

# 現行生ワクチンによる病態増悪化を回避できる 新型デングウイルスワクチン開発

小原 恭子

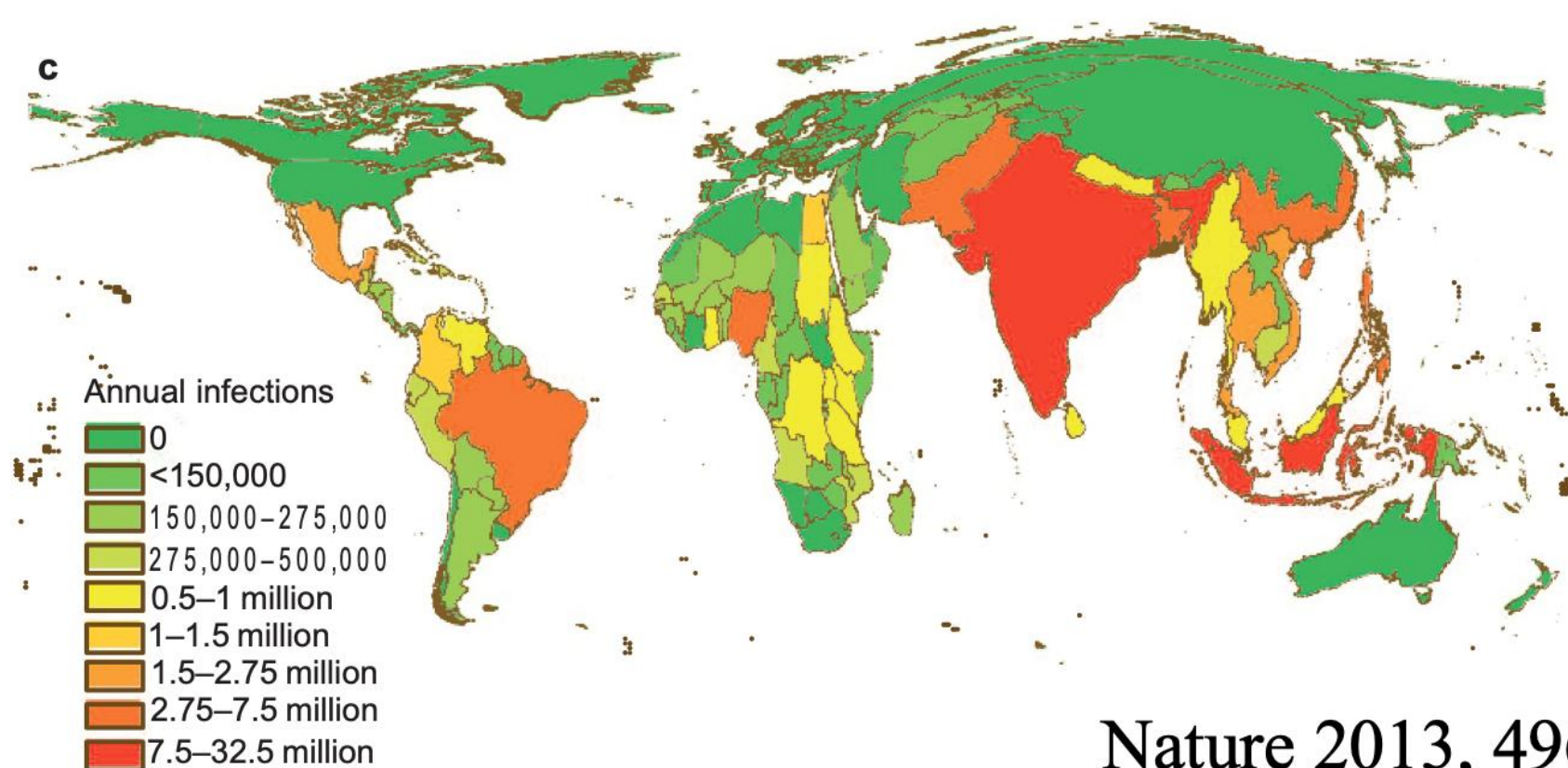
鹿児島大学 共同獣医学部附属越境性動物疾病制御  
研究(TAD)センター

研究室URL: <https://www.vet.kagoshima-u.ac.jp/TAD/>

# 背景: デング熱の世界的流行

デング熱は熱帯地方を中心に世界的に流行し、毎年1~4億人が感染していると推定される。現在、デング熱に特異的な抗ウイルス薬や治療薬はない。デングウイルス(DEV)は4つの血清型を持ち、再感染による重症化やワクチン接種による抗体依存性感染増強(ADE)の誘発が問題となっており、安全で効果的な4価ワクチンの早期開発が求められている。

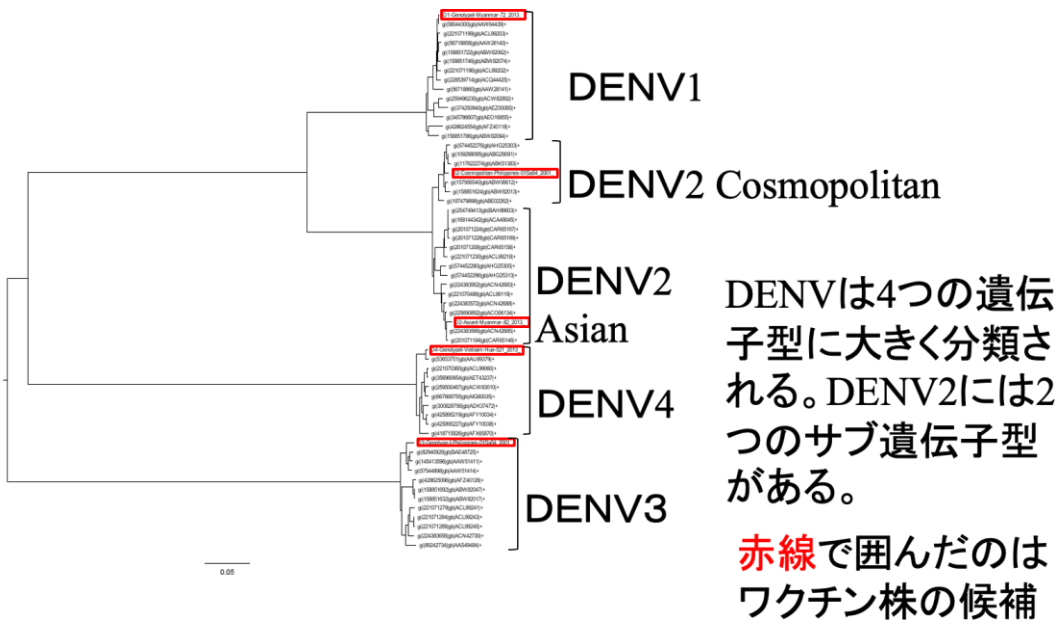
## (A) デング熱の流行



Nature 2013, 496:504

# 背景: デングウイルスの4つの型のうち、DENV2は特に重症化のリスクが高い

(B) デングウイルスの遺伝子型分類

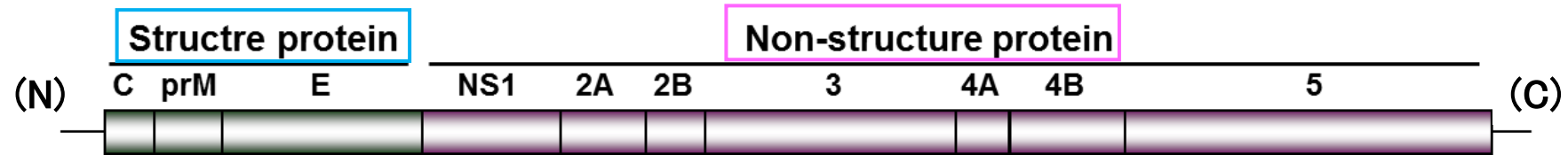


(C) デングウイルスの4つの血清型と特徴

血清型	特徴	流行地
DENV1	最も広く分布。流行初期に多く、軽症も多い。	東南アジア、中南米、アフリカなど
DENV2	重症化しやすい。デング熱、デングショック症候群と関連多い。	上記に加え、フィリピン、ベトナム等で流行、重症例と関連
DENV3	流行が急速に拡大しやすく、広範囲に拡散する傾向あり。初感染でも重症化する場合あり	アジア（スリランカ、インドなど）アフリカ・中南米で流行
DENV4	比較的少数だが再感染時にADEに強く関与する可能性あり。	カリブ海、ブラジル、アジア諸国など

# 背景: DENV2Cは各血清型に対して同程度の相同性を示す

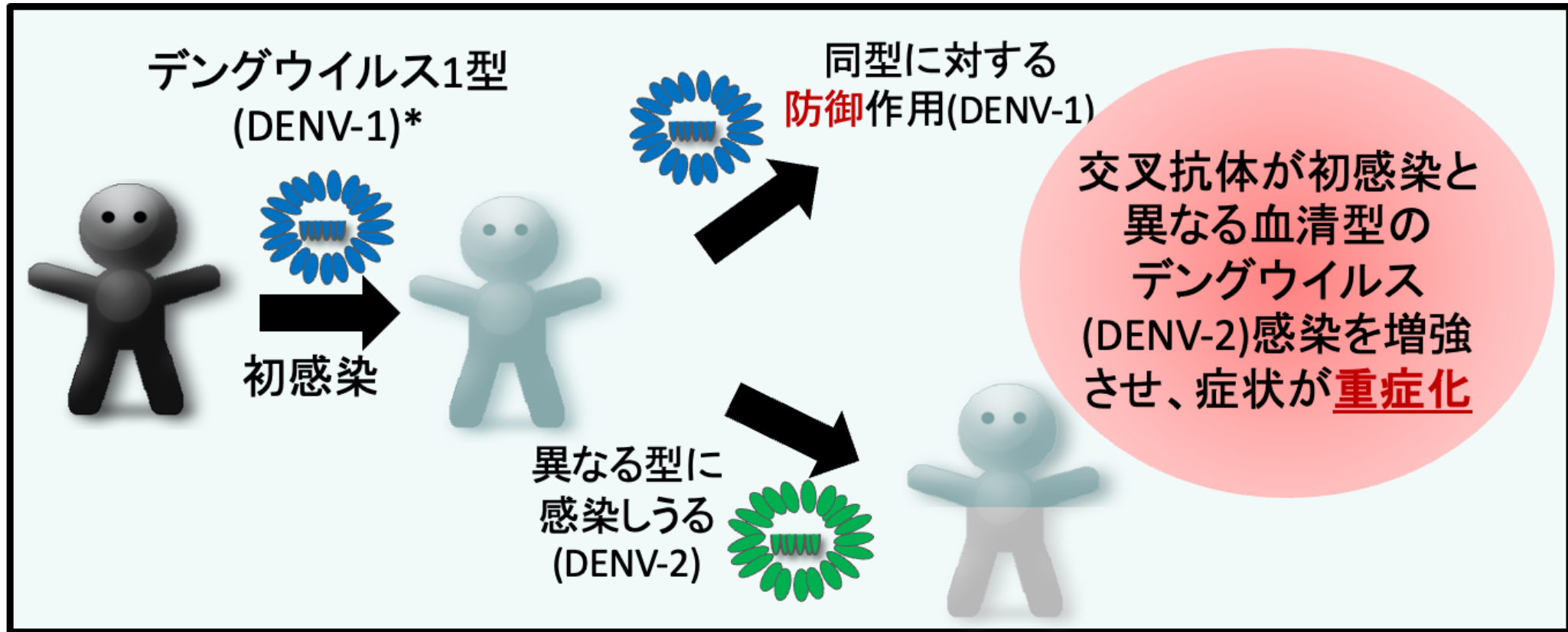
## DENV各血清型のアミノ酸相同性(% to DENV2C)



ウイルスタンパク質	DENV1	DENV2-AA	DENV3	DENV4
E	68	97	67	63
NS1	74	98	73	72
NS2A	38	97	38	35
NS2B	61	97	61	59
NS3	79	98	80	76
NS4A	62	98	63	65
NS4B	77	97	78	80
NS5	79	98	78	75

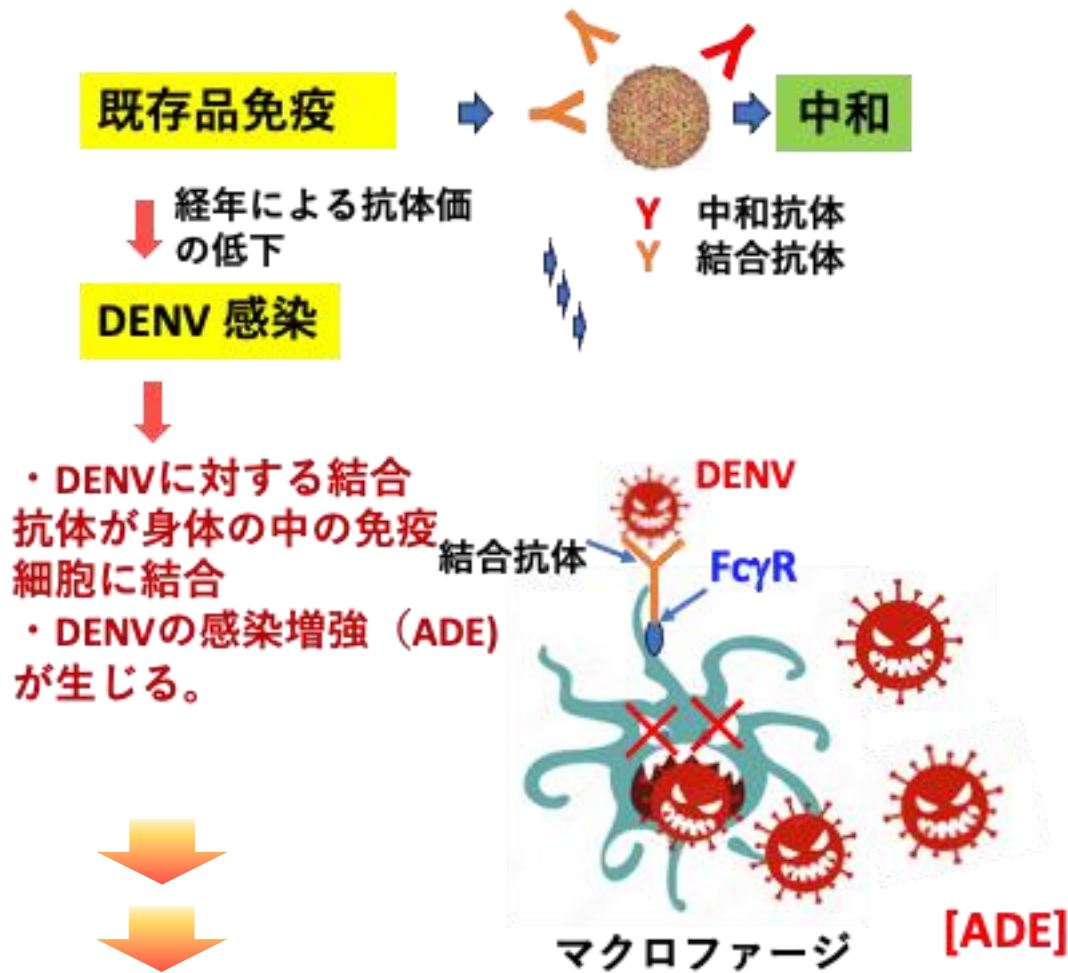
DENV2Cを標的とするワクチンは、4つの血清型全てに有効性を示す可能性がある。

# 重症化発症のメカニズム



1. 病因となるDENVは血清学的に4つの血清型が存在し、いずれもがデング熱・出血熱を引き起こす。防御免疫は中和抗体が主体であると考えられている。
2. デングウイルス感染時に誘導された抗体は、初感染と同血清型の感染に対しては防御的に作用するが、異なる血清型に対しては感染増強活性を有し症状を悪化させる。

# 既存ワクチンによるADE(抗体依存性感染増強)の誘導



ADEを起こさないデングウイルスワクチンが必要とされている。

## ワクチン開発における課題

- ・ 4つの血清型すべてに対して均等な免疫誘導が必要。
- ・ もし偏った免疫が誘導されると、中和できない型に感染した際にADEが起こるリスクがある。
- ・ 特に、抗体陰性者（感染歴がない人）にワクチンを接種するとADEのリスクが高まることから、CYD-TDV（Dengvaxia）の長期追跡調査で示されている。

## 競合品(既存薬)

名称	Dengvaxia (CYD-TDV)	QDENGGA (TAK-003)
開発元	サノフィ	武田薬品
ワクチン型	遺伝子組換え4価生ワクチン（黄熱ウイルスバックボーン）	弱毒化DENV-2バックボーンの4価生ワクチン
接種回数	3回（6か月間隔）	2回（0・3か月）
対象年齢	9～16歳（抗体陽性者のみ）	4～60歳（抗体確認不要）
有効性	約80%（抗体陽性者）	全体61.2%、入院予防84.1%
安全性	抗体陰性者にADEリスクあり	忍容性良好、安全性リスクなし
特記事項	抗体陰性者には推奨されない	感染歴問わず接種可能。2回接種で長期有効性（最大4.5年）を確認。

## 競合品(開発中)

名称	KMB (KD-382)	Butantan-DV (TV003/TV005)	
開発元	KMバイオロジクス / meiji Seikaファルマ	NIAID → Butantan研究所	VLPセラピューティクス/長崎大学/ジョンズ・ホプキンス大学
ワクチン型	弱毒化DENV1～4フルコンポーネント設計	弱毒化DENV1～4 (DENV-2はキメラ)	4価デングウイルス様粒子 (VLP) ワクチン
接種回数	1回 (試験中)	1回	
対象年齢	2～64歳 (試験中)	2～59歳	
有効性	非臨床で高い中和抗体誘導 (サル)	全体79.6%、4型の全てに有効 既感染者89.2%、未感染者73.6%	
安全性	第I相で安全性確認済、第II相進行中	第II相副反応は軽度で重篤な副作用なし	第I相実施予定
特記事項	日本発 ADEリスク低減設計 (「構造 + 非構造タンパク」で自然感染に近い免疫誘導) 2022年12月AMED SCARDA採択	単回接種で広範囲かつ感染有無に関わらず高い有効性 DENV-1:89.5%、DENV-2:69.6% TV003: ブラジルで第III相の後、薬事申請中。米国で第II相 TV005: 米国で第II相	GHIT Fund 2025採択 <a href="https://www.ghitfund.org/investment/portfoliodetail/detail/237/jp">https://www.ghitfund.org/investment/portfoliodetail/detail/237/jp</a> 「DENV1～4に対し強力な中和抗体を誘導し、非感染性で乳幼児や免疫不全者にも安全に接種できる可能性あり」



# 本開発品の特徴

名称	rDIs-DENV-NS2_5 (DENV2C)
ワクチン型	ワクシニアウイルスDIs株 非構造タンパク質 NS2_5(DENV2C)
接種回数	1～2回（終生免疫が期待できる）
対象年齢	子供から成人まで
有効性	DENV1-4全てに有効
安全性	ADEリスクを回避できる
特記事項	日本発 非増殖性 ADEリスク低減設計：非構造タンパクNS2_5(DENV2C)で細胞性免疫誘導 感染歴、ワクチン接種歴を問わず接種可能 既存ワクチンのブースターとしての使用も可

作用機序：  
DENV-NS蛋白質を取り込んで活性化したCD8T細胞がDENV感染細胞を排除し、感染が抑制される

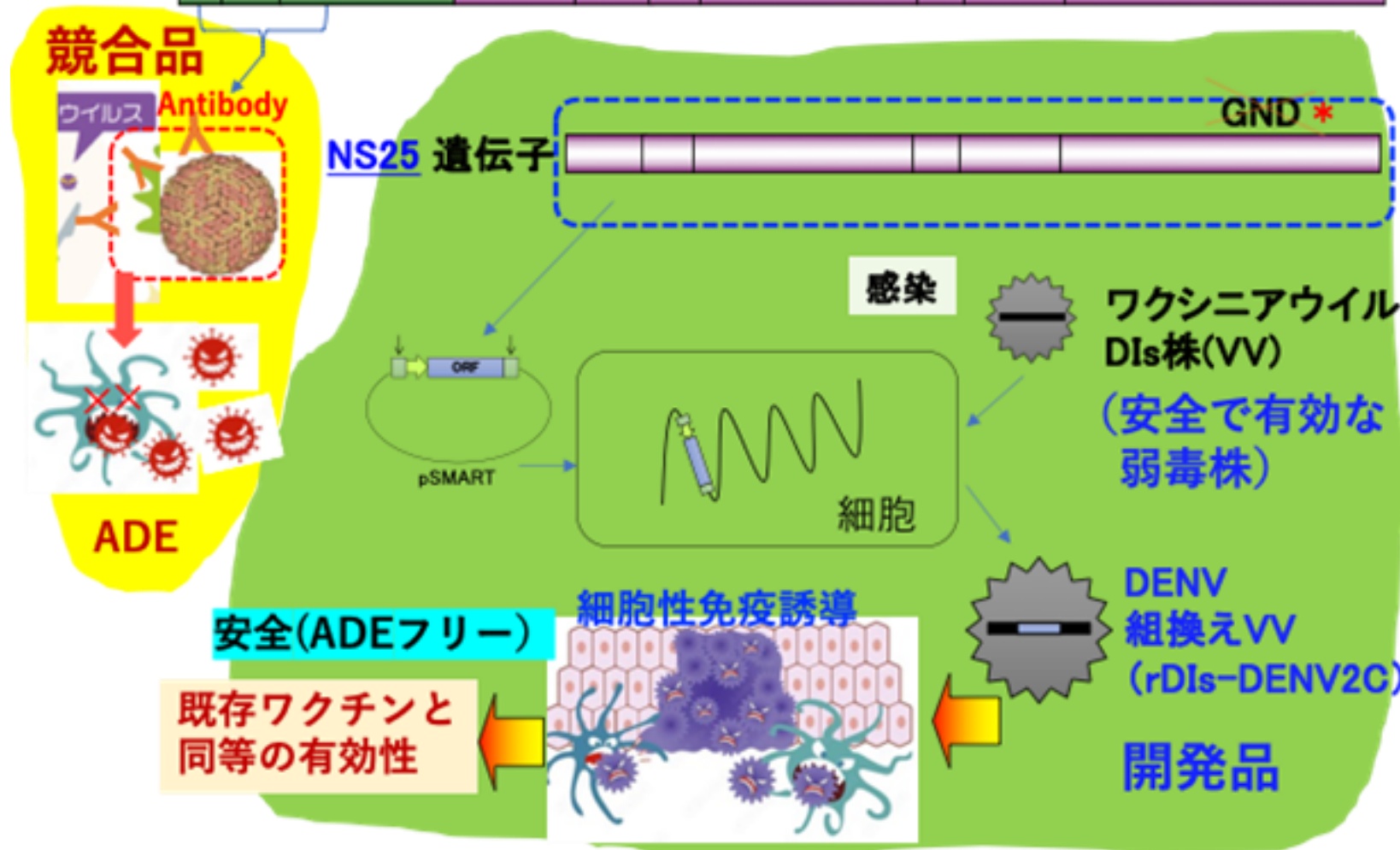


# 本開発品のイメージ

## デングウイルスゲノム

構造蛋白質

非構造(NS)蛋白質

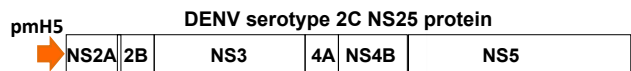


**既存ワクチン**  
 ウイルス粒子に対する抗体が感染を防御する。  
 しかし、時間が経過して抗体価が低下するとADEを誘発する。

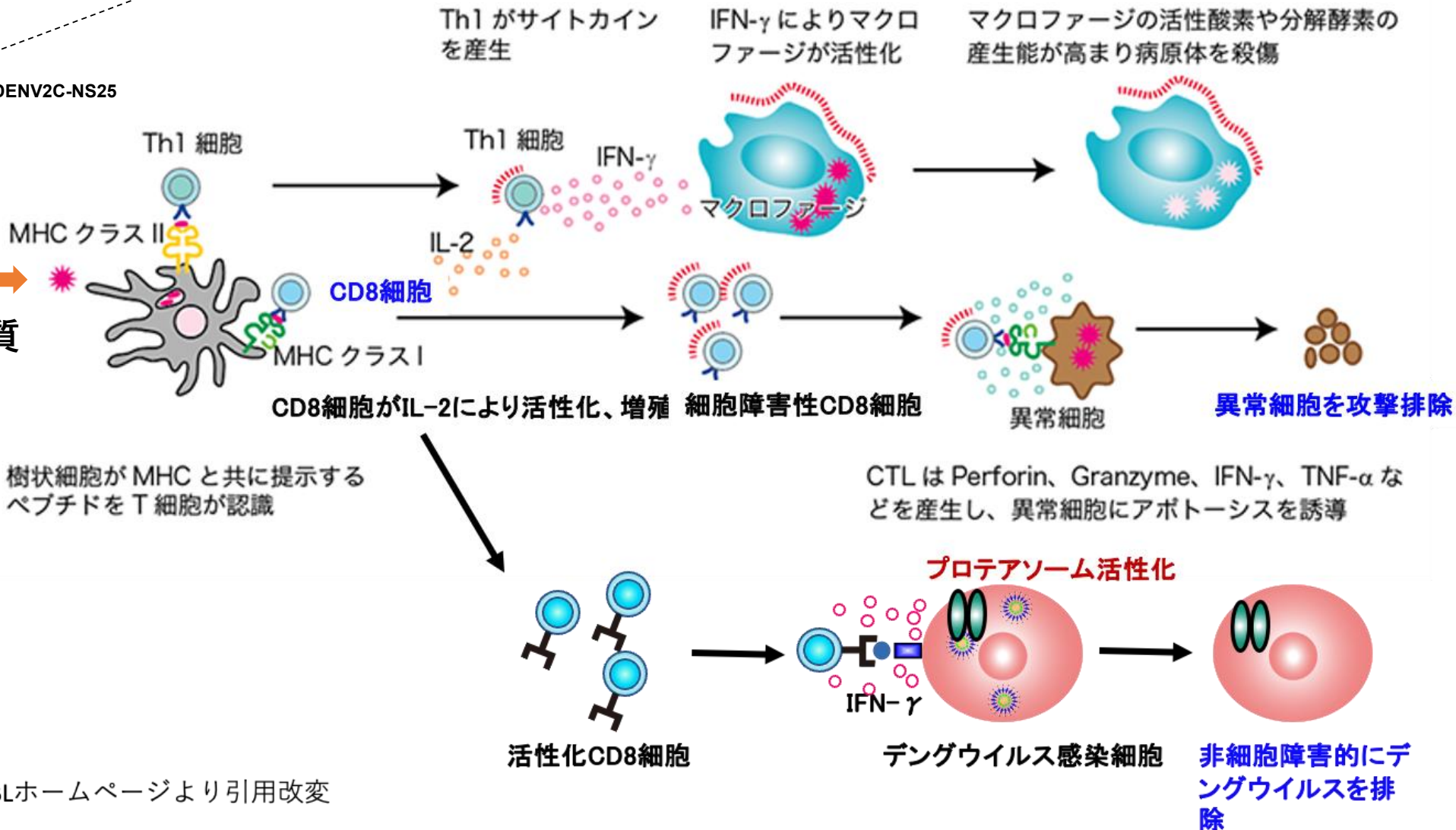
**開発品**  
 ウイルス粒子を産生しないため、ウイルス粒子結合抗体は産生されず、ADEも誘発されない。

# 開発品rDIs-NS2\_5(DENV2C)による細胞性免疫誘導のメカニズム

rDIs-NS2\_5(DENV2C)-GND ( $1 \times 10^8$  pfu/head)



NS2\_5蛋白質



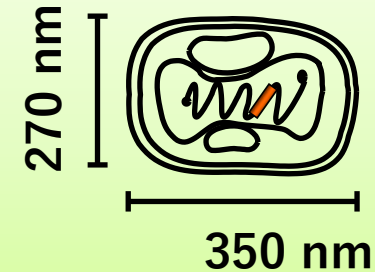
MBLホームページより引用改変

# ワクシニアウイルスDIs 株はヒト細胞で増殖せず、安全性が高い

種類	免疫効果	安全性	作製期間
不活化ワクチン	弱い	高い	短期間(3~5年)
弱毒生ワクチン	強い	復帰変異株	長期間(10~20年)
<b>組換え生ワクチン</b>	<b>強い</b>	<b>高い</b>	<b>短期間(3~5年)</b>

## ワクシニアウイルス (ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属)

- ・ 二本鎖DNAウイルス(ゲノム長：約190k塩基)
- ・ 哺乳類由来のほとんどの細胞に感染する。
- ・ 弱毒株は**痘瘡ワクチンとして全世界で使用された実績**を持つ。
- ・ 免疫原性が強く、**終生免疫**を誘導できる。

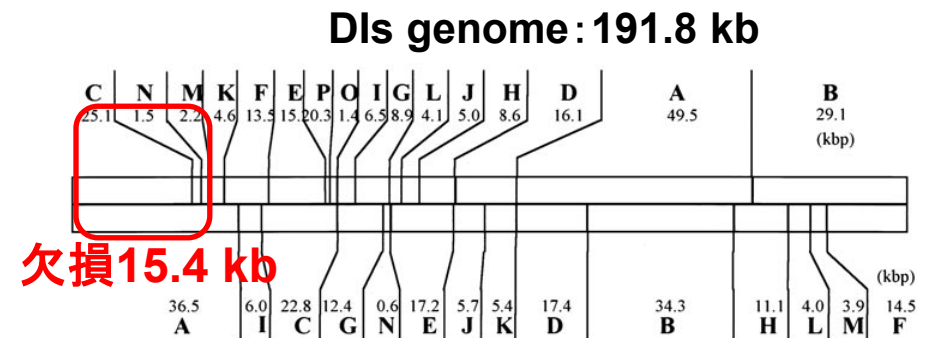


**DIs株**：天然痘のワクチンであった大連株をトリ繊維芽細胞で継代を繰り返し**高度に弱毒化した株**、国立予防衛生研究所多賀谷勇博士により開発された。(Tagaya et al. Nature 1961, 192, 381-)

- ・ **ヒトの細胞では増殖できず**安全性が極めて高い
- ・ **乳幼児や免疫不全者に接種しても安全に接種**できる

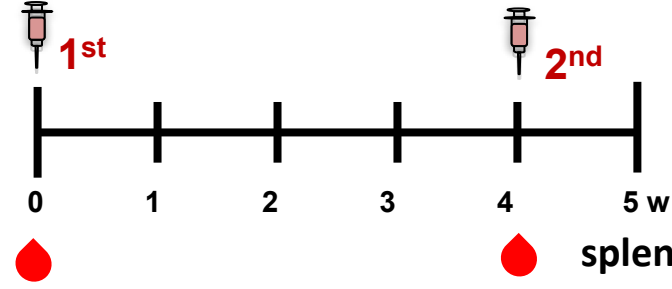
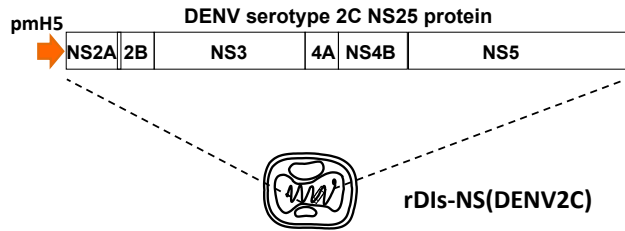


強いワクチン効果と高い安全性を兼ね備えた株で組換えワクチンベクターとなる



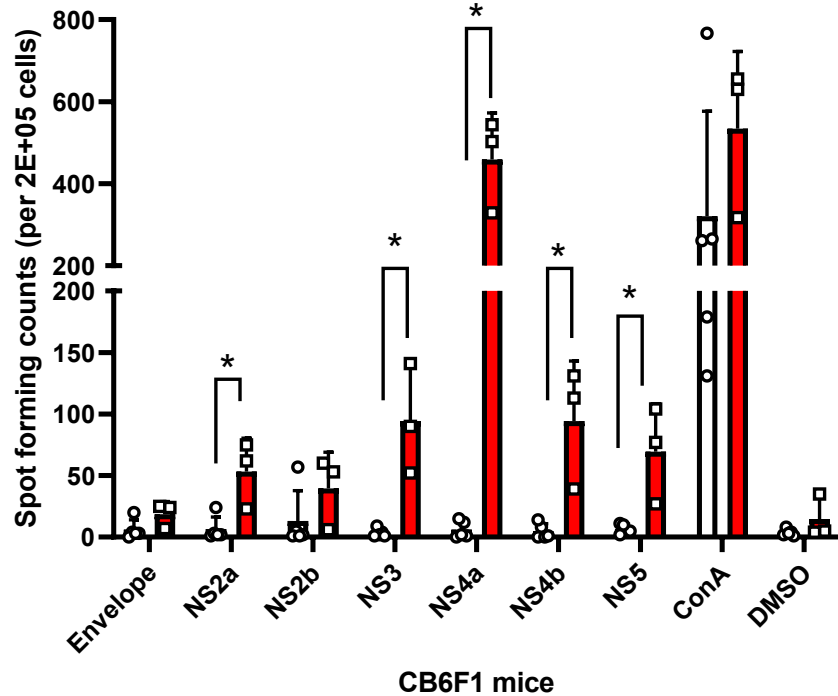
# 開発品rDis-NS2\_5 (DENV2C)は細胞性免疫を誘導する

DIs or rDIs-NS2\_5 (DENV2C)-GND ( $1 \times 10^8$  pfu/head)



ELISpot assay  
(ペプチドで刺激)

## IFN- $\gamma$ ELISpot assay



○ DIs (vector)  
■ rDIs-DEV-NS

Envelope: negative control  
ConA: positive control

結果：非構造タンパク質の各ドメイン(NS2A、NS2B、NS3、NS4A、NS4B、NS5)は細胞性免疫を誘導した。

開発品はDENV-NS2\_5蛋白質に対する細胞性免疫を誘導する。

# rDIs-NS2\_5(DENV2C/4)は既存ワクチンと同等以上の抗ウイルス効果を示す

(A)

rDIs-NS2\_5(DENV2C) 10E8 PFU (開発品1): 青

rDIs-NS2\_5(DENV4) 10E8 PFU (開発品2): 黄緑

Dengvaxia 0.1 human dose

QDENGGA 0.1 human dose

2回免疫



DENV1、2、3、4感染

液性免疫、細胞性免疫  
応答比較検討

A-129 mice (male or female)  
10 weeks old

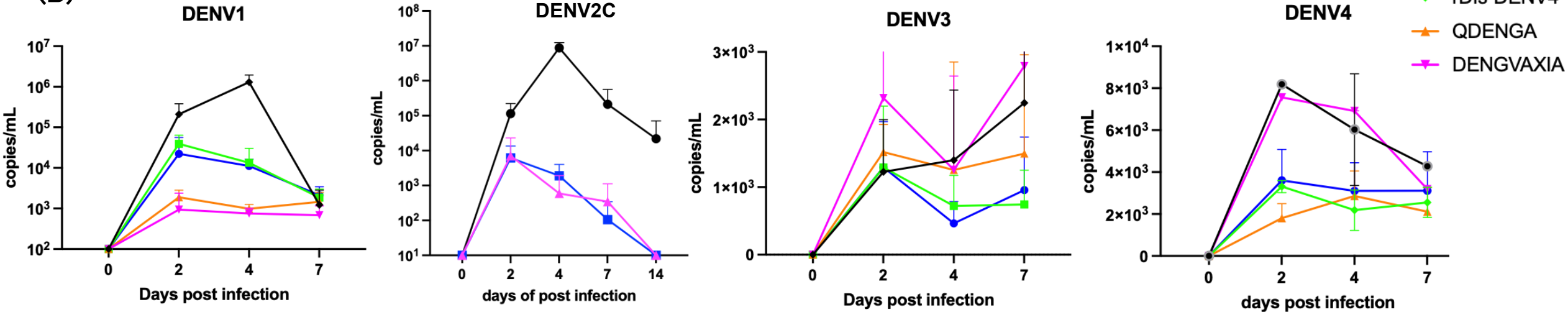
0 wk (-8) 免疫  
2wks (-4) 免疫  
4wks (-2)

18 (20)  
week old

0d 2d 4d 7d 10d 14d  
pi, 採血

評価項目:  
血中ウイルス量 (real time  
RT-PCR, FFUアッセイ)  
体温  
体重  
生存率

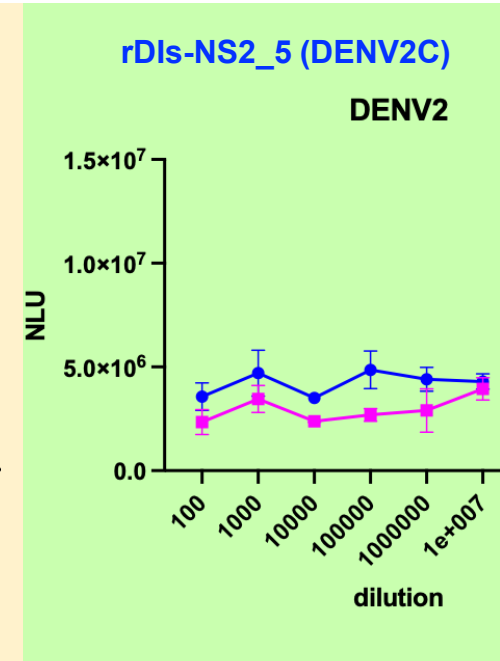
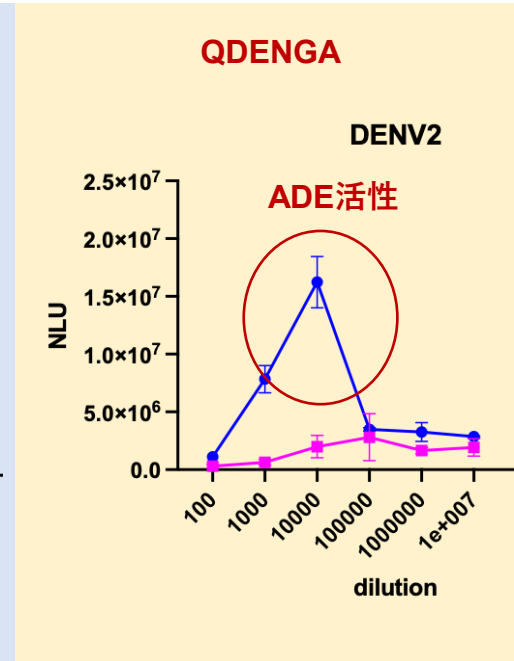
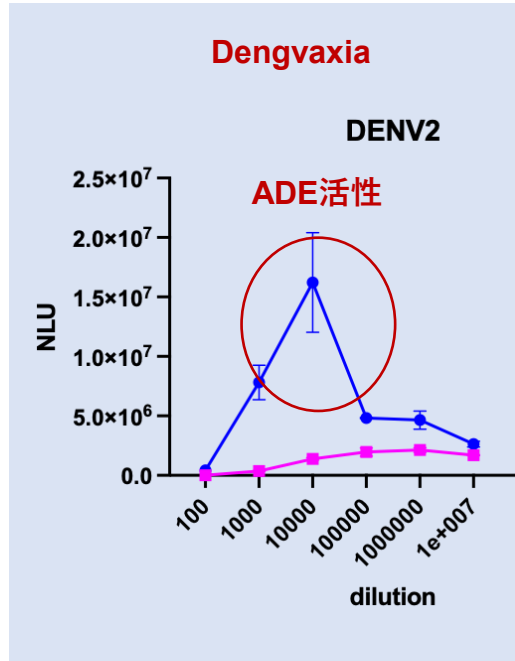
(B)



# 競合品は免疫後、DENV2感染時にADE活性を誘導するが、開発品は誘導しない

## SRIP assay

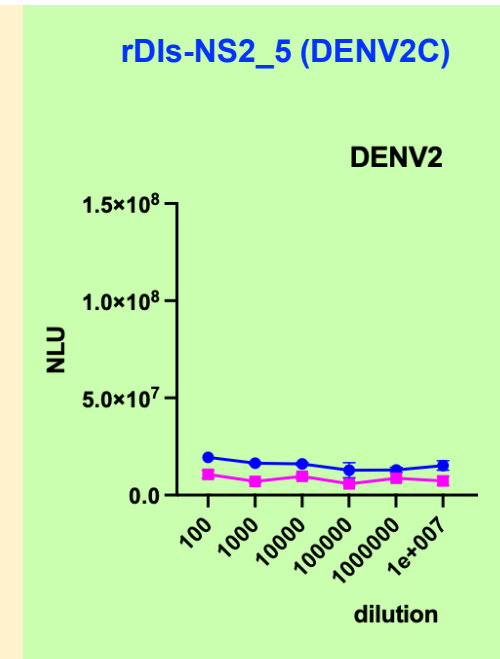
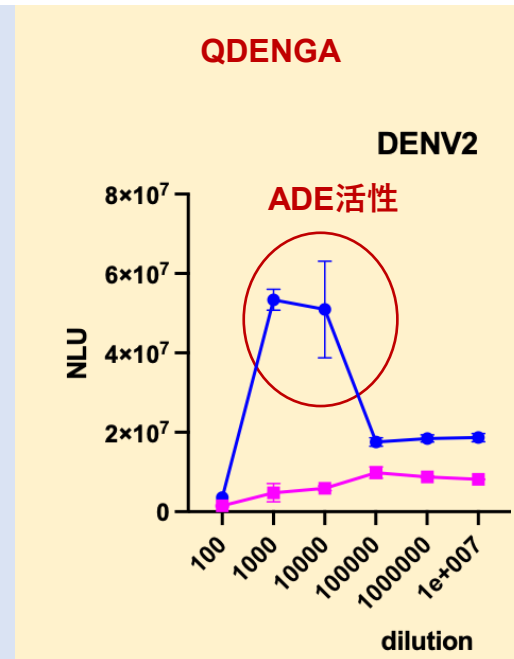
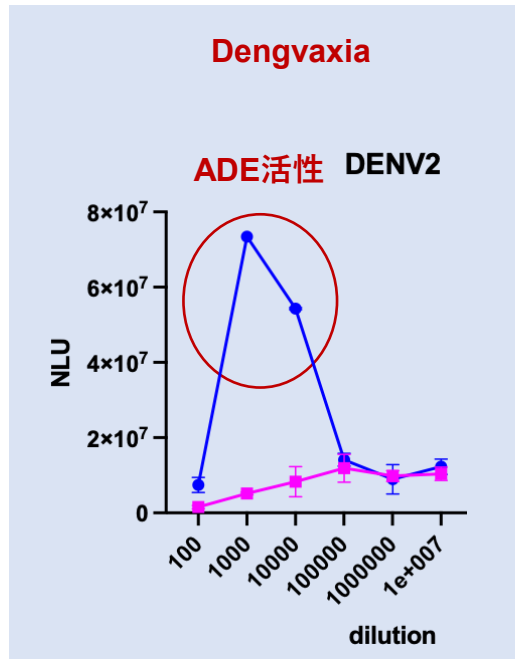
ワクチン2回免疫後の血清



A129-DENV2感染系

— BHK FcγRIIA細胞  
— BHK細胞

ワクチン2回免疫後  
DENV攻撃感染14日後の血清



DENV1, DENV3, DENV4に対しても Dengvaxiaや QDENG AはADEを起こすが、開発品は起こさないことを確認済み。

# 本開発品の特徴

既存ワクチンの問題点	開発品による解決
流行地が熱帯	37°C 1ヶ月間で力価はほとんど低下せず、コールドチェーンは必須ではない。
2-3回免疫後、免疫持続は2-3年 (追加免疫必要)	細胞性免疫誘導により長期免疫、持続性向上、免疫効果の向上が可能。将来的に、マイクロニードルデバイスによる免疫の簡便化を図る。
年齢制限： Dengvaxiaは感染者9-45歳。 QDENGGAは流行地6歳以上。	NS蛋白質を用いることによるADE回避。 ワクシニアDIs株の利用により、幼児(0.5-2歳)、免疫不全者にも適用可。
ウイルス変異株への適用	ワクシニアウイルスベクター、NSへの細胞性免疫により、DENV1-4全ての血清型および変異株に有効
多価ワクチンとしての可能性	ベクターのDIs株はMpoxワクチンとして開発中のため、多価ワクチンとしても有効な可能性あり。
特許	日本、米国、インドネシアで成立（特許7554423号、アメリカ特許G2265US、インドネシア特許IDP00010155）



# 研究開発チーム構成

[研究開発部門]：学内外連携 ↔ 企業連携探索  
臨床試験チーム

進行中

今後の予定

(1) 開発品の有効性、  
既存ワクチンとの  
比較

①②③

(2) ADEリスクの  
検討

①②③④

(3) 既存ワクチン  
へのブースト効果

①②③④⑤

(4) ワクシニア免  
疫の影響

①②③④⑤

非臨床POC取得

参加研究者と所属組織

- ① 小原恭子 (鹿児島大学・教授)
- ② 小原道法 (東京都医学研・特別客員研究員)
- ③ 安井文彦 (東京都医学研・プロジェクトリーダー)
- ④ 森田公一 (長崎大学・教授)
- ⑤ 保富康宏 (筑波霊長類医科学センター・センター長)

## 非臨床POC取得のための今後の課題

課題	
In vitro/in vivo評価試験	<p>これまでに、感染モデルマウスを用いて、開発品rDIs-NS2_5(DENV2C)のDENV1-4全ての型に対する感染抑制効果およびADEの回避を明らかにした。</p> <p><u>今後の課題</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 感染抑制効果およびADEの回避について、n数および評価項目を追加して検証</li><li>・ 競合品(Dengvaxia、QDENGA等)との比較</li><li>・ 既存ワクチンに対するブースター効果の検証</li><li>・ ワクシニアへの既存免疫に対する有効性評価</li></ul>
製造法や品質規格	非臨床試験は、免疫誘導能試験、反復投与毒性試験(GLP)、生体内分布試験、神経毒力試験(GLP)等を実施予定。
RS相談	「製造法および品質規格」「非臨床試験パッケージ」について事前面談、対面助言を実施する。

## 最後に

企業、製造機関、VCとのパートナーリングを希望しております。

アカデミア主体で、AMED事業などの支援を受けながら研究開発を進めることを希望しています。

ご検討、どうぞよろしくお願いいたします。