

**研究助成 2021 – 感染症領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学
<b>氏 名</b>	樋口 雄亮
<b>研 究 テーマ</b>	COVID-19 に対する高親和性改変 ACE2 分泌 MSC を用いた細胞療法の開発

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
 (図表、写真などの貼付を含む)

**[研究目的]**

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は種々の変異株の出現により感染力上昇とワクチンや治療薬に対する耐性株出現が問題となっている。抗体製剤は単剤での使用では早期の耐性株出現が確認されており、カクテル製剤においても耐性株の出現がすでに報告されている。我々は新型コロナウイルスの感染受容体である ACE2 の新型コロナウイルスのスパイクに対する親和性を 100 倍に高め逃避変異が出現しない中和蛋白製剤を開発した。しかし、バイオ医薬品の開発には年単位の時間がかかり、今回のような新興ウイルス感染症に迅速に対応するのが難しい問題点がある。

そこで今回我々は開発のスピードを上げるために高親和性改変 ACE2 製剤を細胞に分泌させ、細胞治療の形で応用する技術の確立に取り組む。

**[研究手法]**

我々が指向性進化法を用いて開発した新型コロナウイルススパイクタンパクに対する親和性が上昇した改変 ACE2 タンパク製剤に対しての生体内での安全と、最近の変異株も含め高い有効性を維持していることを検討する。

次に、改変既に移植片対宿主病 (GVHD) で臨床使用されている間葉系幹細胞 (MSC) に改変 ACE2 の遺伝子導入を行い、MSC からの分泌効率を最大限にするように最適化を検討する。最終的には分泌細胞製剤とした際に動物実験において有効な治療効果が得られるか検討する。

**[研究成果(1 年目)]**

指向性進化法から得られたスパイクタンパクに対して高親和性改変 ACE2 を変異による抗原性の評価と酵素活性を失活させることでより安全性を高めた高親和性改変 ACE2 (3N39v4) とした。この ACE2 タンパク製剤はモノクローナル抗体である Bebtelovimab に対しても逃避性を持つ最近の変異株 (BQ. 1 や XBB) も含め、現時点で報告されている全ての変異株で高い有効性を維持していることが確認できた。

細胞分泌の最適化に関しては ACE2 アミノ酸長とコドン最適化を行うことで分泌量の上昇を確認できた。そこで間葉系幹細胞に導入したところ ACE2 は分泌されていることが確認することができた。

今後の検討課題としては、ACE2 の分泌は確認できたものの分泌量としては低かった。その原因として、①間葉系幹細胞への遺伝子導入効率が低いこと、②細胞種により最適化条件が異なること、が可能性として考えられた。今後は導入効率の上昇に加え、再度間葉系幹細胞を用いて最適か条件の検討を行い、治療効果を示す分泌量にまで分泌効率を上昇させることが重要であると考えられた。また、実際に新型コロナウイルス感染させた In vitro, In Vivo モデルを用いて治療効果の検討が必要であると考えられた。

## 研究助成 2021 – 感染症領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学
氏	名	樋口 雄亮

## 1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。  
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1

Emiko Urano<sup>1\*</sup>, Yumi Itoh<sup>2\*</sup>, Tatsuya Suzuki<sup>2\*</sup>, Takanori Sasaki<sup>3\*</sup>, Jun-ichi Kishikawa<sup>4\*</sup>, Kanako Akamatsu<sup>5\*</sup>, Yusuke Higuchi<sup>6\*</sup>, Yusuke Sakai<sup>7\*</sup>, Tomotaka Okamura<sup>1</sup>, Shuya Mitoma<sup>8</sup>, Fuminori Sugihara<sup>9</sup>, Akira Takada<sup>3</sup>, Mari Kimura<sup>3</sup>, Mika Hirose<sup>4</sup>, Tadahiro Sasaki<sup>10</sup>, Ritsuko Koketsu<sup>10</sup>, Shunya Tsuji<sup>11</sup>, Shota Yanagida<sup>12</sup>, Tatsuo Shioda<sup>10, 13</sup>, Eiji Hara<sup>11, 13</sup>, Satoaki Matoba<sup>6</sup>, Yoshiharu Matsuura<sup>13</sup>, Yasunari Kanda<sup>12</sup>, Hisashi Arase<sup>13, 14, 15</sup>, Masato Okada<sup>5, 13, 15, 16</sup>, Junichi Takagi<sup>13, 17</sup>, Takayuki Kato<sup>4, 13, 15</sup>, †Atsushi Hoshino<sup>6 †</sup>, Yasuhiro Yasutomi<sup>1, 18 †</sup>, Akatsuki Saito<sup>8, 19, 20 †</sup>, Toru Okamoto<sup>2, 13 †</sup>.

An engineered ACE2 decoy broadly neutralizes Omicron subvariants and shows therapeutic effect in SARS-CoV-2-infected cynomolgus macaques, bioRxiv, 2022, 査読無

2

3

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		