

分子生物学的視点からみた COVID-19 肺炎の病態 —重症化のメカニズム—

細胞・分子生物学術部会

京都大学 大学院医学研究科 呼吸器疾患創薬講座・呼吸器内科学

後藤 慎平

COVID-19 は 2021 年 1 月現在、世界全体の罹患者数は 8000 万人、死亡者数は 180 万人を超え、本邦における罹患者数も 24 万人、死亡者数も 3000 人を超えた。2019 年 9 月に Web 上開催となった第 60 回日本呼吸器学会学術講演会の頃と比較してもこの 4 か月に満たない間に患者数・死亡者数がともに倍以上に膨れ上がっており、当面は予断を許さない事態が続くことが予想される。有効なワクチンが導入されてもその効果が実感できるようになるまでは時間を要することが見込まれるため、抗インフルエンザ薬のような治療薬の開発も必要と考えられる。本稿では 2019 年 9 月段階で細胞・分子生物学術部会に所属する筆者から報告した内容についてまとめる。SARS-CoV-2 に関する病態メカニズムや創薬に向けた研究の重要性が高まっているが、世界各国から報告される論文などの情報をアップデートしていく必要がある一方で、あまりにも多くの情報が氾濫しており、データの信頼性にも注意し、本邦の研究者の視点からも様々な角度で COVID-19 の病態を研究して、理解を深めることが必要と考える（以下まとめ）。

COVID-19 の治療手段については低分子化合物、ワクチン、生物学的製剤（中和抗体含む）、組換え ACE2 といったカテゴリーに分かれて開発が進められ、疾患モデルは培養細胞（ヒト・サル）、モデル動物（ハムスター・フェレット・サル）が主に利用され、特にヒト由来細胞のモデルとしては、初代細胞に加え、ヒト iPS 細胞も様々な臓器細胞に分化誘導して利用されている。オルガノイドを活用した疾患モデルも報告され、SARS-CoV-2 が感染したときの初期の細胞応答については観察的な情報は次第に蓄積されつつある。まず 3 つの論文を紹介した。1 つ目は 2020 年 4 月にドイツのグループが *Cell* に発表した内容で、SARS-CoV-2 の受容体は ACE2 であり、TMPRSS2 の酵素活性により、ウイルスが宿主細胞に侵入することを SARS-CoV と対比させて証明した報告 (Hoffmann M, et al. *Cell*, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052)。2 つ目は 5 月に米国ノースカロライナのグループが *Cell* に発表した内容で SARS-CoV-2 が鼻粘膜・気道・肺胞上皮細胞に感染することを、*In vitro* の実験と、COVID-19 の剖検肺で示した報告 (Hou YJ, et al. *Cell*, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.042)。3 つ目は米国イェール大学のグループが *Nature* に発表した内容で、末梢血中の 71 サイトカインについて発症後の経過をフォローした研究で、ウイルス量に依存して IFN などのサイトカイン高値が遷延していたという報告 (Lucas C, et al. *Nature*, 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y)である。COVID-19 はサイトカイン放出症候群 (cytokine releasing syndrome: CRS) の 1 つともされ、多様な細胞が関与していることが明らかになっており、自然免

疫応答は感染する細胞種によっても異なると考えられている。筆者自身も関わっているヒト iPS 細胞由来の気道や肺胞上皮細胞を用いた SARS-CoV-2 の感染メカニズムの研究は、感染細胞だけでなく、感染細胞と非感染細胞の細胞間相互作用も明らかにすることで多くの細胞が関わる COVID-19 に伴う肺炎や他臓器に及ぶ合併症のメカニズムの解明、治療標的の探索、治療薬候補化合物の薬効評価を含めた新規治療法の開発に役立つことを期待している。ヒト iPS 細胞から気道や肺胞上皮細胞への分化誘導法は代表的な細胞についてはこれまでの研究の積み重ねで確立してきているといえる。今回の学会発表では、比較的研究が進んでいるヒト iPS 細胞由来の気道上皮細胞を用いた SARS-CoV-2 の感染モデルを紹介した。正式には査読を経た上での論文発表を待ちたいが、結論として私たちの方法でも海外グループの方法でもヒト iPS 細胞を用いた SARS-CoV-2 の薬効評価はおそらく可能と思われる。SARS-CoV-2 に感染すると細胞種によって異なる細胞内センサー蛋白質が関わっていることが推定され、引き起こされるサイトカイン産生など自然免疫応答も異なる可能性があることから、ヒト iPS 細胞の研究利用に際しては目的に応じて適切な分化誘導法を選択することが望ましいであろう。ヒト iPS 細胞は CRISPR を利用して遺伝子改変しクローニングする技術が確立していることや、細胞供給の面での利便性がよいこと、単一の細胞種に限らず、分化段階に応じて複数種類の気道や肺胞上皮細胞を分化誘導して得られる特徴があることなどを考慮した場合、細胞間相互作用も含めて評価できる貴重な細胞リソースとして期待できるに違いない。

細胞内センサー蛋白質の 1 つとして知られる MDA5 は少なくとも気道上皮細胞において SARS-CoV-2 を認識する分子の有力候補と考えられている(Yin X, et al. Cell Rep, 2020. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108628)。MDA5 は自己免疫性疾患との関連性も報告されている遺伝子で、偶然と考えてよいのかどうか COVID-19 に伴う肺炎が、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に見られる急速進行性間質性肺炎と類似することが複数報告されており(Giannini M, et al. Eur Respir J, 2020. doi: 10.1183/13993003.01618-2020; Liu C, et al. medRxiv, 2020. doi: 10.1101/2020.07.29.20164780)、今後の研究の進展を期待したい。COVID-19 関連肺炎の後遺症として問題になりつつある肺線維化病変については、特発性肺線維症の肺病変で最近報告されたような II 型肺胞上皮細胞の分化異常(Kobayashi Y, et al. Nat Cell Biol, 2020. doi: 10.1038/s41556-020-0542-8; Strunz et al. Nat Commun, 2020. doi: 10.1038/s41467-020-17358-3)が COVID-19 関連肺炎の後遺症とみられる肺病変でも報告されており(Chen J, et al. Cell Res, 2020. doi: 10.1038/s41422-020-0369-7)、肺線維症との関係性が気になるところである。