

# 肥満に伴う新型コロナウイルス感染の重症化に対するレシチンの有用性

大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座・講師 後藤 孔郎

## ■ 緒言

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のヒト感染(COVID-19)重症化リスクの1つに肥満があげられている。新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のヒト感染(COVID-19)には、angiotensin-converting enzyme 2(ACE2)が不可欠な受容体である。ウイルス粒子表面に王冠様突起(Spike)タンパク質(Sタンパク)が存在し、このSタンパクが細胞上に存在するACE2に結合して細胞内に感染する。事実、COVID-19は下痢といった消化器症状をもたらすことが知られているが、これには小腸に存在するACE2が関与していることが推測されている。一方、肥満は腸内細菌叢を悪化させ、いわゆる“悪玉菌”から炎症惹起物質であるlipopolysaccharide(LPS)といったエンドトキシンが合成される。また、肥満に伴う小腸内での炎症性変化によって腸管バリアが破綻し、LPSが腸管腔内から門脈へと放出され、体循環を介して急性肺障害の原因となることが知られている。これまで申請者は、食事誘導性肥満モデル動物に対してレシチンを摂取させると、肥満による腸管バリアの破綻や炎症性変化が改善し、腸管腔から門脈を介した体循環へのエンドトキシンの漏出が抑制されることを、当財団において報告している。ACE2自体には抗炎症性作用があることを考慮すると、肥満では代償的にACE2発現が亢進することが推測される。レシチンにも抗炎症性作用があることから、レシチンの摂取が小腸内の炎症性変化を抑制させ、それに伴い小腸内でのACE2発現も低下することが予想される。本研究の目的は、①肥満モデル動物で小腸の臓器内でACE2発現が増加するか、②レシチンの摂取によって小腸内でのACE2発現増加やSARS-CoV-2の臓器内感染が改善するか、を検討する。

## ■ 方法

### [1]モデル動物の作製：

雄マウスに通常食(脂肪成分20%;CNT)または高脂肪食(脂肪成分60%;HF)を2ヶ月摂取させ、通常食群と高脂肪食群に分ける。各群をレシチン投与群(各餌に3%レシチンを添加)とコントロール群(レシチン添加なし)に分け投与する。従って、CNT+コントロール群、CNT+レシチン群、HF+コントロール群、HF+レシチン群の4群を作製した。

### [2]小腸、肺および心臓における評価：

1)小腸内や肺のACE2発現を評価する。また、SARS-CoV-2は血栓形成に関与するとされていることから、心臓内のACE2発現を評価した。

2)腸管バリアに必要なタンパク質であるZO-1に対する抗体を用いて、小腸における腸管バリアを免疫組織学的に評価した。

3)血中LPS濃度を測定する。

### [3]SARS-CoV-2のリコンビナントSタンパクRBD(Rp)の全身投与による各臓器への分布に関する評価：

上記の4群に対して、Rp(10 $\mu$ g)を皮下投与8時間後に小腸、肺、心臓を採取し、SARS-CoV-2のリコンビナントSタンパクRBD ELISAキットを用いて評価した。

統計解析については、SPSS statistics 28を用いて、分散分析後Fisher PLSD検定で、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## ■ 結果

### 1. 臓器内におけるACE2発現に関する評価

肥満により肺、小腸、心臓のACE2発現が増加していた。レシチンを投与すると、その増加が軽減された(図1)。また、肥満によって小腸でのZO-1発現が低下したが、レシチンの投与によりその発現が改善し、バリア機能が保持されることが認められた(図2)。さらに、肥満による血中LPS濃度の高値がレシチンによって低下した(図3)。

### 2. SARS-CoV-2のリコンビナントSタンパクRBD(Rp)の全身投与による各臓器への分布

肥満では肺、心臓においてRp含有量の有意な増加がみられたが、レシチンを投与すると各臓器で

の Rp 含有量が低下した。小腸では Rp の含有はほとんど認められなかった(図 4)。

## ■ 考 察

SARS-CoV-2 の感染には、ACE2 が不可欠な受容体であることが明らかになっている。事実、肺組織には多くの ACE2 が発現しており、このことが肺炎の重症化に大きく関与している。SARS-CoV-2 には、ウイルス粒子表面に王冠様突起(Spike)タンパク質(S タンパク)が存在し、この S タンパクが受容体に結合してウイルスの RNA ゲノムが細胞内に侵入することで細胞内に感染する。このような ACE2 の S タンパクに対する親和性は SARS-Cov-2 では極めて高いことが報告されている。ACE2 は肺のみならず心臓、腎臓、血管内皮、消化管の細胞にも多く発現している。さらに SARS-CoV-2 は、大動脈内にも多く感染しており、血栓形成に関与するとされており、味覚障害も発症させることから、舌にも多く感染していることが推測されている。

COVID-19 を重症化させる要因の 1 つに肥満が考えられている。実際、肥満が高度であるほど血中 ACE2 濃度が増加していることが認められたが、血中 ACE2 濃度上昇の origin は不明である<sup>1)</sup>。本研究では、肥満によって肺のみならず小腸、心臓において ACE2 発現が増加することが認められた。このような ACE2 発現の亢進が肥満に伴う COVID-19 重症化に深く関与していることが推測される。さらに SARS-CoV-2 のリコンビナント S タンパク(Rp)を全身投与すると、肥満モデルでは肺や心臓において Rp の含有量が増加していた。これは、肥満によって臓器内での ACE2 発現が増加したことによるものと推測される。一方、小腸では Rp の含有はみられなかったが、理由としては小腸内の ACE2 は絨毛に多く存在しているため、血流を介した RP の臓器内浸潤は難しく、経口投与であれば小腸内に浸潤していた可能性があるかと推測される。実際ヒトにおいて、肥満が高度であるほど血中 ACE2 濃度が増加していることが認められているが、血中 ACE2 濃度上昇の origin は不明であるとされている<sup>2)</sup>。ただし、このように血中 ACE2 濃度が増加するメカニズムとして、細胞外に発現している ACE2 に対して ADAM17 という酵素が ectodomain sheddase として働き、細胞外に存在していた ACE2 が可溶性 ACE2 として体循環に放出されるということが推測されている<sup>3)</sup>。本研究の結果を考慮すると、肥満による血中 ACE2 濃度の増加は、臓器内に発現したものに由来している可能性が示唆される。

ACE2 が欠損した動物に SARS-CoV を感染させても肺障害や臓器内への感染が軽減されることが示されている<sup>4)</sup>。また、慢性閉塞性肺疾患の患者において、肺組織内の ACE2 発現が有意に亢進していることが認められている<sup>5)</sup>。さらに慢性腎不全の患者において、腎不全の程度が悪化するほど血中 ACE2 濃度が増加することが報告されており、腎臓内での ACE2 発現が増加した可能性を示唆するものである<sup>6)</sup>。このような結果は、COVID-19 の重症化リスクファクターとして慢性肺疾患や慢性腎不全があげられていることと矛盾しない。

また、本研究では血中 LPS 濃度にも注目したい。本研究では、肥満によって腸管バリアの破綻がみられ、それに伴い腸管内の LPS が腸管外へと漏出して血中 LPS 濃度が増加したと推測される。このような破綻の一因として、肥満による腸内環境の悪化に伴う小腸内炎症性変化があげられる。この LPS が体循環を介して肺や心臓に作用し炎症性変化をもたらすことが示唆されている。ACE2 には抗炎症作用があることを考慮すると、LPS による肺や心臓での炎症性変化を抑制するため、代償的に組織内の ACE2 発現が亢進したという可能性がある。このような ACE2 発現の亢進が SARS-CoV-2 感染を促進させ臓器内での炎症を惹起させる、そして SARS-CoV-2 感染による炎症性変化が ACE2 発現を亢進させるといった、悪循環が発生していることが推測される。一方、レシチンには腸管炎症の抑制などにより腸管バリアを保持する作用を有することが示唆された。さらにそのような保持作用が、血中 LPS 濃度を低下させ、肺や心臓といった多臓器に代償的な ACE2 発現をさせない、さらには SARS-CoV-2 の臓器内浸潤を軽減させる効果をもたらすことが推測された。以上より、肥満による COVID-19 重症化予防として腸管バリア機能を含めた腸管環境の改善・維持が重要であると考えられる。

本研究では SARS-CoV-2 の感染という代わりに Rp を用いて感染モデルとしている。しかしながら、Rp の組織内の浸潤が細胞に存在する ACE2 を介しているのかという確証は得られていない。今後の課題として、Rp が組織内の ACE2 を介して組織内にしたことを確認する必要がある。Rp と結合した ACE2 は細胞内に入り失活すると考えられている。また、生体に存在する Bradykinin は ACE によって Des-Arg<sup>9</sup>-BK に代謝され、さらに Des-Arg<sup>9</sup>-BK は ACE2 によって分解される。したがって、Rp の投与後に組織内の Des-Arg<sup>9</sup>-BK が増加していれば、Rp によって ACE2 が失活したと考えられる。今後、肺および心臓内の Des-Arg<sup>9</sup>-BK を検討すればこのようなモデルの信ぴょう性が高くなると推測される。

SARS-CoV-2 感染に対してワクチン開発が進んでいるが、その有効性については不明な点が多い。今後肥満者の症例数が一層進み、医療経済が切迫している状況において、食生活の中でレシチンを多く含む卵の摂取による腸内環境を改善させることが COVID-19 による重症化予防に有用であることが期待される。

## ■ 要 約

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のヒト感染 (COVID-19) には、angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) が不可欠な受容体である。ウイルス粒子表面に王冠様突起 (Spike) タンパク質 (S タンパク) が存在し、この S タンパクが受容体に結合して細胞内に感染する。ACE2 は肺や消化管に多く発現している。COVID-19 が重症化する要因として肥満が考えられている。肥満では腸管バリアの破綻により、腸管内に存在する LPS が腸管外へと漏出し、肺や心臓に炎症性変化をもたらす。肥満では代償的に ACE2 発現が亢進することが推測される。レシチンにも抗炎症性作用があることから、レシチンの摂取が小腸内の炎症性変化を抑制させ、それに伴い血中 LPS 濃度も低下し多臓器での炎症性変化も軽減されることが推測される。本研究では、肥満による肺や心臓での ACE2 発現増加が、レシチン摂取により低下、さらには SARS-CoV-2 のリコンビナント S タンパク (Rp) の臓器内浸潤もレシチン摂取によって抑制された。このような結果は、レシチンの摂取が肥満による COVID-19 重症化を軽減させることを示唆されるものである。

## ■ 文 献

1. Emilsson V, Gudmundsson EF, Aspelund T, Jonsson BG, Gudjonsson A, Launer LJ, Lamb JR, Gudmundsdottir V, Jennings LL, Gudnason V. (2020) ACE2 levels are altered in comorbidities linked to severe outcome in COVID-19. medRxiv. doi : 10.1101/2020.06.04.20122044.
2. Emilsson V, Gudmundsson EF, Aspelund T, Jonsson BG, Gudjonsson A, Launer LJ, Jennings LL, Gudmundsdottir V, Gudnason V. (2020) Antihypertensive medication uses and serum ACE2 levels : ACEIs/ARBs treatment does not raise serum levels of ACE2. medRxiv. doi : 10.1101/2020.05.21.20108738.
3. Daniel W Lambert, Mike Yarski, Fiona J Warner, Paul Thornhill, Edward T Parkin, A Ian Smith, Nigel M Hooper, Anthony J Turner. (2005) Tumor necrosis factor- $\alpha$  convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). J Biol Chem. 280 : 30113-30119.
4. Keiji Kuba, Yumiko Imai, Shuan Rao, Hong Gao, Feng Guo, Bin Guan, Yi Huan, Peng Yang, Yanli Zhang, Wei Deng, Linlin Bao, Binlin Zhang, Guang Liu, Zhong Wang, Mark Chappell, Yanxin Liu, Dexian Zheng, Andreas Leibbrandt, Teiji Wada, Arthur S Slutsky, Depei Liu, Chuan Qin, Chengyu Jiang, Josef M Penninger. (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 11 : 875-879.
5. Bruna G G Pinto, Antonio E R Oliveira, Youvika Singh, Leandro Jimenez, Andre N A Gon alves, Rodrigo L T Ogava, Rachel Creighton, Jean Pierre Schatzmann Peron, Helder I Nakaya. ACE2 Expression is Increased in the Lungs of Patients with Comorbidities Associated with Severe COVID-19. medRxiv doi : 10.1101/2020.03.2.
6. Shi C, Lu K, Xia H, Zhang P, Zhang B. (2020) Alteration and association between serum ACE2/angiotensin(1-7)/Mas axis and oxidative stress in chronic kidney disease : A pilot study. Medicine (Baltimore). 99 : e21492.



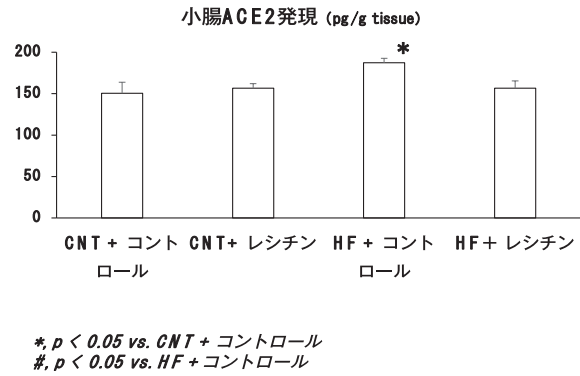
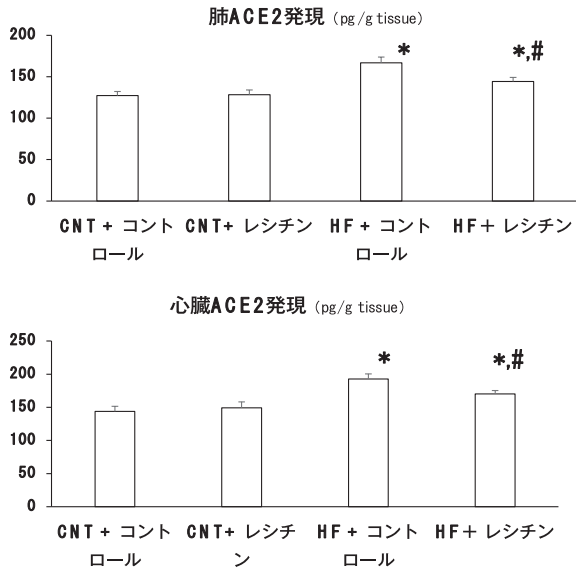


図1. レシチンによる臓器内 ACE2 発現の変化

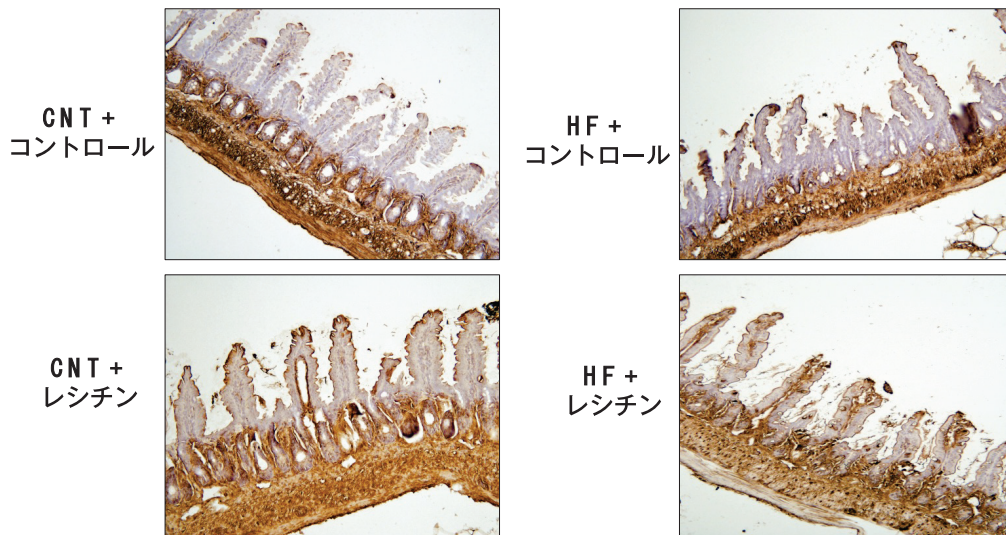


図2. レシチンによる小腸内バリア機能の評価

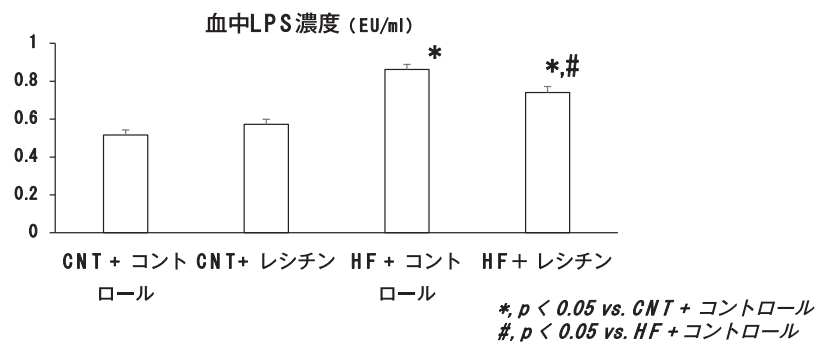


図3. レシチンによる血中LPS濃度の変化

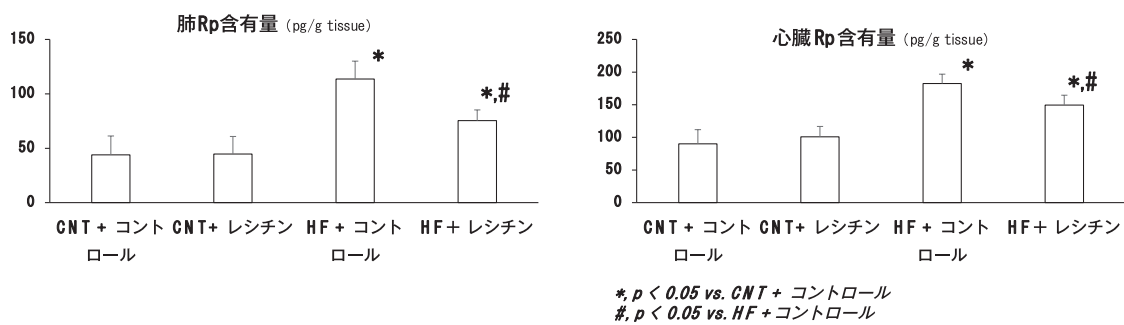


図4. レシチンによる臓器内Rp浸潤の変化