

## 新型コロナウイルス感染症にともなう マクロファージ活性化症候群に関する総説論文を発表

### ポイント

- ・新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症例では高サイトカイン血症が認められる。
- ・COVID-19における高サイトカイン血症へのマクロファージの関与が示唆されている。
- ・抗サイトカイン療法で重症 COVID-19 の予後の改善が報告されており、世界的な臨床試験が開始。

### 概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の大塚 亮助教、清野研一郎教授らの研究グループは、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2<sup>\*1</sup>）感染患者でみられる強い炎症状態について、最新の知見をまとめた総説論文を発表しました。

SARS-CoV-2 ウイルスは急速に全世界的に広がり、パンデミック状態にあります。明確な治療薬やワクチン開発は未だ開発途上にあるため、私達の生命をおびやかすこの新興感染症の収束の兆しは未だにみえていません。SARS-CoV-2 感染症（COVID-19<sup>\*2</sup>）患者の一部は症状が重篤化し、命を落とす危険性があります。このような重度の COVID-19 では、血液中の炎症性サイトカインの濃度が非常に高い状態（サイトカインストーム<sup>\*3</sup>）にあることが明らかになってきました。この特徴は自己免疫疾患などともなって発症する、マクロファージ<sup>\*4</sup> 活性化症候群で見られる高サイトカイン血症に類似しています。

さらに、SARS-CoV-2 ウイルスの感染は肺全体で強い急性炎症を引き起こし、急性呼吸窮迫症候群とよばれる症状を引き起こします。呼吸器で発生したこの症状は、重篤な場合には全身性のサイトカインストームにいたり、血管内凝固症候群や、最終的には全身臓器の機能不全を引き起こし、死にいたりします。このように血液中に高濃度の炎症性サイトカインが検出される状態に対しては、抗体などを利用した抗サイトカイン療法が効果的であることが過去に報告されています。

以上の知見に基づいて、世界各地で COVID-19 における抗サイトカイン療法の臨床試験が開始されています。また既にいくつかの施設から、抗サイトカイン療法によって重篤な COVID-19 患者の予後が改善したことが報告されており、その有効性に注目が集まっています。

本総説論文は、2020年8月6日（木）公開の Inflammation and Regeneration 誌 COVID-19 特集号“COVID-19: Its Pathogenetic Mechanisms and Potential Therapeutics”の1つのトピックとしてオンライン掲載されました。なお、清野教授が特集号にてゲストエディターとして執筆した巻頭言“Steps towards COVID-19 suppression”は、Inflammation and Regeneration でオンライン公開されています。

## 【背景】

昨今、世界的に猛威を奮っている SARS-CoV-2 ウイルスの感染により引き起こされる COVID-19 において、一部の患者は重篤化しマクロファージ活性化症候群 (MAS) に類似した高サイトカイン血症 (サイトカインストーム) をきたすことが報告されています。サイトカインストームは免疫系の異常活性化を本態としており、様々な免疫細胞が活性化されることにより、大量のサイトカインを産生・放出している状態です。サイトカインストームはしばしば多臓器不全を引き起こし死にいたる場合があります。サイトカインストームにおける全身の炎症状態には腫瘍壊死因子 (TNF) - $\alpha$ 、I 型及び II 型インターフェロン (IFN)、インターロイキン (IL) -1, IL-6, CCL2, または単球走化性タンパク質 1 (MCP-1) などの様々な炎症性サイトカイン、またはケモカインが関与しているとされています。加えて、T 細胞<sup>\*5</sup>またはマクロファージなどの免疫細胞は、これらのサイトカインを放出または受容して活性化するなどするため、サイトカインストームの病態生理を理解するために重要な細胞と考えられます。その中でも、特にマクロファージの強い活性化を起因とするマクロファージ活性化症候群 (MAS) が注目されています。

本総説論文ではサイトカインストーム、特にマクロファージが関わる MAS に着目し、COVID-19 の病態との関わり及びサイトカインを標的とした治療法について最新の知見をまとめました。

## 【研究成果】

COVID-19 患者の大部分は無症状または軽度の呼吸器症状を示す経過をたどりますが、約 20% の患者は重度の肺機能障害にいたります。一方で、なぜ一部の患者でのみ重症化するのか、そのメカニズムは詳細に明らかになっていません。

COVID-19 の原因ウイルスである、SARS-CoV-2 は特定のレセプターを介して肺胞上皮細胞<sup>\*6</sup>に感染します。ウイルスの増幅によって感染細胞は傷害され細胞死にいたります。このとき、死細胞から放出される様々なタンパク質が肺に存在するマクロファージに取り込まれ、活性化を誘導します。活性化したマクロファージは、T 細胞などの他の免疫細胞を呼び寄せるケモカインや、活性化させる炎症性サイトカインを産生し、感染局所への免疫細胞の集積と活性化を引き起こします。さらに、集積した T 細胞は種々の炎症性サイトカインを放出し、これによりマクロファージが刺激されることでまた活性化が起こるというサイクルに陥ります (図 1)。

このようにして、SARS-CoV-2 ウイルス感染とマクロファージ活性化を起点とした炎症反応は次第に増幅され、肺全体の急性の炎症状態にいたると考えられます。

MAS は全身性の過剰な炎症状態であり、感染症、悪性腫瘍、または全身性若年性特発性関節炎などの小児リウマチ性疾患の患者においてしばしば観察されます。MAS においては特に TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  の関与が明らかにされており、これらのサイトカインを標的とした治療が行われています。ヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体 (トシリズマブ<sup>\*7</sup>)、ヒト型リコンビナント IL-1 受容体 (アナキンラ<sup>\*8</sup>) などがその代表例として挙げられますが、COVID-19 においても MAS と類似してこれらのサイトカイン濃度が高値を示すことから、同様の治療法を試みたという報告が発表されています。

中国科学技術大学の Xiaoling Xu らの研究グループは、トシリズマブの治療によって COVID-19 患者の炎症状態は著しく改善し、目立った有害事象もなく治療効果が得られたことを報告しています。またトシリズマブ治療を受けた 21 人の患者の 90% にあたる 19 人の患者が、3 週間以内での退院を実現しています。さらに、中国と同様に非常に多くの感染者数を記録しているイタリアのブレシア大学の Paola Toniati らの研究グループは、100 人の COVID-19 患者に対してトシリズマブ治療を行い、

70%以上の患者で症状の改善または無増悪という結果が得られています。これらの症例から、抗 IL-6 療法に効果が期待できることが明らかとなりました。

同じくイタリアのヴィータサルトサンラッファエーレ大学の Giulio Cavalli らの研究グループは、アナキンラによる抗 IL-1 療法を 36 人の患者に対して行いました。さらに、アナキンラ治療群を高用量と低用量の 2 群に分割しており、標準治療（ヒドロキシクロロキン、ロピナビル、リトナビル）のみの患者群と比較して、特に高用量アナキンラ投与を併用した群では 3 週目での生存率が有意に高いことを報告しています。

### 【今後への期待】

以上の報告は比較対照群のない結果ではありますが、抗サイトカイン療法、特に IL-6 や IL-1 を標的とした治療が COVID-19 で有効であることを示唆する重要な知見であると考えられます。2020 年 7 月 3 日現在、COVID-19 に関連してトシリズマブでは約 50、アナキンラでは約 20 の臨床試験が進行中です (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>)。

上記の例以外にもサイトカインを標的とした治療が試みられており、今後発表される結果に注目が集まるとともに、今後の研究が有効な治療標的の発見につながることを期待されます。

### 論文情報

論文名	Macrophage activation syndrome and COVID-19 (マクロファージ活性化症候群と COVID-19)
著者名	大塚 亮 <sup>1</sup> , 清野研一郎 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野)
雑誌名	Inflammation and Regeneration (炎症・再生に関する専門誌)
DOI	10.1186/s41232-020-00131-w
公表日	2020 年 8 月 6 日 (木) (オンライン公開)

### お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野 教授 清野研一郎 (せいのかんいちろう)  
TEL 011-706-5532 FAX 011-706-7545 メール [seino@igm.hokudai.ac.jp](mailto:seino@igm.hokudai.ac.jp)  
URL <https://seinolab.wixsite.com/seinolab/home-1>

### 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)  
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール [kouhou@jimuhokudai.ac.jp](mailto:kouhou@jimuhokudai.ac.jp)

## 【参考図】

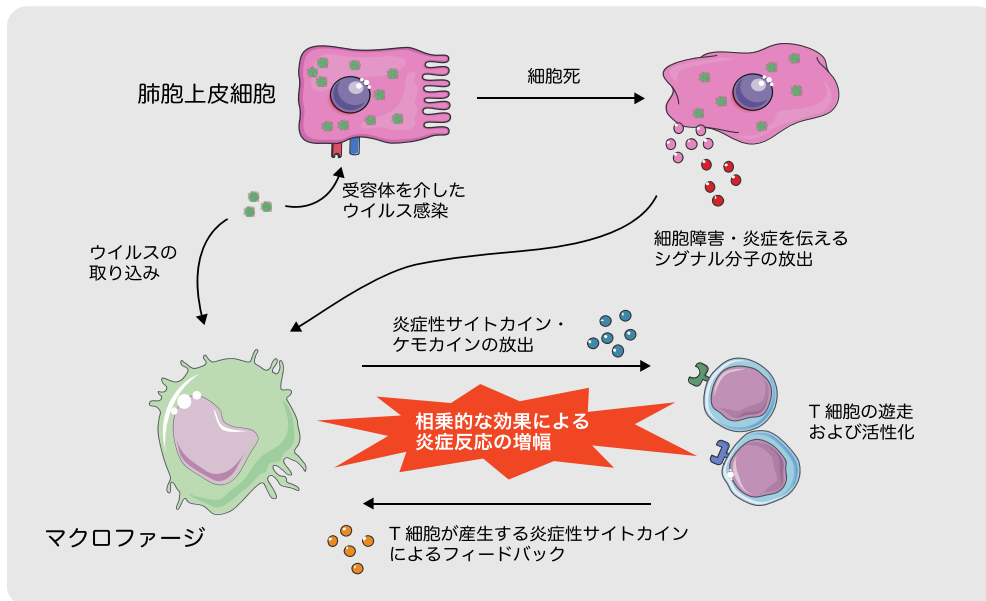


図 1. SARS-CoV-2 感染によりサイトカインストーム (MAS) が引き起こされるメカニズム

## 【用語解説】

- \* 1 SARS-CoV-2 … 新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) の略称。
- \* 2 COVID-19 … SARS-CoV-2 への感染によって引き起こされる病態。Coronavirus disease 2019 の略称。
- \* 3 サイトカインストーム … 炎症反応の異常な増幅状態。血中の炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 など) の濃度が上昇し、全身性に炎症反応が起きる。進行すると、血管内での凝固亢進などを経て多臓器不全に至る。
- \* 4 マクロファージ … 免疫細胞の種類の一つ。体内に侵入した細菌などの異物を食べる (貪食する) ことによって感染などから防御する役割を持つ細胞。活性化すると様々な炎症性サイトカインを産生し、T細胞の遊走や活性化を誘導する。
- \* 5 T細胞 … 免疫細胞であるリンパ球の一つ。ウイルス感染においては、感染した細胞を認識して殺傷し、感染がさらに拡大するのを防ぐ。
- \* 6 肺胞上皮細胞 … 赤血球がガス交換 (酸素—二酸化炭素) を行う肺胞を構成する細胞。I型とIII型があり、SARS-CoV-2 が感染するのは主にII型肺胞上皮細胞と考えられる。
- \* 7 トシリズマブ … ヒトの IL-6 受容体に対する抗体製剤。IL-6 が受容体と結合するのを阻害することにより、IL-6 の作用を抑制する働きをする。
- \* 8 アナキンラ … 遺伝子位組み換え技術により作製したヒト IL-1 受容体製剤。IL-1 と結合することにより、IL-1 が体内の受容体と結合するのを阻害し、その作用を抑制する働きをする。