158 **逃避変異ウイルスに有効な中和抗体を提案するAIの開発**

大阪大学 数理・データ科学教育研究センター　　野島　陽水

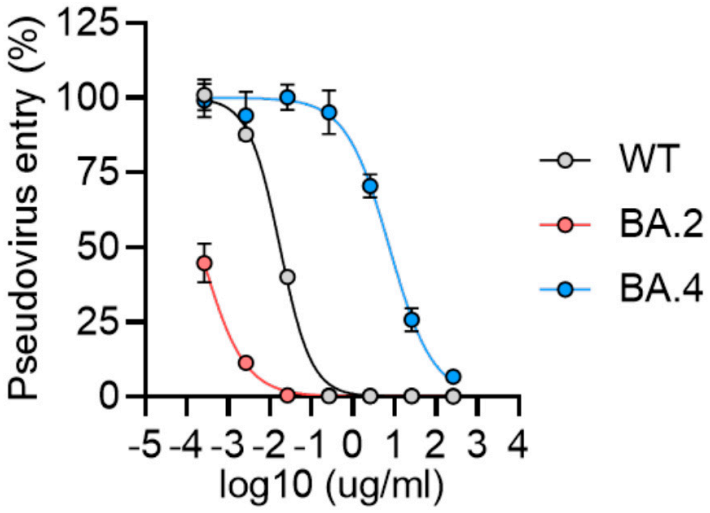
【研究の背景】SARS コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）を原因ウイルスとする新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療方法の一つに中和抗体療法がある。これは最初に発見された武漢株では有効である一方で、オミクロン株のような中和抗体の結合から逃避できるようゲノムが変異したウイルスでは効果はない。このようなウイルスは、逃避変異ウイルスと呼ばれる。逃避変異を短期間のうちに繰り返した結果、SARS-CoV-2 は瞬く間に世界中へ拡大した。したがって、逃避変異ウイルスを制御することが今後の COVID-19 治療の課題であり、そのためには新たな逃避変異ウイルスが出現した際、それに結合可能な中和抗体を迅速に提案するプラットフォームが必要である。中和抗体を人工知能（Artificial intelligence：AI）により提案する事例が報告されており、AI を用いた中和抗体探索は当該分野において重要なアプローチとなっている。

【目的】研究代表者らは、先行研究として武漢株 SARS-CoV-2 の spike タンパク質に 4,799 種類の変異を独立に導入し、各変異 spike タンパク質と 11 種類の中和抗体との結合強度を測定した。その結果、結合強度が著しく低下する変異があり、そのポジションは中和抗体によって異なることがわかった。そこで本研究では、研究代表者らが有する 4,799×11＝52,789 通りの結合実験データを用いて、変異 spike タンパク質と抗体の結合を予測する AI を開発し、COVID-19 治療の問題点に挑戦する。

【方法】4,799 種類の変異 spike タンパク質の受容体結合部位および 11 種類の中和抗体の可変領域のアミノ酸配列を記述子に変換し、先行研究で得られた結合強度を閾値で結合・非結合の 2 値ラベルをつけ、分類モデルを教師あり学習で構築した。先行研究で使用した 11 種類の中和抗体とは別に、178 種類の抗 SARS-CoV-2 spike 抗体を有しており、この中和抗体ライブラリーからオミクロン変異株である BA.2 株および BA.4 株に有効な中和抗体を探索するため、各株の spike タンパク質と各中和抗体を学習時と同じ方法で説明変数に変換し、分類モデルに入力した。続いて、結合・非結合を予測し、結合確率の大きい抗体について検証実験を行った。

【結果】178 種類の中和抗体の結合・非結合を予測した結果、そのうちの抗体 A については武漢株（WT）よりも BA.2 株で高い結合活性を示した（下図）。一方、BA.4 株については WT よりも結合活性が低かった。

【考察】本研究で開発した分類モデルは、既存の中和抗体では結合できなかった BA.2 株に対して結合活性が高い中和抗体を提案することができたため、COVID-19 治療における問題点の克服に貢献する結果であった。一方、BA.4 株に対する結合活性は低かったため、さらなる改良が求められる。



抗体 A と武漢株（WT）・BA.2 株・BA.4 株の結合活性実験