



令和6年11月13日

報道機関 各位

熊本大学

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株に 有効な抗体の特徴を解明

(ポイント)

- 新型コロナウイルス・デルタ変異株^{*1}にブレークスルー感染^{*2}した症例から中和モノクローナル抗体^{*3}を分離し、一部の抗体がオミクロン変異株の EG. 5. 1, JN. 1を含む多くの変異株を中和することを明らかにしました。
- 多くの変異株を中和する広域中和抗体^{*4}は *IGHV3-53/3-66* 遺伝子^{*5}を使用しており、この遺伝子を持った抗体が体細胞超変異^{*6}を蓄積して多くの変異株を中和する抗体へと成熟する可能性が示唆されました。
- 従来型ワクチンの接種や新型コロナウイルス感染によって誘導された抗体を成熟させるワクチンを開発することで、多くの変異株に効果的な中和抗体を誘導し、ウイルス感染を防ぐことが可能になります。

(概要説明)

ヒトレトロウイルス学共同研究センター熊本大学キャンパスの松下修三特任教授らの研究グループは、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) デルタ変異株にブレークスルー感染した症例からモノクローナル抗体を分離し、多くの変異株を中和する抗体の特徴を明らかにしました。ワクチン接種や新型コロナウイルス感染によって誘導される *IGHV3-53/3-66* 遺伝子を持った抗体が、体細胞超変異を蓄積して多くの変異株を中和する広域中和抗体へと成熟する可能性が示唆されました。*IGHV3-53/3-66* 遺伝子を使用する K4-66 抗体は、最近流行したオミクロン株の EG. 5. 1, JN. 1 を含む全ての変異株を中和し、XBB. 1. 5 変異株に感染したハムスターの肺でのウイルス増殖を抑制しました。また、K4-66 抗体の構造解析によって、さまざまな変異株との結合に静電相互作用が重要であることを示しました。これらの結果は、従来型ワクチンの接種や新型コロナウイルス感染によって誘導された抗体が、さまざまな変異株を中和する広域中和抗体へと成熟する可能性を示しています。特定の抗体の成熟を促進して広域中和抗体を誘導することが、多様な変異株に対応するワクチン戦略として有効であると考えられます。

本研究は、東京大学・医科学研究所の河岡義裕特任教授を始めとした多数の共同研究者の協力によってなされました。

なお、本研究成果は、令和6年11月1日 (金) (現地時間) に科学雑誌「eBioMedicine」に掲載されました。

また、本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「橋渡し研究プログラム（東京大学拠点）」「中和モノクローナル抗体を用いた新型コロナウイルス感染症の治療法の開発」（課題番号: JP23ym0126048 h0003）の支援を受けて実施したものです。

[背景]

中和抗体から逃避する新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）変異株の出現は、効果的なワクチンや治療用抗体の開発を妨げている大きな原因です。従来型ワクチンの接種や新型コロナウイルス感染では、同じ遺伝子を使用し、ウイルスの同じ領域に結合する中和抗体が高頻度で多くの人に誘導されることが知られています。このような抗体は「パブリック抗体」と呼ばれており、*IGHV3-53/3-66*遺伝子を使用してスパイク^{*7}のレセプター結合部位（RBD）^{*8}に結合する抗体は代表的なパブリック抗体の一つです。*IGHV3-53/3-66*パブリック抗体のほとんどは、体細胞超変異が少なく、従来株に特異的な中和抗体であることが報告されてきました。

[研究の内容]

① 中和モノクローナル抗体の分離

ワクチンを2回接種し、新型コロナウイルス・デルタ株にブレークスルー感染した症例の末梢血 B 細胞^{*9}から抗体の遺伝子を増幅し、組換え抗体を作成しました。組換え抗体のウイルスのスパイクに対する結合活性は、分離した533抗体中165抗体（31%）でみられました。また、従来株に対する中和活性は25抗体（4.7%）で確認されました（図1）。

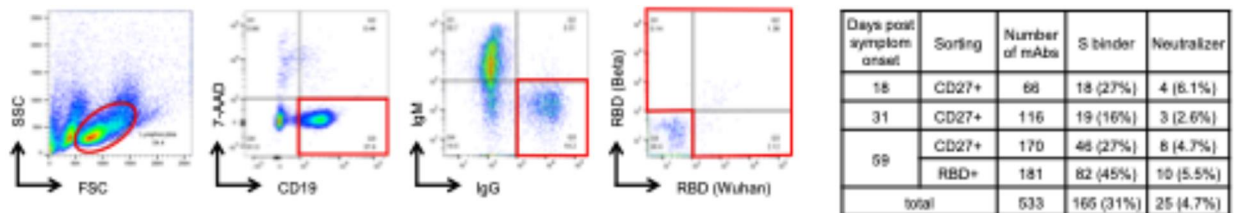


図1: 中和モノクローナル抗体の分離同定

② *IGHV3-53/3-66*抗体は多くの変異株を中和する

中和活性を示した25抗体のうち、同じアミノ酸配列を持つ2抗体を除いた23抗体の変異株に対する中和活性を調べました（図2）。中和活性は、従来株である614G株に対して最も高く、ワクチンの影響が大きいことが示されました。オミクロン株に対する中和活性は半数以下の抗体でしかみられず、XBB.1.5に対する中和活性は4抗体だけでしか確認できませんでした。多くの変異株を中和した抗体は*IGHV3-53*遺伝子か、配列の非常に似ている*IGHV3-66*遺伝子を使用していました。中和抗体の中には*IGHV1-69*遺伝子を使用する抗体も多く含まれていましたが、オミクロン変異株を中和する抗体はありませんでした。

#	clone	DPSD	sorting	Heavy chain		Light chain		lineage	IC ₅₀ (μg/ml)						
				V gene	SHM	V gene	SHM		614G	Beta	Delta	BA.1	BA.2	BA.4/5	XBB.1.5
1	K4-66	59	CD27+	IGHV3-53	4.6	IGKV1-33	2.5	1	0.028	0.030	0.034	4.2	0.61	0.045	0.060
2	K1-77	18	CD27+	IGHV3-53	5.6	IGKV1-39	2.9		0.11	0.38	0.15	2.5	1.2	0.18	5.0
3	K1-68	59	RBD+	IGHV3-53	1.4	IGKV1-33	2.5	1	0.040	0.064	0.035	>10	0.75	0.044	0.62
4	K1-96	18	CD27+	IGHV3-66	2.5	IGKV1-12	3.9		0.27	0.21	0.34	>10	>10	1.8	8.7
5	K4-2	31	CD27+	IGHV1-2	6.9	IGKV3-20	4.3		0.0042	0.40	0.0066	>10	5.1	2.6	>10
6	K1-58	59	RBD+	IGHV1-46	5.6	IGKV1-39	3.2		0.020	0.085	0.045	0.053	0.066	>10	>10
7	K3-1	59	CD27+	IGHV5-51	2.8	IGLV1-44	3.2	2	0.018	0.19	0.040	0.18	0.25	>10	>10
8	K1-44	59	RBD+	IGHV3-33	3.1	IGKV1-39	2.5	16	0.058	1.0	0.62	0.18	1.0	>10	>10
9	K1-63	59	RBD+	IGHV3-66	1.1	IGKV1-9	1.1	20	0.16	>10	0.14	>10	9.9	7.2	>10
10	K3-6	59	CD27+	IGHV4-59	4.6	IGKV1-39	3.2		0.31	0.39	2.2	>10	0.53	>10	>10
11	K1-105	59	RBD+	IGHV3-30-3	4.2	IGKV2-30	0.7	14	0.017	0.11	0.17	>10	4.8	>10	>10
12	K1-28-06	31	CD27+	IGHV1-8	5.2	IGKV2-30	0.3	3	0.090	7.7	0.41	>10	5.8	>10	>10
13	K3-83	59	CD27+	IGHV3-23	1.0	IGKV3-20	0.4	12	0.25	5.9	0.090	>10	>10	>10	>10
14	K1-6	18	CD27+	IGHV3-53	2.1	IGKV1-8	1.8		0.23	9.3	0.31	>10	>10	>10	>10
15	K4-118	59	CD27+	IGHV1-69	3.5	IGKV1-16	4.3	4	0.017	9.6	1.00	>10	>10	>10	>10
16	K1-87	31	CD27+	IGHV3-30-3	2.8	IGKV1-33	4.3	15	0.023	>10	0.020	>10	>10	>10	>10
17	K1-28-06	59	RBD+	IGHV1-69	5.9	IGKV3-20	6.4		0.013	>10	0.039	>10	>10	>10	>10
18	K3-125	59	CD27+	IGHV1-69	5.2	IGKV1-39	1.8	6	0.026	>10	0.15	>10	>10	>10	>10
19	K1-46	59	RBD+	IGHV1-69	3.1	IGKV1-39	5.4		0.073	>10	0.29	>10	>10	>10	>10
20	K1-3	59	RBD+	IGHV1-8	6.9	IGKV2-30	0.7	3	0.059	>10	3.0	>10	>10	>10	>10
21	K1-107	59	RBD+	IGHV1-69	6.6	IGKV3-15	1.8		0.010	>10	>10	>10	>10	>10	>10
22	K1-91	18	CD27+	IGHV1-69	4.9	IGKV1-16	3.2	4	0.76	>10	>10	>10	>10	>10	>10
23	K3-77	59	CD27+	IGHV4-39	4.8	IGLV1-44	2.1	22	1.1	>10	>10	>10	>10	>10	>10
24	K3-21	59	CD27+	IGHV5-51	2.4	IGLV1-44	3.5	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
25	K3-81	59	RBD+	IGHV3-53	4.6	IGKV1-33	2.5	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

IC ₅₀ (μg/ml)
>10
1-10
0.1-1
0.01-0.1
<0.01

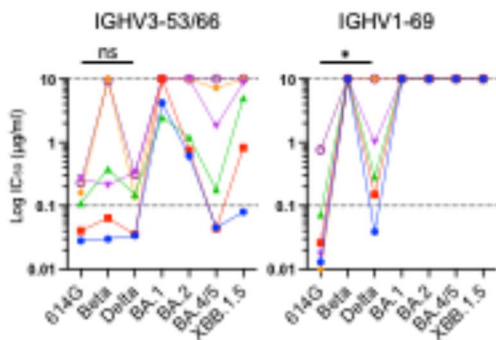


図2:様々な変異株に対するシュードウイルス中和試験と *IGHV3-53/3-66* 抗体と *IGHV1-69* 抗体の IC₅₀^{*10} 値の比較

③ 体細胞超変異が変異株への中和活性を増強する

最も多くの変異株を強力に中和した K4-66 抗体は重鎖の *IGHV3-53* 遺伝子に 10ヶ所、軽鎖の *IGKV1-33* 遺伝子に 6ヶ所の変異があります。これらの変異を元の遺伝子の配列に戻した抗体 (K4-66IG) を作成し、その中和活性を K4-66 や、同じ系統の K1-68 と比較しました (図3)。変異のない K4-66IG 抗体は従来株 614G やデルタ変異株を強力に中和しますが、ベータ株とオミクロン株をほとんど中和しませんでした。この結果は、抗体の変異が変異株、特にオミクロン株に対する中和活性に大きく影響することを示しています。

④ K4-66 抗体は多くの変異株を中和する広域中和抗体である

5種類の抗体について、さらに多くの変異株に対する中和活性を調べたところ、K4-66 抗体は、最近流行したオミクロン株の EG.5.1, JN.1 を含む変異株全てを中和しました (図4)。治療用抗体の多くが最近のオミクロン変異株を中和できず、最も多くの変異株をカバーするソトロビマブも BA.2.86, JN.1 変異株を中和できないことから、K4-66 は最も多くの変異株を中和する

広域中和抗体となっています。

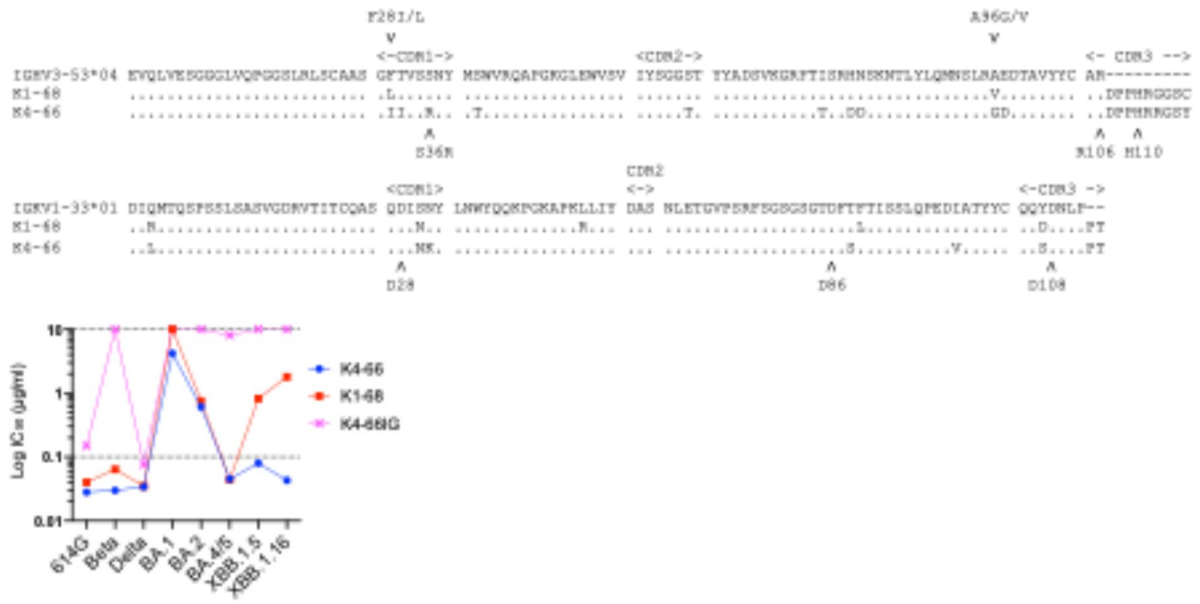


図 3: K4-66, K1-68 抗体、その使用遺伝子のアミノ酸配列と、K4-66 抗体の変異を元の遺伝子の配列に戻した抗体 (K4-66IG) との IC₅₀ 値の比較

Variant	mAbs from KUKMC-19-22					Previous study*		Therapeutic mAbs					IC ₅₀ (µg/ml)		
	K4-66	K1-77	K1-58	K3-1	K1-44	9-105	10-121	Casirivimab	Imdevimab	Bamlanivimab	Sotrovimab	Bebtelovimab			
614G	B.1	0.028	0.11	0.020	0.018	0.058	0.0038	0.018	0.0076	0.0035	0.0072	0.17	0.0051	>10	
Beta	B.1.351	0.030	0.36	0.085	0.19	1.0	0.0070	0.28	1.0	0.0043	>10	0.14	0.0049	1-10	
Delta	B.1.617.2	0.034	0.15	0.045	0.040	0.62	0.0045	0.024	0.0071	0.012	>10	0.15	0.0041	0.1-1	
Omicron	BA.1	4.2	2.5	0.053	0.18	0.18	0.92	>10	>10	>10	>10	0.81	0.0050	0.01-0.1	
	BA.1.1	2.2	3.3	0.045	0.16	0.73	0.52	>10	>10	>10	>10	0.48	0.0065	<0.01	
	BA.2	0.61	1.2	0.066	0.25	1.0	0.40	>10	>10	3.5	>10	1.8	0.0045	>10	
	BA.2.12.1	0.24	1.2	0.043	0.16	6.9	0.45	>10	>10	6.0	>10	2.3	0.0043	>10	
	BA.2.75	0.094	8.3	0.034	0.18	0.52	>10	>10	7.7	>10	>10	1.2	0.0092	>10	
	BA.3	0.74	0.90	0.087	0.20	0.58	0.47	>10	>10	>10	>10	0.74	0.0064	>10	
	BA.4/5	0.045	0.18	>10	>10	>10	8.5	0.044	>10	1.8	>10	1.8	0.0025	>10	
	BQ.1.1	0.13	2.8	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	5.5	>10	>10
	XBB	0.085	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	1.4	>10	>10
	XBB.1.5	0.060	5.0	>10	>10	2.3	>10	>10	>10	>10	>10	>10	1.4	>10	>10
	XBB.1.16	0.043	8.4	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	0.78	>10	>10
EG.5.1	1.5	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	1.7	>10	>10	
BA.2.86	0.059	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	
JN.1	0.89	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	

図 4: 分離抗体と治療用抗体の様々な変異株に対する IC₅₀ (µg/ml) 値

⑤ K4-66 抗体は SARS-CoV-2 感染ハムスターのウイルス増殖を抑制する

オミクロン変異株 XBB1.5 に感染したハムスターに、接種1日後に K4-66 抗体を投与してウイルス抑制効果を調べました (図5)。ウイルス増殖は、ウイルスを接種した鼻甲介ではコントロールと同程度でしたが、肺では K4-66 を投与したハムスターが優位に低くなっていました。

⑥ K4-66 抗体-SARS-CoV-2 スパイク複合体の構造解析

K4-66抗体とオミクロン変異株XBB1.5のスパイクとの複合体の構造をクライオEMによって解析しました(図6)。K4-66抗体は以前に報告されているCC12.1抗体と同じ領域に約30度傾いて結合していました。スパイクのRBDとの結合部位には左右に陽・陰電荷の領域があり、さまざまな変異株との結合に静電相互作用が重要であることが示唆されました。

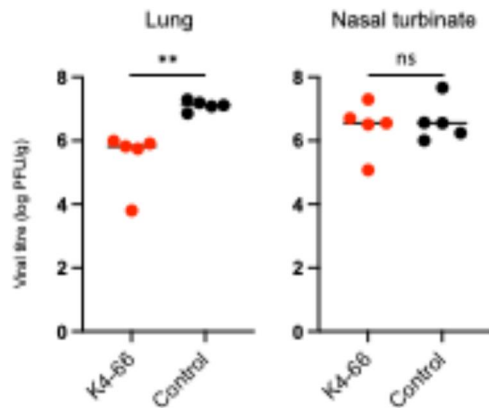


図5:オミクロン変異株XBB1.5に感染したハムスターにK4-66抗体を投与した群とコントロール抗体を投与した群のウイルス量の比較

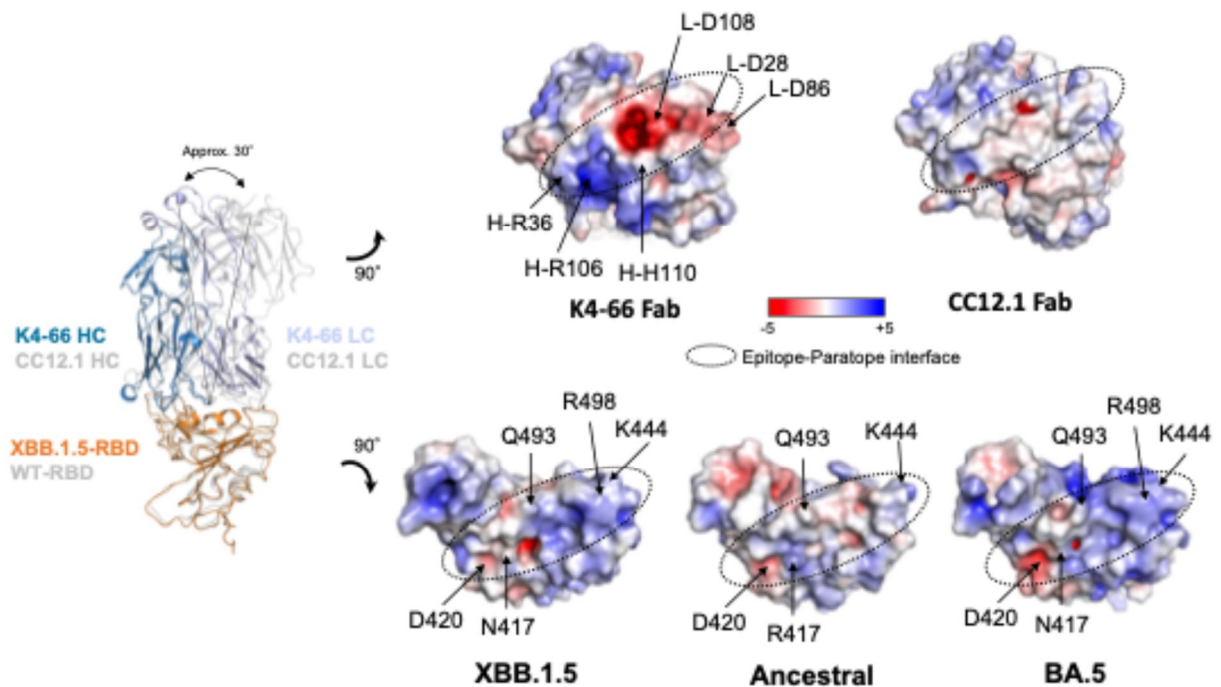


図6:K4-66抗体とSARS-CoV-2 RBDとの結合部位

[成果]

COVID-19のパンデミックは、中和抗体に抵抗性を持つ変異株にどう対処していくかが大きな問題となっています。本研究グループは、SARS-CoV-2デルタ変異株にブレークスルー感染した症例から広域中和抗体を分離し、特許を出願しました（出願番号：PCT/JP2023/032754、出願日：2023年9月7日）。これらのうちK4-66抗体は、最近流行したオミクロン株のEG.5.1、JN.1を含む変異株の全てに中和活性を示し、多くの変異株に有効な広域中和抗体でした。広域中和抗体の遺伝子的、構造的な特徴を明らかにしたことで、広域中和抗体を誘導するワクチンの開発が期待できると考えられます。

[展開]

本研究成果をもとに、K4-66抗体と同じ特性を持った広域中和抗体を誘導する抗原の開発を開始しており、様々な変異株に対応可能なワクチンの実現に向けた研究を進めていく予定です。

[用語解説]

*1 変異株：新型コロナウイルスの流行拡大によって出現した、顕著な変異を有するウイルス株。オミクロン株は従来の変異株より多くの変異を蓄積し、亜系統が多く出現している。伝播力の向上や、免疫からの逃避能力の獲得などが報告されている。

*2 ブレークスルー感染：新型コロナウイルス・ワクチンを接種した後に新型コロナウイルスに感染すること。ワクチン効果の減衰や、ワクチンで誘導した抗体から逃避した変異株による感染が主要な原因と考えられている。

*3 中和モノクローナル抗体：ウイルスの表面にあるスパイク・タンパク質に結合し、標的細胞への感染を阻止する抗体。

*4 広域中和抗体：様々な変異を持ったウイルス株を広範に中和する抗体。

*5 *IGHV3-53/3-66* 遺伝子：抗原と結合する可変部位をコードする遺伝子は多数存在し、抗体産生の際に重鎖と軽鎖の可変部位の遺伝子が一つずつ選ばれる。*IGHV3-53*、*IGHV3-66* 遺伝子は重鎖可変部位の遺伝子であり、配列が非常に似ている。

*6 体細胞超変異：抗体が成熟する過程で、抗体の可変領域に高頻度で入る変異のこと。Activation-induced cytidine deaminase (AID)によって制御され、抗体の親和性上昇に重要である。

*7 スパイク：ウイルスの表面の突起物。スパイク・タンパク質が標的細胞の受容体に結合することで感染を起こす。ワクチンの標的となるタンパク質。

*8 レセプター結合部位 (RBD)：スパイク・タンパク質のうち、ウイルスのレセプターに結合する部分で、多くの中和抗体の標的部位である。

*9 末梢血 B 細胞：リンパ球の一種。ウイルスなどの病原体を認識し、抗体を産生する細胞へ分化する。

*10 IC_{50} ：50%のウイルスを中和できる濃度。

(論文情報)

論文名 : Induction of IGHV3-53 public antibodies with broadly neutralising activity against SARS-CoV-2 including Omicron subvariants in a Delta breakthrough infection case

著者 : Takeo Kuwata,*, Yu Kaku, Shashwata Biswas, Kaho Matsumoto, Mikiko Shimizu, Yoko Kawanami, Ryuta Uraki, Kyo Okazaki, Rumi Minami, Yoji Nagasaki, Mami Nagashima, Isao Yoshida, Kenji Sadamasu, Kazuhisa Yoshimura, Mutsumi Ito, Maki Kiso, Seiya Yamayoshi, Masaki Imai, Terumasa Ikeda, Kei Sato, Mako Toyoda, Takamasa Ueno, Takako Inoue, Yasuhito Tanaka, Kanako Tarakado Kimura, Takao Hashiguchi, Yukihiko Sugita, Takeshi Noda, Hiroshi Morioka, Yoshihiro Kawaoka, Shuzo Matsushita,*, and G2P-Japan Consortium (*Corresponding)

掲載誌 : eBioMedicine

doi : <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105439>

【お問い合わせ先】

ヒトレトロウイルス学共同研究センター熊本大学キャンパス
抗ウイルス療法・血液疾患研究共同研究講座

担当 : 特任教授 松下修三 (まつしたしゅうぞう)

電話 : 096-371-4536

メールアドレス : shuzo@kumamoto-u.ac.jp