

# フラビウイルスに対する中和アプタマー

ライセンスアウト希望

対象技術: アプタマー(サイズは60塩基以下)

技術概要: デングウイルスに代表されるフラビウイルスの予防薬若しくは治療薬候補アプタマー

特徴:

- ・抗体による当該疾患治療上の副作用・課題である抗体依存性増強現象(ADE)の心配がない
- ・フラビウイルス全般、特にデングウイルス全血清型(DENV1~4)および日本脳炎ウイルス(JEV)に結合及び中和活性をもつ(生ウイルスを用いた細胞評価系で確認)
- ・配列の特定と鎖長最適化(短鎖化・小型化)を終え、OMe修飾も完了(血清中半減期>2wks)
- ・多価化(2量体)による中和活性の向上も確認(IC50=0.3 nM, *in vitro*)

臨床試験から一緒に進めていただける企業を探索しています

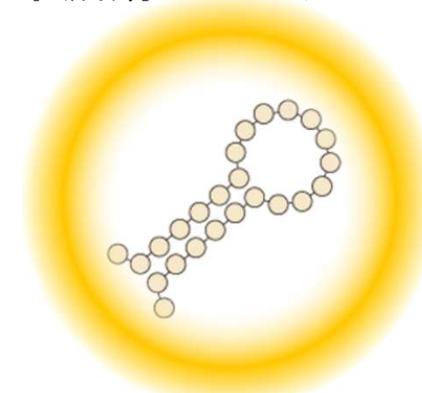
発明者:

東京大学医科学研究所 高橋理貴 特任准教授(発明当時)

コンタクト先: 株式会社東京大学TLO 浅見 唯葉

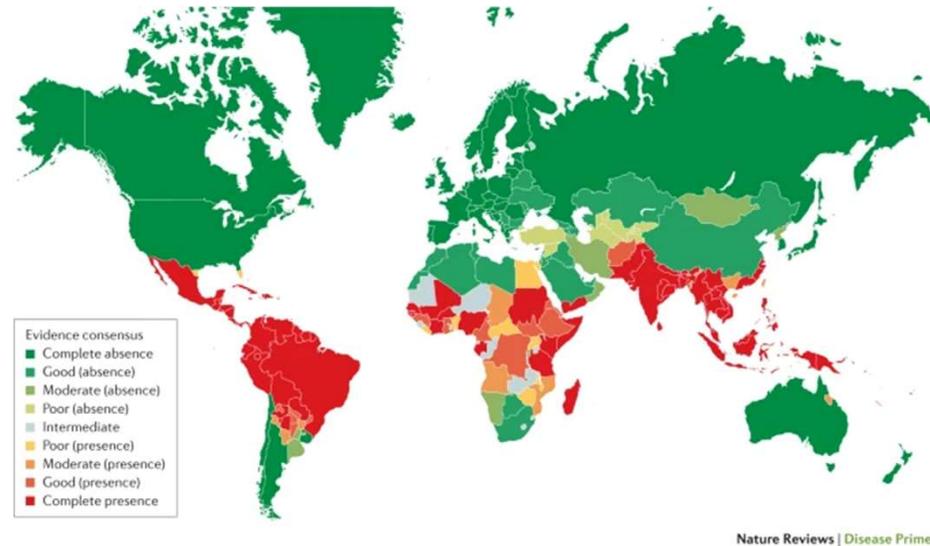
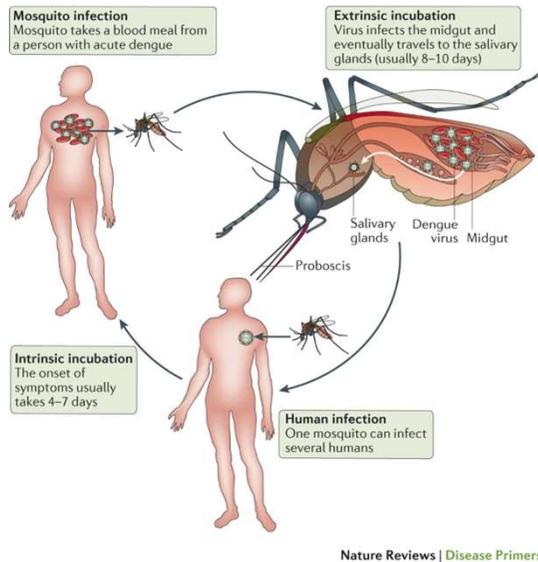
TEL: 03-6706-1629

Mail: asami@todaitlo.jp



Medicinal RNA aptamer

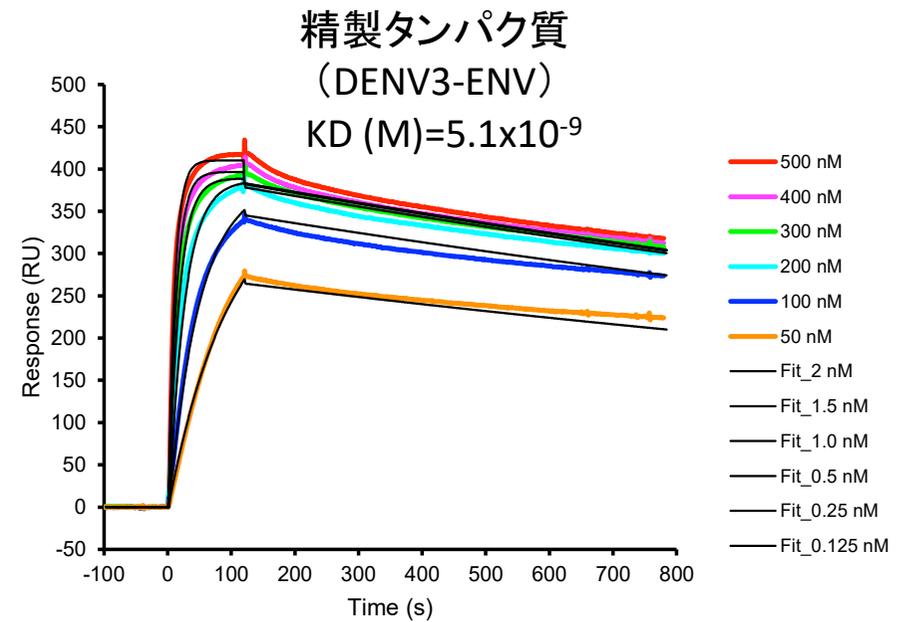
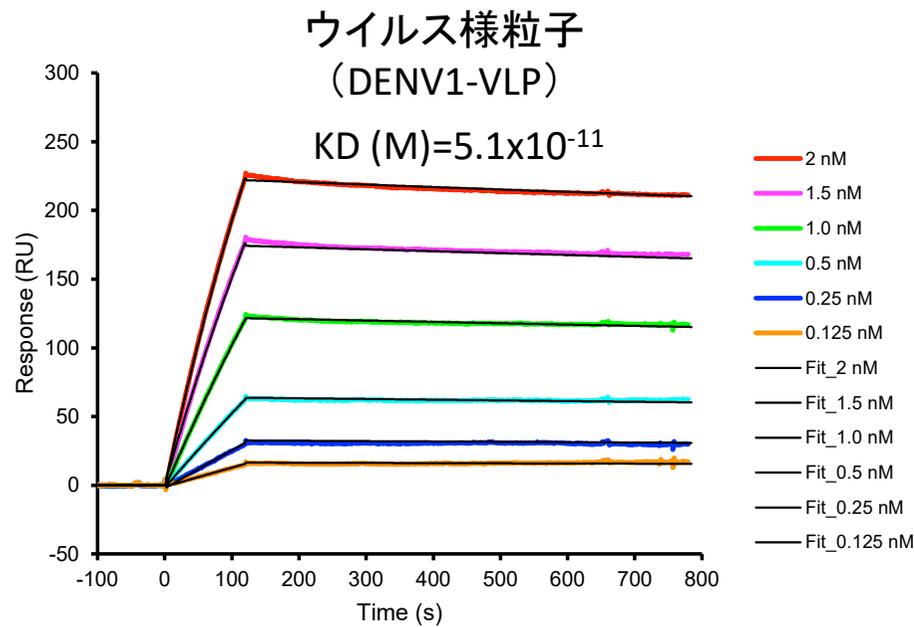
# デングウイルスのワクチンや予防・治療医薬開発の課題



[Guzman, M. G. et al. \(2016\) Dengue infection Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2016.55](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.55)

デング熱に関わる統計データによると、世界人口の半数以上(36億人)がDENV感染リスクのある地域に住んでおり、DENV感染者数は全体で3億9,000万人、症候性感染者数は9,600万人、重症感染者数は200万人に達し、年間死亡者数は2万1,000人と見積もられており、近年拡大傾向にある。この現状を改善・克服するために、抗体や低分子による治療・予防薬やワクチン開発が長年進められてきた。しかしながら、デングウイルスは血清型が全4種類あり、全血清型に対応できない抗体薬では、他の血清型の感染を防げないだけでなく、死亡例が報告されるような副作用となる「抗体依存性感染増強(ADE)現象」を引き起こしてしまうなどの課題があり、決定的な治療・予防薬の開発には至っていない。

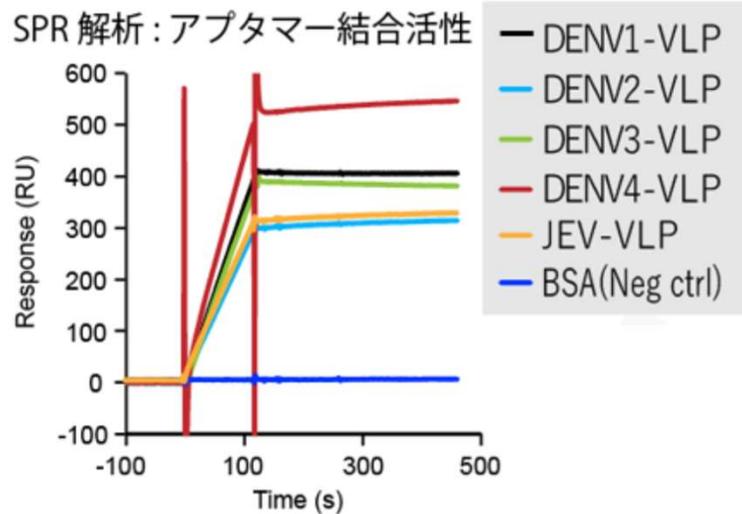
# アプタマーの親和性評価



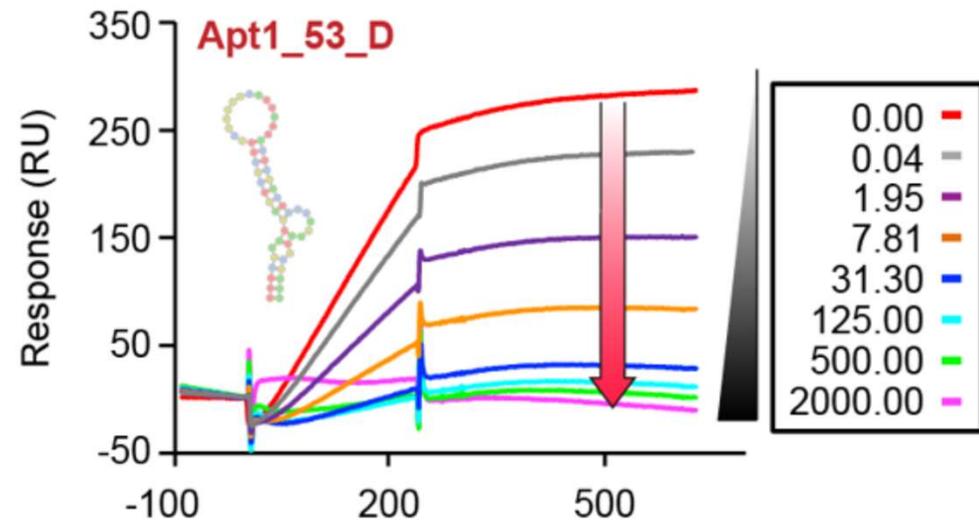
アプタマーの親和性をデングウイルスのウイルス様粒子 (VLP) と精製膜タンパク質に対して確認した。実験ではOme修飾前の一番親和性の高かったアプタマー配列を使用した。

# アプタマーの性能評価

## 交差性 (DENV1-4, JEV)



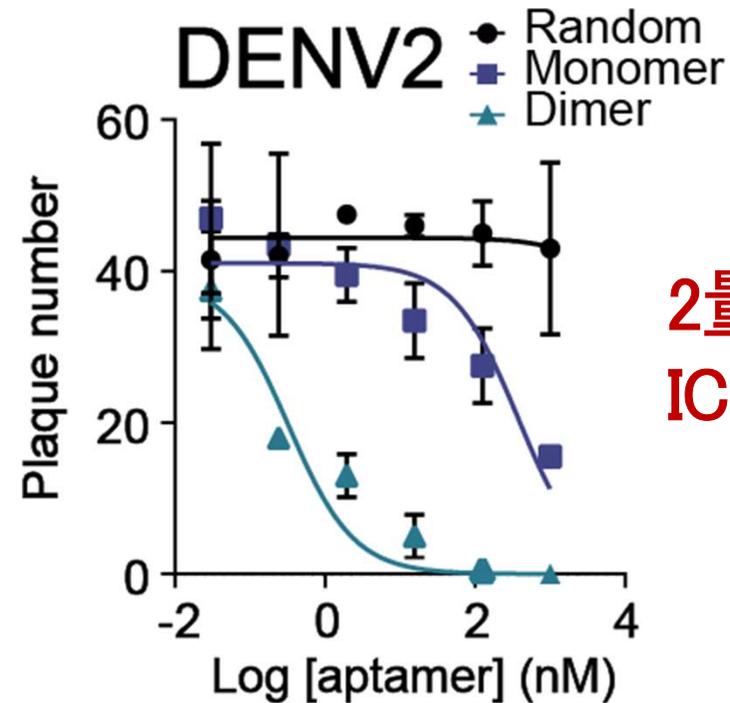
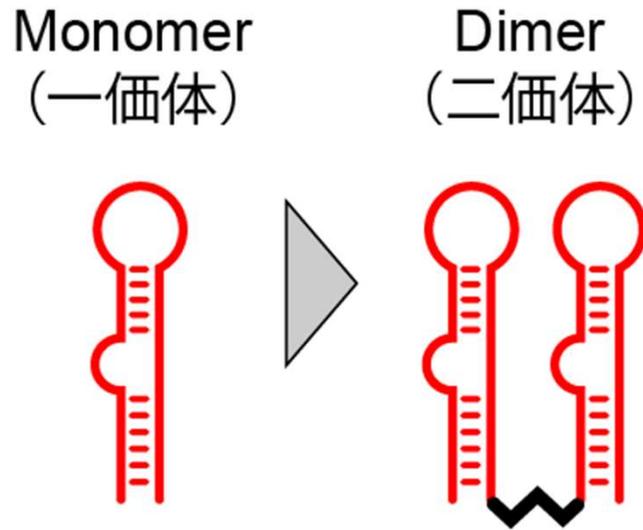
## 中和活性のある膜融合領域結合抗体と競合



デングウイルス(DENV)の全血清型1~4各種と、日本脳炎ウイルス(JEV)への結合能を評価し、それぞれへの結合能を確認した。試験に供した全ウイルスに結合することから、これによりフラビウイルス全般への結合能をもつ可能性があると推測される。

また、既存の中和活性抗体(mAb 4G2)との競合性を確認し、中和能の効果をSPR解析にて確認した。

# アプタマーの多価化（多量体化）による高活性化

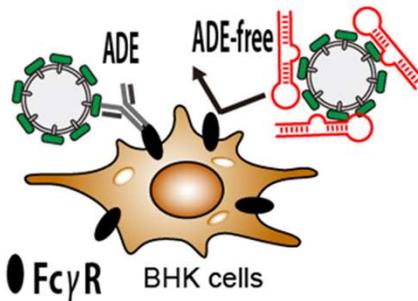


2量体  
IC50=327pM

多価化(2量体化)することによって、中和能が向上することを確認した。実験では2量体まで。その他の血清型(DENV-1,-2,-4)についても多価化によって10~1000倍中和活性が向上することを確認している。

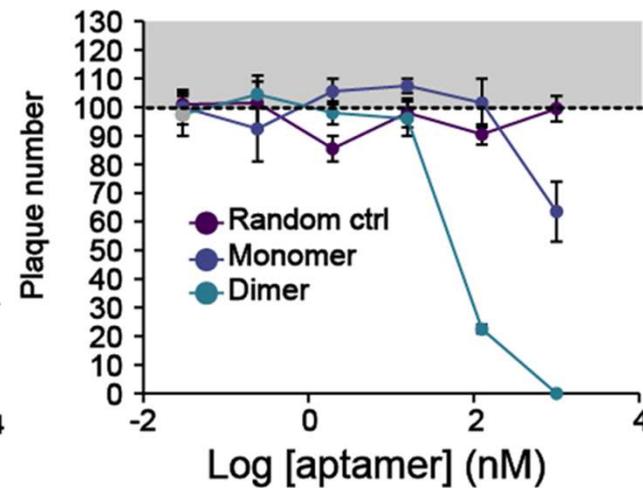
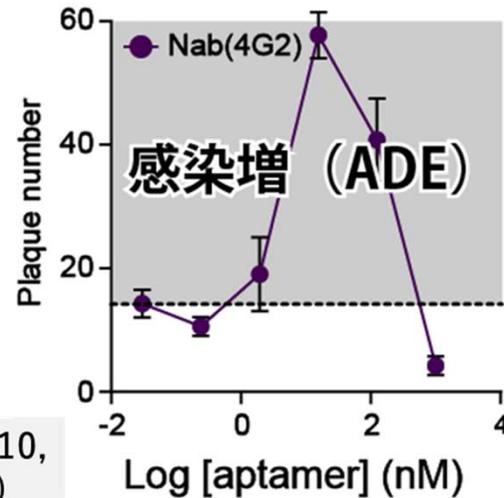
# 抗体依存性感染増強ADE活性の回避

Fc $\gamma$  受容体発現細胞  
によるADE評価系



(Moi et al, *J Virol Meth* 2010,  
Moi et al, *J Gen Virol* 2014)

抗体(4G2):感染増 アプタマー:抑制効果のみ



核酸アプタマーを用いることで、抗体特有の副作用であるADE活性を引き起こさず、抑制効果のみであることを確認している。共同発明者による細胞実験によるADE評価。