No.2　重点感染症シリーズ

デング熱　デングウイルスワクチン/治療薬

みなづきの比，あやしき家に夕顔の白く見えて，蚊遣火ふすぶるもあはれなり ――徒然草第一九段「折節の移り変わるこそ･･･」で兼好法師はこう述べた．蚊を駆除することが予防策の初手だが，その効果はしれている．現在，遺伝子改変した蚊の放出や蚊の可逆的不妊化などの技術も開発されているが，やはりワクチンの開発への期待は大きい．

一般にウイルスには，エンベロープ(envelope)と呼ばれる脂質二重膜構造を持つものと持たないものがあるが，デングウイルス（DENV）の場合はエンベロープ型 RNA ウイルスである．エンベロープはウイルス粒子の最も外側に位置し，ウイルスゲノムとカプシドと呼ばれるタンパク質の殻を覆っている．

直径約 50 nm の DENV 粒子中には 11 kb のプラス鎖 1 本鎖 RNA ゲノムがパッケージングされている．ゲノム RNA には 5'端と 3'端に非翻訳領域があり，ポリ A 鎖は付加されていない（ポリアデニル化されていない）．デングゲノム RNA の 5 末端はキャップ構造が付加されているが，この 5'側非翻訳領域（five prime untranslated region; 5'UTR）と 3' UTR にはさまれたゲノム RNA の前半にはウイルス粒子を形作るために必要な 3 種類の構造タンパク質，すなわち C(カプシド)，PrM (premembrane; 前駆膜)，E(エンベロープ）がコードされている．また，後半領域には，感染細胞内でのウイルス RNA やタンパク質の合成に必要な 7 種類の非構造タンパク質（NS1～5）がコードされている（Fig.1）[1].

デングウイルスには 4 つのセロタイプ（血清型）DENV-1，DENV-2，DENV-3，DENV-4 があり，それぞれがデング熱感染を引き起こす可能性がある．セロタイプ間の交差防御力は低く，初回と異なる血清型のデングウイルスに感染すると重症化するリスクが知られている[2]．したがって，1 型から 4 型全てに対して中和抗体を誘導する 4 価ワクチンの開発が不可欠と言われている[3].

初回と異なる血清型のデングウイルスに感染すると重症化する――．1 つの血清型ウイルスに感染して誘導された抗体によって，他の血清型のウイルス感染がむしろ増強されてしまうためにこの現象は生じる．この「抗体依存性感染増強 (Antibody-Dependent Enhancement; ADE)」といわれる現象は，デング熱ワクチン開発の弊害のひとつとなっている[4].

臨床評価が進む弱毒生ワクチン

現在，様々なデングワクチンが開発されている(Table1)．これらの中で臨床評価が最も進んでいるのが弱毒生ワクチンで，CYD-TDV (製品名 Dengvaxia®，サノフィ･パスツール)，TAK-003 (製品名 QDENGA®，武田薬品)，TV003 (NIAID/NIH) [5]．これら 3 ワクチンはいずれも，異なるウイルス骨格にある膜に埋め込まれたデングウイルスタンパク質 prM および エンベロープ(E)をコードする四価の弱毒生ワクチンである．自然感染時と同様に中和抗体と細胞性免疫の双方の誘導が期待されることから，中和抗体が長期に持続することや抗体依存性感染増強（ADE）による疾患増悪の可能性が低いことが期待される．

世界で初めて承認されたデングウイルスワクチン Dengvaxia®

Dengvaxia® (CYD-TDV)は，黄熱ウイルスのワクチン株（YF17D 株）の prM/E 領域を DENV-1 型から DENV-4 型の prM/E 領域に置換した弱毒生ワクチンである．4 種類のデングウイルス血清型それぞれの遺伝子を持つ組み換えウイルスが含まれていることから，3 回接種後に 4 つの血清型全てに免疫応答することが確認された．南米の 20,869 名の小児を対象とした臨床試験でも入院のリスクを約 80%低下させるという有効性が示された[2].

2015 年 12 月にメキシコで認可され，その後もさらに 20 の国と地域で認可を受け使用されている．2017 年 11 月，デング熱未感染者においては重症化のリスクが高まるという長期追跡調査（2～16 歳を対象とした接種後 6 年間）の結果が公表された．

武田薬品工業のデングウイルスワクチン QDENGA®

先述のように Dengvaxia®は感染歴のある人に限定したワクチンであったが，武田の 4 価デング熱ワクチン（TAK-003）は感染歴の有無にかかわらず接種できるという．

TAK-003 は，DENV-2 型ウイルスを骨格とし，DENV-2 型の弱毒株である PDK-53 株の prM/E 遺伝子を DENV-1, 3, 4 型の prM/E 遺伝子に置換した弱毒生ワクチンである[6-9].

元々はバイオ企業インビラージェン(米コロラド州)が開発してきたが，2013 年に武田がワクチンパイプライン（開発候補）拡充の一環で同社を買収した．2022 年 8 月，インドネシアで「QDENGA®」の製品名で承認を取得，同年 12 月に欧州委員会（EC）も承認した．

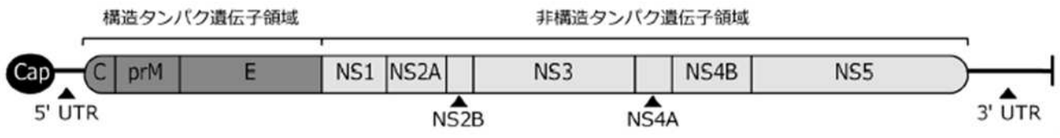

Fig.1　デングゲノム RNA[1]

Table1　本稿で取り上げた主なデングワクチン/治療薬(太字は上市済み)

	タイプ	名称	開発者
ワクチン	弱毒生	**Dengvaxia®**	サノフィパスツール
		QDENGA®	武田薬品工業
		TetraVax-DV（TV003/TV005）	ブタンタン/NIH/メルクなど
		KD382	KMバイオ
	不活化	TDEN-PIV	ウォルターリード陸軍研 グラクソスミスクライン
	DNA	TVDV	米海軍医学研究センター
	組換えサブユニット	V180	メルク
	ペプチド	AGS-v/AGS-v plus	英SEEK
治療薬	複製阻害剤	JNJ-1802	ルーヴェン･カトリック大レガ医研 ヤンセン

一方，米国では 2023 年 3 月に米食品医薬品局（FDA）に申請したが， FDA から追加のデータ提出の要請があり，審査期間中に対応できないため，同年 7 月に自主的に申請を取り下げた [10-11].

TetraVax-DV(TV005)

非翻訳領域は，ウイルス RNA の細胞内複製に重要な役割を果たしている．したがって一部の塩基を適切に削除することによって弱毒化できる訳である．米アレルギー･感染症研究所(NIAID)が開発する TetraVax-DV (TV005) は，ウイルスゲノム 3'末端の非翻訳領域から 30 塩基（DENV-3 ではさらに 31 塩基）を人工的に欠失させて弱毒化した [12-14].

当初，NIAID が開発していたが，現在はブラジル･ブタンタン研究所 (Instituto Butantan)が「TV003/TV005」の第 III 相試験を進めており，米欧日などでは米メルク社が権利をもっている[15-16]．（この他，印血清研究所，Vabiotech，メルク，Medigen にライセンス供与した）．

KM バイオロジクスで開発中の弱毒生ワクチン KD382

日本でも弱毒生ワクチンの開発が進められている．2021 年，KM バイオロジクス社（熊本市）は，オーストラリアで 60 名の健康成人を対象としてデングウイルスワクチン KD-382 の第 I 相臨床試験を行い，健康な成人に対して良好な安全性と忍容性が示された．また，既存ワクチンが複数回の接種回数を必要とするのに対し，本剤は 1 回の接種で 4 種全ての血清型に対して中和抗体応答（100%陽転）が誘導され一年間の持続性が確認された[17].

その他のワクチン

その他にも，サブユニット，mRNA，DNA ワクチンなどが開発されている．全長デングウイルスを採用した組換えワクチンの動物実験，臨床試験で有望な結果が得られている．

TDENV-PIV

TDENV-PIV(Tetravalent dengue virus purified inactivated vaccine）は，グラクソ･スミスクライン (GSK) とウォルター･リード陸軍研究所 (WRAIR) との共同研究の一環として開発されている．Vero 細胞で DENV1-4 型のウイルス粒子を増殖させた後，精製しホルマリンで不活化する．第 I 相臨床試験で，接種者（2 回接種）の 85.5%で DENV の 4 血清型いずれに対しても中和抗体が陽転した [18] ．

TVDV

米海軍医学研究センターが開発する Tetravalent dengue DNA vaccine（TVDV）は，DENV-1 型から DENV-4 型の prM および E タンパク質を発現させる DNA ワクチンである．第 I 相臨床試験では接種後の重篤な副反応は報告されなかったが，中和抗体の陽転率は低かった[12-14].

組み換えサブユニットワクチン V180

米･メルク社はショウジョウバエ細胞で発現させた組換えサブユニットワクチン V180（DENV-1 型から DENV-4 型のそれぞれの E タンパク質の N 末端の約 80%を利用）を開発していた．遺伝子組換えワクチンは弱毒生ワクチンより副作用が低いとされる．2019 年時点で第 I 相臨床試験が完了しており，オーストラリアで行われた第 I 相臨床試験でも接種に伴う重篤な副反応は報告されなかった．さらに，接種者の 85.7%に DENV-1 型から DENV-4 型に対しいずれも中和抗体価が誘導された[12-14].

No.2　重点感染症シリーズ

デング熱　デングウイルスワクチン/治療薬

蚊の唾液を標的した新型ワクチン AGS-v/AGS-v PLUS

蚊媒体感染症全般に効くワクチン――現在，臨床試験が行われている「AGS-v」．デング熱やマラリア，ジカ熱，チクングニア熱，日本脳炎など広範な蚊媒介感染症を予防するという．英 SEEK 社が開発したこのワクチンが標的としたのは，特定の病原体ではなく，蚊の唾液(saliva)．蚊が媒介する感染症は蚊の唾液により感染力が強まることが知られており，唾液への免疫反応を調節することで感染を防ぐという．

蚊の唾液線に由来する 4 種類の合成タンパク質を含有し，誘導された抗体は蚊の吸血時の免疫反応を調節するように設計されている[8]

2017 年に NIAID が健康な成人(18～50 歳)に対して第 I 相臨床試験を実施した（於 NIH 臨床センター）．

さらに 5 種目のペプチドを追加した AGS-v PLUS の第 I 相臨床試験が 2019～2020 年にかけて行われた．マウス実験では，この 5 種目のペプチドが強力な IgG 抗体力価を誘導した [19-20]．

治療薬

タンパク質同士の相互作用を遮断してウイルス複製を阻害する

ルーヴェン・カトリック大レガ医学研究所の**ヨハン・ネイツ**（**Johan Neyts**）らと**ヤンセン社**のグループは，デングウイルスの非構造タンパク質 NS3 と NS4B 間の相互作用が，汎血清型デング熱ウイルス(DENV) 阻害剤開発の有望な標的になると，2021 年にネイチャー誌に報告した．ネイツらは，培養細胞における大規模スクリーニングから，JNJ-A07 が 2 種類のウイルスタンパク質（NS3 と NS4B）の相互作用を遮断することによってウイルスの複製を妨害することを発見し，抗ウイルス作用の全く新しい機構を明らかにした[21]．

同グループは 2023 年，前臨床で安全性をさらに高めた JNJ-1802 (Fig.2)を報告した[22]．ネイツは「薬剤設計発見センター(CD3)の化合物ライブラリーにある何千もの分子を調べて，実験室で培養した細胞でウイルスを阻害する分子をみつけた．干し草の山から針を探し当てる作業であった」と 12 年間を振り返った[23]．

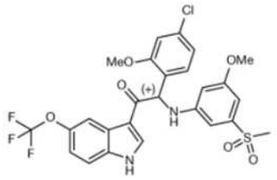

Fig.2　JNJ-1802 の分子構造

デングウイルスは日本で最初に分離された

かつて日本でもデング熱が大流行した．1942 年から 1945 年にかけて，長崎，佐世保，福岡，広島，呉，神戸，大阪など西日本の諸都市で夏季にデング熱が流行したのである．

1942 年 8 月に長崎市で突然デング熱流行が発生すると，佐世保，大阪，神戸でも相次いで発生した．同年 11 月に一旦終息したが，翌夏に再流行し，結局 1945 年まで毎夏デング熱が流行した．当時の世相に照らせば，南方戦線での感染者が国内にウイルスを持ち込んだことと，焼夷弾に備えた防火水槽で繁殖したヒトスジシマカが多数生息していたことに起因するものと推測される．事実，終戦後にはデング熱流行は終息した [24]

大流行のさなかの 1943 年，京都帝大の**堀田進**（写真）と**木村廉**は，長崎でデング患者からウイルスを分離することに成功した（1943 年に日本語の論文でウイルス分離を報告，英文論文は 1952 年に感染症専門雑誌（J. Infect. Dis.）に掲載された）．この分離ウイルスは患者に因んでデングウイルス 1 型望月株（Dengue virus type 1, Mochizuki strain）と名付けられ，世界で最初のデングウイルス分離株として認められている．

1945 年には**アルバート・セービン**(**Albert Sabin**; 経口ポリオワクチン開発者としても著名)がハワイでウイルス 1 型 Dengue serotype 1 (Hawaii Strain)を分離した[25]．　また同年には**ウォルター・シュレジンガー**(**Walter Schlesinger**)がニューギニアでウイルスを分離，現在では 2 型に分類されている．3 型と 4 型のウイルスは 1956 年にフィリピンでウイルスおよびリケッチア感染症委員会，米軍疫学委員会の**ウイリアム・ハモン**(**William Hammon**)により分離された[26]．

Reference

[1] 鈴木陽一，生化学，　90, 2, 192, 2018
[2] 渡邊浩，日内会誌, 108, 962, 2019
[3] https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2009/093111/200931038A/200931038A0008.pdf　研究報告書「節足動物が媒介する感染症への効果的な対策に関する総合的な研究」
[4] Leah C Katzelnick et al., Science, 7, 358, 6365, 929, 2017
[5] モイメンリン，ウイルス, 71, 1, 1, 2021
[6] https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2305-related-articles/related-articles-421/5455-dj4217.html
[7] https://www.yomiuri.co.jp/medical/20230412-OYT1T50106/
[8] https://www.bloomberg.co.jp/news/articles/2022-08-22/RH0TGBT1UM0W01
[9] https://bizboard.nikkeibp.co.jp/bp_bto/atcl/report/16/082400016/011100267/?ST=pharma&SRV=pharma&bzb_pt=0　日経バイオテク 2023.1.16
[10] https://www.nikkei.com/article/DGXZQOUC12AXT0S3A710C2000000/
[11] https://answers.ten-navi.com/pharmanews/23872/
[12] https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-begins-study-vaccine-protect-against-mosquito-borne-diseases
[13] https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2305-related-articles/related-articles-421/5455-dj4217.html
[14] https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2305-related-articles/related-articles-421/5455-dj4217.html
[15] https://answers.ten-navi.com/pharmanews/23872/
[16] 濱田篤郎，日本化学療法学会雑誌, 67, 3, 355, 2018
[17] https://b2b-ch.infomart.co.jp/news/detail.page?IMNEWS1=2453798
[18] 山中敦史，小西英二, IASR, 36, 44, 2015
[19] Friedman-Klabanoff, D.J. et al., eBioMedicine, 86, 104375, 2022
[20] http://www.med.oita-u.ac.jp/idc/Research/2017/res_2017_1.html
[21] https://www.natureasia.com/ja-jp/research/highlight/13836
[22] https://www.jnj.com/janssen-announces-novel-dengue-antiviral-demonstrates-efficacy-in-pre-clinical-data-published-in-nature
[23] https://www.eurekalert.org/news-releases/930356
[24] 高崎智彦，ウイルス, 65, 1, 115, 2014
[25] 小西英二，ウイルス, 61, 2, 139, 2011
[26] https://primate.or.jp/serialization/zakki/50．デングウイルス分離から半世紀以上いまだに開/