



Title	Landscape of infection enhancing antibodies in healthy, COVID-19, and vaccinated donors
Author(s)	Ismanto, Saputra Hendra
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89566
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

Abstract of Thesis

Name (HENDRA SAPUTRA ISMANTO)	
Title	Landscape of infection enhancing antibodies in healthy, COVID-19, and vaccinated donors (健康者、感染経験者、ワクチン接種完了者におけるCOVID-19感染増強抗体の状況)
<p>Abstract of Thesis</p> <p>SARS-CoV-2 infection can elicit not only neutralizing antibodies, but also infection enhancing antibodies, in humans. To date, a total of 11 monoclonal antibodies that target a common epitope in the N-terminal domain of the spike protein and facilitate binding of the receptor-binding domain (RBD) to human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), have been reported. To assess the frequencies of these enhancing antibodies in the general population, I utilized a bioinformatics pipeline developed in the Genome Informatics laboratory to search over 64 million unique heavy chain sequences (55.4 million from healthy and 8.5 million from COVID-19 donor repertoires). The distributions of complementarity-determining region (CDR) sequence identities of search hits were very similar in healthy unvaccinated, healthy vaccinated and COVID-19 donors. However, the degree of clonal expansion was significantly higher in the COVID-19 and healthy vaccinated donors compared to healthy unvaccinated donors. Moreover, among the hits, 17 out of 94 tested COVID-19 antibodies, compared with 2 out of 96 healthy unvaccinated antibodies, bound to the enhancing epitope and promoted ACE2 binding. Based on these results, I estimated that the frequency of infection-enhancing antibodies within COVID-19 and healthy unvaccinated donors to be 100 and 3 per million clones, respectively. Taken together, I conclude that enhancing antibodies are far more frequent in COVID-19 patients than in healthy unvaccinated donors, but a large reservoir of highly similar antibodies exists in healthy donor repertoires that can mature into infection-enhancing antibodies upon infection.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (HENDRA SAPUTRA ISMANTO)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教 授
	副 査	教 授
	副 査	特任教授
	副 査	教 授
	副 査	教 授
		高倉 伸幸
		甲斐 歳恵
		木下 タロウ
		堀口 安彦
		荒瀬 尚

論文審査の結果の要旨

SARS-CoV-2 感染症は、ヒトにおいて、中和抗体だけでなく、感染増強抗体の生産を誘導することが知られている。感染増強抗体は、スパイクタンパク質の N 末端ドメインの共通エピトープを標的することによりヒトのアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) への受容体結合ドメイン (RBD) の結合を促進するものであり、これまでに合計 11 種類のモノクローナル抗体が報告されている。一般集団におけるこれらの増強抗体の頻度を評価するために、彼は自分の研究室で開発したバイオインフォマティクス・パイプラインを使用し、健康なドナー、ワクチン接種を受けたドナー、COVID-19 患者から 6000 万以上の抗体配列を検索した。相補性決定領域 (CDR) の配列の類似性を利用して、標的エピトープが類似している抗体、すなわち HIT 抗体 (潜在的な増強抗体) を同定ことに成功した。

COVID-19 患者では、他のデータセットよりも HIT 数が多く得られ、19 個のエピトープ結合体のうち 6 個は、ACE2 のスパイクタンパク質への結合を増強できるものである。以上の結果をまとめると、増強抗体は健康なドナーよりも COVID-19 患者でより頻繁に見られるが、健康なドナーにも類似度の高い抗体の大きなリザーバーが存在する。以上、今回の研究は、SARS-CoV2-感染症の治療を考慮する上で、また感染症による重症化のリスクを前もって診断していく上で、非常に重要な知見を解明した研究であると考えられ、以上の研究は博士の学位取得の研究成果に値すると認める。