

## 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

みなぎの比、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 19 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、最も期待されるのはやはりワクチンである。

## 1. デングウイルスの構造と血清型

## デングウイルスの構造

ウイルスは一般にエンベロープ(envelope)と呼ばれる脂質二重膜構造を持つ。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(タンパク質の殻)を覆っている。デングウイルス(DENV)の場合はエンベロープ型 RNA ウィルスに当てはまる。

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]。

## 異なる血清型に感染すると重症化することも

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。したがって、全血清型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なる。

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——。デングウイルスでは血清型間の交差防御率は低く、初回と異なる血清型に感染すると重症化するリスクが知られている[2-4]。初回に感染した

血清型ウイルスによって誘導された抗体は他の血清型ウイルス感染をむしろ増強してしまう。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。

## 2. 臨床評価が進む弱毒化生ワクチン

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、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)である。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 4 価弱毒化生ワクチンである。自然感染時と同様に、中和抗体と細胞性免疫から誘導され、中和抗体が長期に持続したり ADE が低減したりすることが期待される。

日本でも弱毒化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、カニクイザルを用いた GLP 非臨床試験[5]、オーストラリアでの第 1 相臨床試験を行った[6]。

## 3. 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。遺伝子組換えワクチンはウイルスそのものを使用しないので弱毒生ワクチンより副作用が低いとされる。

## 蚊の唾液を標的とした新型ワクチン 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[7]

2017 年に NIAID が健康な成人(18~50 歳)に対して第 1 相臨床試験を実施した(於 NIH 臨床センター) [8]。

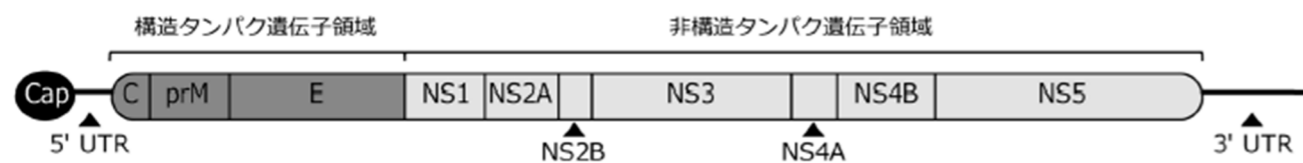


Fig.1 デングゲノム RNA[3]

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	弱毒キメラ	Dengvax® QDenga® TetraVax-DV (TV003/TV005) KD382	サノフィパスツール 武田薬品工業 ブタンタン/NIH/メルクなど 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

## 4. デング熱治療薬

## タンパク質同士の相互作用を遮断してウイルス複製阻害

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[9]。

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[10]。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[11]。

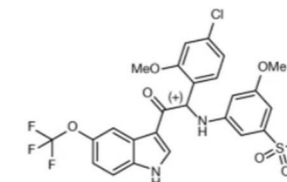


Fig.2 JNJ-1802 の分子構造

## References

- [1] 鈴木陽一, 生化学, 90, 2, 192, 2018
- [2] 渡邊浩, 日内会誌, 108, 962, 2019
- [3] モイメンリン, ウィルス, 71, 1, 1, 2021
- [4] Leah C Katzelnick et al., Science, 7, 358, 6365, 929, 2017
- [5] Masaya Yoshimura, et al., Vaccine, 39, 23, 3169, 2021
- [6] https://www.kmbiologics.com/corporate/news/2021/pdf/20210310\_01.pdf
- [7] https://www.bloomberg.co.jp/news/articles/2022-08-22/RHOTGBT1UM0W01
- [8] Friedman-Klabanoff D.J. et al., eBioMedicine, 86, 104375, 2022
- [9] https://www.natureasia.com/ja-jp/research/highlight/13836
- [10] https://www.jnj.com/janssen-announces-novel-dengue-antiviral-demonstrates-efficacy-in-preclinical-data-published-in-nature
- [11] https://www.eurekalert.org/news-releases/930356
- [12] 高崎智彦, ウィルス, 65, 1, 115, 2014

## 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猛威を振るったのである。

1942 年 8 月に長崎市で突如デング熱が流行すると、佐世保、大阪、神戸でも相次いだ。同年 11 月に一旦終息したが、翌夏に再流行、結局 1945 年までの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、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 [12]

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。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)と名付けられた。この株は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。



堀田と木村は 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(堀田単著)。