



COVID-19結合エピトープにおける最近の洞察

新型コロナウイルスCOVID-19は世界保健機関(WHO)によってパンデミックと宣言されました。感染の拡大に伴い、世界中の研究者たちがワクチン開発の最初のステップとして、ウイルスの結合メカニズムを理解するために動き出しています。以下ではこれらの結合メカニズムの洞察を与える最新の論文を2報紹介します。

ケース 1

中国の研究者からウイルスのゲノム配列を受け取ってからわずか2週間後、テキサス大学オースティン校と国立衛生研究所(NIH)のチームは、ウイルスがヒト細胞に結合感染するタンパク質の三次元原子スケールマップを作成し、決定的なブレイクスルーを成し遂げました。論文はScience誌に掲載されました (References 1)。

バイオレイヤー干渉法 (BLI) は極めて重要な役割を果たし、ウイルスの結合メカニズムを迅速に決定することを可能にしました。この研究にはOctet RED96eシステムとAnti-Human Capture (AHC) バイオセンサーが使用されました。

2つの実験が行われ、Fcタグ化2019-nCoV RBD-SD1およびACE2を使用して、結合親和性が決定されました。SARS-CoV RBD特異性抗体S230、m396および80Rを使用して、交差反応性が確認されました。

著者らは、2019-nCoV RBDとSARS-CoV RBDの間の類似性が比較的高いにもかかわらず、テストされた3つの抗SARS抗体のいずれについても2019-nCoV RBDへの結合が検出されないことを発見しました。これら3つの抗体のエピトープは、2019-nCoV RBD表面の比較的小さな割合しか表していませんが、結合を示さないということは、SARS抗体と交差反応しない可能性があることを意味しています。したがって2019-nCoV Sタンパク質をプローブとして利用する治療デザインは有望であると考えられます。

SPRは同じ論文で、ACE2が2019-nCoV Sに ($KD = 14.7 \text{ nM}$) の親和性で結合したことを示しました。BLIとSPRの両方で、新型コロナウイルスとヒト細胞のACE2親和性がSARSよりもはるかに高いことが示されました ($KD = 325.8 \text{ nM}$)。2019-nCoV Sの三次元原子立体構造により、進行中の公衆衛生危機に対処するための医療対策の迅速な開発と評価が可能になるはずです。

ケース 2

復旦大学と中国科学院の武漢ウイルス学研究所の科学者たちは、コロナウイルスに結合するSARS抗体を特定しました。Octet RED96システムと適切なバイオセンサーを使用して、2019-nCoVに対するいくつかのSARS-CoV特異的中和抗体の結合親和性を迅速に決定しました。CR3022の結合エピトープは、10分ほどの短時間でクロス競合試験を行うことで確認されました。

著者らは2019-nCoV RBDタンパク質を発現および精製し、構造を予測しました。次に、RBDを標的として、強力な中和活性を持ついくつかのSARS-CoV特異的抗体を発現および精製しました。

ELISAとBLIによって、その中から一つのSARS-CoV特異的抗体CR3022が2019-nCoV RBDと強力に結合することがわかりました。CR3022は、速い結合 ($k_{on} = 1.84 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) と遅い解離 ($k_{off} = 1.16 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) の結合速度を示し、 $KD = 6.3 \text{ nM}$ でした。著者らはCR3022が治療薬候補に発展する可能性があるかと結論付けています (References 2)。

結論

ターゲット結合の特性評価は、分子の種類に関係なく、高親和性で特異性の高い治療薬候補を選択するための重要な分析ステップです。速度論的解析は、親和性を構成する結合・解離ステップの詳細な情報を提供します。

BLIテクノロジーは、現実世界の研究課題に取り組み、プロジェクトをより迅速に完了するために貢献します。

References

- 1 Daniel Wrapp, Nianshuang Wang, Kizzmekia S. Corbett, Jory A. Goldsmith, Ching-Lin Hsieh, Olubukola Abiona, Barney S. Graham, Jason S. McLellan, Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation, Science, 2020 Feb 19, pii: eabb2507, [10.1126/science.abb2507](https://doi.org/10.1126/science.abb2507).
- 2 Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, Lu L, Jiang S, Yang Z, Wu Y, Ying T. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody, Emerg Microbes Infect., 2020 Dec;9(1):382-385, doi: [10.1080/22221751.2020.1729069](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069).