



COVID-19感染者における抗体産生およびB細胞エピトープ解析

医学系研究科 健康発達医学

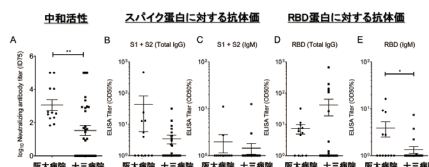
寄附講座教授 中神 啓徳

<https://researchmap.jp/hironorinakagami>


研究の概要

本研究の目的は、コロナウイルス感染症2019 (COVID-19) 患者のB細胞エピトープおよび抗体産生の解析を通じて、SARS-CoV-2に対する液性免疫を理解することである。我々は2020年の第1波で医療現場が混乱している中で、43人のCOVID-19患者から血清を入手した。多くの検体はSARS-CoV-2に対する中和活性を示し、SARS-CoV-2のスパイク糖蛋白 (S蛋白) あるいは受容体結合ドメイン (RBD) に対する抗体産生が認められたが、個人差がかなり大きかった。また、COVID-19患者の中和抗体価とIgG抗体価の相関性も認められた。

いはRBDに対する抗体産生の個人差が大きいことが明らかとなった。また、B細胞エピトープの解析では患者血清中にS蛋白のRBDだけでなくN末端ドメインにも多くの抗体産生が観察された。



COVID19感染患者の抗体価・中和活性
(大阪大学医学部附属病院 12名・十三市民病院 31名)

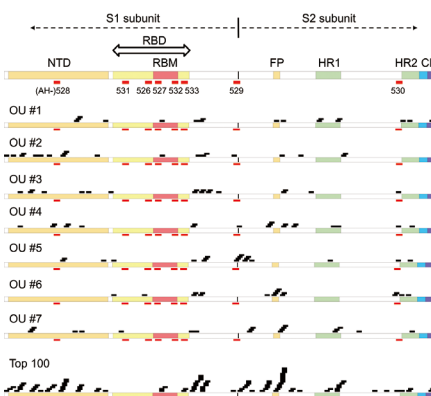
研究の背景と結果

感染患者の抗体価はSARS-CoV2の重症度と相関することが報告されている。大阪大学医学部附属病院は集中治療を必要とする重症患者を主に受け入れており、患者の状態は急性期に近いと考えられる。一方、十三市民病院はコロナ感染症を積極的に受け入れている病院であるが、軽症・中等症の患者が多く、急性期を他院で治療した後に回復期の患者を受け入れている特性がある。実際に、S蛋白に対する平均抗体価は大阪大学医学部附属病院の患者で高く、これは重症患者で高い傾向と一致する。この結果はS蛋白に対するIgGが中和抗体として機能的に重要であることを支持するものである。B細胞エピトープ解析 (linear連続するアミノ酸) においては、抗体産生部位はN末端部位 (NTD)、融合ペプチド (FP)、HR2、細胞質ドメイン (CP) など、RBD以外の領域にも多く存在していた。さらに、ヌクレオカプシド、膜、エンペロータンパク質内で同様にB細胞エピトープを評価したところ、抗体産生部位はヌクレオカプシドタンパク質に多く存在した。すなわち、コロナ感染の有無はワクチンの標的であるS蛋白だけでなくヌクレオカプシドに対する抗体を測定することが有用であることが示唆された。実際に、SARS-CoV2流行前の2019年に採取した血清試料は、ヌクレオカプシドタンパク質とほとんど交差反応せず、スパイク (S1+S2) タンパク質およびスパイクRBDタンパク質と交差反応しなかった。すなわち、他の種類のコロナウイルス感染による交差抗体は、多くの日本人においてほとんど検出されないことが分かり、これらの抗体上昇がSARS-CoV2感染の特異的な指標となることが示唆された。新型コロナウイルス感染症のパンデミック初期 (第1波) に実施された本研究で実施された患者血清からのSタンパク質の抗体産生とB細胞エピトープの解析は、SARS-CoV-2に対する液性免疫の理解とワクチン開発のための重要な情報となった。

研究の意義と将来展望

COVID-19に対する免疫反応を理解するためには、ウイルス特異的CD4+ およびCD8+ T細胞の解析が必要である。特に液性免疫の観点では、Sタンパク質に対するCD4+ T細胞応答は抗SARS-CoV-2 IgGおよびIgA抗体価の大きさと相関することが報告されており、Sタンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) に対する抗体価は、スパイク特異的CD4+ T細胞応答の増加とよく相関することも知られていた。そこで、大阪大学医学部附属病院集中治療室 (n=12) および大阪市立十三市民病院入院中 (n=31) の回復期患者の血清を入手し、S蛋白に対する抗体産生および中和能を測定したところが、SARS-CoV-2のS蛋白ある

ウイルスとスパイク蛋白が結合するRBD領域には強く結合するlinear B cellエピトープ (連続するアミノ酸配列に対する抗体) は認めなかった。一方、S2蛋白領域に強く結合するlinear B cellエピトープ (連続するアミノ酸配列に対する抗体) を認めた。



大阪大学医学部附属病院入院中患者7名の血清を用いて網羅的解析を行った。linear B cellエピトープ (連続するアミノ酸を認識する抗体) はウイルスとスパイク蛋白の結合領域 (RBD) にはあまり認められなかった。一方、NTD (N末端領域) やS2蛋白領域には複数の患者で共通するlinear B cellエピトープが認められた。

特許
論文
参考URL
キーワード

Yoshida, Shota; Ono, Chikako; Nakagami, Hironori et al. SARS-CoV-2-induced humoral immunity through B cell epitope analysis in COVID-19 infected individuals. *Sci Rep.* 2021, 11(1), p.5934. doi: 10.1038/s41598-021-85202-9

新型コロナウイルス、抗体、エピトープ