

新型コロナウイルスがどのように 致死性の COVID-19 を誘導するかの考察論文を発表

ポイント

- ・新型コロナウイルス感染症である COVID-19 に伴う致死的な急性呼吸器不全症候群は、免疫系の過剰な生体防御反応であるサイトカインストームが原因。
- ・サイトカインストームは、遺伝子の転写因子である NF- κ B と STAT3 の協調作用により、インターロイキン 6 (IL-6) の増幅回路 (IL-6 アンプ) が活性化されて起こる。
- ・COVID-19 にみられる急性呼吸器不全症候群の治療薬の標的として IL-6 アンプが有望であり、IL-6-STAT3 経路の阻害が有効であることを示唆。

概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の村上正晃教授と量子技術研究開発機構の平野俊夫理事長らの研究グループは、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19^{*1}) で生じる急性呼吸器不全症候群 (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome) ^{*2} がサイトカインストームにより発症するサイトカインリリース症候群 (CRS: Cytokine Release Syndrome) ^{*3} である可能性と、それを防ぐ治療標的として IL-6-STAT3 経路を提唱しました。

COVID-19 はパンデミック感染症となり、4月21日現在世界中の感染者は250万人、死者は17万人に達しています。一刻も早くワクチンや治療薬を開発するための取組が世界中で行われており、特に重症化した COVID-19 において発症する急性呼吸器不全は致死率が高く、治療方法の開発は緊急の課題です。最新の2編の論文 (Zhou ら, Nature 3月12日号, Hoffmann ら, Cell 4月16日号) によると、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) が感染するためには細胞表面にあるアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) ^{*4} というタンパク質が受容体として作用すること、さらに Hoffmann らの論文でウイルスが細胞に侵入するためには細胞表面に存在するタンパク分解酵素である TMPRSS2 が必要であることが明らかにされました。

これらの知見に基づき、これまでの村上教授らの研究グループの研究成果や、他の研究グループの研究成果を含めて総合的に考察した結果、転写因子である NF κ B^{*5} と STAT3^{*6} の協調作用により、インターロイキン 6 (IL-6)^{*7} の増幅回路 (IL-6 アンプ^{*8}) が活性化され、炎症性サイトカインの産生が異常に増加するサイトカインストームが発生することにより ARDS が発症するという仕組みを提唱しました。さらに治療薬の標的として IL-6 アンプで重要な役割を担う IL-6-STAT3 経路が有望であることも提唱しました。白血病などの CAR-T 治療^{*9} における重篤な副作用である CRS が抗 IL-6 受容体抗体で治療できる事実を踏まえ、COVID-19 に見られる致死的な呼吸器不全である ARDS も、抗 IL-6 受容体などの IL-6-STAT3 経路阻害薬で治療できる可能性が高いことを示唆します。

なお、本研究成果は、2020年4月11日(土)公開の Immunity 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

昨年 12 月に中国で発症した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、パンデミック感染症となり、4 月 21 日時点で世界中の感染者は 250 万人、死者は 17 万人に達しました。一刻も早くワクチンや治療薬を開発するための取組が世界中で行われており、特に急性呼吸器不全症候群 (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome) は致死率が高く治療方法の開発が緊急の課題です。最新の 2 編の論文 (Zhou ら, Nature 2020 年 3 月 12 日号, Hoffmann ら, Cell 2020 年 4 月 16 日号) により、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) が感染するためには、サーズウイルス (SARS-CoV) と同じく細胞表面にあるアンジオテンシン転換酵素 2 (ACE2) というタンパク質が受容体として作用することが明らかにされました。Hoffmann らの論文ではウイルスが細胞に侵入するためには細胞表面のタンパク分解酵素である TMPRSS2 によりウイルスのスパイク蛋白が処理されることが必要であることも明らかにされました。

研究グループは、これまで IL-6-STAT3 系がどのように自己免疫疾患、炎症性疾患を誘導するかを研究し、炎症誘導の基盤として「IL-6 アンプ」を報告しました (Ogura et al., Immunity, 29, 628-, 2008)。この機構は、気管支・肺胞上皮細胞、線維芽細胞や血管内皮細胞などの非免疫細胞に存在し、NF- κ B 経路と STAT3 経路の同時活性化によって種々の炎症性サイトカインやケモカイン、増殖因子などを病態局所にて大量に持続的に産生します。さらに、炎症状態では、STAT3 活性化因子の主なものが IL-6 であることも示唆しており、この IL-6 アンプは関節リウマチなどの慢性炎症性疾患や自己免疫疾患やがんなどに関与しています (Murakami et al., Cell Rep, 3, 946-, 2013, Murakami et al., Immunity, 50, 812-, 2019)。最近では、最先端がん治療の一つである CAR-T 細胞療法の副作用であるサイトカインストームが原因の致死性のサイトカインリリース症候群 (CRS: Cytokine Release Syndrome) の治療にも抗 IL-6 α 抗体など IL-6-STAT3 経路の遮断が使用されています。

これらの知見から、COVID-19 に発症する致死的な急性呼吸器不全 ARDS の発症の仕組みを考察し、その治療として IL-6-STAT3 経路遮断の有効性を示唆しました。

【研究成果】

Zhou らと Hoffmann らは以下の点を明らかにしました。

- 1) SARS-CoV-2 ウイルスの表面に存在するスパイクタンパクは、細胞表面の ACE2 を受容体として結合するが、細胞内に入って感染するためにはスパイクタンパクが細胞表面のタンパク分解酵素である TMPRSS2 により切断される必要がある。
- 2) その後切断されたスパイクタンパクがウイルス膜と細胞膜の融合を引き起こす結果、ウイルスは ACE2 とともに細胞内に取り込まれる。
- 3) TMPRSS2 の阻害剤はウイルス感染モデル実験系においてウイルスの細胞内取り込みを阻止した。また ACE2 に対する抗体もウイルスの細胞内取り込みを阻止した。

したがって、SARS-CoV-2 ウイルスと ACE2 との結合を抑制する分子や、TMPRSS2 の阻害剤はウイルス感染を抑制する効果が期待され、ウイルス感染の初期には有効な治療薬になる可能性があります。また、スパイクタンパクに対する抗体、スパイクタンパク以外のウイルス膜タンパクに対する抗体や、サーズウイルスや新型コロナウイルスから治癒した患者に存在する抗体なども期待されます。

一方、感染後期に生じる致死的な急性呼吸器不全 ARDS は、ウイルスが減少し始めた頃に生じるので、過剰な生体反応であるサイトカインストームにより引き起こされるサイトカインリリース症候群 CRS です。

生体に SARS-CoV-2 などの外来ウイルスが感染すると、自然免疫の受容体である Pattern Recognition Receptors (PRRs) と呼ばれている分子がウイルス由来核酸などで活性化され、自然免疫*¹⁰ が活性化されます。SARS-CoV (SARS 感染症のコロナウイルスで、ウイルス遺伝子配列は SARS-CoV-2 のそれと約 80% 同じ) では、主に細胞内に存在しウイルス核酸を認識する PRRs の RIG-1 や MDA5 が活性化され、MYD88 を介して転写因子である NF- κ B が活性化されます。その結果、TNF α 、IL-1、IL-6 やタイプ 1 インターフェロン産生が誘導されます。TNF α や IL-6 は樹状細胞、マクロファージや好中球などの自然免疫細胞を活性化します。この自然免疫活性化に引き続き獲得免疫*¹¹ が活性化されてウイルスを排除します。新型コロナウイルスのような新規のウイルスでは、獲得免疫の免疫記憶がないため、ウイルスの完全な排除には時間がかかります。基礎疾患などを含めて何らかの原因で、ウイルス排除のための免疫反応、炎症反応が過剰に激しくなると、肺胞上皮細胞などの細胞死も生じて、全身性のサイトカインストームから COVID-19 に見られる致死的な ARDS が起こります。

SARS-CoV-2 ウイルス感染の場合、炎症誘導にはその細胞受容体である ACE2 が関連する経路も活性化して炎症誘導に関連します。前述したように、SARS-CoV-2 が細胞に感染すると細胞膜上の ACE2 発現が減少し、そのリガンドであるアンジオテンシン 2 (AngII) が増加し、アンジオテンシン受容体タイプ 1 (AT1R) との結合を介して炎症増強作用を発揮します。実際、SARS-CoV による ARDS が AT1R 阻害剤で阻止できることも報告されています。AngII-AT1R 経路は血圧を上げる作用がありますが、この経路は細胞膜上の蛋白質分解酵素である ADAM17 を活性化し、細胞表面状の膜型 TNF α や IL-6 受容体 α (IL-6R α) を切断し、可溶性 TNF α や可溶性 IL-6R α (sIL-6 α) が放出されます。TNF α はその受容体を介して、PRRs の刺激と同様に転写因子 NF- κ B を活性化し、IL-6 など標的分子を誘導します。IL-6-sIL-6R 複合体は、非免疫細胞に作用し、転写因子である STAT3 を活性化します。その結果、肺胞上皮細胞を含む非免疫細胞では、NF- κ B と STAT3 の同時活性化が生じ、過剰な NF κ B 刺激が IL-6 増幅機構 (IL-6 アンプ: IL-6 amplifier (IL-6Amp)) となり炎症性病態を形成します。IL-6 アンプは活性化すると自身をさらに活性化するというポジティブフィードバック機構を有しており、一旦活性化されると際限なく活性化される性質を有しており、その結果サイトカインストームが誘導されサイトカインリリース症候群 CRS が発症します。

【今後への期待】

COVID-19 に生じる致死的な急性呼吸器不全 ARDS はサイトカインリリース症候群 CRS であり、CRS を治療することができれば新型コロナウイルス感染症、COVID-19 も恐ろしい病気ではなくなります。治療薬開発の有望な標的として TMPRSS2, ACE2, AT1R, ADAM17, TNF α そして IL-6 アンプで重要な役割を果たしている IL-6-STAT3 経路などが考えられます。特に、感染後期に見られる致死的な ARDS の治療には、すでに CAR-T 治療における CRS の治療に使用されており、かつ IL-6 アンプを阻害できる抗 IL-6 受容体抗体も有望と考えられます。

論文情報

論文名 COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome
(COVID-19, 新しいウイルスにより ACE2 を介して引き起こされるサイトカイン関連症候群)

著者名 平野俊夫^{1,2}, 村上正晃² (¹量子技術研究開発機構, ²北海道大学遺伝子病制御研究所)

雑誌名 Immunity (免疫学の専門誌)

DOI 10.1016/j.immuni.2020.04.003

公表日 2020年4月11日(土)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野教授 村上正晃 (むらかみまさあき)

TEL 011-706-5120 FAX 011-706-7542 メール murakami@igm.hokudai.ac.jp

URL <https://www.igm.hokudai.ac.jp/neuroimmune/index.html>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

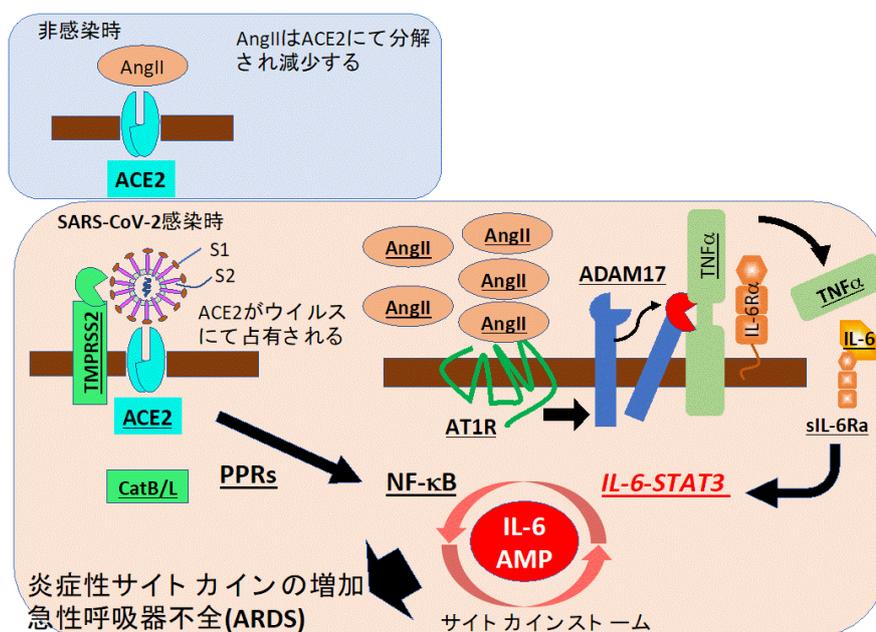


図. SARS-CoV-2 感染時に、気管支・肺胞上皮細胞での IL-6 アンプが活性化し、その後の過剰なサイトカイン産生と急性呼吸器不全症候群(ARDS)を誘導する模式図

気管支・気道上皮細胞にて ACE2 に結合した SARS-CoV-2 ウイルスは、TMPRSS2 の作用により細胞内に取り込まれる。その後、ウイルス分子の構造を認識した細胞のパターン認識受容体(PPRs)が活性化し、下流の NF-κB 経路が活性化する。さらに、感染に伴って本来 ACE2 に結合して分解されるアンジオテンシン(AngII)が血中に増加し、アンジオテンシン受容体 1 (AT1R)からの信号が過剰となる。活性化された AT1R 信号は、蛋白質分解酵素である ADAM17 を活性化し、細胞膜型の TNF α 、IL-6R α 、増殖因子などの炎症関連分子を可溶性のものに変換する。可溶性の TNF α 、IL-6-可溶性 IL-6R α (sIL-6R α)は、気管支・肺胞上皮細胞、血管内皮細胞を含む非免疫系細胞にて NF-κB と STAT3 を同時に活性化し、過剰な NF-κB 活性化機構である IL-6 アンプを活性化、これらの細胞の局所にて過剰なサイトカインが産生される。その結果、サイトカインリリース症候群 CRS が引き起こされ、COVID-19 にみられる致死的な急性呼吸器不全症候群 ARDS が発症すると考えられる。

【用語解説】

- *1 COVID-19 … Coronavirus disease 2019, 2019年新型コロナウイルス感染症。
- *2 急性呼吸器不全症候群 (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome) … ウイルスや細菌感染による肺炎や誤嚥性肺炎,あるいは外傷や人工呼吸器などによるメカニカル損傷などにより生じる重篤な呼吸器不全に至る。
- *3 サイトカインリリース症候群(CRS: Cytokine Release Syndrome) … 炎症性病態誘導にてIL-6, TNF α などの炎症性サイトカインが過剰に産生される状態をサイトカインストームという。その結果,臓器機能が不全となる症候群をサイトカインリリース症候群(Cytokine Release Syndrome)という。
- *4 アンジオテンシン変換酵素2 (Angiotensin Converting Enzyme 2: ACE2) … アンジオテンシ II(AngII)を切断するペプチダーゼで血液中の AngII を減少させる。AngII はその受容体であるアンジオテンシン受容体タイプ1 (AT1R)を介して血圧をあげる作用がある。
- *5 NF- κ B … 炎症反応で中心的な役割を果たす転写因子。NF- κ B の活性化でIL-6, ケモカイン, 増殖因子が発現される。NF- κ B の活性化を誘導する因子としては TNF α , IL-1, TLR などがあるが病気を引き起こすような過剰な活性化は, NF- κ B 活性化と同時に IL-6-STAT3 経路の活性化が必要である。
- *6 STAT3 … Signal Transducer and Activator of Transcription 3。STAT3 は転写因子であり核内で機能する。サイトカイン受容体を含む信号伝達系にて活性化, 細胞質から核内に移動して染色体遺伝子に結合して標的遺伝子の転写を制御する。炎症時の STAT3 活性化因子は, IL-6 であり, 後述するIL-6 アンプ活性化時には核内で NF- κ B と会合して NF- κ B の活性を増強する(Ogura et al.,Immunity,29, 628-36,2008)。
- *7 インターロイキン6(IL-6: Interleukin 6) … インターロイキン6は, 免疫反応, 急性期反応, 造血反応, 再生, 初期発生や内分泌系など生体の恒常性維持に重要なサイトカインで1986年に発見された(Hirano et al., Nature,324,73-6,1986)。また, IL-6はIL-1やTNF α とともに代表的な炎症性サイトカインで, 慢性炎症性疾患, 自己免疫疾患, がんの発生や悪性化, さらに老化や肥満などに伴う疾患に関与している(Hirano,Int.Rew. Immunol,16,249-84,1998, Murakami et al.,Immunity,50, 812-31,2019)。
- *8 IL-6 アンプ (IL-6 Amp: Interleukin 6 Amplifier) … 例えばサイトカイン刺激などによって, 線維芽細胞や血管内皮細胞などで, 転写因子である NF- κ B と STAT3 が同時に活性化すると, 炎症細胞を引き寄せる因子である遊走因子ケモカインの産生が相乗的に起こる。この多量のケモカイン産生によっていろいろな免疫細胞が局所に集積して, その場の恒常性を破綻, 局所炎症が誘導される(Ogura et al., Immunity, 2008)。IL-6 アンプが慢性的に活性化すればいろいろな病気に関連する慢性炎症へと発展する。すでに1000遺伝子以上のIL-6アンプの正の制御遺伝子を同定し, それらには非常に高い割合にてメタボリック症候群, 神経変性疾患を含む慢性炎症性疾患の関連遺伝子が存在することを見いだしている(Murakami et al.,Cell Rep,3,946-59,2013)。

- *9 CAR-T 治療 … 患者から採取した免疫細胞である T 細胞に遺伝子改変を行い、がん細胞の目印を認識するアンテナ（キメラ抗原受容体：Chimeric Antigen Receptor, CAR）を人工的にくっつけたうえで増やし、再び体内に戻すことで、標的になるがん細胞への攻撃力を強化する治療法。2019 年 3 月に国内で承認。
- *10, 11 自然免疫, 獲得免疫 … 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のような外来抗原が体内に侵入するとはじめに反応するのが自然免疫である。樹状細胞, マクロファージ, 好中球などは外来抗原を貪食して, 外来抗原特異的な構造体のパターンを細胞表面, 細胞内の PPRs にて認識して活性化し, ウイルス粒子やウイルス感染細胞を除去する。しかし, 自然免疫系のみでは外来抗原を完全に除去することはできない。獲得免疫系が重要である。獲得免疫系は抗原特異的な免疫反応で 2 種類のリンパ球, B 細胞と T 細胞にて担われている。獲得免疫系の認識は非常に詳細なもので, 遺伝子レベルで 80% 相同の SARS-CoV と SARS-CoV-2 ウイルスを見分けることができる。B 細胞は, B 細胞受容体（膜型の抗体）にてウイルス粒子を直接認識して活性化, 可溶性の抗体を作りウイルス粒子や感染細胞を除去する。T 細胞は樹状細胞に抗原提示されたウイルス抗原を T 細胞受容体にて認識し, 活性化する。活性化したヘルパー T 細胞は大量のサイトカインを産生して B 細胞がウイルスに有効な高親和性の抗体を作成することやウイルス感染細胞を除去するキラー T 細胞の免疫記憶に必須である。感染症に対するワクチンは, 記憶型の獲得免疫細胞を人為的に作成することに他ならない。