



# 新型コロナウイルス感染症の重症化機構を 標的にした治療法、予防法の開発

免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室・微生物病研究所 免疫化学分野・感染症総合教育研究拠点

教授 荒瀬 尚

Researchmap <https://researchmap.jp/read0187233>

## 研究の概要

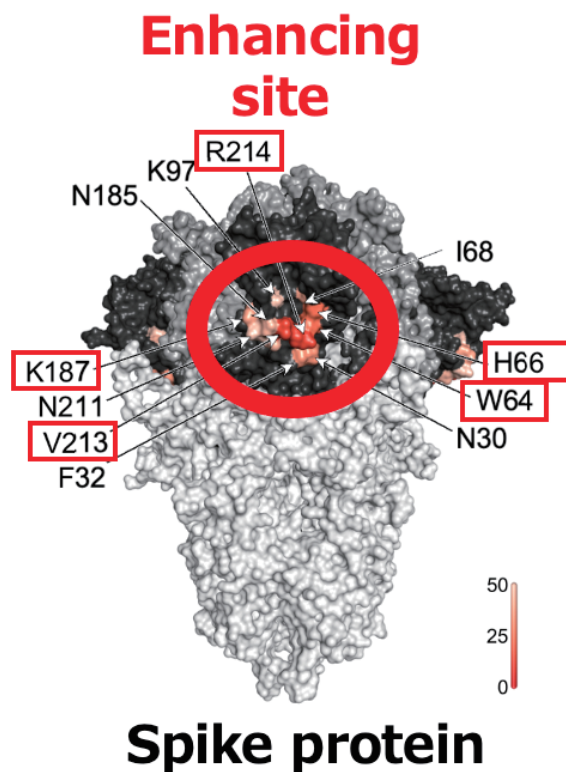
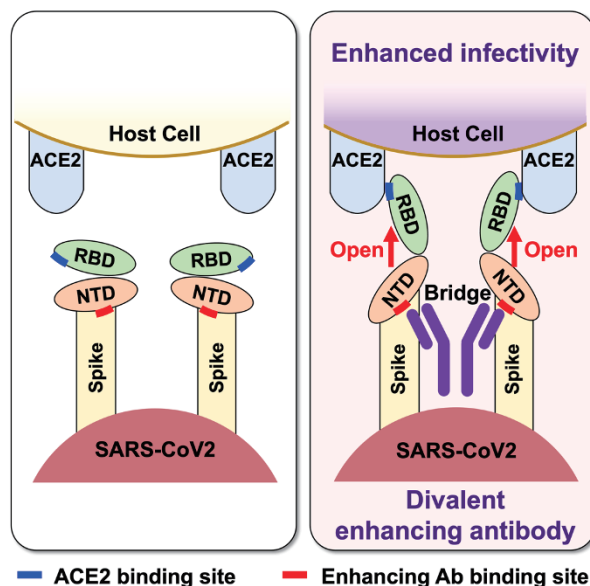
新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合部位 (RBD) に対する抗体は、ヒトの受容体である ACE2 との結合を阻害することにより、新型コロナウイルスの感染を抑える中和抗体として重要な機能を担っている。ところが、本研究によって、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の特定の部位に抗体が結合するとスパイクタンパク質の構造が変化して ACE2 との結合性が高まり、新型コロナウイルスの感染性が高まることが判明した。このような感染性を高める感染増強抗体は、重症患者に認められる他、非感染者の一部にも認められることが判明した。これらのことから、感染増強抗体は、新型コロナウイルス感染症の重症化に関与している可能性が考えられる。

## 研究の背景と結果

新型コロナウイルス感染症では、多くの感染者が軽症であるにも関わらず一部の感染者に重篤な肺炎を引き起こす。したがって、何らかの宿主要因が重症化に関与していると思われるが、依然として重症化を引き起こす因子は明らかでない。新型コロナウイルスに対する中和抗体は、感染防御に重要な役割を担っている。最近の様々な変異株が中和抗体の認識部位に変異を獲得したことからも、中和抗体がウイルスの排除に重要な機能を担っているために、ウイルスが中和抗体に認識されない変異を獲得したと考えられる。COVID-19 患者においては、中和抗体以外にスパイクタンパク質に対する多くの抗体が産生されるが、これまでこれらの抗体の詳細な機能は明らかでなかった。一方、デングウイルスやコロナウイルスの一つである猫伝染性腹膜炎ウイルスにおいて、ウイルスに対する抗体が増悪因子になることが報告されており、抗体依存性感染増強 (ADE) と言われている。しかし、抗体による感染増強作用には、ある種の免疫細胞が発現している Fc 受容体が関与していると考えられてきたため、Fc 受容体が発現していない肺の細胞等への感染には関与しないと考えられてきた。本研究では、COVID-19 患者で産生される抗体の機能を解明するために、COVID-19 患者の免疫細胞からクローニングされたスパイクタンパク質に対する抗体遺伝子をヒト細胞に発現させて用意した 76 種類のスパイクタンパク質に対する抗体の機能を詳細に解析した。その結果、今までに知られていた Fc 受容体を介した抗体依存性感染増強とは全く異なり、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の N 末領域の特定の部位に結合するだけで、スパイクタンパク質の構造変化を引き起こし、新型コロナウイルスの感染性を高める感染増強抗体が存在することが明らかになった。さらに、重症患者や非感染者の一部に感染増強抗体が認められたことから、感染増強抗体が重症化要因になっている可能性が考えられた。

## 研究の意義と将来展望

本研究により、ウイルスに対する抗体の中には感染を増悪する可能性のある抗体も存在することが明らかになった。感染増強抗体は新型コロナウイルスの感染性や重症化に関与している可能性が考えられる。したがって、感染増強抗体価の測定は、新型コロナウイルス感染による重症化の予測に有用である可能性がある。また、今後の変異株の動向によっては、感染増強抗体の認識部位を取り除いた感染増強抗体の産生を誘導しないワクチンの開発が重要になる可能性も考えられる。



特 許 特願2020-202318

論 文 Liu, Yafei; Soh, Wai Tuck; Kishikawa, Jun-ichi et al. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. Cell 2021; 184: 3452-3466. DOI:10.1016/j.cell.2021.05.032

参 考 URL <http://immchem.biken.osaka-u.ac.jp>

キーワード 新型コロナウイルス、感染増強抗体、スパイクタンパク質、ワクチン、抗体依存性感染増強