

2021年4月8日

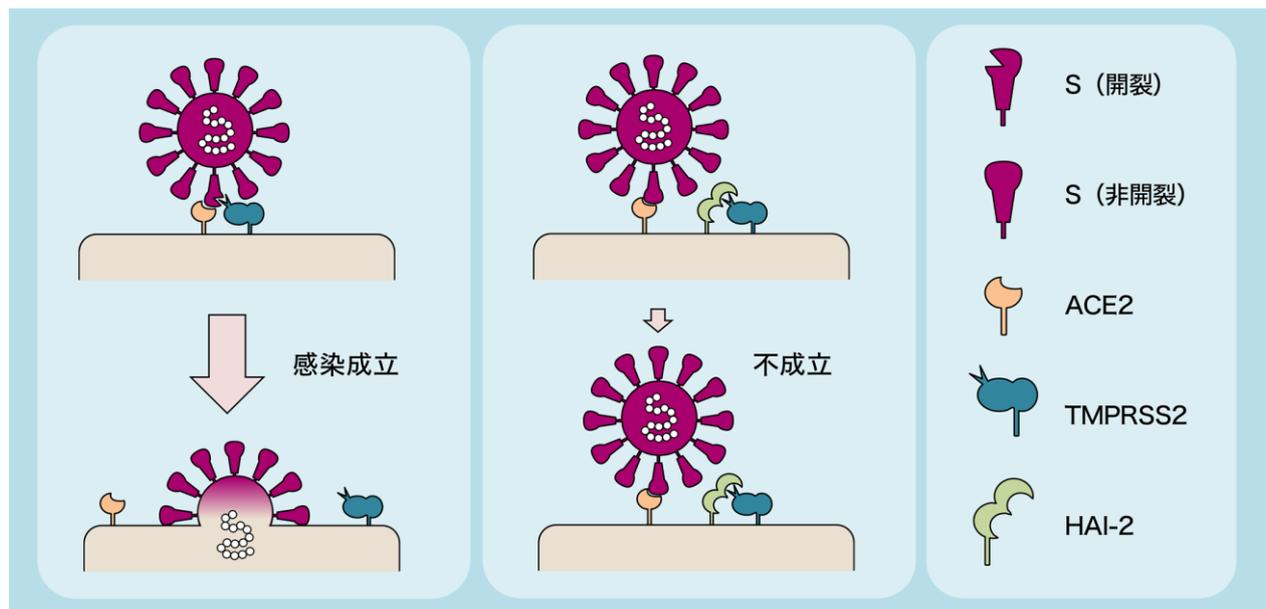
## 新型コロナウイルスを抑制する生体内因子の発見

—病態解明や治療薬開発の可能性へ—

### 概要

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が効率よく感染するためには、ウイルスのスパイクタンパク質<sup>1)</sup>が、ヒトの細胞上にある酵素の一つであるタンパク質分解酵素 TMPRSS2<sup>2)</sup>で切断（開裂）されなければなりません。すなわち TMPRSS2 の活性は SARS-CoV-2 の感染に非常に重要です。しかし、TMPRSS2 の生理的な活性制御や SARS-CoV-2 感染との関連については、よくわかっていませんでした。今回、京都大学ウイルス・再生医科学研究所の橋口隆生教授らの研究グループは、国立感染症研究所の竹田誠部長、松山州徳室長、富田有里子研究員、宮崎大学医学部の片岡寛章教授および北海道大学大学院薬学研究院の前仲勝実教授、福原秀雄准教授らを中心としたグループと共に、一部の生体内タンパク質分解酵素に対する生理的阻害物質 HAI-2 (hepatocyte growth factor activator inhibitor 2)<sup>3)</sup>が SARS-CoV-2 の感染抑制因子であることを発見しました。HAI-2 を培養液に添加すると SARS-CoV-2 の感染が阻害されました。また、siRNA 法で肺上皮細胞株の HAI-2 の発現量を減らすと、SARS-CoV-2 の感染が促進されました。このことは HAI-2 が SARS-CoV-2 を生理的にも抑えている可能性を示しています。HAI-2 の研究は、SARS-CoV-2 感染症（COVID-19）の病態解明のみならず創薬ターゲットとしても重要であると考えられます。

本成果は、2021年3月31日に国際学術誌「Journal of Virology」にオンライン掲載されました。



## 1. 背景

現在、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が世界中で猛威を振るっています。ウイルス粒子の表面にはたくさんの糖スパイクタンパク質（Sタンパク質）が突起状に突き出しています。SARS-CoV-2はSタンパク質を使って、細胞表面に発現するACE2（アンジオテンシン転換酵素2）というタンパク質に結合することで感染をはじめます。ACE2に結合したSタンパク質は続いて同じ膜上に存在する生体内タンパク質分解酵素TMPRSS2による切断（開裂）を受けることで、細胞の膜との融合が促進され、感染が成立します。SARS-CoV-2だけでなく、2003年に流行したSARSコロナウイルスや2013年に中東で発見されたMERSコロナウイルスも、TMPRSS2を利用することが明らかになっています。生体内タンパク質分解酵素の活性は、通常、何らかのメカニズムで生理的な制御を受けていますが、TMPRSS2の生理的阻害活性因子や、その制御とSARS-CoV-2感染との関わりについてはこれまでよくわかっていませんでした。

## 2. 研究手法・成果

本研究ではTMPRSS2と類似の生体内タンパク質分解酵素であるマトリプターゼの生理的阻害活性因子HAI-2に着目しました。HAI-2はがん細胞の造腫瘍性や組織浸潤に重要な宿主プロテアーゼHGFAの機能制御に重要な因子です。すでに、HAI-2がTMPRSS2の生理的阻害活性因子でもある可能性が示唆されていましたが、SARS-CoV-2感染に与える影響については、全くわかっていませんでした。本研究ではまず、ヒト細胞を用いてHAI-2タンパク質を大量に発現精製する系を構築しました。次に、発現・精製したHAI-2を培養液へ入れた状態で、SARS-CoV-2を細胞に感染させ、感染の阻害が起こるか調べました。その結果、添加したHAI-2の量に比例してTMPRSS2を介した感染が阻害されることが分かりました。研究チームはさらに、HAI-2の発現を一時的に低下させた上で、SARS-CoV-2を感染させたときのウイルス増殖を調べました。ヒト気管支上皮由来のCalu-3細胞を用いてsiRNA法によりHAI-2の発現を一時的に低下させ、SARS-CoV-2を感染させました。培養上清に放出されるウイルスゲノムコピー数を調べたところ、HAI-2ノックダウン細胞<sup>4)</sup>では検出されるウイルスゲノムコピー数が数十倍に上昇することが分かりました。以上の結果はHAI-2がTMPRSS2の機能制御を介してSARS-CoV-2の感染を制御する生理的活性物質である可能性を示唆するものです。

## 3. 波及効果、今後の予定

SARS-CoV-2感染症（COVID-19）についてはいまだ有効な治療薬が存在しません。創薬のターゲットを考えるには、ウイルスの増殖機構を分子レベルで詳細に知る必要があります。SARS-CoV-2が効率良く感染するために必要なTMPRSS2という生体内タンパク質分解酵素と、その生理的阻害因子HAI-2の結合様式や作用機序を今後詳細に解析し、いまだ不明な点の多いCOVID-19の病態解明と創薬ターゲット候補の作出へと展開する予定です。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は国立感染症研究所、宮崎大学、北海道大学と共同で行われたものです。本研究は、AMEDの課題番号19fk0108111j、日本学術振興会の科研費18H02666、20H05773の助成を受けて行われました。

### <用語解説>

- 1) **スパイク (S) タンパク質** : 新型コロナウイルスの表面に存在するタンパク質で、細胞上の ACE2 分子と結合して侵入する際に必須となる機能を持つ。図を参照。
- 2) **TMPRSS2** : 生体内にあるタンパク質分解酵素の一つ。新型コロナウイルス感染では、ウイルスの S タンパク質を切断して S タンパク質を活性化状態にし、感染を促進させる作用を示す。図を参照。
- 3) **HAI-2** : TMPRSS2 などの生体内タンパク質分解酵素の生理的阻害活性因子。図を参照。
- 4) **HAI-2 ノックダウン細胞** : HAI-2 の発現量を低下させた細胞。

### <研究者のコメント>

新型コロナウイルスの病態解明と治療薬開発を目指して、精製タンパク質を活用した研究で実績のある京都大学、新型コロナウイルスと TMPRSS2 の研究で実績のある国立感染症研究所、HAI-2 の研究で研究実績のある宮崎大学、創薬科学で研究実績のある北海道大学の研究者がそれぞれの得意分野を活かすことで、新型コロナを抑制する生体内因子の迅速な発見が出来ました。引き続き新型コロナウイルスの制御に向けて連携して研究を加速していきます。

### <論文情報>

タイトル : The physiological TMPRSS2 inhibitor HAI-2 alleviates SARS-CoV-2 infection. (TMPRSS2 の生理機能阻害因子 HAI-2 は SARS-CoV-2 ウイルス感染を軽減化する)

著者 : Yuriko Tomita, Shutoku Matsuyama, Hideo Fukuhara, Katsumi Maenaka, Hiroaki Kataoka, Takao Hashiguchi and Makoto Takeda

掲載誌 : Journal of Virology

DOI : 10.1128/JVI.00434-21 (2021.3.31 オンライン掲載済み)

<https://jvi.asm.org/content/early/2021/03/25/JVI.00434-21>

### <研究に関する問い合わせ先>

橋口 隆生 (はしぐち たかお) 教授

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 ウイルス制御分野

E-mail : [takaoh@infront.kyoto-u.ac.jp](mailto:takaoh@infront.kyoto-u.ac.jp)

竹田 誠 (たけだ まこと) 部長

国立感染症研究所 ウイルス三部

E-mail : [mtakeda@nih.go.jp](mailto:mtakeda@nih.go.jp)

片岡 寛章 (かたおか ひろあき) 教授

宮崎大学 医学部 病理学講座腫瘍・再生病態学分野

E-mail : [mejina@med.miyazaki-u.ac.jp](mailto:mejina@med.miyazaki-u.ac.jp)

前仲 勝実（まえなか かつみ）教授  
北海道大学 大学院薬学研究院 生体分子機能学  
E-mail : [maenaka@pharm.hokudai.ac.jp](mailto:maenaka@pharm.hokudai.ac.jp)

<各機関の問い合わせ先>

京都大学 国際広報室  
TEL : 075-753-5727、FAX : 075-753-2094 E-  
mail : [comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp](mailto:comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp)

国立感染症研究所 調整評価係  
E-mail : [info@nih.go.jp](mailto:info@nih.go.jp)

北海道大学 総務企画部広報課  
TEL : 011-706-2610、FAX : 011-706-2092 E-  
mail : [jp-press@general.hokudai.ac.jp](mailto:jp-press@general.hokudai.ac.jp)

宮崎大学医学部総務課総務係  
TEL : 0985-85-9014、FAX : 0985-85-3101 E-  
mail : [medsomu@med.miyazaki-u.ac.jp](mailto:medsomu@med.miyazaki-u.ac.jp)