

NEWS RELEASE

COVID-19 が重症化する仕組みの一端を解明 ～細菌由来因子が炎症と凝固を促進～

- COVID-19 は重症例において急性肺障害や血液凝固異常を引き起こすことが知られている
- 研究グループが以前に同定した細菌叢由来の細胞死を誘導するペプチドである corisin が COVID-19 患者の血液中で上昇しており、血液凝固のマーカーと正の相関を示した
- SARS-CoV2 スパイク蛋白質の気道内投与による急性肺障害マウスにおいて、corisin の活性を抑えるモノクローナル抗体の投与により、細胞死、炎症、血栓形成が抑制された
- 血管内皮細胞および肺胞上皮細胞に corisin を投与したところ、凝固の開始因子である組織因子の活性が増強したのに対し、抗凝固因子であるトロンボモジュリンの活性が低下した
- 本研究は COVID-19 重症例に併発する急性肺障害や血液凝固異常の新たな治療法の可能性を示すものである

【概要】

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、重症例において急性肺障害(ALI)を併発し致死的な呼吸不全を引き起こすことや、高頻度で血液凝固異常を引き起こし血栓症が多発することが知られています。また近年、細菌叢が COVID-19 の重症化に関連することが報告されていますが、詳細なメカニズムは不明でした。このたび、三重大学大学院医学系研究科免疫学講座の研究グループは、同グループが発見した細菌由来の細胞死を誘導するペプチドである corisin が COVID-19 患者の血液中で増加し、血液凝固マーカーと関連することを明らかにしました。さらに COVID-19 のウイルスである SARS-CoV2 のスパイクたんぱく質を気道内に投与して作成した急性肺障害のマウスにおいて、corisin を抑制することにより病態が改善することを明らかにしました。今回の研究成果は、細菌が産生するペプチドが COVID-19 に関連する急性肺障害や血液凝固異常の原因物質となりうることを示す世界で初めての報告であり、細菌由来のペプチドを標的にした新しい治療法の開発につながることを期待されます。研究結果については、国際血栓止血学会の学会誌である *Journal of Thrombosis and Haemostasis* オンライン版に令和 6 年 3 月 5 日付けで掲載されました。

本研究は科学技術振興機構(JST)創発的研究支援事業(JPMJFR2216)、文部科学省 科学研究費助成事業(23K07651, 23K15206, 22K08280, 21K16185)、武田科学振興財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、日本糖尿病財団・ノボルディスクファーマ研究助成の支援を受けて実施されました。

【背景】

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、重症例において急性肺障害(ALI)を併発し致死的な呼吸不全を引き起こすことや、高頻度で血液凝固障害を引き起こし血栓症が多発することが知られています。また近年、腸内細菌叢や肺内細菌叢が COVID-19 の重症化に関連することが報告されていますが、細菌叢が COVID-19 の病態に関与する詳細なメカニズムは分かっていません。

研究グループは以前に、マウスの肺組織から分離されたブドウ球菌が産生するペプチド corisin を発見し、corisin が肺胞上皮細胞の細胞死を誘導することにより肺線維症の線維化促進と急性増悪に関与することや、LPS(リポポリサッカライド)の気道内投与およびブレオマイシンの皮下投与による急性肺障害マウスにおいて corisin をモノクローナル抗体で抑制することにより病態が改善することを報告しました。これらの成果から corisin は COVID-19 の病態にも関与する可能性が示唆されます。この度の研究で、

COVID-19 における corisin の意義について検証を行いました。

【研究内容】

PCR 検査陽性により COVID-19 と診断された 47 名の患者から採取した血液で corisin と凝固関連マーカーを測定し、健常者との比較を行いました。その結果、corisin が COVID-19 患者の血液中で上昇し、血液凝固のマーカーである組織因子、TAT および D-ダイマーと正相関することが分かり、corisin が COVID-19 の病態に関与することが示唆されました（図 1）。次に COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV2 のスパイク蛋白質とウイルスの構成成分である poly I:C を気道内に投与して作製した、以前の報告とは異なる急性肺障害マウスモデルに対して、corisin を抑制するモノクローナル抗体を投与し効果を検証しました。その結果、モノクローナル抗体を投与したマウスでは、対照群と比較して肺の細胞死や炎症、血栓形成が抑制され、病態が改善することが分かりました（図 2）。さらに corisin が凝固異常を起こすメカニズムを解明するために血管内皮細胞および肺胞上皮細胞を corisin で処理し、細胞表面に存在する凝固関連因子の活性を調べたところ、凝固開始因子である組織因子の活性が増強するのに対し、凝固を抑制するトロンボモジュリンの活性が低下し、これらの反応は corisin を阻害する抗体により抑制されました（図 3）。これにより corisin が組織因子の活性化とトロンボモジュリンの不活化を介して凝固を促進する機序が明らかとなりました。

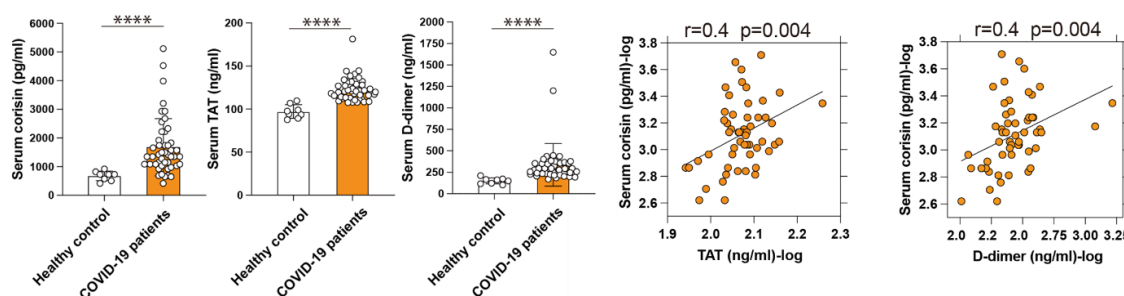


図 1 COVID-19 患者で血中 corisin が上昇し凝固マーカーと相関する

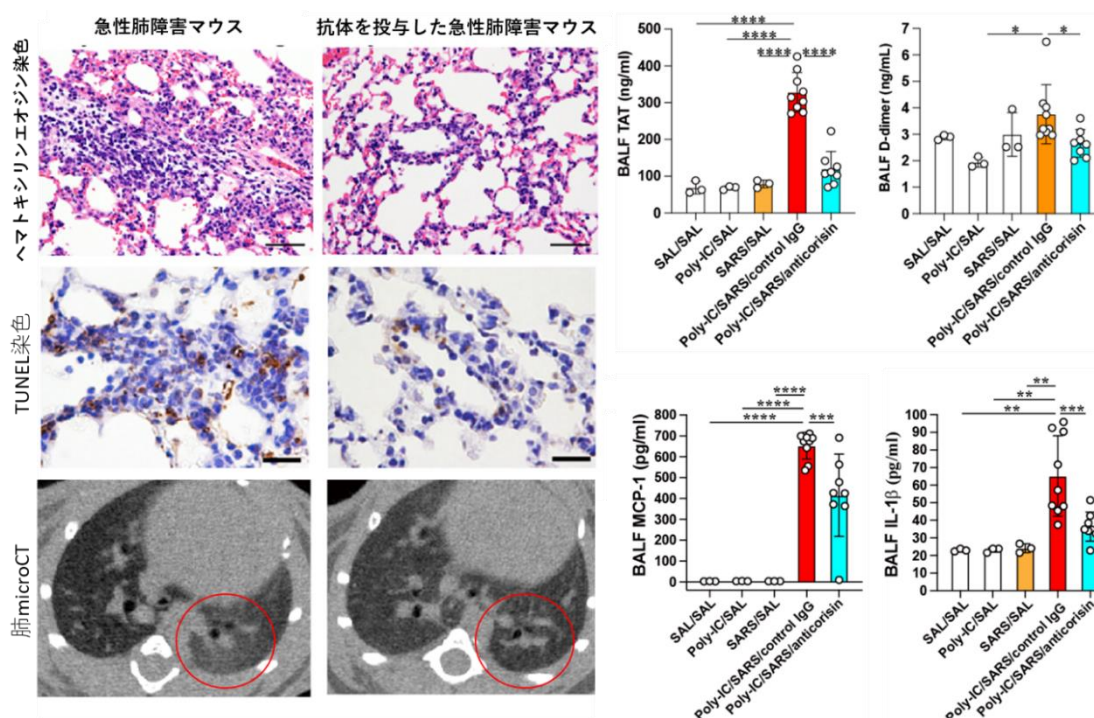


図 2 SARS-CoV2 スパイク蛋白質による急性肺障害マウスにおいて、炎症、アポトーシスおよび凝固の亢進を認めたが、モノクローナル抗 corisin 抗体によりそれらが抑制される

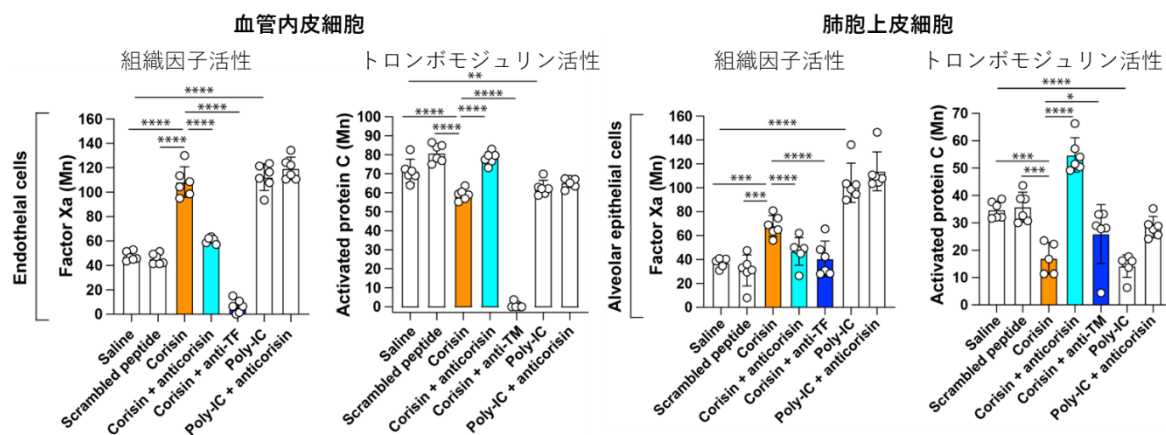


図 3 corisin は組織因子活性を増強し、トロンボモジュリン活性を低下させる

【研究の成果】

今回の研究成果は、細菌が産生するペプチドが COVID-19 に関連する急性肺障害や血液凝固異常に関与すること、細菌由来ペプチドを標的にしたモノクローナル抗体が COVID-19 による急性肺障害や凝固異常の病態を改善し重症化を抑制しうることを示す世界初の報告であり、新しい治療法につながる事が期待されます。

【用語解説】

急性肺障害 … 重症肺炎、敗血症や外傷などの様々な疾患が原因で起こる重度の呼吸不全の総称。致死率が約 40%と非常に高い重篤な疾患。

ペプチド … アミノ酸が数個～数十個、短い鎖状に結合したものの。

細菌叢 … ヒトや動物に定着し生息する微生物の集まり。集合体。

肺線維症 … 原因不明の肺に高度な線維化をきたす致死的な疾患。経過中に急激な呼吸状態の悪化をきたすことがあり、急性増悪と呼ばれる。

線維化 … 臓器にコラーゲンなどの物質が沈着し、臓器の硬化とともにその機能が失われた状態。

リポポリサッカライド … グラム陰性細菌の外膜を構成する成分。

モノクローナル抗体 … 単一の抗体産生細胞に由来するクローンから作られている抗体のこと。抗原上の特定のエピトープに特異的に結合することができるため、様々な治療薬として使用されている。

Poly I:C … ウイルスの構成成分である二本鎖 RNA を合成して作ったもの。

SARS-CoV2 … COVID-19 の原因ウイルス。表面のスパイク蛋白質が宿主細胞に侵入・感染する際に重要である。

【論文情報】

掲載誌: 『*Journal of Thrombosis and Haematosi*s』 online 版

論文タイトル: Role of Microbiota-Derived Corisin in Coagulation Activation during SARS-CoV-2 Infection

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.02.014>

【研究者プロフィール】

安間 太郎(やすま たろう)

三重大学大学院医学系研究科 代謝内分泌内科学 / 同 免疫学 講師

研究領域

糖尿病内分泌内科学 免疫学



ガバザ エステバン

三重大学大学院医学系研究科 免疫学 教授

研究領域

免疫学 呼吸器内科学

**<研究に関するお問合せ>**

三重大学大学院医学系研究科 代謝内分泌内科学 / 同 免疫学

安間 太郎(やすま たろう)

E-mail: t-yasuma0630■med.mie-u.ac.jp ※「■」を「@」に置き換えて下さい。

TEL : 059-231-5225 / 070-2248-2787

<報道に関するお問合せ>

三重大学 企画総務部総務チーム広報室

TEL:059-231-9789 FAX:059-231-9000

E-mail:koho■ab.mie-u.ac.jp ※「■」を「@」に置き換えて下さい。