

線毛機能障害に着目した肥満における 新型コロナウイルス感染症の重症化機序の解明

浜松医科大学 内科学第二講座

助教 藤澤 朋幸

(共同研究者)

浜松医科大学 内科学第二講座

大学院生 田中 悠子

浜松医科大学 微生物学・免疫学講座

教授 鈴木 哲朗

静岡県環境衛生科学研究所 微生物部ウイルス班

班長 有田 世乃

はじめに

肥満は、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常症などの生活習慣病の要因となるだけでなく、様々な感染症の重症化をもたらすことが知られている。いまだ全世界で猛威を振るう新型コロナウイルス感染症（COVID-19）において、肥満は、高齢や慢性肺疾患の既往とならび、その重症化をもたらすリスク因子として臨床的に極めて重要である。しかし、肥満がCOVID-19重症化をもたらす詳細な機序は未だ解明されていない。

線毛輸送系は、気道に侵入した異物や病原体を線毛運動により体外に排出する生体防御機構で、気道感染の制御に極めて重要である。我々は、これまでの研究において、マウス気管組織培養とイメージング技術を駆使して、気道上皮の線毛機能の定量的解析法を確立した⁽¹⁾。その手法を応用して、インフルエンザAウイルス（IAV）感染が気道の線毛機能に与える影響を解析し、IAV感染は気道上皮における線毛運動・線毛輸送能を促進することを報告した⁽²⁾。これは、気道にウイルスが侵入して感染を来した際に、ウイルスをいち早く体外に排出しようとする生体がもつ防御応答と考えられる。一方、SARS-CoV2感染が気道の線毛機能に与える影響については、これまで全く検討されていない。さらに、肥満はCOVID-19重症化における重要なリスク因子であるが、肥満が気道の線毛機能に如何なる影響を及ぼすか未解である。

そこで、本研究では、肥満におけるCOVID-19重症化の機序を解明すべく、ウイルス感染における第一線の生体防御機構である気道の“線毛輸送系”に着目して、SARS-CoV2感染が線毛輸送系に与える作用、ならびに肥満による線毛機能障害につき解析した。

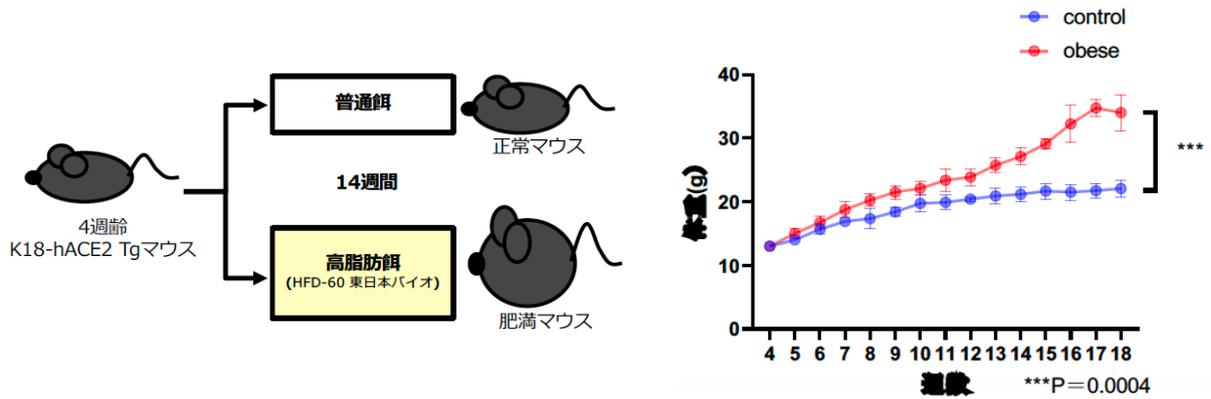
結 果

野生型（WT）マウスは、SARS-CoV-2の侵入経路であるACE2受容体を発現していない。そのため、本研究では、気道上皮へのSARS-CoV2感染実験に際して、ヒトACE2受容体を

発現するトランスジェニックマウス (K18-hACE2 Tgマウス) を用いた。

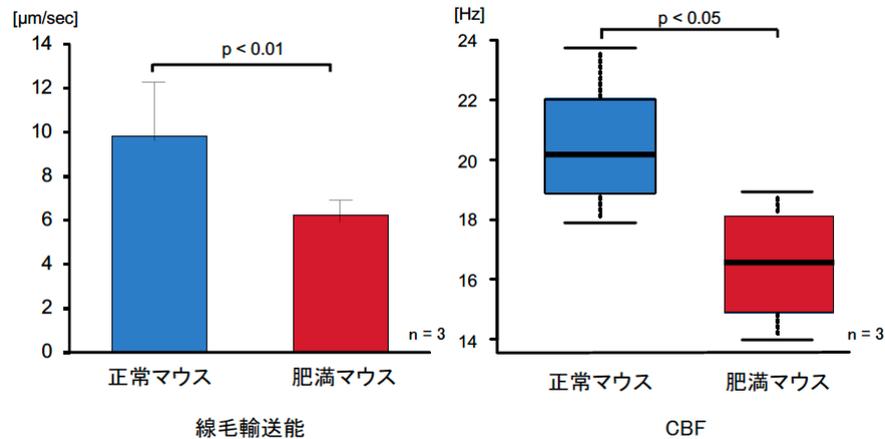
WTマウスあるいはK18-hACE2 Tgマウス (4週齢) を高脂肪餌または普通餌で14週間飼育して、前者を肥満モデルマウス、後者をコントロールマウスとした。肥満モデルマウスではコントロールマウスと比較して有意な体重の増加が確認された (図1)。

図1



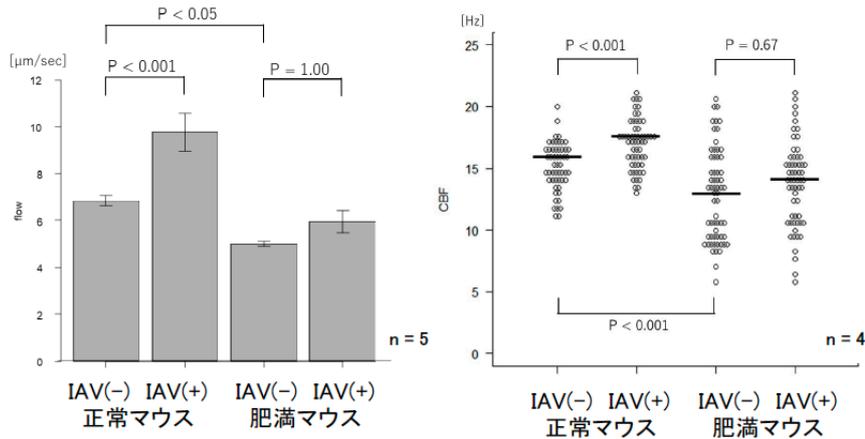
WTコントロールマウスならびに肥満マウスより採取した気管の組織培養系を用いて、気道の線毛輸送能と線毛活性を解析した。その結果、肥満モデルマウスでは、コントロールマウスと比較して、線毛輸送能、線毛打頻度 (ciliary beat frequency: CBF) は有意に低下していた (図2)。

図2



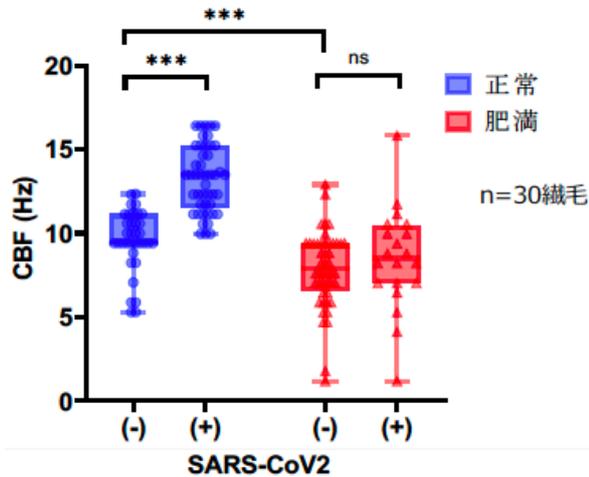
我々は、マウス気管組織培養とIAV感染モデルを用いて、IAV感染は気道の線毛輸送能、CBFを増加させることを報告した⁽²⁾。そこで、IAV感染による線毛機能の促進作用に対して肥満が与える影響を解析するため、WTコントロールマウスと肥満マウスの気管組織培養系で気道上皮にIAVを感染させて、線毛輸送能とCBFを解析した。その結果、コントロールマウスではIAV感染により線毛輸送、CBFはいずれも増加した。一方、肥満マウスではIAV感染による線毛輸送能とCBFの増加はみられなかった (図3)。

図3



次に、K18-hACE2 Tgマウスを用いて肥満モデルマウスを作成し、同様の実験系で正常マウスと肥満マウスの気道上皮にSARS-CoV2を感染させて、CBFを比較解析した。正常マウスではSARS-CoV2感染によりCBFは増加したが、肥満マウスではSARS-CoV2感染によるCBFの増加作用は消失した(図4)。

図4



以上の結果より、肥満では、定常状態(ウイルス非感染時)において線毛機能は低下しており、さらに、ウイルス感染時(IAV感染、SARS-CoV2感染)における線毛機能の促進応答が減弱していることが明らかとなった。肥満におけるウイルス性呼吸器感染症の重症化の一機序として、肥満状態における気道の線毛機能障害が同定された。

考 察

肥満は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)やインフルエンザウイルス感染症における重症化のリスク因子となることが臨床的に報告されているが、その機序は解明されていない。本研究では、気道における第一線の生体防御機構である線毛輸送系に着目して、肥満におけるCOVID-19重症化のメカニズムを解析した。

本研究において、肥満では線毛運動・線毛輸送能は低下し、また、ウイルス感染時におけるそれらの促進応答が減弱することが明らかとなった。線毛輸送系は、気道に侵入した異物

や病原体を、粘液と線毛運動により体外に排泄する防御機構である。線毛輸送系が先天的に障害される原発性線毛機能不全症では、気道感染が難治化・重症化することがよく知られている。したがって、肥満に起因する気道における線毛輸送能の障害は、肥満においてウイルス性呼吸器感染症が難治化・重症化する機序の一つであることが推察された。加えて、肥満においてSARS-CoV2感染でみられる気道の線毛機能促進応答が消失することは、肥満状態では気道に侵入したSARS-CoV-2の体外排泄が遅延することを示した結果である。肥満では、定常状態（非感染時）における線毛輸送能低下と、ウイルス感染時における線毛機能促進応答の消失の両者が複合的に関連して、COVID-19をはじめとするウイルス性呼吸器感染症の重症化がもたらされると考えられた。

今後は、肥満による線毛機能障害の分子機構に関して、電子顕微鏡観察による肥満マウスにおける気道線毛の微細構造の解析、肥満マウスと正常マウスにおける線毛関連遺伝子発現の網羅解析など、多面的に解析を行う予定である。

要 約

肥満におけるCOVID-19重症化の機序を解明すべく、肥満が線毛輸送系に与える作用に着目して、マウス気管組織培養系とウイルス感染モデルと用いて解析した。肥満マウスでは、コントロールマウスと比較して気道上皮の線毛運動ならびに線毛輸送能は減弱していた。また、コントロールマウスにおいて、IAV感染とSARS-CoV2感染は線毛運動を促進させたが、肥満マウスではIAV感染・SARS-CoV2感染による線毛運動促進作用は消失した。以上より、肥満では線毛輸送能が障害され、その結果、気道に侵入したSARS-CoV-2の体外排泄が遅延してCOVID-19の重症化をもたらすことが示唆された。

謝 辞

本研究に対しまして研究助成を頂きました公益財団法人大和証券財団に心より感謝申し上げます。

文 献

1. Fujisawa T, Tanaka Y, Ikegami K. Analysis of motility and mucociliary function of tracheal epithelial cilia. *Methods Cell Biol.* 176:159-180, 2023
2. Kamiya Y, Fujisawa T, Katsumata M, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Hozumi H, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Setou M, Ito M, Suzuki T, Ikegami K, Suda T. Influenza A virus enhances ciliary activity and mucociliary clearance via TLR3 in airway epithelium. *Respir Res.* 27;21(1):282, 2020.