

PRESS RELEASE

2025年9月11日
理化学研究所
東京大学医科学研究所
滋賀医科大学

あらゆる新型コロナ感染を阻止できる抗体を開発 ーヒト TMPRSS2 抗体の新たな感染阻害薬への進展に期待ー

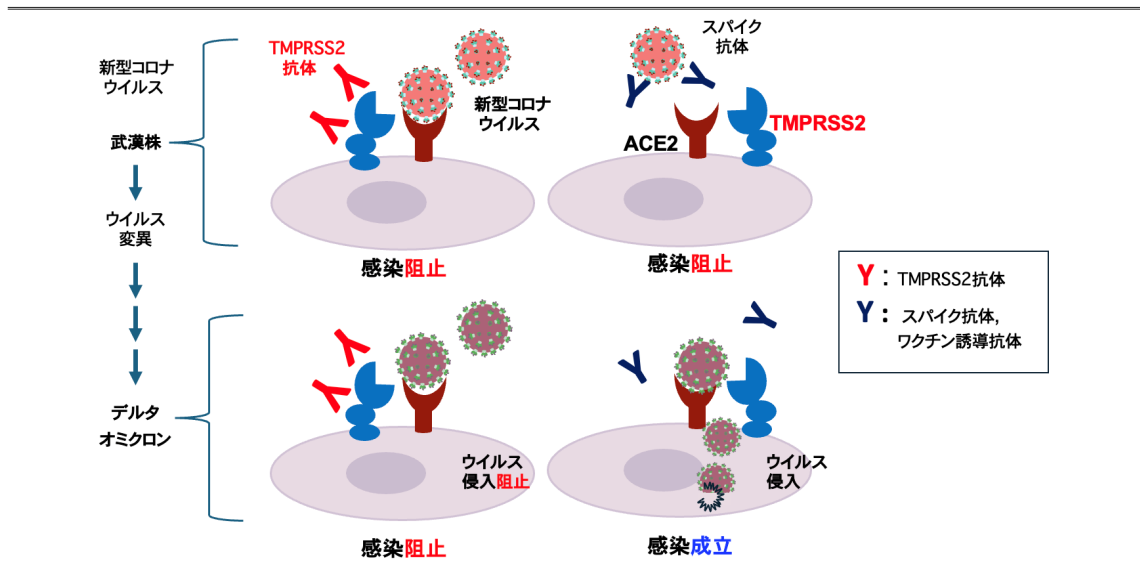
概要

理化学研究所（理研）生命医科学研究センター創薬抗体基盤ユニット（研究当時）の齊藤隆ユニットリーダー（研究当時、現免疫器官形成研究チーム客員主管研究員）、原田通成研究員（研究当時、現創薬タンパク質解析基盤ユニット技師）、創薬タンパク質解析基盤ユニットの松本武久研究員、東京大学医科学研究所の井上純一郎特任研究員（研究当時、現同大学新世代感染症センター特任教授）、滋賀医科大学病理学講座の伊藤靖教授らの共同研究グループは、新型コロナウイルス^[1]の感染侵入に重要なヒトの酵素 TMPRSS2^[2]に対するモノクローナル抗体（mAb）^[3]を樹立し、この抗体が全ての新型コロナウイルスの感染を生体内でも阻止できることを発見しました。

本研究成果は、2020年にパンデミック^[4]となり、いまだに国内で年に百万人ほどの感染が続いている新型コロナウイルス変異株^[5]に対する阻害薬の作製に貢献できると期待されます。

これまで新型コロナウイルス感染に対して、画期的な mRNA ワクチン^[6]の接種および抗体医薬の投与によって感染が大きく制御されてきました。しかし、これらの抗体は、ウイルス側のタンパク質、主にスパイクタンパクを標的とするもので、新型コロナウイルスではスパイクタンパクの変異が著しく、それに伴って効果が弱まることが問題となっていました。今回、共同研究グループは、ウイルスに対してではなく、ウイルスが感染に利用するヒト細胞側の酵素 TMPRSS2 に対する抗体を作製し、この抗体が、ウイルスの変異の種類によらず新型コロナウイルス変異株の感染を阻止できることを示しました。本抗体は、今後も起こり得るウイルス変異に対しても感染阻止できる新薬となることが期待されます。

本研究は、科学雑誌『*iScience*』オンライン版（9月8日付）に掲載されました。



TMPRSS2 抗体による全ての新型コロナウイルス変異株の感染阻止

背景

新型コロナウイルスの感染が2019年に生じて以来、パンデミックに発展し、多くの命が失われ、後遺症に苦しむ人も少なくありません。原因ウイルスのSARS-CoV-2は、ウイルス表面のスパイク（S）タンパクが、ヒト上皮細胞に発現する受容体ACE2^[7]に結合して感染します。これまで、画期的なmRNAワクチン接種によってSタンパクに対する抗体を誘導し、またSタンパクに対するモノクローナル抗体の投与によって感染の防御がされてきました。しかし、ウイルス変異の多くがSタンパクで生じるため、これらの抗体の結合・中和効果がウイルス変異によって低下することが問題でした。ウイルスのSタンパクがACE2に結合した後、宿主側の酵素であるTMPRSS2によりSタンパクが切断され、ウイルスと細胞膜の融合が起こり、細胞内へウイルスが侵入して感染が起こります。つまり、TMPRSS2はウイルスの侵入を可能にする“細胞側のスイッチ”として不可欠な分子です。TMPRSS2に対する阻害剤ナファモスタット^[8]は、試験管内（in vitro）の実験においてウイルス感染を阻害することが知られていましたが、生体内（in vivo）で不安定なためにウイルス感染予防を目的とする医薬品としての利用には至っていませんでした。

研究手法と成果

共同研究グループは、変異するウイルスに対してではなく、ウイルス感染に必要なヒト TMPRSS2 に対する抗体を作製しました。この TMPRSS2 抗体は、実験を行った全ての SARS-CoV-2 の感染を抑制できることが明らかとなりました。

具体的な TMPRSS2 抗体の作製方法と感染抑制・阻害内容は次の通りです。ヒトとマウスの TMPRSS2 タンパクはよく類似しているため、TMPRSS2 欠損マウスを作製して、ヒト TMPRSS2 タンパクおよび TMPRSS2 発現マウス細胞

を欠損マウスに投与し、ヒト TMPRSS2 特異的モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ⁹⁾を作製しました。

このようにしてつくられたモノクローナル抗体 (mAb) のうち、阻害活性の強い 4 クローン「752」「1864」「2020」「2228」を選んだところ、これらの mAb は、期待通りに SARS-CoV-2 の上皮細胞株への感染を *in vitro* で強く抑制しました。オミクロン株を含む種々の変異株でも、調べた限りの全ウイルス変異株の感染を抑制しました (図 1)。TMPRSS2 抗体によるウイルス感染の抑制は、上皮細胞株だけでなく実際にヒト肺オルガノイド¹⁰⁾への感染実験でも同様に示されました。

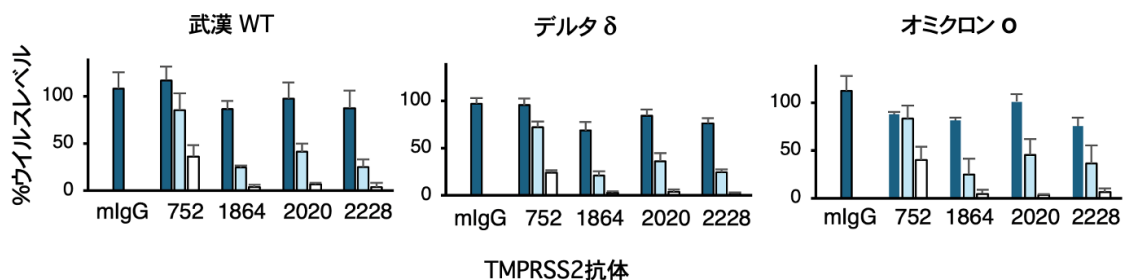


図 1 SARS-CoV-2 変異株の感染を抑制する TMPRSS2 抗体

ヒト上皮細胞株 Calu-3 に 4 種の TMPRSS2 抗体、およびコントロールとしてマウス IgG (mlgG) を、量を変えて加え (1ml 当たり 0.01、0.1、1 マイクログラム (μg 、 $1\mu\text{g}$ は 100 万分の 1 グラム))、種々の SARS-CoV-2 (武漢株、デルタ株、オミクロン株) を感染させ、ウイルス量を定量 PCR (qPCR) にて測定した。実験で使用した全ての株のウイルス感染を 4 種の TMPRSS2 抗体が強く抑制した。「752」「1864」「2020」「2228」は 4 種の抗体名。

次に、感染阻害活性を有する TMPRSS2 抗体の性状を調べました。その結果、TMPRSS2 に対する親和性は 4 種全て非常に高いことが分かりました。抗体が認識するエピトープ部位¹¹⁾について、ペプチド (アミノ酸の複数結合体) 解析、点変異 (1 塩基置換) 解析、抗体と TMPRSS2 とのクライオ電子顕微鏡¹²⁾解析を行い、三つの抗体「1864」「2020」「2228」は TMPRSS2 の N 末端側、残る一つの抗体「752」は C 末端側を認識し (図 2 左)、酵素活性部位とは重ならないことが分かりました (図 2 右)。このことからこれらの感染阻害活性を持つ TMPRSS2 抗体は全て、TMPRSS2 の酵素活性自体には影響を与えないことが判明しました。TMPRSS2 阻害剤ナファモスタットが TMPRSS2 酵素活性を阻害することで、感染を抑制するものとは異なり、TMPRSS2 抗体は S タンパク—ACE2—TMPRSS2 の 3 者の相互作用を阻害しているものと考えられます。

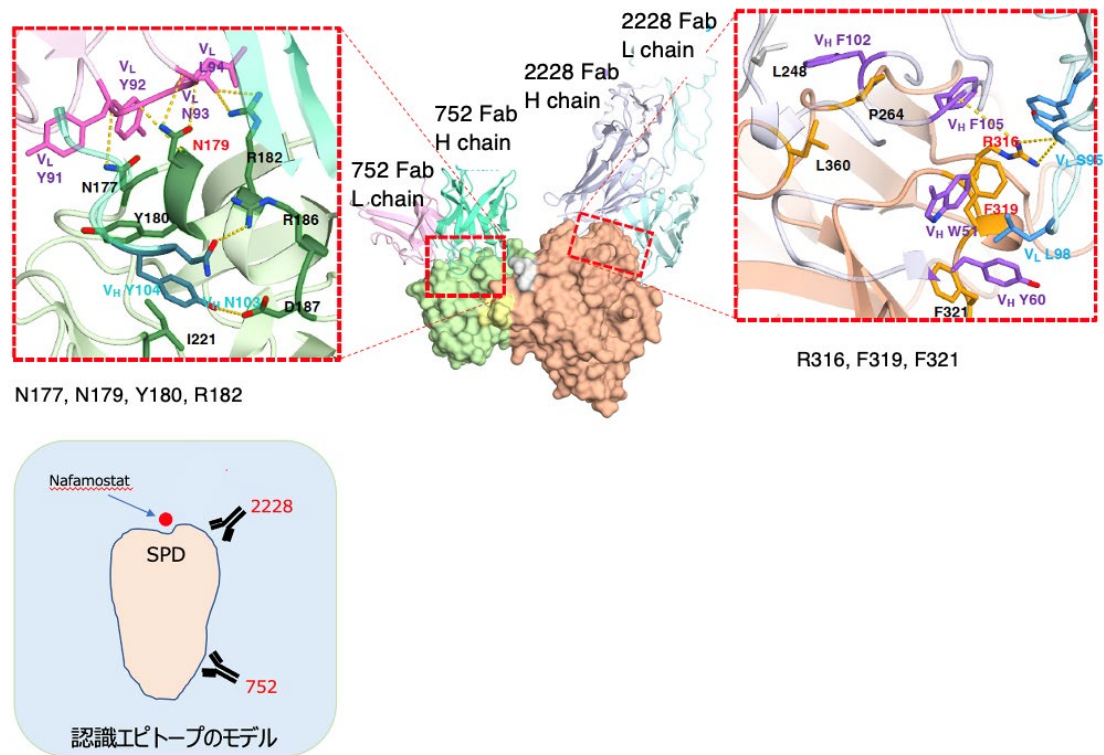


図 2 TMPRSS2 抗体が認識するエピトープ

(上) 2 種の TMPRSS2 抗体 (「2228」と「752」) の抗体結合部位 Fab と TMPRSS2 との複合体をクライオ電子顕微鏡で解析した結果、図の下に記したアミノ酸が結合に重要なことが判明した。(下) 二つのエピトープの模式図。「2228」は N 末端を、「752」は C 末端を認識し、共に活性中心 (SPD) とは反応していない。Nafamostat : TMPRSS2 活性阻害剤ナファモスタット。

作製した TMPRSS2 抗体が、果たして生体内でも実際に、感染を抑制する機能を発揮するかどうかを、マウスとカニクイザルの感染系で調べました (図 3)。マウスでは、ヒトに感染するウイルスを用いてヒト TMPRSS2 に対する抗体を働かせるために、ヒト ACE2 とヒト TMPRSS2 を導入したノックインマウス^[13]を樹立して解析しました。感染の直前にマウスに抗体を予防的に投与したところ、肺中ウイルス量が抗体投与のないマウスの 10 分の 1 ほどに低下し (図 3A)、感染 3 日目の肺における炎症も抑制されていました。カニクイザルにおいては、感染後に抗体を投与する治療的投与を行いました。抗体投与群では、体温の上昇の抑制に加えて、ウイルスレベルも 20 分の 1 程度に抑制され、肺の炎症病理スコアも強く抑制されました (図 3B)。すなわち、生体内で、TMPRSS2 抗体の予防的な前投与でも、治療的な後投与でも感染抑制が可能なが強く示唆されました。

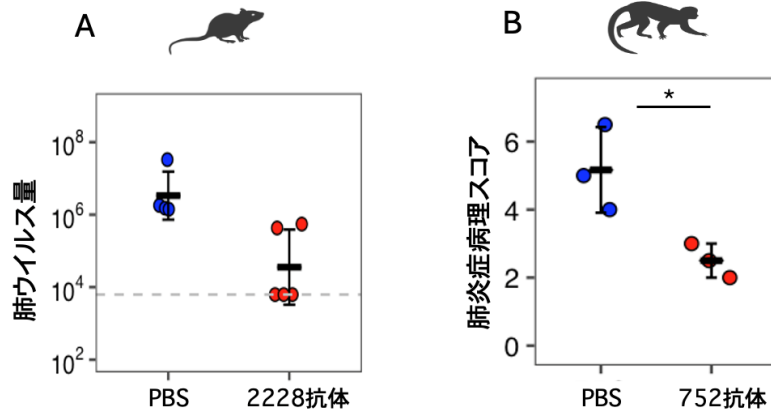


図3 動物モデルでの新型コロナウイルス感染のTMPRSS2抗体による抑制

マウス (A) とカニクイザル (B) を SARS-CoV-2 デルタ株に感染させて、マウスは感染直前に、カニクイザルでは感染直後に、抗体を投与して、肺中ウイルス量 (A)、または肺の炎症病理スコア (B) を解析した。PBS はリン酸緩衝生理食塩水。「*」有意水準 5%での有意差あり。

今後の期待

本抗体の最大の特徴は、ワクチン投与や抗ウイルス抗体と違って、ウイルス変異によらずに使用することができる点です。動物モデルでは、マウスでは感染の前に予防的に抗体を投与し、カニクイザルでは感染後に治療的に投与し、両者で感染が抑制されたため、予防的投与と治療的投与が有効である可能性が示されました。今後、実際に予防薬あるいは治療薬としての投与で感染の抑制ができるかを確認していく予定です。抗体はすでにヒト化抗体^[14]にしており、前臨床の開発ステージであり、実際に感染を伴う患者に臨床応用できる段階へ展開していきたいと考えています。本抗体は今後、新たに現れる可能性のある新型コロナウイルス変異株に対しても感染阻害できる治療薬としての開発が期待されます。

論文情報

<タイトル>

Monoclonal antibodies against human TMPRSS2 prevent infection by any SARS-CoV-2 variant

<著者名>

Michishige Harada; Takehisa Matsumoto; Mizuki Yamamoto; Jin Goda; Akiko Idei; Kenichi Ohtaki; Natsuki Kojima; Natsumi Yoneda; Kosuke Miyauchi; Kazushige Katsura; Mariko Ikeda; Kazuharu Hanada; Yoshiko Ishizuka-Katsura; Toshiaki Hosaka; Tamao Hisano; Toshie Kaizuka; Takako Yamamoto; Masashi Matsuda; Manabu Nakayama; Akiko Sugimoto-Ishige; Machie Sakuma; Rina Hashimoto; Kazuo Takayama; Misako Nakayama; Cong Thanh Nguyen; Hirohito Ishigaki; Yasushi Itoh; Yoshinobu Hashizume; Minoru Yoshida; Yasushi Kawaguchi; Makoto Takeda; Haruhiko Koseki; Mikako Shirouzu; Jun-ichiro Inoue and Takashi Saito

<雑誌>

iScience

<DOI>

10.1016/j.isci.2025.113424

<URL>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004225016852?via%3DiHub>

補足説明

[1] 新型コロナウイルス

ヒトに感染するコロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) によって引き起こされる感染症 (COVID-19) として新たに発見された原因ウイルス。2019 年 12 月から原因不明な肺炎の集団発生が報告され、世界的な大流行 (パンデミック、[4]参照) へと発展した。このウイルスは粘膜などの細胞に付着して体内に侵入・増殖し、変異を繰り返しながらヒトからヒトへと広がっている。

[2] TMPRSS2

ヒトの体内にあるセリンプロテアーゼ酵素の一種で、主に肺や気道の細胞の表面に存在する。この酵素活性は、スパイク (S) タンパクを介して ACE2 ([7]参照) に結合した新型コロナウイルスがヒトの細胞に侵入するのを助ける働きをしている。そのため、COVID-19 の研究や治療法の開発で重要な役割を持っていると考えられていた。生理的機能はよくわかっていない。

[3] モノクローナル抗体 (mAb)

特定の抗原で刺激された B 細胞は抗体産生細胞へと分化して、抗原の多様なエピートープ (ウイルスペプチド) に反応する種々の抗体を産生する。個々の抗体産生細胞は単一のエピートープに対する特異的な抗体を産生し、これをモノクローナル抗体と呼ぶ。mAb は monoclonal antibody の略。

[4] パンデミック

感染症が国境を超えて、世界的規模の流行の状態を示し、病気が国から国に広がるのをもはや制御できない段階に達したことを指す。ほとんどの人々に免疫がない病原体が世界中に広がる状態であり、COVID-19 がその例として挙げられる。

[5] 変異株

ウイルスが複製を繰り返す過程で起こる遺伝情報の複製ミスで、遺伝子の一部に変化が生じる。小さな変異が積み重なり、感染症状に影響が生じることで、変異株として識別される。新型コロナウイルスでは、ヒト細胞への吸着に重要な S タンパクの変異が、感染性や免疫回避に直接影響することが判明している。発生当初の武漢株から、アルファ α 、ベータ β 、ガンマ γ 、デルタ δ 、オミクロン \omicron 株などに変異を起こしている。

[6] mRNA ワクチン

ウイルスがタンパク質をつくる基になる遺伝情報 (設計図) の一部であるメッセンジ

ャーRNA (mRNA) を使って、体にウイルスの一部を自前でつくらせ、免疫を準備させる次世代型のワクチン。新型コロナウイルスは、mRNA ワクチンが初めて広くヒトに使われた例となった。

[7] ACE2

アンジオテンシン変換酵素 2 のことで、心臓・腎臓・消化管・血管などのさまざまな臓器の細胞表面にあり、血圧・炎症・創傷治癒の調節に重要なタンパク質。SARS-CoV-2 の感染の第一段階として、ウイルス S タンパクがヒト ACE2 に結合する必要がある、ウイルスが細胞に侵入するための「入口」である。ACE2 は angiotensin-converting enzyme 2 の略。

[8] ナファモスタット

セリンプロテアーゼ（活性中心にセリン残基を持つタンパク質分解酵素）の酵素性に対して高い阻害活性を持つ低分子化合物。もともとは急性膵炎などの治療薬として開発され臨床使用されてきており、TMPRSS2 に対する特異性が高いと考えられている。新型コロナウイルス感染阻害に対して細胞レベルでは有効だが、臨床での有効性は明確ではない。

[9] ハイブリドーマ

モノクローナル抗体を産生するために、抗体産生細胞と骨髄腫がん細胞（ミエローマ細胞）を融合して作り出した融合細胞のこと。

[10] オルガノイド

幹細胞を三次元的に培養してつくる、臓器の構造や機能を模倣した組織のことで、本研究では培養で構築されたヒト肺のミニ組織を用いた。「ミニ臓器」のように実際の臓器に近い性質を持つことから、再生医療や疾患研究など、さまざまな分野で応用されつつある。

[11] エピトープ部位

抗体が抗原と結合する際に認識する抗原上の特定のアミノ酸部位を指す。抗体の種類によって認識される構造や形状が異なり、直線的な一次配列の場合もあれば、数個の離れた短いアミノ酸配列の集まりの場合もある。

[12] クライオ電子顕微鏡

生体分子（タンパク質、ウイルス、複合体など）を凍らせたまま高精度で観察できる電子顕微鏡の技術であり、近年、構造生物学に革命をもたらした。抗体と抗原の複合体の結合部位の可視化も可能。

[13] ノックインマウス

特定の遺伝子をあらかじめ狙った場所に入れたマウスのこと。マウスの DNA（遺伝子）に、ヒトの遺伝子などを、狙った場所に正確に挿入（knock-in）する。これにより、マウスがその挿入遺伝子を使って、タンパク質をつくるようになる。

[14] ヒト化抗体

マウスなどでつくった抗体をヒトに応用するために、ヒトの抗体配列に限りなく近づけるように変化させたもの。実際には、抗体の超可変領域のみは元のままでその他の

領域を全てヒトの配列に変更したもの。ヒトに投与しても抗原性が極めて低くなる。

共同研究グループ

理化学研究所

生命医科学研究センター

創薬抗体基盤ユニット（研究当時）

ユニットリーダー（研究当時） 齊藤 隆 （サイトウ・タカシ）

（現 免疫器官形成研究チーム 客員主管研究員）

研究員（研究当時） 原田通成 （ハラダ・ミチシゲ）

（現 創薬タンパク質解析基盤ユニット 技師）

テクニカルスタッフⅡ（研究当時） 米田奈津美（ヨネダ・ナツミ）

（現 創薬タンパク質解析基盤ユニット テクニカルスタッフⅡ）

人材派遣研究員（研究当時） 大滝賢一 （オオタキ・ケンイチ）

（現 滋賀医科大学病理学講座 特任助手）

人材派遣研究員（研究当時） 小島菜月 （コジマ・ナツキ）

（現 創薬タンパク質解析基盤ユニット 人材派遣職員）

創薬タンパク質解析基盤ユニット

ユニットリーダー

白水美香子（シロウズ・ミカコ）

研究員

松本武久（マツモト・タケヒサ）

技師（研究当時）

池田真理子（イケダ・マリコ）

テクニカルスタッフⅠ

花田和晴（ハナダ・カズハル）

技師

保坂俊彰（ホサカ・トシアキ）

専任研究員（研究当時）

桂 一茂（カツラ・カズシゲ）

（現 上級テクニカルスタッフ）

タンパク質機能・構造研究チーム

専任研究員

久野玉雄（ヒサノ・タマオ）

テクニカルスタッフⅠ

石塚（桂）芳子

（イシヅカ（カツラ）・ヨシコ）

免疫器官形成研究チーム

チームディレクター

古関明彦（コセキ・ハルヒコ）

上級技師

松田正史（マツダ・マサシ）

専門技術員

山本貴子（ヤマモト・タカコ）

感染免疫研究チーム

チームディレクター

宮内浩典（ミヤウチ・コウスケ）

テクニカルスタッフⅠ

杉本（石毛）晶子

（スギモト（イシゲ）・アキコ）

テクニカルスタッフⅠ

佐久間待恵（サクマ・マチエ）

環境資源科学研究センター

創薬シーズ開拓基盤ユニット

ユニットリーダー

吉田 稔（ヨシダ・ミノル）

副ユニットリーダー

出井晶子（イデイ・アキコ）

テクニカルスタッフⅡ

貝塚利恵（カイヅカ・トシエ）

最先端研究プラットフォーム連携（TRIP）事業本部

創薬・医療技術基盤プログラム

研究嘱託

橋爪良信 (ハシヅメ・ヨシノブ)

かずさ DNA 研究所先端研究開発部 オミックス医科学研究室

特任研究員

中山 学 (ナカヤマ・マナブ)

東京大学

医科学研究所

特任研究員 (研究当時)

井上純一郎 (イノウエ・ジュンイチロウ)

(現 同大学 新世代感染症センター 特任教授)

感染・免疫部門 ウイルス病態制御分野

教授

川口 寧 (カワグチ・ヤスシ)

アジア感染症研究拠点

特任准教授 (研究当時)

合田 仁 (ゴウダ・ジン)

特任講師 (研究当時)

山本瑞生 (ヤマモト・ミズキ)

大学院医学系研究科 微生物学教室

教授

竹田 誠 (タケダ・マコト)

滋賀医科大学 病理学講座 疾患制御病態学部門

教授

伊藤 靖 (イトウ・ヤスシ)

准教授

石垣宏仁 (イシガキ・ヒロヒト)

助教 (研究当時)

仲山美沙子 (ナカヤマ・ミサコ)

特任助教 (研究当時)

グエン・タン・コン

(Nguyen Thanh Cong)

(現 近畿大学 医学部微生物学講座 助教)

京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門

講師 (研究当時)

高山和雄 (タカヤマ・カズオ)

特定研究員 (研究当時)

橋本里菜 (ハシモト・リナ)

研究支援

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「霊長類モデルを用いた新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン及び治療薬開発を加速する支援体制の構築 (研究代表者: 伊藤靖、JP20fk0108410)」、同新興・再興感染症研究基盤創生事業「中国拠点を基軸とした新興・再興および輸入感染症制御に向けた基盤研究 (研究代表者: 川口寧、JP20wm0125002)」、日本呼吸器財団 (齊藤隆)、理化学研究所寄附金 (齊藤隆) による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター

創薬抗体基盤ユニット (研究当時)

ユニットリーダー（研究当時） 齊藤 隆 （サイトウ・タカシ）

（現 免疫器官形成研究チーム 客員主管研究員）

研究員（研究当時） 原田通成 （ハラダ・ミチシゲ）

（現 創薬タンパク質解析基盤ユニット 技師）

創薬タンパク質解析基盤ユニット

研究員 松本武久 （マツモト・タケヒサ）

<https://www.riken.jp/research/labs/ims/>

東京大学 医科学研究所

特任研究員（研究当時） 井上純一郎（イノウエ・ジュンイチロウ）

（現 同大学 新世代感染症センター 特任教授）

滋賀医科大学 病理学講座

教授 伊藤 靖 （イトウ・ヤスシ）

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当

<https://www.riken.jp/>

東京大学医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室（広報）

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/>

滋賀医科大学 総務企画課 広報係

<https://www.shiga-med.ac.jp/>
