

ID No.	2119
研究課題名	血液凝固・線維素溶解系によるサイトカインストームの制御機構の解明
研究代表者	Heissig Beate (順天堂大学・特任准教授)
研究組織	
受入教員	高橋 聡 (東京大学医科学研究所・特任教授)
研究分担者	服部 浩一 (順天堂大学・特別診療医)
研究報告書	
研究者らは、神戸学院大学薬学部との共同研究で、従来、止血剤として開発されているプラスミンの活性中心に作用する新しいプラスミン阻害剤、抗線溶剤YO-2をドラッグリポジショニングの形で転用し、敗血症、移植片対宿主病(GVHD)、マクロファージ活性化症候群(血球貪食症候群)等のサイトカインストーム症候群の疾患モデルとその対照群に投与したところ、疾患モデル群の生存率を有意に改善することに成功した。新型コロナウイルス(SARS-Co-V2)感染症(COVID-19)の病態、特に重症化した病態は、サイトカインストーム症候群と理解されている。研究者らは、海外の研究協力者らと共に精査した結果、欧米や中東、そして日本のCOVID-19患者から採取した血液中で、炎症性サイトカイン系の濃度増加が認められた。また、欧米や中東では、有意に線溶系の賦活化因子でもある組織型プラスミノゲンアクチベータ(tPA)、そしてプラスミン生成を示すプラスミンα2アンチプラスミン複合体(PAP)濃度の増加が認められたことから、血管内皮障害・機能異常の際に血管内皮に発現が増加するアンジオクリン因子の活性、産生がCOVID-19の重症化を制御しているとの研究者らの仮説を裏付ける結果が得られた。さらに、SARS-Co-V2の細胞内侵入時にスパイク分解など、感染上重要な役割を担うtransmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2)が、多くの線溶系因子と同様、セリンプロテアーゼ群に属することから、前述の抗線溶剤の活性への影響をin vitroで確認したところ、有意に阻害されることを確認した。このため、研究者らは、現在、米国ワシントン大学セントルイス校との共同研究により、SARS-Co-V2の感染モデル、COVID-19の疾患モデルを使用し、抗線溶剤の有効性を確認中である。	