

学 位 論 文 要 旨

専攻 _____ 課程 _____
学籍番号 _____
氏 名 _____ 吉村 昌也 _____



論文題目： デング熱に対する4価弱毒生ワクチン開発に関する非臨床基礎研究
(Non-clinical basic studies on the development of tetravalent live attenuated vaccine against dengue fever)

要旨

デング熱は、熱帯地域及び亜熱帯地域の都市部を中心に世界中で感染者が発生している蚊媒介性のウイルス感染症である。デング熱の原因となるデングウイルス（DENV）は、フラビウイルス科オルトフラビウイルス属に属するエンベロープウイルスであり、4つの血清型がある。各血清型のDENVに対する不十分な中和抗体誘導が原因となり誘発される抗体依存性感染増強（ADE）により、デング熱は重症化するとされている。このADEの回避を目的とし、全4血清型に対する抗体を誘導すべく4価デング熱ワクチンが開発されてきた。2023年現在、2015年に承認されたSanofi Pasteur社が販売するDengvaxiaと2022年に承認された武田薬品工業株式会社が販売するQDengaが使用可能である。デング熱流行国を中心に承認は進んでいるものの、それぞれ低年齢層における入院率増加などのリスクや特定の血清型のDENVに対する有効性が低い等の問題を孕んでいる。私は、いずれのワクチンも遺伝子組換えワクチンであることから、これらの問題がワクチン投与によって誘導されるべきDENV由来抗原の一部欠損によるものと考え、全DENV成分を含む弱毒生ワクチンの有用性に着目した。4価弱毒生デング熱ワクチンは、自然感染時と同様の免疫応答を誘導しより高い予防効果が期待できると考え、本研究において、弱毒生ワクチン候補株を作製し、その有効性についてカニクイザルを用いて評価を行った。

第1章では、培養細胞を用いて複数回継代することで弱毒生ワクチン候補株を作製した。候補株は各血清型DENVについて1～2種類作製し、それら4価の組み合わせについて中和抗体誘導能及びウイルス血症回避能を基準に評価した。結果、4血清型のDENVに対して14日もしくは30日という短期間に中和抗体を誘導し、かつ、ウイルス血症を回避しうる4価弱毒生ワクチン組成が選定できた。

第2章では、第1章で選定した4価弱毒生ワクチン組成の用量反応性を確認した。3段階の用量を設定し、中和抗体誘導能及び各血清型DENVの親株攻撃に対する防御能を評価した。結果、中和抗体誘導能について用量による差は認められなかったが、ワクチン接種したサルから親株攻撃後に血中ウイルスゲノムは検出されないことが確認された。

第3章では、第1章及び第2章で選定・確認された4価弱毒生ワクチンを用いて、誘導される免疫応答の持続性及び防御能を評価した。4価弱毒生ワクチンを投与した全個体のサルにおいて、投与後1箇月時点で全4血清型のDENVに対して中和抗体を誘導でき、その免疫は4価弱毒生ワクチン単回投与5年後においても維持されていることが確認された。ワクチン投与5

年後時点で、1型の親株DENVで攻撃したところ、血中ウイルスゲノムは検出されなかった。ワクチン投与5年後であっても、感染後の生体内でウイルス複製が十分に阻害されることを示唆する結果であった。

第4章では、本ワクチンがデング流行地域で用いられることを想定し、DENVの感染歴がワクチン接種に及ぼす影響について評価した。1血清型のDENVに感染した状態をカニクイザルで模倣し、その後の4価弱毒生ワクチン投与によって誘導される中和抗体の力価及び惹起されるウイルス血症の程度を評価した。結果、感染歴に関係なく持続的に中和抗体を誘導可能であり、生体内における生ワクチン株の過度な複製の無い、即ち、ウイルス血症を回避し得るワクチンであることが示された。

以上、本研究では、サルモデルによって新規開発4価弱毒生ワクチンの有用性を評価した。第1章から第4章で実施した試験に一貫して、4価弱毒生ワクチン投与後短期間で全血清型のDENVに対するバランスの取れた中和抗体の誘導が確認できた。また、投与後のいずれの時期においても、ワクチン投与によって惹起されるウイルス血症の程度は親株投与と比較して軽微であった。また、第3章において、誘導される免疫応答の持続性を確認したところ、5年間の持続が確認された。加えて、第4章にて実施した自然感染状態を模倣したカニクイザルに対するワクチン投与試験の結果より、被験者の感染歴に影響されず、ワクチン投与により良好な中和抗体誘導を実現可能であることが示された。以上より、本開発品は、以下5つの要件を満足できるワクチンであることが示された。

- 1) ワクチン投与後短期間で4血清型に対する中和抗体誘導が可能
- 2) 4血清型に対するバランスの取れた中和抗体の誘導が可能
- 3) 4血清型に対する長期持続性の免疫誘導が可能
- 4) ワクチン投与前の免疫状態に関係なく、一貫した免疫反応の誘導が可能
- 5) ワクチン投与後のウイルス血症状態が軽微

先行開発品の免疫応答について、非臨床試験結果と臨床試験結果が相関していることから、本開発品についてはヒトで良好な免疫応答が誘導可能と推察される。

本研究では、液性免疫に焦点をおいて試験してきたが、近年細胞性免疫のデング熱防御への関与が注目されているため、今後の研究では細胞性免疫応答を解析していきたいと考えている。