

## 開発・研究

私のコロナウイルス対策日記より(2)  
「SARS-CoV-2のエンドサイトーシスによる細胞内侵入プロセスについて」

東京ファッションタウンビルクリニック(有明3丁目)

最上 聡

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が細胞内に侵入するプロセスには2つの経路があると記載した(文末に添付の2021年4月13日の日記)。

1つはACE2と結合してTMPRSS2による開裂活性化により細胞膜と癒合して取り込まれるプロセス。

2つ目はACE2と結合するが、TMPRSS2の作用を受けずにそのままエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれて細胞内で脱殻するプロセス。

これゆえ、TMPRSS2阻害だけではSARS-CoV-2の侵入を完全にブロックできない可能性を考えた。

エンドサイトーシスによる機序については自分でよく分からないままだった。

しかし、10月に京都大学からの次の報告を見つけた。

## 【研究1】

2021年10月に京都大学からiPS細胞を用いた実験により、SARS-CoV-2が細胞内に侵入するプロセスにおいてTMPRSS2とカテプシンBが重要とする報告があった。

いが、もし人に投与可能な薬剤でカテプシンBを阻害する作用のある薬剤があればCOVID-19治療上の有効性が期待できるかもしれない。  
そう考えていたら次の科研報告書を見つけた。

## 【研究2】

少し前の報告だが、徳島文理大学からビタミンB6がカテプシンBを阻害することに、アレルギー反応を抑制したという報告があった。

(ビタミンB6によるカテプシンB阻害およびそれによる抗体産生とアレルギー発現の抑制 1997年度科研報告 研究課題(領域番号)09877029)

これによれば、ビタミンB6誘導体の中で生理的助酵素型であるピリドキサルリン酸(PALP)がカテプシンBを強く阻害することがわかった。本研究ではこの作用をアレルギー発現の抑制作用に関連づけて行っており、アレルギーに対して治療上の有効性があることを示した。

(Dual inhibition of TMPRSS2 and Cathepsin B prevents SARS-CoV-2

infection in iPS cells doi:10.1016/

j.omtn.2021.10.016 ジャーナル名:

Molecular Therapy – Nucleic Acids)

これによれば、

①TMPRSS2は細胞表面において膜癒合することにより感染するプロセスに関与、

②カテプシンBは細胞内でエンドサイトーシスにより取り込まれたウイルスに作用して感染するプロセスに関与、するらしい。

これまで疑問だった、TMPRSS2を介さないエンドサイトーシスによる感染機序が少しでも明らかになってうれしかった。

さらに、ACE2発現iPS細胞においてTMPRSS2とカテプシンBを阻害したところ、ウイルス量が大きく減少することがわかった。

男性と女性ではACE2の発現が異なり、男性由来のACE2発現iPS細胞にTMPRSS2阻害剤(カモスタット)

を作用させるとウイルスRNAコピー数が0.48%まで減少した。

女性由来のACE2発現iPS細胞にカテプシンB阻害剤(CA074Me)を作用させるとウイルスRNAコピー数が0.62%まで減少した。

男性女性いずれにおいてもカモスタット、カテプシンB阻害剤はウイルスRNAコピー数を有意に減少させたが、とくに男性ではカモスタット、女性ではカテプシンB阻害剤が大きくウイルス量を減少させた。

この結果を見て、女性においてはTMPRSS2を介さない、エンドサイトーシスによる侵入プロセスの割合が高い可能性が示唆されると(自分は)考えた。

しかし男女ともにカモスタットは有意にウイルスを抑制したので、in vitroでの有効性は男女ともにあると考える。

女性においてとくに有効性が高かったカテプシンB阻害剤(CA074Me)は試薬のため治療に使うことはできな

## 【研究1と研究2から推察されること】

京都大学と徳島文理大学の研究を結びつけてみると、ビタミンB6はカテプシンBを阻害することで、SARS-CoV-2がTMPRSS2を介さずにエンドサイトーシスによって細胞内に侵入した場合でも感染をブロックする可能性があると考ええる。

カモスタットではブロックできない、エンドサイトーシスによる侵入プロセスに対してin vitroではあるが有効性が示唆されたことは意味がある。

もちろんこれは私がこの2つの研究を結びつけた結果から推察したことに過ぎないが、COVID-19治療の面で今後検討される価値があるかもしれない。

(2021年12月15日記)

(参考：20210413の日記より)

## 「困った経路」

新型コロナウイルスの、細胞内への侵入経路について調べてみたら2つあるようだ。

ひとつはACE2と結合してさらにプロテアーゼTMPRSS2により開裂を受けることで、RNAのみが細胞内に侵入する経路。

今まで新型コロナウイルスの侵入はこのプロセスで行われると思っていた。

しかし、スパイクタンパクとACE2が結合した部位のすぐ近傍にプロテアーゼTMPRSS2がない場合には、細胞膜から貪食作用によって膜ごと細胞内にウイルス全体が取り込まれ、細胞内でRNAが放出されるという別の経路もあるらしい。

ということとは？

いままで感染のごく初期には「薬剤2..細胞表面ウイルス侵入プロセスインヒビター」を用いてTMPRSS2をブロックする手段が有用と考えていた。

しかし、別の経路で侵入することもあると考えるとTMPRSS2をブロックするだけでは侵入を完全にはブロックできず、次のステップである「薬剤3..細胞内ウイルス増殖プロセスインヒビター」の役割が重要になる。

しかしこのステップの薬剤はアビガンもレムデシビルも入院中の重症者にしか使用できず、開業医では処方できない。

とくにステロイド全身投与する場合はウイルス増殖を抑える薬剤との併用が望ましい。

やはりインフルエンザにおけるタミフルやゾフルーザのような、細胞内でウイルスの増殖を抑制し副作用の少ない薬剤の開発も大変重要と思う。