

NPC-SE36/CpGマラリアワクチンの臨床開発

プロジェクト
責任者

大阪大学 微生物病研究所 マラリアワクチン開発寄附研究部門

寄附研究部門教授 堀井 俊宏

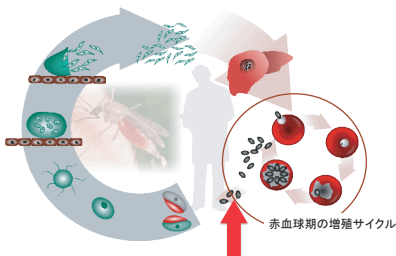
プロジェクト概要

BK-SE36マラリアワクチンはSE36組換えタンパク質に水酸化アルミニウムゲル(AHG)を混合したものであり、ウガンダにおける臨床研究の結果72%の発症防御効果を示した。さらに、ワクチン誘導抗体価を上昇させることにより、より一層高い効果が期待できることが明らかとなった。そこで抗体価を上げるためBK-SE36マラリアワクチンに核酸アジュバントであるCpG-ODN(K3)を添加したところ、本プロジェクトによる日本での治験において3-4倍の抗体価の上昇を観察した。また、2015年にはブルキナファソにおいて1-5歳を対象としたPhaseIbを実施した。これはワクチン接種対象者を1歳児にまで低年齢化するための安全性試験である。重篤な副作用は観察されず、高い抗体価の上昇が見られた。さらに、2018年5月にブルキナファソにおけるNPC-SE36/CpGのPhaseIbを開始し、2020年4月に最終観察を終了した。また、ドイツにおいて成人を対象とした人工感染によるPhaseI/IIa試験の準備を進めている。スポンサーがノーベルファーマ社となり、BK-SE36はNPC-SE36へとコードネームを変更した。



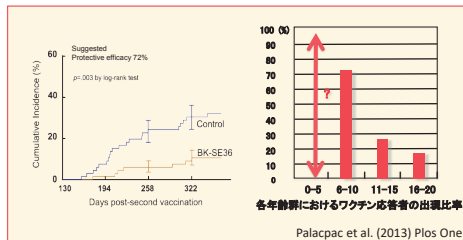
流行地での犠牲者は年間40万人

熱帯熱マラリア原虫の生活環



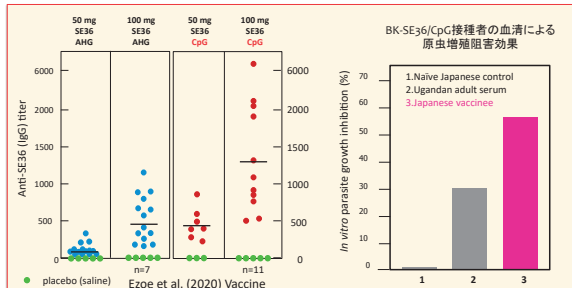
抗SE36抗体はマラリア原虫メロソイトを攻撃する。

ウガンダにおける第Ib相臨床試験のフォローアップでの結果



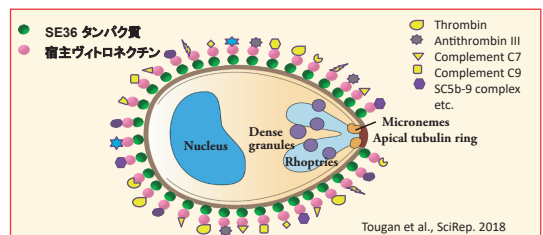
左の図は、ウガンダにおけるBK-SE36/AHGワクチンPhase Ibのフォローアップの結果を示す。ワクチン応答者は若年層に多く現れ、加齢とともに感染を繰り返し、免疫寛容が生じると考えられる。WHOがマラリアワクチン接種の対象と考える0-5歳児においては多くのワクチン応答者が現れると予測される。

新規アジュバントとの組み合わせ BK-SE36/CpG第Ia相臨床試験



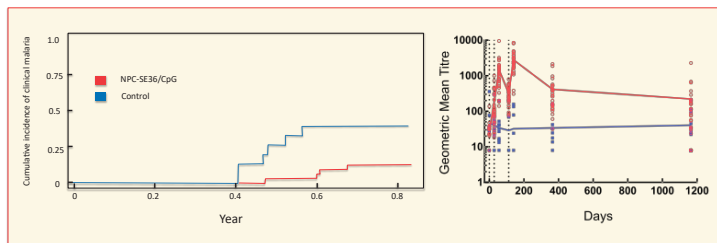
左の図は、日本において実施したBK-SE36/CpGとBK-SE36/AHGワクチンのPhase Iaにおける誘導抗体価の比較である。日本人成人男性に3週間隔で2回接種後3週間目の抗体価を比較したところ、CpGを添加することによって3倍以上の抗体価の上昇を見た。さらにBK-SE36/CpGワクチン接種者の抗血清をマラリア原虫の培養液に添加することにより、原虫増殖を阻害することが示された。

SE36タンパク質の生物学的機能



SE36は宿主タンパク質をハイジャックし、メロソイトの表面を分子カモフラージュすることで、免疫系からの攻撃を回避している。そして宿主ヴィトロネクチンと強固に結合することでSE36に対する免疫寛容を誘導する。一方、流行地では免疫寛容のため抗体応答が低く、宿主免疫による選択圧がかからないことが、SE36の遺伝子多型が低い原因と考えられる。

NPC-SE36/CpGのブルキナファソ第Ib相臨床試験におけるマラリア発症防御効果とワクチン誘導抗体価の経年変化



NPC-SE36/CpGの安全性試験(Phase Ib)を実施した結果、ワクチン接種による重篤な副作用は報告されていない。また、ワクチン接種より1年にわたりマラリア発症を計測した。その結果、74% (p=0.035)の発症防御効果が得られた。さらに、ワクチン接種による誘導抗体価を3年にわたり追跡調査した結果、ワクチン接種後3年を経ても高い抗体価が維持されていることが明らかとなった。

対象疾患：マラリア 特許情報：①特許第4145145号 (2008年6月27日)、②第4145348 (2008年6月27日)、③特許5748658号 (2015年5月22日) 技術の特徴：①②マラリア・プラスモジウム抗原ポリペプチドSE36及びその変異体、それらの精製方法、並びにこれより得られる抗原を用いるワクチン及び診断剤 ③マラリア・プラスモジウム抗原ポリペプチドSE36及びその変異体にアジュバントCpGODN(K3)を加えた新規マラリアワクチン 市場性：熱帯熱マラリアには年間2-3億人が感染し、5歳以下の幼児を中心に40万人以上が死亡する感染症である(WHO Report 2018)。その抜本的な対策として効果の高いワクチンの開発が期待されている。 開発における課題：流行地域での大規模臨床試験を実施するための資金の獲得。 企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報：ノーベルファーマ社との共同研究契約 (2019年3月18日締結)