



ウエストナイルウイルスに対するワクチンと抗体医薬の開発

Keywords: ウエストナイルウイルス、ワクチン、抗体医薬

● 研究概要

ヒト(特に高齢者)に重篤な脳炎をおこすウエストナイルウイルスに対する感染防御免疫について研究しています。このウイルスに対するワクチンと、ヒト型中和抗体医薬の開発を目指しています。

● 研究テーマ

・ウエストナイルウイルスとは

ウエストナイルウイルスは、フラビウイルス属の蚊で媒介されるヒト感染性病原体であり、主に50歳以上の人に、しばしば致死性の脳炎・髄膜炎をおこす。1999年アメリカNY市で、このウイルスによる感染者が突如出現し、その後瞬く間に本来このウイルスが存在していなかった北米大陸中より感染者が相次ぐ事態となった。このウイルスは、自然界では蚊と鳥との感染環で維持されているが、日本国内に普遍的に棲息している多種類の蚊・鳥にも感染し得ることが判明している。幸い現時点での国内侵入は確認されていないが、国際間の交通事情から侵入の危険性は常にあり、一度侵入を許せば、その駆逐は不可能に近いこと、また今後の高齢化の進行を見据えれば、我が国でも感染症対策が重要な病原体である。

・新奇ウエストナイルウイルスワクチンの開発

ウエストナイルウイルス感染症対策としては、ワクチン接種による予防が最も効果的であろうと考えられているが、ヒト用の実用ワクチンは存在していない。そこで、ウエストナイルウイルスの中和抗体エпитープおよび細胞傷害性T細胞(CTL)エピトープが存在しているウイルスE蛋白質を遺伝子組換え技術で作成し、抗体およびCTLを効果的に誘導する新奇アジュバントであるγポリグルタミン酸ナノ粒子と組み合わせることにより、生ワクチン同様に抗体とCTLを効果的に誘導しながら、生ワクチンのような強毒性復帰等の危険性の無い、安全な成分ワクチンの開発を行っている。マウスを用いた実験では、このモデルワクチンの免疫により、ウエストナイルウイルス結合抗体およびウイルス感染により誘導されるCTLの既知のエピトープに特異的に反応する細胞群が誘導(図1)されることを確認している。

・ウエストナイルウイルス感染予防・治療抗体医薬の開発

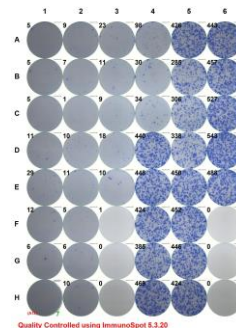
動物実験においては、高力価のウエストナイルウイルス中和抗体の投与により、発症予防効果や、発症後においても重症化や併発症の防止などの治療効果が見られることが報告されている。しかしながら、国産のウエストナイルウイルス中和ヒト抗体は未だ無く、また感染既往者が殆どいない国内においては、ヒト材料の入手が困難であった。そこで、ウエストナイルウイルスに近縁の日本脳炎ウイルスに着目し、上述の組換えウエストナイルウイルスE蛋白質を用いて、日本脳炎ワクチン被接種者の末梢血単核球をIS AAC法でスクリーニングすることにより、3種類のウエストナイルウイルス中和ヒトモノクローナル抗体を樹立した。これらは、いずれも感染防御効果を持つヒト抗体であり(図2)、抗体医薬としての応用が期待される。(論文1)



所属 医用工学科
感染防御免疫研究室
准教授

氏名 正木 秀幸
Masaki Hideyuki

masaki@waka.kindai.ac.jp



peptide	Immunization	
	(-)	(+)
E4-12	A1-C1	A4-C4
E57-64	D1-F1	D4-F4
E231-239	G1,H1,A2	G4,H4,A5
E357-364	B2-D2	B5-D5
E6-14	E2-G2	E5-G5
E351-365	H2,A3,B3	H5,A6,B6
	C3-E3	C6-E6

図1. 組換えウエストナイルウイルスE蛋白質内包γポリグルタミン酸ナノ粒子接種による細胞傷害性T細胞(CTL)の誘導 左図にインターフェロンγ検出によるELISPOTを、右表にCTLエピトープペプチド、免疫の有無と、ELISPOT各ウエルとの対応を示す。非免疫マウスの脾細胞(ELISPOTの1~3列目)には殆ど反応が見られないが、組換えウエストナイルウイルスE蛋白質内包γポリグルタミン酸ナノ粒子で免疫されたマウスの脾細胞(4~6列目)には、ウエストナイルウイルスのCTLエピトープペプチド各種に反応して特異的にインターフェロンγを産生するCTLの誘導が検出される。

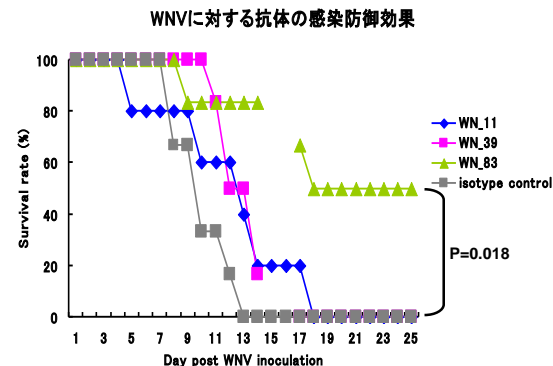


図2. ウエストナイルウイルス中和ヒトモノクローナル抗体による感染防御効果 樹立したウエストナイルウイルス中和ヒトモノクローナル抗体(WN_11, WN_39, WN_83)の投与により、ウエストナイルウイルス感染マウスの感染死が減少もしくは延期した。

● 論文・著書等

- 【論文】1. Human monoclonal antibodies against West Nile virus from Japanese encephalitis - vaccinated volunteers. Antiviral Research, Vol. 154, p. 58-65 (2018).
2. Establishment and characterization of mouse T-cell clones reactive to rat xeno-antigens activated via the direct or indirect recognition pathway. Acta Medica Kinki University, Vol. 38, p. 101-109 (2013).
3. Induction of specific and flavivirus - cross-reactive CTLs by immunization with a single dengue virus - derived CTL epitope peptide. Virus Research, Vol. 144, P. 188-194 (2009).
- 【著書】1. 国家試験徹底分析 管理栄養士 医学系集中講義、第13回 感染症、金芳堂、京都(2006)