

新型コロナウイルス感染症における血管障害の原因を解明

～血管内皮細胞の老化によるウイルス取り込み増加が重症化の原因の一つだった～

ポイント

- ・血管内皮細胞における ACE2 非依存的なウイルス取り込みと COVID-19 重症化への関与を研究。
- ・細胞老化した血管内皮細胞はウイルス取り込み能力が高く、炎症応答が強く誘導されることを解明。
- ・老化血管内皮細胞を標的とした新型コロナウイルス感染症の重症化予防法や治療法開発に期待。

概要

北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授、間石奈湖助教（研究当時）、同大学大学院歯学院博士課程（研究当時）の桜井優弥氏、同大学大学院医学研究院の大場雄介教授、藤岡容一朗准教授、同大学ワクチン研究開発拠点の澤 洋文教授、同大学人獣共通感染症国際共同研究所の大場靖子教授、佐々木道仁准教授、藤田医科大学の樋田泰浩教授らの研究グループは、血管内皮細胞の中でも特に“細胞老化^{*1}した血管内皮細胞”が主要なウイルス侵入受容体である ACE2^{*2}を持たないにもかかわらず、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）を取り込む能力が高く、取り込んだウイルス量に応じた炎症応答が誘導されることを発見しました。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は加齢が最大の重症化リスク因子で、若年者と比較して高齢者は重症化しやすいことが知られています。重症化して死亡した患者の肺では、肺炎に加えて微小血栓・血管透過性異常亢進など血管内皮機能障害^{*3}が特徴的です。研究グループは以前の研究で、重症化する加齢マウスの肺血管内皮細胞は、若齢マウスと比較して炎症応答が強く誘導されていることを報告しました。しかし、その違いがどのように生じたのか詳細は明らかになっていませんでした。

今回、研究グループは若い継代数の血管内皮細胞と細胞老化した血管内皮細胞を用いて SARS-CoV-2 への反応性を比較解析しました。細胞老化した血管内皮細胞は主要なウイルス侵入受容体 ACE2 を発現していないにもかかわらず、ウイルスの細胞内への取り込みが亢進しており、取り込みウイルス量に応じて炎症応答が強くなることが分かりました。その機序として老化血管内皮細胞で発現亢進するタンパク質 BSG が血管内皮増殖因子 VEGF を介したエンドサイトーシス^{*4}調節能を亢進していることが分かりました。本研究結果により高齢者における COVID-19 重症化の機序の一つとして、加齢に伴う肺血管内皮細胞の細胞老化によるウイルス取り込み増加と炎症応答が示されました。

なお、本研究結果は 2025 年 7 月 28 日（月）公開の Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 誌にオンライン掲載されました。



【背景】

COVID-19 が 2019 年末に初めて報告されてから約 6 年が経過しましたが、今もその脅威は完全に消えていません。原因ウイルスである SARS-CoV-2 の感染により引き起こされる病態は呼吸器症状のみならず微小血栓や血管透過性異常亢進など血管内皮機能障害を伴い、時に重症化することが特徴的です。特に高齢者では重症化しやすいことが知られており、「加齢」が最大の重症化リスク因子と考えられています。研究グループは以前に SARS-CoV-2 マウス馴化株による重症化マウスモデルを用いた解析を実施しました。ヒト COVID-19 病態を模倣する感染加齢マウス（重症化モデル）では、肺血管内皮細胞から SARS-CoV-2 が多量に検出され、強い炎症応答が誘導されていました。血管内皮細胞が SARS-CoV-2 侵入受容体を有していることが疑われましたが、主要な受容体である ACE2 は発現していませんでした。したがって、加齢マウスにおいてどのように血管内皮細胞が SARS-CoV-2 を取り込んだのか、また強い炎症応答が起こる原因は何であるのかは不明なままでした。

【研究手法】

研究グループは若い継代数の血管内皮細胞と細胞老化した血管内皮細胞を用いて、SARS-CoV-2 付着量・取り込み量・複製量の評価、SARS-CoV-2 レセプターの探索、ウイルスエンドサイトーシスの経時的なイメージング、炎症応答の評価を実施しました。さらに老化によって違いが生じるメカニズムの一部について阻害薬を用いた実験で解析しました。

【研究成果】

同量の SARS-CoV-2 を曝露したとき、若い継代数の血管内皮細胞に比較して老化した血管内皮細胞ではウイルス検出量が飛躍的に増加しました（図 1）。さらに老化血管内皮細胞はウイルス検出量が多くなるほど炎症応答が強くなることが分かりました（図 2）。しかし主要な侵入受容体である ACE2 は発現しておらず、ウイルス複製の痕跡も検出されませんでした。またウイルス付着量も両者で違いは見られなかったため、エンドサイトーシスが重要である可能性が考えられました。超解像顕微鏡を用いたエンドサイトーシスマーカーと SARS-CoV-2 ウイルスタンパク質を搭載する pseudovirus^{*5} の共局在観察によって血管内皮細胞によるエンドサイトーシスを介した SARS-CoV-2 取り込みが示唆されました（図 3）。また血管内皮細胞は細胞老化によってエンドサイトーシス能が亢進することが分かりました。さらに老化によるエンドサイトーシス能亢進は膜タンパク BSG の発現阻害によって抑制されました。またウイルスエンドサイトーシス能は VEGF によって亢進され、VEGF 受容体シグナル阻害薬によって抑制されました（図 4）。BSG は VEGF 受容体の作用を増強することが知られています。これらの結果から、老化血管内皮細胞では BSG を介した VEGF 誘導性エンドサイトーシス能亢進が関与していることが示されました。そのため COVID-19 における血管障害の背景には、老化血管内皮細胞が SARS-CoV-2 を多く取り込んでしまうことで、過剰な炎症応答が誘導されていることが一因である可能性が考えられました。

【今後への期待】

抗 BSG 抗体が COVID-19 重症患者の予後を改善することが中国の臨床研究で示されています。これは気道・肺胞上皮細胞をターゲットとして検討されていますが、研究グループの今回の研究成果から血管炎症の抑制にも働いている可能性が考えられ、今後の in vivo における検証が期待されます。また近年では老化細胞の除去や老化形質の抑制を目的とした senolytic 薬や senomorphic 薬の研究が進められており、老化血管内皮細胞をターゲットとした COVID-19 治療薬の開発も期待されます。

【謝辞】

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）（JP20fk0108537、JP22wm0325053、『ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業 ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群北海道シナジーキャンパス（北海道大学ワクチン研究開発拠点）』、JP23wm0125008）、AMED-CREST（JP20fk0108401）などの支援のもと実施されました。

論文情報

論文名 SARS-CoV-2 uptake and inflammatory response in senescent endothelial cells are regulated by BSG/VEGFR2 pathway (BSG/VEGFR2 経路によって制御される老化血管内皮細胞による SARS-CoV-2 取り込みと炎症応答)

著者名 桜井優弥¹、藤岡容一朗²、間石奈湖¹、武田 遼¹、大場雄介²、佐々木道仁^{3, 4}、手代木孝仁¹、伊藤 航¹、樋田泰浩⁵、松田 彩¹、城戸幹太¹、大場靖子^{3, 4}、澤 洋文^{3, 4, 6}、樋田京子^{1*}（¹北海道大学大学院歯学研究院、²北海道大学大学院医学研究院、³北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所、⁴北海道大学ワクチン研究開発拠点、⁵藤田医科大学医学部、⁶北海道大学One Healthリサーチセンター、*責任著者）

雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) (米国科学アカデミー紀要)

D O I 10.1073/pnas.2502724122

公表日 2025 年 7 月 28 日 (月) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 樋田京子（ひだきょうこ）

T E L 011-706-4236 F A X 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

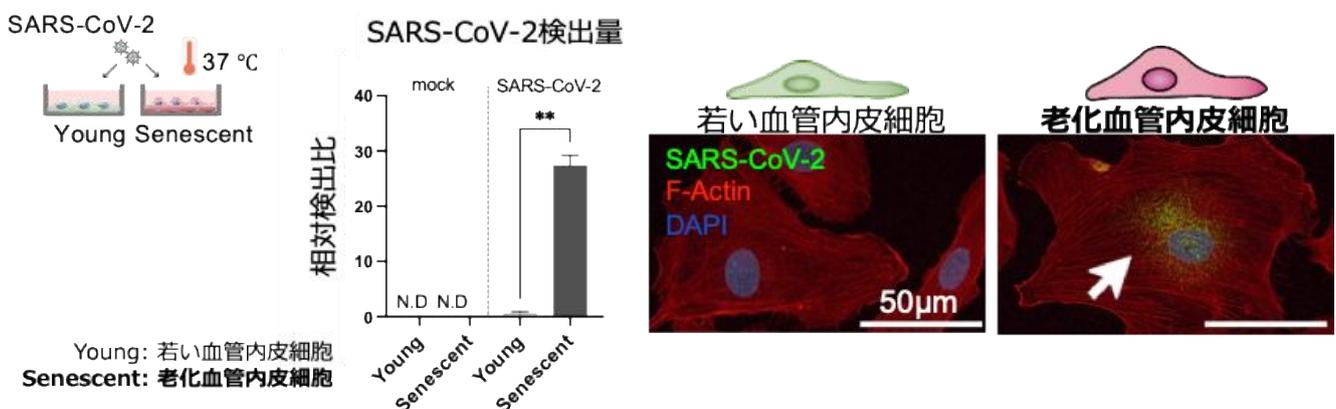


図 1. 若い血管内皮細胞に比較して、老化血管内皮細胞では SARS-CoV-2（緑）取り込みが増強する

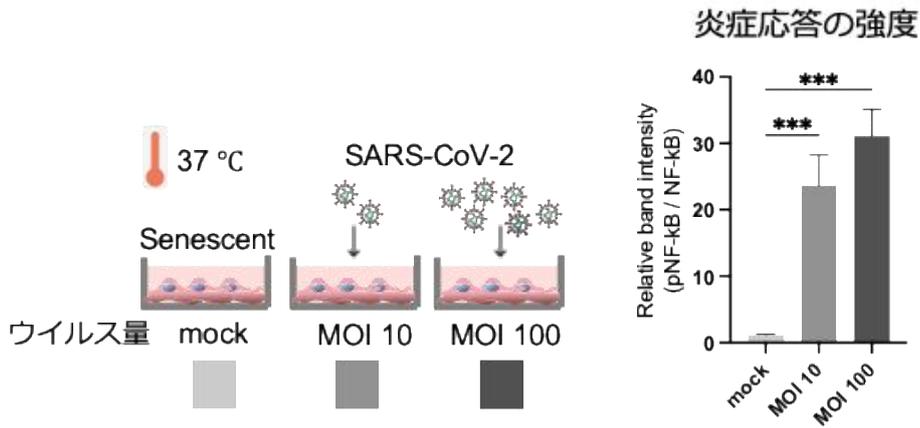


図 2. 老化血管内皮細胞はウイルス取り込み量に応じて炎症応答が強く誘導される

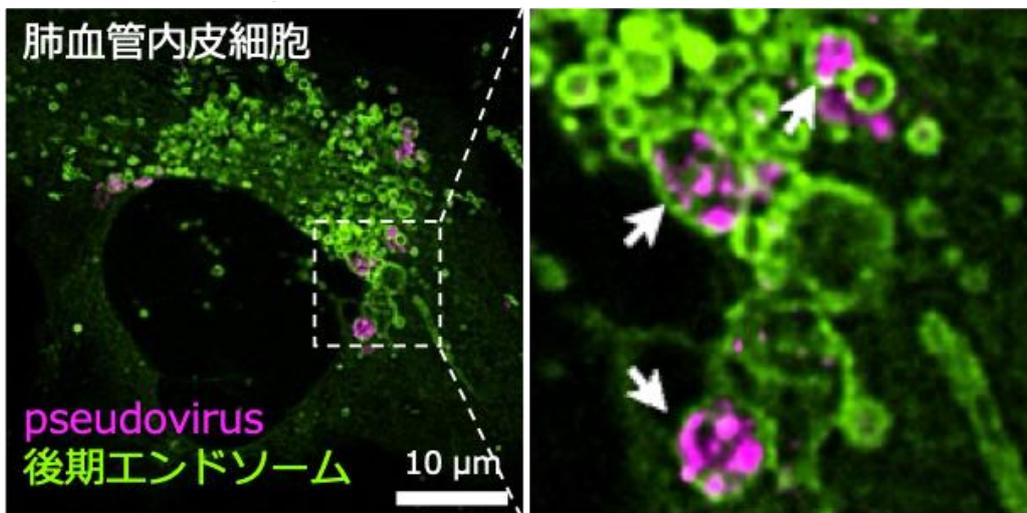


図 3. 肺血管内皮細胞において SARS-CoV-2 ウイルスタンパク質を搭載した pseudovirus (ピンク) が後期エンドソーム (緑) 内に取り込まれている様子 (矢印) を示す超解像顕微鏡像

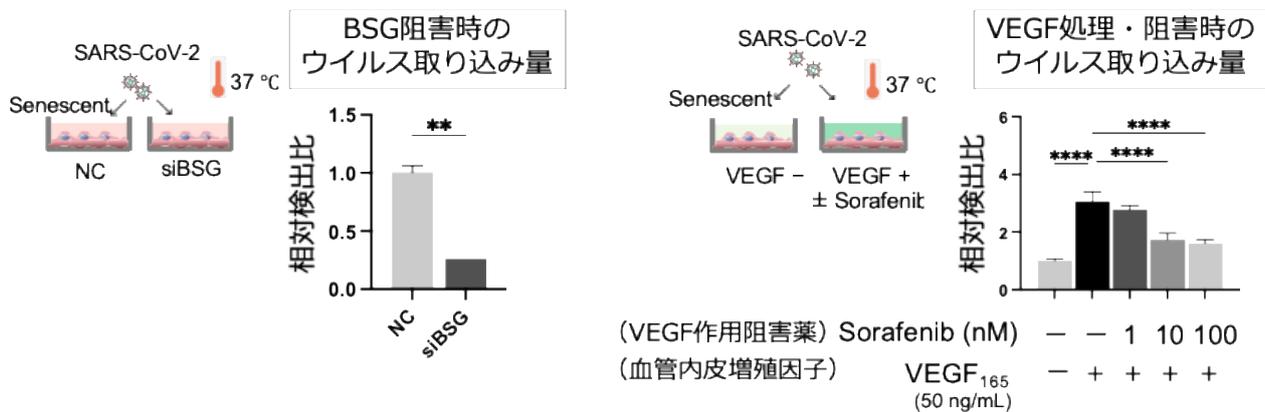


図 4. 老化血管内皮細胞の BSG 及び VEGF 作用を阻害するとウイルス取り込みが阻害される

【用語解説】

- * 1 細胞老化 … 細胞が損傷やストレスによって増殖を停止した状態。加齢がもたらす特徴の一つであり、近年その有害な影響が着目されている。
- * 2 ACE2 … 我々の細胞が持つ、主要な SARS-CoV-2 の侵入受容体。細胞表面に存在し、SARS-CoV-2 のウイルスタンパク質と結合する。
- * 3 血管内皮機能障害 … 血管の内側を覆う一層の細胞である血管内皮細胞が、その正常な機能（血管の収縮・拡張の調節、血管不透過性の維持、抗炎症、抗接着、抗血栓など）を十分に果たせなくなっている状態。
- * 4 エンドサイトーシス … 細胞が普遍的に有する、細胞外の物質（液体、粒子、タンパク質など）を細胞内へ輸送する段階的プロセス。
- * 5 pseudovirus … バイオセーフティレベルが低い実験室でも扱えるように安全性を高めたウイルス。