

大気汚染が新型コロナウイルス感染症の発症、重症化をきたすメカニズムの一端を解明 －PM2.5 が新型コロナウイルスの細胞侵入口を拡大する－

概要

世界各地で、PM2.5 等、微小な粒子 (PM) に代表される大気汚染が、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染者数や重症者数を増やすことが報告されています。しかし、その理由は明らかにされていませんでした。新型コロナウイルスが体内に侵入する際には、感染する対象 (ヒトや動物: 宿主) の細胞にある ACE2(注 1)と TMPRSS2(注 2)という 2 つの分子 (次ページ 図 2 参照) が重要であり、この 2 つの分子が多くなるほど感染を起こしやすく、重症化しやすいと考えられます。京都大学大学院地球環境学堂の高野裕久 教授、佐川友哉 工学研究科特別研究学生らの研究グループは、サイクロン法(注 3)で大気中から採取した PM を吸い込んだマウスの肺で、その後起こる変化を多重免疫染色(注 4)という方法を用いて検討しました。その結果、特に 2 型肺胞上皮細胞という肺の伸展維持に重要な細胞で、新型コロナウイルスの細胞内への侵入口である ACE2 と、侵入を促す TMPRSS2 という 2 つのタンパク質が増加していること、すなわち、PM が新型コロナウイルスの侵入口を広げていることが明らかになりました。

今後は、ヒトの細胞や他の動物種における研究とともに、どのような粒子や成分が COVID-19 の発症・重症化をもたらすのか、また、それを予防・軽減する薬剤にはどのようなものがあるのか、明らかにしてゆく予定です。

本成果は、2021 年 2 月 3 日 (日本時間: 2 月 4 日) に米国の国際学術誌「Environmental Research」にオンライン掲載されました。

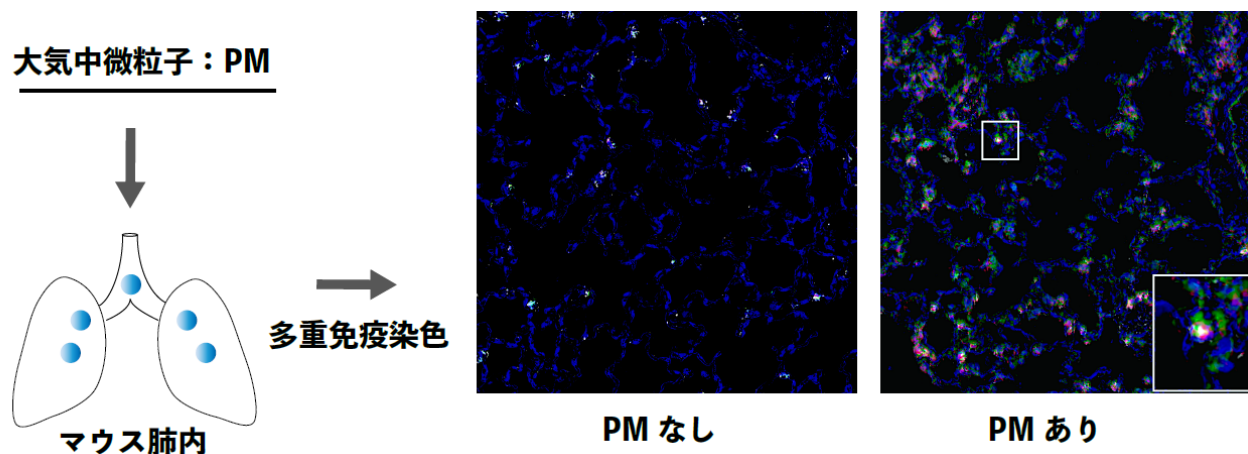


図 1. 研究内容の概略図

大気中から回収した PM を肺内に吸い込ませると、上の写真のように、2 型肺胞上皮 (白) において ACE2 (緑) と TMPRSS2 (ピンク) が増加していることがわかります。

1. 背景

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症である COVID-19 が世界中で猛威をふるっています。中でも、大気汚染、特に大気中の微小な粒子（PM; Particulate matter）による汚染状況が悪い地域で、COVID-19 の発症数や重症者数、死亡者数が多いという疫学的調査結果が、世界の各地から報告されています。

しかし、大気汚染と COVID-19 の発症や悪化との関連について、これまで、実験的な検証はなく、大気中の PM がどのようなメカニズムで COVID-19 の発症や重症化をきたすのかは、明らかにされていませんでした。本プロジェクトでは、新型コロナウイルスの細胞内への侵入口である ACE2（Angiotensin-converting enzyme 2：注 1）と、侵入過程で重要な役割を演じる TMPRSS2（Transmembrane protease serine type 2：注 2）という二つのタンパク質の分子（下図参照）に注目し、PM とこれらの分子の関連を検討しました。

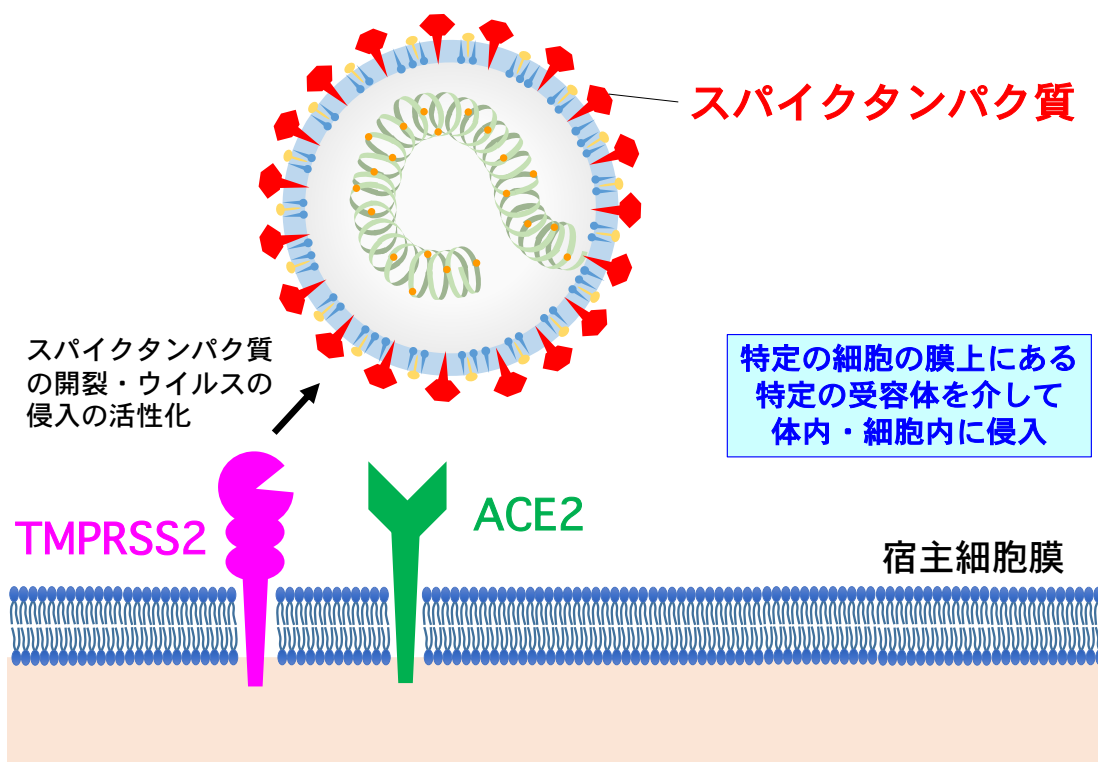


図 2：新型コロナウイルスの生体・細胞への侵入口

ウイルス表面にあるスパイクタンパク質（鍵に相当する部分）は、特定の細胞の膜の表面にある特定の受容体（鍵穴に相当する部分）を介して体内・細胞内に侵入します。

ACE2 ; Angiotensin-converting enzyme 2（緑）

新型コロナウイルスの細胞内への侵入の際に入口となる分子。ウイルスの持つ鍵に対応する鍵穴そのものに相当します。

TMPRSS2 ; Transmembrane protease serine type 2（ピンク）

蛋白質を分解する酵素の一つ。新型コロナウイルスの表面のスパイクタンパク質を分解することで、ウイルスの細胞内への侵入を促します。鍵を回して扉を開ける役割を担います。

2. 研究手法・成果

本プロジェクトでは日本国内で採取した PM を用い、「PM を大量に吸い込んだマウスの肺で、上述の 2 つ

のタンパク分子が同一の細胞（特に2型肺胞上皮細胞という細胞）で増加している。」という事実を世界で初めて示しました。PMの採取にあたっては、慶應義塾大学理工学部の奥田知明教授らによるサイクロン法(注3)を用いることで、実際の環境中のPMを粒子そのままの形で用いることを可能にしました。また、タンパク質分子の解析、および、画像の解析にあたっては、京都府立医科大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学の辻川敬裕学内講師らによる多重免疫染色(注4)およびイメージサイトメトリー(注5)という新たな方法を用いることで、二つのタンパクの局在（どこにあるのか）を一つの切片上で、かつ、定量的に（どの程度あるのか）評価することを可能にしました。

以上により、「PMが大量に肺に入ることにより、新型コロナウイルスの侵入口、侵入経路が拡大する。特に、サーファクタント(注6)という物質を作り、肺の伸展維持に重要な役割を演じる2型肺胞上皮細胞への影響が顕著である」という新たな事実を、世界で初めて示すことができました。これにより、PMが新型コロナウイルスの細胞内、特に2型肺胞上皮細胞への侵入を促進することにより、COVID-19の発症や重症化をきたす可能性があることが明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

世界的に、大気汚染状況の悪い地域で、COVID-19の感染者数や重症者数、死亡者数が多いとの報告が複数ある中で、本プロジェクトではこのメカニズムを裏付ける実験データを得ることができました。

COVID-19の発症、重症化予防対策として、新型コロナウイルスの侵入口、侵入経路の抑制対策に注目することも重要であると考えられ、医学的対策だけでなく、PMを含めた大気汚染や室内空気汚染に対する環境的な対策が役に立つ可能性があることが示されました。

一般的に、マウスはCOVID-19を発症しないことがわかっているため、本プロジェクトではPMが直接的にCOVID-19の発症、重症化をもたらすかどうかを示すことはできていません。今後に向け、人の細胞や他の動物種における検討とともに、様々な環境中の粒子を用いた研究を進め、どのような粒子やその成分がCOVID-19の発症・重症化をもたらすのか、また、それを予防・軽減する薬剤にはどのようなものがあるのか、研究を進めています。

4. 研究プロジェクトについて

JST

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（CREST）

研究領域：「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」（研究総括：馬場 嘉信 名古屋大学 教授）

研究課題名：「環境中微粒子の体内、細胞内動態、生体・免疫応答機序の解明と外因的、内因的健康影響決定要因、分子の同定」

研究代表者：高野 裕久（京都大学 教授）

<用語解説>

注1) ACE2 ; Angiotensin-converting enzyme 2

新型コロナウイルスの細胞内への侵入の際に入口となる分子。ウイルスの持つ鍵に対応する鍵穴そのものに相当します。

注2) TMPRSS2 ; Transmembrane protease serine type 2

タンパクを分解する酵素の1つで、新型コロナウイルスの表面のスパイクタンパク質を分解することで

細胞内への侵入を促します。鍵を回して扉を開ける役割を担っています。

注3) サイクロン法

空気の旋回流に働く遠心力を利用し、空気中の粒子を集める装置。集めた粒子そのものを医学的な実験に使用することが可能になりました。

(これまでは、フィルターの上で粒子を集めていたため、一般に、粒子とフィルターから抽出した成分が実験に使用されていました。)

注4) 多重免疫染色

組織の中のタンパク質を検出する免疫組織化学染色という手法の1つ。従来の方法に脱色・抗体の剥離という工程を加え、染色を繰り返すことで、一つの組織サンプル上で複数のタンパク質の検出を行うことが可能になりました。

注5) イメージサイトメトリー

新たな細胞の測定法の1つ。上述の多重免疫染色で得られた情報を元に、細胞の位置情報を残したまま特定のタンパクを持つ細胞の割合を求めることが可能になりました。

注6) サーファクタント

2型肺胞上皮細胞が分泌する界面活性剤の総称であり、これにより肺の虚脱を防ぐ作用があります。

<研究者のコメント>

本研究では、実際に国内で採取したPMをサイクロン法で回収することでそのままの形で動物実験に使用できたこと、および、多重免疫染色という方法によって貴重なサンプルであるPM投与後のマウスの肺組織切片から多くの情報を得ることができたことにより、社会的にも学問的にも重要な研究成果を得ることができました。JSTの資金提供の元に、複数の機関の多職種の協力によって得られた成果であり、今後も本プロジェクトを発展させていく所存です。

<論文タイトルと著者>

タイトル Exposure to particulate matter upregulates ACE2 and TMPRSS2 expression in the murine lung (大気中微粒子への曝露がマウスの肺におけるACE2とTMPRSS2の発現を増加させる)

著者 Tomoya Sagawa; Takahiro Tsujikawa; Akiko Honda; Natsuko Miyasaka; Michitaka Tanaka; Takashi Kida; Koichi Hasegawa; Tomoaki Okuda; Yutaka Kawahito; Hirohisa Takano

掲載誌 Environmental Research

DOI 10.1016/j.envres.2021.110722