

新型コロナウイルス受容体 ACE2 と同じ機能を持つ微生物酵素 B38-CAP を発見
～白神山地の微生物が産生する酵素が医薬品応用の可能性～

秋田大学大学院医学系研究科の久場 敬司 教授らの研究グループは、国際農林水産業研究センター（国際農研）、秋田県総合食品研究センター、医薬基盤・健康・栄養研究所、国立循環器病研究センター、ブリティッシュコロンビア大学、ペプチド研究所との共同研究により、白神山地の土壌から分離した微生物の産生する新しい酵素 B38-CAP がヒトのアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) 蛋白の構造とよく似ており、生体内で ACE2 と同等の薬理活性を示すことにより心不全や高血圧の症状を改善することを明らかにしました。

ACE2 は SARS ウイルスや新型コロナウイルス感染の受容体である一方で、ACE2 の酵素活性は心不全の症状を改善することや SARS の重症化を阻止することが知られています。B38-CAP は微生物の蛋白質生産系で短期間に大量に取得できることから、この発見は心不全や重症肺炎の新しい治療法の開発に結びつくことが期待されます(図 1)。

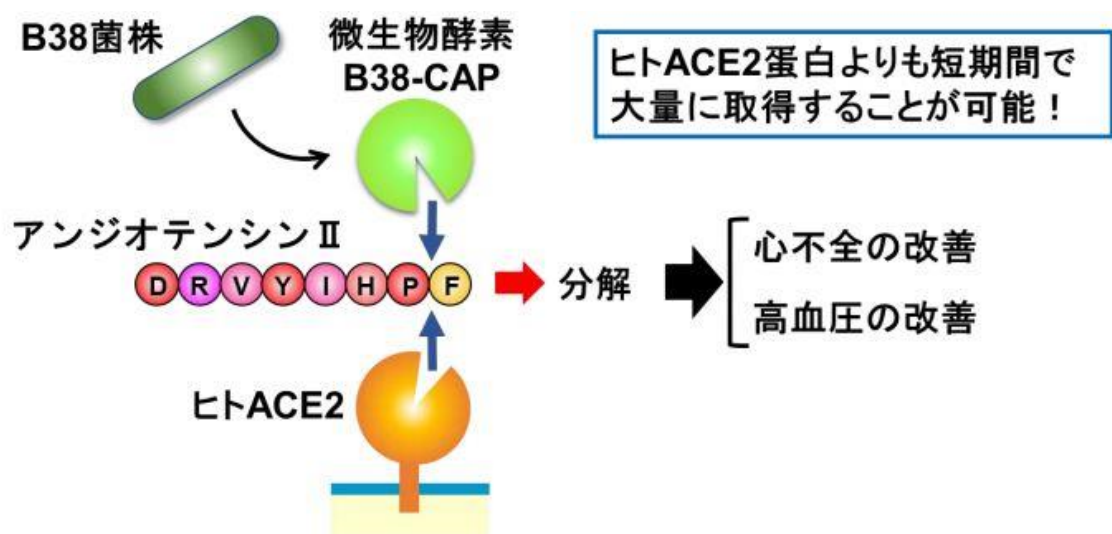


図 1 概要：微生物酵素 B38-CAP のヒト ACE2 のような薬理活性と治療効果

背景

ヒト ACE2 1) は SARS 2) や新型コロナウイルス感染の受容体であることで知られていますが、2000 年の発見当初は血圧上昇物質アンジオテンシン II を分解することにより血圧を降下させる酵素として見出されました(図 2, 3)。秋田大学の久場敬司教授と医薬基盤研究所の今井由美子プロジェクトリーダーは、2002 年よりヒト ACE2 の研究に取り組み、ACE2 の酵素活性が心不全や高血圧の症状改善などに加えて、SARS や敗血症による重症

肺炎（急性呼吸窮迫症候群）の呼吸不全を改善することを解明しました。

一方で、ヒトを含む哺乳類の ACE2 は糖鎖構造を持つことから、組換え型のヒト ACE2 酵素を治療薬として大量に取得することが困難で医薬開発での障害となっていました。一方、2006 年に秋田県総合食品研究センターの高橋砂織らが白神山地土壌から分離した D-アスパラギン酸特異的エンドペプチダーゼ生産菌 *Paenibacillus* sp. B38 は、国際農研での全ゲノム解析から多くの有用酵素遺伝子を持つことが示唆されていました。

ヒトACE2はSARSウイルスの受容体

ヒトACE2組換え蛋白

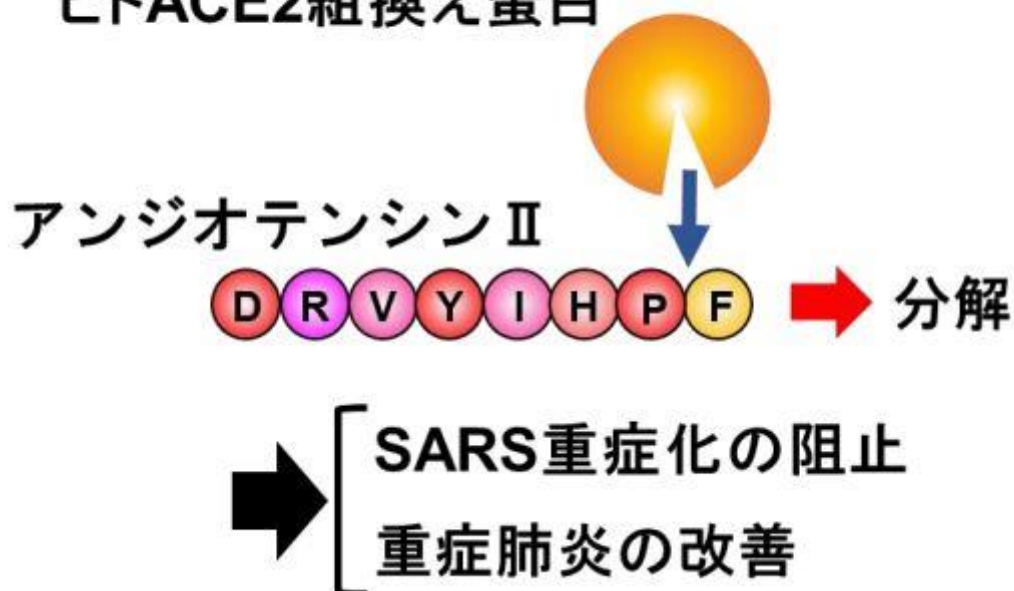


図2 ヒト ACE2 組み換え蛋白の薬理作用

新型コロナウイルス

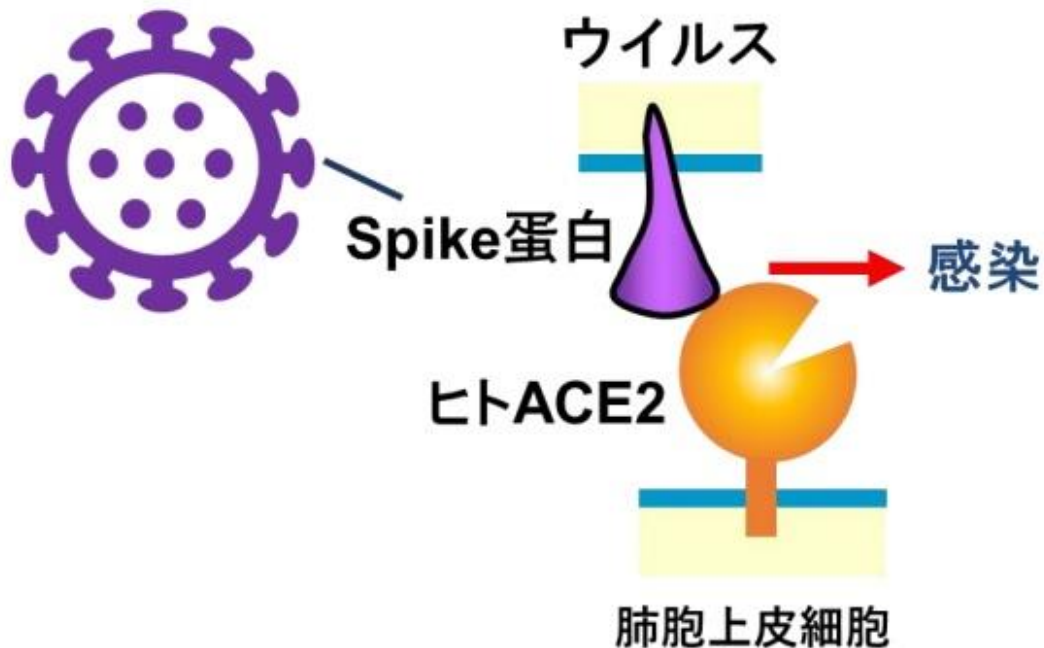


図3 ACE2は新型コロナウイルスの受容体

内容・意義

秋田県総合食品研究センターの高橋砂織と国際農研の葦澤悟主任研究員らの解析から、*Paenibacillus* sp. B38 菌株の遺伝子産物の一つにヒト ACE2 と似通った蛋白構造を持つ酵素 B38-CAP が存在することが分かりました。

葦澤悟らは、試験管内で B38-CAP 蛋白の諸性質がヒト ACE2 と酷似している一方で、微生物の蛋白質生産系で短期間に大量に取得できることを見出しました。そこで、秋田大学の久場敬司教授、湊隆文（医学科 5 年生）、佐藤輝紀助教と医薬基盤・健康・栄養研究所の今井由美子らの研究チームは B38-CAP 蛋白がヒト ACE2 と同様に心不全や重症肺炎を改善するのではないかと考え、生体における B38-CAP の薬理作用や調節機能を明らかにするために種々の動物実験を行いました。

まず、B38-CAP をマウスに投与して生体内での血行動態や毒性について調べたところ、ヒト ACE2 と同程度に安定な血中濃度が維持され、異種蛋白による毒性や免疫拒絶反応などは見られませんでした。次に生体内で B38-CAP が ACE2 様の酵素活性を発揮するかを調べたところ、マウスに投与された B38-CAP は ACE2 と同等にアンジオテンシン II を分解し、アンジオテンシン II によって誘導される高血圧を改善しました。さらにマウス心不全モデルで検討したところ、B38-CAP 投与は心収縮率の低下、心肥大、組織の線維化とい

った心不全の所見を顕著に改善しました。重要なことに、B38-CAP の治療効果は心不全や高血圧の病態が確立した後から投与しても症状の改善が認められました。したがって、B38-CAP は微生物由来の最初の循環器疾患や重症肺炎の治療薬となることが考えられます。

今後の予定・期待

現在、新型コロナウイルス感染において、高齢者や心不全や糖尿病など持病のある人で肺炎が重症化することが問題となっています。B38-CAP には、ACE2 同様に新型コロナウイルス感染に対して、特に心不全などの基礎疾患を有するヒトの重症化阻止効果のあることが期待されます。

また、今後 B38-CAP の医薬品としての開発が進めば、現在 ACE2 以外のコストと時間のかかる他の蛋白製剤についても B38-CAP のように「ジェネリック」蛋白製剤で代替する動きが加速することが考えられます。さらに、ヒトで病気の症状改善に重要な酵素が、微生物でも保存されていたことは、今後の蛋白製剤の開発において微生物の蛋白構造を参考にして治療効果や生産効率の高いヒト蛋白製剤をデザインし合成できるようになることも期待されます。

論文情報

タイトル B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction.

雑誌 Nature Communications

DOI : 10.1038/s41467-020-14867-z

日本語発表原文

<https://www.akita-u.ac.jp/honbu/event/item.cgi?pro3&857>

文 JST 客観日本編集部