

令和 4年 5月 12日

報道機関 各位

## ヒト・スーパー中和抗体 UT28K はオミクロン株を含む 新型コロナウイルスの多種の変異株感染を防御できる 治療薬となり得ることを確認

富山大では先端抗体医薬開発センターが中心となり、複数の国内研究機関と協力しながら新型コロナウイルス感染症の治療に役立つ中和抗体製剤の実用化を目指しています。

### ■ ポイント

- ・富山大学が昨年取得し、「スーパー中和抗体」と命名したヒト型・モノクローナル中和抗体（開発番号：UT28K）が、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の多種の変異株（野生株、アルファ株、ベータ株、ガンマ株、カッパ株、デルタ株、エプシロン株、オミクロン株）の感染を防御できる治療薬となり得ることを実験的に確認しました。
- ・エピトープ解析の結果、UT28K は今後出現し得る未知の変異株に対しても治療効果が期待できます。
- ・本研究成果は国際学術雑誌「mAbs」に5月11日（水）に掲載されました。

### ■ 概要

富山大学先端抗体医薬開発センター（医学部、工学部、附属病院の連携組織）、同大学和漢医薬学総合研究所、富山県衛生研究所ウイルス部、京都大学医生物学研究所、北海道大学薬学研究院の共同研究グループ（小澤龍彦准教授ら、研究体制：表1）は、「スーパー中和抗体」と命名したヒト型・モノクローナル中和抗体（開発番号：UT28K）が、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の多種の変異株の感染を防御できる治療薬となり得ることを実験的に確認しました（図1、2）。スーパー中和抗体（UT28K）が感染防御できる SARS-CoV-2 の変異株を以下に列挙します。

- ・ **野生株**：武漢で最初に発見された SARS-CoV-2 ウイルスの原型
- ・ **B. 1. 1. 7 (Alpha)**：スパイク蛋白質 RBD に N501Y 変異を有する
- ・ **B. 1. 351 (Beta)**：スパイク蛋白質 RBD に K417N/E484K/N501Y 変異を有する
- ・ **P. 1 (Gamma)**：スパイク蛋白質 RBD に K417T/E484K/N501Y 変異を有する
- ・ **B. 1. 617. 1 (Kappa)**：スパイク蛋白質 RBD に L452R/E484Q 変異を有する
- ・ **B. 1. 617. 2 (Delta)**：スパイク蛋白質 RBD に L452R/T478K 変異を有する
- ・ **B. 1. 427/429 (Epsilon)**：スパイク蛋白質 RBD に L452R 変異を有する
- ・ **B. 1. 1. 529 (Omicron)**：スパイク蛋白質 RBD に K417N/S477N/T487K/E484A/Q493R 等、多数の変異を有する

## ■ 研究の背景

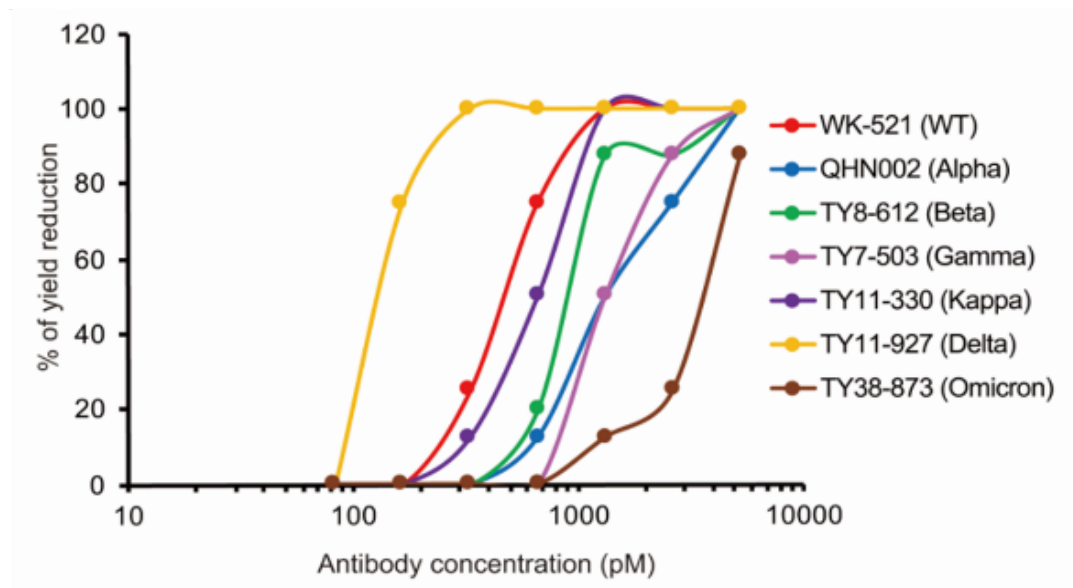
COVID-19 は様々な変異株が出現して主感染株が刻々と置き換わっています。ワクチンには高い予防効果がありますが、その有効性は変異株の種類やワクチン投与後期間に依存します。経口治療薬も開発されていますが、未知の変異株に対する効果は不明であり、動物実験では催奇形性の報告があるため、妊婦等に用いることは出来ません。従って、今後の更なる変異株出現に備えて、変異に依存せず、安全かつ確実に治療可能な（国産の）治療薬の開発が必要です。

## ■ 研究の内容・成果

### 1. 多種の変異株に対するスーパー中和抗体 UT28K の中和活性を確認（図 1）

SARS-CoV-2 の生ウイルスを用いた中和活性測定実験にて、中和抗体 UT28K の投与により、多種の変異株の感染を阻害することを確認しました。オミクロン株に対する有効性も確認されましたが、他の変異株に比べると効能は多少落ちます。

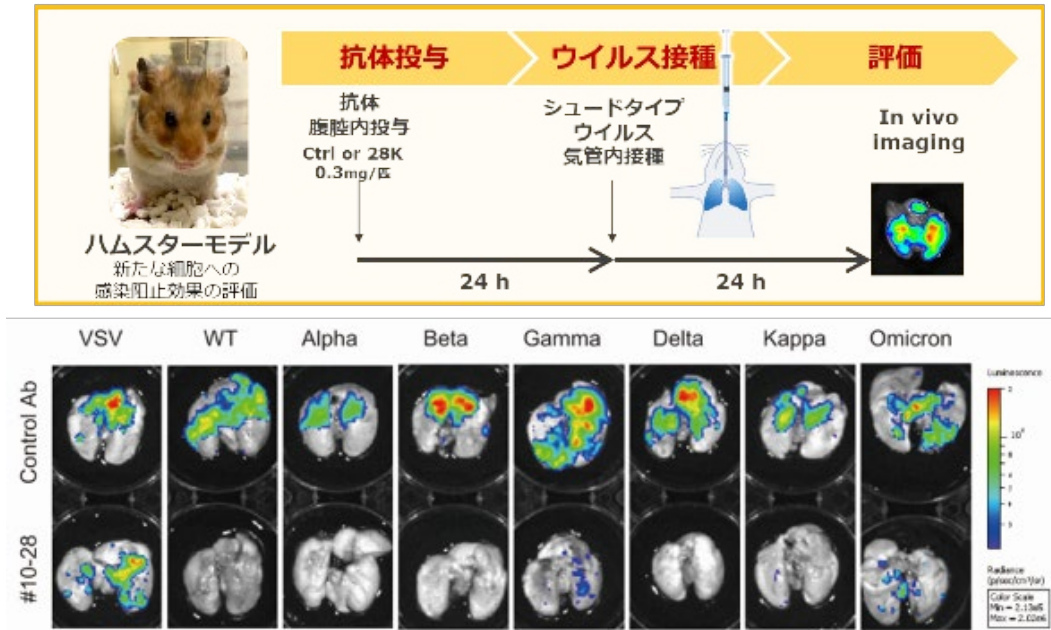
図 1 生ウイルスを用いた UT28K による感染中和効果の確認



### 2. シュードタイプウイルス動物感染モデルにて UT28K の感染阻止効果を確認（図 2）

SARS-CoV-2 シュードタイプウイルス（人工疑似ウイルス）の動物実験モデルを用いた中和活性測定実験にて、中和抗体 UT28K の投与により、多種の変異株の感染を阻害することを確認しました。

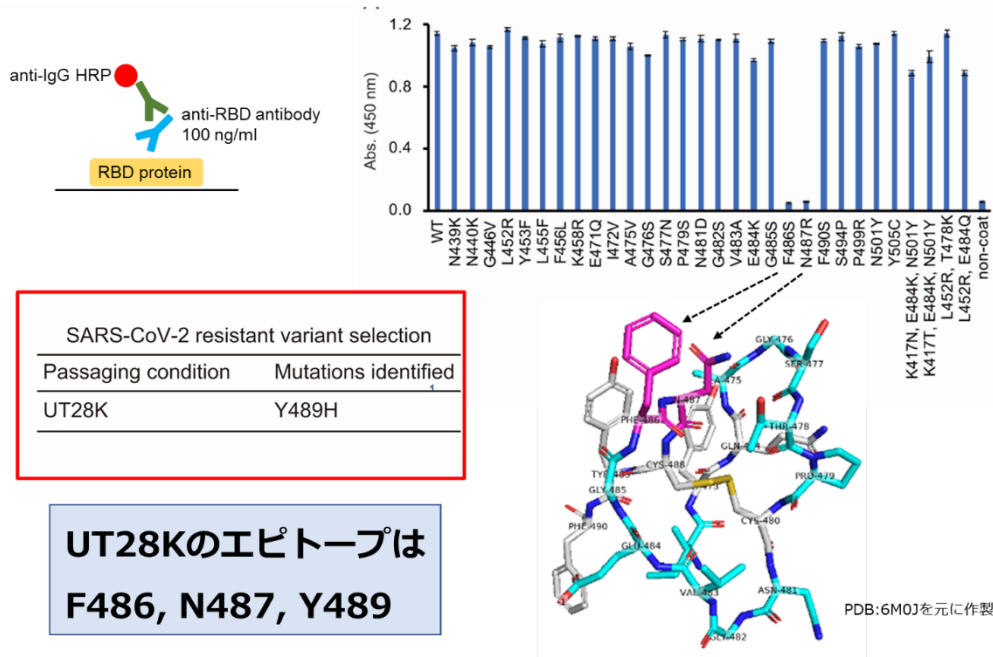
図2 シュードタイプウイルス動物感染モデルにおける感染阻止効果



3. エピトープマッピングにてUT28KのエピトープはF486, N487であると確認(図3)

UT28KはSARS CoV-2スパイク蛋白質のReceptor-binding domain (RBD)に直接結合し、ACE2との結合を阻害することによりヒトへの感染を防御します。この結果、COVID-19感染者の体内でのウイルス増殖を抑制し、治療効果を発揮できます。今回、エピトープマッピング実験により、UT28KはRBDのF486およびN487をエピトープ(標的的部位)とすることを突き止めました。

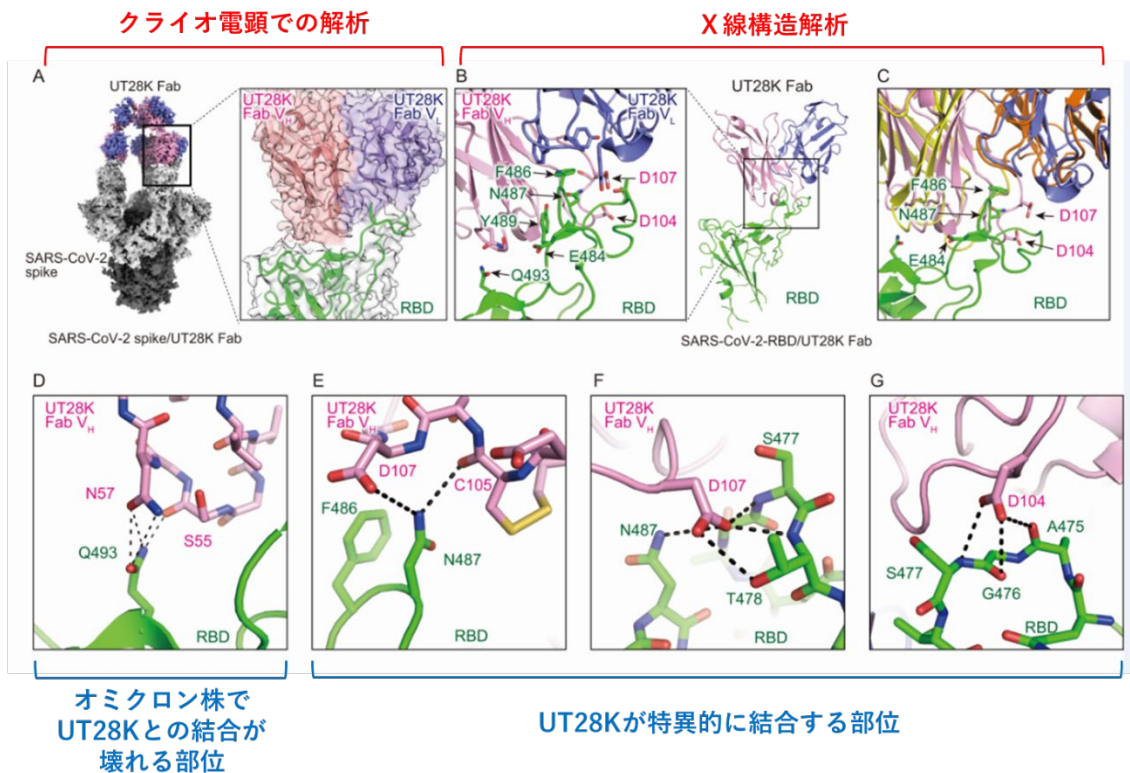
図3 UT28Kのエピトープ(結合部位) マッピング



4. 構造解析の結果、UT28KはF486およびN487をFabの疎水性ポケットで認識することを確認すると共に、RBDとの幾つかの特異的な水素結合を有する新規の中和抗体であることを確認しました（図4）

SARS-CoV-2においてF486およびN487はヒトへの感染に重要な部位であるため、この部位が変異すると感染性が弱まり、流行できなくなる、或いは弱毒化すると考えられます。逆に言えば、流行中のSARS-CoV-2変異株であれば、どれもF486およびN487の構造は変わらないと考えられるため、流行する幅広い変異株に対してUT28K抗体が中和活性を示すと考えられます。UT28Kはオミクロン株に対する有効性も確認されましたが、他の変異株に比べると中和能は多少落ちます（図1）。上記の説明に沿えば、その分、オミクロン株は他の変異株と比べて重症化リスクが低いと考えることができます。

図4 UT28KのSARS-CoV-2スパイク蛋白質RBDに対する結合（構造解析）



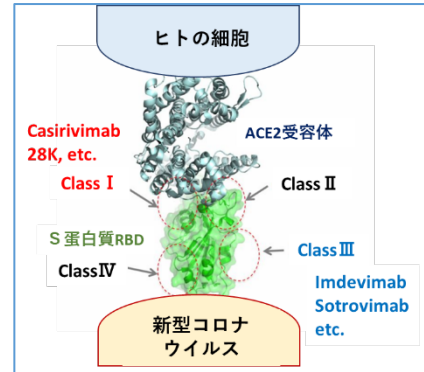
5. 試験管内耐性試験にて、UT28Kの耐性変異株として唯一、Y489H変異が確認されました（図3）。

つまりY489もまたUT28Kのエピトープであると言えます。但しその出現頻度は0.001%未満と非常に低いことが分かりました。以上の結果、UT28Kの耐性変異株は先ず流行することはなく、仮に流行するようなUT28K耐性変異株が出現したとしても、それは弱毒株となるだろうと考えられます。従って、今後流行しうる未知の変異株に対して、UT28Kは十分な効能が期待できます。



■今後の展開

中和抗体は RBD への結合部位によって 4 つのクラス (Class I -IV) に分類されます (右図)。そして、ACE2 受容体結合部位により近いエピトープの Class I と II に分類される抗体が Class III と IV より強い中和能を示すとされます (Nature, 2020, doi:10.1038/s41586-020-2852-1)。UT28K (Class I) は Class III の Sotrovimab や Imdevimab (ロナプリーブ) より中和活性が高いことが期待でき、同じ Class I の Casirivimab (ロナプリーブ) や Tixagevimab などと異なり、種々の変異株にも強いのが特徴です。



現在、オミクロン株に効果のある中和抗体医薬品としては Class III の Sotrovimab のみですが、Sotrovimab も万能ではなく、アルファ株に対して中和活性が減弱します。従って、Class I かつ既存の全ての変異株に対して中和活性を有する UT28K は非常に有望であると考えます。

富山大学は複数の国内研究機関および企業と協力しながら、新型コロナウイルス感染症の治療に役立つ中和抗体製剤の実用化を目指しています。

■研究体制 (表 1)

所属		氏名	
富山大学	学術研究部医学系 免疫学	小澤 龍彦	准教授
		岸 裕幸	教授
	学術研究部医学系 感染症学	山本 善裕	教授
		川筋 仁史	助教
	学術研究部医学系 微生物学	森永 芳智	教授
		山田 博司	助教
		染川 真由	医学科 4 年
	和漢医薬学総合研究所	早川 芳弘	教授
		佐々木 宗一郎	助教
	学術研究部工学系 遺伝情報工学	磯部 正治	教授
		黒澤 信幸	教授
		齋藤 滋	学長
		北島 勲	副学長
	学術研究部医学系 臨床分子病態検査学	仁井見 英樹	准教授

富山県衛生研究所	ウイルス部	谷 英樹	部長
		五十嵐 笑子	研究員
		佐賀 由美子	主任研究員
		稲崎 倫子	主任研究員
京都大学	医生物学研究所 ウイルス制御分野	橋口 隆生	教授
		佐々木 慈英	大学院生 D1
北海道大学	薬学研究院	前仲 勝実	教授
		福原 秀雄	准教授
		喜多 俊介	助教
		安楽 佑樹	大学院生 D2

#### ■本研究へのサポートについて

本研究は、富山大学学長裁量経費、日本医療研究開発機構（AMED）創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）、文部科学省国立大学改革強化推進補助金、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）、京都大学ウイルス・幹細胞システム医生物学共同研究拠点、内閣府地方大学・地域産業創生交付金「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアムの支援を受けて行われました。

#### 【用語解説】

- ・ **SARS-CoV-2**：国際ウイルス分類委員会（International Committee on Taxonomy of Viruses：ICTV）による新型コロナウイルスの正式名称。SARS（重症急性呼吸器症候群）を引き起こすウイルス（SARS-CoV）に似たウイルス種であるとして「SARS-CoV-2」と名付けています。
- ・ **スパイク蛋白質**：新型コロナウイルスの粒子表面に存在する蛋白質。ヒト細胞表面の ACE2 受容体に結合して、ウイルスが細胞に侵入することで感染が成立します。
- ・ **RBD**：スパイク蛋白質内にある ACE2 受容体と結合する部分。
- ・ **ACE2 受容体**：アンジオテンシン変換酵素 2 で亜鉛メタロプロテアーゼの一種。新型コロナウイルスのスパイクタンパク質と結合するヒト細胞表面の受容体としても作用します。新型コロナウイルスは ACE2 受容体に結合して細胞に侵入することができます。
- ・ **中和活性**：ウイルスのヒト細胞への感染を防ぐ（抗体の）活性のこと

- ・ **中和抗体** : ウイルスに結合し、ウイルスのヒト細胞への感染を防ぐ能力をもつ抗体
- ・ **K417N、K417T、L452R、E484K、E484Q、N501Y 変異** : それぞれ 417 番目のリシンがアスパラギンに、417 番目のリシンがスレオニンに、452 番目のロイシンがアルギニンに、484 番目のグルタミン酸がリシンに、484 番目のグルタミン酸がグルタミンに、501 番目のアスパラギンがチロシンに変異したものの。

#### 【論文詳細】

論文名 :

Novel super-neutralizing antibody UT28K is capable of protecting against infection from a wide variety of SARS-CoV-2 variants

著者 :

Tatsuhiko Ozawa, Hideki Tani, Yuki Anraku, Shunsuke Kita, Emiko Igarashi, Yumiko Saga, Noriko Inasaki, Hitoshi Kawasuji, Hiroshi Yamada, So-Ichiro Sasaki, Mayu Somekawa, Jiei Sasaki, Yoshihiro Hayakawa, Yoshihiro Yamamoto, Yoshitomo Morinaga, Nobuyuki Kurosawa, Masaharu Isobe, Hideo Fukuhara, Katsumi Maenaka, Takao Hashiguchi, Hiroyuki Kishi, Isao Kitajima, Shigeru Saito, Hideki Niimi

掲載誌 :

*mAbs*, Volume 14, 2022 - Issue 1

<http://dx.doi.org/10.1080/19420862.2022.2072455>

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 准教授 仁井見 英樹

TEL : 076-434-7759 (直通) Email : hiniimi@med.u-toyama.ac.jp