2021 年 11 月 16 日

VHH 抗体治疗新冠感染（以黄金仓鼠为模型的实验）获得成功
经鼻给药法给予 VHH 抗体，在临床应用中迈进一大步

学校法人北里研究所
花王株式会社
大学共同利用机关法人自然科学研究机构　生理学研究所
爱普思隆分子进化工程株式会社
庆应义塾大学医学部

学校法人北里研究所（即北里大学的设置法人，理事长：小林弘祐，下称“北里大学”）、爱普思隆分子进化工程株式会社（社长：根本直人，下称“EME”）、花王株式会社（社长：长谷部佳宏，下称“花王”）组成的研究团队，于 2020 年 5 月成功发现了对新型冠状病毒（SARS-CoV-2）具有感染抑制力（中和作用）的 VHH 抗体※1。

此次，在上述研究团队的基础上庆应义塾大学医学部坂口光洋纪念讲座（类器官医学）、内科学教室（呼吸系统）与生理学研究所一起参加的研究团队，通过对黄金仓鼠用经鼻给药方式给予 VHH 抗体后，发现该抗体能够抑制肺部的病毒增殖。同时在用被称之为微器官的人类肺泡类器官所进行的实验中，也确认了这一效果。并且，运用低温电子显微镜※3 进行分析后，还明确了新型冠状病毒的突起蛋白与 VHH 抗体的结合方式。

上述结果，不仅揭示了 2020 年 5 月发现的 VHH 抗体用于新型冠状病毒感染症治疗药的可能性，还提示了使用经鼻给药这一新给药方式进行治疗的可能性，有助于增加选择治疗方法的扩展。该研究成果已在美国科学杂志“PLOS Pathogens”上公开。

本研究成果要点

- 在以黄金仓鼠为模型的实验中，经鼻给予此前发现的 VHH 抗体后，肺部的新型冠状病毒的增殖得到了抑制。
- VHH 抗体作为新型冠状病毒感染症的治疗药物是可预期的。
- 经鼻给药这一新的给药方式，为扩展治疗方式的选择提供了更多可能性。

背景

尽管重症入院病例不断减少，但仅仅通过疫苗接种依然很难完全攻克新型冠状病毒感染症。为了能确保人们安全健康的生活，除了作为预防药物的疫苗以外，也必须开发特别针对新型冠状病毒感染的治疗药物。

继北里大学、EME、花王三方合作于 2020 年 5 月成功发现了能够抑制新型冠状病毒的 VHH 抗体之后，生理研究所会同北里大学、以及与花王共同开展研究的庆应义塾大学医学部，为了探明此前发现的 VHH 抗体的作用机制、为验证其作为新冠感染症治疗药物的可能性，进行进一步研究。

内容

本研究团队以感染新型冠状病毒（KUH003: Accession number LC630936）的黄金仓鼠为对象，分 4 个单独组群进行经鼻给予 VHH 抗体的试验，并对组群 1（VHH 抗体非给与群，仅给予 2 次安慰剂）、组群 2（VHH 抗体给予群，在感染前给药 1 次）、组群 3（VHH 抗体给予群，感染 1 天后给药 1 次）、组群 4（VHH 抗体给予群，感染 1 天后和感染 2 天后分别给药 1 次）的黄金仓鼠的体重变化和肺部病毒量进行比较。（图 1）。

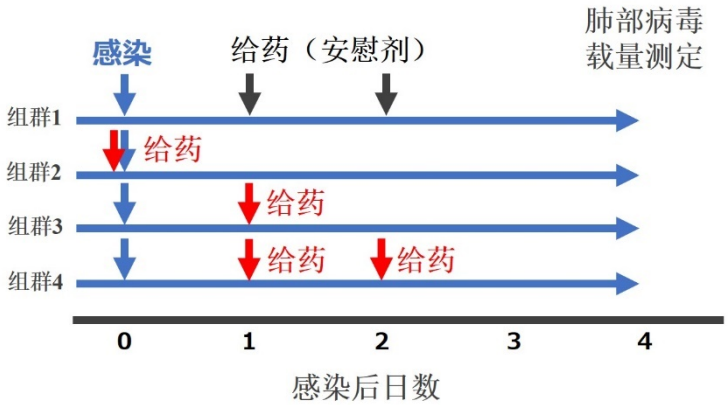

图1　实验概要

实验结果显示，只有未被给予 VHH 抗体的组群 1 的体重下降（图 2A）。由于感染新冠病毒的黄金仓鼠会出现体重减轻的症状，故可确定在 VHH 抗体给药的组群 2、3、4，可缓解感染后体重减轻这一症状。此外，通过测量肺部病毒量，我们发现与未给予 VHH 抗体的组群 1 相比，给予 VHH 抗体的组群 2、3、4 主群的黄金仓鼠肺部的病毒载量都有所减少（图 2B）。这一结果证实了 VHH 抗体能够抑制新型冠状病毒的增殖，且正是其对病毒增殖的抑制效果，使感染后的黄金仓鼠的体重减轻得到了控制。

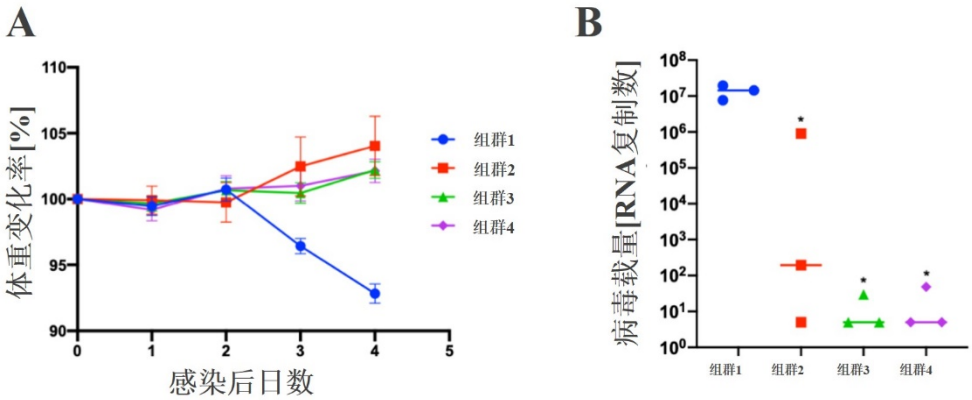

图2　实验结果

今后的推进

这一研究成果揭示了共同研究发现的 VHH 抗体作为新型冠状病毒感染症的治疗药物是可行的。而此次所采用的经鼻给药的新给药方式，能够使药物直达病毒初期增殖的鼻咽头、口腔部，以及肺部，以提高治疗效率。而在感染前经鼻给予 VHH 抗体也被证实能够缓解症状、抑制病毒增殖，可见 VHH 抗体不仅可以作为治疗药物，作为预防药物的使用前景也可预期。

研究团队将继续探讨如何优化 VHH 抗体的性能和以低成本进行大量生产，我们将为攻克新型冠状病毒感染症，不断推进研究。

用词说明

※1. VHH（Variable domain of Heavy chain of Heavy chain antibody）抗体：驼科动物重链抗体的可变区。体积是一般抗体的 1/10，近年来以其高稳定性和可能利用微生物而降低产出成本受到关注。

※2. 经鼻给药：一种给药方法。是药剂以鼻内喷雾形式经鼻粘膜吸收的方法。其最大优点是给药简单。

※3. 普通的透射电子显微镜是在真空环境中观察干燥后的样本。而低温电子显微镜则是将水溶液中的样本经瞬间冷冻后进行观察，因此能够观察到含有水分子的自然的形态。

该研究是在国立研究开发法人日本医疗研究开发机构（AMED）针对新发、再发感染症的创新医药品等的开发推进研究事业——“针对新型冠状病毒感染症（COVID-19）的多价 VHH 抗体药的开发”的支持下进行的。

论文原著

该研究成果于今年 10 月 14 日在美国科学杂志“PLOS Pathogens”网络版发表。

英语标题：

Nasal delivery of single-domain antibody improves symptoms of SARS-CoV-2 infection in an animal model

标题日译：

動物モデルにおいて、VHH 抗体の経鼻投与は SARS-CoV-2 感染による症状を緩和する

作者：

Kei Haga[1], Reiko Takai-Todaka[1], Yuta Matsumura[2], Chihong Song[3,4], Tomomi Takano[5], Takuto Tojo[6], Atsushi Nagami[2], Yuki Ishida[2], Hidekazu Masaki[7], Masayuki Tsuchiya[7], Toshiki Ebisudani[8,9], Shinya Sugimoto[8], Toshiro Sato[8], Hiroyuki Yasuda[9], Koichi Fukunaga[9], Akihito Sawada[1], Naoto Nemoto[7], Kazuyoshi Murata[3,4], Takuya Morimoto[2], and Kazuhiko Katayama[1]

作者名（日语）：

芳賀 慧[1]、戸高（高井） 玲子[1]、松村 佑太[2]、宋 致宏[3,4]、高野 友美[5]、東條 卓人[6]、長見 篤[2]、石田 悠記[2]、正木 秀和[7]、土屋 政幸[7]、胡谷 俊樹[8,9]、杉本 真也[8]、佐藤 俊朗[8]、安田 浩之[9]、福永 興壱[9]、澤田 成史[1]、根本 直人[7]、村田 和義[3,4]、森本 拓也[2]、片山 和彦[1]

※ 有下划线标示的为执笔作者

所属：

[1] 北里大学大村智纪念研究所病毒感染控制学、[2] 花王株式会社安全性科学研究所、[3] 生命创成探求中心、[4] 生理学研究所、[5] 北里大学兽医学部兽医学科、[6] 花王株式会社生物科学研究所、[7] 爱普思隆分子进化工程株式会社、[8] 庆应义塾大学医学部坂口光洋纪念讲座（类器官医学）、[9] 庆应义塾大学医学部内科学教室（呼吸系统）

DOI： https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009542

（完）