biotechne®

Solutions for Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Research

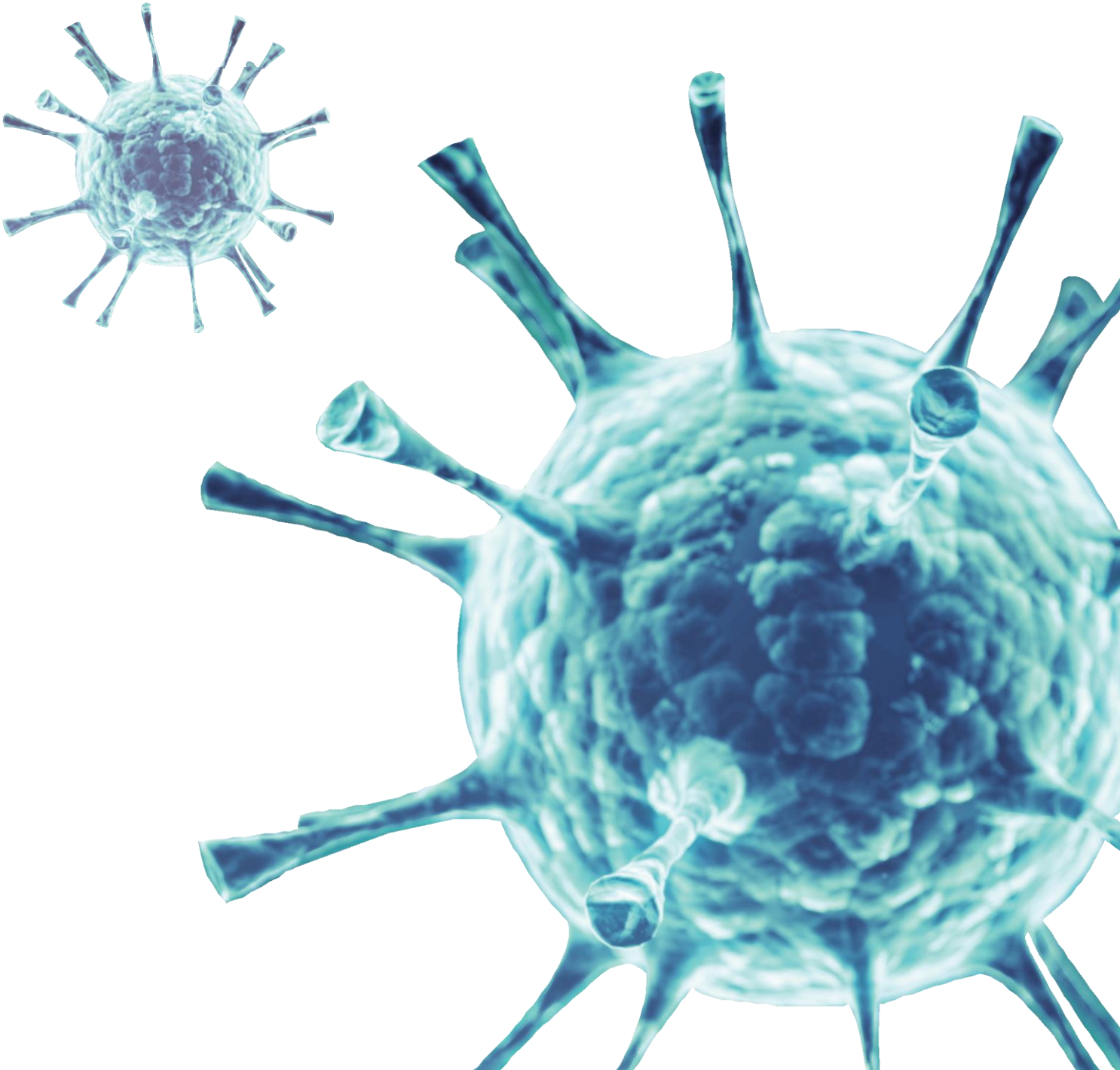


Table of Contents

1. SARS-CoV-2概要 ----------1

2. 疾患モニタリング -嵐の前に、サイトカインストームの予防- ----------2

3. SARS-CoV-2感染症治療法の研究開発 ----------5

3.1 ドラッグディスカバリー ----------5

I. 既存の抗ウイルス薬応用 ----------5

II. 低分子ライブラリースクリーニング ----------7

III. COVID-19の病理機構に基づいた肺傷害の軽減 ----------7

3.2 間葉系幹細胞 (MSCs)治療 ----------12

3.3 ワクチン研究開発 ----------12

4. 参考文献

1. SARS-CoV-2　概要

武漢で新しく見つかったコロナウイルスは、2020年2月12日に国際ウイルス分類委員会(ICTV)により「重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2」(SARS-CoV-2)と命名され、SARS-CoV-2によって引き起こされる感染症はCOVID-19とよばれています。

コロナウイルスはエンベロープを持つ、一本鎖プラス鎖RNAウイルスで、RNAウイルスでは最大のゲノムサイズをもちます。コロナウイルス科には多くの種が属し、様々な動物に感染して、家畜の法定伝染病やペットの感染症、ヒトの感染症をおこします。SARS-CoV-2以前には、6種類のコロナウイルスがヒトに感染することが知られており、そのうちHCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63およびHCoV-KHKU1は、ヒトに一般的な風邪症状を引き起こします。SARS-CoV-2と急性呼吸器症候群ウイルス(SARS-CoV)、中東呼吸器症候群ウイルス(MERS-CoV)は動物由来感染症と考えられています。SARS-CoVはキクガシラコウモリが自然宿主と考えられており、MERS-CoVはヒトコブラクダが感染源とされています。

SARS-CoV-2はベータコロナウイルス属に分類され、約80%の遺伝子配列がSARS-CoVと同じであることがわかっています。SARS-CoV-2は、SARS-CoVと同様に、ウイルス粒子表面のスパイクタンパク質をヒト粘膜表面のアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)に結合して細胞に侵入すると考えられています。

現時点では、SARS-CoV-2感染診断は、核酸検出、IgM / IgG抗体検出、胸部CT像、疫学背景を考慮した総合的な診断法がとられています。臨床症状としては、主に発熱、乾いた咳、疲労感などがあります。重症例の胸部CT所見には、両側肺浸潤、すりガラス状陰影(GGO)および濃い浸潤影 (Consolidative pulmonary opacity) が報告されています。臨床検査指標としては、低～正常白血球数、低リンパ球数、およびLDHレベル上昇があり、重症化傾向のある患者では、さまざまな炎症性サイトカイン、IL2、IL7、IL10、GCSF、IP10などの上昇が観察される可能性があります。病理所見では、肺組織にびまん性肺胞損傷と硝子膜形成があり、リンパ球の多い単核球間質炎症性浸潤が肺両側性に観察されています。巨核、両染性顆粒状細胞形質、顕著な核小体を特徴とする非定型の肥大肺細胞を伴う、多核合胞体巨細胞が肺胞内で認められ、SARS-CoVおよびMERS-CoVと同様のウイルス性細胞変性様変化を示します。末梢血のフローサイトメトリー分析では、活性化リンパ球の減少、炎症誘発性CCR4 +CCR6 +Th17細胞の増加が観察され、肺の重度免疫損傷を示唆していました。

SARS-CoV-2は非常に感染力が強く、初動調査によると、SARS-CoV-2　R0(R　nought、基本再生産数)はおよそ2.2～3.6とされ、致死率は約2～3%で、SARS-CoV(10%)およびMERS-CoV(30%)よりは低いと考えられています。

SARS-CoV-2をはじめとするウイルス感染症は、ウイルスの感染力だけでなく、短期間における人や物の移動距離が拡大していることより、急速な感染拡大が懸念されています。そのため、感染性ウイルスを迅速正確に検出する方法、感染機序の解明や症状のモニタリング、抗ウイルス薬やワクチンの開発に注目が集まっています。ライフサイエンス業界のリーディングブランドとして、bio-techneは感染症研究を加速する製品とソリューションを提供しています。

2. 疾患モニタリング - 嵐の前に、サイトカインストームの予防 -

新型コロナウイルス感染患者のうち、肺炎を発症した重症患者では炎症因子の上昇が起こりやすいことが指摘されています。重症患者の治療計画においては、炎症因子のモニタリングが予後と積極的治療の決定において重要な情報となることが示唆されます。

サイトカインは、インターロイキン（IL)、インターフェロン（IFN)、ケモカイン、コロニー刺激因子、腫瘍壊死因子(TNF)など、細胞間シグナル伝達のために分泌される小分子タンパク質の総称です。

新型コロナウイルス感染が起こると、免疫系が過剰に活性化されてウイルスへの攻撃が始まりますが、これはウイルスを殺すと同時に、宿主の身体にもダメージを与えることにもなります。過剰な免疫細胞とそれらから分泌される炎症誘発性サイトカインは、組織のうっ血、浮腫、発熱、損傷、全身性炎症反応症候群(SIRS)を引き起こし、サイトカインストームに至る可能性があります。また、代償性抗炎症反応症候群(CARS)により、細菌や他のウイルスの二次感染を引き起こす可能性や、CARSとSIRSが同時に生じる混合性拮抗反応症候群(MARS)を起こすことも考えられます。結果として、敗血症、ショック症状や播種性血管内凝固症候群(DIC)から多臓器不全を起こして死に至る可能性が高くなります。

ウイルスが宿主細胞内に侵入すると、感染細胞内のパターン認識受容体分子(RIG-1 like receptor; RLR)は、ウイルスRNAを感知して細胞内シグナル伝達経路を活性化させ、IL-1βやIL-18などの炎症性サイトカイン産生を誘導します。その後、感染細胞からサイトカインシグナルが放出され、免疫細胞を感染部位に誘導します。集まった免疫細胞は、それら自身からもサイトカインを放出します。特にIFN、IL、TNFの上昇によりサイトカインストームが引き起こされると考えられています。このサイトカインストームは、1918年のインフルエンザ　(スペイン風邪)、2003年のSARS-Covウイルス感染、2009年の新型インフルエンザ　(H1N1)、およびヒトがH5N1トリインフルエンザに感染した場合の高い致死率と関係していると考えられています。

最新のSARS-CoV-2臨床データ報告によれば、SARS-CoV-2感染発症患者は、IL-1β、IFN-γ、IP10、MCP1を高レベルで示しています。また、重症患者の血中IL-2、IL-7、IL-10、GCSF、IP-10、MCP1、MIP1A、およびTNF-αレベルは、重症ではない患者の血中レベルよりも高くなっています。当初SARS-CoV-2は高齢や基礎疾患のある患者が重症化すると考えられていましたが、健康な若い患者の重症化も報告されるようになり、サイトカインストームの関連が示唆されます。したがって、ベッドサイドでのサイトカインモニタリングはSARS-CoV-2の重症化を防ぐために重要であると考えられます。

■ サイトカイン測定 関連製品

製品		カタログ番号
ELISA kits	Antiviral cytokines:	IFN-α: **41100-1** IFN-β: **DIFNB0** IFN-γ: **DIF50** IL-12p40: **D2300B**
	Inflammatory cytokines and chemokines:	TNF-α: **DTA00D** IL-6: **D6050** RANTES: **DRN00B** MIP-1α: **DMA00** MCP-1: **DCP00**
Luminex assay	Human cytokine 45-plex panel:	**FCSTM18** (CCL2/JE/MCP-1, CCL3/MIP-1 alpha, CCL4/MIP-1 beta, CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin, CCL19/MIP-3 beta, CCL20/MIP-3 alpha, CD40 Ligand/TNFSF5, CX3CL1/Fractalkine, CXCL1/GRO alpha/KC/CINC-1, CXCL2/GRO beta/MIP-2/CINC-3, CXCL10/IP-10/CRG-2, EGF, FGF basic/FGF2/bFGF, Flt-3 Ligand/FLT3L, G-CSF,GM-CSF, Granzyme B, IFN-alpha 2/IFNA2, IFN-beta, IFN-gamma, IL-1 alpha/IL-1F1, IL-1 beta/IL-1F2, IL-1ra/IL-1F3, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7)
	Th1/Th2 panel:	**LKTM008** (GM-CSF, IFN-gamma, IL-1 beta/IL-1F2, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 p70, IL-13, TNF-alpha)
	Th9/Th17/Th22 panel:	**LKTM009** (CCL20/MIP-3 alpha, CD40 Ligand/TNFSF5, GM-CSF, IFN-gamma, IL-1 beta/IL-1F2, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-15, IL-17/IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-33, TNF-alpha)
	Primate cytokine 36-plex panel:	**FCSTM21** (BDNF, GM-CSF, IL-10, CCL2/JE/MCP-1, Granzyme B, IL-12p70, CCL5/RANTES, IFN-alpha, IL-13, CCL11/Eotaxin, IFN-beta, IL-15, CCL20/MIP-3 alpha, IFN-gamma, IL-17/IL-17A, CD40 Ligand/TNFSF5, IL-1 beta/IL-1F2, IL-21, CXCL2/GRO beta/MIP-2/CINC-3, IL-2, PD-L1/B7-H1, CXCL10/IP-10/CRG-2, IL-4, PDGF-AA, CXCL11/I-TAC, IL-5, PDGF-BB, CXCL13/BLC/BCA-1, IL-6, TGF-alpha, FGF basic/FGF2/bFGF, IL-7, TNF-alpha, G-CSF, IL-8/CXCL8, VEGF)
Proteome Profiler	105-plex panel:	**ARY022B** (Adiponectin/Acrp30, IFN-gamma, CCL2/MCP-1, Angiogenin, IGFBP-2, CCL7/MCP-3, Angiopoietin-1, IGFBP-3, M-CSF, Angiopoietin-2, IL-1 alpha/IL-1F1, MIF, Apolipoprotein A1, IL-1 beta/IL-1F2, CXCL9/MIG, BAFF/BLyS/TNFSF13B, IL-1ra/IL-1F3, CCL3/CCL4 MIP-1 alpha/beta, BDNF, IL-2, CCL20/MIP-3 alpha, CD14, IL-3, CCL19/MIP-3 beta, CD30, IL-4, MMP-9, CD31/PECAM-1, IL-5, Myeloperoxidase, CD40 Ligand/TNFSF5, IL-6, Osteopontin (OPN), Chitinase 3-like, IL-8, PDGF-AA, Complement Component C5/C5a, IL-10, PDGF-AB/BB, Complement Factor D, IL-11, Pentraxin 3/TSF-14, C-Reactive Protein/CRP, IL-12 p70, CXCL4/PF4, Cripto-1, IL-13, RAGE, Cystatin C, IL-15, CCL5/RANTES, Dkk-1, IL-16, RBP4, DPPIV/CD26, IL-17A, Relaxin-2, EGF, IL-18 BPa, Resistin, CXCL5/ENA-78, IL-19, CXCL12/SDF-1 alpha Endoglin/CD105, IL-22, Serpin E1/PAI-1, EMMPRIN, IL-23, SHBG, Fas Ligand, IL-24, ST2/IL1 R4, FGF basic, IL-27, CCL17/TARC, KGF/FGF-7, IL-31, TFF3, FGF-19, IL-32 alpha/beta/gamma, TfR, Flt-3 Ligand, IL-33, TGF-alpha, G-CSF, IL-34, Thrombospondin-1,GDF-15, CXCL10/IP-10, TIM-1, GM-CSF, CXCL11/I-TAC, TNF-alpha, CXCL1/GRO alpha, Kallikrein 3/PSA, uPAR, Growth Hormone (GH), Leptin, VCAM-1, HGF, LIF, VEGF, ICAM-1/CD54, Lipocalin-2/NGAL, Vitamin D BP)
	36-plex panel:	**ARY005B** (C5a, IL-4, IL-27, CD40 Ligand, IL-5, IL-32 alpha, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10, GM-CSF, IL-8, CXCL11/I-TAC, CXCL1/GRO alpha, IL-10, CCL2/MCP-1, CCL1/I-309, IL-12 p70, MIF,ICAM-1, IL-13, MIP-1 alpha/MIP-1 beta, IFN-gamma, IL-16, CCL5/RANTES, IL-1 alpha, IL-17, CXCL12/SDF-1, IL-1 beta, IL-17E, Serpin E1/PAI-1, IL-1ra, IL-18, TNF-alpha, IL-2, IL-21, TREM-1)

■ サイトカインストーム関与免疫細胞 関連製品

単核球(Monocyte)分離キット
MagCellect Human CD14+Cell Isolation Kit (**MAGH105**)

マクロファージ(Macrophage) 分化キット
CellXVivo Human M1 Macrophage Differentiation Kit (**CDK012**)
CellXVivo Human M2 Macrophage Differentiation Kit (**CDK013**)

■ マクロファージ マーカー抗体

	カタログ番号	製品	アプリケーション
CD115 Antibodies	MAB3291	Human M-CSF R/CD115 Antibody	B/N, WB
	BAF329	Human M-CSF R/CD115 Biotinylated Antibody	ELISA(Det), Flow, WB
	AF3818	Mouse M-CSF R/CD115 Antibody	ICC/IF, WB
F4/80 Antibodies	MAB5580	Mouse F4/80 Antibody	CyTOF-ready, Flow, ICC/IF, IHC
	FAB5580P	Mouse F4/80 PE-conjugated Antibody	Flow
CD11b/Integrin alpha M Antibodies	MAB1699	Human CD11b/Integrin alpha M Antibody	CyTOF-reported, Flow, ICC/IF, IHC
	AF1699	Human/Canine CD11b/Integrin alpha M Antibody	CyTOF-ready, Flow, WB
	MAB1124	Mouse CD11b/Integrin alpha M Antibody	CyTOF-reported, Flow, ICC/IF, IHC, IP
CD68 Antibodies	MAB20401	Human CD68/SR-D1 Antibody	CyTOF-ready, Flow, ICC/IF
	MAB2040	Human CD68/SR-D1 Antibody	Dual ISH-IHC, IHC
	MAB101141	Mouse CD68/SR-D1 Antibody	CyTOF-ready, Flow, IHC
CD163 Antibodies	AF1607	Human CD163 Antibody	Simple Western, WB
	MAB16072	Human CD163 Antibody	CyTOF-ready, Flow
	FAB1607A	Human CD163 APC-conjugated Antibody	Flow
Fc receptors Antibodies	MAB1257-100	Human Fc gamma RI/CD64 Antibody	CyTOF-ready, Flow, ICC/IF
	MAB20741	Mouse Fc gamma RI/CD64 Antibody	CyTOF-ready, Flow
	AF1330	Human Fc gamma RII/CD32 Antibody	B/N, CyTOF-ready, Flow, ICC/IF, WB
	AF1460	Mouse Fc gamma RII/RIII (CD32/CD16) Antibody	ICC/IF, WB
	MAB2546-100	Human Fc gamma RIII (CD16) Antibody	CyTOF-ready, Flow
	MAB1460	Mouse Fc gamma RII/RIII (CD32/CD16) Antibody	CyTOF-ready, Flow, WB

3. SARS-CoV-2感染症治療法の研究開発

SARS-CoV-2感染症の効果的な治療を目指し、主に迅速診断、治療薬、幹細胞療法、ワクチンの開発が進められています。

1　ドラッグディスカバリー

Ⅰ.　既存の抗ウイルス薬応用
Ⅱ.　低分子ライブラリースクリーニング
Ⅲ.　SARS-CoV-2感染機序に基づいた治療法の開発
Ⅳ.　COVID-19の病理機構に基づいた肺傷害の軽減

Ⅰ. 既存の抗ウイルス薬応用

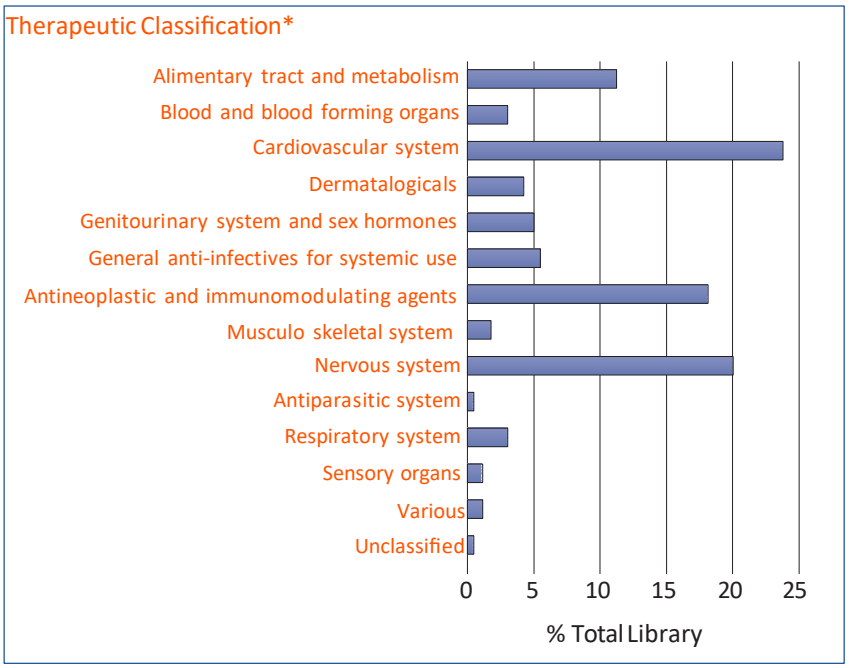
安全で有効性のある薬の開発には長い時間がかかります。「既存薬の新規用法」は、感染症アウトブレイク時のような危急の際に、最も効率のよい研究開発となる可能性があります。

既存の抗ウイルス薬または臨床試験中の薬は、その有効性と副作用はほぼ既知であり、薬剤開発と臨床試験にかかる時間を大幅に短縮します。

SARS-CoV-2による肺炎流行に伴い、SARS-CoV、MERS-CoV、エボラウイルス、HIVを標的とする既存の抗ウイルス薬が注目されました。大きな注目を集めていたRemdesivirは、エボラウイルス感染症治療を目的としたフェーズⅡの臨床試験を米国内で終了し、COVID-19の治療を目的としたフェーズⅢが開始されました。米国でHIV感染治療に処方されているKaletraは インターフェロンとの併用で、Chinese Clinical Trial Registryへ臨床試験登録が行われています。Arbidolは、インフルエンザ治療の抗ウイルス薬として、中国で承認されています。

Bio-Techneは、159の薬物を含むFDA承認低分子化合物ライブラリを提供しており、創薬プロセスのスピードアップを図ることができます。SARS-CoV-2感染症に関連した低分子化合物を含むライブラリーを下記に紹介致します。併せて、サイトカイン検出関連製品は、低分子化合物投与後のサイトカインレベルモニタリングにおすすめです。また、呼吸器系のオルガノイドを、組織や臓器モデルとしての利用や、薬剤有効性のより正確な評価に利用することもできます。さらに、RNAscope®テクノロジーにより、ウイルス核酸のin-situ蛍光染色を行うことも可能です。

• FDA-Approved Compounds (Cat. No 5932)



TOCRISCREEN™ FDA-Approved Compounds

Tamoxifen, Paclitaxel, Gefitinib, Axitinibを含む、循環器、脳神経、腫瘍、免疫、感染症研究におすすめのライブラリーです。

- 全て FDA-approved低分子化合物
- 全化合物の化学および生物学的データを提供
- Matrix storageシステムを利用したtubes と SepraSeal capsでの提供（個別ラベルなし）
- 80種の化合物を1つのラックにセットし、2ラックで提供
- 化合物は250 μL 10 mM DMSOに溶解した状態での提供

• 肺オルガノイド培養 関連製品

	製品、カタログ番号	
肺オルガノイド培養	Base media	N-2 MAX Supplement (AR009), Similar to N-2
		N21-MAX Supplement (AR008), Similar to B27 Supplement N-Acetylcysteine (5619)
		Glutamine (5823)
		Organoid Harvesting Solution (3700-100-01)
	culture supplement	Cultrex Reduced Growth Factor Basement Membrane Extract, Type 2 (3533-005-02)
		Activin A (338-AC/CF)
		FGF basic (233-FB/CF)
		FGF-4 (7460-F4/CF)
		FGF-10 (345-FG/CF)
		Noggin (6057-NG/CF), TGF-beta modulators
		CHIR 99021 (4423), GSK-3 inhibitors
		SB 431542 (1614), TGF-beta/ALK inhibitor
		SAG (4366), Smoothened receptor agonist
肺オルガノイドマーカー抗体	p63 (AF1916, Basal airway cells)	
	ACTTUB0 (Ciliated cells)	
	FoxJ1 (AF3619, Ciliated cells)	
	Uteroglobin/SCGB1A1 (MAB4218, Club cells)	
	NKX2.1 (MAB94581, Lung lineage marker)	
	ID2 (AF4660, Lung progenitor marker)	
	Lgr5/GPR49 (MAB8078, Lung stem cells)	
	alpha-Smooth Muscle Actin (MAB1420, Smooth muscle cells)	
	SFTPC (NBP1-87201, Type 2 airway epithelial cells)	
	HOPX (NBP1-97503, Type 1 airway epithelial cells)	

II. 低分子ライブラリースクリーニング

抗SARS-CoV-2効果のある低分子化合物をスクリーニングするのに、既存の低分子化合物ライブラリーを利用するのも研究効率を上げる一助になります。

Bio-Techneブランドの一つであるTocris®は、薬物スクリーニングに利用できる5,000以上の低分子化合物を網羅するライブラリーを提供しています。

*非常にユニークな化合物ライブラリーのため、類似の化合物をそろえたライブラリーはほかにありません。

	2.0 Mini (Cat. No. 7151)	2.0 Max (Cat. No. 7150)
No. of Compounds	最大 1280	最大 1280
Volume	50 μL	250 μL
Solution Format	10 mM DMSO	10 mM DMSO
Seal	SepraSeal Cap	SepraSeal Cap
Storage Format	96well racks with Matrix™ storage tubes	96well racks with Matrix™ storage tubes
Storage Temperature	-20° C	-20° C
Stability (for at least)	6 months	6 months

III. SARS-CoV-2感染機序に基づいた治療法の開発

SARS-CoV-2の遺伝子配列は、SARS-CoVと約80%の相同性を示すとされています。SARS-CoV-2は、SARS-CoVと同様に、ウイルス粒子表面のスパイクタンパク質をヒト粘膜表面のアンジオテンシン変換酵素2（ACE2）に結合することで、宿主細胞膜とエンベロープを融合させます。次に、スパイクタンパク質は、宿主細胞のプロテアーゼTMPRSS2とCathepsin B/Lによって切断され、ウイルスRNAが放出されます。細胞内に放出されたウイルスRNAは、宿主細胞内での複製(replication)と組立(assembly)過程を経て、ACE2を介して細胞膜に付着します。膜貫通プロテアーゼADAM17によってACE2が切断されることで、新しいウイルス粒子は宿主細胞から遊離し、次の細胞に感染します。

上記の感染機序から、スパイクタンパク質、ACE2、TMPRSS2、CathepsinB/L、およびADAM17が抗ウイルス薬の標的になると考えられ、これら標的に対する、中和抗体や阻害剤(inhibitor)はSARS-CoV-2治療薬候補として期待されます。Hoffmannらの研究では、抗ACE2抗体（AF933）によって宿主細胞表面のACE2の機能をブロックすると、SARS-CoV-2の宿主細胞侵入を阻害することがわかっています。TMPRSS2阻害剤(プロテアーゼ阻害剤)も、SARS-CoV-2の宿主細胞侵入を防ぎます。今後もさらに阻害剤作用を応用した薬剤が多く開発されることが期待されます。

	製品	カタログ番号	発現宿主/組織
Recombinant ACE-2 Proteins	Recombinant Human ACE-2 Protein, CF	933-ZN	NS0
	Recombinant Mouse ACE-2 Protein, CF	3437-ZN	CHO
	Recombinant Rat ACE-2 Protein, CF	4516-ZN	NS0
Recombinant TMPRSS2 Proteins	Recombinant Human TMPRSS2 Protein	H00007113-Q01	Wheat germ
	TMPRSS2 Recombinant Protein Antigen	NBP2-38263PEP	E. coli
	TMPRSS2 Overexpression Lysate	NBL1-17121	HEK293T
Recombinant Cathepsin B/L Proteins	RecombinaNS0nt Human Cathepsin B Protein, CF	953-CY	NS0
	Recombinant Human Cathepsin L Protein, CF	952-CY	NS0
	Recombinant Mouse Cathepsin L Protein, CF	1515-CY	NS0
	Recombinant Mouse Cathepsin B Protein, CF	965-CY	NS0
	Human Cathepsin B Native Protein	NBP1-99197	Human liver
	Recombinant Mouse Cathepsin B Protein	NBP2-53084	Baculovirus

	製品	カタログ番号	アプリケーション
ACE-2 Antibodies	Human ACE-2 Antibody	AF933	IHC, IP, Simple Western, WB
	Mouse ACE-2 Antibody	AF3437	IHC, IP, Simple Western, WB
	Human ACE-2 Antibody	MAB933	IHC, WB
	Human ACE-2 Biotinylated Antibody	BAF933	IHC, WB
	Human ACE-2 Antibody	MAB9331	IP, WB
	Mouse ACE-2 Antibody	MAB3437	WB
	ACE-2 Antibody (AC18F)	NBP2-80035	WB, ELISA, Flow
TMPRSS2 Antibodies	TMPRSS2 Antibody	NBP1-20984	WB, PEP-ELISA
	TMPRSS2 Antibody (2F4)	H00007113-M05	WB, ELISA
	TMPRSS2 Antibody	H00007113-B01P	WB
Spike Antibodies	Sars Spike Protein Antibody	NB100-56578	WB, ICC/IF
	Sars Spike Protein Antibody	NB100-56047	WB, ELISA
	Sars Spike Protein Antibody (17F706)	NBP2-24942	WB
	Sars Spike Protein Antibody (16F1071)	NBP2-24746	WB, ICC/IF
	Sars Spike Protein Antibody	NB100-56048	WB, ELISA
	Sars Spike Protein Antibody	NB100-56684	WB
	Sars Spike Protein Antibody	NB100-56685	WB
	Sars Spike Protein Antibody	NB100-56589	WB
	Sars Spike Protein Antibody	NBP2-24808	ELISA
Cathepsin B/L Antibodies	Human Cathepsin B Antibody	AF953	IHC, IP, KO, Simple Western, WB
	Mouse Cathepsin B Antibody	AF965	B/N, IHC, WB
	Mouse Cathepsin B Biotinylated Antibody	BAF965	IHC, WB
	Human/Mouse Cathepsin B Antibody	MAB965	WB
	Human Cathepsin B Biotinylated Antibody	BAF953	ELISA(Det), IHC, WB
	Cathepsin B Antibody	NBP1-19797	WB, ICC/IF, IHC, IHC-P
	Cathepsin B Antibody	NBP1-86048	ICC/IF, IHC, IHC-P
	Cathepsin B Antibody (JA11-02)	NBP2-67215	WB, ICC/IF, IHC, IHC-P
	Cathepsin B Antibody [FITC]	NBP1-25931	ELISA
	Mouse/Rat Cathepsin L Antibody	AF1515	IHC, Simple Western, WB
	Human Cathepsin L Antibody	AF952	ELISA(Cap), IHC, IP, WB
	Human/Mouse Cathepsin L Antibody	MAB9521	IHC, IP, WB
	Human Cathepsin L Antibody	MAB952	IHC, WB
	Human Cathepsin L Biotinylated Antibody	BAF952	ELISA(Det), WB
	Mouse Cathepsin L Biotinylated Antibody	BAF1515	WB
	Cathepsin L Antibody (33/2)	NB100-1775	WB, ELISA, ICC/IF, IHC, IHC-Fr, MiAr
	Cathepsin L Antibody (JM10-78)	NBP2-67216	WB, Flow, ICC/IF, IHC, IHC-P

	製品	カタログ番号	ノート
ACE Small Molecule Compounds	Benazepril hydrochloride	2578	ACE inhibitor
	Perindopril erbumine	4302	ACE inhibitor
	Captopril	4455	ACE inhibitor; also inhibits LTA4 hydrolase
Detection Reagents	Mca-YVADAPK(Dnp)-OH Fluorogenic Peptide Subst	ES007	Substrate for ACE-2 and Caspase-1 For detailed protocol, please visit: https://www.rndsystems.com/cn/resources/protocols/enzyme-activity -assays-using-fluorogenic-peptide-substrates
Cathepsin B/L Small Molecule Compou	Calpeptin	0448/10	Calpain and cathepsin L inhibitor
	SID 26681509	3625/10	Cathepsin L inhibitor
	CA 074	4863/1	Selective cathepsin B inhibitor
Cathepsin B/L Detection Kits	Human Pro-Cathepsin B Quantikine ELISA Kit	DCATB0	
	Human Total Cathepsin B DuoSet ELISA	DY2176	
	Human Cathepsin L DuoSet ELISA	DY952	
	Human Cathepsin B ELISA Kit (Colorimetric)	KA0552	
	Mouse Cathepsin B ELISA Kit (Colorimetric)	NBP2-67254	
	Rat Cathepsin B ELISA Kit (Colorimetric)	NBP2-67255	
	Human Cathepsin L ELISA Kit (Colorimetric)	NBP1-91259	

IV. COVID-19の病理機構に基づいた肺傷害の軽減

2003年に発生したSARSの研究により、感染者の血清中サイトカインレベル上昇は、肺の炎症および傷害のレベルと密接に関連していることが明らかにされました。サイトカイン(IFNγ、TNFα、IL15およびIL17)の血中増加は、MERS患者でも認められています。

COVID-19患者の血漿中サイトカインレベルについては、高レベルのIL-1β、IFN-γ、IP10およびMCP1を認めたと報告されています。また、一般患者と比較して、集中治療を必要とした患者は、血漿中のIL-2、IL-7、IL-10、G-SCF、IP-10、MCP1、MIP1A、およびTNF-αがより高い値であったと記録されています。これらはCOVID-19患者の肺病変重篤度とサイトカイン放出が関連していることを示唆しています。

中和/ブロッキング抗体、阻害剤を応用した治療は、肺傷害およびサイトカインストームによる多臓器不全を防ぐことができる可能性があります。TocilizumabはIL-6を阻害して、免疫抑制効果を示し、自己免疫疾患や再生医療に伴うCRSの治療に用いられています。Chinese Clinical Trial Registryによると、このTocilizumab はSARS-CoV-2性肺炎(COVID-19)治療における有効性と安全性を評価するため、すでに複数の施設でランダム 化比較試験が実施されています (登録番号:ChiCTR2000029765)。

Bio-Techneは、既存の炎症に関するモノクローナル抗体薬について、バイオシミラー抗体および抗伊ディオタイプ抗体を提供しています。バイオシミラー抗体を用いれば、既存のモノクローナル抗体の効果を研究段階で確認することができ、抗イディオタイプ抗体は既存の抗体薬の効果を評価することに利用できます。

また、COVID-19患者の末梢血中で、炎症促進性CCR4+ 、CCR6+ 、Th17細胞が増加していることが確認され、またCD8+では高い細胞傷害性が観察されたとの報告がありました。Bio-TechneはTh17細胞から分泌されるサ イトカインも提供しており、Th17細胞の機能に関する研究及び関連する治療法の開発に応用頂けます。

- バイオシミラー抗体

	カタログ番号	ノート
Human IL6R Antibody (rhPM-1 (Tocilizumab))	NBP2-75192	
Human IL6R Antibody (rhPM-1 (Tocilizumab))	NBP2-75193	
Human TNF-alpha (Adalimumab)	MAB9677	Alexa Flour, Biotin
Human Integrin alpha 4 beta 7/LPAM-1 (Vedolizumab)	MAB10078	Alexa Flour, Biotin
Human CD25/IL-2 R alpha (Basiliximab)	MAB9926	Alexa Flour, Biotin, Phycoerthrin
Human CD25/IL-2 R alpha (Daclizumab)	MAB9927	Alexa Flour, Biotin, Phycoerthrin

- 抗イディオタイプ抗体

	カタログ番号
Anti- Adalimumab (Anti-Idiotype) Antibody	MAB9616
Anti- Adalimumab (Anti-Idiotype) Antibody MAB9546	MAB9546
Anti- Daclizumab (Anti-Idiotype) Antibody	MAB10218

● サイトカイン 関連製品

	製品	カタログ番号	発現宿主/組織
Recombinant IL-1 beta Proteins	Recombinant Human IL-1 beta/IL-1F2 Protein	201-LB	E. coli
	Recombinant Human IL-1 beta/IL-1F2 GMP Protein, CF	201-GMP	E. coli
	Recombinant Mouse IL-1 beta/IL-1F2 Protein	401-ML	HEK293T
Recombinant IFN-gamma Proteins	Recombinant Human IFN-gamma Protein	285-IF	E. coli
	Recombinant Human IFN-gamma GMP Protein, CF	285-GMP	E. coli
	Recombinant Mouse IFN-gamma Protein	485-MI	E. coli
Recombinant IP-10/CXCL10 Proteins	Recombinant Human CXCL10/IP-10 Protein	266-IP	E. coli
	Recombinant Mouse CXCL10/IP-10/CRG-2 Protein	466-CR	E. coli
Recombinant MCP-1 Proteins	Recombinant Human CCL2/MCP-1 Protein	279-MC	E. coli
	Recombinant Mouse CCL2/JE/MCP-1 Protein	479-JE	E. coli
	CCL2/MCP1 Recombinant Protein Antigen	NBP1-81837PEP	E. coli
Recombinant G-CSF Proteins	Recombinant Human G-CSF Protein	214-CS	E. coli
	Recombinant Human G-CSF Protein	414-CS	E. coli
Recombinant MIP1a Proteins	Recombinant Human CCL3/MIP-1 alpha Protein	270-LD	E. coli
	Recombinant Mouse CCL3/MIP-1 alpha Protein	450-MA	E. coli
Recombinant TNF-alpha Proteins	Recombinant Human TNF-alpha Protein	210-TA	E. coli
	Recombinant Human TNF-alpha GMP Protein, CF	210-GMP	E. coli
	Recombinant Mouse TNF-alpha (aa 80-235) Protein	410-MT	E. coli
Recombinant IL-4 Proteins	Recombinant Human IL-4 Protein	204-IL	E. coli
	Recombinant Human IL-4 GMP Protein, CF	204-GMP	E. coli
	Recombinant Mouse IL-4 Protein	404-ML	E. coli
Recombinant IL-7 Proteins	Recombinant Human IL-7 Protein	207-IL	E. coli
	Recombinant Human IL-7 GMP Protein, CF	207-GMP	E. coli
	Recombinant Mouse IL-7 Protein	407-ML	E. coli
Recombinant VEGF Proteins	Recombinant Human VEGF 165 Protein	293-VE	Sf 21 (baculovirus)
	Recombinant Mouse VEGF 164 Protein	493-MV	Sf 21 (baculovirus)

	製品	カタログ番号	アプリケーション
IL-1 beta Antibodies	Human IL-1 beta /IL-1F2 Antibody	MAB601	B/N, ELISA(Cap), ICC/IF, WB
	Human IL-1 beta /IL-1F2 Antibody	AF-201-NA	B/N, Dual ISH-IHC, ICC/IF, IHC, WB
	Mouse IL-1 beta /IL-1F2 Antibody	AF-401-NA	B/N, ICC/IF, IHC, Simple Western, WB
IFN-gamma Antibodies	Human IFN-gamma Antibody	MAB285	B/N, Flow, ICC/IF
	Human IFN-gamma Antibody	MAB2852	B/N, ELISA(Cap), Flow, WB
	Human IFN-gamma Antibody	MAB485	B/N, CyTOF-ready, Flow, WB
IP-10/CXCL10 Antibodies	Human CXCL10/IP-10/CRG-2 Antibody	MAB266	B/N, CyTOF-ready, ELISA(Cap), Flow
	Human CXCL10/IP-10/CRG-2 Antibody	AF-266-NA	B/N, CyTOF-ready, ELISA, Flow, ICC/IF, IHC
	Mouse CXCL10/IP-10/CRG-2 Antibody	AF-466-NA	B/N, IHC, WB
MCP-1 Antibodies	Human CCL2/JE/MCP-1 Antibody	MAB679	B/N, ELISA(Cap), IHC, WB
	Human CCL2/JE/MCP-1 Antibody	AF-279-NA	B/N, IHC, WB
	Mouse CCL2/JE/MCP-1 Antibody	AB-479-NA	B/N, WB
G-CSF Antibodies	Human G-CSF Antibody	MAB214	B/N, ELISA(Cap)
	Human G-CSF Antibody	AF-214-NA	B/N, WB
	Mouse G-CSF Antibody	MAB414	B/N, ELISA(Cap), Flow, WB
MIP1a Antibodies	Human CCL3/MIP-1 alpha Antibody	AF-270-NA	B/N, ELISA(Cap), IHC, WB
	Human CCL3/MIP-1 alpha Antibody	MAB670	B/N, ELISA
	Mouse CCL3/MIP-1 alpha Antibody	AF-450-NA	B/N, ELISA(Cap), ICC/IF, IHC, WB
TNF-alpha Antibodies	Human/Mouse TNF-alpha Antibody	AF-410-NA	B/N, CyTOF-ready, ELISA(Cap), Flow, ICC/IF, WB
	Human TNF-alpha Antibody	MAB610	B/N, ELISA(Cap), ICC/IF, WB
	Mouse TNF-alpha Antibody	AB-410-NA	B/N, WB
IL-4 Antibodies	Human IL-4 Antibody	MAB204	B/N, WB
	Human IL-4 Antibody	MAB304	B/N, ICC/IF, WB
	Mouse IL-4 Antibody	MAB404	B/N, ELISA(Cap), WB
IL-7 Antibodies	Human IL-7 Antibody	MAB207	B/N, ELISA(Cap), WB
	Human IL-7 Antibody	AF-207-NA	B/N, WB
	Mouse IL-7 Antibody	AF407	B/N, ELISA(Cap), WB
VEGF Antibodies	Human/Primate VEGF Antibody	MAB293	B/N, ELISA(Cap), WB
	Human VEGF 165 Antibody	AF-293-NA	B/N, ICC/IF, IHC, WB
	Mouse VEGF 164 Antibody	AF-493-NA	B/N, ELISA(Cap), IHC, WB

	製品	カタログ番号	ノート
L-1 beta Small Molecule Compound	AF 12198	1793	Potent, selective human type I IL-1 receptor antagonist
IFN-gamma Small Molecule Compound	(D)-(+)-Neopterin	4656	Stimulated by IFN-γ; marker of immune activation
TNF-alpha Small Molecule Compound	C 87	5484/10	TNF-α inhibitor
Other Small Molecule Compounds	(E)-FeCP-oxindole	3882/10	Selective VEGFR-2 inhibitor
	Ki 8751	2542/10	Potent, selective VEGFR-2 inhibitor

• Th17 細胞リガンド・レセプター 関連製品

標的分子	生物種	アプリケーション	ELISA
IL-17/IL-17A	H M R Ca	H (B/N, FC, ICC, IP, WB) M (B/N, FC, WB) Ca (B/N)	H M Ca
IL-17A/F Heterodimer	H M		H M
IL-17B	H M	H (FC, WB) M (B/N, FC, WB)	H M
IL-17C	H M	H (FC, IHC, WB) M (FC, WB)	H
IL-17D	H M	H (B/N, FC, IHC, WB) M (FC, WB)	M
IL-17E/IL-25	H M	H (B/N, FC, WB) M (FC, WB)	M
IL-17F	H M R	H (B/N, FC, ICC, WB) M (FC, ICC, WB)	H M R
IL-17 RA/IL-17 R	H M	H (B/N, FC, WB) M (B/N, FC, WB)	H
IL-17B R/IL-17 RB	H M	H (FC, IHC, WB) M (FC, IHC, WB)	H M
IL-17 RC	H M	H (FC, WB) M (B/N, FC, WB)	H
IL-17 RD/SEF	H M	H (FC, IHC, WB) M (FC, IHC, WB)	
IL-17 RE	H M		

Species 略語: H Human, M Mouse, R Rat, Ca Canine
Application 略語: B/N Blocking/Neutralization, ChIP Chromatin Immunoprecipitation, FC Flow Cytometry, ICC/IHC Immunocytochemistry/Immunohistochemistry, WB Western Blot

3-2 間葉系幹細胞 (MSCs)治療

間葉系幹細胞 (MSCs)は、さまざまな細胞系統に分化する能力を持つ多能性幹細胞です。MSCsは組織損傷の修復や免疫応答調整に、直接関与することがわかっており、MSCsを用いたウイルス感染症の治療例も報告されています。H5N1およびH9N2インフルエンザウイルス感染では、MSCsがケモカインや炎症誘発性サイトカインのレベルを下げ、炎症性細胞の肺浸潤を制限することで、急性肺損傷を軽減したことが観察されています。

このことから、MSCsは炎症反応や炎症浸潤の抑制、肺胞毛細血管内皮細胞の生存率を改善することにより、ウイルス感染時の肺の状態を改善し、患者の容態緩和に働くと考えられます。

	製品、カタログ番号	ノート
MSC分離・精製	MagCellect Streptavidin Ferrofluid (Catalog # MAG999B)	磁気ビーズによる分離精製
	MagCellect Magnet (Catalog # MAG997)	
MSC培養・増殖	StemXVivo Mesenchymal Stem Cell Expansion Media (Catalog # CCM004)	
	StemXVivo Serum-Free Human MSC Expansion Media (Catalog # CCM014)	
	StemXVivo Xeno-Free Human MSC Expansion Media (Catalog # CCM021)	
	Recombinant Human Fibronectin (Catalog # 4305-FNB)	
	Serum-Free chemically Defined Media for hMSCs (販売予定)	
	FGF2 (Catalog # 233-FB/CF)	
	VEGF (Catalog # 293-VE/CF)	
	EGF (Catalog # 236-EG)	
	PDGF (Catalog # 220-BB)	
	BMP2 (Catalog # 355-BM)	
	BMP4 (Catalog # 314-BP)	
	IGF-1 (Catalog # 291-G1)	
	TGF-β1 (Catalog # 240-B)	
	Wnt-10b (Catalog # 7196-WN)	
	Wnt-4 (Catalog # 6076-WN)	
	Wnt-5b (Catalog # 7347-WN)	
	PDGF-BB (Catalog # 220-BB)	
MSC凍結保存	StemXVivo Serum-Free MSC Freezing Media (Catalog # CCM016)	無血清凍結用メディア
	CryoDefend-Stem Cells (Catalog # CCM018)	
コンタミネーションモニタリング	MycoProbeTM Mycoplasma Detection Kit (Catalog # CUL001B)	8種のマイコプラズマを検出
MSC識別キット	Human Mesenchymal Stem Cell Verification Flow Kit (Catalog # FMC020, ISCT Standard)	MSC表面マーカーセット
	Human Mesenchymal Stem Cell Multi-Color Flow Kit (Catalog # FMC002)	
	Mouse Mesenchymal Stem Cell Multi-Color Flow Kit(Catalog # FMC003)	
MSC抗体パネル	Human Mesenchymal Stem Cell Marker Antibody Panel (Catalog # SC017)	
	Mouse Mesenchymal Stem Cell Marker Antibody Panel (Catalog # SC018)	
MSCマーカー抗体	CD105/Endoglin+, CD73+, CD90/Thy1+, MCAM/CD146+, Sca-1/Ly6+, CD29+, CD166+, CD106+, CD44+, STRO-1+, CD117+, CD45-, CD34-, CD79A-, CD14- , CD19- , CD11b-	各抗体は弊社ホームページをご覧ください
MSC機能識別キット	Mesenchymal Stem Cell Functional Identification Kits Human (Catalog # SC006), Mouse (Catalog # SC010) & Rat (Catalog # SC020)	キット内容 (別途、基礎培地必要) Adipogenic Supplement Chondrogenic Supplement Osteogenic Supplement ITS Supplement Adipocyte marker Chondrocyte marker Osteocyte marker

3-3 Vaccine R&D

ワクチン開発関連製品リストについては、P3, 6をご参照ください。

サイトカイン検出製品：ワクチン接種後のサイトカインストームモニタリングに
オルガノイド培養関連製品：生体肺組織環境をシミュレートし、薬効のより正確な評価を可能に

4. References

1) 国家卫生健康委员会与国家中医药管理局，《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》，2020-02-19 16:51；http://www.xinhuanet.com/health/2020-02/19/c_1125596339.htm.

2) Zhe Xu, Lei Shi, Yijin Wang, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, 2020 Feb. 17th; Do： https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

3) Zhu, N., Zhang, D.et al. A novel corona virus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med (2020). https://-doi.org/10.1056/ NEJMoa2001017

4) Lu, R., Zhao, X. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet (2020). https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30251-8.

5) Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., Zhong, W., and Hao, P.Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci (2020). https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5

6) Zhou, P., Yang, X., Wang, X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

7) Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S.M., Lau, E.H.Y., Wong, J.Y., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med (2020). https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316.

8) Zhao, S., Lin, Q., et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (SARS-CoV-2) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. Int J Infect Dis. (2020). https://doi.org/10.1016/ j.ijid.2020.01.050

9) Hoffmann et al., (2020), SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically-proven protease inhibitor, Cell, DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

10) Letko, M. & Munster, V.Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β-coronaviruses, including SARS-CoV-2. bioRxiv, 2020.2001.2022.915660, doi:10.1101/2020.01.22.915660 (2020).

11) Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 (2020).

12) Wong, C. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clinical and experimental immunology 136, 95-103, doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x (2004).

13) Mahallawi, W. H., Khabour, O. F., Zhang, Q., Makhdoum, H. M. & Suliman, B. A. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. Cytokine 104, 8-13, doi:10.1016/j.cyto.2018.01.025 (2018).

14) Thanunchai, M., S. Hongeng, and A. Thitithanyanont, Mesenchymal Stromal Cells and Viral Infection. Stem Cells Int, 2015. 2015: p. 860950.

15) Chan, M.C., et al., Human mesenchymal stromal cells reduce influenza A H5N1-associated acute lung injury in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016. 113(13): p. 3621-6.

16) Li, Y., et al., Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice. Stem Cell Res Ther, 2016. 7(1): p. 159.

〒103-0022
東京都　中央区　日本橋室町3丁目4－7　9階
Bio-Techne（プロテインシンプルジャパン株式会社内）
Office: 03-5542-1436　　FAX: 03-5542-1437
www.bio-techne.com