

新型コロナウイルス感染症における末梢血単核球の免疫応答メカニズムの解明

健康デザイン学科4B 氏名：堀江紗奈 指導：花香博美

Summary

新型コロナウイルス感染者17人と非感染者17人の末梢血単核細胞のトランスクリプトームを比較した。その結果、プロスタサイクリン(PGI₂)産生経路が重症化予防に関わる経路であることを予測した。

Introduction

新型コロナウイルス感染者のサイトカインレベルの上昇は、罹患率と死亡率に寄与する主要な要因として特定されている。しかしながら、炎症とその消散の主要なメディエーターとしてのエイコサノイドの役割は十分に特徴付けられていない。そこで本研究ではヒト末梢血単核細胞のRNAシーケンスデータのStrand NGSによるトランスクリプトーム解析とIPA (Ingenuity Pathway Analysis)によるパスウェイ解析を行い、新型コロナウイルス感染症重症化と関連性の高い分子を検討した。

Method

1. Strand NGS

European Nucleotide Archiveのデータベースより新型コロナウイルス感染症患者および健常者の末梢血単核球のRNAシーケンスデータをダウンロードした。その後、Strand NGS(NGS)を用いてトランスクリプトーム解析を行い、Fold Change2.5倍にて発現値が2.5倍以上増加・減少した分子を抽出をした。

2. IPA

NGSにより抽出したFold Change2.5倍のデータセットをエクセルで出力し処理を行った。その後、IPAに取り込み、Fold Change(Up 2以上・Down -2以下)、p-value(0.05)にてパスウェイ解析を行なった。その結果、有意差の高い経路の中から病態との関連性が高いと考えられるパスウェイと分子について検討を行った。

Result

1. Strand NGS

発現差が2.5倍以上ある分子が556個抽出された。

2. IPA

パスウェイ解析の結果、増減した分子との関連が高い経路が475個確認された。

そのうち、本研究ではエイコサノイドが新型コロナウイルス感染症において諸症状の発症調節を行っていると思われ、
「エイコサノイド合成経路」(P-value=1.59E-0.4)に着目した。

Discussion

エイコサノイドとは、膜リン脂質の構成成分であるアラキドン酸から生成されるプロスタグランジン(PG)やロイコトリエン(LT)などの生理活性物質である。これらは細胞膜のGタンパク質共役型受容体を介して多くの細胞型に作用し、炎症と免疫に複数の多面的な影響を及ぼす。また、新型コロナウイルスによるPGやLTなどの炎症誘発性生物活性脂質メディエーターの急増も確認されている。新型コロナウイルスの重症患者には、血栓症や内皮損傷等を伴う症状が確認されている。本研究ではエイコサノイド合成経路のうち血栓症の阻害作用を引き起こす**プロスタサイクリン(PGI₂)産生経路**が重症化予防に関連すると予測された。

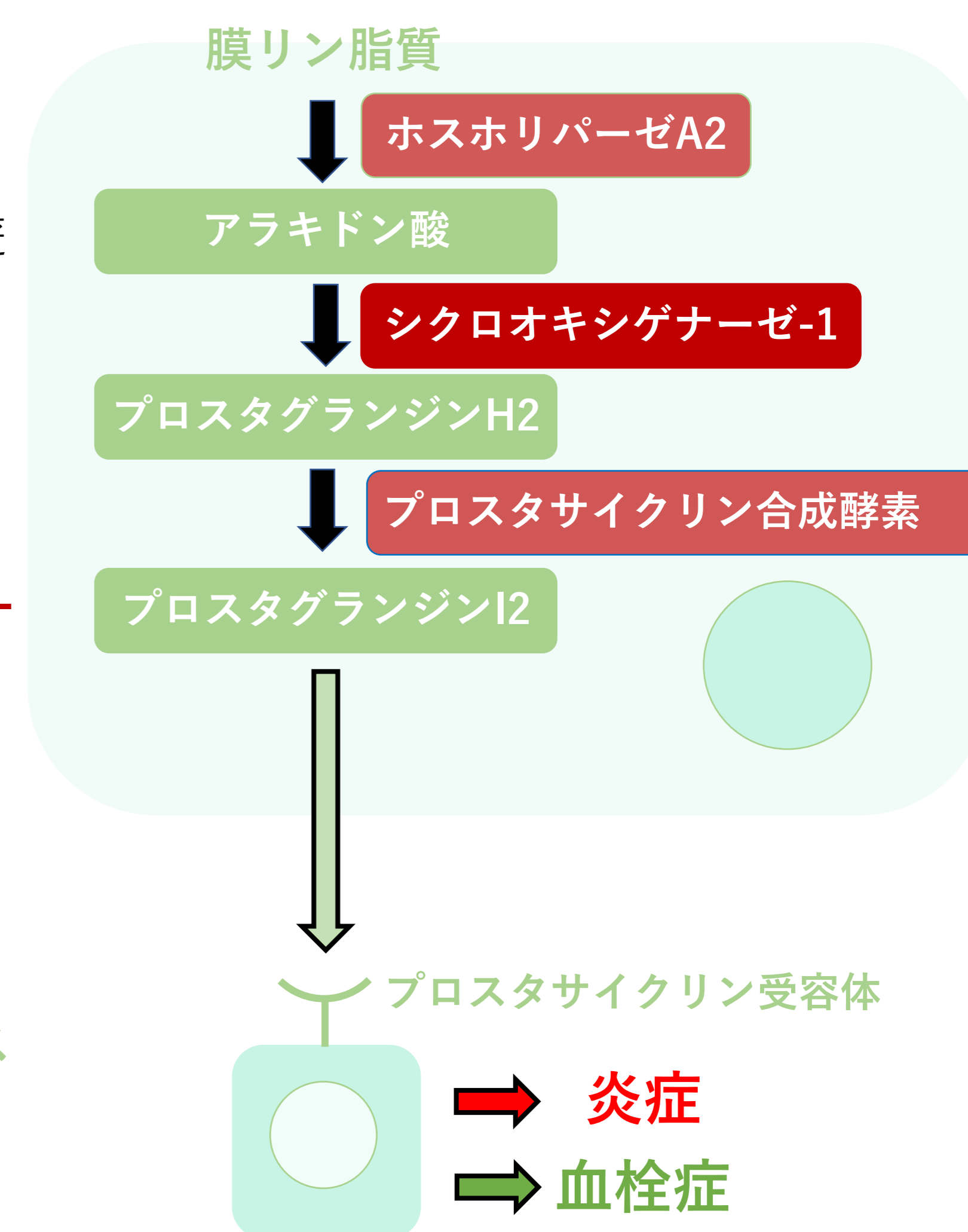
PGI₂産生経路では2つの分子に発現差が認められた。

- 1.アラキドン酸を膜リン脂質から遊離させる**ホスホリパーゼA2**の発現低下
- 2.内皮細胞においてPGI₂の放出を担う**シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)**の発現上昇

パスウェイ解析の結果より以下が予測された

- ・PGH₂、PGI₂の産生増加と**プロスタサイクリン受容体**の活性化
- ・**炎症反応**の活性化と**血栓症**の阻害

PGI₂産生経路



SARS-Cov-2感染後のCOX-1の発現上昇による、PGI₂の前駆体PGH₂、およびPGI₂の産生増加が抗血栓作用を誘発する。

この経路が新型コロナウイルス感染者において血栓症等を伴う重症化を防いでいる可能性がある。

実際に、内因性PGI₂を模倣して作られたPGI₂類似物質には肺動脈の血管拡張・血管平滑筋の弛緩・血小板の凝集抑制作用があり、慢性動脈閉塞症や肺高血圧症などの治療に利用されている。

これらの作用はCOVID-19重症患者における内皮障害や血栓症等への治療や予防に活用できるのではないだろうか。