

(第6号様式)

学位論文審査の結果の要旨

氏名	NTEGE EDWARD HOSEA
審査委員	主査 坪井 敬文 副査 林 秀則 副査 澤崎 達也

論文名

Identification of *Plasmodium falciparum* reticulocyte binding protein homologue 5-interacting protein, PfRipr, as a highly conserved blood-stage malaria vaccine candidate

審査結果の要旨

マラリアは、マラリア原虫によって引き起こされる感染症であり、ハマダラカによって媒介され、熱帯・亜熱帯地域に分布している。2016年現在で毎年2億人以上が罹患し、約43万人が死亡しており、その9割はサハラ砂漠以南のアフリカ諸国の子ども達である。現在、薬剤耐性マラリア原虫や、殺虫剤耐性ハマダラカが拡散したためマラリア対策は困難に直面している。そこで、新たな対策としてマラリアワクチンの開発が国際的に進められてきたが未完成である。その理由として、これまでマラリアワクチン候補として研究されてきた原虫タンパク質の数が僅かであった事、さらにマラリア原虫はヒトの免疫系から逃れるため、これまで研究開発が進められてきた主要なワクチン候補抗原に遺伝子多型が存在したことがあげられる。そこで、2002年に熱帯熱マラリア原虫3D7株を用いたマラリアゲノム情報が公開され、新たなワクチン候補の同定が期待された。しかし、大腸菌等の従前の技術ではマラリア原虫の組換えタンパク質合成が困難であったため、研究は進んでいなかった。近年、愛媛大学で開発されたコムギ胚芽無細胞タンパク質合成法を用いることにより、マラリア組換えタンパク質合成の効率ならびにその品質が飛躍的に向上することが判明した。そこで申請者の所属する研究部門では、コムギ胚芽無細胞タンパク質合成法を用いて、赤血球への侵入型である熱帯熱マラリア原虫メロゾイトのタンパク質を網羅的に合成し、作製した抗体の培養熱帯熱マラリア原虫株3D7に対する増殖阻害活性を指標に、新規マラリアワクチン候補抗原を探索してきた。これまでの当部門の研究により、PfRipr、PfRALP1、PfGAMA および PfMSPDBL1 の4種類のメロゾイトタンパク質を新規マラリアワクチン候補抗原として同定してきた。そこで、新規マラリアワクチンの開発をさらに推進するためには、これら4種類の抗原遺伝子のフィールド分離株原虫における多型の有無、ならびに、熱帯熱マラリア原虫3D7株タイプの抗原に対する抗体が、抗原多型のある熱帯熱マラリア原虫FV0株に対しても増殖阻害活性を有するか、を検証することが重要な研究課題と考えられた。

そこで申請者は、熱帯熱マラリア高度流行地であるウガンダから得られた熱帯熱マラリア原虫フィールド分離株102人分を用いて、PfRipr、PfRALP1、PfGAMA および PfMSPDBL1 の4種類の遺

伝子多型を解析した。その際、細胞質内の酵素タンパク質 PfADSL 遺伝子を多型の少ない陰性対照、遺伝子多型が多いため既にワクチン開発が断念された PfAMA1 遺伝子を陽性対照とした。その結果、PfgAMA および PfMSPDBL1 遺伝子は PfADSL 遺伝子と比較して多型が多く、中でも PfMSPDBL1 は PfAMA1 と同程度に遺伝子多型が多かった。一方、PfRipr と PfrALP1 遺伝子は PfADSL 遺伝子同様多型が少なかった。中でも PfRipr 遺伝子は、PfrALP1 遺伝子に存在する繰り返し配列もなく、今回検討した 4 種類の新規ワクチン候補遺伝子の中で最も多型が少ないことが判明した。次に申請者は、熱帯熱マラリア原虫 3D7 株タイプの抗原に対する抗体が、遺伝子多型のある熱帯熱マラリア原虫 FVO 株に対しても原虫増殖阻害活性を有するか、を検証するため、3D7 株に対して原虫増殖阻害活性を示すことが判明している PfRipr、PfrALP1、PfgAMA および PfMSPDBL1 に対する抗体を、熱帯熱マラリア原虫 FVO 株の培養液中に添加し、増殖阻害活性を測定した。その結果、PfRipr および PfrALP1 に対する抗体は、遺伝子多型の存在する FVO 株に対しても増殖阻害活性を示すことが明らかになった。中でも PfRipr に対する抗体は PfrALP1 に対する抗体よりも強い増殖阻害活性を示した。一方、比較的遺伝子多型の多かった PfgAMA および PfMSPDBL1 に対する抗体は、FVO 株に対して増殖阻害活性を認めなかった。したがって、申請者は PfRipr が遺伝子多型の少ない新規マラリアワクチン候補抗原であることを初めて明らかとした。有望な新規マラリアワクチン候補タンパク質 PfRipr を同定しえた本研究は、マラリア制圧に向けワクチンが切望されている現在、時宜を得たものと言える。

以上のように、本研究は分子生物学、生命科学において高い学術的価値があると考えられる。従って、本論文は博士（工学）の学位論文として十分価値があると判定した。