

[PRESS RELEASE]

2022年7月25日



新型コロナウイルス感染症が高齢者で重症化する新しい仕組みを発見 ～血管の老化が鍵～

新型コロナウイルスに対する有効なワクチンが開発され、感染拡大や重症化を抑制することが可能になってきましたが、新型コロナウイルス感染症は現在も世界中で蔓延しています。新型コロナウイルス感染症は高齢者における重症化率が非常に高いことが特徴であり、大きな問題ですが、その明確な原因は未だ明らかにされていません。

新型コロナウイルス感染症の重症患者では肺内に多数の微小血栓が形成され、更に全身の血栓・塞栓症を合併しやすいことが報告されています。今回、京都府立医科大学 長寿・地域疫学講座 池田宏二 教授 および 京都府立医科大学 大学院医学研究科 循環器内科学 的場聖明 教授ら研究グループは、新型コロナウイルスが血管内皮細胞（用語解説1）に感染すること、そして血管内皮細胞が老化すると非常にウイルスに感染しやすくなり、感染による悪影響をより強く受けることを発見しました。新型コロナウイルスは血管内皮細胞に感染する際、エンドサイトーシス（用語解説2）を介して細胞内に侵入し、特に老化血管内皮細胞では細胞表面の窪みであるカベオラ（用語解説3）を利用してより多くのウイルスが細胞内に侵入することを見出しました。新型コロナウイルスに感染した血管内皮細胞ではウイルスが細胞内から消失した後も多くの遺伝子発現に影響が及んでいることがわかりました。その影響は老化血管内皮細胞でより大きく、特に血栓の形成に関与する分子の遺伝子発現が強い影響を受けることがわかりました。この論文が国際学術雑誌「Scientific Reports」7月25日付オンライン版に掲載されましたので、報告いたします。

今回の発見は、新型コロナウイルス感染症の重症化に関わる血管の障害や血栓の形成に血管内皮細胞へのウイルス感染が関与している可能性を示した重要な成果です。また老化した血管内皮細胞は新型コロナウイルスに非常に感染しやすく、強い悪影響を受けることから、血管内皮細胞の老化が高齢者で新型コロナウイルス感染症が重症化しやすい原因の一つであると考えられました（添付の概略図を参照）。今後、新型コロナウイルスが老化した血管内皮細胞に感染しやすい仕組みを詳細に明らかにできれば、高齢者

における重症化を効率的に予防できる予防法や治療薬の開発につながることを期待されます。更に最近問題となっている新型コロナウイルス感染症の後遺症（感染から回復後も長期間に渡って様々な症状が持続している状態）として血管障害の遷延が大きな原因の一つであると考えられており、今回の発見はこれら後遺症の原因究明にも繋がる成果であり、今後の発展が期待されます。

【研究成果のポイント】

- 私達は、新型コロナウイルスがエンドサイトーシスを介して血管内皮細胞に感染することを明らかとしました。
- 老化した血管内皮細胞は若い血管内皮細胞と比べて新型コロナウイルスに非常に感染しやすく、感染早期の段階では若い内皮細胞に比べて 800 倍も多いウイルスが細胞内に侵入していることがわかりました。
- 老化血管内皮細胞ではカベオラを利用したエンドサイトーシスによって、より多くのウイルスが細胞内に侵入することが示唆されました。
- 新型コロナウイルスに感染した血管内皮細胞ではウイルスが消失した後も広範な遺伝子の発現が変動しており、特に老化血管内皮細胞ではその影響が大きく、血栓の形成に関する多くの分子の発現がウイルス感染により変動することがわかりました。

【研究の背景】

新型コロナウイルスは世界中で猛威をふるい、わずか2年半の間に5億4000万人以上が感染し、600万人以上の命を奪いました。ワクチンの開発により、感染や重症化をある程度予防することが可能となりましたが、新たな変異株の出現もあり、新型コロナウイルスの感染は未だ完全に制御できていない状況です。新型コロナウイルス感染症の特徴は高齢患者における高い重症化率と致死率ですが、その原因は明らかとなっていません。重症の新型コロナウイルス感染症患者の肺内では多数の微小血栓が形成されていることが報告され、また全身性の血栓・塞栓症を高率に発症することから、新型コロナウイルスに感染すると体内で血栓が形成されやすくなり、それが重症化とも関連すると考えられています。新型コロナウイルス感染症の重症化を予防するため、ウイルスの感染によって血栓ができやすくなる仕組みの解明が急がれています。

【研究の内容】

血栓は血液の一部が凝固して塊状になったものであり、血管に詰まって血液の流れを

遮断します。新型コロナウイルス感染症の重症患者肺では肺の毛細血管に多くの微小血栓が形成される結果、血液中に酸素を取り込むことができなくなり、肺炎による低酸素血症が更に増悪すると考えられます。血液を循環させる導管である血管の内側は一層の血管内皮細胞で覆われています。血管内皮細胞は血液の凝固を抑制する分子を数多く合成・分泌し、血栓の形成を予防して血液の流動性を維持する重要な役割を果たしています。従って、血管内皮細胞が障害されると血栓ができやすくなります。新型コロナウイルスは血管内皮細胞に感染し、内皮細胞を傷害する可能性が示唆されていましたが、本当に感染するのか、またウイルスの感染が血管内皮細胞の機能にどのような影響を与えるのかは明らかとされていませんでした。

私達はヒト培養血管内皮細胞に新型コロナウイルスを感染させ、細胞内に侵入したウイルスを検出する実験を行いました。その際、通常の若い血管内皮細胞に加えて分裂を繰り返すことで老化を誘導した老化血管内皮細胞も使用し、血管内皮細胞の老化が新型コロナウイルス感染に与える影響を解析しました。電子顕微鏡による観察で、血管内皮細胞内にウイルスが侵入する像が確認でき、新型コロナウイルスは確かに血管内皮細胞に感染することを明らかとしました。特筆すべきことに血管内皮細胞が老化すると新型コロナウイルスに非常に感染しやすくなり、感染から6時間の時点では若い内皮細胞に対して約800倍も多いウイルスが細胞内に侵入していることがわかりました。

また、新型コロナウイルスはエンドサイトーシスを介して感染する一方、細胞内に侵入後もエンドソーム内に留まったままで血管内皮細胞内では増幅できないことがわかりました。その結果、血管内皮細胞内のウイルスは感染後24時間をピークに減少し、感染72時間後には検出感度以下まで減少しました。

新型コロナウイルスが感染した血管内皮細胞における遺伝子発現を網羅的に解析した結果、ウイルスがほぼ消失した72時間後においても非常に多くの遺伝子の発現が変化したままであることがわかりました。新型コロナウイルス感染によって発現が変化する遺伝子の種類や数は若い内皮細胞に比べて老化血管内皮細胞でより多く、血管内皮細胞が老化すると新型コロナウイルスに感染しやすくなるだけでなく、感染による悪影響をより強く受けることがわかりました。また新型コロナウイルスに感染した老化血管内皮細胞では炎症や血栓形成に関わる遺伝子の発現が顕著に上昇し、更に血栓形成を抑制する遺伝子の発現が減少することがわかりました。これら結果から、新型コロナウイルスが血管内皮細胞に感染することで血管内皮機能が障害され、その結果、血栓が形成されやすくなる可能性が強く示唆されました。更に血管内皮細胞が老化すると新型コロナウイルスに非常に感染しやすくなり、感染による悪影響が増悪することから、高齢の患者ほど新型コロナウイルスによる血管内皮障害が増悪し、また血栓が形成されやすくな

と考えられました。従って、血管内皮細胞の老化が高齢者において新型コロナウイルス感染症が重症化する原因の一つであると考えられました。

【考察と治療への応用】

新型コロナウイルス感染症は軽症で回復する患者が大部分である一方、高齢者を中心に肺炎が重症化し、低酸素血症が遷延して死に至るケースも少なくないことが大きな問題です。今回私達は、新型コロナウイルスが血管内皮細胞に感染し、血管内皮細胞の機能異常・血栓形成を引き起こすことが重症化の一因である可能性が高いことを明らかとしました。新型コロナウイルスが血管内皮細胞に感染する詳細な経路や、感染後に様々な遺伝子発現を変化させる仕組みを明らかと出来れば、新型コロナウイルス感染症の重症化を予防する新しい治療薬の開発に繋がるのが期待できます。

また新型コロナウイルス感染症から回復後も様々な症状が持続する後遺症が昨今大きな問題となっており、血管障害の遷延が大きな原因の一つであると考えられています。この血管障害の遷延に新型コロナウイルスの血管内皮細胞への感染が関わっている可能性が十分考えられるため、今回の研究成果が今後の後遺症病態解明に繋がるのが期待されます。

【用語解説】

(1) 血管内皮細胞

全身の全ての血管の内側は一層の血管内皮細胞で覆われています。血球を除くと、血管内皮細胞は血液と直接接触する唯一の細胞とすることができます。血管内皮細胞は血液が凝固しない(血栓ができない)よう、多くの抗凝固・抗血栓因子を合成・分泌し、血液の流動性を維持するのに必須の役割を果たしています。従って、血管内皮細胞の機能異常は血栓形成を引き起こす直接的な原因となります。

(2) エンドサイトーシス

細胞が細胞外の物質を細胞内に取り込む過程の1つです。ある物質が細胞表面に結合するとその部分の細胞膜が深い窪みを作って細胞の中に陥入し、物質は細胞膜に包まれた状態(エンドソーム)で細胞内に取り込まれます。この一連の過程をエンドサイトーシスと呼びます。

(3) カベオラ

カベオラは細胞表面の膜の窪みで50-100 nmの内腔を持つ丸フラスコ状の構造です。血管内皮細胞は多くのカベオラを細胞表面に有しています。カベオラには様々な受容体や膜タンパクが存在し、細胞にシグナルを伝達する際に重要な役割を果たしています。

また一部の病原体は細胞内に侵入する際にカベオラを利用することが知られていますが、新型コロナウイルスの感染にカベオラが利用されているかどうかはわかっていませんでした。

【発表雑誌】

雑誌名：Scientific Reports （2022年7月25日付オンライン版に掲載予定）

論文名：（英）Senescent endothelial cells are predisposed to SARS-CoV-2 infection and subsequent endothelial dysfunction

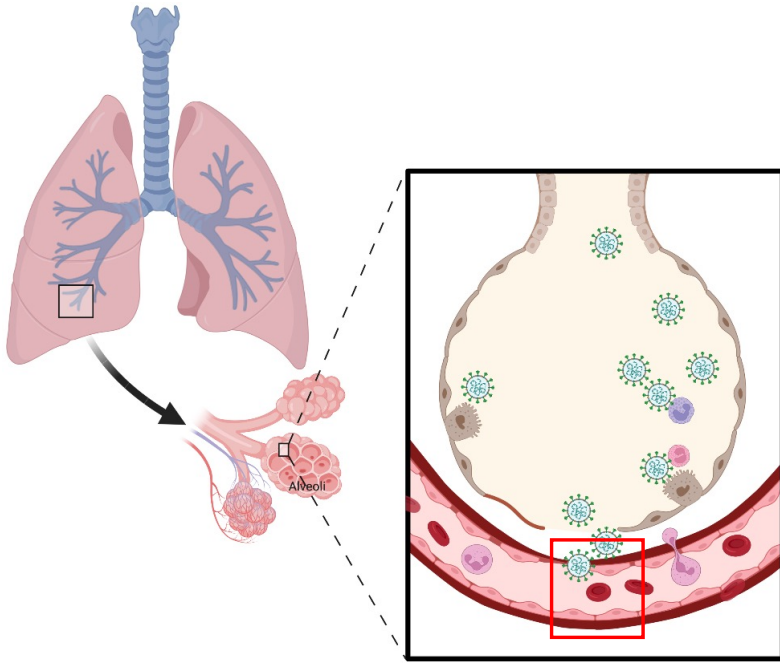
（日）血管内皮細胞の老化は新型コロナウイルス感染と血管内皮障害を増悪する

【謝辞】

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「血管内皮細胞ウイルス感染の観点から明らかとする COVID-19 関連血栓症発症メカニズムと細胞老化の影響の解析」により資金的支援を受け実施されました。

研究に関する問い合わせ先	広報に関する問い合わせ先
長寿・地域疫学講座 教授 池田 宏二 電話：075-251-5511 （医局直通） E-mail: ikedak@koto.kpu-m.ac.jp	事務局 企画広報課 担当：堤 電話：075-251-5804 E-mail: kouhou@koto.kpu-m.ac.jp

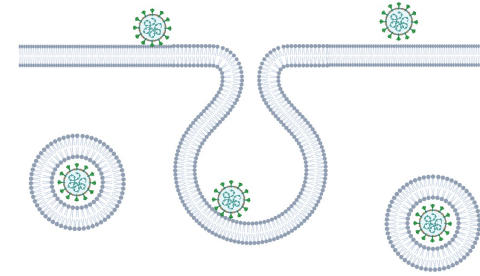
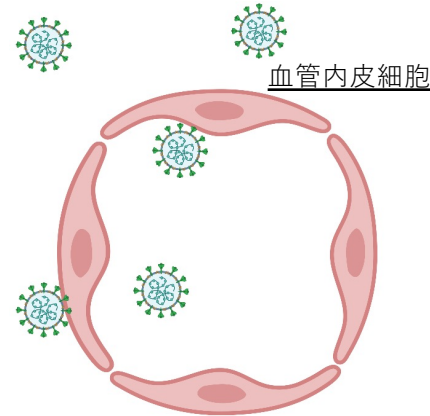
<研究成果の概略図>



新型コロナウイルスは気道から肺に侵入し、酸素交換を行う肺胞に到達して肺炎を引き起こします。

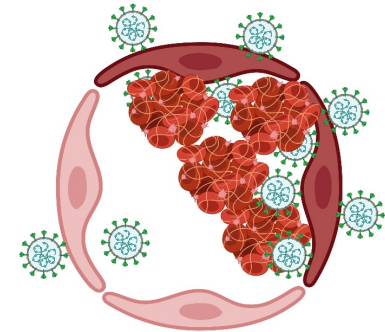
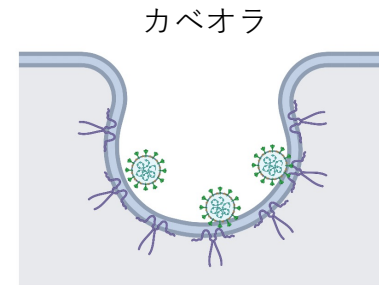
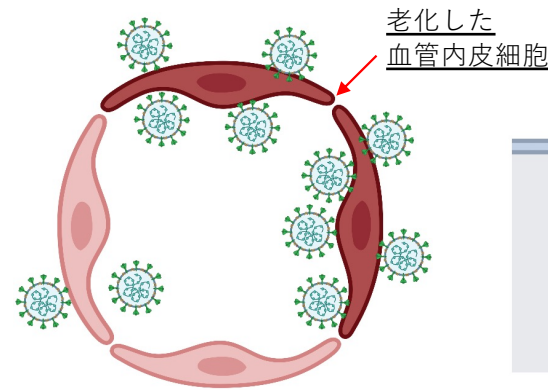
肺胞周囲には酸素を血液に取り込むために多くの血管が張り巡らされています。肺胞が強く障害されるとウイルスは容易に肺胞周囲の血管に到達することが出来ると考えられます。

若齢者



エンドサイトーシス
によって細胞内に侵入

高齢者



血管内皮細胞が老化すると新型コロナウイルスに非常に感染しやすくなり、感染の結果、血管内皮機能異常が引き起こされる

血管内皮障害によって血栓が形成される