

1 2 単クローン抗体治療薬について

SARS-CoV-2 ウイルスが細胞に侵入する際にはスパイクタンパク(S タンパク)を細胞表面の受容体(例えば ACE2)と結合させますが、この段階を阻害する治療薬として S タンパクに対する単クローン抗体(mAb)があります。実際、COVID-19 にかかった人の回復期血清には抗体が含まれており、これを産生するリンパ球(B細胞)を集めてくればその遺伝子情報からいくつかの mAb を作ることができます。あるいは、マウスを S タンパク抗原で免疫し、ハイブリドーマを作製し、得られた抗体をヒト化する従来の方法や、mRNA ライブラリーをスクリーニングして人工抗体を得る方法などがあります。

米国国立衛生研究所(NIH・NLM)の臨床試験サイト(ClinicalTrials.gov)によれば、mAb の臨床試験は 41 種類行われており(9月18日現在)、S タンパク以外にも特定の分子を標的としたもの(XIIa 因子, CD14, GM-CSF, IL-6 など)があります。S プロテインに対する mAb の臨床試験のフェーズ 3(無作為、偽薬コントロール、二重盲検試験)をおこなっている抗体治療薬は 2 つあります(9月18日現在)。

- 1) 米国国立アレルギー感染症研究所(NIAID)とリジェネロン社(NY, USA)とが共同して開発している 2 つの mAb カクテル療法(REGN-COV-2)で、S タンパクの 2 つの異なった部位に対する mAb を用いるものです²⁾。この臨床試験では、2,000 人の無症状成人(感染が確認された同居家族との濃厚接触をしたもの)が対象で、その投与 1 ヶ月の時点での予防効果と、感染患者の症状予防効果を見ます。また、安全性は 7 ヶ月間経過観察されます。
- 2) イーライ・リリー社(IN, USA)が NIAID と共同開発している LY-CoV555 は、回復期血清から単離された mAb を用いた臨床試験³⁾で、高度看護あるいは介護施設の居住者といった感染ハイリスク者(～2,400 名)に対して投与されます。施設での感染が確認されてから一週間以内に投与者の登録がおこなわれ、8 週にわたる予防効果と、感染患者の症状予防も検討します。

2020 年 9 月 16 日に、イーライ・リリー社から LY-CoV555 のフェーズ 2 の中

間報告⁴⁾が発表されました(BLAZE-1 study)。これは、軽症から中等症の COVID-19 患者を対象に、4 群（プラセーボ、LY-CoV555 を 700mg, 2,800mg, 7,000mg を静脈注射）の比較を行うもので、11 日目のウイルス量は、2,800mg 投与群で基準値より減少した（ただし、ほとんどの患者で 11 日目にはウイルスは消失している）。また、ER 受診と入院率の減少が見られた[投与群 1.7%(5/302), プラセーボ群 6%(9/150)で 72%のリスク減少]。また、いずれの投与量でも耐用性があり、重篤な合併症は生じなかった、とのことです。

人工抗体ライブラリーを用いた S タンパクに対する人工抗体の単離も世界中で研究が進んでいますが、従来のファージディスプレイ法ではレパートリーに限界があり（ $\sim 10^{11}$, 千億個）、有効な抗体が単離できないという欠点がありました。最近では mRNA ディスプレイ法を用いて（ $\sim 10^{13}$, 10 兆個）の抗体を有する人工的な抗体集団から短時間で抗体を単離することが可能になっています。名古屋大学の村上教授らのグループ⁵⁾は、この方法を用いてわずか 4 日間で S タンパクに対して阻害活性のある ($IC_{50}=0.5nM$) 人工抗体(antibody-like protein)を単離しました。

抗体治療は、長くても半年程度の効果を見込む治療薬であり、耐性の問題や費用も年間使用だと 10 万ドル（1,000 万円以上）はかかるとされます。ワクチンやその他の治療薬の開発が進んでいますが、最も臨床的に早期に使用できるようになるのは、エボラの時もそうでしたが、抗体治療薬になるでしょう。

文献

- 1) ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov>
- 2) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452318>
- 3) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497987>
- 4) <http://www.prnewswire.com/news-release/lilly-announces-proof-of-concept-data-for-neutralizing-antibody-ly-cov555-in-the-covid-19-outpatient-setting-301131785.html>
- 5) Kondo T, et al. Antibody-like proteins that capture and neutralize SARS-CoV-2. Sci. Adv. 2020 doi: 10.1126/sciadv.abd3916(2020)