

cMylc 細胞を用いた抗体依存性感染増強反応に関する研究成果が、
「Scientific Reports」に掲載されました。

マイキャン・テクノロジーズ株式会社（本社：京都府京都市、代表取締役：宮崎和雄）は、iPS 細胞から作製した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）研究用不死化ミエロイド系細胞【cMylc(coronavirus optimized Myeloid lineage cell: シー・ミルク)細胞】を使用した共同研究を国立大学法人大阪大学・微生物病研究所と実施しております。今回、cMylc 細胞と抗 SARS-CoV-2 治療用抗体および mRNA ワクチン接種後の血清を用いた抗体依存的感染増強 (Antibody-dependent enhancement of infection: ADE) 反応に関する研究が、英国オンライン科学誌「Scientific Reports」に日本時間 2022 年 9 月 17 日に公表されましたのでご報告いたします。

<概要>

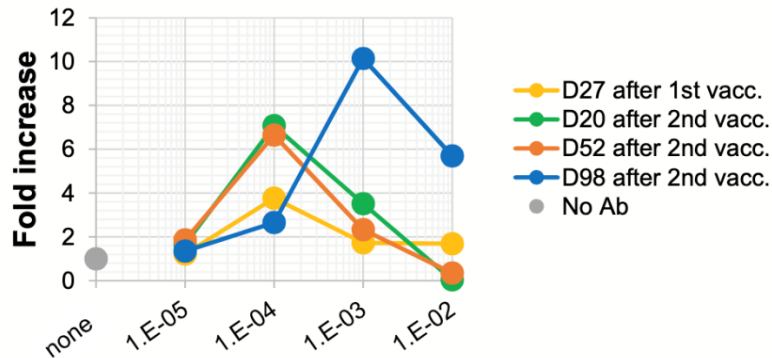
マイキャン・テクノロジーズ株式会社は、SARS-CoV-2 研究用不死化ミエロイド系細胞（cMylc 細胞）をヒト iPS 細胞から作製し、cMylc 細胞を用いた共同研究を国立大学法人大阪大学・微生物病研究所と実施しています。昨年には、cMylc 細胞と新型コロナウイルス感染症重症患者の回復後血液検体を使用した ADE 及び炎症性サイトカイン産生についての研究成果を同誌（Sci Rep. 2021 Dec 9;11(1):23713. doi: 10.1038/s41598-021-03273-0.）に報告しております。

今回は、cMylc 細胞を使用した抗 SARS-CoV-2 治療用抗体および mRNA ワクチン接種後の血清における ADE 反応に関する研究成果について、同誌に報告しました。

これまで抗 SARS-CoV-2 治療用抗体の予防・治療効果は明らかですが、投与後しばらく経過した後の治療用抗体の生体内への影響についてはほとんど注目されていませんでした。今回の研究から、治療用抗 SARS-CoV-2 中和抗体として認可されているある種の抗体が、狭い範囲の抗体濃度において ADE を引き起こす可能性があることが判明しました。また、mRNA ワクチン接種者の血清は当初は中和活性を示しましたが、一部の血清は時間経過とともに ADE 活性を示すものが認められました。

これらの結果は、治療用抗体やワクチンによる治療・予防効果に加えて、副作用が発現する可能性を示しているものであります。

<参考：論文内容の一部紹介, Fig 3 A より>



cMylc 細胞(論文中では K-ML2(AT) clone35 と表記)と SARS-CoV-2(original strain)とを混ぜた中に、健常ボランティア(論文中では HC2) の血清検体を希釈添加し、ADE 反応を評価した。ワクチン 1 回目接種 27 日後(黄色) からワクチン 2 回目接種 98 日後(青色) まで計 4 回採血し、得られた血清を評価に用いている。なお、上図の横軸は添加した血清濃度(上図の右端の 1.E-2 とは、100 倍に、1.E-3 は 1,000 倍に血清を希釈し評価した点を示す)、縦軸は、Fold increase (ウイルス増加量) であり、血清がない状態(灰色点)でのウイルス増加量を 1 とした比活性で図示してある。

例えば、上図の緑線は 2 回目のワクチン接種 20 日後の血清を評価した結果である。血清検体は、100 倍から 10 万倍に希釈し添加評価を実施。緑線の横軸：血清濃度が濃い 1.E-2 (100 倍希釈) の点では、縦軸 Fold increase が 0 に近づき、血清添加によりウイルスが中和されていることを示している。一方、1.E-4(10,000 倍希釈) では、逆に縦軸が 1 を超えており、むしろ感染増強する可能性を示している。また 2 回目のワクチン接種 98 日目の血清(青色)では、中和活性は認められず、ADE 活性のみが検出された。

<今後>

今回発見した現象は、限られた検体数及び 1, 2 回目のワクチン接種後の評価結果であり、臨床症状との相関が得られるに至っておりません。マイキャン・テクノロジーズ社は、検体での解析をさらに進め、コロナウイルスに対する易感染・重症化の予測キットの開発を実施し、世界の健康に貢献します。

<発表雑誌>

Scientific Reports (英国オンライン科学誌)

Sci Rep **12**, 15612 (2022), <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19993-w>

<論文タイトル>

Reevaluation of antibody-dependent enhancement of infection in anti-SARS-CoV-2 therapeutic antibodies and mRNA-vaccine antisera using FcR- and ACE2-positive cells

<著者>

Jun Shimizu¹, Tadahiro Sasaki², Ritsuko Koketsu², Ryo Morita³, Yuka Yoshimura¹,

Ami Murakami¹, Yua Saito¹, Toshie Kusunoki¹, Yoshihiro Samune², Emi E. Nakayama²,
Kazuo Miyazaki¹ & Tatsuo Shioda²

<研究グループ>

- ¹ マイキャン・テクノロジーズ株式会社
- ² 国立大学法人 大阪大学・微生物病研究所
- ³ 大阪府立十三市民病院

<本研究開発に関する支援>

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)(ウイルス等感染症対策技術開発事業【実証・改良研究支援】JP20he0822004)の支援を受けて行われました。

■ 本件に対するお問合せ

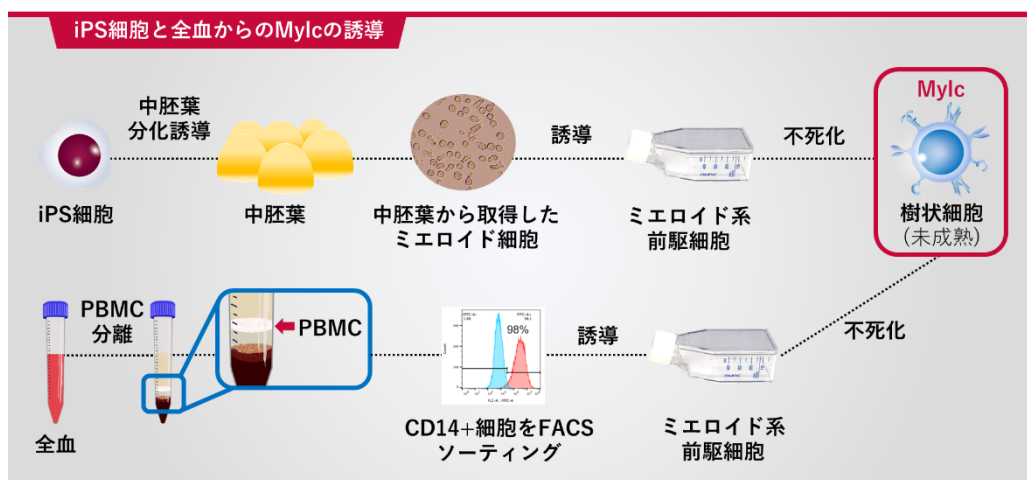
マイキャン・テクノロジーズ株式会社 研究開発部 担当：宮崎
〒615-8245 京都市西京区御陵大原 1-36 京大桂ベンチャープラザ
電話：075-381-3008
Mail: kmiyazaki@micantechnologies.com
URL: <https://www.micantechnologies.com/home-2>

■ 用語説明

※1 Mylc™細胞

当社が、熊本大学などから技術導入を行い、令和元年12月に販売開始した研究用細胞です。iPS細胞やヒト末梢血単核球等から血球系細胞へ分化誘導し、ウイルス感染や免疫疾患など研究に用いるミエロイド系細胞を安定かつ多量に供給することができる細胞です。

(下図の赤枠が Mylc™細胞、種々の iPS 細胞から作製可能です。論文中では3つの Mylc 細胞株 (K-ML, D05, PhF) を使用した。)



※2 ミエロイド系細胞

赤血球などの血液細胞のうち、白血球の顆粒類（好中球、好酸球、好塩基球）や樹状細胞、マクロファージを指す。骨髄系細胞ともいう。

※3 cMylc 細胞

当社が開発した iPS 細胞由来の Mylc 細胞に、新型コロナウイルス研究用に加工（ACE2 及び TMPRSS2 を発現）した細胞です。論文中におきまして、先報の細胞表記を踏襲しているため cMylc 細胞は、K-ML2(AT) 及びクローン体 clone35 と表記しています。なお、本細胞は大学研究用細胞です。別途、営利企業用の cMylc 細胞を用意していますのでお問合せください。

※4 cMylc 細胞を使用した既報について

当社は、国立大学法人大阪大学・微生物病研究所との研究成果を昨年、Scientific Reports 誌で発表しています。詳しくは、「The potential of COVID-19 patients' sera to cause antibody-dependent enhancement of infection and IL-6 production」Sci Rep. 2021 Dec 9;11(1):23713. doi: 10.1038/s41598-021-03273-0.を参照ください。