

Banyu Foundation Research Grant 2014－女性研究者支援－

研究成果報告書(公表用) <概要>

所 属	長崎大学熱帯医学研究所
氏 名	モイ メンリン
研究テーマ	マーモセットを用いたデングワクチン開発・実用化のためのモデル動物の構築

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

デング熱の流行地域は急速に拡大しており、日本国内においても、2013年までは毎年、数百の輸入症例が報告されてきたが、2014年には70年ぶりに162人の規模でデング熱の国内流行が発生した。デング熱に対する対策として、ワクチンがもっとも有効な予防法である。しかし、ワクチンは実用化されておらず、デング熱ワクチンの実用化には適切なモデル動物による有効性・安全性の評価が必要である。

本研究では、我々が独自で開発したマーモセット新世界ザルを用いたデングウイルス感染症モデル (Moi et al., J Gen Virol, 2014; Omatsu et al., J Gen Virol, 2011)、及び、Fc γ R 発現細胞を用いた新規中和抗体測定法 (Moi et al., Lancet, 2013; Moi et al., PLoS NTD, 2012; Moi et al. J. Infect Dis., 2011)により、(1)デング熱ワクチン開発のためのモデル動物の確立、及び、(2) ワクチン有効性と安全性マーカーの指標となる防御の中和抗体価の同定を目的とした。

本研究課題では、タイ・マヒドン大学との共同研究を通じて、本大学で開発された弱毒化生ワクチンにてマーモセットのデング熱ワクチンの評価モデルとしての有用性を検討した。具体的に、16個体のマーモセットを用いて、マーモセット4個体にそれぞれワクチン株 (DENV-1 及び DENV-2) を接種し、親株 (対象群) と比較検討を行った。さらに、ワクチン接種 6ヶ月後は、同じ血清型の臨床分離株を用いて、感染実験を行った。同時に、感染歴のない8個体のマーモセット (flavivirus naïve) を用いて、マーモセット4個体にそれぞれ DENV-1 及び DENV-2 の感染実験を行い、それぞれの個体における臨床症状 (ウイルス血症、サイトカイン上昇など) を観察・測定し、さらに、誘導された抗体のレベルを測った。いずれのワクチン株群 (8個体) 及び親株群 (8個体) においても、2回目の感染後には、感染性ウイルス粒子 (ウイルス血症) が認められず、抗体の上昇パターンは、再感染の IgM/IgG 抗体の上昇パターンであった。それに対し、感染歴のない8個体においては、典型的なデング熱様の症状 (ウイルス血症や血小板減少症) が認められ、初感染の IgM/IgG 上昇パターンを示した。

以上の結果により、デング熱候補ワクチン接種を受けたマーモセットにおいては、同血清型に対し、感染防御が認められた。さらに、本件研究により、マーモセットにおける免疫反応 (抗体上昇パターン、サイトカイン上昇など) は、デング熱患者、及び、ワクチン接種者 (臨床試験) と類似することから、本モデル動物は、デング熱ワクチン開発に有用であることが示唆された。

ワクチン評価モデルとして、開発された本マーモセット動物モデルは、国内においては、主要な研究機関 (厚生労働省国立感染症研究所や大阪大学微生物研究所) がデング熱の治療法などの評価モデルとして活用しており、海外においても注目されるようになった。実際に本モデルを採用した研究機関も増えている。本モデルは、旧世界ザルを用いた従来のモデル動物よりも、デングウイルスの感染に対する感受性が高いことが明らかとなり (Moi et al., AJTMH, 2015; Moi et al., in preparation)、将来的には、デング熱ワクチン・治療法開発などの研究に大きなインパクトを与えることが多いに期待できる。さらに、本研究により、デング熱ワクチンの評価モデルとしての有用性が科学的なエビデンスが提供でき、今後はさらに多くの研究機関や国際パートナーの協力を得て、ワクチン実用化を前進させるツールとして、多く活用されることが想定される。このように、本研究で得られた成果は、デング熱に対する感染症対策において多大な意義を有する。

さらに、波及効果として、近年南米をはじめ、大流行しているジカ熱に対し、本成果を応じたジカウイルス感染モデルが確立され、日本国内外におけるジカ熱などのワクチン・治療法開発に活用されることが大いに期待できる。また、本プロジェクトを含めたデング熱研究、成果が認められ、研究代表者 (モイ) は、H28年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞した。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015年9月	第14回あわじしま感染症・免疫フォーラム、 Meng Ling Moi , Chang-kweng Lim, Koichi Morita, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane 、Role of dengue antibodies in disease outcome: neutralizing antibody levels
2	2015年11月	第 63 回日本ウイルス学会学術集会、 Meng Ling Moi , Shirai Kenji, Ami Yasushi, Chang-kweng Lim, Yuriko Suzaki, Kazutaka Kitaura, Masayuki Saijo, Ryuji Suzuki, Takasaki Tomohiko, Ichiro Kurane, Dengue virus induced
3	2016年2月	平成27年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会(招待講演)、 Meng Ling Moi 、デング熱などの日本に侵入する危険性のある蚊媒介性感染症
4	2016年4月	Asia Dengue Conference (Kuala Lumpur), Meng Ling Moi , Tomohiko Takasaki, Nor Azila Muhammad Azami, Masayuki Saijo, Ichiro Kurane, Development of an efficient dengue virus (DENV) isolation assay using an
5	2016年8月	11 th Japan-China Virology Meeting, Meng Ling Moi , Yuka Saito, Akira Kotaki, Shigeru Tajima, Masayuki Saijo, Ichiro Kurane, Tomohiko Takasaki, Dengue viremia and immune response in adults during the early phase of
6	2016年 11 月	第 64 回日本ウイルス学会学術集会, Common marmosets (<i>Callithrix jacchus</i>) as a non-human primate model for dengue vaccine development: demonstration of protective immunity to homotypic dengue virus infection
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2017年6月	PloS Neglected Tropical Diseases. Common marmosets (<i>Callithrix jacchus</i>) as a non-human primate model for dengue vaccine development: demonstration of protective immunity to homotypic dengue virus infection
2		
3		
4		