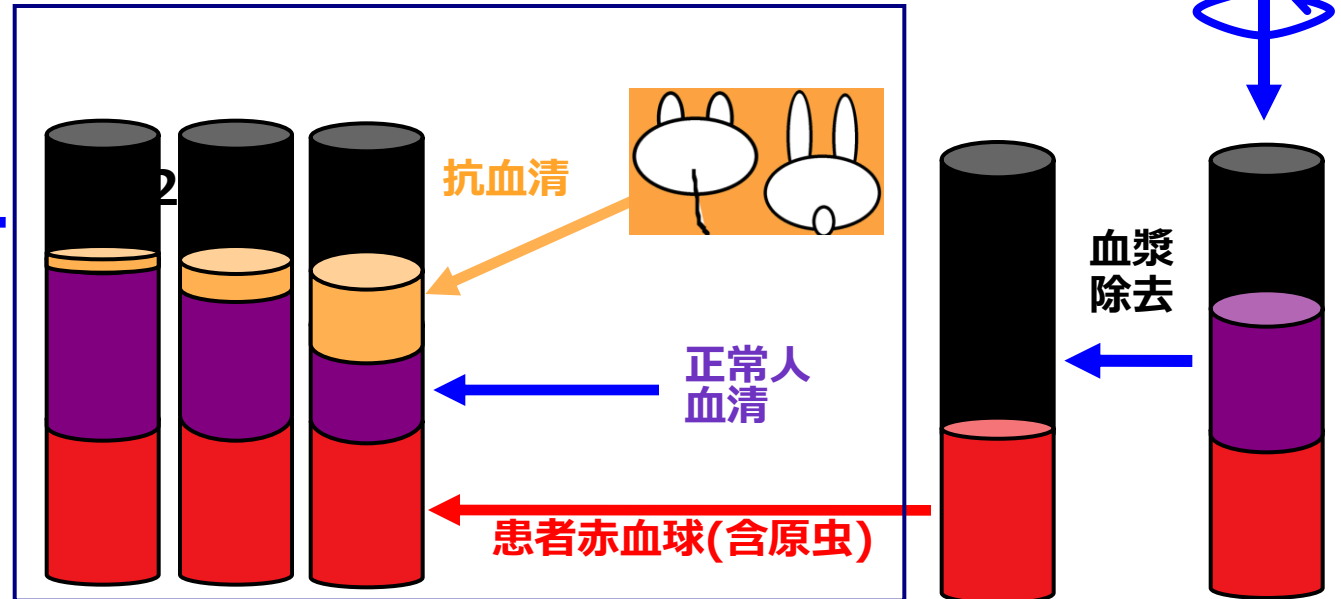


メンブレン・フィード

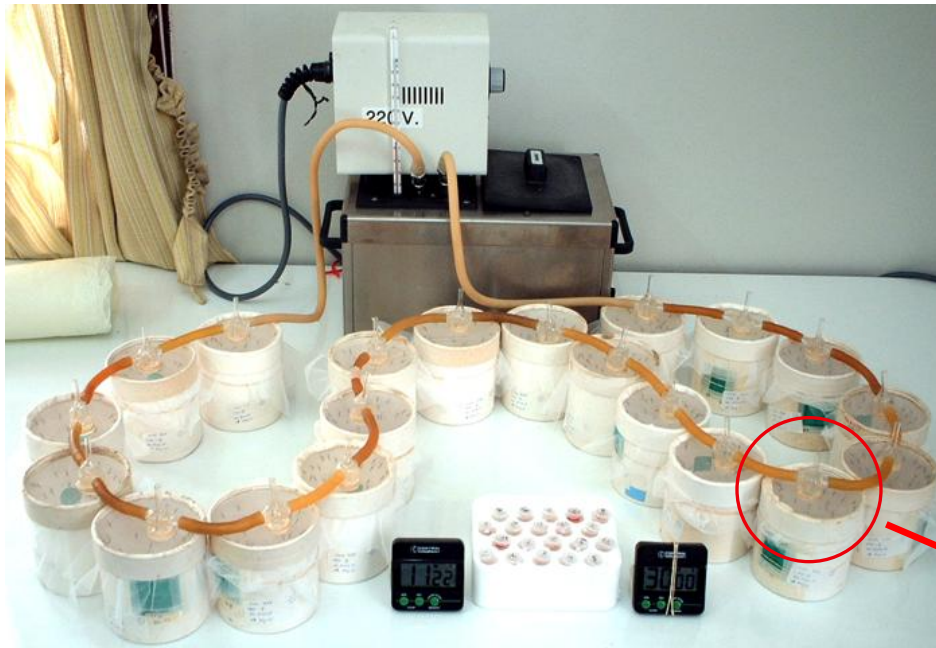


1週間後  
蚊に感染した  
原虫数を数える

再構築

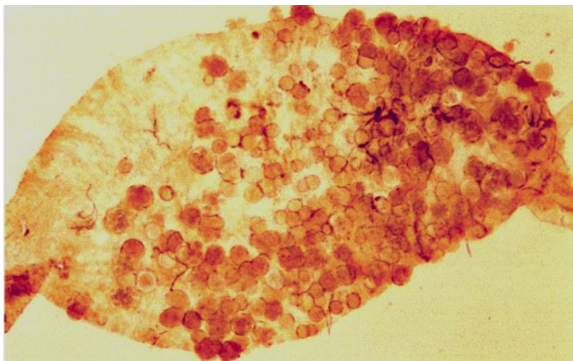


# 人工吸血法

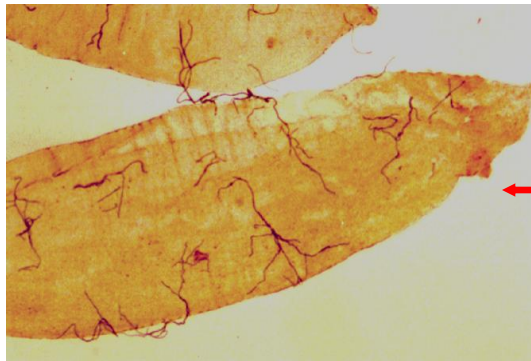


Oocyst count

コントロール血清

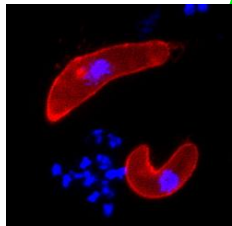


免疫血清

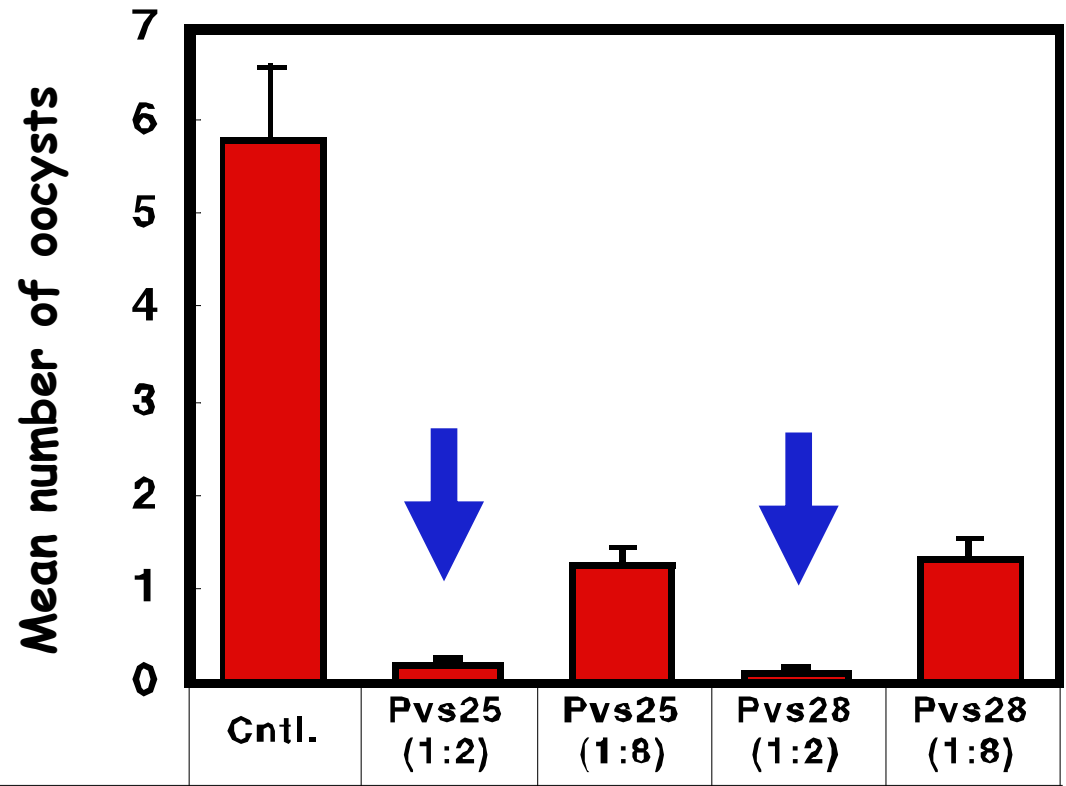


# マウス抗血清はタイ三日熱マラリア患者 分離株原虫の蚊への伝搬を阻止した

Pvs25 抗体



オーキネート



Infect Immun.  
2000  
Dec;68(12):6618-  
23.

|                            |      |            |      |            |      |
|----------------------------|------|------------|------|------------|------|
| No. of mosquitoes          | 465  | 435        | 403  | 436        | 380  |
| % oocyst (+)<br>mosquitoes | 33.3 | <u>2.5</u> | 23.1 | <u>2.8</u> | 17.9 |









# 現在のマラリアワクチン開発進行状況

| Phase 1a                         | Phase 2a                 | Phase 1b                | Phase 2b                     | Phase 3            |            |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------|------------|
| ChAd63/MVA ME-TRAP + Matrix M™   | Ad35.CS/RTS,S-AS01       | ChAd63/MVA MSP 1        | Ad35.CS                      | ChAd63/MVA ME-TRAP | RTS,S-AS01 |
| Polyepitope DNA EP 1300          | Ad35.CS/Ad26.CS          | ChAd63/MVA AMA1         | AMA1-C1-Alhydrogel+CPG 7909  | MSP3 [181-276]     |            |
| PfCelTOS FMP012                  | ChAd63/MVA (CS; ME-TRAP) | FMP2.1-AS01B (AMA1 3D7) | BSAM-2-Alhydrogel + CPG 7909 | GMZ2               |            |
| CSVAC                            | PfSPZ                    | NMRC.M3V.Ad.PfCA        | CSP, AMA1 (PEV 301, 302)     |                    |            |
| ChAd63.AMA/MVA. AMA1 +Al/CPG7909 | PfGAP p52- / p32-        | NMRC.M3V.D/ Ad.PfCA     | EBA 175.R2                   |                    |            |
| SR11.1                           |                          |                         | SE36                         |                    |            |
| Pfs25-EPA                        |                          |                         |                              |                    |            |

***P. falciparum* vaccines:**  Pre-erythrocytic  
***P. vivax* vaccines:**  Pre-erythrocytic

 Blood-stage  
 Blood-stage

 Transmission-blocking  
 Transmission-blocking

**Data source:** [http://www.who.int/vaccine\\_research/links/Rainbow/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_research/links/Rainbow/en/index.html)

# Pfs25/Pvs25のワクチン開発

Phase1では、安全性、副作用、免疫原性をチェック! そして、持続性も!

## Phase1 プログラム

期間 : May 16, 2005–April 30, 2007.

対象 : 72 名(18-50才) の健康な男女  
ボランティア

抗原 : 酵母 (*Pichia parastoris*) で発現した  
**PpPfs25H**  
酵母 (*Sccharomyces cerevisiae*) で  
発現した **ScPvs25H**

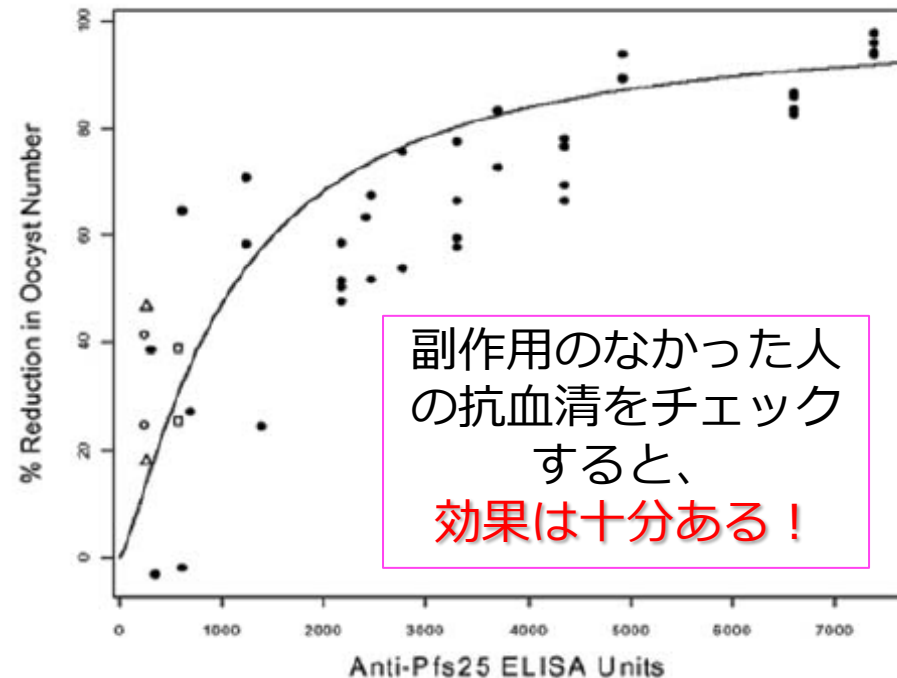
アジュバント : Montanide ISA 51

免疫 :

Group① 5 µg of Pfs25/ISA 51,  
Group② 5 µg of Pvs25/ISA 51  
Group③ 20 µg of Pvs25/ISA 51,  
Group④ アジュバントコントロール

## 副作用の為にワクチン接種が中断に

接種部位の痛み、腫れを伴う人が半分近く。  
中には、全身性の紅斑や白血球減少の症状がある人も….



2008 Yimin Wu et al



# Pfs25のワクチン開発

## Phase1 プログラム計画中（現在ボランティア募集）

目的： Pfs25H-EPA (ExoproteinA)/Alhydrogel 水酸化アルミニウムゲル（免疫アジュバント）が安全であるか、そして効果的かをテスト

期間： 2013以降

対象： 18-45才のマリに住んでいる健康な男女ボランティア

抗原： 酵母(*Pichia pastoris*)で発現したPfs25/大腸菌 (*E. coli*) で発現したEPA

アジュバント： Alhydrogel 水酸化アルミニウムゲル

- ① 16μg/47μg of Pfs25-EPA/Alhydrogel
- ② Hepatitis B vaccine (Meningococcal vaccine)

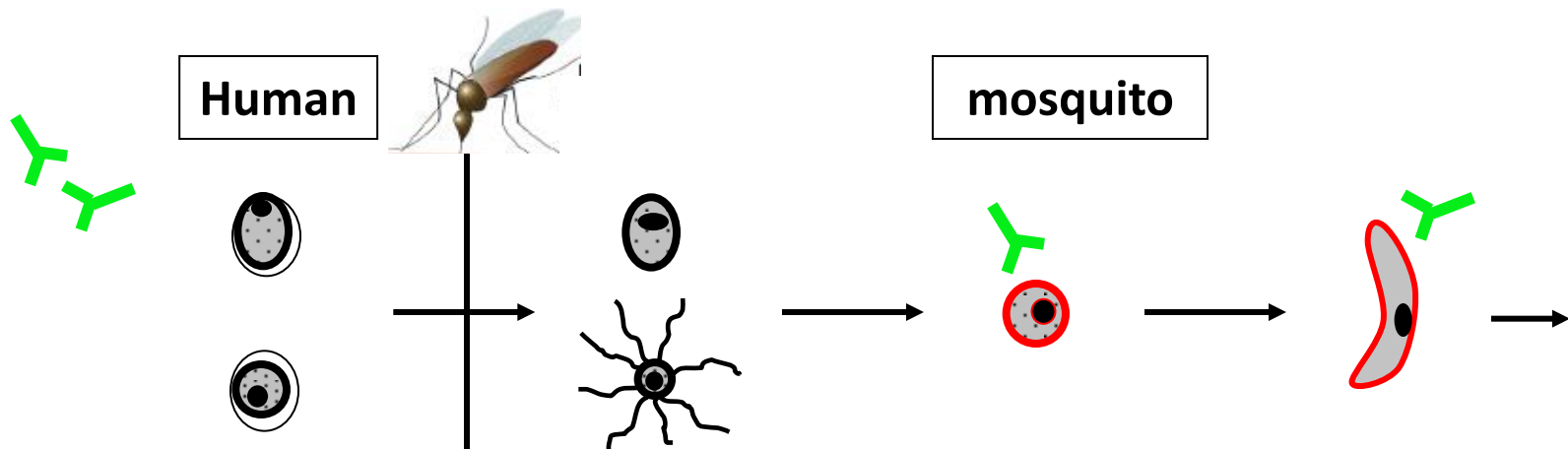
評価： 安全性…副作用の有無

rPfs25&EPAに対する抗体の有無…ELISA

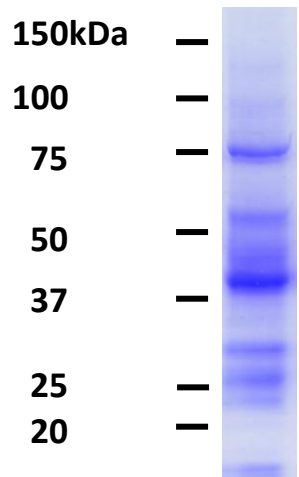
伝搬阻止効果…TB assay

By National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)

# 新規伝搬阻止ワクチン候補抗原の探索

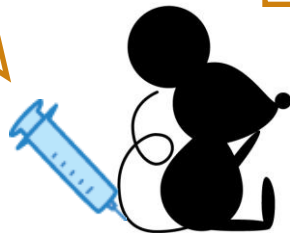


## 組換えタンパク質の合成



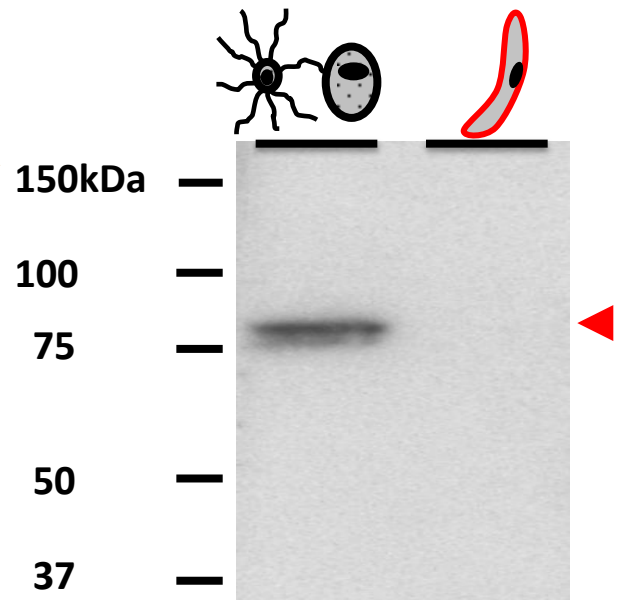
ネズミに免疫

血清を回収



[http://fitmugen1130.web.fc2.com/site/sozai/popular/popular\\_21.html](http://fitmugen1130.web.fc2.com/site/sozai/popular/popular_21.html)

## Western Blotting



マラリアとの闘いに終止符を打つ  
ために

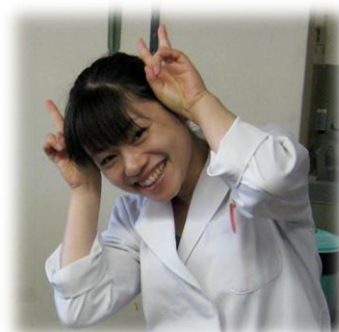




科研費  
KAKENHI



愛媛大学  
EHIME UNIVERSITY



# 参考文献

- Agnandji, S. T. et al., 2011: First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children, *NEJM*, **365**, 1863-75
- Butler, N. S. et al., 2011: Superior Antimalarial Immunity after Vaccination with Late Liver Stage-Arresting Genetically Attenuated Parasites, *Cell Host Microbe*, **9**, 451
- Hisaeda, H. et al., 2000: Antibodies to Malaria Vaccine Candidates Pvs25 and Pvs28 Completely Block the Ability of Plasmodium vivax To Infect Mosquitoes, *Infect Immun.*, **68(12)**, 6618-23
- Malkin, E. M. et al., 2005: Phase 1 vaccine trial of Pvs25H: a transmission blocking vaccine for Plasmodium vivax malaria, *Vaccine.*, **23(24)**, 3131-8
- Wu et al., 2008: Phase 1 trial of malaria transmission blocking vaccine candidates Pfs25 and Pvs25 formulated with montanide ISA 51, *PLoS One.*, **3(7)**, e2636
- Tachibana, M. et al., 2011: N-Terminal Prodomain of Pfs230 Synthesized Using a Cell-Free System Is Sufficient To Induce Complement-Dependent Malaria Transmission-Blocking Activity, *Clin Vaccine Immunol.*, **18(8)**, 1343-50
- Tachibana, M. et al., 2012: Plasmodium vivax gametocyte protein Pvs230 is a transmission-blocking vaccine candidate ,*Vaccine.*, **30(10)**, 1807-12

# 参考文献

- Ménard, M., 2005: Medicine:Knockout malaria vaccine?, Nature, **433**, 113-114
- [http://fitmugen1130.web.fc2.com/site/sozai/popular/popular\\_21.html](http://fitmugen1130.web.fc2.com/site/sozai/popular/popular_21.html)
- <http://www.manabinoba.com/images/content/14854/e0203021b.gif>