

令和 4 年 1 月 24 日
愛 媛 大 学**Pfs230 マラリア伝搬阻止ワクチン効果発現に関わる抗原部位の発見**
— 次世代マラリア伝搬阻止ワクチンの開発へ期待 —

愛媛大学プロテオサイエンスセンター (PROS) マラリア研究部門の高島英造准教授、三浦憲豊客員教授、寄生病原体学部門の橘 真由美助教、石野智子前准教授、無細胞生命科学部門の坪井敬文特命教授らのグループは、マラリア伝搬阻止ワクチン Pfs230 の効果発現に関わる抗原部位を発見しました。

マラリア原虫の生活環 (ライフサイクル) の中で、「ヒトから蚊」の感染経路を断つマラリア伝搬阻止ワクチンの開発は、グローバルヘルスの最重要課題の一つであるマラリアの撲滅に必須と考えられています。しかし、高いワクチン効果を実現するためには、ワクチン効果発現に関わる抗原部位を決定することが重要な研究課題となっていました。本研究は、PROS のグループが現在 GHIT Fund から助成を得て前臨床開発を進めている Pfs230 伝搬阻止ワクチンの、効果発現に関わる主要な抗原部位を決定したもので、次世代マラリア伝搬阻止ワクチンの研究開発へ向けて、新しいページを画するものと期待されます。

この研究成果に関する論文は、2022 年 1 月 13 日付でワクチン分野のトップジャーナルである英国科学雑誌 npjVaccines に掲載されました。

つきましては、是非ご取材くださいますようお願いいたします。

掲 載 誌:npjVaccines 7, article number: 4 (2022)

タ イ ト ル:Elucidating functional epitopes within the N-terminal region of malaria transmission blocking vaccine antigen Pfs230

(和訳) マラリア伝搬阻止ワクチン抗原 Pfs230 の N 末領域の機能エピトープの発見

著 者:Kazutoyo Miura, Eizo Takashima, Thao P. Pham, Bingbing Deng, Luwen Zhou, Wei-Chiao Huang, Ababacar Diouf, Yonas T. Gebremicale, Mayumi Tachibana, Tomoko Ishino, C. Richter King, Jonathan F. Lovell, Carole A. Long, Takafumi Tsuboi

論文リンク:<https://www.nature.com/articles/s41541-021-00423-3>

※送付資料 5 枚 (本紙を含む)

本件に関する問い合わせ先

愛媛大学 プロテオサイエンスセンター マラリア研究部門
准教授 高島 英造

TEL:089-927-9939

Mail:takashima.eizo.mz@ehime-u.ac.jp

Pfs230 マラリア伝搬阻止ワクチン効果発現に関わる抗原部位の発見

— 次世代マラリア伝搬阻止ワクチンの開発へ期待 —

1. 背景

マラリアは、蚊で媒介される寄生虫感染症で、これまでの対策により 2005 年頃から死者は年々減少傾向にありました。しかし近年の新型コロナパンデミックによって、患者及び死者数は増加に転じ、2020 年には世界で 2 億 4 千万人以上が罹り、死者はアフリカの 5 歳未満の小児を中心に 60 万人以上となりました(出典「World Malaria Report 2021」)。そこで、マラリア対策の切り札となるワクチンの開発が急がれています。

マラリアは蚊とヒトの間で複雑な感染サイクルを持ちますが、そのサイクルには、ワクチン開発の標的となる3つの弱点があります。そのため、マラリア感染サイクルの完全遮断には、それぞれの弱点を狙った、3種類のマラリアワクチン全ての開発が必須です。その3種類は、①蚊からヒトへのマラリア感染を防ぎ、感染を予防する「**感染阻止ワクチン**」、②ヒト血液内の赤血球期マラリアの増殖を防ぎ、重症者・死亡者を減少する「**発病阻止ワクチン**」、③ヒトから蚊へのマラリア感染を防ぎマラリア保有蚊を撲滅する「**伝搬阻止ワクチン**」です(図1)。

WHO は、昨年 10 月に世界で初めて第1世代の「感染阻止ワクチン」RTS,S/AS01 の接種を推奨しました。しかし、その効果は3割程度のため、次世代マラリアワクチンの開発が現在も世界で進められています。愛媛大学プロテオサイエンスセンター(PROSC)は、これら3種類のワクチン全ての研究開発プロジェクトを現在 GHIT Fund の助成を受けて進めており、またこれと並行して、それぞれのワクチン抗原の改良にも取り組んでいます。本研究は、その中で伝搬阻止ワクチンとして開発を進めている熱帯熱マラリア Pfs230 ワクチンの改良を目的に実施したものです。

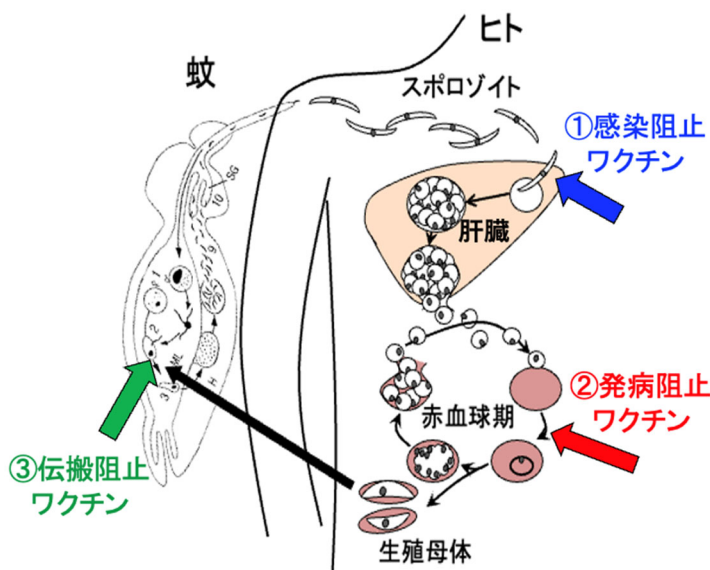


図1 マラリアの感染サイクルとワクチンの標的

2. 研究成果

Pfs230 は、1990 年代から最も有望な熱帯熱マalaria伝搬阻止ワクチン抗原と考えられてきましたが、その開発は困難と考えられていました。その理由は、Pfs230 は 3135 アミノ酸からなる巨大なタンパク質であり、またシステインに富む CM と呼ばれる領域を 14 回も含むため、その立体構造も非常に複雑と予想されていたからです。したがって、ワクチン開発のためには、Pfs230 の中でワクチン効果のある部分を探索することが、ワクチン開発に向けた重要な研究課題でした。私達は、先行研究 (Tachibana M, et al. 2019) において、愛媛大学発のコムギ無細胞タンパク質合成技術を駆使して Pfs230 の全ての領域をカバーする 27 個もの組換えタンパク質を作製することに成功し、システインを含まないプロドメインの一部から CM1 までの 188 アミノ酸からなる領域 (shPro/CM1) が Pfs230 伝搬阻止ワクチンとして開発可能であることを発見しました (図2)。この成果により、shPro/CM1 近傍の領域が、現在開発中の Pfs230 ワクチン抗原となっています。

Pfs230の一次構造

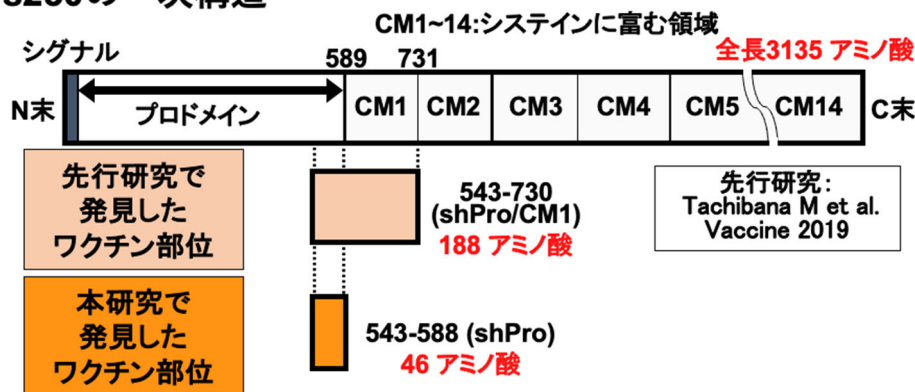
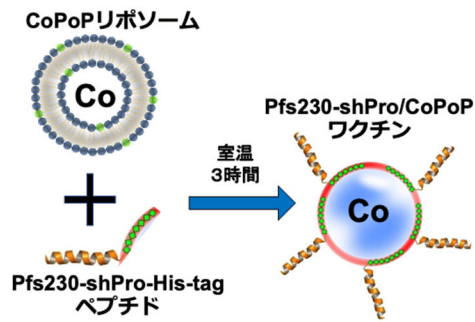


図2 Pfs230伝搬阻止ワクチン抗原部位

本研究では、Pfs230 伝搬阻止ワクチン抗原の更なる改良を目指して、shPro/CM1 領域の中でどの部分が主要な抗原部位であるか詳細に探索した結果、shPro/CM1 中のわずか 46 アミノ酸からなるプロドメイン部分 (shPro) のみで、伝搬阻止活性のある抗体が誘導出来ることを発見しました (図2)。この発見の重要な点は、shPro 領域がワクチン活性の発現に重要な抗原の立体構造に大きな影響をもたらすシステインを含まないことから、ワクチン抗原の大量生産や品質管理を飛躍的に容易にできる可能性がある点です。そこで、shPro 合成ペプチドが次世代マalaria伝搬阻止ワクチンとなり得るかを検討することにしました。さらに、合成ペプチドを用いたワクチンが実用化できれば、複数のワクチン抗原を組み合わせた多価ワクチンの作製もタンパク質ワクチンよりも簡便と考えられます。しかし、合成ペプチドワクチンの弱点は、立体構造が原虫のタンパク質とは異なる可能性があり、またその小さいサイズから免疫してもうまく抗体ができないことが予想されました。

A: Pfs230-shPro/CoPoPワクチンの作製



B: 伝搬阻止効果測定



C: 伝搬阻止ワクチン効果

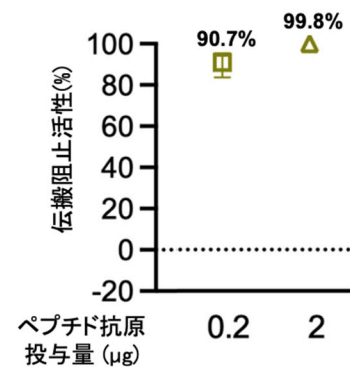


図3 Pfs230-shPro/CoPoP ワクチンはマウスに伝搬阻止抗体を誘導

そこで私達は、ニューヨーク州立大学 Buffalo (SUNY Buffalo) で開発されたコバルト (Co) を内包するヒトワクチン用リポソーム技術 (CoPoP) を免疫に用いることにしました。このワクチンは、人工合成した Pfs230-shPro-His-tag ペプチドと CoPoP リポソームを混合し、室温で3時間インキュベートするだけの簡単な方法で作製できます (図3A)。このワクチンをマウスに免疫し、その抗体の伝搬阻止ワクチン効果を測定しました。その方法は、マウス抗体と熱帯熱マラリア原虫生殖母体感染赤血球を混合して、人工吸血装置を用いて蚊に吸血させ、その後蚊に感染したマラリア原虫の数を数えることにより、抗体の伝搬阻止効果を計算します (図3B)。その結果、わずか 0.2μg のワクチン免疫でも、有意な伝搬阻止活性を示し、2 μg のワクチン免疫では、ほぼ完全にマラリア原虫の蚊への伝搬を阻止できる抗体がマウスに誘導されました (図3C)。

3. 波及効果

本研究は、PROS のグループが現在 GHIT Fund から助成を得て前臨床開発を進めている Pfs230 伝搬阻止ワクチンの、効果発現に関わる主要な抗原部位を決定したもので、次世代マラリア伝搬阻止ワクチンのみならず、複数のマラリアワクチンを組み合わせた多価マラリアワクチンの研究開発にも活用できることが期待され、将来のマラリア撲滅に大きく貢献できると考えられます。

4. 研究体制と支援

本研究は、愛媛大学 PROS、米国 NIH、ニューヨーク州立大学 Buffalo (SUNY Buffalo)、PATH マラリアワクチンイニシアティブ (PATH-MVI) の国際共同研究として行われました。

また、研究の実施にあたっては、グローバルヘルス技術振興基金 (GHIT Fund)、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業、米国 NIH、PATH マラリアワクチンイニシアティブ の支援を受けました。

5. 論文タイトルと著者

タイトル: Elucidating functional epitopes within the N-terminal region of malaria transmission blocking vaccine antigen Pfs230

(和訳): マラリア伝搬阻止ワクチン抗原 Pfs230 の N 末領域の機能エピトープの発見

著者: 三浦憲豊(米国 NIH・愛媛大学客員教授), 高島英造(愛媛大学),
Thao P. Pham(米国 NIH), Bingbing Deng(米国 NIH), Luwen Zhou
(米国 NIH), Wei-Chiao Huang(SUNY Buffalo), Ababacar Diouf
(米国 NIH), Yonas T. Gebremicale(米国 NIH), 橘 真由美
(愛媛大学), 石野智子(研究当時:愛媛大学、現在:東京医科歯科大学),
C. Richter King(PATH-MVI), Jonathan F. Lovell (SUNY Buffalo),
Carole A. Long(米国 NIH), 坪井敬文(愛媛大学)

掲載誌:npjVaccines 7, article number: 4 (2022)

論文リンク:<https://www.nature.com/articles/s41541-021-00423-3>

掲載日:2022年1月13日

【参考】

・GHIT Fund(ジーヒット・ファンド:公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金)
GHIT Fund は、日本政府、複数の製薬会社、ビル&メリンダ・ゲイツ財団、ウェルカム・トラスト、国連開発計画(UNDP)が参画する世界で初めての国際的な官民ファンドです。世界の最貧困層の健康を脅かすマラリア、結核、顧みられない熱帯病(NTDs)などの感染症と闘うための新薬開発への投資、ならびにポートフォリオ・マネジメントを行っています。治療薬、ワクチン、診断薬を開発するために、GHIT Fund は日本の製薬企業、大学、研究機関の製品開発への参画と、海外の機関との連携を促進しています。

HP:<https://www.ghitfund.org//jp>

<本件に関する問い合わせ先>

愛媛大学 プロテオサイエンスセンター マラリア研究部門

准教授 高島 英造(たかしま えいぞう)

TEL:089-927-9939

Mail:takashima.eizo.mz@ehime-u.ac.jp