

## 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染は細胞老化を引き起こすことで炎症反応が持続する

大阪大学微生物病研究所の原英二教授（IFReC／感染症総合教育研究拠点兼任）、辻竣也特任研究員らを中心とするグループは、新型コロナウイルスに感染した細胞が放出するサイトカインによって周囲の感染していない細胞が細胞老化を起こし、ウイルスが消失した後も長期にわたり老化細胞から炎症性物質が分泌され続けることを見出しました。本研究成果は新型コロナウイルス感染症の病態の理解を深めると同時に、老化細胞の蓄積を抑制することで、新型コロナウイルス感染症の後遺症の改善につながる可能性が期待されるものです。

### 【研究背景】

近年、SARS-CoV-2（新型コロナウイルス）に代表される世界的なアウトブレイクを引き起こす感染症が社会問題になってきており、その効果的な感染予防法や治療法の開発が進められています。一方、国内外の調査から新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者では40%以上がウイルスが検出されなくなった後も倦怠感、呼吸困難、関節痛、胸痛、頭痛、味覚障害、食欲不振、めまい、筋肉痛、下痢、脱毛等、何らかの後遺症に悩まされていることが報告されていますが、そのメカニズムについては良く分かっていません。既に世界で3億人を超える人が新型コロナウイルスに感染しており、今後も感染者が増加する可能性が高いことを考えると、COVID-19の後遺症についてもその発症機序を明らかにし、効果的な予防法や治療法の開発につなげることが必要です。

### 【研究内容】

大阪大学の原教授と辻特任研究員らのグループは新型コロナウイルスが高齢者や糖尿病患者でより重篤な症状を引き起こすこと、それらの人に共通した現象として体内に細胞老化を起こした細胞（老化細胞）が増加していることに着目しました。細胞老化は発がんの危険性がある様々なストレスによってがん抑制遺伝子であるp16INK4a等が働くことで起こる不可逆的な細胞分裂停止状態です。このため細胞老化は長い間、がん抑制機構である考えられてきました。しかし、近年の研究により、老化細胞は単に細胞分裂を停止しているだけではなく、炎症性サイトカインやケモカイン等、様々な炎症性物質を分泌するSASPと呼ばれる現象を起こすことで慢性炎症の原因になっていることが明らかになりつつあります。COVID-19の後遺症の多くに慢性炎症が関与している可能性が指摘されているため、原教授と辻特任研究員らは細胞老化がCOVID-19の後遺症に関与しているのではないかと考え、正常なヒトの培養細胞および気管支オルガノイドに新型コロナウイルスを感染させ、その反応を詳細に解析しました。その結果、新型コロナウイルス感染細胞はその殆どが数日以内に死滅しますが、感染細胞が死滅する前に分泌するTNF $\alpha$ 等のサイトカインにより非感染細胞が細胞老化を起こし、ウイルス感染細胞が死滅した後も老化細胞がSASPを起こすことで炎症反応が持続することを見出しました。実際に、重篤なCOVID-19の後遺症を発症した患者の肺組織においてもウイルスが消失した後に細胞老化及びSASPが起こっていることが確認されました（図1a）。また、ハムスターやマウスに新型コロナウイルスを感染させた場合にも肺の非感染細胞に細胞老化が起こり、炎症反応が長期に持続することを見出しました（図1b）。

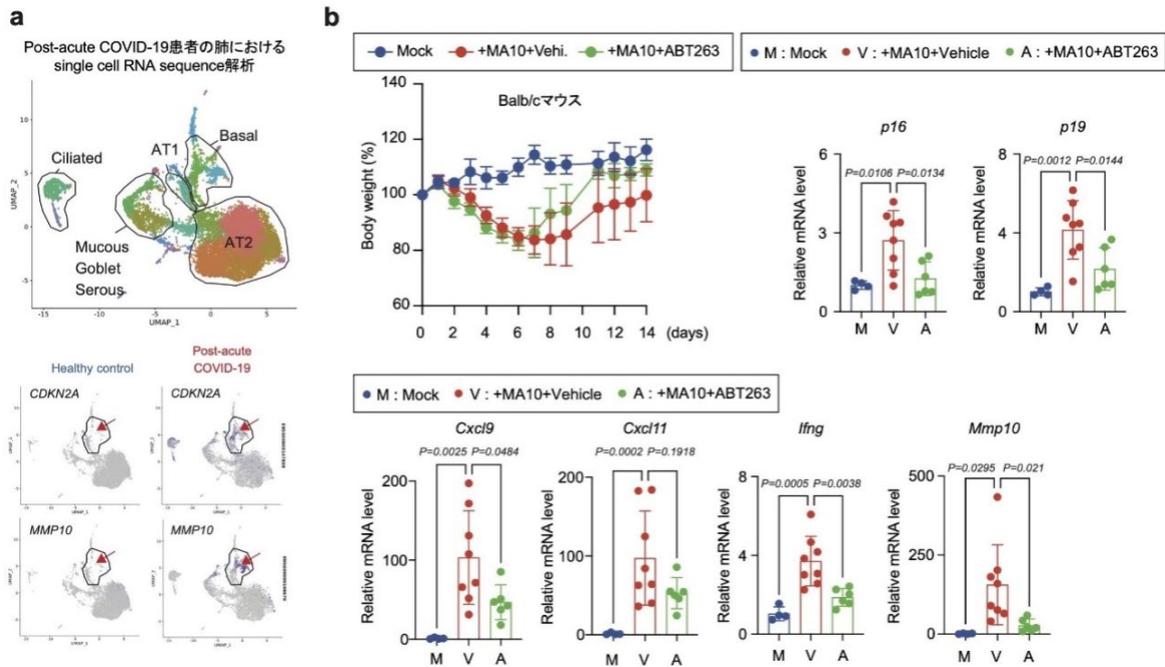


図 1: ヒト及びマウスの肺組織における新型コロナウイルスによる細胞老化の誘導

(a) COVID-19 後遺症 (Post-acute COVID-19)の患者の肺の Single cell RNA sequence 解析

(b) マウスに感染できる新型コロナウイルス (MA10) を感染させた Balb/c マウスにおけるセリティック薬 (ABT-263) の効果

更にマウスに新型コロナウイルスを感染させた後に老化細胞を特異的に死滅させるセリティック薬の 1 つである ABT-263 を投与したところ、老化細胞が減少し、炎症反応も低下しました (図 1b)。このことから、新型コロナウイルスの感染によって間接的に誘導される老化細胞の存在がウイルス消失後も炎症反応が続く原因の一つになっている可能性が考えられます (図 2)。

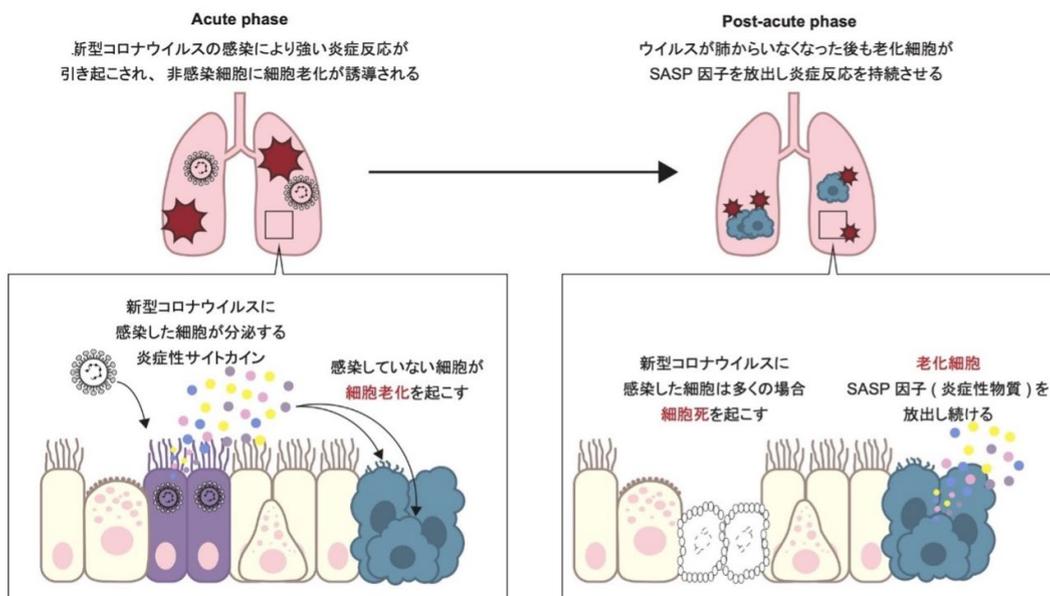


図 2: 新型コロナウイルスによる細胞老化の誘導と炎症反応の持続

## 【将来の展望】

上記の研究成果は、新型コロナウイルスの感染によって引き起こされる生体反応の理解を深めると同時に、これまで良く分かっていなかった COVID-19 の後遺症のメカニズムの一端を明らかにしたと考えられます。また、老化細胞を標的とすることで COVID-19 の後遺症の予防法や治療法の開発につながる可能性も期待されます。一方、老化細胞には生体機能の維持に必要な役割も担っている可能性もありますので、今後、慎重に研究を続けることで安全かつ効果的に老化細胞の蓄積を制御する方法の開発を目指していきたいと考えています。

本研究成果は英国科学誌 *Nature Aging* に 2022 年 1 月 25 日にオンライン掲載されました。

**Journal:** *Nature Aging* (Jan. 25, 2022 online)

**Title:** SARS-CoV-2 infection triggers paracrine senescence and leads to a sustained senescence-associated inflammatory response.

**Authors:** Shunya Tsuji, Shohei Minami, Rina Hashimoto, Yusuke Konishi, Tatsuya Suzuki, Tamae Kondo, Miwa Sasai, Shiho Torii, Chikako Ono, Shintaro Shichinohe, Shintaro Sato, Masahiro Wakita, Shintaro Okumura, Sosuke Nakano, Tatsuyuki Matsudaira, Tomonori Matsumoto, Shimpei Kawamoto, Masahiro Yamamoto, Tokiko Watanabe, Yoshiharu Matsuura, Kazuo Takayama, Takeshi Kobayashi, Toru Okamoto and Eiji Hara.