

異分野融合による新型コロナウイルスをはじめとした感染症との共生に資する  
技術基盤の創生

2022 年度  
年次報告書

2020 年度採択研究代表者

津本 浩平

東京大学 大学院工学系研究科  
教授

Antibody-Based Molecular Design に基づくウイルスの機能制御技術およびセンシング技術の開発

主たる共同研究者:

高橋 聡 (東北大学 多元物質科学研究所 教授)

橋口 隆生 (京都大学 医生物学研究所 教授)

福原 秀雄 (北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 准教授)

## 研究成果の概要

本研究は、新型コロナウイルスを標的として Antibody-Based Molecular Design の実現を目指すとともに、創薬やセンシングの標的となり得るウイルス構成蛋白質に関する基礎研究を実施している。そのために、タンパク質工学、構造生物学、有機合成化学、一分子計測および電子顕微鏡などの分光学的手法を融合させ、中和抗体の低分子量化を通して、新型コロナウイルスに対する新しい治療薬および診断薬創出へ向けた技術開発に取り組む。2022 年度には以下の研究を実施した。

- 前年度に引き続き、本研究に必要な SARS-CoV-2 の主要蛋白質である、S 蛋白質、3CL-Mpro 蛋白質等の発現・精製系を確立した。こうした系を活用して、様々な研究機関と共同研究を実施している。
- SARS-CoV-2 RBD を標的とする中和抗体の単ドメイン化を実施した。添加剤を加えることで VH ドメイン単独での精製に成功した。弱いながらも VH ドメイン単独での RBD への結合能も検出できた。
- SARS-CoV-2 RBD を標的とする中和抗体の抗原認識部位 (CDR) の切り出しによる抗体のペプチド化を実施した。CDR ペプチド単独では結合活性を失ってしまったものの、環状化することで、結合活性の回復が観察された。
- SARS-CoV-2 N 蛋白質の動態を精査するために、gRNA に由来するいくつかの RNA 断片やポリアデニル酸などの RNA 試料と、N 蛋白質との間の相互作用を解析した。
- 分子シミュレーションを用いて、SARS-CoV 患者由来の中和抗体をデザインし、その SARS-CoV RBD に対する結合活性および中和能を向上させることに成功した。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Kimura I, Yamasoba D, Tamura T, Nao N, Suzuki T, Oda Y, Mitoma S, Ito J, Nasser H, Zahradnik J, Uriu K, Fujita S, Kosugi Y, Wang L, Tsuda M, Kishimoto M, Ito H, Suzuki R, Shimizu R, M.S.T. Begum M, Yoshimatsu K, Kimura KT, Sasaki J, Tabata KS, Yamamoto Y, Nagamoto Y, Kanamune J, Kobiyama K, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Shirakawa K, Kondo AT, Kuramochi J, Schreiber G, Ishii KJ, **\*Hashiguchi T**, \*Ikeda T, \*Saito A, \*Fukuhara T, \*Tanaka S, \*Matsuno K, \*Sato K. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 subvariants including BA.4 and BA.5. *Cell*. 2022. doi: 10.1016/j.cell.2022.09.018
- 2) Saito A, Tamura T, Zahradnik J, Deguchi S, Tabata K, Anraku Y, Kimura I, Ito J, Yamasoba D, Nasser H, Toyoda M, Nagata K, Uriu K, Kosugi Y, Fujita S, Shofa M, Monira Begum M,

- Shimizu R, Oda Y, Suzuki R, Ito H, Nao N, Wang L, Tsuda M, Yoshimatsu K, Kuramochi J, Kita S, Sasaki-Tabata K, **Fukuhara H**, Maenaka K, Yamamoto Y, Nagamoto T, Asakura H, Nagashima M, Sadamasu K, Yoshimura K, Ueno T, Schreiber G, Takaori-Kondo A; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Shirakawa K, Sawa H, Irie T, **Hashiguchi T**, Takayama K, Matsuno K, Tanaka S, Ikeda T, Fukuhara T, Sato K. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75 variant. **Cell Host Microbe**. 2022 Nov 9;30(11):1540-1555.e15. doi: 10.1016/j.chom.2022.10.003.
- 3) \*Ozawa T#, Tani H#, Anraku Y#, Kita S, Igarashi E, Saga Y, Inasaki N, Kawasuji H, Yamada H, Sasaki SI, Somekawa M, Sasaki J, Hayakawa Y, Yamamoto Y, Morinaga Y, Kurosawa N, Isobe M, **Fukuhara H**, Maenaka K, **Hashiguchi T**, Kishi H, Kitajima I, Saito S, \*Niimi H. Novel super-neutralizing antibody UT28K is capable of protecting against infection from a wide variety of SARS-CoV-2 variants. **MAbs**. 2022 Jan-Dec;14(1):2072455. doi: 10.1080/19420862.2022.2072455.
- 4) Shitaoka K, Higashiura A, Kawano Y, Yamamoto A, Mizoguchi Y, **Hashiguchi T**, Nishimichi N, Huang S, Ito A, Ohki S, Kanda M, Taniguchi T, Yoshizato R, Azuma H, Kitajima Y, Yokosaki Y, Okada S, Sakaguchi T, Yasuda T. Structural basis of spike RBM-specific human antibodies counteracting broad SARS-CoV-2 variants. **Commun Biol**. 2023 Apr 11;6(1):395. doi: 10.1038/s42003-023-04782-6.
- 5) Kinoshita S, Nakakido M, Mori C, Kuroda D, Caaveiro JMM, **Tsumoto K**. Molecular basis for thermal stability and affinity in a VHH: Contribution of the framework region and its influence in the conformation of the CDR3. **Protein Sci**. 2022 Nov;31(11):e4450. doi: 10.1002/pro.4450.