

SARS-CoV-2 肺炎の重症化に好中球の Regnase-1 タンパク質が寄与 —好中球の Regnase-1 を標的とした治療の可能性—

概要

京都大学大学院医学研究科 安田圭子 特定助教(現名古屋市立大学大学院医学研究科免疫学講師)、竹内理教授、大阪大学微生物病研究所 松浦善治特任教授、渡辺登喜子教授らの研究グループは、免疫細胞の炎症を抑えるブレーキとして働く Regnase-1(レグネース 1)が新型コロナウイルス SARS-CoV-2 感染マウスモデルの系において重症化に寄与することを見出しました。

ウイルス感染に対する自然免疫応答は、適切にウイルスを除去し、また過剰な活性化を引き起こさないように調節されています。しかし、免疫系が適切な応答をコントロールできず、いわゆるサイトカインストーム^{*1}を引き起こすことが、SARS-CoV-2 感染重症化の一因であることが分かっています。Regnase-1 は、免疫細胞および非免疫細胞において、炎症性サイトカイン^{*2}をコードする mRNA^{*3}を分解することで炎症を抑制するタンパク質です。Regnase-1 欠損マウスは異常なサイトカイン産生に伴う強い炎症を引き起こす一方、Regnase-1 の細胞内での量が野生型と比べ半分程度に低下した Regnase-1 ヘテロ欠損マウスは、定常状態では特に症状を示しません。しかし、本研究でこのマウスにマウス適応型 SARS-CoV-2(MA10 株)の感染実験を行ったところ、野生型マウスと比較して体重減少や致死率が低く、SARS-CoV-2 感染による肺炎も軽症であったことから、Regnase-1 が SARS-CoV-2 感染に対する生体応答を負に制御していることが分かりました。また、好中球に発現する Regnase-1 が SARS-CoV-2 感染に対する防御応答制御に関わる事や、好中球で Regnase-1 が過剰な I 型インターフェロン応答に関わり、感染の重症化に寄与することが示唆されました。したがって、好中球における Regnase-1 の量を調節することは、重症ウイルス感染症に対する新たな治療標的となる可能性があります。

本研究成果は、2026 年 2 月 9 日に国際学術誌「PLOS Pathogens」にオンライン掲載されました。

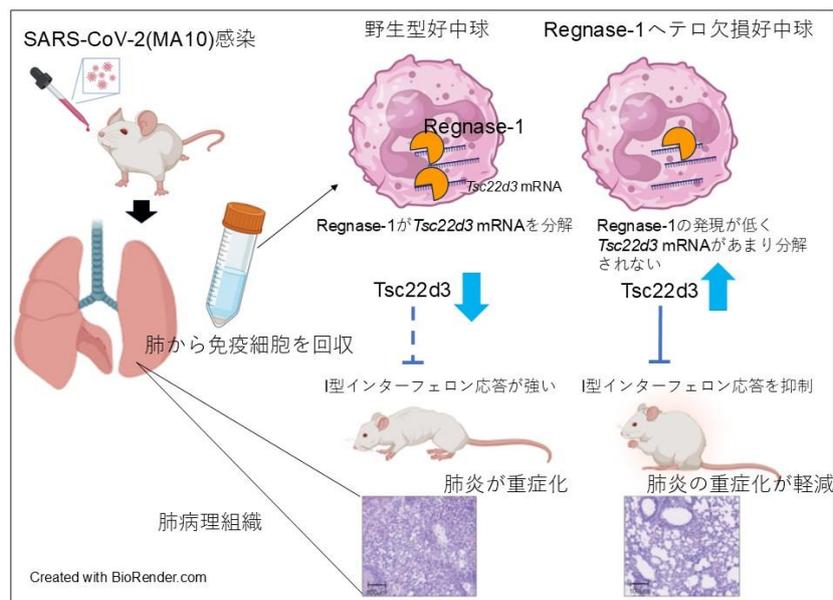


図 1: 好中球で Regnase-1 が過剰な I 型インターフェロン応答に関わり SARS-CoV-2 肺炎が重症化する

1. 背景

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 感染によって引き起こされる COVID-19 (Corona Virus Disease 2019)の臨床経過にはかなりの重症度の違いがあり、ほとんどの患者さんが軽度から中等度の症状を示した後に回復する一方、初期には 10~20%は致死的な肺炎や重篤な合併症を発症しました。重症 COVID-19 の特徴の一つは血中の過剰な炎症性サイトカイン産生です。I 型インターフェロンは抗ウイルス作用を持つサイトカインの一つであり、その受容体を介して細胞に多くのインターフェロン応答遺伝子を作らせます。インターフェロン応答の欠陥が疾患重症度に寄与することが分かっている一方で、過剰な I 型インターフェロン応答の遷延もまた炎症を悪化させ、COVID-19 の重篤化に寄与することが提唱されてきました。

血液中に最も多く含まれる細胞である好中球は、体内に侵入する病原体に対する第一防衛線として機能します。好中球は、脱顆粒、活性酸素種の産生、貪食作用、好中球細胞外トラップ(NETs)の形成などを通じて抗菌機能を発揮し、細菌感染制御において重要な役割を果たします。ウイルス感染における好中球の役割はこれまであまり取り上げられることがありませんでしたが、COVID-19 の重症例の解析の結果、重症 COVID-19 患者では、末梢血中の好中球数の上昇および好中球/リンパ球比の増加が観察されることや、末梢血中に機能不全の低密度好中球が認められることが報告されており、好中球増加と機能不全の両方が疾患重症度に関連していることが示唆されます。しかしながら、SARS-CoV-2 感染時の好中球機能を調節する分子メカニズムは依然として不明な点が多く残されています。

Regnase-1 (レグネース-1) は特に免疫細胞に多く発現し、インターロイキン-6 (Interleukin-6: IL-6)やインターロイキン-1 β (IL-1 β)といった炎症性サイトカインなど、免疫応答に関わるメッセンジャーRNA (mRNA) を分解する RNA 分解酵素としてはたらき、これによって免疫細胞の活性化を抑え、炎症のブレーキとして機能しています。これまで、Regnase-1 のウイルス感染応答における役割は分かっていませんでした。マウスで Regnase-1 を完全に欠損させると、免疫系の異常な活性化の結果、致死的な自己免疫疾患を発症するため、ウイルス感染モデルとして使用できません。一方、2 対ある Regnase-1 遺伝子座の片方のみを欠損させた Regnase-1 ヘテロ欠損マウスでは、Regnase-1 の発現が野生型マウスに比べ約半分程度に低下しますが、定常状態では特に異常を示さないことから、このモデルを用いた研究を行いました。

2. 研究手法・成果

本研究では、Regnase-1 ヘテロ欠損マウスを用いて、マウスに適応させた SARS-CoV-2 株を用いて経鼻感染実験を行いました。その結果、軽症量のウイルスを感染させたモデル(10^2 TCID₅₀)および重症感染モデル(10^3 TCID₅₀)の両方で、Regnase-1 ヘテロ欠損マウスは野生型マウスと比較して肺炎が軽症となり、体重減少が軽度であることが明らかになりました。軽症感染モデルにおいて Regnase-1 ヘテロ欠損マウスでは肺浸潤好中球が増加していたこと、炎症性サイトカインや肺から検出したウイルス量には差がなかったことから、好中球が病態の進展の鍵を握っていると考えました。

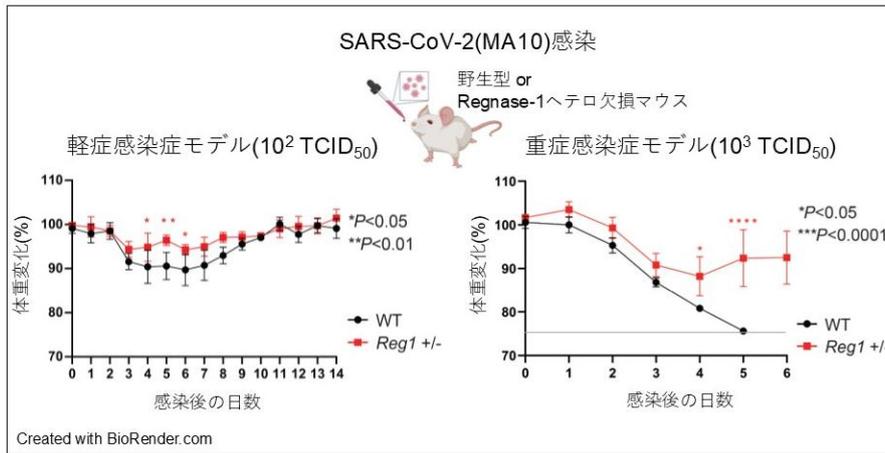


図 2: Regnase-1 ヘテロ欠損マウスは SARS-CoV-2 感染に対して体重減少が少なく、抵抗性を示した

実際に、好中球を除去した状態のマウスに SARS-CoV-2 を感染させたところ、好中球を除去していないマウスと比較して野生型、Regnase-1 ヘテロ欠損マウスともに重症化し、Regnase-1 ヘテロ欠損マウスのウイルス感染に対する抵抗性が観察されなくなったことから、好中球における Regnase-1 の発現低下が SARS-CoV-2 感染肺炎の重症化抑制に寄与していることが示されました。

SARS-CoV-2 に感染した肺に浸潤した免疫細胞の特徴をより詳細に解析する目的でシングルセル RNA シーケンシング⁴ を行いました。その結果、好中球が 4 つの細胞集団に細分化できることが分かり、その中でも Cluster5 として分類した細胞分画が Regnase-1 ヘテロ欠損マウスでは減少していました。Cluster5 は、インターフェロン刺激遺伝子を高発現しているのが特徴であったことから、この細胞分画の減少が過剰な炎症の減弱と関連していることが示唆されました。さらに、Regnase-1 は 3'側非翻訳領域⁵ を介して mRNA を分解する作用が分かっていることから、好中球における Regnase-1 の標的制御因子を検索した結果、インターフェロニングナル伝達の負の調節因子である Tsc22d3 の 3'側非翻訳領域を介して mRNA を分解することが明らかになりました。Regnase-1 ヘテロ欠損マウスの好中球においては、野生型の好中球と比較して Tsc22d3 の発現が高く、インターフェロニングナル伝達が押さえられることで、肺炎の重症化抑制に寄与しているものと考えられました。

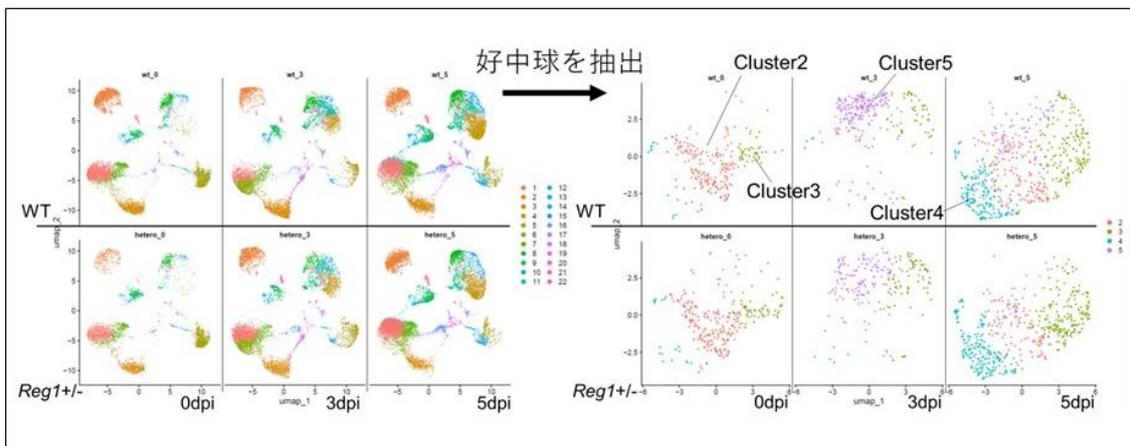


図 3: 肺浸潤免疫細胞のシングルセル RNA シーケンシングを行い(左)、さらに好中球を抽出した結果、好中球が 4 つの細胞集団に細分化できることが分かった。

3. 波及効果、今後の予定

今回得られた結果は、マウスモデルに基づくものですが、インターフェロン応答を抑制するデキサメタゾンが重症 COVID-19 に対する保護効果を示すことや、重症 COVID-19 患者の末梢血において認められる機能不全好中球では Regnase-1 の発現が上昇することが報告されていることから、好中球における Regnase-1 の発現を最適なレベルに維持することが人の疾患においても保護的である可能性が考えられます。Regnase-1 ヘテロ欠損マウスがインターフェロン応答を弱めつつ SARS-CoV-2 感染に対する抵抗性を示した結果を踏まえると、好中球における Regnase-1 発現の抑制は、COVID-19 およびその他の重篤なウイルス感染症に対する新たな治療戦略となり得ると考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金(JP23H00402、25H01318、竹内理、安田圭子、渡辺 登喜子、七戸 新太郎)、日本学術振興会(JSPS)Core-to-Core Program(A.先端拠点形成型)(JPJSCCA20240006、竹内理、安田圭子)、JST(科学技術振興機構)ムーンショット(JPMJMS2025、竹内理、安田圭子)、AMED(医療研究開発機構)新興・再興感染症研究プログラム(25ae0121030、竹内理、安田圭子、渡辺 登喜子)、AMED 医療イノベーション先端研究開発プログラム(AMED-CREST)(JP22gm1610010、渡辺 登喜子)、日本免疫学会若手女性研究者支援(安田圭子)、BIKEN 谷口奨学金(田中洸太郎)、京都大学 SARS-CoV-2 感染症対策研究支援助成金(田中洸太郎)、武田科学振興財団研究助成金(渡辺 登喜子)の一環で行われました。また、本研究は大阪大学、千葉大学と共同で行ったものです。

<用語解説>

- *1) サイトカインストーム: 感染症や特定の薬剤投与などをきっかけとして免疫系が過剰に活性化し、血中に炎症性サイトカインが制御不能なレベルで大量に放出されることで引き起こされる重篤な全身性の炎症反応。血管透過性の亢進、播種性血管内凝固症候群、急性呼吸窮迫症候群をおこし、多臓器不全へと進行する。
- *2) 炎症性サイトカイン: 体内に細菌やウイルスなどの異物が侵入した際や、組織が損傷した際に、免疫細胞から分泌されるシグナル伝達タンパク質の総称で TNF- α 腫瘍壊死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α : TNF- α)、IL-6、IL-1 β などが含まれる。
- *3) mRNA: メッセンジャーRNA(messenger RNA: mRNA)は、細胞の核内に保存されている DNA の遺伝情報を読み取り、タンパク質を合成するための「設計図のコピー」として働くリボ核酸(ribonucleic acid: RNA)の一種。
- *4) シングルセル RNA シーケンシング: 1細胞ごとのレベルで遺伝子発現を網羅的に解析する技術。好中球はシングルセル RNA シーケンシングの手順において喪失しやすいことが知られていることから、本研究では細胞を固定してから RNA を回収する Flex シングルセル RNA シーケンシングの手法を用いた。
- *5) 3'側非翻訳領域: mRNA の構造において、タンパク質の設計図となる翻訳領域よりも後ろ、つまり 3'(スリープライム)末端側に続く翻訳されない領域のことを指す。3'側非翻訳領域には mRNA を分解しやすくしたり、逆に長持ちさせたりする配列が含まれている。

<研究者のコメント>(安田 圭子)

この研究は京都大学の学内の共同研究者の先生方に加え、大阪大学、千葉大学の多くの共同研究者の先生方の

ご指導、ご協力があって進めることができました。予想に反する結果で、強いインパクトを受けた一方で、未
解明なところが残っていますので、今後好中球での Regnase-1 の役割がよりクリアになれば、と考えていま
す。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Regnase-1-mediated regulation of neutrophils modulates SARS-CoV-2 pneumonia(Regnase-1
を介した好中球の調節が SARS-CoV-2 肺炎を抑制する)

著 者：Keiko Yasuda, Junichi Aoki, Kotaro Tanaka, Shintaro Shichinohe, Chikako Ono, Alexis Vandebon,
Daiya Ohara, Yukiko Muramoto, Songling Li, Daisuke Motooka, Hitomi Watanabe, Keiji Hirota,
Gen Kondoh, Takeshi Noda, Daron M. Standley, Yuzuru Ikehara, Seiji Okada, Tokiko Watanabe,
Yoshiharu Matsuura, Osamu Takeuchi

掲 載 誌：PLOS Pathogens DOI：10.1371/journal.ppat.1013969