

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月18日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]

国立大学法人金沢大学・医薬保健研究域薬学系

[職・氏名]

教授・吉田 栄人

[課題番号]

JPJSBP 120229915

1. 事業名 相手国: ブラジル (振興会対応機関: OP) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 感染防御・伝播阻止両機能を有する三日熱マラリアワクチンの開発研究

(英文) Development of a Plasmodium vivax multistage vaccine effective both for protection and transmission blocking

3. 共同研究実施期間 2022年4月1日 ~ 2024年3月31日 (2年0ヶ月)【延長前】 年 月 日 ~ 年 月 日 (年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Instituto Leonidas & Maria Deane, Assistant Researcher II (PI),

Stefanie Costa Pinto Lopes

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,900,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,900,000 円
	2年度目執行経費	2,000,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	11 名
相手国側参加者等	2 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	1	1	2(0)
2年度目	1	1	0(0)
3年度目	-	-	-

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

【研究目的】

日伯共同研究により「感染防御・伝播阻止両機能を有する三日熱マラリアワクチンの開発研究」を開発する。日本側研究代表者が開発した革新的ワクチンプラットフォームを技術基盤として、三日熱マラリア感染防御、伝播阻止両機能を搭載したワクチンを作製。日伯研究グループにより動物実験を実施し、2年間でワクチン効果を評価する。臨床試験に進むワクチンを決定する重要な意義があり、かつ持続可能な共同研究である。

【研究交流実績】

- 2022年9月3日-10月8日、日本側若手研究者(山本)が金沢大学院生(片山)と一緒に相手側研究機関 FMT-HVD に滞在し、相手側研究代表者(Lopes 博士)とともに日本側研究グループが開発した三日熱マラリアワクチンの伝播阻止効果を検証し、非常に強い伝播阻止効果を証明した。この研究成果は国際学会で発表し、国際誌に掲載された。
- 2023年8月11日-9月4日、日本側若手研究者(山本)が金沢大学院生(仁和)と一緒に FMT-HVD に滞在し、相手側研究代表者(Lopes 博士)とともに日本側研究グループが開発した熱帯熱・三日熱マラリア2価ワクチンの伝播阻止効果を検証し、非常に強い伝播阻止効果を証明した。この研究成果は国際学会で発表し、現在論文作成中である。
- 2023年3月30-31日、日本側研究代表者(吉田)が大会長を務めた「第92回日本寄生虫学会大会」(金沢市)に Lopes 博士と Fabbri 博士が来日し、口頭発表を行った。またその前日には両名が共同研究者として参加している GHIT project (T2021-256)のプロジェクト会議にも出席し、研究進捗を報告した。二人は熱帯病感染症研究者としては稀有な気鋭の女性研究者である。



(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

【三日熱マラリアワクチン開発】

世界で初めて三日熱マラリアに対して高い感染防御及び伝播阻止両効果を発揮するマルチステージワクチンの開発に成功した。LC16m8Δ/AAV 両ウイルスベクターはヒトへの接種実績があり、安全性は担保されている。そのため三日熱マラリアマルチステージワクチンはヒトで最大のパフォーマンスを発揮することが期待される。今後は前臨床試験として、本ワクチンをアカゲザルに接種し、ワクチン効果だけでなく免疫メカニズムも評価する計画である。本ワクチンは三日熱マラリアを撲滅させる最良のツールとなり得る。

【熱帯熱・三日熱マラリア2価ワクチン】

世界で初めて熱帯熱・三日熱両マラリアに対する感染防御および伝播阻止効果を発揮するワクチンの開発に成功した。LC16m8Δを用いた多価ワクチン開発の成功は、全世界のマラリア撲滅に大きく貢献する有望なワクチンツールとなるだけでなく、様々な新興・再興感染症の遺伝子を組み合わせた斬新なワクチン開発へ応用が可能である事を示している。

学会発表一覧(相手国研究者を下線)

- 1 Yutaro Yamamoto, Camila Fabbri, Takuto Katayama, Tetushi Mizuno, Akihiko Sakamoto, Ammar Abdurrahman Hasyim, Shunsuke Okuyama, Sani Hadiyan Rasyid, Mitsuhiro Iyori, Hiroaki Mizukami, Hisatoshi Shida, Stefanie Lopes and Shigeto Yoshida. “*P. falciparum*–*P. vivax* bivalent vaccine development using LC16m8Δ/AAV viral vectors platform achieves sterile protection and transmission blocking.” 国際学会 ASTMH Conference: Chicago (USA) (2023).
- 2 Yutaro Yamamoto, Camila Fabbri, Takuto Katayama, Sora Niwa, Tetushi Mizuno, Akihiko Sakamoto, Ammar Abdurrahman, Sani Hadiyan Rasyid, Mitsuhiro Iyori, Hiroaki Mizukami, Hisatoshi Shida, Stefanie Lopes, and Shigeto Yoshida. “Conquering *Plasmodium vivax*: LC16m8Δ/AAV vaccine strategy on protection and transmission-blockade.” 国際学会 第 21 回松山国際学術シンポジウム & PRIME: 松山市 (愛媛県) (2023).
- 3 仁和空, 山本祐太郎, Camila Fabbri, 片山拓和, 坂本明彦, 水上浩明, 志田壽利, 伊従光洋, Stefanie Lopes, 吉田栄人. “汎用的・持続可能な感染防御と伝播阻止効果を発揮する三日熱マalariaワクチンの開発.” 国内学会 第 78 回日本寄生虫学会西日本支部大会: 松山市 (愛媛県) (2023).
- 4 山本祐太郎, 片山拓和, Camila Fabbri, 水野哲志, 坂本明彦, 伊従光洋, 水上浩明, 志田壽利, Stefanie Lopes, 吉田栄人. “LC16m8Δ/AAV1 ウイルスプラットフォームを基盤とした熱帯熱および三日熱マalariaに対する乳幼児用マルチステージ 2 価ワクチンの開発研究.” 国内学会 第 29 回分子寄生虫学ワークショップ/第 19 回分子寄生虫・マalaria研究フォーラム合同大会: 長崎市 (長崎県) (2023).
- 5 Yutaro Yamamoto, Camila Fabbri, Takuto Katayama, Tetushi Mizuno, Akihiko Sakamoto, Ammar Abdurrahman Hasyim, Shunsuke Murai, Sani Hadiyan Rasyid, Mitsuhiro Iyori, Hiroaki Mizukami, Hisatoshi Shida, Stefanie Lopes, and Shigeto Yoshida. “*P. falciparum* – *P. vivax* bivalent vaccine development using LC16m8Δ/AAV1 Viral Vectors Platform.” 国際学会, BioMalPar XVIII: biology and pathology of the malaria parasite: ハイデルベルグ (ドイツ) (2023).
- 6 Camila Fabbri, 山本祐太郎, 片山拓和, Rosa Santana, Heilana Belchior, 吉田栄人, Stefanie Lopes. “The effectiveness of a multi-stage vaccine formulation in the malaria vivax transmission-blocking.” 国内学会 第 92 回日本寄生虫学会大会: 金沢市 (石川県) (2022).
- 7 山本祐太郎, Camila Fabbri, 奥原大輝, 片山拓和, 坂本明彦, 水上浩明, 志田壽利, 伊従光洋, 水野哲志, Stefanie Lopes, 吉田栄人. “感染防御・伝播阻止両機能を有する次世代型三日熱マalariaマルチステージワクチン開発研究.” 国内学会 第 92 回日本寄生虫学会大会: 金沢市 (石川県) (2023).
- 8 片山拓和, 山本祐太郎, Camila Fabbri, 水野哲志, 伊従光洋, 水上浩明, 志田壽利, Stefanie Lopes, 吉田栄人. “ウイルスベクターよりなる熱帯熱-三日熱マalaria 2 価ワクチンの開発と有効性の検証.” 国内学会 第 92 回日本寄生虫学会大会: 金沢市 (石川県) (2022).
- 9 Yutaro Yamamoto, Camila Fabbri, Daiki Okuhara, Takuto Katayama, Rina Takagi, Yuna Kawabata, Mitsuhiro Iyori, Tetsushi Mizuno, Akihiko Sakamoto, Ammar Abdurrahman Hasyim, Hiroaki Mizukami, Hisatoshi Shida, Stefanie Lopes, and Shigeto Yoshida. “*Plasmodium vivax* multistage vaccine based on the heterologous viral-vectored platform achieves sterile protection and transmission blocking.” 国際学会 ASTMH 2022 Annual Meeting: Seattle (USA) (2022)
- 10 奥原大輝, 山本祐太郎, Camila Fabbri, 高木里菜, 川端裕菜, 片山拓和, 水上浩明, 志田壽利, 伊従光洋, Stefanie Lopes, 吉田 栄人. “弱毒化ワクシニアウイルス/アデノ随伴ウイルスよりなる三日熱マalariaワクチン開発研究.” 国内学会 第 69 回日本ウイルス学会学術集会: 長崎市 (長崎県) (2022).
- 11 山本祐太郎, Camila Fabbri, 奥原大輝, 高 里菜, 川端裕菜, 片山拓和, 水上浩明, 志田壽利, 伊従光洋, Stefanie Lopes, 吉田 栄人. “三日熱マalariaに対する次世代型マルチステージワクチン開発研究.” 国内学会 第 26 回日本ワクチン学会学術集会: 高松市 (香川県) (2022).

原著論文発表 (相手国研究者を下線)

A two-dose viral-vectored *Plasmodium vivax* multistage vaccine confers durable protection and transmission-blockade in a pre-clinical study. Front Immunol (2024 in press)

Authors: Yutaro Yamamoto, Camila Fabbri, Daiki Okuhara¹, Rina Takagi, Yuna kawabata, Takuto Katayama, Mitsuhiro Iyori, Ammar A. Hasyim, Akihiko Sakamoto, Hiroaki Mizukami, Hisatoshi Shida, Stefanie Lopes, Shigeto Yoshida¹

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

LC16m8Δ/AAV ワクチンプラットフォームを用いて、世界で初めて三日熱マラリアに対して高い感染防御及び伝播阻止両効果を発揮するマルチステージワクチンの開発に成功した。本研究では日本側若手研究者がブラジルに渡航し、相手国研究者の指導のもとでアマゾン地域の感染患者血液を用いた伝播阻止実験を実施し、そのワクチン効果を立証することに成功した。**ブラジルとの二国間交流国際共同研究でしかなしえなかった特筆すべき成果である。**ブラジル側研究代表者は本共同研究成果に関して、マナウスの日本総領事の荻野正裕氏に説明を行い、本事業のご理解を頂いた(2022年11月)。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

ブラジル アマゾン地域の大規模な森林伐採による地球規模の温暖化、人口移動により三日熱マラリア患者が増加している。マラリア薬に対する耐性原虫の出現、偽薬の流通により重症患者も増加し、マラリア対策は喫緊の課題となっている。加えて、COVID-19 対応に忙殺され今までのマラリアコントロールが後手に回っている。マラリアワクチン臨床試験のシステムを確立することは相手国ブラジルの感染症対策における最大の国際協力である。自国でのマラリアワクチン開発は自国環境に一番マッチした効果のあるワクチンを選択でき、国民に安価かつ持続的に供給することが可能となる。**本研究の社会的貢献として、技術面でのワクチン開発の有望性を国内外に示すことができた。これにより上記の三日熱マラリアワクチン臨床研究実施に向けての足場を固めることにつながる。**ブラジلمانアウス日本領事館とも交流ができ、今後は本研究成果をブラジル政府へ示し、ODA 事業として発展させることを目指す。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

博士研究員および大学院生のべ4名をブラジル マナウスの相手側研究機関 FMT-HVD に派遣し、相手国研究者の指導の下、マラリア伝播阻止実験を行った(のべ約100日間)。実験技術の習得のみならず海外の一流研究者と実験、データ解析、ディスカッションを体験したことは、研究者としての資質を磨く貴重な場となった。国内外の学会に参加し、成果発表の機会を与えた(合計25回)。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

【ブラジルにおけるキャパシティ・ディベロップメント】

日本側研究グループが開発した三日熱マラリアワクチンを感染地域の研究者との国際研究によりその効果を立証することに成功した。本ワクチンは、日本人にもなじみ深い天然痘ワクチンを応用しており、相手国ブラジルの環境(デリバリー、保存・保管)に合致している。さらに接種コストも安価あり、すべてのブラジル国民にメリットがある。この温故知新の「種痘」技術は世界中で接種された最も効果の上がったワクチンであり、実際45歳以上の世界の人々の上腕部には種痘痕がある。ブラジルでも受け入れられるワクチンである。

今後は日本側研究グループが開発した三日熱マラリアワクチンの臨床試験を感染地域であるブラジルで検証するための周到な準備を行う。疫学調査を通じて臨床試験候補地を選定するが、その過程で州知事、村長、住民との話し合いが行われ、信頼関係を築くことが肝要となる。三日熱マラリア問題の解決には、ブラジル共同研究者、組織の能力が向上するだけでなく、行政や民間企業などの組織や制度、ひいては社会全体の総合力が向上することが必要である。今後は医療体制の拡充等感染症全体に対する総体力の向上(CD)につなげていく。**本研究は、日伯共同研究で世界初の三日熱マラリアワクチンを開発するための足場を固める大きな成果となった。**

今回の国際研究では、三日熱マラリア研究者だけではなくブラジルの別の深刻な感染症のジカ熱の研究者とも交流が生まれ新しい展開として、「三日熱マラリアおよびジカ熱に対するワクチン開発研究」(海外連携研究(旧 国際共同研究強化(b)))をスタートする準備を進めている。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

日本側研究グループは在マナウス日本国総領館と連絡を取っており、ブラジルの医療体制(特に感染症対策)に加え、政治・経済・インフラ整備に関してもアドバイスを頂いている。総領事の荻野正裕氏には本研究の重要性をご理解して頂き、現地マナウスで研究を行っている博士研究員(山本)、大学院生(仁和)に手厚いサポートをして頂いている。

医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業(地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム SATREPS)への申請(現時点では未採択)

タイトル「次世代型三日熱マラリアワクチン効果の検証、臨床応用に向けての拠点整備およびマラリア疫学調査に関するプロジェクト」