

課題番号 4

高齢・若年・幼小肺虚血再還流マウス SARS-CoV-2 レセプター発現・サイトカインストーム発症機序と、 間葉系幹細胞を用いた治療に関する研究

[1] 組織

代表者：大河内 眞也
 (東北大学大学院医学系研究科)
 対応者：岡田 克典
 (東北大学加齢医学研究所)
 分担者：
 兼平 雅彦 (山梨大学大学院総合研究部)

研究費：物件費 40 万円，旅費 10 万円

[2] 研究経過

新型コロナウイルス (SARS-CoV2) による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が猛威をふるっている。これらの感染予防、治療、重症化防止が喫緊の課題である。

我々は、間葉系幹細胞 (MSCs: Mesenchymal Stem Cells) の肺障害・線維化抑制作用や抗炎症作用に注目し、研究を継続してきた (Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015; 9: 91-6)。

Stanniocalcin-1 (STC1) は MSCs の液性因子のひとつであり、強力な抗炎症作用、抗酸化ストレス作用、抗アポトーシス作用、組織修復作用などを有することが報告されている (Mol Ther. 2012; 20: 417-23, Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015; 9: 91-6)。

我々は、障害を受けた細胞と MSCs とを共培養することで、MSCs は STC1 を大量に分泌すること (Stem Cells. 2009; 27: 670-81) を明らかにするとともに、ブレオマイシン肺障害モデルにおいて、STC1 の経気道投与が肺障害・肺線維化を抑制することを報告した (Mol Ther. 2015; 23: 549-60)。

TNF- α や IL-1 β , CCL2, IL-6 などの炎症性サイトカインは、サイトカインストームにおける重要な因子である。特に IL-6/JAK/STAT 伝達経路などを介して IL-6 が誘導される仕組みは IL-6 amplifier (IL-6 AMP) と呼ばれ、関節リウマチなどに代表される自己免疫疾患や、COVID-19 の重症化の原因と考えられているサイトカインストームの主要機序となる (Immunity. 2020; 52: 731-33.)。

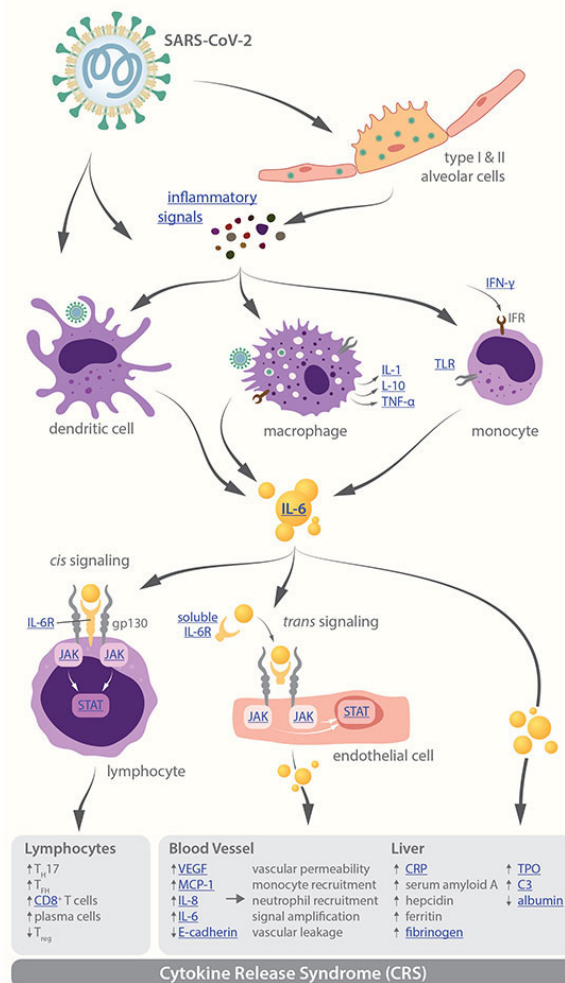
サイトカインストームにはマクロファージが大きな役割を持っている。興味深いことに、STC1 は

NLRP3 や NF- κ B を抑制し、マクロファージの TNF- α , CCL2, IL-1 β 等の炎症性サイトカイン分泌を抑制する (Stem Cells. 2014; 32: 1553-63.) ことが報告されている一方、マクロファージのサイトカインストームを STC1 が防ぎ得るかはよく分かっていない。

サイトカインストームの動物モデルとして、本研究者の対応研究室である呼吸器外科学分野が得意とするげっ歯類の虚血再還流モデルがある。

以上から、本研究では、THP1 ヒトマクロファージ細胞とげっ歯類の虚血再還流モデルを用いて、MSCs の液性因子であり、免疫抑制作用を持つ STC1 がサイトカインストームに与え得る効果を検証した。

研究打ち合わせは、大河内・兼平・岡田が対面もしくは Zoom 会議にて、毎月定期的に行っていた。

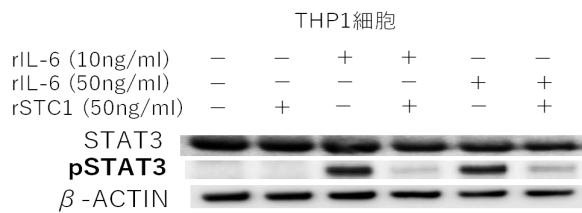


サイトカインストームの模式図 (ENZO-HP より)

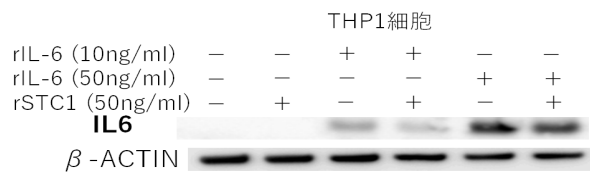
[3] 成果

(3-1) 研究成果

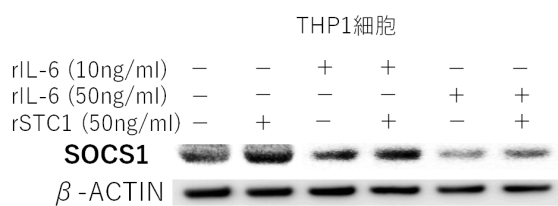
1) STC1 は THP1 細胞における IL6 誘導性の STAT3 リン酸化を強力に抑制する。



2) STC1 は THP1 細胞における IL6 誘導性の IL6 産生増強 (IL6 アンプ) を抑制する。

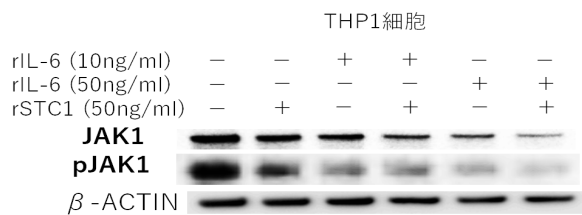


3) STC1 は THP1 細胞において SOCS1 を誘導する。



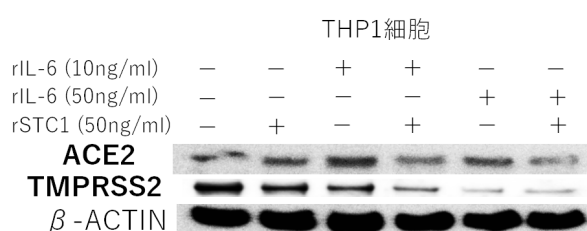
STC1 は JAK を抑制する作用を持つ SOCS1 を誘導することにより、サイトカイン症候群および様々な自己免疫性疾患の治療に役立つ。

4) STC1 は THP1 細胞における JAK1 の発現およびリン酸化を抑制する。



STC1 は JAK1 の発現およびリン酸化を抑制する。

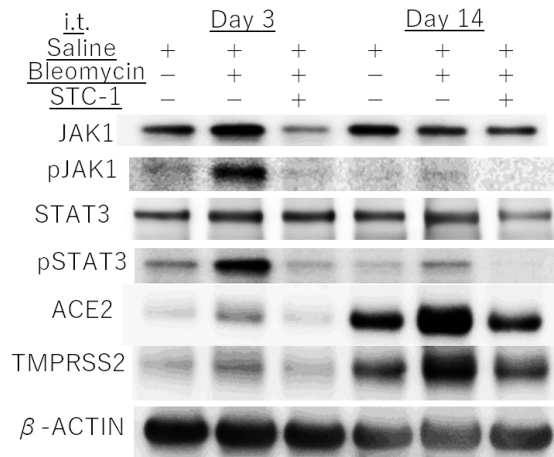
5) STC1 は THP1 細胞において IL6 が誘導する ACE2, TMPRSS2 の発現を抑制する。



すなわち、STC1 は SARS-CoV2 の細胞への感染機会を減少させる可能性がある。

6) STC1 はブレオマイシン経気道投与によりマウス肺で誘導される JAK1 の発現誘導、JAK1 のリン酸化、ACE2, TMPRSS2 発現上昇を抑制する。

ブレオマイシン肺障害 (炎症) モデル



STC1 の経気道投与は、JAK/STAT3 経路を抑制すると同時に ACE2, TMPRSS2 の発現を抑制する。即ち、COVID19 おいてサイトカイン放出症候群を抑制し、ACE2、TMPRSS2 の発現を抑制することにより、COVID19 の感染および重症化を抑制する可能性がある。今回の結果は、ブレオマイシン肺障害モデルにおいて示したが、虚血再還流モデルでも検討中である。

7) 以上の研究結果から想定する作用機序についてのまとめ



(3-2) 波及効果と発展性など

上記の結果により、STC1 経気道投与による新型コロナウイルス感染症の予防・治療法の有用性が示唆される。さらに、IL-6/JAK/STAT 伝達経路、TMPRSS2 は自己免疫疾患やインフルエンザウイルス等の病態にも関わるため、様々な疾患の治療に対して波及効果を及ぼす可能性がある。

[4] 成果資料

1. K Abe, M Kanehira, S Ohkouchi, Y Okada et al., Targeting stanniocalcin - 1 - expressing tumor cells elicits efficient antitumor effects in a mouse model of human lung cancer. *Cancer Medicine*. 2021;00:1-16.
2. S Sakaue, E Yamaguchi, S Ohkouchi, Y Okada., Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Nature Communications* 12, 1-6