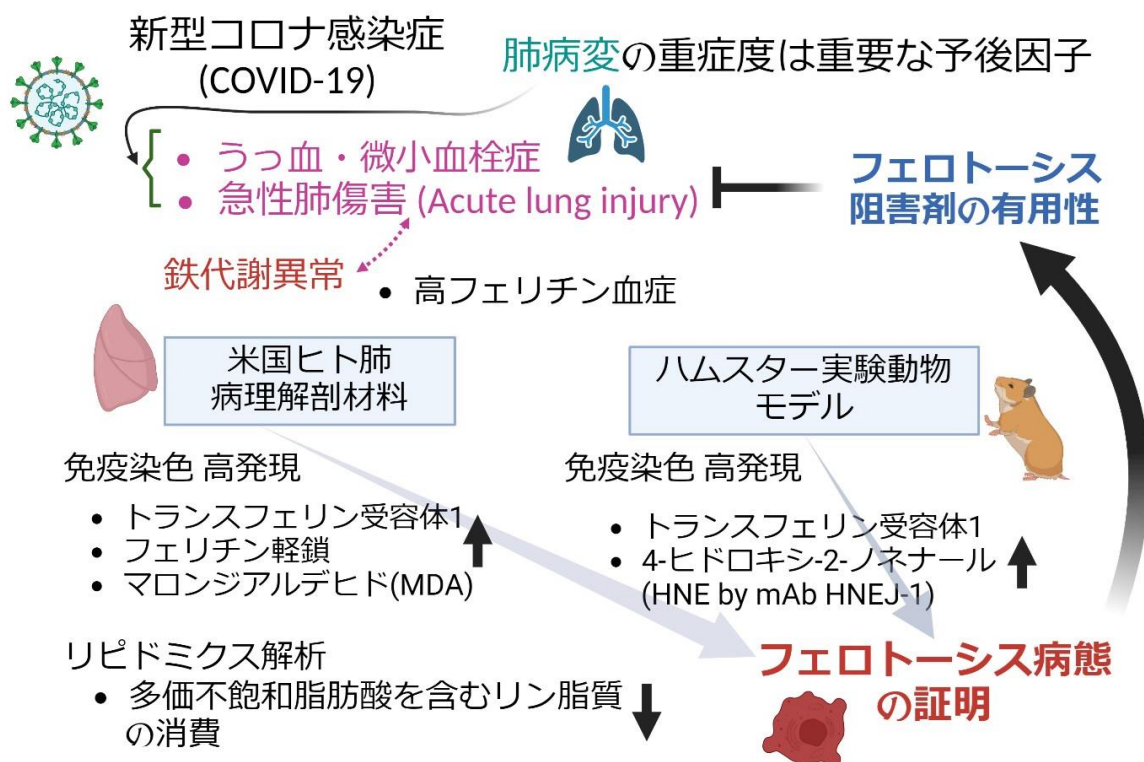


# 致死的な COVID-19 の肺病変においては フェロトーシスが関与する

## 【本研究のポイント】

- ・新型コロナウイルス感染症(COVID-19) \*1において肺病変が重症となると死因となる
- ・米国における COVID-19 患者病理解剖例ならびにハムスターによる実験動物モデルで COVID-19 の重症肺病変を解析した
- ・COVID-19 の重症肺病変において、鉄依存性の制御性壊死であるフェロトーシス\*2 の関与が示され、新たな創薬・治療標的として期待される



## 【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学の豊國 伸哉 教授らの研究グループは、米国コロンビア大学 Brent R. Stockwell 博士らとの共同研究で、致死的な新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の肺病変において、鉄依存性の制御性壊死であるフェロトーシスが関与することを新たに発見しました。

SARS-CoV-2<sup>\*3</sup> 感染は深刻な肺の症状を引き起こし、そのメカニズムは十分に解明されておらず、治療法も限られています。COVID-19 患者における高フェリチン<sup>\*4</sup>血症と肺の鉄代謝の異常は、鉄依存性細胞死であるフェロトーシスが関与している可能性を示唆しています。COVID-19 患者の肺の病理解剖結果から、フェロトーシスのマーカーであるトランスフェリン受容体 1<sup>\*5</sup> やマロンジアルデヒドの増加が確認されました。同時に、COVID-19 の肺では代謝やフェロトーシスに関与する脂質の異常が認められました。また、フェリチン軽鎖の増加が重症の肺病変と関連していることも明らかになりました。鉄の過剰は、肺の初期培養細胞や肺上皮細胞のフェロトーシスを促進しました。さらに、フェロトーシスマーカーは、雄のシリアンハムスターを用いた COVID-19 肺疾患モデルで肺損傷の重症度と強く相関していました。これらの結果は、COVID-19 による肺疾患にフェロトーシスが関与していることを示しており、フェロトーシスの薬物による抑制が SARS-CoV-2 感染時の急性肺傷害を防ぐ補助療法として役立つ可能性があります。

本研究成果は、2024 年 5 月 20 日付『Nature Communications』誌に掲載されました。

### 1. 背景

COVID-19 は、SARS-CoV-2 による感染が原因で発症し、肺炎や急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を引き起こします。ARDSは重症例において予後不良や高い死亡率の主因となります。ARDS の病理学的特徴は、びまん性肺胞傷害(DAD)を含む急性肺傷害(ALI)で、初期段階では硝子膜の形成、浮腫、線維化が見られます。また、肺血管うっ血や微小血栓などの非急性肺傷害(non-ALI)も COVID-19 患者に共通して見られます。COVID-19 肺病変は、ウイルスによる直接的な傷害とサイトカインストーム<sup>\*6</sup> や炎症などの宿主の炎症反応が関与しています。好中球やマクロファージによる慢性的な炎症反応が肺組織の傷害を悪化させ、侵入した免疫細胞が活性酸素種やフリーラジカルを放出して酸化的損傷を引き起こします。COVID-19 肺病変において炎症が致命的な要因となる一方で、その病態メカニズムは依然として不明な点が多いです。

COVID-19 肺疾患に対する治療法はまだ確立されておらず、呼吸不全に陥った患者には挿管や人工呼吸器などの支持療法が用いられます。ARDS に対する治療は、抗ウイルス薬や抗炎症薬の併用が一般的です。初期のウイルス感染に対してはプロテアーゼ阻害剤が使用され、SARS-CoV-2 の複製を抑制します。また、免疫調整薬としてコルチコステロイドや IL-6 受容体阻害剤が重症患者の生存率向上や人工呼吸器使用の減少に効果を示しています。その他の治療法として、抗凝固療法や間葉系幹細胞治療なども提案されています。

新しい治療法の開発と病態の理解が COVID-19 肺合併症の対策には不可欠です。フェロトーシスは、鉄依存性でリン脂質過酸化<sup>\*7</sup>により引き起こされる非アポトーシス性の細胞死であり、さまざまな疾患に関与しています。フェロトーシスは、多価不飽和脂肪酸を含むリン脂質(PL-PUFA)の過酸化によって特徴づけられ、細胞修復機構が対応できないと細胞死が引き起こされます。SARS-CoV-2 感染に関連して高フェリチン血症など鉄代謝異常が報告されており、肺でフェロトーシスを引き起こす可能性が示唆されてきましたが、これまでに十分な評価はなされてきませんでした。

## 2. 研究成果

この研究においては、COVID-19 患者の肺におけるフェロトーシス(鉄依存性の細胞死)の役割を調べました。COVID-19 の主要な肺病理には、急性肺傷害(ALI)や非 ALI が含まれ、これらの病態においてフェロトーシスが主要な細胞死メカニズムであることが示されました。ALI 患者では、AL には特徴的な硝子膜の堆積が見られ、非 ALI 患者には血管鬱血や微小血栓が観察されました。

研究では、COVID-19 患者の肺組織を免疫蛍光および免疫組織化学染色を用いて分析し、フェロトーシスのマーカーであるトランスフェリン受容体 1(TfR1)とマロンジアルデヒド(MDA)が増加していることが確認されました。これにより、COVID-19 感染がフェロトーシスを引き起こす可能性が示唆されました。さらに、他の細胞死マーカー(ネクロプトーシス、アポトーシス、パイロトーシス)についても検討しましたが、これらのマーカーは COVID-19 患者の肺において増加していませんでした。

次に、COVID-19 患者の血清フェリチンレベルが入院期間中に上昇し、特に重症患者で顕著であることが示されました。このフェリチンの増加は、肺での鉄代謝の乱れとフェロトーシスの進行と関連していると考えられます。また、COVID-19 患者の肺における脂質の変化を質量分析ベースのリピドミクスで調査したところ、フェロトーシスに関連する脂質のプロファイルの変化が確認されました。

さらに、COVID-19 肺病変の進行を評価するために、シリアンハムスターを用いた動物モデルを作成し、フェロトーシスのマーカーが肺損傷の重症度と関連していることが示されました。フェロトーシス阻害剤を用いた治療により、肺傷害の軽減が観察されましたが、その効果は限定的でした。

この研究の結果、フェロトーシスが COVID-19 肺病理において重要な役割を果たしており、フェロトーシスの抑制が肺傷害を軽減するための補助療法として有望であることが示唆されました。

### 3. 今後の展開

この研究では、COVID-19 に関連する肺病変の分子特性をヒトの病理解剖の肺およびハムスターモデルで検討し、SARS-CoV-2 感染による肺傷害の主な細胞死のメカニズムとしてフェロトーシスが関与していることを発見しました。ヒト病理解剖の肺サンプルでは、鉄の代謝異常、脂質過酸化、多価不飽和脂肪酸含有リン脂質の減少、リゾリン脂質の増加など、フェロトーシスのマーカーが顕著に増加しており、これが COVID-19 肺疾患の進行を促進していることが示唆されました。COVID-19 による致命的な肺病変は、ALI(急性肺傷害)および非 ALI(うっ血、微小血栓症)を含み、どちらの病変にもフェロトーシスの特徴が顕著に見られました。COVID-19 の重症患者の肺組織では高レベルの血清フェリチンとフェリチン軽鎖が観察され、鉄の過剰がフェロトーシスを促進し、肺細胞の損傷を悪化させることが示されています。さらに、マルチオミクスプロファイリングや高度なバイオインフォマティクス解析により、フェロトーシスに関連する遺伝子や生物学的プロセスが COVID-19 の肺病変に関連していることが確認されました。この結果は、肺フェロトーシスの抑制が COVID-19 の新たな治療戦略として有望であることを示唆しており、肺を標的としたフェロトーシス阻害薬の開発が重要と考えられます。また、フェロトーシスは他の致命的なコロナウイルス感染症にも関与している可能性があり、フェロトーシスマーカーが COVID-19 の重症度診断に役立つ可能性があるかと結論づけました。

### 4. 支援・謝辞

本研究は、2019 年度～2024 年度にわたる科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業 CREST「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」研究領域(研究総括:馬場 嘉信・名古屋大学教授)における研究課題名「細胞外微粒子への生体応答と発がん・動脈硬化症との関連の解析」(研究代表者:豊國 伸哉・名古屋大学教授)(JPMJCR19H4)の支援を受けたものです。

#### 【用語説明】

\*1)新型コロナウイルス感染症(COVID-19):COVID-19 は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)によって引き起こされる感染症です。2019 年末に中国・武漢で初めて報告され、急速に世界中に広がりました。主な症状は発熱、咳、倦怠感などで、重症化すると肺炎や呼吸困難を引き起こし、一部の患者では命に関わることもあります。飛沫や接触を介して感染しやすく、パンデミックとして多くの国で大規模な社会的影響を与えました。ワクチンと公衆衛生対策が重要な防止手段です。

\*2)フェロトーシス:フェロトーシスは、鉄依存性の制御性細胞死の一種です。脂質の過酸化が起こり、細胞膜の損傷を引き起こすことが特徴です。フェロトーシスは、抗酸化物質の枯渇や鉄の過剰供給によって誘導され、特に神経変性疾患やがん治療などで注目されています。アポトーシスとは異なり、炎症反応を引き起こしやすく、組織の損傷を促進する可能性があります。胎生期の赤芽球の成熟過程や老化において、生理的なフェロトーシスが存在することも知られています。

\*3)SARS-CoV-2:SARS-CoV-2 は、新型コロナウイルスであり、COVID-19(新型コロナウイルス感染症)の原因ウイルスです。2019 年に中国の武漢で最初に報告され、世界中に広がりました。SARS-CoV-2 は、コロナウイルス科に属し、特に呼吸器系に影響を与えます。飛沫や接触を介して容易に感染し、発熱、咳、呼吸困難などの症状を引き起こします。ウイルスは重症急性呼吸器症候群(SARS)に関連しており、高い感染力と一部の患者で重症化する特性を持っています。

\*4)フェリチン:フェリチンは、軽鎖あるいは重鎖の 24 ユニットよりなる細胞内に鉄を貯蔵するタンパク質であり、鉄代謝において重要な役割を果たします。フェリチンは、鉄イオンを非毒性固体の 3 価鉄の形で蓄えることができ、必要に応じて鉄を溶出して利用します。主に肝臓、脾臓、骨髄などに存在し、血清フェリチン値は体内の鉄の総量を反映します。高フェリチン血症は炎症や鉄過剰症、感染症などで見られることがあり、逆に低フェリチン値は鉄欠乏性貧血の指標となります。

\*4)トランスフェリン受容体 1:トランスフェリン受容体 1 は、鉄結合タンパク質であるトランスフェリンと結合し、細胞に鉄を取り込むための重要なタンパク質です。トランスフェリン受容体 1 は、基本的にすべての細胞の細胞膜上に存在し、トランスフェリンに結合した鉄を受容体を介して細胞内に輸送します。鉄は細胞の増殖や機能維持に不可欠であり、特に赤血球の生成に必要です。この受容体の発現は、細胞の鉄需要に応じて調節され、鉄の代謝や貯蔵に重要な役割を果たしますが、フェロトーシスをおこす細胞で高発現になることが知られています。

\*6)サイトカインストーム:サイトカインは、体内の細胞が分泌するタンパク質の一種で、免疫系の働きを調整する重要な役割を持っています。例えば、ウイルスや細菌が体に侵入すると、免疫細胞がサイトカインを放出し、他の免疫細胞に「敵がいる」と知らせ、戦いに集まるよう指示します。これによって炎症が起こり、体は感染と戦います。しかし、サイトカインが過剰に分泌されると、免疫システムが過剰反応し、正常な細胞や組織まで攻撃してしまうことがあります。この状態が「サイトカインストーム」と呼ばれ、重度の炎症や臓器障害を引き起こし、命に関わる場合もあります。

\*7)脂質過酸化:脂質過酸化は、細胞膜の主要成分である脂質が酸化されるプロセスです。主に活性酸素種(ROS)によって引き起こされ、脂肪酸が過酸化物質になります。これにより細胞膜が損傷し、細胞の機能が障害される可能性があります。脂質過酸化は、老化、がん、心血管疾患、神経変性疾患など、多くの病態に関連しており、細胞死の一形態であるフェロトーシスにも関与します。体内の抗酸化物質が脂質過酸化を防ぐ役割を果たしています。本研究では脂質過酸化産物である 4-ヒドロキシ-2-ノネナル(HNE)やマロンジアルデヒド(MDA)がフェロトーシスのマーカーとして使用されました。

**【論文情報】**

雑誌名: Nature Communications

論文タイトル: Fatal COVID-19 pulmonary disease involves ferroptosis

著者名・所属名:

Baiyu Qiu 1,11, Fereshteh Zandkarimi 1,2,11, Anjali Saqi 3,11,  
Candace Castagna 4, Hui Tan 1, Miroslav Sekulic 3, Lisa Miorin 5,6,  
Hanina Hibshoosh 3, Shinya Toyokuni 7,8, Koji Uchida 9  
& Brent R. Stockwell 1,3,10

1. Department of Chemistry, Columbia University, New York, NY 10027, USA.

2. Mass Spectrometry Core Facility, Department of Chemistry, Columbia University, New York, NY 10027, USA.

3. Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY 10032, USA.

4. Institute of Comparative Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY 10032, USA.

5. Department of Microbiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA.

6. Global Health Emerging Pathogens Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA.

7. Department of Pathology and Biological Responses, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan.

8. Center for Low-temperature Plasma Sciences, Nagoya University, Furo-Cho, Chikusa-ku Nagoya 464-8603, Japan.

9. Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Tokyo 113-8657, Japan.

10. Department of Biological Sciences, Columbia University, New York, NY 10027, USA.

11. These authors contributed equally: Baiyu Qiu, Fereshteh Zandkarimi, Anjali Saqi.

DOI: [10.1038/s41467-024-48055-0](https://doi.org/10.1038/s41467-024-48055-0)

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Nat\\_240823en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Nat_240823en.pdf)