



秋田大学研究グループの成果が国際科学雑誌「Nature Communications」に掲載

新型コロナウイルス感染による重症肺炎に対する ACE2 様酵素 B38-CAP の治療効果を解明

～白神山地の微生物由来の酵素 B38-CAP がコロナ重症化予防の可能性～

- 新型コロナウイルス感染により肺組織中の ACE2 量が減少し、肺炎が悪化することを解明
- B38-CAP はウイルスの影響を受けずに ACE2 様酵素として機能することを解明
- B38-CAP 投与が新型コロナウイルス感染動物における肺炎の重症化を改善することを解明
- B38-CAP の新型コロナウイルスの重症肺炎の予防、治療薬開発への応用に期待

概要

秋田大学大学院医学系研究科の久場敬司教授、山口智和助教らの研究グループは、国立医薬基盤・健康・栄養研究所・霊長類医科学研究センター、東京大学医科学研究所、国際農林水産業研究センター、国立感染症研究所、香港大学、群馬大学、秋田県総合食品研究センター、ブリティッシュコロンビア大学との共同研究により、白神山地の土壌から分離した微生物の産生するアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 様酵素 B38-CAP が新型コロナウイルス感染による重症肺炎に対して治療効果を発揮することを明らかにしました。ACE2 は新型コロナウイルス感染の受容体である一方で、ACE2 の酵素活性は生理活性ペプチドを分解することにより心不全や SARS 肺炎の重症化を阻止することが知られていました。今回、ハムスターやヒト ACE2 発現トランスジェニックマウスを用いた新型コロナウイルスの感染実験により、B38-CAP が ACE2 様酵素として肺炎の重症化を阻止することが明らかになりました。B38-CAP は微生物の蛋白質生産系で短期間に大量に取得できることから、この発見は新型コロナウイルスやその他の原因による重症肺炎に対する新しい予防治療法の開発に結びつくことが期待されます。

本研究成果は 2021 年 11 月 23 日午後 7 時（日本時間）に国際科学雑誌「Nature Communications」の電子版 (<https://www.nature.com/ncomms/>) に掲載されました。

〈関連情報〉 予算：科研費 基盤研究(B) 20H03426, 20K21566, AMED 24-136 など

特許：特許第 6535960 号, 特願 2018-165890 号, 特願 2020-174378 号

発表論文

〈論文著者〉 Tomokazu Yamaguchi#, Midori Hoshizaki#, Takafumi Minato#, Satoru Nirasawa, Masamitsu N Asaka, Mayumi Niiyama, Masaki Imai, Akihiko Uda, Jasper Fuk-Woo Chan, Saori Takahashi, Jianbo An, Akari Saku, Ryota Nukiwa, Daichi Utsumi, Maki Kiso, Atsuhiko Yasuhara, Vincent Kwok-Man Poon, Chris Chung-Sing Chan, Yuji Fujino, Satoru Motoyama, Satoshi Nagata, Josef M. Penninger, Haruhiko Kamada, Kwok-Yung Yuen, Wataru Kamitani, Ken Maeda, Yoshihiro Kawaoka, Yasuhiro

Yasutomi, Yumiko Imai, Keiji Kuba1#*. #equal first author, *corresponding author

<論文タイトル> ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury.

<掲載雑誌> *Nature Communications* 12, 6791 (2021)

URL: <https://rdcu.be/cBR60> <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27097-8>

問い合わせ先

秋田大学学長 山本 文雄

秋田大学院医学系研究科 研究科長 尾野 恭一

研究推進責任者：大学院医学系研究科分子機能学・代謝機能学講座 教授 久場 敬司

Tel: 018-884-6075 Fax: 018-884-6443 e-mail: kuba@med.akita-u.ac.jp

背景

ヒト ACE2¹⁾は SARS²⁾や新型コロナウイルス感染の受容体であることで知られていますが、2000年の発見当初は血圧上昇物質アンジオテンシン II を分解することにより血圧を降下させる酵素として見出されました。秋田大学の久場敬司教授と医薬基盤研究所の今井由美子プロジェクトリーダーは、2002年よりヒト ACE2の研究に取り組み、ACE2の酵素活性が心不全や高血圧の症状改善などに加えて、SARSや敗血症による重症肺炎（急性呼吸窮迫症候群）の呼吸不全を改善することを解明しました。一方で、ヒトを含む哺乳類の ACE2 は糖鎖構造を持つことから、組換え型のヒト ACE2 酵素を治療薬として大量に取得することが困難で医薬開発での障害となっていました。一方、2006年に秋田県総合食品研究センターの高橋砂織らが白神山地土壌から分離した D-アスパラギン酸特異的エンドペプチダーゼ生産菌 *Paenibacillus* sp. B38 は、国際農研での全ゲノム解析から多くの有用酵素遺伝子を持つことが示唆されていました。昨年、秋田大学の久場敬司教授らはこの菌株の産生する酵素 B38-CAP が ACE2 と同じ酵素活性を持ち、生理活性ペプチドであるアンジオテンシン II を分解することにより、高血圧や心不全を改善する作用を持つことを報告しました。また、ヒト ACE2 組換え蛋白と異なり、大腸菌の蛋白質発現系で短期間に大量に取得できることから、創薬の観点からも有用であることが示されていました。

内容・意義

ACE2の酵素活性（生理活性ペプチドの C 末端を切断する酵素活性（カルボキシペプチダーゼ活性））が新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する効果を検討するために、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)誘発性の肺損傷に対する ACE2 様酵素 B38-CAP の効果を検討しました。SARS-CoV-2 を感染させたハムスターあるいはヒト ACE2 トランスジェニックマウスの肺では、内因性 ACE2 の発現が有意に低下し、生理活性ペプチドであるアンジオテンシン II の量が有意に上昇しました。SARS-CoV-2 の表面に存在する Spike 三量体の組換え蛋白を調製し、塩酸吸引による急性肺傷害のハムスターに投与したところ、同様に ACE2 の発現が低下し、アンジオテンシン II の血中濃度が上昇し、急性肺損傷の症状が顕著に悪化しました。B38-CAP は ACE2 相同因子として ACE2 様の触媒活性部位を持つ一方で、SARS-CoV-2 の Spike には結合せず、SARS-CoV-2 の細胞侵入を抑制しませんでした。B38-CAP は Spike 蛋白投与により重症化した塩酸誘発性の急性肺傷害を改善しました。次に、SARS-CoV-2 を感染させたハムスターに B38-CAP を投与したところ、ウイルス RNA 量には影響を与えることなく、肺水腫と肺損傷の病態を大幅に

改善し、IL-6 レベルも低下しました。さらに、ヒト ACE2 トランスジェニックマウスにおいても、B38-CAP は SARS-CoV-2 誘発性の肺水腫と肺損傷の病態を軽減し、肺機能の測定でも呼吸不全が改善することが分かりました。

これらの結果から、ACE2 のカルボキシピプチダーゼ活性を補充する治療法が新型コロナウイルス感染症の重症肺炎 (ARDS/急性肺傷害) を改善するために有効な治療戦略であるということが初めて明らかとなりました。

今後の予定・期待

新型コロナウイルス感染において、高齢者や心不全や糖尿病など持病のある人で肺炎が重症化することが問題となっています。重症化した時点では、ウイルスはほとんど検出されないにもかかわらずヒトの免疫細胞の暴走によって肺炎が重症化することが知られています。B38-CAP には、ACE2 同様に新型コロナウイルス感染に対して、特に心不全などの基礎疾患を有するヒトの重症化阻止効果のあることが期待されます。また、今後 B38-CAP の医薬品としての開発が進めば、現在 ACE2 以外のコストと時間のかかる他の蛋白製剤についても B38-CAP のように「ジェネリック」蛋白製剤で代替する動きが加速することが考えられます。さらに、B38-CAP の ACE2 様酵素によるペプチド制御に着目して、免疫の暴走を防ぐようなペプチドや阻害剤のカクテルを用いた新しい COVID-19 治療法の開発につながることも期待されます。

用語の解説

1) ヒトアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2)

ヒトの血圧を上昇させる作用をもつホルモンであるアンジオテンシン II を分解し、血圧を下降させる役割を有する酵素。心不全の症状改善や肺の炎症抑制にも寄与する。

2) SARS (Severe acute respiratory syndrome, 重症急性呼吸器症候群)

2002 年から 2003 年にかけて世界的に大流行した SARS コロナウイルスによる呼吸器感染症である。一部の患者では、肺炎が重症化して致命的な呼吸不全が引き起こされた。