

1. ポストコロナ時代のデング熱流行と対策

モイメンリン

長崎大学熱帯医学研究所

はじめに

デング熱・出血熱は熱帯・亜熱帯地域において公衆衛生上、重要な病原体であり、年間、約4億人が発症すると推定されている。デングウイルスは4つの血清型が存在し、hyperendemic 流行地域ではこの4つの血清型が同時に流行するという特徴がある。しかし、有効なワクチンおよび治療薬がいまだに実用化されていない。デング熱ワクチンや有効な治療法開発にはウイルス感染における免疫応答を理解することが不可欠である。世界的な COVID-19 の流行は、特にデング熱が流行する発展途上国で、公衆衛生上の大きな問題となっている。本稿では、ポストコロナのデング熱の流行状況、ワクチン開発の現状と発症メカニズムについて述べる。

ポストコロナ時代のデング熱の世界的流行

デングウイルス感染による急性熱性疾患であるデング熱・出血熱は、特に熱帯・亜熱帯地域において公衆衛生上、深刻な問題である。日本国内では2014年8月、70年ぶりにデング熱の流行が確認され、東京を中心に162症例が報告された¹⁾。近年ではアジア、中南米等の熱帯・亜熱帯地域で流行が拡大しつつあり、世界的に年間約4億人が発症している。日本におけるデング熱の入症例は増加傾向にあり、2019年には過去最高の461症例が報告されている¹⁾。デング熱が急速に拡大する背景には、海外渡航頻度の増加・滞在期間の長期化、人口密度の増加や地球温暖化という複数の要因からなる媒介蚊の生息地拡大が考えられる²⁾。媒介蚊は、人口の多い都市部に生息するため、流行地にお

ける急速な都市化もデング熱の拡大要因として考えられている。現在、デング熱の流行は、新型コロナウイルスの出現による影響を受けており、日本では海外渡航が著しく制限されたことから、デング熱輸入症例が43症例にとどまっている。(図1)¹⁾ 例年デング熱が流行する東南アジアにおいても、デング熱の流行現象は見られず、渡航によるウイルス侵入の症例が減少傾向にある¹⁾。その一方、同じくデング熱流行地であるベトナム、マレーシア、シンガポールやインドネシアでは、COVID-19の影響が限定的であった^{3,5)}。ベトナム、マレーシアやシンガポールでは、COVID-19による活動制限令(Movement Control Order)のように各地域において移動制限・禁止が実施されたが、一部のデング熱流行に対する効果は限定的であったというデータが発表されている(表1)^{6,7)}。東南アジアでは、①国内における活動制限令(MCO)や営業・経済活動制限などの発令、②入国制限措置など、それぞれの国が独自の規制(表1)を導入しているが、いずれも移動制限を主体とし、COVID-19感染拡大対策が実施されている。

東南アジアにおけるデング熱流行拡大あるいは減少は、ウイルスの毒性、遺伝子型・血清型の入れ替えなど複数の事柄に起因すると考えられており、流行が減少した地域では、COVID-19による移動制限が、輸入症例の減少およびウイルス侵入リスクへ直結的につながり、流行が続いた地域では、国際的な移動制限による影響は限定的であったと推測されている⁶⁾。フィリピン、ミャンマーやベトナムでの分子疫学解析によると、デングウイルスは、定着した遺伝子型・ウイルス株が独自に進化をつづけ、流行拡大へ向かう傾向がある(図1B)⁸⁾。一方、新規ウイルス株の侵入・定着は、患者によりウイルス株が持ち運ばれたことから、渡航者による感染拡大が主要因とされる。このように、デング熱の拡大は、媒介蚊の活動、地域環境(気温、雨量や人口密度)とも深く関連することから、COVID-19対策の一環として実施された行動制限がデング熱流行へ与える効果は限定的であると考えられる²⁾。また、COVID-19の移動制限により、自宅滞在の時間が増え、マレーシアやタイにおける自宅でのデング熱感染報告数が増加した⁵⁾。デングウイルスの拡大は、ウイルス遺伝子型・血清型の入れ替

連絡先

〒852-8523

長崎県長崎市坂本1-12-4

長崎大学熱帯医学研究所

TEL: 095-819-7829

FAX: 095-819-7830

E-mail: sherry@nagasaki-u.ac.jp

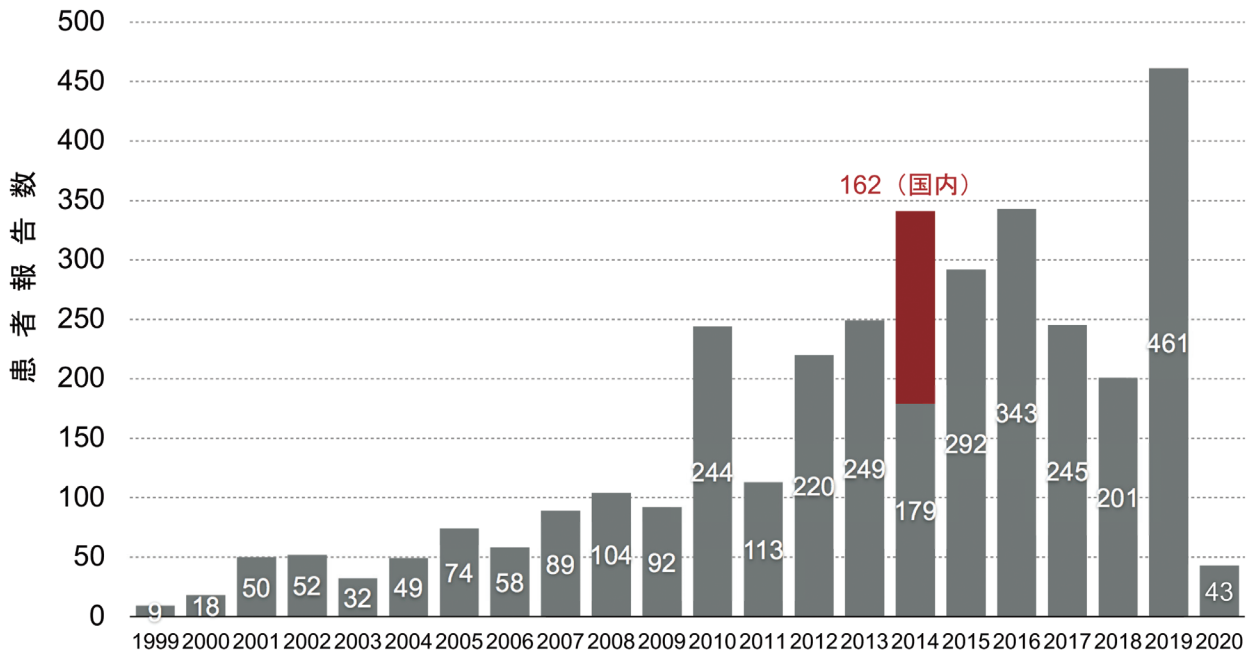


図 1A. 国内のデング熱輸入症例報告数, 1999 年～2020 年 (文献 1)

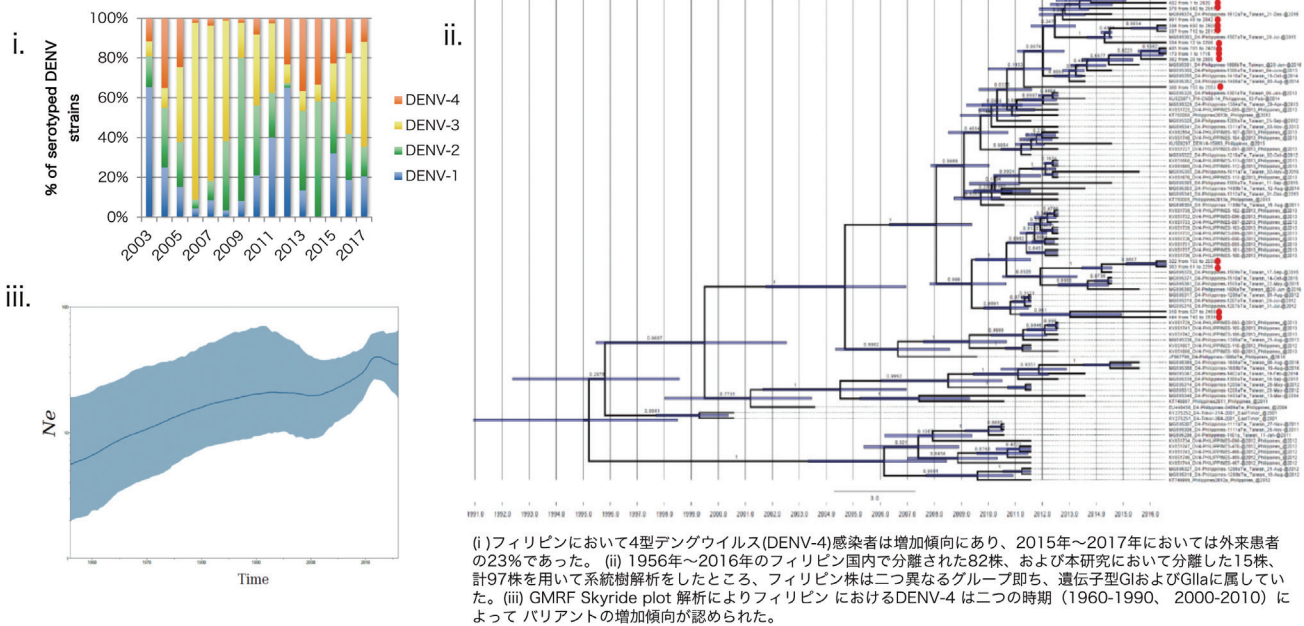


図 1B. フィリピンに流行する DENV の分子疫学解析 (2010-2015 年) 文献 8

え時期と関連していることから、長期間の移動制限は、最終的には新規デングウイルス株の侵入・定着に対し有効であると考えられるが、明確な効果が得られるほど長期の移動制限実施は現実的に困難である。

東南アジアにおけるデング熱 - COVID-19 の流行における問題点

デング熱は、発熱、痛み、疲労感からはじまることが多

い、デング熱の感染初期における主症状は COVID-19 と似ている場合もあり、特にデング熱流行地域では鑑別診断が重要である^{9,10)}。インドネシアでは、COVID-19 抗体迅速検査キットにより COVID-19 陽性と判定された3名のうち2名が、PCR 検査で陰性となったという事例がある。この2名は再試験の結果、COVID-19 遺伝子陰性、DENV 抗原陽性となったためデング熱として確定診断され、残り1名は PCR 検査により COVID-19 および DENV の重複感

表 1. 東南アジア各地域における COVID-19 対策およびデング熱報告数

国	デング熱患者数 (死亡例), 2020年1月~10月 2019年1月~10月	COVID-19 患者数 (死亡例), 2020 年以降	国内における COVID-19 対策*				
			国境閉鎖	渡航制限	生活経済活動制限	Lockdown, 隔離 (quarantine)	COVID-19 ワクチン導入状況
ブルネイ	9,108(14) <u>61,198</u>	235 (3)	マレーシア 国境閉鎖	入出国禁止・ 制限	集団集合禁止, 学校休校 (オンライン授業実施)	海外渡航者を対象 とした隔離 (2 週 間)	36 万回接種済(人口 1.3%), BIBP, AstraZeneca
カンボジア	7,823 (9) <u>56,617</u>	25,205 (176)	隣国国境 閉鎖	ハイリスク 地域の渡航・ 入国禁止	学校休校, カジノ休業	海外渡航者を対象 とした隔離	300 万回接種済(人口 9.5%), BIBP, Coronavac, AstraZeneca
インドネシア	95,971 (663)** <u>110,921</u>	1,781,127 (49,455)	東チモール 県境閉鎖	観光入国 禁止	空陸水路の県境移動制限	海外渡航者を対象 とした隔離 集団発生地域の移 動制限, ロックダ ウン	2480 万回接種済 (人口 3.7%), BIBP, Coronavac, AstraZeneca
ラオス	6,889(12) <u>35,935</u>	1,822 (2)	隣国国境閉 鎖(中国, ミャンマー, タイ, ベト ナム)	入国ビザ 中止	学校, 娯楽施設, モール などの休業, 私立病院・ 医院の休業	海外渡航者を対象 とした隔離	72 万回接種済 (人口 1.8%), BIBP, Coronavac, AstraZeneca, SputnikV
マレーシア	80,590(133) <u>106,660(153)</u>	518,600 (2,309)	隣国国境閉 鎖	入出国の 原則禁止	飲食店などの営業時間制 限, 学校休校(オンライ ン受講), 家族以外の 4 人以上の会合, 飲食, 移 動を原則禁止	海外渡航者を対象 とした隔離 集団発生地域の移 動制限(Movement control order)	250 万回接種済(人口 3.0%), BioNTech, Coronavac, AstraZeneca
ミャンマー	*** <u>23,203(123)</u>	143,262 (3,216)	中国国境閉 鎖(運送ルー トを除く), インド国境 閉鎖	ビザ発行, 国際フライト 中止	COVID-19 感染症対策と 直接かかわっていない経 済活動の停止, モールの 営業時間制限	海外渡航者を対象 とした隔離	300 万回接種済(人口 2.3%), AstraZeneca
フィリピン	69,185(271) <u>359,605</u>	1,184,706 (19,983)		フライト中 止, 外国人 入出国を原 則禁止	COVID-19 感染症対策と 直接かかわっていない企 業営業の停止, 学校・公 共施設の閉鎖	集団発生地域の移 動制限, ロックダ ウン	410 万回接種済(人口 0.9%) BioNTech, Coronavac, AstraZeneca, CoronaVac, Covaxin, J&J, Moderna, Sputnik
シンガポール	31,338 <u>15,998 (20)</u>	61,824 (32)	マレーシア 国境閉鎖	短期滞在を 目的とした 入国の禁止	COVID-19 感染症対策と 直接かかわっていない企 業営業の停止, 家族以外 の会合の禁止	集団発生地域の住 民の隔離	341 万回接種済 (人口 25.3%) Pfizer, Moderna, Sputnik
タイ	71,292(51) <u>98,741(106)</u>	129,500 (776)	全般的閉鎖	外国人入国 禁止	アルコール販売禁止, 学 校休校	移動時間制限	291 万回接種済(人口 1.4%) CoronaVac, J&J, Moderna, Sputnik, AstraZeneca
ベトナム	84,411(13) <u>320,702(54)**</u>	5,275 (43)	カンボジア, ラオスとの 国境閉鎖	入出国制限, 中国渡航禁 止	20 人以上の会合禁止, COVID-19 感染症対策と 直接かかわっていない企 業営業の停止	集団発生地域の ロックダウン	101 万回接種済(人口-%) Sputnik, AstraZeneca
日本	461+ 43+	731,000 (12,573)		入出国制限, 観光ビザ発 行中止	飲食店などの営業時間短 縮要請	区域と期間を定め た緊急事態宣言	1000 万回接種済(人口 2.3%) BioNTech, Moderna, AstraZeneca

*2021 年 5 月現在のデータ、** 1 月～12 月のデータ、*** 公表されていない、+ 輸入症例

染であったことが判明した⁹⁾。なお、DENVでは血液検体、COVID-19では唾液、鼻ぬぐい液などの上気道検体が検査対象であり、再試験の場合はウイルス鑑別試験用の検体をそれぞれ採取する必要がある¹⁰⁾。東南アジアでは、元来、デング熱が公衆衛生上の懸念のひとつとなっており、COVID-19の対応が加わったことで、診断体制にかかる負担はさらに大きくなった^{9,11-14)}。そのため、診断に際しては、簡便な迅速簡易診断キットの使用が望ましいが、これらはRT-PCRやELISA法より感度や特異性が衰える場合があるため、確定診断にはRT-PCRを用いることが多い⁹⁾。

ウイルスに対する抗体は非特異的に反応することもあるため、DENV流行地域では特に、DENV・COVID-19感染症両方を鑑別できる診断キットを用いることが重要である。スイスの非営利組織 Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) に登録されているだけでも COVID-19 診断キットは 600 種類以上¹⁵⁾ にのぼり、それぞれの診断キットの価格や簡便性のみならず、診断上における有用性(特異性、感度)や特徴を十分理解することが重要である。このように COVID-19 の非特異的な反応が認められる、あるいは疑わしい場合、特に COVID-19 感染は DENV との感染ルートが大きく異なるため、RT-PCR などによる確定診断の実施が重要である^{9,10)}。DENV および COVID-19 の重複感染は、世界的にもいまだに報告数が少ない。アルゼンチンでは、DENV・COVID-19 の重複患者 8 人に対し入院管理が必要であったが、報告数が少なかったため、重複感染による重症化リスクが明確ではなかった¹³⁾。しかし、ブラジルにおける COVID-19 疫学調査では、デング熱の既患歴を有する COVID-19 患者は、重症化するリスクがあると認められている^{12,13)}。今後はデングウイルス感染による要因または、社会的な要因(生活環境、媒介蚊密度、貧困など)を明確にさせることが感染症対策において重要である。

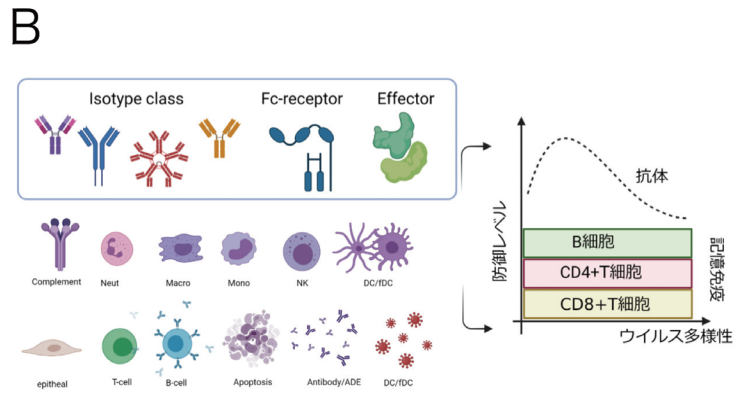
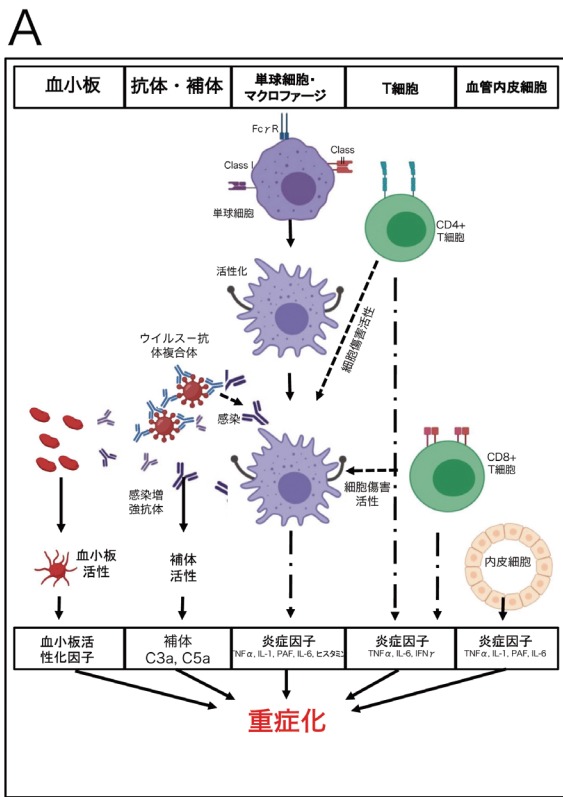
デング熱・出血熱の発症メカニズムからみた COVID-19 との共通と相違点

デングウイルスには 4 つの血清型が存在し、うち、一つの血清型に感染した場合、同血清型に対する免疫は終生免疫となり、他の血清型に対する防御免疫は、初回感染(初感染)数ヵ月後に消失する。そのため、血清型間の交叉性防御免疫が消失した後は初感染時と異なる血清型に感染しうる状態となる¹⁸⁾。デングウイルス流行地では複数の血清型ウイルスが同時に流行し、数年ごと(2~4年)に優勢な血清型が入れ替わる(図 1B)。DENV はフラビウイルス科属の蚊によって媒介されるウイルスであり、DENV 感染ルート(ヒト一蚊一ヒト)は SARS-CoV-2 (ヒト一ヒト)とは大きく異なる。SARS-CoV-2 は生活環境下、空気中などで数時間~数日間にわたり感染性が保たれるという特性を有し、安定した温度環境にある水道水や市販飲料で

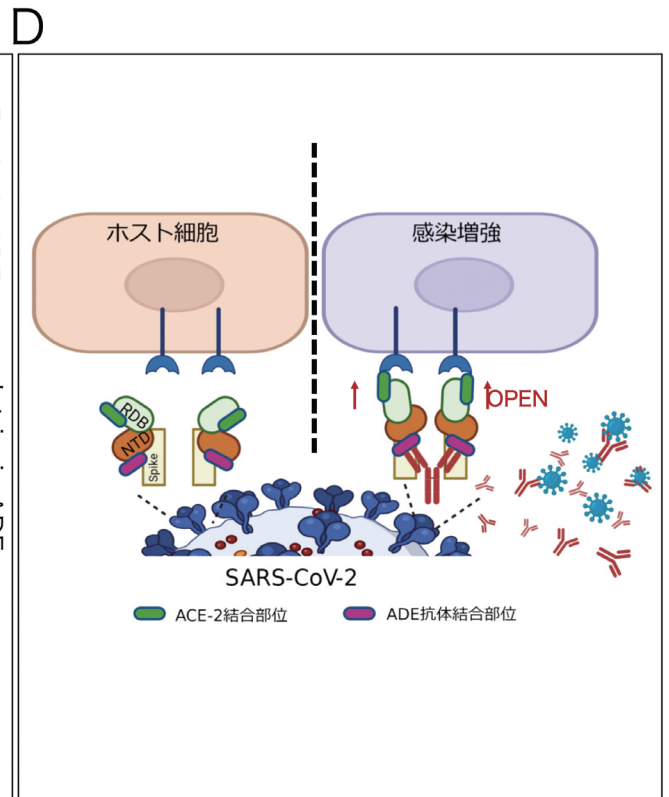
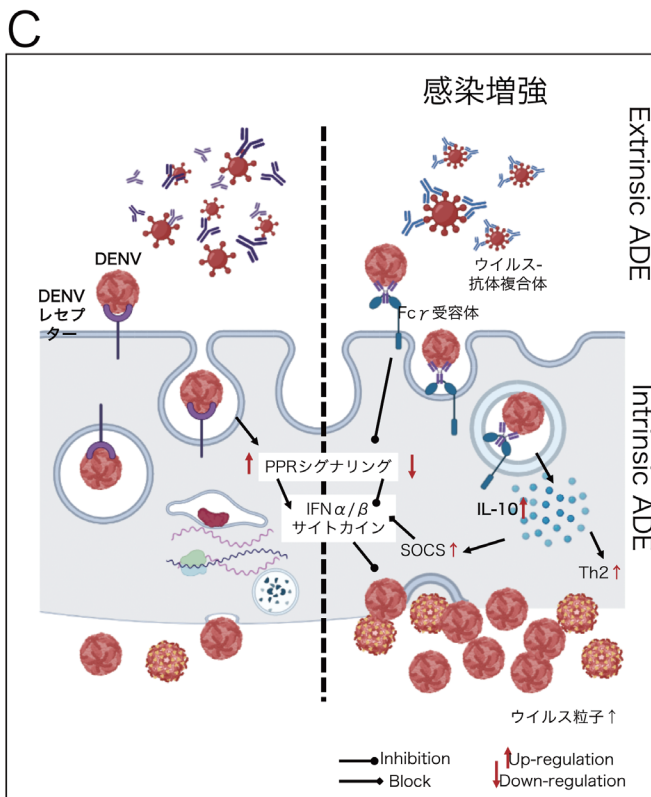
は、ウイルス感染能が最長 77 日間保たれていた¹⁷⁾。DENV の場合も SARS-CoV-2 と同様、安定した温度環境にある牛乳や水道水では、28 日間感染性が保たれていた。なお、DENV と SARS-CoV-2 の大きく異なる点について、検討対象とした 31~33 種類の飲料などにおいて、検査 3 日目、SARS-CoV-2 では 33 種類中 27 種類(27/33, 81%)に感染性ウイルスが検出されたのに対し、DENV では 31 種類中 6 種類(6/31, 19%)にしか感染性ウイルスが検出されなかった。この結果から、SARS-CoV-2 は DENV よりも複数の環境下で長く生存できる特性を有することが示唆された¹⁷⁾。生活環境における感染リスクは、SARS-CoV-2 の主要感染ルートである飛沫感染とは異なるが、生活環境下の生存期間における総合的なリスク評価を実施することも重要である。

ウイルス感染時には、液性免疫、細胞性免疫ともに、感染したウイルス血清型にのみ反応する「型特異性免疫」、複数のデングウイルス血清型と交叉反応を示す「型交叉性免疫」が誘導される。初感染後は、型交叉性の免疫がほとんど誘導されないため、2 度目の感染が発生しうる。ウイルス流行状況は地域によって大きく異なり、流行ごとに患者個々の免疫状況に変化が伴う。なお、フィリピンでの疫学調査では、ウイルス遺伝子型の入れ替わり時期とともに患者が増加する傾向があることが明らかとなった(図 1B)。患者増加の背景にはウイルスの増殖能が関わっているという説もあるが、中和エピトープの変異により獲得(適応)免疫から逃れるためとの説もある(図 1B)¹⁶⁾。自然感染以外にも母子抗体移行によって免疫応答の種類(初感染、再感染)が異なってくる。初感染では、一つの血清型ウイルスに感染すると誘導された免疫(1)液性免疫(抗体)、(2)細胞性免疫(T細胞など)型特異性および型交叉性の免疫反応が誘導され(図 2A)、長期防御においては液性・抗体、複数の免疫ファクターが関わっている(図 2B)。

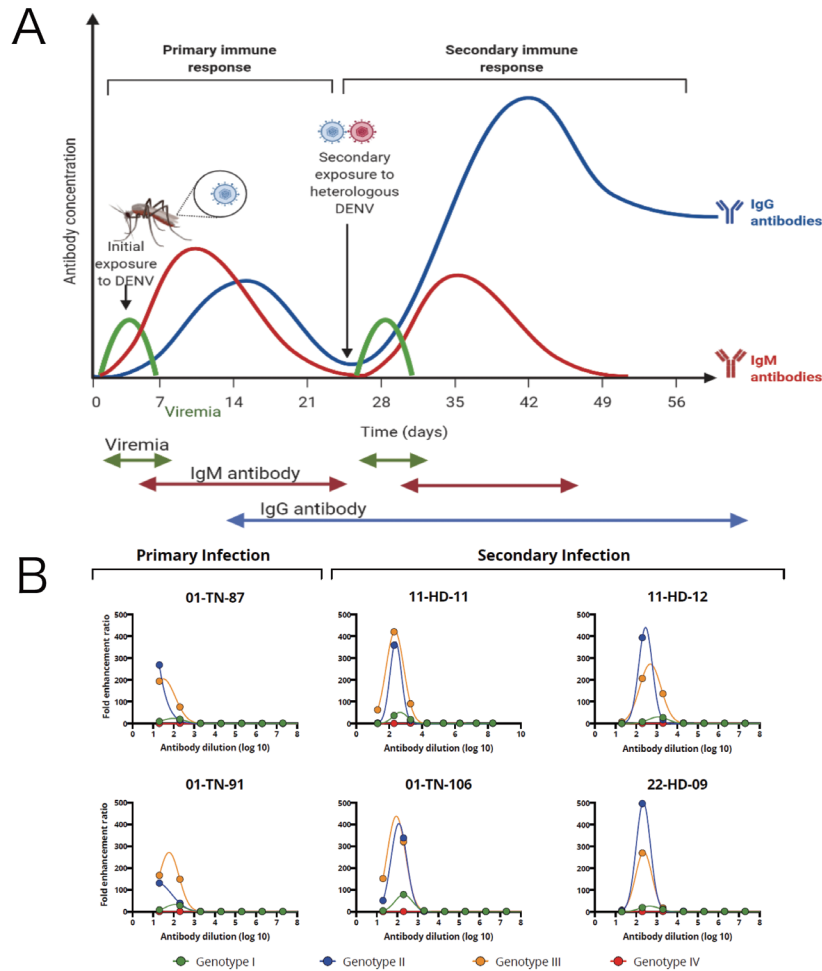
中和抗体は、ウイルスの感染能を抑制することによって感染防御が成立し、感染防御は中和抗体が中心的な役割を有すると考えられている¹⁸⁾。感染においては、IgM 抗体が誘導されるが、長期の防御免疫は IgG 抗体が主体である。しかし、DENV 血清型によって E タンパクの配列が異なるため、感染により誘導された血清型間の中和活性は必ずしも同等のレベルではない。このように、初感染に誘導された抗体は異なる血清型 DENV と結合・融合できるが、中和活性は低い⁴⁾。重症型のデング熱(DHF, DSS)を発症した患者の多くは異なる血清型ウイルスによる 2 度目の感染であることから、免疫が病態と関与する説が提起されてきた。抗体は(1)中和、(2)感染増強の二つの相反する活性を有するため、中和活性が優位である場合に、感染防御が成立すると考えられてきた。この感染増強抗体は、デング熱(デング出血熱)が重症化する過程で、あるウイルス増殖レベルに達するために必要なファクター、あるいは



(A) デング熱の重症化メカニズム、(B) ウイルス感染防御に関わる免疫細胞およびファクター。



(C) デングウイルスの感染増強現象 (ADE) および(文献16)、(D) SARS-CoV-2における非Fcレセプターを介した感染増強 (文献42) 改変。



(A) デング熱初感染および再感染における免疫応答 (文献2)、(B) DENV-1 初感染および再感染における DENV-1 ゲノタイプに対する感染増強活性 (Balingit et al. 引用文献 50)

図3 (A) デング熱初感染および再感染における免疫応答 (文献2)、(B) DENV-1 初感染および再感染における DENV-1 ゲノタイプに対する感染増強活性 (Balingit et al. 引用文献 50)

は、ウイルス増幅過程において中和活性を相殺するためであると考えている。実験では、DENV-1 患者において、異なる DENV-1 ゲノタイプに対し、中和活性を示すとともに感染増強活性が検出されたものの、この感染増強活性は中和活性と逆相関を示し、感染増強活性が強いほど、中和活性が低い傾向が認められた (図 3B)。中和活性の低い検体で感染増強活性が生物的に、ウイルスの感染を増強させる、あるいは、ウイルスに対する中和能を相殺し、Fc γ R 細胞の内在的な炎症因子を活性化させるなどの要因 (図 2C) の、発症における役割を解明することが防御マーカーの同定につながる。

コロナウイルス科には、季節性コロナウイルス (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43) や重篤な症状を引き起こす MERS-CoV と SARS-CoV が存在する。感染によって誘導された交叉免疫は、感染時と異なるコロナウイルスに対する交叉性を示し、中和能が優位である場合は感染防御に作用することが想定されている^{19,20}。SARS-CoV-2 患者においては、SARS-CoV ペプチド刺激に

よる T 細胞活性化および交叉中和抗体が確認され、SARS-CoV-2 感染におけるコロナウイルス科に対する交叉免疫の誘導が証明された²¹⁻⁴¹。しかし、交叉免疫がどのくらいの期間で持続的に防御的に作用するかは不明である。COVID-19 患者およびワクチン接種者においては同ウイルスに対する防御免疫が少なくとも 6 ヶ月以上持続することが明らかになっている。その一方、SARS-CoV-2 感染における一部の報告では ADE 活性が COVID-19 患者から、また COVID-19 流行前にも検出された^{33,38-41}。この ADE 活性は、非 Fc γ レセプターの感染ルートによる ADE 現象であった報告もある⁴² (図 2D)。通常の中和抗体は、ウイルスを細胞に侵入させないように、阻害活性として、抗原と結合したのち、ウイルス構造を変化させる (structural change)、あるいはレセプター結合部位と結合し (blocking)、レセプターと結合しにくいという作用を有する。それとは相反的に、構造上でレセプターとの結合を強くし、感染を増強させるという作用を有する ADE 抗体もある⁴²。この SARS-CoV-2 に対する ADE 抗体は、DENV

と同様に ADE 活性が中和活性を相殺するが、Fc γ R を介せずにウイルス感染を増強させるという mechanistic 的に作用することが想定されている。しかし、この ADE 現象が最終的にどのように COVID-19 重症化に関与するのかが明らかになっていない⁴³⁾。

デング熱ワクチン・治療法開発の現状： COVID-19 ワクチン開発技術の応用

近年、世界初となるデング熱ワクチンの Phase III 臨床試験に用いられたデング熱ワクチン候補は、黄熱ウイルス 17D 株（ワクチン株）をベースとし、黄熱ウイルスの E タンパクをそれぞれの血清型デングウイルスの preM および E 遺伝子と置換した 4 価デングキメラワクチン（CYD）であった。しかし、本ワクチン接種時には、デング熱既感染者における重症化の予防効果が認められたものの、感染経歴のないワクチン接種者においては重症化リスクが高まるとの結果が明らかになった。フィリピンでは、2017 年に本ワクチンの接種プログラムで、73 万人を対象とした接種が行われた⁴⁴⁾。しかし、デング熱ワクチン接種により重症化リスクが高まったなどの副反応を一要因とし、フィリピンでは COVID-19 ワクチン接種に対し不安あるいは接種を希望しない人が過半数を占めている（68%、1200 人調査）^{45,46)}。それに対し、116 カ国を対象とした調査では COVID-19 ワクチン接種を拒否した回答者は 32% にとどまっている⁴⁷⁾。2017 年の臨床試験結果を受けた WHO は、デング熱の position paper を発表し、デング熱ワクチンの接種時に、接種前の抗体スクリーニングを行い、デング熱ワクチン接種を既感染者にのみ実施することを推奨した⁴⁴⁾。接種回数（3 回）、費用と事前スクリーニングの諸条件を考慮することが必要であることから、デング熱ワクチン普及は現実的に困難である。

自然感染のデータから DENV 型特異性の T 細胞反応を誘導させるには、preM、E 構造タンパク以外にも非構造タンパクの抗原提示が必要とされている。遺伝子組み換えワクチンは、安全性の面では弱毒ワクチンより副作用が低いとされているが、デングウイルス全長遺伝子がワクチンに採用されていないため、今後は、細胞性免疫（T 細胞）の反応パターンならびに非構造タンパクに対する免疫応答を明らかにし、出血熱の発症リスクの確認が重要である。その他にも、subunit、mRNA、DNA ワクチンなどが開発されており、その中では全長デングウイルスを採用した組み換えワクチンの動物実験および臨床試験の結果が有望である。なお、デング熱ワクチンの開発や有効性・安全性の改善には、デングウイルスに対する防御免疫を理解することが不可欠である（図 2B）。

今後の展望

デング熱とは対照的に、新興感染症の COVID-19 は、

感染症が流行し始めて、数ヶ月後という短いスパンでワクチンが開発・実用化されている（表 1）。今後の DENV ワクチン開発においても、COVID-19 ワクチン開発に活用された技術や分野横断的なアプローチ応用が重要であると考えている。また、一刻も早く有効なワクチンが実用化されることが望ましいが、副反応や病態増悪（ADE）の可能性も考慮し、開発を進めることも重要である。WHO では、①有効性、②安全性の高いワクチンや③安定的な供給・安価なワクチン開発が求められる。加えて、変異株ウイルスに対しても高い抗原性が保たれているワクチンが望ましい。その一方、防御マーカーはワクチン開発において有効性評価が重要なポイントであり、感染免疫を正しく理解することが重要である。これまでにアメリカ、イギリス、ドイツ、中国、インド、ロシア、ベトナム、タイや韓国⁴⁸⁾が COVID-19 ワクチンを自国で開発し、臨床試験・実用化まで展開されている。感染症対策のグローバル的な観点からも、平時からヒト免疫、ゲノム、AI などの体制強化や新規モダリティの推進を実施し、これにより感染症の流行拡大時に速やかにワクチン開発・実用化に展開できるための取り組みが、国内医薬品開発の課題として考慮すべきである⁴⁹⁾。

謝辞

本稿で紹介した我々の研究は、日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（課題番号 JP20wm0125006, 20jm0210086h0001, 20fk0108123h1101, 20fk0108109h0002）の支援を受けて実施されたものです。本稿は岩永希星氏より和文校正をご協力いただきました。本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所. 日本の輸入デング熱症例の動向について, 2021 年 4 月 accessed. https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/dengue/PDF/dengue_import-ed202102.pdf
- 2) Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva : World Health Organization, 2009. , 2021 年 5 月 accessed. <https://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>
- 3) Vicente CR, Silva TCCD, Pereira LD, Miranda AE. Impact of concurrent epidemics of dengue, chikungunya, zika, and COVID-19. Rev Soc Bras Med Trop. 2021;54:e08372020. Published 2021 Feb 26. doi:10.1590/0037-8682-0837-2020
- 4) Ong SQ, Ahmad H, Mohd Ngesom AM. Implications of the COVID-19 Lockdown on Dengue Transmission in Malaysia. Infect Dis Rep. 2021;13(1):148-160. Published 2021 Feb 5. doi:10.3390/idr130100163
- 5) Lim, Jue Tao et al. Impact of sars-cov-2 interventions on dengue transmission. PLoS neglected tropical diseases vol. 14.10 e0008719. 29 Oct. 2020, doi:10.1371/

- journal.pntd.0008719
- 6) Djalante et al., COVID-19 and ASEAN responses: Comparative policy analysis. *Progress in Disaster Science* Volume 8, December 2020, 100129.
 - 7) 在 マレーシア日本国大使館【新型コロナウイルス】活動制限令 (MCO), 条件付き活動制限令 (CMCO) 及び回復のための活動制限令 (RMCO) の各対象地域における規制 (SOP) (2021年3月2日) https://www.my.emb-japan.go.jp/itpr_ja/newinfo_12012021D.html
 - 8) Luz MAV, Nabeshima T, Moi ML, Dimamay MTA, Pangilinan LS, Dimamay MPS, Matias RR, Mapua CA, Buerano CC, de Guzman F, Tria ES, Natividad FF, Daroy MLG, Takemura T, Hasebe F, Morita K. An Epidemic of Dengue Virus Serotype-4 during the 2015 - 2017: the Emergence of a Novel Genotype IIa of DENV-4 in the Philippines. *Jpn J Infect Dis.* 2019 Nov 21;72(6):413-419.
 - 9) Masyeni S, Santoso MS, Widyaningsih PD, et al. Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Asia: Experience from Indonesia. *Int J Infect Dis.* 2021;102:152-154. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.043
 - 10) CDC. Dengue and COVID-19. <https://www.cdc.gov/dengue/is-it-dengue-or-covid.html>, 2021年5月 accessed.
 - 11) Phadke et al., Dengue amidst COVID-19 in India: The mystery of plummeting cases. 2021. *J Med Virol*, <https://doi.org/10.1002/jmv.26987>
 - 12) Nicolete, V. C., et al. (2021) Interacting Epidemics in Amazonian Brazil: Prior Dengue Infection Associated with Increased COVID-19 Risk in a Population-Based Cohort Study. *Clinical Infectious Disease*. doi.org/10.1093/cid/ciab410.
 - 13) Carosella LM, Pryluka D, Maranzana A, et al. Characteristics of Patients Co-infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Dengue Virus, Buenos Aires, Argentina, March-June 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(2):348-351. doi:10.3201/eid2702.203439
 - 14) Dayarathna S, Jeewandara C, Gomes L, et al. Similarities and differences between the 'cytokine storms' in acute dengue and COVID-19. *Sci Rep.* 2020;10(1):19839. Published 2020 Nov 16. doi:10.1038/s41598-020-76836-2
 - 15) FIND. SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE. https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab 2021年5月 accessed.
 - 16) Halstead SB, Mahalingam S, Marovich MA, Ubol S, Mosser DM. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. *Lancet Infect Dis.* 2010 Oct;10(10):712-22.
 - 17) Fukuta M, Mao ZQ, Morita K, Moi ML. Stability and Infectivity of SARS-CoV-2 and Viral RNA in Water, Commercial Beverages, and Bodily Fluids. *Front Microbiol.* 2021 May 5;12:667956.
 - 18) Moi ML, Lim CK, Kotaki A, Takasaki T, Kurane I. Discrepancy in dengue virus neutralizing antibody titers between plaque reduction neutralizing tests with Fcγ receptor (FcγR)-negative and FcγR-expressing BHK-21 cells. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 Mar;17(3):402-7.
 - 19) Shrock E, Fujimura E, Kula T, et al. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. *Science.* 2020;370(6520):eabd4250. doi:10.1126/science.abd4250
 - 20) Zhou Y, Liu Z, Li S, et al. Enhancement versus neutralization by SARS-CoV-2 antibodies from a convalescent donor associates with distinct epitopes on the RBD. *Cell Rep.* 2021;34(5):108699.
 - 21) Focosi et al., Previous Humoral Immunity to the Endemic Seasonal Alphacoronaviruses NL63 and 229E Is Associated with Worse Clinical Outcome in COVID-19 and Suggests Original Antigenic Sin. *Life (Basel).* 2021 Apr 1;11(4):298.
 - 22) Ricke DO. Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies. *Front Immunol.* 2021;12:640093.
 - 23) Nechipurenko YD, Anashkina AA, Matveeva OV. Change of Antigenic Determinants of SARS-CoV-2 Virus S-Protein as a Possible Cause of Antibody-Dependent Enhancement of Virus Infection and Cytokine Storm. *Biophysics (Oxf).* 2020;65(4):703-709.
 - 24) Sen S, Sanders EC, Gabriel KN, et al. Antibody Response to a Nucleocapsid Epitope as a Marker for COVID-19 Disease Severity. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.10.15.341743. P
 - 25) Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol.* 2020;5(10):1185-1191. doi:10.1038/s41564-020-00789-5
 - 26) Song G, He WT, Callaghan S, et al. Cross-reactive serum and memory B-cell responses to spike protein in SARS-CoV-2 and endemic coronavirus infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2938. Published 2021 May 19. doi:10.1038/s41467-021-23074-3
 - 27) Bilich T, Roerden M, Maringer Y, et al. Preexisting and post-COVID-19 immune responses to SARS-CoV-2 in cancer patients [published online ahead of print, 2021 May 19]. *Cancer Discov.* 2021;can-disc.0191.2021.
 - 28) Montague Z, Lv H, Otwinowski J, et al. Dynamics of B cell repertoires and emergence of cross-reactive responses in patients with different severities of COVID-19. *Cell Rep.* 2021;35(8):109173.
 - 29) Lineburg KE, Grant EJ, Swaminathan S, et al. CD8+ T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope cross-react with selective seasonal coronaviruses. *Immunity.* 2021;54(5):1055-1065.e5.
 - 30) Leach S, Harandi AM, Bergström T, et al. Comparable endemic coronavirus nucleoprotein-specific antibodies in mild and severe Covid-19 patients [published online ahead of print, 2021 Apr 29]. *J Med Virol.* 2021;10.1002/jmv.27038.
 - 31) Dykema AG, Zhang B, Woldemeskel BA, et al. Functional characterization of CD4+ T cell receptors

- crossreactive for SARS-CoV-2 and endemic coronaviruses. *J Clin Invest.* 2021;131(10):e146922.
- 32) Ogbe A, Kronsteiner B, Skelly DT, et al. T cell assays differentiate clinical and subclinical SARS-CoV-2 infections from cross-reactive antiviral responses. *Nat Commun.* 2021;12(1):2055.
 - 33) Majdoubi A, Michalski C, O'Connell SE, et al. A majority of uninfected adults show preexisting antibody reactivity against SARS-CoV-2. *JCI Insight.* 2021;6(8):e146316.
 - 34) Morgenlander WR, Henson SN, Monaco DR, et al. Antibody responses to endemic coronaviruses modulate COVID-19 convalescent plasma functionality. *J Clin Invest.* 2021;131(7):e146927.
 - 35) Ladner JT, Henson SN, Boyle AS, et al. Epitope-resolved profiling of the SARS-CoV-2 antibody response identifies cross-reactivity with endemic human coronaviruses. *Cell Rep Med.* 2021;2(1):100189.
 - 36) Lv H, Wu NC, Tsang OT, et al. Cross-reactive Antibody Response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV Infections. *Cell Rep.* 2020;31(9):107725.
 - 37) Bacher P, Rosati E, Esser D, et al. Low-Avidity CD4+ T Cell Responses to SARS-CoV-2 in Unexposed Individuals and Humans with Severe COVID-19. *Immunity.* 2020;53(6):1258-1271.e5.
 - 38) Poston D, Weisblum Y, Wise H, et al. Absence of SARS-CoV-2 neutralizing activity in pre-pandemic sera from individuals with recent seasonal coronavirus infection [published online ahead of print, 2020 Dec 3]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1803. doi:10.1093/cid/ciaa1803
 - 39) Lee CH, Pinho MP, Buckley PR, et al. Potential CD8+ T Cell Cross-Reactivity Against SARS-CoV-2 Conferred by Other Coronavirus Strains. *Front Immunol.* 2020;11:579480.
 - 40) Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells. *Nat Med.* 2021;27(1):78-85.
 - 41) Woldemeskel BA, Kwaa AK, Garliss CC, Laeyendecker O, Ray SC, Blankson JN. Healthy donor T cell responses to common cold coronaviruses and SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6631-6638. doi:10.1172/JCI143120
 - 42) Liu et al., An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. *Cell.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.032>.
 - 43) García-Nicolás O, V'kovski P, Zettl F, Zimmer G, Thiel V, Summerfield A. No Evidence for Human Monocyte-Derived Macrophage Infection and Antibody-Mediated Enhancement of SARS-CoV-2 Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:644574.
 - 44) Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016 , 2021 年 5 月 accessed. <https://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>
 - 45) CNN. Covid made the Philippines' hunger crisis worse. So why does hardly anyone want a vaccine? <https://edition.cnn.com/2021/05/24/asia/philippines-covid-hunger-intl-hnk-dst/index.html>
 - 46) CNN. SWS: 51% of adult Filipinos 'confident' on the gov' t COVID-19 vaccine evaluation. <https://cnnphilippines.com/news/2021/5/21/SWS-survey-51--of-adult-Filipinos-confident-on-the-govt-vaccine-evaluation.html>.
 - 47) Gallup. Over 1 Billion Worldwide Unwilling to Take COVID-19 Vaccine <https://news.gallup.com/poll/348719/billion-unwilling-covid-vaccine.aspx>
 - 48) WHO. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 - 49) 政府協議会 ワクチンの開発・生産体制強化の提言了承 政府の開発主導「不可欠」 ワクチン買上げも .<https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=71173>
 - 50) Balingit et al., DENV-1 genotype variance drives discrepancies in homotypic neutralizing activities of antibodies during natural infection. The 18th Asia Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection (APCCMI), 2021.

Dengue amidst COVID-19: challenges & control measures for the double burden

Meng Ling Moi

Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Dengue, an arbovirus, is a public health treat in the tropics and sub-tropical climates worldwide. The disease incidence has grown dramatically worldwide, with an estimated 390 million dengue virus infection per year. Dengue has distinct epidemiological patterns which are associated with the four virus serotypes. All four serotypes can co-circulate within a region, in which a number of regions are hyperendemic for all 4 serotypes. Currently, there are no specific treatment or vaccine for the disease. Dengue prevention depends on vector control measures and early interventions. The COVID-19 pandemic has placed immense pressure on health care and management systems worldwide. During the COVID-19 pandemic, the situation was aggravated by the simultaneous dengue outbreaks, that has led to a double burden which has further impacted the healthcare sector, particularly in resource limited settings. This review article will focus on dengue epidemics during the COVID-19 pandemic and discuss on recent findings on immunological cascades between dengue and COVID-19 and, the impact on vaccine development.