

# 新型コロナウイルス感染性肺炎の重症化抑制の仕組みを解明

## —IL-6 を抑えて血管障害因子の産生を抑制する—

キーワード：IL-6、トシリズマブ、内皮細胞、サイトカイン放出症候群、COVID-19

### ❖ 研究成果のポイント

- 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）早期にサイトカイン<sup>\*1</sup>IL-6<sup>\*2</sup>が血中に増加し、このIL-6が血管から血液凝固を促進する分子PAI-1<sup>\*3</sup>を出させる。
- PAI-1により肺など多くの臓器で血栓ができて血管から液性成分を漏出させ肺炎を重症化させる。
- IL-6を抑える抗体医薬品（商品名：アクテムラ<sup>®</sup>）が早期の肺炎治療に有効であると期待される

### ❖ 概要

世界中に蔓延する新型コロナウイルス感染症（COVID-19）とそれに起因する肺炎の重症化は人類の健康・福祉にとって克服すべき大きな課題です。コロナ性肺炎の重症化には炎症性サイトカイン IL-6 が関与しており、その機構を解明するのは重要と考えられます。

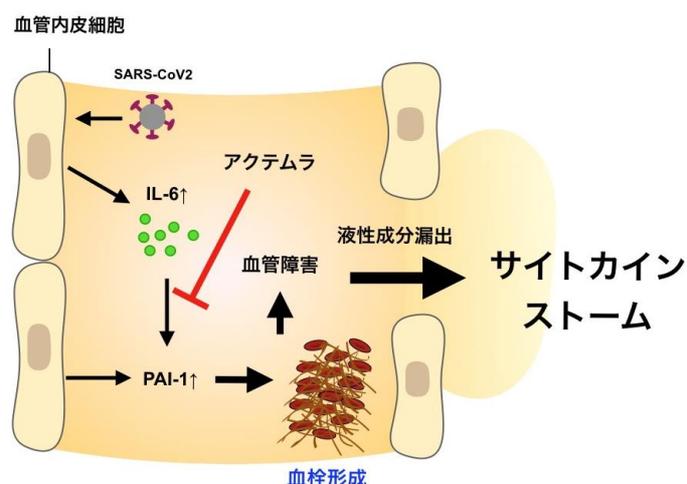


図 Aktテムラ<sup>®</sup>が炎症を抑える仕組み  
COVID-19 によって生じた血中の IL-6 が PAI-1 を介して血栓形成を促進する。これがサイトカインストームの引き金となる。  
Aktテムラは、IL-6 を抑えることでサイトカインストームによる肺炎重症化を防ぐことができる。

IFReC 免疫機能統御学の姜 秀辰（カン・スジン）助教、岸本 忠三特任教授らの研究グループは、新型コロナウイルス感染により早期に IL-6 が血中に増加し、この IL-6 が血管から血液凝固を促進する分子 Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) を放出させることを発見しました。COVID-19 患者の PAI-1 レベルは、細菌性敗血症または重症熱傷の患者に匹敵する高さでした。このことが、肺をはじめとする多くの臓器で血栓を作らせ、血管から液性成分を漏出させ、炎症の重症化につながります（図）。この事実は実験室系（In vitro）で血管内皮細胞を IL-6 で刺激すると PAI-1 が誘導されることで確かめられました。この現象は IL-6 の働きをブロックする抗体医薬品 Aktテムラ<sup>®</sup>（一般名：トシリズマブ）により抑えられました。以上より、コロナ感染においては IL-6 が上昇する早期に Aktテムラによって PAI-1 の産生を抑えることが有効な治療になると予測されます。以上の成果はアメリカ科学アカデミー紀要（Proceedings of the National Academy of Sciences; PNAS）に掲載されました。

## ❖ 用語解説

### \* 1 : サイトカイン

細胞から分泌されるタンパク質で様々な生理活性を担っている。主に細胞間相互作用に重要な役割を果たすが、多種多様であり研究が続けられている。

### \* 2 : IL-6 (インターロイキン 6)

免疫細胞から放出されるタンパク質で炎症性サイトカインとして働く。自然免疫から獲得免疫まで幅広い働きを持ち、IL-6 の過剰産生はいわゆる「サイトカインストーム」を引き起こすことが知られる。

### \* 3 : PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)

血管内皮細胞や肝臓、血小板などに存在し、血管内皮障害や血小板の崩壊により血中に放出される。血中で高い値を示す場合、血栓の溶解を阻害し血栓の成長を促進する危険因子となる。

## ❖ 掲載論文・雑誌

Title: "IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 in cytokine release syndrome"  
「IL-6 トランスシグナル伝達はサイトカイン放出症候群においてプラスミノゲン活性化を誘導する」

Authors: Sujin Kang, Toshio Tanaka, Hitomi Inoue, Chikako Ono, Shoji Hashimoto, Yoshiyuki Kioi, Hisatake Matsumoto, Hiroshi Matsuura, Tsunehiro Matsubara, Kentaro Shimizu, Hiroshi Ogura, Yoshiharu Matsuura, Tadimitsu Kishimoto\*. (\*corresponding)

*Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* 8月22日 オンライン  
<https://www.pnas.org/content/early/2020/08/20/2010229117>