

2020年3月27日

東北大学大学院医学系研究科、大学院医工学研究科
国立病院機構仙台医療センター、東北公済病院

呼吸器疾患吸入薬が風邪コロナウイルスの炎症を抑える仕組み

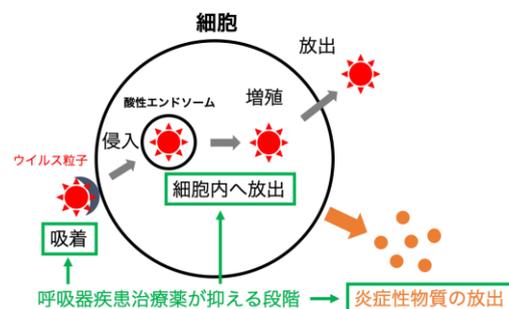
【発表のポイント】

- 風邪の症状を引き起こす風邪コロナウイルス^{注1}に感染すると、慢性気管支炎などの慢性閉塞性肺疾患^{注2}や気管支喘息が悪化する。
- 気管支拡張薬や吸入ステロイド薬（呼吸器疾患吸入薬^{注3}）は、ヒト由来の培養細胞（気道上皮細胞^{注4}）において風邪コロナウイルスの感染によるウイルス増殖と炎症を誘導する物質の放出を抑えた。
- 呼吸器疾患吸入薬のこれらの効果が、風邪コロナウイルス感染時における慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息の悪化に対する予防に貢献していると考えられる。

【研究概要】

風邪の症状を引き起こす風邪コロナウイルスに感染すると、慢性気管支炎などの慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息が悪化する場合があります。東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座の山谷睦雄（やまや むつお）教授らの研究グループは、一般に使用されている呼吸器疾患吸入薬が風邪コロナウイルスの増殖と炎症を誘導する物質の放出を抑えることを明らかにしました。呼吸器疾患吸入薬のうち、気管支拡張薬は細胞表面のウイルス粒子受容体を減らすことでウイルスの吸着を抑え、また、ウイルス粒子の細胞内への取り込みに必要な構造（酸性エンドソーム^{注5}）の量を減らすことで、結果的にウイルスの増殖を抑えていることが明らかになりました。さらに、呼吸器疾患吸入薬は、慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息を悪化させる炎症を引き起こす物質の放出を抑えました。呼吸器疾患吸入薬のこれらの効果が、風邪コロナウイルス感染時における慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息の悪化に対する予防に貢献していると考えられます。

風邪コロナウイルスが増殖する仕組みと炎症物質の放出



本研究成果は日本呼吸器学会の英文誌『Respiratory Investigation』の電子版に、2月21日に発表されました。

*本研究で使用した風邪コロナウイルスは新型コロナウイルスとは異なるものです。

【研究内容】

慢性気管支炎などの慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息は風邪ウイルス感染で症状が悪化することがあり、最悪の場合、呼吸不全で死亡することもあります。成人では風邪ウイルスの中でライノウイルスが最も多く検出され、つぎにインフルエンザウイルスや風邪コロナウイルスが検出されます。ライノウイルスやインフルエンザウイルス感染による症状悪化の仕組みは研究が進んでいる一方で、風邪コロナウイルス感染による症状悪化の仕組みはこれまで研究が行われていませんでした。

一般に、ウイルス感染時の慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息の悪化予防に気管支拡張薬や吸入ステロイド薬などの呼吸器疾患吸入薬が使用されています。今回の報告では、東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座の山谷睦雄（やまや むつお）教授、国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルスセンターの西村秀一（にしむら ひでかず）センター長、東北大学大学院医工学研究科聴覚再建医工学研究分野の川瀬哲明（かわせ てつあき）教授、東北公済病院耳鼻いんこう科の菅原充（すがわら みつる）部長、東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野の一ノ瀬正和（いちのせ まさかず）教授らの研究グループは、一般に使用されている呼吸器疾患吸入薬が風邪コロナウイルスの増殖と炎症を引き起こす物質の放出を抑えることを明らかにしました。

はじめに研究グループは、ヒト由来の呼吸器の培養細胞（気道上皮細胞）に風邪コロナウイルス（HCoV-229E）を感染させ、呼吸器疾患吸入薬がウイルスの増殖（放出量）に与える効果を調べました（図1）。その結果、細胞に気管支拡張薬（ムスカリン受容体拮抗薬、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬）を添加すると風邪コロナウイルスの放出量が減少することが明らかになりました。また、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬を添加すると、風邪コロナウイルスが細胞に吸着するために必要な細胞表面に存在する受容体の量が減少しました（図2）。さらに、気管支拡張薬を添加すると、ウイルスの遺伝子が細胞内に放出されるために必要な構造体（酸性エンドソーム）が減少しました（図3）。これらの結果より、受容体および酸性エンドソームの減少がウイルス放出量の減少に関連していることが明らかになりました。また、細胞に気管支拡張薬や吸入ステロイド薬を添加すると炎症を誘導する物質の放出量が減少しました（図4）。

今回の研究結果から、慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息の治療に用いられる気管支拡張薬や吸入ステロイド薬が風邪コロナウイルスの増殖・放出を減少させ、炎症誘導物質の放出を抑制する効果があることが明らかになりました。呼吸器疾患吸入薬のこれらの効果が、風邪コロナウイルス感染時における慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息の悪化に対する予防に貢献していると考えられます。

本研究はアストラゼネカが全世界で展開している医師主導研究を支援するプログラム（External Sponsored Research プログラム（NCR-17-12892）：<https://www.astrazeneca.co.jp/vri/esr.html>）によってサポートされました。

【用語説明】

- 注1. 風邪コロナウイルス：**風邪コロナウイルスは RNA ウイルスの一種で、風邪症候群を生ずる病原性の低いウイルス。新型コロナウイルスは風邪コロナウイルスとは別のタイプのウイルスである。新型コロナウイルスが流行する以前は、ヒトコロナウイルスは、病原性の低い風邪コロナウイルスと病原性の高い SARS（重症急性呼吸器症候群）コロナウイルスや MERS（中東呼吸器症候群）コロナウイルスに分類されていた。新型コロナウイルスは病原性の高い SARS コロナウイルスに遺伝的に近いと報告されている。
- 注2. 慢性閉塞性肺疾患：** COPD（chronic obstructive pulmonary disease）と呼称されることが多い。日本人の場合、主にタバコ煙の長期曝露が原因で生じる肺疾患で、気道の空気の流れが制限され気流閉塞を生ずる。気管支に病変を生ずる末梢気道病変と肺胞が破壊される気腫性病変が混在する。身体を動かした際の呼吸困難や慢性の咳・痰が主な症状である。従来は、末梢気道病変が強い場合は「慢性気管支炎」の診断名が使用されていた。このような患者では喀痰の症状が強い。気腫性病変が強い場合は「慢性肺気腫」の診断名が使用されていた。
- 注3. 呼吸器疾患吸入薬：**呼吸器疾患の治療に用いられる薬剤の中で吸入によって使用される薬剤。今回の研究では、慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息で使用される、長時間作用性 β_2 アドレナリン受容体刺激薬（ β_2 アドレナリン受容体刺激薬）、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（ムスカリン受容体拮抗薬）および吸入ステロイド薬が該当する。 β_2 アドレナリン受容体刺激薬およびムスカリン受容体拮抗薬は気管支拡張薬に分類される。ほかに、喀痰調整薬（去痰薬）も吸入して使用されることがある。
- 注4. 気道上皮細胞：**鼻腔や気管、気管支などの空気の通り道は気道と呼ばれる。気道を構成する細胞のうちで、空気が通る気道の内側表面を覆う細胞が気道上皮細胞である。ウイルス受容体を細胞表面に発現しており、受容体にウイルスが吸着することで、ウイルスの増殖と細胞外への放出がもたらされる。
- 注5. 酸性エンドソーム：** コロナウイルスやライノウイルス、インフルエンザウイルスなどでは、ウイルスはエンドソームと呼ばれる構造体に取り込まれ細胞内に入る。水素イオンの移動により内部が酸性になったエンドソームが酸性エンドソームである。酸性エンドソームでウイルス粒子の外側の蛋白が構造変化を生じることで、ウイルス粒子内部の RNA 遺伝子が細胞質に放出されてウイルスが増殖・細胞外放出される経路に繋がる。

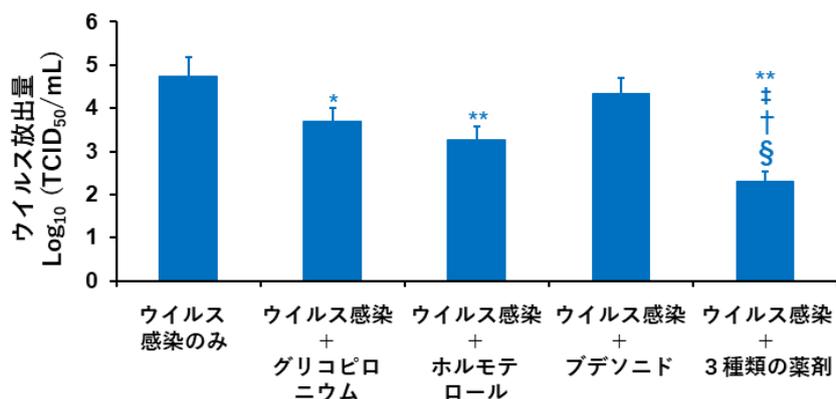


図 1. 呼吸器疾患治療薬は風邪コロナウイルスの放出量（増殖）を抑える
 グリコピロニウム（ムスカリン受容体拮抗薬）、ホルモテロール（β₂アドレナリン受容体刺激薬）はウイルス放出量を有意に減少させる。

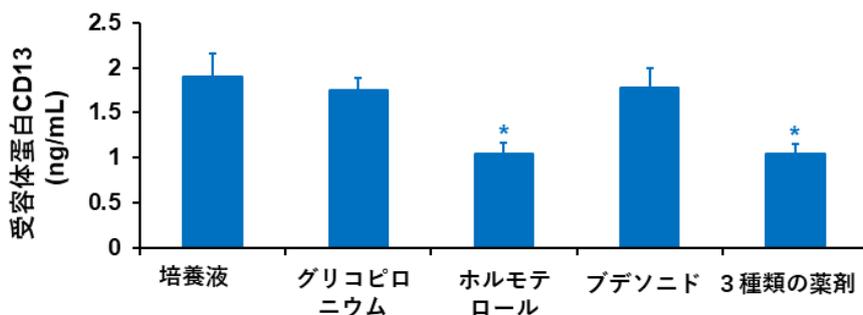


図 2. 呼吸器疾患治療薬の風邪コロナウイルス受容体量への効果
 ホルモテロール（β₂アドレナリン受容体刺激薬）はウイルス受容体量を有意に減少させる。

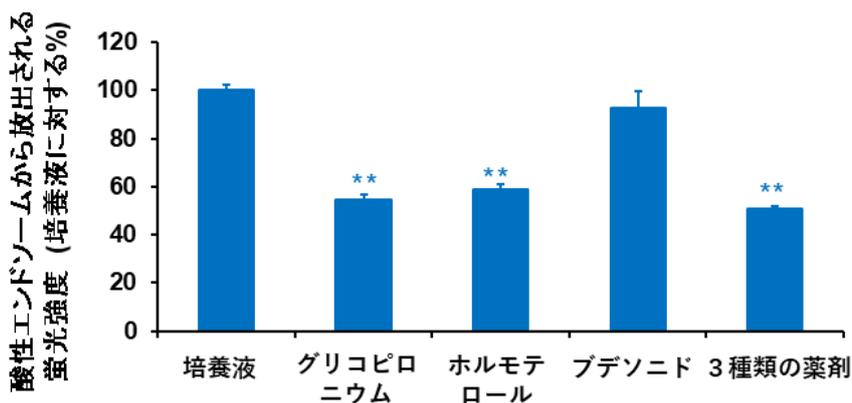


図 3. 呼吸器疾患治療薬の酸性エンドソーム量への効果
 グリコピロニウム（ムスカリン受容体拮抗薬）、ホルモテロール（β₂アドレナリン受容体刺激薬）は酸性エンドソームの量を有意に減少させる。

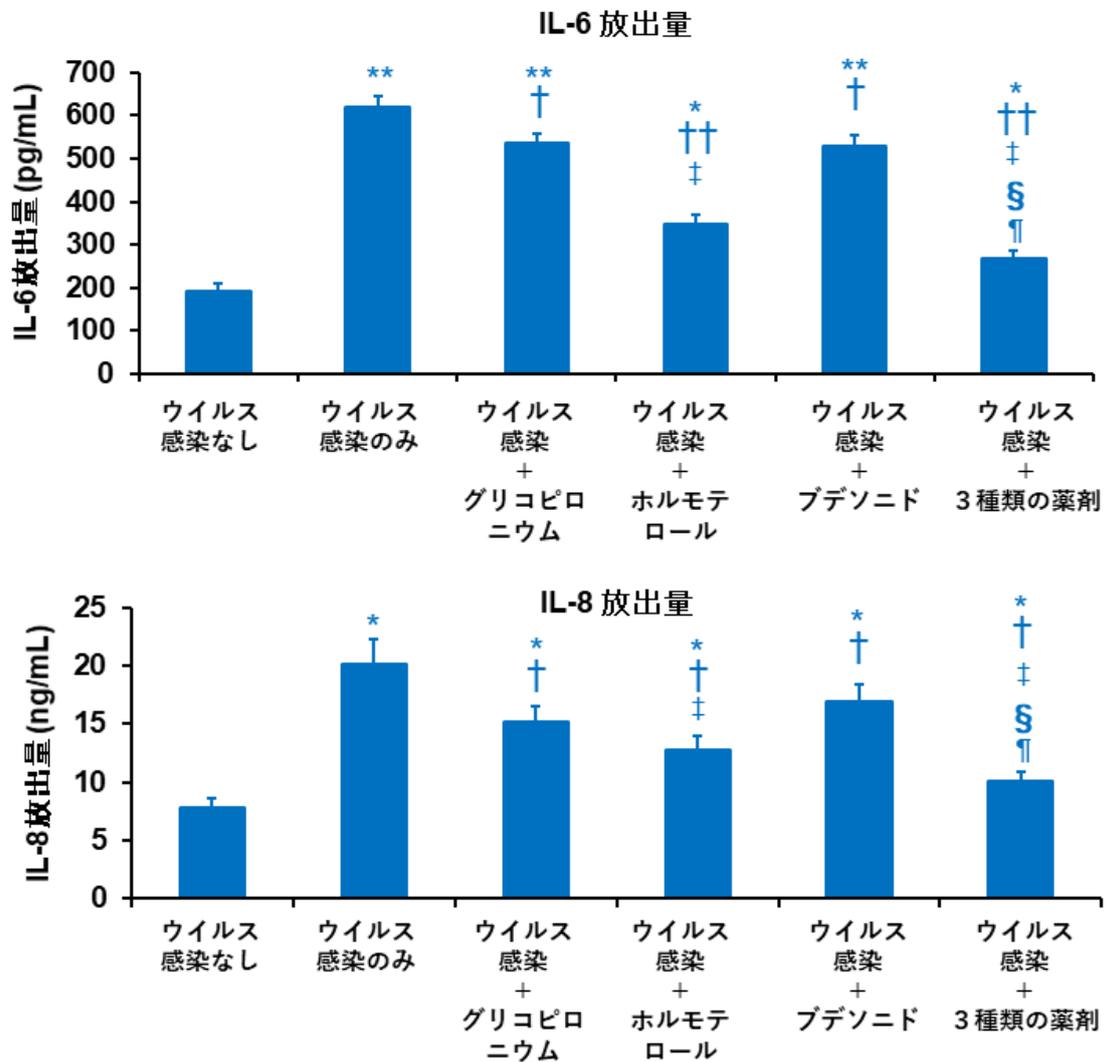


図 4. 呼吸器疾患治療薬の炎症を誘導する物質の放出への効果
 グリコピロニウム（ムスカリン受容体拮抗薬）、ホルモテロール（ β_2 アドレナリン受容体刺激薬）、プデソニド（吸入ステロイド薬）は炎症を誘導する物質の放出を有意に減少させる

【論文題目】

Title: Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells.

Authors: Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, Shimotai Y, Momma H, Ichinose M, Kawase T.

タイトル：「ヒト鼻腔粘膜および気管上皮初代培養細胞における風邪コロナウイルス 229E 型の増殖とサイトカイン合成に対するグリコピロニウム、ホルモテロールおよびブデソニドの抑制効果」

著者名：山谷睦雄、西村秀一、鄧 雪、菅原 充、渡邊王志、野村和弘、下平義隆、門間陽樹、一ノ瀬正和、川瀬哲明

雑誌名：Respiratory Investigation

DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

先進感染症予防学分野

教授 山谷 睦雄 (やまや むつお)

電話番号： 022-717-7184

Eメール： myamaya@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号： 022-717-7891

FAX 番号： 022-717-8187

Eメール： pr-office@med.tohoku.ac.jp