

136	ACE2に着目したCOVID-19重症化機構の解明とその応用	加藤 百合
-----	--------------------------------	-------

【目的】 2019 年末に中国の武漢で発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大は 2 年経過した今なお世界中で大きな問題となっている。COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 によるウイルス感染や重症化メカニズムが明らかになりつつあり、ワクチン接種や RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性や炎症応答を標的とする治療薬が次々と承認されているものの、未だに有効な治療薬・治療法は確立できていない。本研究では、SARS-CoV-2 感染経路において重要である angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) に着目し、COVID-19 重症化機構を明らかにするとともに、ドラッグリポジショニングにより既承認薬の中から候補治療薬を探索することで、新たな感染重症化の予防・治療につながる新規概念の確立を目的とした。

【方法】 ACE2-EGFP 安定発現株に人工三量体の精製スパイクタンパク質 (S タンパク質) を処置する *in vitro* 偽感染モデルを確立し、ACE2 内在化機構を抑制する化合物を探索した。見いだした化合物が実際に SARS-CoV-2 感染を細胞レベルで抑制するか検証した。また、COVID-19 重症化リスク因子や後遺症に心疾患や心不全が含まれていることから心臓に着目し、*in vitro* 偽感染モデルを用いて心筋細胞における心機能への影響を検討した。

【結果】 当研究室が以前同定した心不全を抑制する候補薬のうち、ACE2 内在化を強く抑制するクロミプラミン (三環系抗うつ薬) 見だし、さらにクロミプラミンは SARS-CoV-2 感染を細胞レベルで抑制した。心筋細胞では S タンパク質処置によりミトコンドリア機能が抑制され、心筋収縮力も低下することが明らかとなった。さらに、クロミプラミンにより S タンパク質によるミトコンドリア機能障害および心筋収縮力抑制が改善することも明らかとなった。

ACE2 を介した SARS-CoV-2 感染経路

