

琉球大学学術リポジトリ

熱帯感染症ワクチン開発のための技術基盤構築

メタデータ	言語: 出版者: 南方資源利用技術研究会 公開日: 2014-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 新川, 武 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016678

熱帯感染症ワクチン開発のための技術基盤構築

琉球大学熱帯生物圏研究センター

新川 武

寄生虫疾患はウイルスや細菌感染症と異なり、不活化や弱毒化等の従来法ではワクチン開発が困難であり、組換え蛋白質を基にしたワクチン開発が必須条件となる場合が多い。これらの組換えコンポーネントワクチンは、比較的精製度の高い抗原を利用するため、生ワクチンや不活化ワクチンに比べ副作用も少なく、安全性が高い半面、その単独投与では免疫が成立しない。今後、寄生虫疾患に対するワクチンを開発していくためには、自然免疫系を活性化するアジュバントの類や樹状細胞 (DC) や B 細胞等の抗原提示機能をもつ免疫担当細胞を標的化するデリバリーシステムの開発等、総合的なアジュバント研究が必須の課題である。

これまで我々は、独自のワクチンプラットフォーム「三部構成免疫賦活システム (Tricomponent Immunopotentiating System: TIPs)」を開発してきた。これは、①ワクチン抗原、②コアブロック、③リガンドの三部から構成され、その何れの構成部分も換装可能なシステムである。今回、TIPs のワクチンプラットフォームとしての機能を評価するため、モデル抗原として三日熱マラリア伝搬阻止ワクチン候補抗原 Pvs25 やネズミマラリア *Plasmodium yoelii* メロゾイト表層蛋白質 MSP1-19、コアブロックには coiled-coil 構造を有する多量体形成蛋白質 [cartilage oligomeric matrix protein (COMP) や tetrabrachion coiled-coil] を採用し、さらに、リガンドとして *Staphylococcus aureus* の Protein A 由来の Z domain を採用した。Pvs25 搭載型 TIPs では、Pvs25 と Incomplete Freund's adjuvant (IFA) や Alum を混合投与するよりも高い抗体価の上昇が認められた。さらに、TIPs/Alum 併用群で、より高い抗体応答の増強が認められた。誘導された抗血清は、タイ国の三日熱マラリア感染患者血液由来の原虫に対し、ほぼ完全な伝搬阻止効果を示した。MSP1-19 搭載型 TIPs は MSP1-19 単独投与に比べ、有意に抗体価が上昇し、更に Alum との併用でより増強することが分かった。感染防御試験において MSP1-19 搭載型 TIPs/Alum 併用群は、MSP1-19/IFA 併用群と同等の感染防御能を示し、MSP1-19 単独群や MSP1-19/Alum 併用群よりも効果が高かった。TIPs のコアブロックは、リガンドのレセプターに対する親和性を向上させるだけでなく、分子全体の安定性への貢献とワクチン抗原の部位特異的結合のための「足場」として機能する。実際、この足場を除去し、ワクチン抗原とリガンドを直接結合させた分子 (二部構成複合体) は、TIPs と比較し、抗体誘導能が著しく低下することが分かった。さらに、リガンドを除去し、ワクチン抗原とコアブロックだけから成る二部構成複合体も同様に抗体誘導能が低いことから、リガンドによる標的化が必須であることが分かった。この TIPs はそのリガンド機能により、T 細胞ではなく B 細胞に特異的志向性を示すことも確認された。TIPs の免疫増強機能の作用機序は、(1) ワクチン抗原のコアブロックへの結合による”クロスリンク効果”、(2) リガンドによる抗原の標的細胞への特異的 (効率的) 運搬機能、(3) 標的細胞の細胞生理学的活性化作用、の少なくとも三点の相乗効果であると推察している。

今回の講演では、ワクチンの歴史的背景や組換えサブユニットワクチン開発の概略、そして、最近の我々の研究成果について発表したい。