

No.	23-1001	
Project Title	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	
Principal Investigator	Beate Heissig (Juntendo University School of Medicine・Associate professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Satoshi Takahashi (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	高橋聡 (臨床精密研究基盤 社会連携研究部門・特任教授)
	Project Member (s)	安達 英輔 (先端医療研究センター・助教)
	Project Member (s)	服部 浩一 (順天堂大学 大学院医学研究科・特任先任准教授)

**東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】**

共同研究報告（研究完了）

研究実績の概要

代表者らはこれまでに、サイトカインストーム症候群（CSS）の発症と重症化に血管内皮由来の凝固・線維素溶解系（線溶系）因子が深く関与していることを、疾患モデル生物および臨床検体を用いた解析によって明らかにしてきた。従来 CSS は過剰な炎症反応のみに注目されることが多かったが、本研究は血管内皮障害・機能異常を発症基盤と捉え、臓器特異的な血管内皮由来因子（アンジオクリン因子）の異常発現が、細胞内外の酵素活性や炎症性サイトカイン分泌を制御し病態を駆動するという新たな視点を提示した点に特徴がある。

特に COVID-19 患者検体の解析から、重症化に伴う CSS の早期診断に極めて有用なバイオマーカーを同定した。これらは血管内皮由来の因子であり、CSS に血管内皮障害が関与していることを直接示唆した。さらにこれらの多くはセリンプロテアーゼ群に属し、マトリックスプロテアーゼ（MMP）活性を介して炎症性サイトカインの細胞外ドメイン分泌を制御していることが判明したことから、新しい創薬標的の可能性が提示された。また、プラスミノゲンアクチベータ抑制因子-1（PAI-1）濃度と COVID-19 の重症度が有意に相関することを明らかにし、PAI-1 遺伝子多型によって病態が規定されることを示した。日本人に多い 4G4G 型は PAI-1 高値にもかかわらずサイトカイン濃度や重症度が抑制される傾向を示し、欧米で多い 5G5G 型は重症者が多いことと関連していた。これらの知見は遺伝学的背景に基づく血管内皮性状の差異が CSS の発症起点となることを初めて示唆するものである。

さらに、血管内皮特異的マイクロ RNA が炎症性疾患や炎症性発癌に関与することも確認され、CSS 研究が慢性炎症や腫瘍研究へとつながる基盤を形成した。加えて、唾液腺癌を対象とした関連研究では、ヨウ化カリウム処理が酸化ストレス依存的にアポトーシスを誘導することが示され、炎症と細胞死制御が病態進展に共通する仕組みであることが浮き彫りとなった。これは CSS 研究の外的妥当性を補強し、炎症病態を広く理解する上で重要な知見である。

現在までの進捗状況

東京大学医科学研究所との共同研究で、順天堂医院における COVID-19 患者の臨床情報と血液検体を収集し、CSS 病態解明のための基盤的解析を進めた。解析の結果、血管内皮障害の関与を裏付ける複数のバイオマーカーが明らかになった。具体的には、非複合型 PAI-1 の増加、遊離型 uPA の減少、uPA/PAI-1 比の低下が COVID-19 の重症度および ARDS 発症と有意に相関した。これらの変動は炎症性サイトカイン（TNF α 、IL-1 β 、IL-6）、CRP 上昇、リンパ球減少とも関連しており、血管内皮障害が CSS 重症化に深く関わることを示していた。この成果に基づき、早期診断マーカーとしての実用化可能性が見出され、特許出願に至った。

続いて行われた解析では、患者 46 例を対象に PAI-1 濃度と臨床経過を比較した。その結果、血中 PAI-1 濃度が重症度と有意に相関することが再現性をもって確認され、日本人に多い 4G4G 型遺伝子多型と欧米に多い 5G5G 型との違いが臨床像に影響している可能性が明らかとなった。これにより、遺伝学的背景が CSS 病態を修飾するという仮説が強く支持された。さらに、潰瘍性大腸炎から発癌に至るモデル生物において血管内皮特異的マイクロ RNA がプロテオリティックニッチを調節し、炎症や発癌に寄与することが示された。この成果は、CSS 研究を超えて炎症性疾患全般や発癌研究に波及し得ることを示す重要な知見である。

加えて関連研究として、唾液腺癌細胞にヨウ化カリウムを作用させたところ、活性酸素種を介したアポトーシス誘導が観察され、酸化ストレスが細胞死制御に関与することが確認された。この研究は、炎症と細胞死の連関を考察するうえで極めて有益なもので、全身消耗（カヘキシア）を伴う病態の一部として CSS を理解する枠組みを広げる役割を果たしている。これらを総合すると、3 年間の研究進捗は順調であり、血管内皮障害を CSS 発症の基盤とする仮説は強固に裏付けられていると判断できる。

今後の研究の推進方策

今後はこれまでの成果を基盤として、CSS の病態形成における血管内皮障害と凝固・線溶系異常の分子機構をさらに精緻に解明する。特に、PAI-1 をはじめとする凝固・線溶系因子の動態が炎症性サイトカイン分泌や MMP 活性に及ぼす影響を詳細に解析し、炎症反応と血管内皮機能異常の因果関係を明確化することを目指す。これにより、病態制御における血管内皮の位置付けを確立し、治療標的の候補を提示する。

臨床的には、国際共同研究としてウイルス感染モデルに抗線溶剤（プラスミン阻害剤）を適用し、その有効性を検証する計画を進める。これにより、血中凝固・線溶系因子の動態を CSS の早期診断や重症化予測のバイオマーカーとして確立することを目指す。さらに、PAI-1 遺伝子多型の国際比較研究を展開し、人種差を踏まえた CSS の個別化医療基盤を形成する。日本人で多い 4G4G 型と欧米に多い 5G5G 型の分布差が臨床像に影響することは既に示唆されており、これを体系的に検証することで国際的に有用な知見を提供できると考えている。

基礎研究の面では、血管内皮特異的マイクロ RNA（miR-126、miR-221 など）の発現調節機構を解明し、炎症性発癌や免疫疾患の病態における役割を明らかにする。その成果を基盤として、核酸製剤やドラッグデリバリーシステムを応用した新しい分子治療法の開発につなげることを計画している。また、関連研究として得られた唾液腺癌における酸化ストレス依存的アポトーシスの知見を統合することで、炎症・凝固・酸化ストレスのクロストークを包括的に理解し、CSS やカヘキシアを含む重症炎症病態に対する治療戦略の立案に応用する。以上により、血管内皮を基盤とした CSS の病態解明と個別化診療の実現を目指す。