

文献紹介

cGAS-STING 経路が COVID-19 における typeI IFN 免疫機構を促進する

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV-2) 感染によるコロナウイルス症 2019(COVID-19) は、重症肺炎と肺外合併症が特徴である。その病態に深く関与する I 型インターフェロン (typeI IFN) 経路は、初期にはウイルスを抑制するものの、後期の持続的な反応は過度な炎症反応を引き起こし臨床転機の不良につながる事が知られているが、その詳しいメカニズムは不明である。本研究は COVID-19 患者の皮膚病変の解析から、細胞質 DNA に対する免疫を制御する cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) 経路が COVID-19 における異常な typeI IFN 応答の重要なドライバーであると同定した。

筆者らは、COVID-19 患者の皮膚病変のトランスクリプトーム解析などにより、内皮細胞障害がマクロファージの cGAS-STING 経路を活性化し、IFN- β 産生を促進するという仮説を立てた。さらに死亡した重症 COVID-19 患者の肺サンプルでも cGAS-STING 活性が typeIIIFN 反応との関連がみられた。Lung on chip

モデルを用いた検証では、SARS-CoV-2 感染により生じる内皮細胞のミトコンドリア障害が cGAS-STING を活性化することが明らかになり、さらにマウスでは、STING の阻害によって SARS-CoV-2 肺炎と予後の改善を認めた。

興味深いことに、SARS-CoV の自然宿主であるコウモリは遺伝的に STING による type I IFN 活性化経路が損なわれており、この免疫学的適応が SARS-CoV-2 に対するコウモリの耐性を説明しうる可能性も考えられた。

上記知見は患者の皮膚病変の解析から得られた仮説を元に明らかになったものであるが、今後、COVID-19 の全身治療の開発につながる事が期待される。

Domizio JD, et al: The cGAS-STING pathway drives type I IFN immunopathology in COVID-19. *Nature* **603**: 145-151, 2022

(慶應義塾大学 山田いづみ)