

1 3 可溶性 ACE2 による SARS-CoV-2 の治療

SARS-CoV-2 の S タンパク質の構造解析が進み、その単クローン抗体(mAb)による治療の可能性について前回述べましたが、ACE2 は宿主細胞の細胞膜に埋まるようにして存在するタンパクなので、その膜外の部分（可溶性 ACE2, sACE2）も SARS-CoV-2 の S タンパクに結合することで本来の受容体を経由した侵入を防ぐ可能性があります（いわゆる囿、Decoy による治療）。しかし、ACE2 の場合はそれ自身がアンギオテンシン II を変換する作用があるので、血圧を下げてしまう可能性があります、sACE2 を利用した治療はこれまで開発されていませんでした。

イリノイ大学の Procko らのグループ¹⁾は、タンパク質のアミノ酸配列を系統的に変化させてその機能の変化を調べる deep mutagenesis という方法を用いて、sACE2 を S タンパクへの親和性を高めるように変換する実験を行った。その結果、変異していない sACE2 よりも高い親和性を持つ変異体（アスパラギン 90 の糖化モチーフと埋没部位）を得ることができた。解離係数で比較すると、従来の sACE2 が 22nM であったのに対し、変異体 ACE2.v2.4 は 0.6nM であった。すなわち、より少ない濃度で細胞上の ACE2 と SARS-CoV-2 の S タンパク質との結合を阻害することができた。これをさらに改変して(T27Y, L79T, N330Y)、安定して 2 量体をつくる変異 ACE2₂.v2.4 を用いて VeroE6 細胞を用いて中和活性を検討した所、回復期血清の中和抗体と比べても S タンパクとの結合を高い親和性で競合することから、mAb と比較しても良い結果が得られる可能性があると考えられた。加えて、SARS-CoV に対しても同様の親和性を有していた。問題になるアンギオテンシン II の分解活性であるが、通常の ACE2 と比べてかなり低下していることが明らかになった。

文献

- 1) Chan KK, et al. Engineering human ACE2 to optimize binding to the spike protein of SARS coronavirus 2. Science 369, 1261-1265, 2020 doi: 10.1126/science.abc0870