

2022年12月21日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
国立研究開発法人国立がん研究センター

新型コロナウイルスの複製装置を特異的に検出する
新しい抗体の開発に成功
新型コロナウイルス増殖機構の解析に期待

【発表のポイント】

- 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)^{注1}の複製装置であるRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRP)^{注2}を特異的に検出する新しい抗体^{注3}を開発した。
- これらの抗体は、2000年代初期に流行したSARSコロナウイルス(SARS-CoV)を認識せず、新型コロナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼのみを認識する。
- これらの抗体を用いた新型コロナウイルスの増殖機構の解析が期待される。

【研究概要】

特定のウイルスのタンパク質を特異的に認識する抗体は、ウイルス増殖のメカニズムの解明やウイルス感染症治療法の開発のために重要です。国立がん研究センター研究所 がん幹細胞研究分野の増富健吉分野長、町谷充洋研究員、東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学分野の加藤幸成教授、同・抗体創薬共同研究講座の金子美華准教授、国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 渡士幸一治療薬開発総括研究官らの共同研究グループは、新型コロナウイルスのウイルスゲノム複製やウイルス遺伝子発現に関わるRNA依存性RNAポリメラーゼを特異的に検出するモノクローナル抗体(RdMab-2, -13, -20)を新たに開発しました。これらの抗体は2000年代初期に流行したSARSコロナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼを認識せず、新型コロナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼを特異的に認識します。新型コロナウイルスなどのコロナウイルス感染細胞における、RNA依存性RNAポリメラーゼによるウイルスRNAの転写機構については未解明な部分が多いため、今後、これらの抗体を用いることで詳細な解析が期待できます。また、新型コロナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼは、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の重要な治療標的なので、治療薬開発への応用も期待できます。

本研究成果は、2022年12月10日に英国科学誌『Virology Journal』にオンライン掲載されました。

【研究内容】

COVID-19 を引き起こす新型コロナウイルスは、そのウイルスゲノム RNA に遺伝子情報を持つ RNA ウイルス^{註4}です。一般に、RNA ウイルスのゲノム RNA は、ウイルス自身が発現する RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによって複製され、新型コロナウイルスの感染細胞においては、3 つのタンパク質から成る RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ複合体がウイルスゲノム RNA の複製や遺伝子発現の役割を担っています。この RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ複合体は、ウイルス増殖に必須であるため、新型コロナウイルス感染症治療の標的として注目されています。一方で、コロナウイルスのゲノム RNA の複製や遺伝子発現機構に関しては、未解明な部分が多く、特に RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによるウイルス RNA の複製に関しては、詳細に解明されていません。また、2003 年に流行した従来の SARS コロナウイルスも、新型コロナウイルスと同様にコロナウイルスに分類されますが、これらのウイルス RNA 複製機構の違いも明らかになっていません。

今回、国立がん研究センター研究所 がん幹細胞研究分野の増富健吉(ますとみけんきち)分野長、町谷充洋(まちたに みつひろ)研究員、東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学分野の加藤幸成(かとう ゆきなり)教授、同・抗体創薬共同研究講座の金子美華(かねこ みか)准教授、国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 渡士幸一(わたし こういち)治療薬開発総括研究官らの共同研究グループは、新型コロナウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを特異的に検出する新しいモノクローナル抗体を開発しました。

特定のウイルス因子を特異的に認識する抗体は、ウイルス感染における分子生物学的な解析において、必須の研究材料ですが、これまでに新型コロナウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対するモノクローナル抗体は開発されていませんでした。本共同研究グループは、新型コロナウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ複合体を構成するタンパク質 nsp12 に対する、複数の新しいモノクローナル抗体(抗 RdRP 抗体:RdMab-2, -13, -20)を作製しました。また、2003 年に流行した従来の SARS コロナウイルスとの構造的な違いに着目して抗体を作製した結果、樹立した抗 RdRP 抗体は、新型コロナウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを特異的に検出することが可能でした(図 1)。さらに、これらの抗 RdRP 抗体は、様々な分子生物学的な実験に用いることが可能でした(図 2)。

結論:本研究は、新型コロナウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを特異的に検出する新しい抗体を開発した画期的な報告です。今後、これらの抗体を用いた新型コロナウイルスの増殖機構の解析が期待されます。

支援:本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS)、AMED 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業、および公益財団法人三菱財団の支援を受けて行われました。

抗RdRP抗体

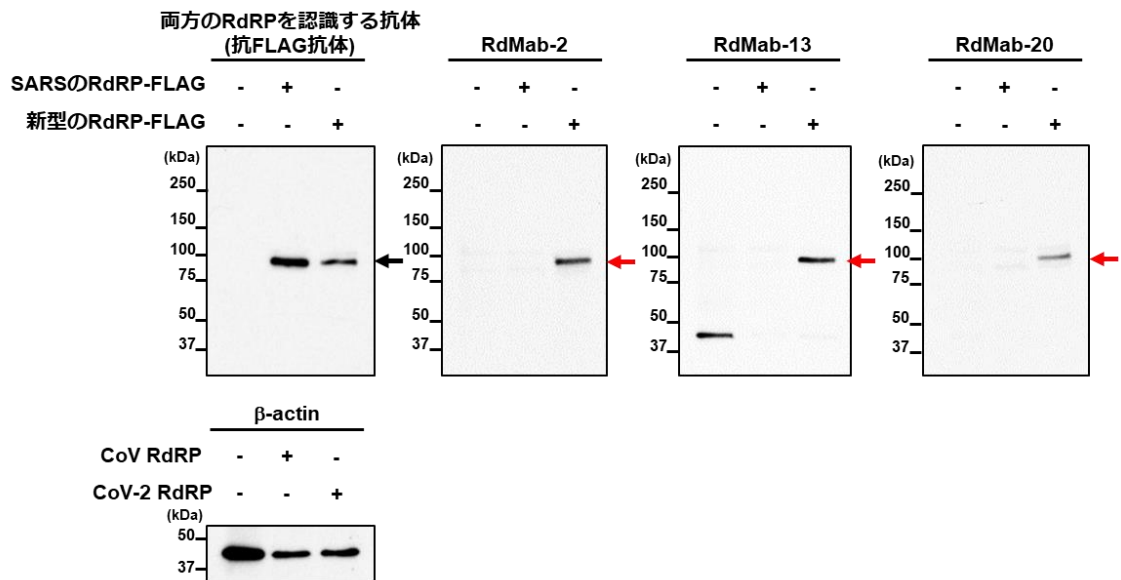


図1. 新規開発した抗RdRP抗体によるコロナウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ組み換えタンパク質 (RdRP-FLAG) の特異的認識
 抗RdRP抗体 (RdMab-2, -13, 20) は従来のSARSコロナウイルス由来のRdRP-FLAGを認識せず、新型コロナウイルス由来のRdRP-FLAGを特異的に認識した。

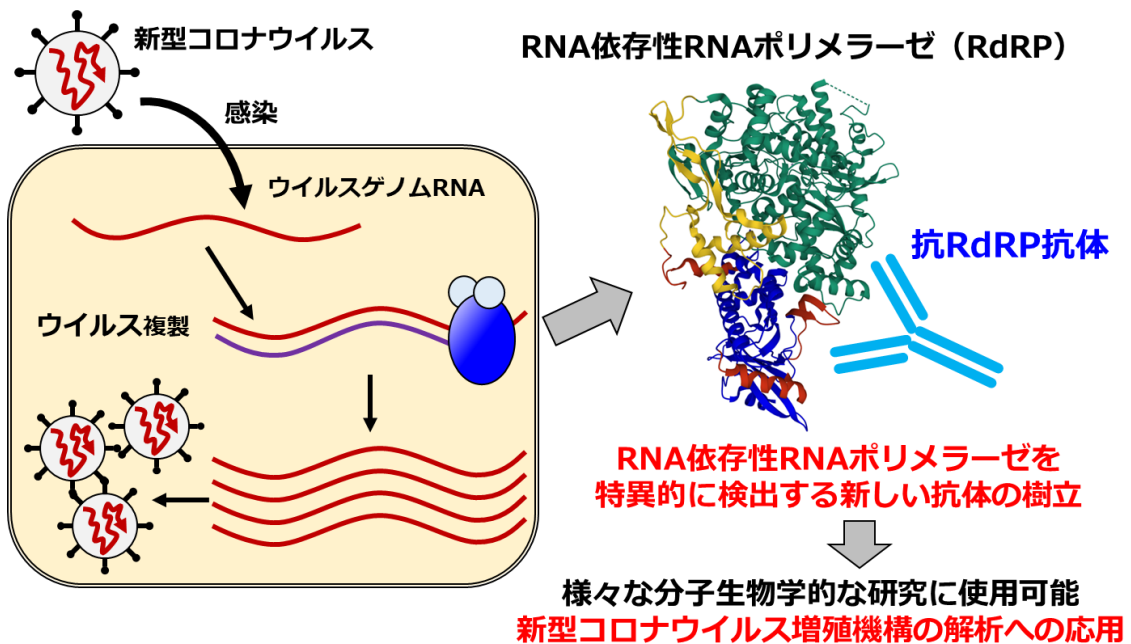


図2. 新型コロナウイルスの複製装置を特異的に検出する新しい抗体の開発に成功

【用語説明】

- 注1 新型コロナウイルス(severe acute respiratory syndrome coronaviruse-2, SARS-CoV-2): 新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 19, COVID-19) の原因となるコロナウイルス。2019年に初めて発生が確認された感染症で世界的流行(パンデミック)を引き起こしている。
- 注2 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RNA-dependent RNA polymerase, RdRP) : RNA を鋳型に RNA を複製する酵素であり、RNA ウイルスのゲノム複製や遺伝子発現において必須のタンパク質である。
- 注3 抗体: 特定のタンパク質(抗原)と特異的に結合し、抗原抗体反応を起こすタンパク質。抗原の異なる部位を認識する複数種類の抗体からなるものをポリクローナル抗体と呼び、抗原の1ヶ所のみを認識する一種類のものをモノクローナル抗体と呼ぶ。
- 注4 RNA ウイルス : 自己増殖のための遺伝情報をリボ核酸(RNA)の中にコードしているウイルスの総称。一本鎖 RNA ウイルスと二本鎖 RNA ウイルスに分けられるが、SARS-CoV-2 は一本鎖 RNA ウイルスで、ウイルス粒子の中に一本鎖のウイルス RNA ゲノムを持っている。RNA ゲノムの複製には、自身が発現する RdRP を用いる。

【論文情報】

Title: Development of novel monoclonal antibodies against nsp12 of SARS-CoV-2.

Authors: Mitsuhiro Machitani¹, Junko Takei², Mika K. Kaneko², Saori Ueki¹, Hirofumi Ohashi^{3,4}, Koichi Watashi^{3,4}, Yukinari Kato^{2,5}, Kenkichi Masutomi¹

タイトル: SARS-CoV-2 由来 nsp12 に対する新規モノクローナル抗体の開発

著者名: 町谷充洋、武井潤子、金子美華、上木沙織、大橋啓史、渡士幸一、加藤幸成、増富健吉

雑誌名: Virology Journal (2022 年 12 月 10 日オンライン掲載)

DOI: 10.1186/s12985-022-01948-2

¹ 国立がん研究センター研究所 がん幹細胞研究分野

² 東北大学大学院医学系研究科 抗体創薬共同研究講座

³ 国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター

⁴ 国立感染症研究所 ウイルス第二部

⁵ 東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学分野

【研究者情報】

東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野 教授 加藤 幸成

研究室: <http://www.med-tohoku-antibody.com/index4.htm>

研究者: <https://researchmap.jp/yukinarikato>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野

教授 加藤 幸成 (かとう ゆきなり)

電話番号: 022-717-8207

Eメール: yukinari.kato.e6@tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp