The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Low Levels of Antibody-Dependent Enhancement in Vitro Using Viruses and Plasma from Dengue Patients
Author(s)	Panjaporn, Chaichana
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50492
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-P02R]

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

〔論文題名：Thesis Title〕

Low Levels of Antibody-Dependent Enhancement in Vitro Using Viruses and Plasma from Dengue Patients
(デング患者由来ウイルス及び抗ウイルス抗体を用いた場合に認められる低い抗体依存性感染増強)

学位申請者 Name ： Panjaporn Chaichana

〔目　的(Purpose)〕

The majority of dengue patients infected with any serotype of dengue virus (DENV) are asymptomatic, but the remainder may develop a wide spectrum of clinical symptoms, ranging from mild dengue fever (DF) to severe dengue hemorrhagic fever (DHF). Severe cases occur more often in patients who experience a secondary infection with a different virus serotype. A phenomenon called antibody-dependent enhancement (ADE) has been proposed to explain the onset of these severe cases, but the exact mechanism of ADE remains unclear.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Virus neutralization and ADE assays were performed using ultracentrifugation supernatants of acute-phase sera from patients with secondary infections or human monoclonal antibodies (HuMAbs) as anti-DENV antibodies. Virus sources included infectious serum-derived viruses from the ultracentrifugation precipitates, laboratory-culture adapted DENV, or recombinant DENVs derived from patient sera. In contrast to the high levels of ADE observed with laboratory virus strains, low ADE was observed with autologous patient-derived viruses, when patient sera were used to provide the antibody component in the ADE assays. Similar results were obtained using samples from DF and DHF patients. Recombinant-viruses derived from DHF patients showed only minor differences in neutralization and ADE activity in the presence of HuMAbs or plasma derived from the same DHF patient.

〔総　括(Conclusion)〕

Serum or plasma taken from patients during the acute phase of a secondary infection showed high levels of ADE, but no neutralization activity, when assayed in the presence of laboratory-adapted virus strains. By contrast, serum or plasma from the same patient showed high levels of neutralization activity but failed to induce significant ADE when the assays were performed with autologous virus. These results demonstrate the significance of the virus source when measuring ADE. They also suggest that repeated passage of DENV in cell culture has endowed it with the capacity to induce high levels of ADE.

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　Panjaporn Chaichana

		(職)	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学招へい教授	生田和良
	副　査	大阪大学教授	松浦善治
	副　査	大阪大学教授	塩田達雄

論文審査の結果の要旨

デングウイルス（DENV）には４つの血清型（DENV-1～DENV-4)がある。通常は、DENVに感染してもそのほとんどの場合は無症候性に経過するが、発症すると急性熱性の症状を呈する。１つの血清型ウイルスに感染すると同じ血清型にはもう感染しない、終生免疫が誘導される。しかし、異なる血清型ウイルスに対しては中和できずに、むしろ重症化しやすいことが知られている。その機序として、多くのモデル系を用いた研究により、1回目の感染で誘導されていた中和能の低い抗ウイルス抗体が、Fcレセプターを発現するマクロファージ等の細胞への結合を助け、感染率を大幅に上昇させる機序が示されてきた。この現象はantibody-dependent enhancement（ADE)現象と呼ばれ、2回目感染での重症化を説明する仮説として長い間提唱されてきた。本研究では、タイ人患者由来血清やヒト単クローン抗体、またマウス単クローン抗体を用いて、DENV実験室株及びタイの臨床分離株に対するウイルス中和能とADE能について検討した。その結果、多くの報告にみられるように、実験室株を用いたアッセイでは、2回目のDENVに感染した患者由来の血清や血漿では強いADEが認められ、中和活性はほとんど認められなかった。一方、臨床ウイルス株を用いた場合には、同じ患者由来血清や血漿でADEはほとんど認められずに中和活性が認められた。臨床ウイルス株由来prM-E遺伝子を有する感染性分子クローンを構築して、これをウイルスとして用いた場合においても同じ現象が確認できた。以上、これまでワクチンを開発するうえで大きな問題点と考えられてきたADEについて、実験室株を用いることにより強調された形で認められる現象であることを示したもので、高く評価でき、学位の授与に値すると考えられる。