



加齢は唾液腺 ACE2・TMPRSS2(新型コロナウイルス関連タンパク)発現、唾液可溶型 ACE2・TMPRSS2 レベルに影響し、メトホルミンにより制御し得ることを発見

- 1) 唾液腺には口腔粘膜と比較し、ウイルスと結合能を有する ACE2 が多く発現
- 2) 加齢およびメトホルミンにより唾液腺 ACE2・TMPRSS2 発現は変化する
- 3) 唾液可溶型 ACE2・TMPRSS2 レベルも加齢およびメトホルミンにより変化する

2025 年 1 月 29 日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

概要

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター(理事長：荒井秀典。以下 国立長寿医療研究センター)口腔疾患研究部の四釜洋介副部長を代表とする研究グループは、徳島大学・東京科学大学との共同研究で、加齢および糖尿病治療薬であるメトホルミンにより、唾液腺における ACE2・TMPRSS2 発現や、唾液可溶型 ACE2・TMPRSS2 タンパクレベルが変化する事を動物実験により明らかにしました。これらのタンパクは新型コロナウイルスやインフルエンザウイルス感染に関与することから、本研究の成果は、メトホルミンによる唾液腺タンパク発現制御が新たなウイルス感染予防・感染拡大予防法になり得ることを示しています。

この研究成果は、国際生化学・分子生物学連合が出版する国際専門誌「BioFactors」に 2025 年 1 月 26 日付でオンライン公開されました。

なお本研究は、日本学術振興会の科学研究費助成事業および国立長寿医療研究センターの長寿医療研究開発費の支援のもとに実施されました。

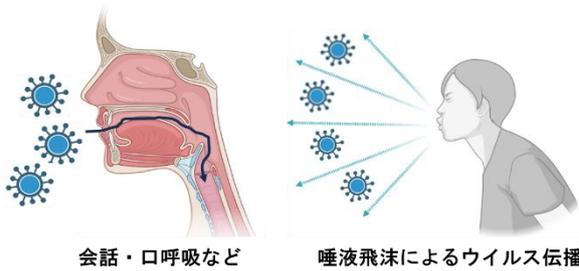
研究の背景

ウイルスは様々な経路から体内に侵入しますが、侵入経路の1つが「くち(口腔)」です。また、飛沫・接触を介した伝播は唾液中のウイルスによるものです。唾液は唾液腺で作られており、その有機成分として様々な種類の抗菌・抗ウイルス成分が含まれています。すなわち、唾液は感染予防および伝播の両方に重要な役割を担っていることとなります(図 1, 2)。

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症などのウイルス感染症による死亡や重症化のリスクは、年齢および肥満や糖尿病などの代謝異常と関連することが知られていますが、そのメカニズムは十分に解明されていません。本研究はその感染経路、すなわち唾液を介した飛沫・接触感染に着目し、ウイルス感染およびその伝播には「唾液の質」が重要であり、加齢・代謝異常がその「質」に影響を与え得るのではないかという作業仮説のもと、研究



をおこないました。



会話・口呼吸など 唾液飛沫によるウイルス伝播

図1: ウイルス感染予防・伝播に
口腔・唾液は重要な役割を担う

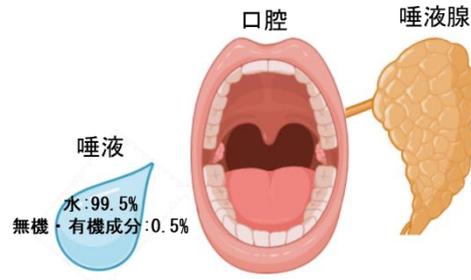


図2: 唾液は唾液腺でつくられ、有機成分として
抗菌・抗ウイルス成分を含む

研究の内容・成果

SARS-CoV-2 スパイクタンパクが宿主細胞の受容体(ACE2)に結合し、タンパク質分解酵素である TMPRSS2 によりスパイクタンパクが活性化され、ウイルス外膜と細胞膜が融合することで感染が成立します(図3)。また ACE2 は、SARS-CoV-2 スパイクタンパクとの結合ドメインを有するもの(fACE2)と、もたないものが存在することが知られていましたが、本研究により口腔粘膜と比較し、唾液腺に fACE2 が強く発現していることが明らかになりました。また、野生型マウスにメトホルミンを投与すると、唾液腺での fACE2 発現が増加しました。TMPRSS2 は唾液腺では活性型が発現しており、メトホルミンによりその発現が顕著に抑制されました。ACE2 切断酵素である ADAM17(図4)発現もメトホルミンにより抑制され、これら発現変化に伴い唾液可溶性 ACE2 (sACE2) レベルは増加、可溶性 TMPRSS2 (sTMPRSS2) レベルは低下しました。

一方で、老齢マウス唾液腺では若齢マウスと比較し、fACE2 発現は低下していましたが、TMPRSS2・ADAM17 発現は増加しており、これら変化は唾液腺上皮細胞を生体外で複製老化させたモデルでも同様でした。唾液 sACE2・sTMPRSS2 レベルはともに増加しており、sACE2 増加は唾液腺における ADAM17 発現増加に起因するものと考えられました(図5)。

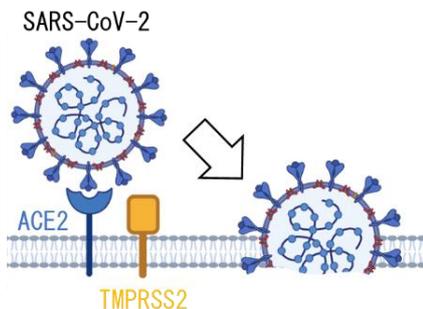


図3: SARS-CoV-2の感染メカニズム
SARS-CoV-2のスパイクタンパクがACE2に結合し、
TMPRSS2の作用により宿主細胞と膜融合することで
ウイルスゲノムが細胞に侵入する

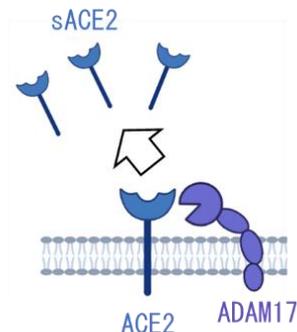


図4: sACE2産生機構
ACE2はADAM17に
切断されsACE2になる

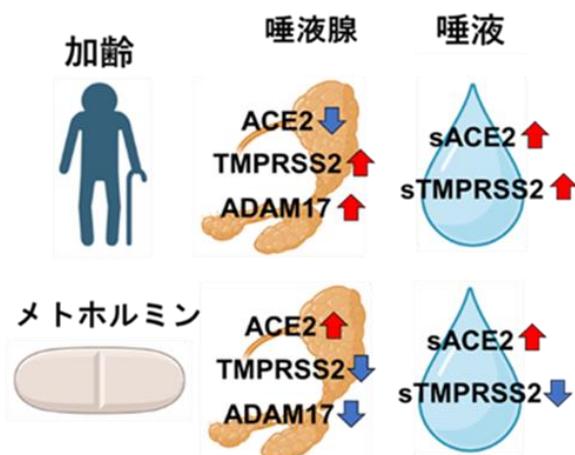


図5: 本研究成果の概要

今後の展開

唾液 sACE2 の SARS-CoV-2 感染に対する中和活性や sTMPRSS2 のプロテアーゼ活性などを詳細に解析し、「唾液の質」がウイルス感染に関与し、薬剤などによる「質」の制御法を明らかにすることで、新しい感染予防・拡大予防法の開発に役立つことが期待されます(図6)。

謝辞

本論文は『東北大学 2024 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』により Open Access となっています。図は bioRender を用い作成しました。

用語解説

※1 メトホルミン

古くから 2 型糖尿病治療薬として用いられている薬剤であり、近年その多面的作用が注目されています。

※2 ACE2

血圧上昇作用をもつアンジオテンシン II を分解し血圧を下げる酵素であるとともに、SARS-CoV-2 が細胞へ感染するときの細胞表面受容体としても機能しています。

※3 TMPRSS2

細胞膜に存在するセリンプロテアーゼで SARS-CoV-2 コロナウイルス S タンパク質は宿主細胞の ACE2 に結合後、TMPRSS2 によるタンパク質分解され、このタンパク質による分解を

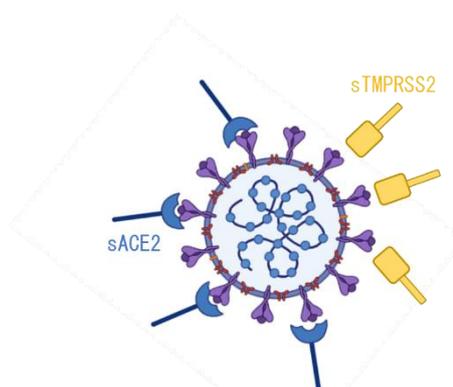


図6: 唾液sACE2はスパイクタンパクと結合し、宿主細胞膜ACE2との結合を阻害する可能性
唾液sTMPRSS2は膜融合を促進する可能性?



受けないと膜融合することができないとされています。

※4 SARS-CoV-2 スパイクタンパク (図 7)

遺伝情報であるウイルスゲノムはエンベロープとよばれる膜で囲まれており、この膜から突き出るように存在するのがスパイクタンパクです。一番外側に位置するため、感染する細胞と最初に接触することになります。ワクチン接種により体内で作られる抗体も、このスパイクと結合するように設計されています。

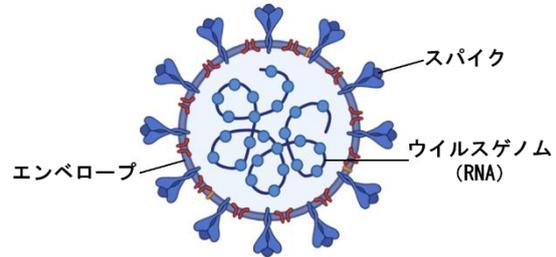


図7: SARS-CoV-2の構造

※5 ADAM17

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) converting enzyme (TACE)としても知られており、TNF- α や ACE2 など膜結合型タンパクの切断酵素として機能しています。

論文詳細

論文名:

Involvement of metformin and aging in salivary expression of ACE2 and TMPRSS2

著者:

四釜洋介^{1,2#}、大塚邦紘³、四釜由佳¹、古川匡恵¹、石丸直澄⁴、松下健二^{1,2}

1. 国立長寿医療研究センター研究所 ジェロサイエンス研究センター 口腔疾患研究部
2. 東北大学大学歯学研究科 長寿口腔科学講座
3. 徳島大学大学院医歯薬学研究部 口腔分子病態学分野
4. 東京科学大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野

#責任著者

掲載誌

BioFactors

DOI: 10.1002/biof.2154

URL: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/biof.2154>

【リリースの内容に関するお問い合わせ】

<この研究に関すること>

口腔疾患研究部 四釜洋介

電話 0562(46)2311 内線:7846 E-mail:shikama@ncgg.go.jp

<報道に関すること>

国立長寿医療研究センター 情報発信室長 川崎 隆治

☎474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地

電話 0562(46)2311 (代表) E-mail ryuji-kawasaki@ncgg.go.jp