

臺大與中研院合作研發出誘餌抗體 可有效阻斷 COVID-19 感染

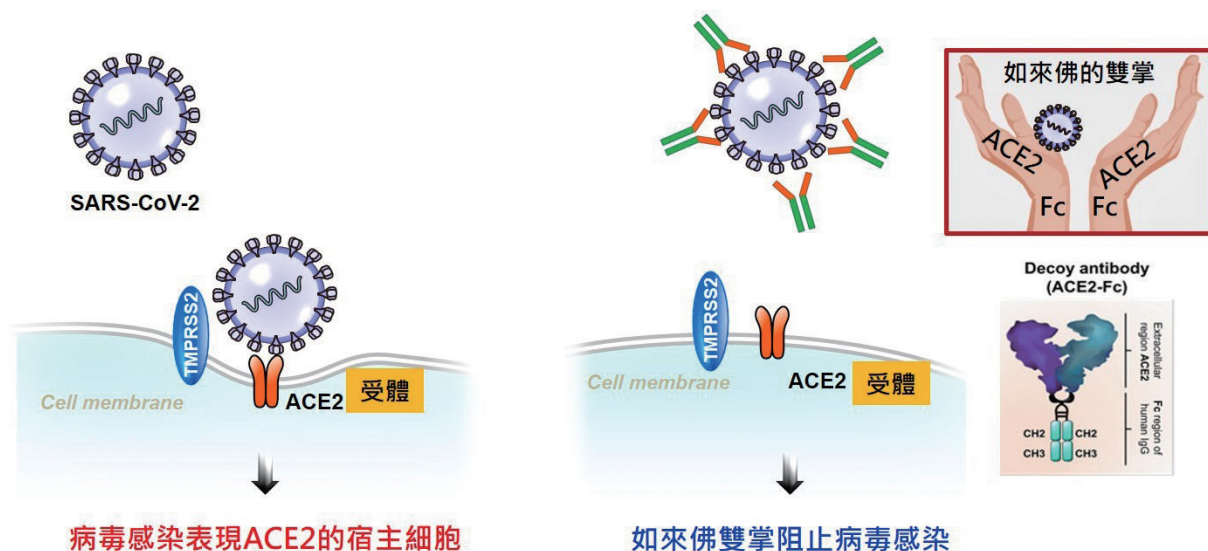
文・圖／黃國彥 張淑媛 楊泮池

2019年底至今，新型冠狀病毒肺炎（COVID-19）疫情持續蔓延，目前仍沒有治療的有效策略。世界各國大藥廠相繼宣稱其所開發的新冠病毒疫苗具有接近95%的保護力，但是根據最新的文獻指出，新型冠狀病毒屬於RNA病毒，容易產生基因突變，平均每一個月會發生2次突變，新型冠狀病毒也從原生型突變至大流行病毒株D614G，最近英國和南非甚至出現傳染力更強的變種病毒。綜觀這些突變株，其所產生的變異都是增加了和宿主細胞表面的蛋白質ACE2受體的親和力。早期開發的疫苗所使用的多半是病毒棘蛋白之原生序列，人體內所產生的抗體是否能提供足夠的保護力，能否廣效的適應病毒株的大量突變，仍需更多的人體試驗和研究數據佐證。

回憶起去年3月，眼看這個病毒即將產生大流行，且無法像2003發生的SARS一樣快速終止疫情。我們決定投入藥物的研發，楊泮池院士和臺大醫學檢驗暨生物技術學系教授張淑媛、中研院生化所研究員凌嘉鴻，以及中研院生醫所博士後研究員黃國彥組成團隊，開發出誘餌抗體ACE2-Fc，研究結果顯示此抗體可阻斷感染並清除感染細胞，還可望進一步預防感染，此研究成果於2020年11月上國際期刊EMBO分子醫學（*EMBO Molecular Medicine*），並取得美國臨時專利。

團隊設計誘餌抗體的概念其實很簡單，雖然病毒突變很快，但是目前為止，病毒感染入侵到宿主細胞的唯一途徑，還是透過病毒棘蛋白結合人體細胞表面的蛋白質

誘餌融合蛋白(誘餌抗體)可以阻斷冠狀病毒感染



Huang KY et al. EMBO Mol Med 2020

臺大與中研院研究團隊開發出誘餌抗體ACE2-Fc，可阻斷病毒感染，並能清除感染的細胞，雙管齊下。

ACE2受體，病毒才會進到細胞裡面，因此最根本的治療方法就是用病毒本來要結合的受體來阻斷其入侵的能力。這就像是在人體內發出許多誘餌飛彈吸引病毒，減低病毒結合人體內細胞的ACE2受體的機會。如果只是阻止棘蛋白和ACE2結合是不夠的，我們利用基因工程技術開發出誘餌抗體，前端是ACE2受體，後端則是接上免疫球蛋白抗體恆定區，前端與病毒結合後，後端恆定區能激發人體免疫反應，繼續清除感染的細胞，可阻斷感染又能清除。這個誘餌的概念，類似如來佛祖的神掌，將如孫悟空一樣72變的病毒緊緊抓住，讓新冠病毒無法在人體內繼續作怪。

另一方面，人體ACE2受體具有抗發炎的功能，根據文獻指出，病毒會結合並抑制宿主細胞ACE2的蛋白表現量。所以，感染新冠病毒的病人，除了體內產生大量病毒株，也會產生細胞激素風暴，最終導致病人死亡。我們的研究數據發現，此誘餌

抗體仍具有ACE2的抗發炎功能，也可以阻斷病毒感染，可以說是雙管齊下的治療方式。此誘餌抗體後端接上免疫球蛋白抗體恆定區，根據文獻報導可以提升蛋白質的穩定度，讓效果持續超過10天以上。所以，此誘餌抗體不但具有治療阻斷病毒感染的功能，也可以預防病毒感染。

特別感謝張淑媛教授團隊進行新冠病毒感染細胞實驗，因為有如此危險跟辛苦的工作，幫助我們釐清並驗證此誘餌抗體可以預防細胞感染，張教授的實驗結果，針對6種基因型病毒株都顯示誘餌抗體有效阻止病毒感染，包含目前大流行的病毒株D614G。抑制50%病毒感染的劑量濃度是23微克/毫升，當濃度達200微克/毫升的劑量，抑制病毒感染率達9成以上。接下來的任務，就是利用動物實驗來驗證誘餌抗體的功能，目前動物實驗正在進行中。期望在不久的將來，動物實驗和臨床實驗可以證明這個誘餌抗體具有預防及治療的功效。✿

參考文獻和資料：

- [1] Kuo-Yen Huang, Ming-Shiu Lin, Ting-Chun Kuo, Ci-Ling Chen, Chung-Chih Lin, Yu-Chi Chou, Tai-Ling Chao, Yu-Hao Pang, Han-Chieh Kao, Rih-Sheng Huang, Steven Lin, Sui-Yuan Chang* & Pan-Chyr Yang* Humanized COVID-19 decoy antibody effectively blocks viral entry and prevents SARS-CoV-2 infection. *EMBO Mol Med* 2020 Nov 6;13 (1) : e12828.
- [2] Jessica A. Plante, Yang Liu, Jianying Liu, Hongjie Xia, Bryan A. Johnson, Kumari G. Lokugamage, Xianwen Zhang, Antonio E. Muruato, Jing Zou, Camila R. Fontes-Garfias, Divya Mirchandani, Dionna Scharton, John P. Bilello, Zhiqiang Ku, Zhiqiang An, Birte Kalveram, Alexander N. Freiberg, Vineet D. Menachery, Xuping Xie, Kenneth S. Plante, Scott C. Weaver & Pei-Yong Shi. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* (2020) . <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>.
- [3] <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02544-6>

[4] <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00031-0>

[5] <https://www.sciencemag.org/news/2021/01/new-coronavirus-variants-could-cause-more-reinfections-require-updated-vaccines>



黃國彥小檔案

輔仁大學食品營養學系學士（2006）
國防醫學院微生物及免疫學研究所碩士（2008）
國防醫學院生命科學研究所博士（2016）
中央研究院生物醫學科學研究所博士後研究員（曾任）
國防醫學院微免疫學科專案助理教授



張淑媛小檔案

臺灣大學醫事技術學系學士（1988-1992）
美國哈佛大學公共衛生學院免疫暨傳染性疾病學系博士（1993-1999）
臺灣大學醫學院附設醫院檢驗醫學部副主任
臺灣大學醫學院醫學檢驗暨生物技術學系教授



楊泮池小檔案

臺灣大學醫學系畢業（1979）
臺大醫學院臨床醫學研究所博士班畢業（1986-1990）
中華民國第31屆十大傑出青年
臺大醫學院院長（2005-2013）
國立臺灣大學校長（2013-2017）
中央研究院院士