



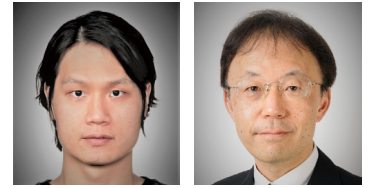
# 脂肪組織GRP78は高齢、肥満、糖尿病に関わる 新型コロナウイルスのホスト因子である

医学系研究科 糖尿病病態医療学寄附講座

助教 シン ジフン <https://researchmap.jp/shinjihoon0209>

医学系研究科 内分泌代謝内科学

教授 下村 伊一郎 [https://researchmap.jp/shimomura\\_i](https://researchmap.jp/shimomura_i)



## 研究の概要

高齢者や肥満、糖尿病患者は新型コロナウイルス感染症が重症化しやすいが、その原因は不明である。新型コロナウイルスの感染にはウイルス膜表面に発現している Spike タンパクと宿主細胞の ACE2 タンパクの結合が重要だが、高齢や肥満、糖尿病、脂肪組織など、新型コロナウイルスの危険性を上げる要因と関連して結合を促す因子の報告はない。本研究では、シャペロン蛋白 GRP78 が、ストレス環境下で細胞表面や細胞外・血中に分泌され新型コロナウイルスの Spike タンパクと結合し、Spike タンパクの ACE2 発現細胞への集積を促進させることを発見した (図1)。GRP78 の遺伝子発現は肺や脂肪組織で高く、特に脂肪組織では高齢や肥満、2型糖尿病状態で発現が誘導されることが分かり高インスリンを改善する抗糖尿病薬や、運動・食事制限などにより脂肪組織 GRP78 の発現を抑制できることを示唆した。

## 研究の背景と結果

新型コロナウイルスはその膜表面に発現している Spike タンパクを介し、宿主細胞の ACE2 タンパクに結合し感染することが知られている。GRP78 は細胞内小胞体 (ER) に局在するシャペロンタンパクであるが、ストレス環境下では細胞表面や血中に分泌され、内因性・外因性のタンパクと結合し様々な病態に関わることが示されている。高齢及び肥満、糖尿病は新型コロナウイルスの危険因子として知られているが、その詳細なメカニズムは不明である。

GRP78 が新型コロナウイルスのホスト因子としての可能性を調べるため、HEK293T 細胞に ACE2 と GRP78 をそれぞれ単独もしくは共発現させ、細胞外から添加した新型コロナウイルスの Spike タンパクの結合及び集積を Western blotting 法を用い評価した。その結果、GRP78 は単独ではその効果がないが、ACE2 との共発現時には Spike タンパクの宿主細胞への結合・集積を増加させた (図2)。分泌型 GRP78 を模倣した実験でも同様で、ACE2 を内因性に発現しているヒトの肺上皮細胞 Calu3 に GRP78 と Spike タンパクを共添加したところ、GRP78 の濃度依存的に Spike タンパクの細胞への結合・集積を亢進させた (図3)。細胞表面タンパクの詳しい解析から、GRP78 は Spike 及び ACE2 タンパクと複合体を形成し、宿主細胞への結合や集積を増強させることを見出した。これらの結果から、GRP78 は新型コロナウイルスのホスト因子である可能性が示唆された。

GRP78 遺伝子は肺や脂肪組織に高く発現し、特に高齢や肥満、糖尿病のヒト脂肪組織で増加することを見出した。高齢や肥満、糖尿病の環境でよくみられる高インスリン血症の関与を試み、培養脂肪細胞にインスリンを添加したところ、濃度依存的に GRP78 発現が誘導された。GRP78 が高インスリン環境により誘導されることから、従来その治療・予防法として用いられている抗糖尿病薬や生活習慣の改善効果による影響を調べた。ヒトもしくはマウスの脂肪組織において、高インスリン環境を改善する抗糖尿病薬や運動、カロリー制限、絶食などの導入は脂肪組織の GRP78 を低下させた。

## 研究の意義と将来展望

本研究は細胞表面 GRP78、また分泌型 GRP78 が SARS-CoV-2 の

Spike タンパクに結合し、ACE2 発現細胞への集積を増強させることを発見した初の報告である。COVID-19 の危険因子として挙げられている高齢や肥満、糖尿病などの高インスリン環境下で脂肪組織 GRP78 発現は上昇し、一方、高インスリン状態を改善する抗糖尿病薬や生活習慣改善 (食事や運動など) により抑制できることを見出し、今後の COVID-19 の予防・治療ターゲットとしての応用が期待される。

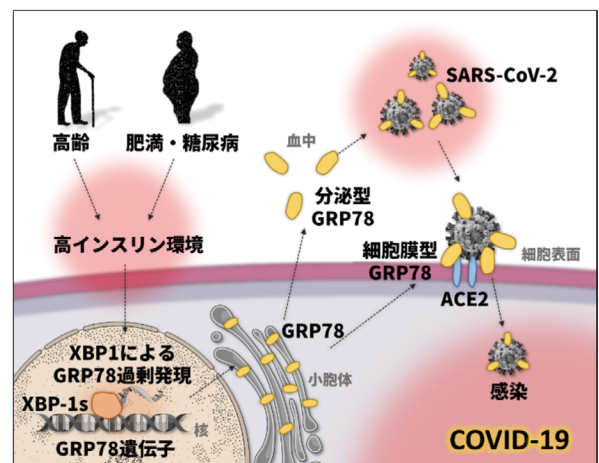


図1. COVID-19のホスト因子としてのGRP78

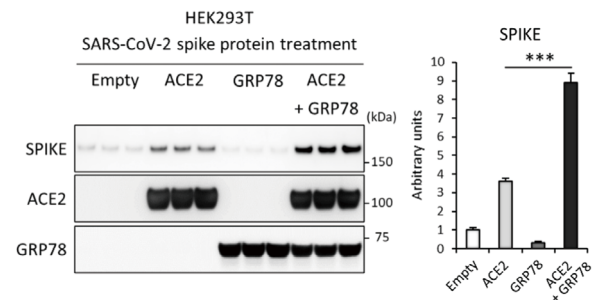


図2. GRP78によるACE2へのSpikeタンパク結合増強作用

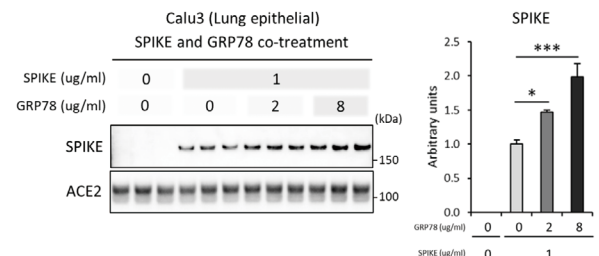


図3. 分泌型GRP78によるACE2発現細胞へのSpikeタンパク結合増強作用

特許	
論文	Shin, Jihoon; Shimomura, Ichihiro et al. Possible Involvement of Adipose Tissue in Patients With Older Age, Obesity, and Diabetes With SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) via GRP78 (BIP/HSPA5): Significance of Hyperinsulinemia Management in COVID-19. Diabetes 2021, 70(12): 2745-2755. doi: 10.2337/db20-1094
参考URL	<a href="https://doi.org/10.2337/db20-1094">https://doi.org/10.2337/db20-1094</a>
キーワード	新型コロナウイルス感染症、COVID-19、GRP78、高齢、肥満