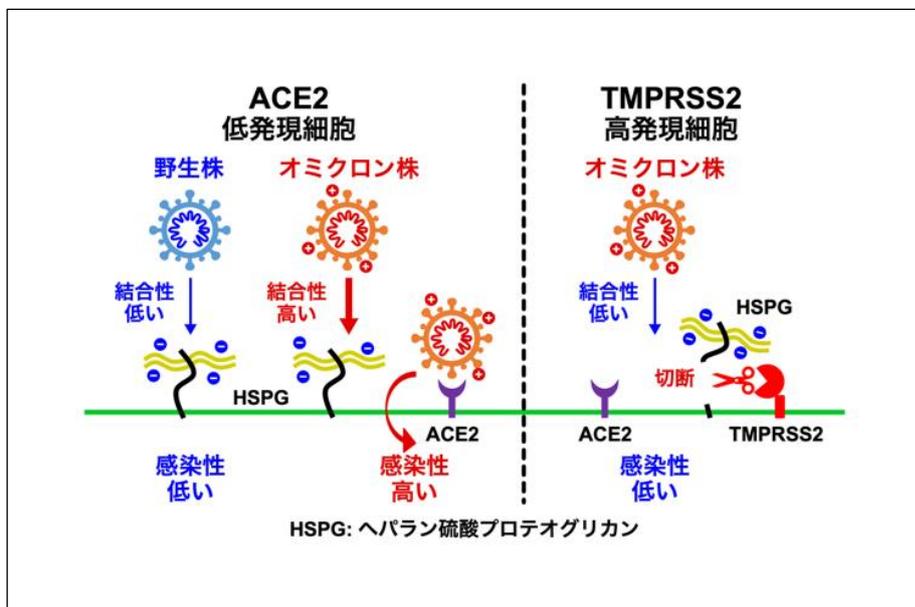


新型コロナウイルスオミクロン株はなぜ感染力が高いのか？ —細胞表面の「ヘパラン硫酸」を足がかりにする新たな感染戦略を解明—

大阪大学微生物病研究所／先端モダリティ・DDS 研究センター

教授 荒瀬 尚



目次

1. 研究成果のポイント
2. 概要
3. 研究の背景
4. 研究の内容
5. 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)
6. 特記事項
7. 参考 URL

1. 研究成果のポイント

- **オミクロン株スパイクタンパク質の新たな感染メカニズムを解明：** 主要な受容体である ACE2 の発現が少ない細胞へも感染できる能力を獲得していることを明らかにしました。
- **感染力強化の鍵は「ヘパラン硫酸(HS)」：** オミクロン株のスパイクタンパク質は、細胞表面のヘパラン硫酸への結合能力を高めることで、感染力を強化していることを発見しました。
- **ウイルスの進化様式を解明：** ヘパラン硫酸への結合部位は、ウイルスの変異に伴い変化しており、オミクロン株がこの結合様式を進化させていることが判明しました。

2. 概要

大阪大学微生物病研究所の樋口周平特任研究員、荒瀬尚教授(大阪大学ワクチン開発拠点 先端モダリティ・DDS 研究センター兼務)らの研究グループは、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のオミクロン株が従来株よりも高い感染力を示す分子メカニズムを解明しました。

本研究チームは、オミクロン株のスパイクタンパク質が、細胞表面に存在する「ヘパラン硫酸(HS)」と強に結合する能力を獲得していることを突き止めました。これにより、ウイルスは本来の受容体である ACE2 の発現が乏しい細胞へも効率的に侵入できるようになっていることが示唆されます。この結合能力の強化は、スパイクタンパク質上に蓄積した複数のアミノ酸変異、特にプラスの電荷を帯びた変異に起因することを明らかにしました。

さらに、オミクロン株の系統内でも亜系統によって HS との結合部位が異なっており、ウイルスがヒト細胞への適応過程で結合様式を進化させていることが示されました。加えて、細胞表面の HS は、宿主のタンパク質分解酵素 TMPRSS2 によって切断され、ウイルスの感染性に影響を与えるという新たな知見も得られました。

これらの成果は、SARS-CoV-2 の進化のメカニズムを深く理解する上で重要であるだけでなく、将来のパンデミックに備えた感染予測や新たな治療戦略の開発に貢献することが期待されます。

本研究は、大阪大学免疫フロンティア研究センター、同大学大学院医学系研究科、京都大学ウイルス・再生医科学研究所、九州大学大学院医学研究院、京都大学 iPS 細胞研究所など、国内の複数の研究機関との共同研究によって行われました。

3. 研究の背景

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の感染は、その表面に存在するスパイクタンパク質が、ヒト細胞の ACE2 受容体に結合することから始まります。そのため、これまでの研究の多くは、このスパイク-ACE2 間の相互作用に焦点を当ててきました。2021 年末に出現したオミクロン株は、スパイクタンパク質に多数の変異を有しており、その結果、既存のワクチンや抗体医薬による中和効果が著しく低下し、感染力が著しく増大しました。しかし、オミクロン株が ACE2 以外の分子とどのように相互作用し、特に ACE2 の発現が少ない細胞へも感染を拡大できるようになったのか、その詳細なメカニズムは未解明のままです。本研究では、この謎を解明するため、CRISPR ゲノム編集技術を用いたスクリーニングや分子間相互作用解析を駆使し、オミクロン株のスパイクタンパク質と結合する新たな宿主因子を探索しました。

4. 研究の内容

本研究チームは、まずオミクロン株のスパイクタンパク質が、主要な受容体である ACE2 を持たない、あるいはほとんど発現していない細胞にも結合する能力を獲得していることを見出しました。この現象の分子基盤を解明するため、CRISPR-Cas9 遺伝子編集技術を用いた網羅的なスクリーニングを実施し、スパイクタンパク質との結合に関わる宿主因子を探索しました。その結果、細胞表面に存在する「ヘパラン硫酸(HS)」の生合成に必須の酵素(SLC35B2, B3GAT3)を欠損させた細胞では、スパイクタンパク質の結合が著しく低下することが判明し、オミクロン株が HS を感染の足場として利用していることが明らかになりました。

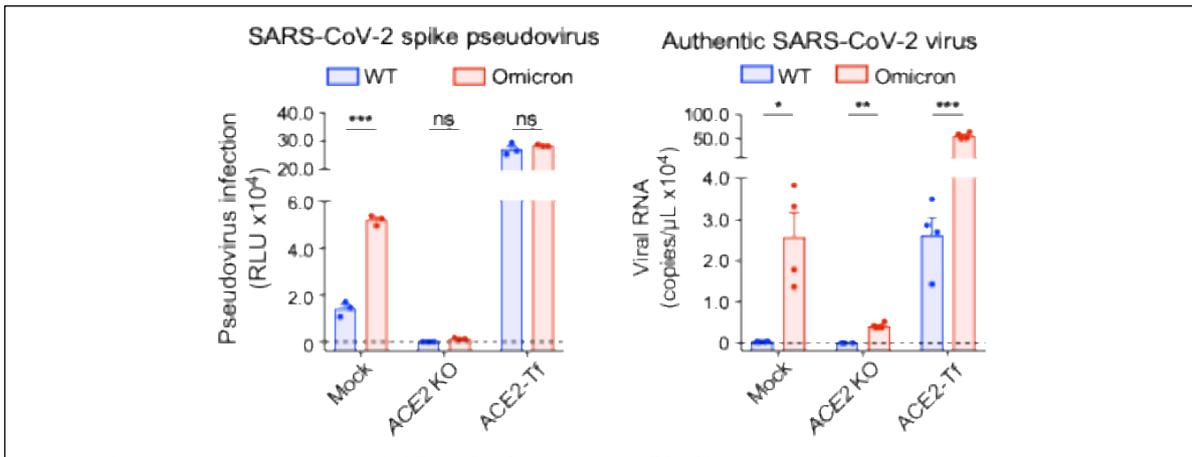


図1 オミクロン株は ACE2 低発現細胞にも高い感染能力を示す

野生株およびオミクロン株のシュードウイルス(左)または実ウイルス(右)を、ACE2 非発現細胞、ACE2 強制発現細胞、および内在的に ACE2 を低レベルで発現する HEK293T 細胞(Mock)に感染させた。ACE2 低発現細胞(Mock)において、オミクロン株は野生株と比較して顕著に高い感染性を示した。

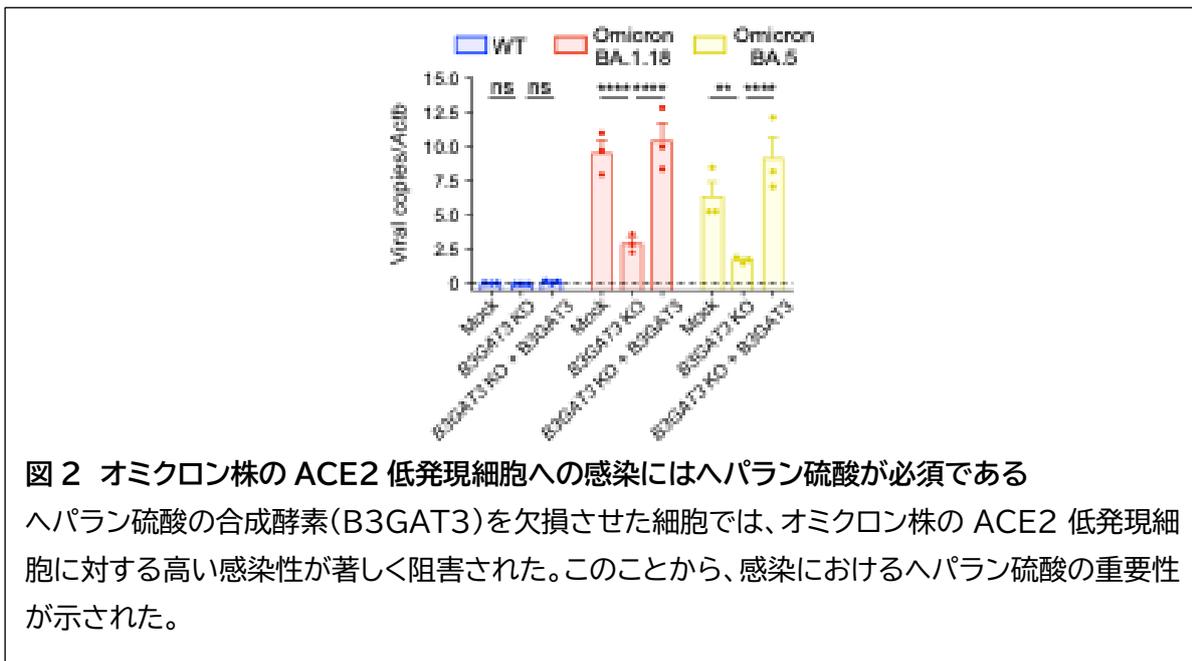


図2 オミクロン株の ACE2 低発現細胞への感染にはヘパラン硫酸が必須である

ヘパラン硫酸の合成酵素(B3GAT3)を欠損させた細胞では、オミクロン株の ACE2 低発現細胞に対する高い感染性が著しく阻害された。このことから、感染におけるヘパラン硫酸の重要性が示された。

次に、この HS への結合能力を獲得した原因となる変異を特定するため、オミクロン株のスパイクタンパク質のアミノ酸変異を一つずつ野生株の配列に戻す「リバージョン解析」を行いました。その結果、E484A、Q493R、Q498R といった複数の変異が HS への結合に重要であることが特定されました。これらの変異は、スパイクタンパク質表面の電荷を正(プラス)に変化させ、負(マイナス)に帯電している HS との静電的な相互作用を増強していました。さらに、構造解析から、ウイルスの進化に伴い、亜系統(BA.2, BA.4/5, XBB.1, BA.2.86 など)ごとに HS との結合様式が変化し、結合部位がシフトしていることも示唆されました。

また、宿主側の因子として、細胞膜上のタンパク質分解酵素 TMPRSS2 が HS を切断し、ウイルスの感染性に影響を与えるという新たな知見も得られました。特に TMPRSS2 が高発現している肺などの細胞では、HS が切断されて減少するため、HS への依存性が高いオミクロン株の感染効率がむしろ低下する可能性が考えられます。最後に、オミクロン株感染者の血液から分離した中和抗体の一部は、ACE2 との結合阻害だけでなく、HS との結合も同時にブロックすることで、高い中和活性を発揮していることが明らかになりました。このことは、将来のワクチンや抗体医薬を開発する上で、HS との相互作用を標的とすることの重要性を示しています。

5. 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究は、SARS-CoV-2 オミクロン株が感染力を増強させた進化のメカニズムを分子レベルで解明したものであり、公衆衛生および医療分野において重要な意義を持ちます。ウイルスが ACE2 受容体だけでなく、多くの細胞に普遍的に存在するヘパラン硫酸(HS)を感染の足場として利用することを明らかにした本成果は、今後出現しうる新たな変異株の感染力や病原性を予測する上で重要な手がかりとなります。この発見に基づき、HS とスパイクタンパク質の結合を阻害する薬剤の開発や、HS への依存性を断ち切る新しい抗体治療戦略の構築など、新たな治療アプローチへの道が開かれます。さらに、オミクロン株が上気道での感染を主とし、重症化しにくいとされる臨床的特徴の一要因を説明する可能性も示唆されました。すなわち、肺深部の細胞では TMPRSS2 の働きによって HS が減少し、ウイルスの感染効率が低下するというメカニズムです。このような組織ごとの感染性の違いの理解は、ウイルスの病原性や伝播様式の解明に不可欠です。将来的には、本研究で得られた知見が、より効果的な次世代ワクチンの設計や、将来のパンデミックに備えるための感染制御政策の高度化に貢献することが期待されます。

6. 特記事項

本研究成果は、米国科学誌「mBio」(オンライン)に 2025 年 6 月 23 日に掲載されました。

タイトル: Evolutionary dynamics of heparan sulfate utilization by SARS-CoV-2

著者名: Shuhei Higuchi, Yafei Liu, Jun Shimizu, Chikako Ono, Yumi Itoh, Wataru Nakai, Hui Jin, Kazuki Kishida, Kazuo Takayama, Toru Okamoto, Yoshiko Murakami, Taroh Kinoshita, Yoshiharu Matsuura, Tatsuo Shioda, Hisashi Arase

DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.01303-25>

本研究は、以下の助成により実施されました：

日本医療研究開発機構 (AMED)、科学研究費補助金 (文部科学省・日本学術振興会)、内閣官房新型コロナウイルス感染症対策本部支援、JST さきがけ、武田科学振興財団、大阪大学・感染症総合教育研究拠点 (CiDER)、京都大学・CiRA およびその他関係機関のご支援を受けました。著者らは、実験支援および技術サポートを提供して下さったすべての関係者に深く感謝申し上げます。

また、AMED SCARDA ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群大阪府シナジーキャンパス (大阪大学ワクチン開発拠点)」(JP223fa627002) の支援も受けました。

7. 参考 URL

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室 (荒瀬研)

大阪大学微生物病研究所 免疫化学分野

<https://immchem.biken.osaka-u.ac.jp/>