

未来社会創造事業 探索加速型
「世界一の安全・安心社会の実現」領域
終了報告書(探索研究期間)

令和3年度
研究開発終了報告書

令和元年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：一二三恵美／Hifumi, Emi]

[大分大学・研究マネジメント機構・教授／ Institute for Research Management, Oita
University, Professor]

[研究開発課題名：大気中のインフルエンザウイルスを無力化する革新的予防
システムの開発／Development of innovative prevention system to neutralize
influenza virus in the atmosphere]

実施期間： 令和元年11月1日～令和4年3月31日

§ 1. 研究実施体制

(1)「一二三」グループ(国立大学法人 大分大学)

① 研究開発代表者:一二三 恵美 (大分大学研究マネジメント機構・教授)

② 研究項目

・どの型のインフルエンザウイルスをも無力化する抗体酵素の開発

(2)「三苦」グループ(広島県公立大学法人 県立広島大学)

① 主たる共同研究者:三苦 好治 (県立広島大学生物資源科学部・教授)

② 研究項目

・抗体酵素の大気中での有効性を検証するためのモデル空間の作製(バッグ式)

(3)「片山」グループ(学校法人 八戸工業大学)

① 主たる共同研究者:片山 裕美 (八戸工業大学工学部・講師)

② 研究項目

・抗体酵素の大気中での有効性を検証するためのモデル空間の作製(スプレーガン式)

(4)「田口」グループ(学校法人 鈴鹿医療科学大学)

① 主たる共同研究者:田口 博明 (鈴鹿医療科学大学薬学部・教授)

② 研究項目

・各種抗原の設計と合成, 抗原分解反応液の分析

(5)「山口」グループ(国立大学法人 大阪大学)

① 主たる共同研究者:山口 浩靖 (大阪大学大学院理学研究科・教授)

② 研究項目

・新型コロナウイルスのスパイクタンパク質保存領域に対するモノクローナル抗体の作製

§ 2. 研究実施の概要

RNA ウイルスの変異は避けられない現象であり、パンデミックが危惧され続けてきた。新型コロナウイルスでは、発生から数ヶ月のうちにウイルスゲノムが解析され、その配列や中和抗体配列の公開、RNA ワクチンの開発・接種がこれまでに例を見ないスピードで実現してきたのは周知の事実である。しかしながら、そのスピードを上回る速度で変異体が出現している。こういったウイルスの変異に対抗する手段にはどのような方法があるのだろうか。ウイルスの変異はランダムに起こる。しかしながら、ウイルスがウイルスとして存在するために必要な領域に変異が入ると、そのウイルスは淘汰されて残らないため、変異の入らない保存領域（不変領域）が存在する。

インフルエンザウイルスにおいて、宿主細胞への感染の過程で中心的な役割を担うのは、外膜糖タンパク質のヘマグルチニン（HA）である。従って、HA の保存領域を標的として、HA の機能を消失させることができれば、新たな感染予防ツールとして用いることができる。インフルエンザウイルスの HA には 18 種類の亜型があるのに加え、同じ亜型であっても季節性の変異が加わる。本課題では、季節性の変異は勿論のこと、HA の亜型によらず機能を消失させることのできるスーパー抗体酵素の開発を進めた。

スーパー抗体酵素（以下、抗体酵素と略す）は、抗原分解能を有する抗体鎖であり、代表者の一二三らが研究開発を続けてきた。酵素活性サイトとして着目しているのは触媒三ツ組残基様構造(Asp-Ser-His)であり、この考えをベースにヒト型やマウス型抗体酵素の作製方法を提案し、動物実験でも有効な抗体酵素の作製にも成功してきた。さらに、ヒトの軽鎖型抗体酵素において、95 位の Pro が酵素活性サイトの機能発現に深く関係しており、これを欠失させることが酵素活性の発現に有利に働く現象を見出した¹⁾。そこで、本研究では、HA の保存領域に対するマウス型モノクローナル抗体に対して、95 位の Pro を欠失させることで、A 型インフルエンザウイルスの型を選ばずに感染能を消失させる抗体酵素の作製に取り組んだ。

本研究で取り扱ったモノクローナル抗体は、HA の HA₂ ドメインに存在する保存領域に対するクローンである。このクローンはインフルエンザウイルスの HA に特異的に結合するものの、中和活性は有していない。また、軽鎖には触媒三ツ組残基様構造があるものの酵素作用を示さなかった。ところが、この抗体に対して Pro を欠失させる変異を導入したところ、酵素活性が発現しただけでなく、ウイルスの MDCK 細胞への感染を阻害することが明らかになった。つまり、抗体では成し得なかった「保存領域を標的とする感染阻害」を、我々が新たに開発した抗体酵素を用いることで実現させることが出来た。

統計学的にみて、マウス型モノクローナル抗体の約 40%に対して、適用可能な技術であることから、マウス型抗体酵素の効率的な作製が可能になっただけでなく、これまでに作製されてきた膨大な数のマウス型モノクローナル抗体に対して、抗原分解活性の付与が可能であることを示すことが出来た。

1) E. Hifumi et al., A new algorithm to convert a normal antibody into the corresponding catalytic antibody. *Science Advances*, **6**(13), eaay6441(2020)