

學位論文要旨

A leading malaria vaccine RTS, S/AS01 is the first malaria vaccine to be recommended to use for children in sub-Saharan Africa with moderate to high *P. falciparum* malaria transmission, although it has only modest efficacy and short durability, and it must be administered in a four-dose schedule to achieve high efficacy. The development of more efficacious vaccines is still needed. Viral vectored vaccines have a key advantage over protein-in-adjuvant vaccines like RTS, S, because they are capable of inducing cytotoxic CD8⁺T cell responses that are critical for the elimination of intracellular pathogens like malaria parasites.

Adeno-associated virus (AAV) is being utilized as an attractive vehicle for delivering genes to various target cells and tissues. It has been shown to induce efficient and long-term transgene expression with minimum level of toxicity in clinical trials. Very recently, we have shown that boosting with adeno-associated virus serotype 1 (AAV1) can induce highly effective and long-lasting protective immune responses against malaria when combined with a replication-competent vaccinia virus in a rodent model. In this study, we compare the efficacy of AAV5 with AAV1, as malaria booster vaccine following priming with vaccinia virus LC16m8Δ (m8Δ) strain, harboring a fusion gene encoding the pre-erythrocytic stage protein, *Plasmodium falciparum* circumsporozoite (PfCSP) and the transmission-blocking sexual stage (Pfs25). The two-dose heterologous prime-boost immunization regimen with m8Δ/AAV5 induce robust anti-PfCSP and anti-Pfs25 antibodies equivalent to m8Δ/AAV1. Regarding the protection, m8Δ/AAV5 achieve 100% sterile protection against malaria sporozoite challenge, compared with 70% protection of m8Δ/AAV1 vaccine. In contrast, the second challenge test with protected mice from 1st challenge showed m8Δ/AAV5 vaccine group provided 55.6% protection while 100% sterile protection of m8Δ/AAV1 vaccine group. Regarding the transmission blockade, both m8Δ/AAV5 and m8Δ/AAV1 induced high level of the transmission-reducing activity (TRA: > 99%) and transmission-blocking activity (TBA: > 95%).

Our data indicate that AAV5-based boosting vaccine is an efficacious multistage malaria vaccine as good as AAV1-based one when administered following an m8Δ-based vaccine. These results suggest that AAV5 is an alternative vaccine vector if high levels of pre-existing anti-AAV1 antibody prevents re-immunization with the same serotypes and transgene expression.

審査結果の要旨

近年、遺伝子治療への応用が期待される遺伝子導入用ベクターの一つとして、アデノ随伴ウイルス（AAV: adeno-associated virus）に由来するベクターが注目されている。AAVの特徴として、安定的に長期に外来遺伝子の発現が持続する。加えて、非病原性のウイルスであるため安全性に優れている。AAVには多くの血清型が存在しており、その特徴を生かして神経細胞を標的としたパーキンソン病では2型、肝臓細胞を標的とした血友病では8型、腫瘍血管新生や転移・播種の抑制を標的としたものでは1型が使用されてきている。先行研究では1型がマラリアワクチンとして効果があることが示されている。1型ワクチンの短所として、ヒトでは広く抗体を保有しており、ワクチンとして接種した時に効果の低減が危惧される。本研究では、ヒトでの抗体保有率が最も低い5型を用いたマラリアワクチンを構築し、その効果を1型と比較した。マウスモデルでその感染防御・伝播阻止効果を検証した結果、1型ワクチンが70%の感染防御率に比べ5型ワクチンでは100%のマラリア感染防御に成功した。5型ワクチンの伝播阻止効果は1型と同様に>90%の非常に高い効果であった。本研究はAAV5型がマラリアワクチンベクターとして100%感染防御免疫を誘導できることを示した初めての研究である。1型に対する抗体価が高い集団に対しては代替えワクチンとして有効であることが立証された。本審査委員会は、研究成果の新規性および口頭発表会における学位申請者の発表と討論の能力を考慮して、当該学位論文は博士（創薬科学）に値すると判定した。