

**総説：新型コロナウイルスの免疫逃避—HIVと比較して見えてくるもの (1)****新型コロナウイルスの中和抗体からの逃避****Escape of SARS-CoV-2 from Neutralizing Antibodies**

桑田 岳夫

Takeo KUWATA

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター

Joint Research Center for Human Retrovirus infection, Kumamoto University

日本エイズ学会誌 24: 1-4, 2022

**1. はじめに**

2019年に出現して世界的なパンデミックとなったSARS-CoV-2は、2年以上も脅威であり続けている。驚くべき速さで開発されたワクチンも、相次ぐ変異株の出現によって効果が減少し、ブースター接種や新たなワクチンの開発が議論されている。中和抗体はSARS-CoV-2の感染防御において中心的な役割を果たしており、本稿ではSARS-CoV-2に対する中和抗体について、HIV-1との比較を通して述べる。

**2. SARS-CoV-2とHIV-1に対する中和抗体の相違点**

SARS-CoV-2に対する中和抗体の標的はウイルス粒子上で三量体を形成するスパイク・タンパク質である。HIV-1の場合も同様の構造のエンベロップ・タンパク質が中和抗体の標的である。同じような標的を持った両ウイルスであるが、感染によって誘導される中和抗体には相違点が多い(表1)。SARS-CoV-2感染では中和抗体の誘導が多く症例でみられるが、HIV-1感染では中和抗体の誘導は稀である。また、SARS-CoV-2感染ではほとんどの中和抗体がReceptor binding domain (RBD)に結合して細胞のレセプターACE2への結合を阻害しており、他のエピトープへの中和抗体の誘導頻度は極端に少ない<sup>1,2)</sup>。また、Somatic hypermutation (SHM)が少なく、抗体の遺伝子として特定のVH遺伝子を使用する割合が高い。これに対し、HIV-1に対する中和抗体、特に多くのHIV-1株に有効なbroadly neutralizing antibody (bnAb)は、エピトープが1カ所に集中しておらず、多くのSHMがあり、通常は抗体の標的とはなりにくい糖鎖がエピトープとして含まれていることも

多い<sup>3,4)</sup>。**3. ウイルスの多様性の中和抗体誘導への影響**

SARS-CoV-2とHIV-1の中和抗体の相違点は、ウイルスの多様性が大きな理由である。熊本のSARS-CoV-2スパイク遺伝子と日本国内のオミクロン株で作成した系統樹では最大1.2%の多様性がみられている(図1)。これに対し、熊本のHIV-1エンベロップ遺伝子の系統樹は縮尺が200分の1であるにもかかわらず系統樹の枝はSARS-CoV-2よりも長く、SARS-CoV-2に比べて桁違いに多様である。また、この系統樹はサブタイプBの株しか含まれていないが、HIV-1には多くのサブタイプがあり、サブタイプ間では通常30%以上ゲノムが異なる<sup>5)</sup>。一人の患者から分離されたエンベロップ遺伝子だけでも最大3.5%の多様性があり、全変異株を含めたSARS-CoV-2よりも一人の患者内のHIV-1のほうが多様であることが分かる。多様性の違いを考慮すると、HIV-1に対する中和抗体誘導は、SARS-CoV-2の変異株やSARS-CoV, MERS-CoVも交差中和する抗体の誘導と同じくらいむずかしいことになる。

言い換えると、HIV-1でも中和抗体は誘導されているのだが、それは型特異的な中和であり、多様なウイルスのごく一部しか中和することができないため「中和活性のない抗体」になってしまっているのである。実際に、HIV-1感染では中和抗体から逃避したウイルス株が出現し、その後逃避ウイルス株に対する中和抗体が上昇することを繰り返している<sup>3,4)</sup>。bnAbのような多くのHIV-1株を中和する抗体は、HIV-1が中和抗体から逃避した後に残された弱点を標的にしており、この弱点に対する抗体の誘導はヒトの抗体レパートリーでは簡単ではない。bnAbが多くのSHMを必要とし、異常に長いcomplementary determining region 3 (CDR 3)を持っているのは、通常とは異なる抗体の構造と長い成熟過程が必要であるからであろう。

SARS-CoV-2はHIV-1と比較すると多様性が低いため、多

著者連絡先：桑田岳夫 (〒860-0811 熊本市中央区本荘2-2-1 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター臨床レトロウイルス学分野)

2022年1月21日受付

くのウイルス株に対応できる中和抗体を誘導する必要がない。また、急性感染なので、中和抗体のプレッシャーに晒されていないウイルスが流行していくことになる。加えて、SARS-CoV-2はヒトで流行してから2年しか経っておらず、ヒトの中和抗体誘導システムに対応できていないため、ヒトの抗体レパートリーで容易に誘導できる抗体が中和抗体となる。寿命の短い抗体産生細胞が増殖する extrafollicular (EF) response によって RBD に対する中和抗体が高頻度で誘導され、ウイルス増殖を早期に抑えることができる<sup>6)</sup>。これに対し、HIV-1は慢性感染ウイルスであり、SHM による抗体の成熟を伴った長命の抗体産生細胞を誘導する germinal center (GC) response が中和抗体誘導に必要である。また、上述したようにウイルスと抗体が相互に影響を与え合って変化していく<sup>3,4)</sup>。中和抗体から逃避したウイルスが新たな宿主へ感染していくことで、よりヒトの中和

抗体誘導システムに適応したウイルスへと進化している。興味深いことに、CDR 3がヒトよりも長いことが知られているウシでは、HIV-1 エンベロープの免疫によって簡単に bnAb が誘導される<sup>7)</sup>。また、抗体の germline 遺伝子の遺伝子多型が中和抗体誘導を決定しているというわれわれの研究も、中和抗体誘導における抗体レパートリーの重要性を示している<sup>8)</sup>。これらは、HIV-1 がヒトの中和抗体誘導システムから逃れるために、エンベロープの構造をヒト用に最適化していることを示している。

#### 4. オミクロン変異株の出現

HIV-1 に比べて中和抗体の誘導が容易な SARS-CoV-2 は、ワクチンによって中和抗体を誘導し、感染を防御することができた。このため、ワクチンの接種が進めばパンデミックが収束するのではないかと期待されていた。しかしながら、変異株の出現が相次ぎ、ワクチン接種者や既感染者への感染、いわゆるブレイクスルー感染が起こっている。われわれの解析でも変異株、特にベータ株がモノクローナル抗体や感染者血漿による中和に抵抗性であった (図2)<sup>2)</sup>。

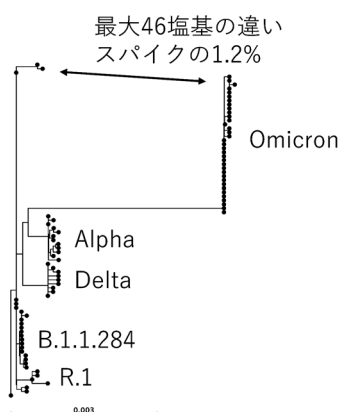
2021年11月に初めて確認されたオミクロン株は、スパイク・タンパク質、特にRBD領域に15カ所も変異があり、これまでの変異株よりも中和抗体に抵抗性である (図3)<sup>9)</sup>。日本で承認されている中和抗体薬のうち、ソトロビマブは有効であるが、ロナプリーブはまったく中和活性がない。中和抗体の標的領域への変異の集中は、オミクロン株が中

表 1 中和抗体の特徴

	SARS-CoV-2	HIV-1
感染による誘導	多い	少ない
中和エピトープ	少ない	多い
SHM*	少ない	多い
ウイルスの多様性	低い	高い
感染様式	急性	慢性

\* SHM ; somatic hypermutation.

熊本のSARS-CoV-2と日本で分離されたオミクロン株のスパイク遺伝子



熊本の19例のHIV-1のエンベロープ遺伝子

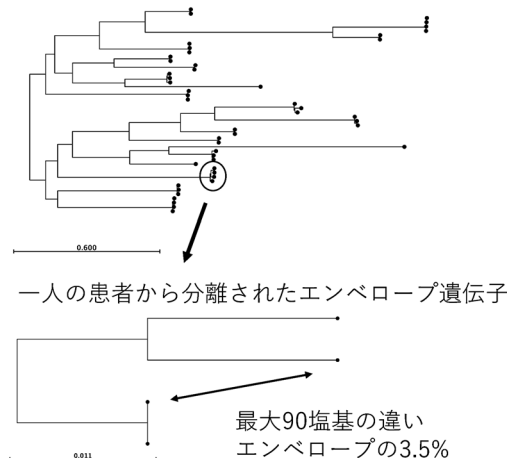


図 1 SARS-CoV-2 と HIV-1 の系統樹

左に12月23日までにGISAIDに報告されている熊本のSARS-CoV-2のスパイク遺伝子の塩基配列(48株)に日本のオミクロン株(35株)を加えた系統樹を示す。スパイク遺伝子は全長の配列が揃っているものだけを使用した。リファレンスはWuhan-Hu-1株。右に熊本で2007年から2016年の間に患者から分離したHIV-1のエンベロープ遺伝子<sup>11)</sup>の系統樹を示す。

和抗体から逃避し、ヒトの中和抗体誘導システムに適応してきていることを示唆している。1日に何十万人もの新規感染が繰り返され、抗体への抵抗性に有利な変異が蓄積されてきたのであろう。また、免疫不全の SARS-CoV-2 感染患者でウイルスの持続感染と急速な進化がみられることから<sup>10)</sup>、HIV-1 感染者の多い南アフリカで HIV-1 と SARS-CoV-2 の重複感染が起こっていることもオミクロン株出現の原因かもしれない。

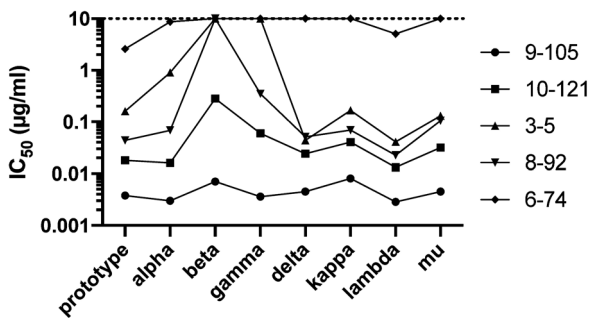


図 2 SARS-CoV-2 感染患者から分離した 5 種類のモノクローナル抗体<sup>2)</sup> の SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性  
変異株のスパイクを持ったシュードウイルスに対する中和活性を 50% inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) で示している。

中和抵抗性を獲得したオミクロン株の流行に対抗するため、ワクチンのブースター接種やオミクロン株用のワクチン開発が行われている。われわれの分離した 9-105 抗体<sup>2)</sup> も含め、少ないながらもオミクロン株を中和する抗体は従来株の感染によって誘導されているが<sup>9)</sup>、ブースターの効果はそれほど高くないかもしれない。一方、オミクロン株のスパイクを使用したワクチンはオミクロン株中和抗体を誘導するかもしれないが、HIV-1 でみられたような型特異的な中和活性が誘導され、他の変異株を中和できないという事態も考えられる。今後、さらに変異株が出現していくことで、従来よりもワクチン開発が難しくなることを危惧している。

### 5. おわりに

オミクロン株の出現によって引き起こされた状況は、HIV-1 感染患者で起こっている中和抗体とウイルスの共進化を想起させる。HIV-1 は中和抗体より一枚上手で、必ず逃避株が出現してきた。パンデミックによって中和抗体への抵抗性を身につけつつある SARS-CoV-2 も、HIV-1 に対する bnAb のような簡単には誘導できない中和抗体が必要になってくるのかもしれない。今後、どのようにウイルスが進化していくのか非常に興味深いところである。

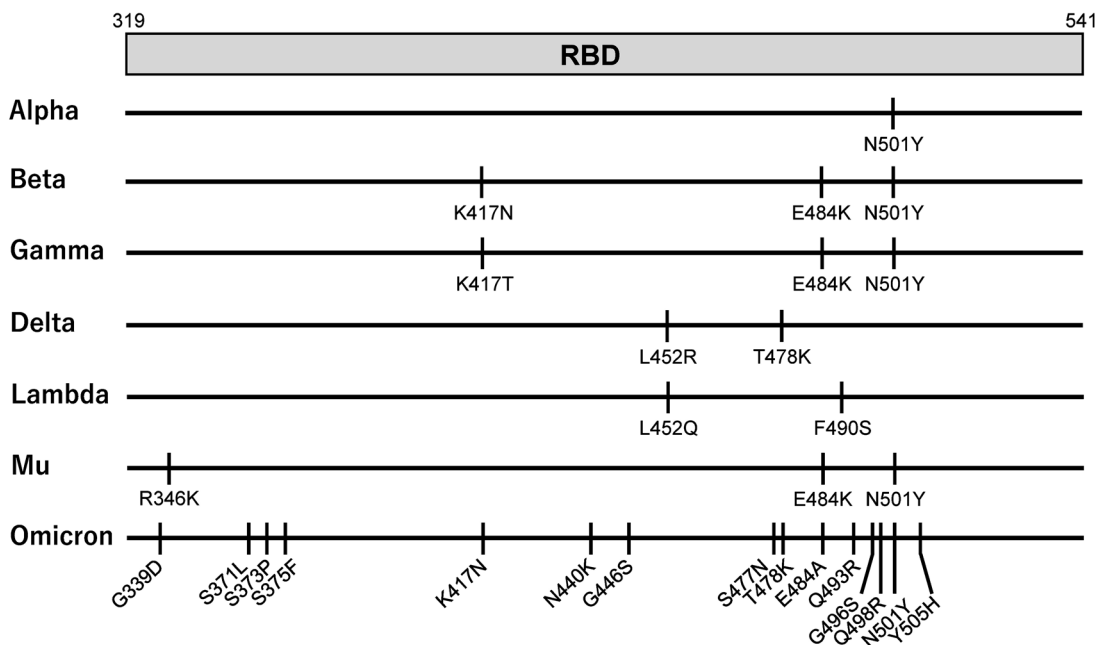


図 3 SARS-CoV-2 変異株のスパイク遺伝子 RBD 領域のアミノ酸変異  
WHO で Variants of concern (VOC), Variants of interest (VOI) として定義されている変異株の代表的なアミノ酸変異を示す。

## 謝辞

本稿執筆のうえで貴重な意見をいただいた松下修三先生に深謝いたします。また、SARS-CoV-2の核酸配列を解析してGISAIDで共有していただいた研究者の方々に感謝します。

**利益相反**：著者は株式会社CUREDが提供する寄附講座に所属する。

## 文 献

- 1) Liu L, Wang P, Nair MS, Yu J, Rapp M, Wang Q, Luo Y, Chan JFW, Sahi V, Figueroa A, Guo XV, Cerutti G, Bimela J, Gorman J, Zhou T, Chen Z, Yuen KY, Kwong PD, Sodroski JG, Yin MT, Sheng Z, Huang Y, Shapiro L, Ho DD : Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature* 584 : 450-456, 2020.
- 2) Kaku Y, Kuwata T, Zahid HM, Hashiguchi T, Noda T, Kuramoto N, Biswas S, Matsumoto K, Shimizu M, Kawanami Y, Shimura K, Onishi C, Muramoto Y, Suzuki T, Sasaki J, Nagasaki Y, Minami R, Motozono C, Toyoda M, Takahashi H, Kishi H, Fujii K, Tatsuke T, Ikeda T, Yosuke M, Ueno T, Koyanagi Y, Iwagoe H, Matsushita S : Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. *Cell Rep* 36 : 109385, 2021.
- 3) Bhiman JN, Anthony C, Doria-Rose NA, Karimanzira O, Schramm CA, Khoza T, Kitchin D, Botha G, Gorman J, Garrett NJ, Karim SSA, Shapiro L, Williamson C, Kwong PD, Mascola JR, Morris L, Moore PL : Viral variants that initiate and drive maturation of V1V2-directed HIV-1 broadly neutralizing antibodies. *Nat Med* 21 : 1332-1336, 2015.
- 4) Gao F, Bonsignori M, Liao HX, Kumar A, Xia SM, Lu X, Cai F, Hwang KK, Song H, Zhou T, Lynch RM, Alam SM, Moody MA, Ferrari G, Berrong M, Kelsoe G, Shaw GM, Hahn BH, Montefiori DC, Kamanga G, Cohen MS, Hraber P, Kwong PD, Korber BT, Mascola JR, Kepler TB, Haynes BF : Cooperation of B cell lineages in induction of HIV-1-broadly neutralizing antibodies. *Cell* 158 : 481-491, 2014.
- 5) Ndung'u T, Weiss RA : On HIV diversity. *AIDS* 26 : 1255-1260, 2012.
- 6) Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, Ley AM, Kyu S, Howell JC, Ozturk T, Lee S, Suryadevara N, Case JB, Bugrovsky R, Chen W, Estrada J, Morrison-Porter A, Derrico A, Anam FA, Sharma M, Wu HM, Le SN, Jenks SA, Tipton CM, Staitieh B, Daiss JL, Ghosn E, Diamond MS, Carnahan RH, Crowe JE, Hu WT, Lee FEH, Sanz I : Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol* 21 : 1506-1516, 2020.
- 7) Sok D, Le KM, Vadnais M, Saye-Francisco KL, Jardine JG, Torres JL, Berndsen ZT, Kong L, Stanfield R, Ruiz J, Ramos A, Liang CH, Chen PL, Criscitiello MF, Mwangi W, Wilson IA, Ward AB, Smider VV, Burton DR : Rapid elicitation of broadly neutralizing antibodies to HIV by immunization in cows. *Nature* 548 : 108-111, 2017.
- 8) Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Sano M, Okazaki M, Yamamoto H, Shimizu M, Matsushita S, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch VM, Miura T, Akari H, Matano T : A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germ line immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *J Virol* 95 : e02455-20, 2021.
- 9) Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, Bolland W, Porrot F, Staropoli I, Lemoine F, Péré H, Veyer D, Puech J, Rodary J, Baele G, Wawina T, Martí-carreras J, Cuypers L, Aymeric S, Prazuck T, Rey F, Simon-lorier E, Bruel T, Mouquet H, André E, Schwartz O : Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>, 2021
- 10) Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, Barbian K, Judson SD, Fischer ER, Martens C, Bowden TA, de Wit E, Riedo FX, Munster VJ : Case study : prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. *Cell* 183 : 1901-1912.e9, 2020.
- 11) Thida W, Kuwata T, Maeda Y, Yamashiro T, Tran GV, Nguyen KV, Takiguchi M, Gatanaga H, Tanaka K, Matsushita S : The role of conventional antibodies targeting the CD4 binding site and CD4-induced epitopes in the control of HIV-1 CRF01\_AE viruses. *Biochem Biophys Res Commun* 508 : 46-51, 2019.