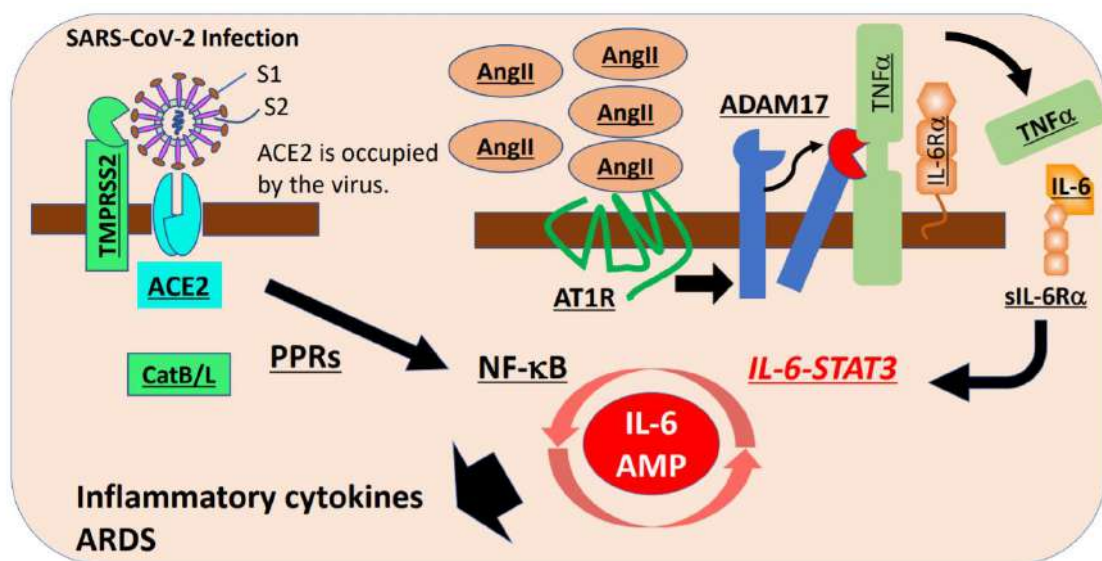


COVID-19 の致命的な呼吸器不全は、IL-6-STAT3 経路阻害薬で治療の可能性

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構の平野俊夫理事長は、国立大学法人北海道大学遺伝子病制御研究所の村上正晃教授と共同で、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）で生じる急性呼吸器不全症候群（ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome）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）であると指摘し、それを防ぐ治療標的として IL-6-STAT3 経路を提唱した。



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 TNFα、IL-6Ra、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 TNFα、IL-6-可溶性 IL-6Ra(sIL-6Ra)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

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る。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る。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 受容体抗体も有望である。

論文情報

COVID-19: a new virus, but an old cytokine release syndrome (https://marlin-prod.literatumonline.com/pb-assets/products/coronavirus/immuni4349_S5.pdf)

日本語原文 <https://www.qst.go.jp/site/press/40364.html>

文 JST 客観日本編集部