

フリミンフォン 論文内容の要旨

主 論 文

Dengue virus infection-enhancement activity in neutralizing antibodies of healthy adults
before dengue season as determined by using FcγR-expressing cells

(Fcγ 受容体発現細胞を用いたデング熱流行期前の健康人血清中における
デングウイルス感染増強抗体の解析)

Minh Huong Phu Ly, Meng Ling Moi, Thi Bich Hau Vu, Mya Myat Ngwe Tun, Todd
Saunders, Cam Nhat Nguyen, Anh Kieu Thi Nguyen, Hung Manh Nguyen, Than Huu Dao,
Do Quyen Pham, Thi Thu Thuy Nguyen, Thi Quynh Mai Le, Futoshi Hasebe, Kouichi Morita

(BMC Infectious Diseases 2018 年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：森田公一教授)

諸 言

デングウイルス感染症は熱帯地域全域で流行を繰り返しており、世界では毎年3億900万人が感染し、9800万人がデング熱を発症していると見積もられている。熱帯の開発途上国においては公衆衛生上最重要の蚊媒介性ウイルス感染症である。また我が国でも2014年の8月に70年ぶりの国内流行が東京都で発生しており、今後注意が必要な輸入感染症である。デング熱は時に致死的に重症化する症例が発症するが、その重症化要因は十分解明されておらず、ワクチンや抗ウイルス薬もいまだ開発途上でありその対策や治療には多くの問題が山積している。特に、デングウイルスの二次感染時の重症化には一次感染後に産生される感染増強抗体の重要性が指摘されている。本研究はデング熱流行国であるベトナム国において、デング流行期前と後の健康人血液中のデング特異的ウイルス中和抗体価をFcγ受容体発現細胞と非発現細胞を用いて定量的に比較解析することにより、デング熱の不顕性感染と顕性感染における感染増強抗体の役割を明らかにしようとするものである。

対象と方法

ベトナム国、および日本国内において倫理審査の承認を得たのち、ベトナム国ハノイ市において、2015年のデング熱流行期の前と後に100名の健康人ボランティアから採血をした。また、同じ時期に調査地域の病院を受診し、デング熱の二次感染と判定された患者20名から急性期の血液を採取した。採取したサンプルから血清とりIgM捕捉ELISA法、間接IgG-ELISA法によりデングウイルス特異的IgM,IgG抗体を測定するとともに、BHK細胞および、FcγR発現BHK細胞を用いウイルス中和抗体を定量した。

結 果

1. 100名の健康人はデング流行期間中に、デング熱様の症状（発熱、発疹、筋肉痛）を自覚したものはいなかった。BHK細胞を用いて測定したウイルス中和試験（通常試験）では4つの血清型のデングウイルスに対する中和抗体陽性者率は流行期前後でそれぞれ、抗D1抗体（44.23%; 76.92%）、抗D2抗体（38.46%; 75%）、抗D3抗体（19.23%; 15.38%）、抗D4抗体（1.92%; 9.62%）であった。
2. 流行期前にデング抗体陰性であったもののうち、期間中に18名において抗体が陽転し不顕性の初感染をしたと判断された。
3. 流行期前にデング抗体陽性であった者のうち、34名が流行期後に明らかな抗体上昇が確認され、不顕性感染の二次感染があったと判断された。
4. 上記、一次感染、二次感染事例の全例において、BHK細胞での中和抗体価はFcγR発現BHK細胞での中和抗体価よりも高値であった。即ち、感染増強抗体は低値であった。
5. 二次感染での顕性感染者と顕性感染者（患者）を比較した場合、不顕性感染者グループでは感染した血清型のウイルスに対する中和抗体価が高く感染増強抗体は低い、逆に顕性感染グループでは中和抗体が低く感染増強抗体が高い値を示した。

考 察

以上の結果からデングウイルスの二次感染においては、抗体依存性感染増強現象が中和抗体活性を減弱させるが、総合的な抗体の高い中和能を維持することにより病状の重症化を防ぎうることが示唆された。また、総合的な中和抗体能の評価には FcγR発現 BHK 細胞が有用であることが示された。

本研究成果は今後、デングワクチンの効果判定において極めて重要な知見を供するものである。