

## LPS 粘膜摂取による新型コロナウイルス予防効果の可能性について (2020.2.27)

自然免疫制御技術研究組合 研究本部長 稲川裕之

新型コロナウイルス(COVID-19)は中国湖北省武漢市を発端に、最初の患者の発見からわずか2ヶ月程度の中に感染者数7万名、死者2,600人を超える世界規模で流行しています。ヒトに感染するコロナウイルスとしては、風邪のウイルス4種類(HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1:風邪の10~35%を占める)、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)、中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)について、7種類目になります。主に呼吸器感染し、病原性はMERSやSARSより低いレベルと考えられています(日本環境感染学会医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド第一版2020.2.13)。このように短時間に拡大した理由の一つは、潜伏期間が1~14日(平均5.8日)(日本感染症学会HPより)とされ、中には中国で27日間の報告もあるなど、時に長い潜伏期間を持つことがあることがあげられます。つまり、発症しなくても、潜伏期間に感染力があると知らないうちに拡散する可能性があります。MERSに関する疫学調査研究では、サウジアラビアで数千人の発症者に対し、一般人の0.15%が抗体を持っていたことから、数万人の感染者がいたことが推察されています(国立感染症研究所HPより)。

新型コロナウイルスに対する潜伏期間が長い理由についての詳細は、今後の研究を待たなくてはなりませんが、自然免疫とウイルスとの攻防が重要な要因になっていると考えています。ウイルスが気道に侵入し、上皮細胞に入り込む感染初期の段階(まだ症状が現れていない状態)でウイルスが排除されれば、発症せずに治癒します。マクロファージは自然免疫(自然治癒力)の中心的な細胞として、獲得免疫(抗体やキラーT細胞など)が成立していない初見のウイルスに対しても、これを異物として識別して排除しています。しかし、マクロファージが弱っていると排除されるよりもウイルスの増加が優勢になり、感染細胞が増加し、諸症状が現れて、発症段階に至ります。コロナウイルスのひとつであるMERSはスパイク(ウイルス表面に存在する糖タンパク質)を使ってマクロファージのDPP4受容体に結合します。すると、マクロファージの免疫機能を低下させることが報告されています(図1、Oncotarget, 2017, Vol. 8: p9053-9066)。通常ならマクロファージによりウイルスが排除されますが、MERSにはマクロファージの機能を低下させることで自然

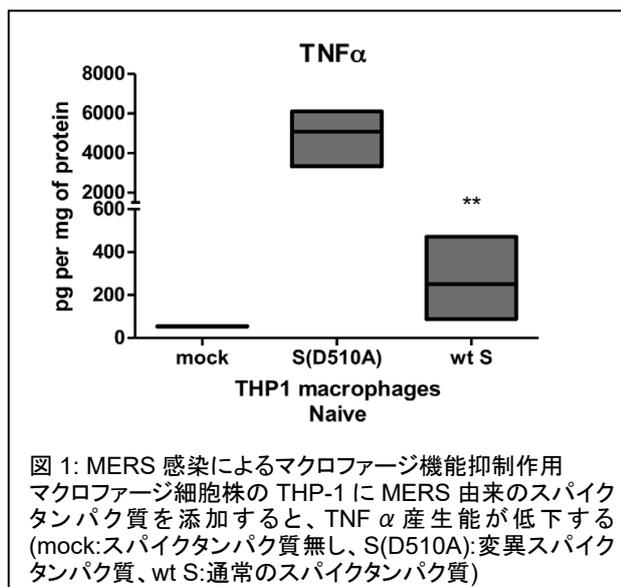


図1: MERS 感染によるマクロファージ機能抑制作用  
マクロファージ細胞株の THP-1 に MERS 由来のスパイクタンパク質を添加すると、TNF  $\alpha$  産生能が低下する (mock: スパイクタンパク質無し、S(D510A): 変異スパイクタンパク質、wt S: 通常のスパイクタンパク質)

免疫を回避する能力があるようです。もし、マクロファージの機能が低下していると、容易にウイルス侵入が成立してしまうため、マクロファージの機能を低下させない工夫が必要であると思われます。

新型コロナウイルスは一度治癒して PCR 検査でウイルスが検出されないレベルに低下しても、ウイルスが再び増加することから、抗体やキラーT 細胞ができにくい場合がある可能性があります。獲得免疫への情報伝達をする樹状細胞(DC)はヒトコロナウイルス 229E (HCoV-229E)に感受性が高く感染しやすいことが報告されています(図 2、J Virol, 2012, Vol. 86: p7577-7587)。DC は T 細胞に抗原情報を伝達しますので、DC がウイルスの標的にされて排除されると、獲得免疫の成立が阻害されるかもしれません。獲得免疫が成立しにくいとなると、自然免疫を担うマクロファージを持続的に活性化することが重要になると考えています。

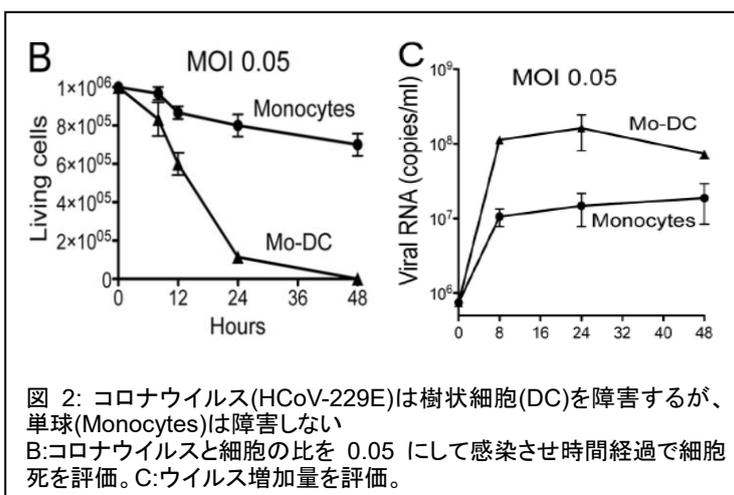


図 2: コロナウイルス(HCoV-229E)は樹状細胞(DC)を障害するが、単球(Monocytes)は障害しない  
B:コロナウイルスと細胞の比を 0.05 にして感染させ時間経過で細胞死を評価。C:ウイルス増加量を評価。

マクロファージの活性維持がコロナウイルス感染症の予防に重要なことは次の報告からも伺えます。厚生労働省 HP 新型コロナウイルスに関する Q&A にありますように、新型コロナウイルスの重症化リスクの高い方として、高齢者・基礎疾患(糖尿病、心不全、呼吸器疾患(COPD 等)、透析を受けている方、免疫抑制剤や抗がん剤等を用いている方が示されています。これらの疾患にはマクロファージの機能低下が関与することが報告されています(Clin Infect Dis, 2001, Vol 33: p2040-2048)。すなわち、高齢者や基礎疾患を持たれている方で、マクロファージの機能が低下している方は感染リスクが高いと推定できます。

マクロファージの貪食能を高める食品機能性成分として私達は植物共生細菌由来のリポポリサッカライド(LPS)の役割に着目して来ました。私達の研究では、パントエア菌(多くの植物に共生している窒素固定、リン可溶化、エンドファイト作用が報告されているグラム陰性細菌)由来の LPS を摂取することでマクロファージの貪食機能が高まるが見いだされています(in vivo 2016, Vol. 30: p205-211, PLoS ONE 2018, 13(6): doi: 10.1371/journal.pone.0198493)。

LPS の作用によるコロナウイルスの感染防御作用の報告はまだ見当たりませんでしたので、ここではインフルエンザウイルス(コロナウイルスと同じ一本鎖 RNA ウイルスに属する)についての研究を紹介します。

- 東北大学医学部の報告(図 3、J Virology, 2011, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.06168-11>)では、マウスに H5N1 型インフルエンザウイルスを感染させる 3 日前に、LPS(1.25mg/kg)を鼻腔内に投与すると著しい生存効果が得られることが示されています。7 日前の投与でも弱まりますが、効果が見られています。メカニズムとしては、LPS が TLR4 受容体を介して TRIF にシグナルを伝達し、I 型インターフェロンが誘導され、抗ウイルス作用を示すとしています。

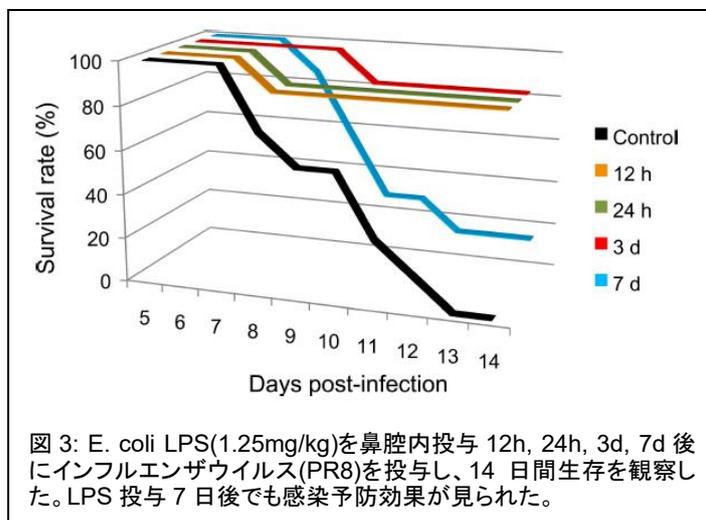


図 3: E. coli LPS(1.25mg/kg)を鼻腔内投与 12h, 24h, 3d, 7d 後にインフルエンザウイルス(PR8)を投与し、14 日間生存を観察した。LPS 投与 7 日後でも感染予防効果が見られた。

- LPS が直接インフルエンザウイルスと結合すると、ウイルス粒子を不安定化させる、感染力が低下するという報告があります(図 4、mSphere, 2017, <https://doi.org/10.1128/mSphere.00267-17>.)。論文にはグラム陰性菌にもその効果があり、バクテロイデス型よりもパントエア菌型に属するグラム陰性菌の LPS の効果が高いことが示されています。この報告から、LPS を鼻腔内に塗ることで物理的にウイルスを排除する方法もウイルス感染予防に有効な方法になるのではないかと考えられます。
- 日東電工と大阪大学のグループの報告(PLoS ONE 2015, 10(5): 10.1371 / [journal.pone.0126849](http://journal.pone.0126849))では、パントエア菌の LPS とインフルエンザウイルスワクチンをマウスの舌下に投与することでの鼻腔粘膜の IgA 抗体価を高めるアジュバント効果が見出されています。アジュバント効果は LPS が効率的に樹状細胞などの抗原提示細胞に情報を送ったことを示しています。さらに、マウスでのインフルエンザ感染実験により LPS とインフルエンザワクチンの舌下投与で感染予防効果が高いことも確認されていますので、LPS による抗ウイルス作用もあったのではないかと考えられます。

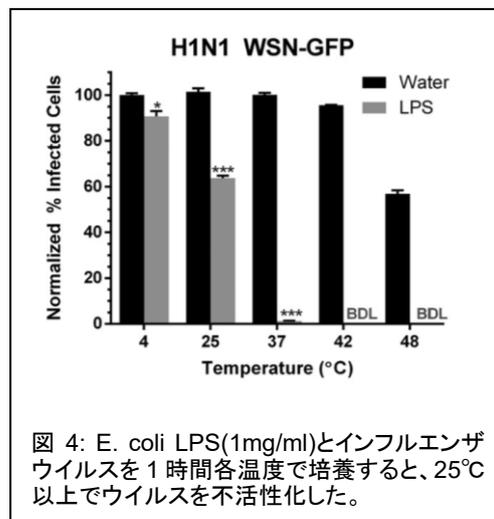


図 4: E. coli LPS(1mg/ml)とインフルエンザウイルスを 1 時間各温度で培養すると、25°C 以上でウイルスを不活性化した。

以上のことから、LPS の粘膜投与(口や鼻への投与)はウイルス粒子に直接的に結合して不活性化する働き、免疫細胞に結合して I 型インターフェロンを誘導してウイルスを排除するはたらき、抗原提示細胞を活性化して抗体(特に粘膜の IgA 抗体)の誘導を増強することでウイルス侵入から守る働きが期待できます。