

ニコチンは呼吸循環器の COVID-19 感染リスクを高めるか？

Olds JL (バーモント州ジョージメイソン大学公衆保健学部), Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. FEBS J. 2020;10.1111/febs.15303.

日本禁煙学会理事 松崎道幸・訳

要約 現在 COVID-19 のアウトブレイクにより、全世界の多くの国と地域で外出と交通制限が実施されている。感染者の 8 割は軽症で済むが、15~20%は重症化し、世界の医療システムに重い負担をもたらしている。3 月 10 日現在死亡率は平均で 3.4%だが、国と地域によって大きな差がある。本論文の目的は、ニコチンばく露のある集団がこのウイルスにさらされた場合、どのような影響があるかを検討することにある。ニコチンは COVID-19 の侵入口である ACE2 受容体に作用して肺の上皮細胞に有害な影響をもたらすと考察する。

コロナウイルスはエンベロープを細胞の受容体に結合させて、以前から知られている clathrin-mediated processes (クラスリン依存性プロセス) と呼ばれるやり方で細胞内に侵入する[2,3]。ACE 2 遺伝子は ACE 2 (アンジオテンシン変換変換酵素 2) をエンコードする。この酵素は SARS コロナウイルスおよびヒト呼吸器コロナウイルス NL63 の標的受容体である。現在、ACE 2 が COVID-19 の宿主受容体であることが複数の研究で示唆されている[4,5]。ACE2 は、比較的最近に発見された I 型膜貫通性メタロカルボキシペプチダーゼであり、すでに発見されている ACE 酵素と相同性を持ち、レニン・アンジオテンシン・システム(RAS)において、血管の緊張度とホルモン分泌を制御している[6]。ACE 2 はレニン・アンジオテンシン経路において、保護的および傷害的の両作用を持つようであるが、細胞に対する直接作用は十分明らかにされていない[7,8]。ACE2 受容体は、特に心臓、肺、腎臓、消化管に存在し、RAS シグナリングにおいて重要な仲介的役割を果たしている[9]。これらの臓器は COVID-19 の感染を受けやすいことが分かっている。糖尿病の治療に使われる ACE 阻害薬は ACE 2 受容体の発現を増加させる。糖尿病治療薬の thiazolidinediones (ピオグリタゾン®など)、イブプロフェン (ブルフェン®) も ACE 2 受容体を増加させる[10]。動物実験とヒトの臨床データで観察される COVID-19 感染による心不全、肺疾患、心腎メタボリック症候群などの臓器症状がレニン・アンジオテンシン系機能不全を基盤として発生する症状と一致することは偶然ではない[11-13]。

COVID-19 感染症の治療薬もワクチンもない現状では、感染しやすい者の早期発見と早期医療ケアが何よりも重要である。31 地域の 575 病院から報告された 1590 名の COVID-19 感染患者の臨床経過を分析した結果、喫煙が COVID-19 感染患者の重症度と死亡率に大きく影響することが明らかとなった[14]。年齢と性を調整した死亡率と重症度は非喫煙者よりも現在および過去喫煙者で高かった。これらの知見は、死亡率や重症度が若者より高齢者に高いこと、女性よりも男性に高いこと理由を説明する一助になると思われる。中国の 30 地域の 552 病院から報告された 1099 名の患者の 58%は男性であり、COVID-19 感染が女性よりも男性に多い傾向があることが示唆された。これは、中国において、男性の喫煙者が女性よりもはるかに多い(2 億 8800 万人対 1260 万人)ことによるのではないかとと思われる[15]。

喫煙関連疾患は心血管と肺に多く起こるが、これはニコチン受容体が心臓、肺、血管に多く分布しているからである[16-18]。季節性インフルエンザなどの感染症による死亡が喫煙によって増加することは周知の事実である[19,20]。ニコチンばく露、ニコチン受容体シグナリング、RAS 修飾の間に相互作用が存在することは明らかにされているが、そのメカニズムの研究はこれからである。しかし、ニコチン受容体が ACE 2 受容体蛋白の発現を制御するメカニズムが明らかになっており、COVID-19 感染症の成立と重症化をもたらす細胞学的機序に喫煙が直接関与していると考えられる[21-23]。喫煙は炎症サイトカインの活性化とアポトーシスを通じて肺にダメ

ージをもたらし、T 細胞などの循環免疫細胞を直接傷害する[24]。特に興味深いことは、肺胞Ⅱ型上皮細胞がニコチンにさらされると、ACE2 受容体蛋白の発現状態が変わることである。そうならば COVID-19 のスパイク蛋白が接合すると考えられている受容体の発現促進につながるわけだが、最近 RNA シーケンス解析と DNA マイクロアレイ解析により、喫煙が肺の ACE2 受容体の発現を増加させる可能性があることが示された[25]。様々な形態の喫煙行為によって長期間ニコチンを体内に摂取すると、ウイルスに感染しやすくなり、ウイルス感染による呼吸器をはじめとした諸臓器の病状の重症化をもたらす可能性がある（図 1）。

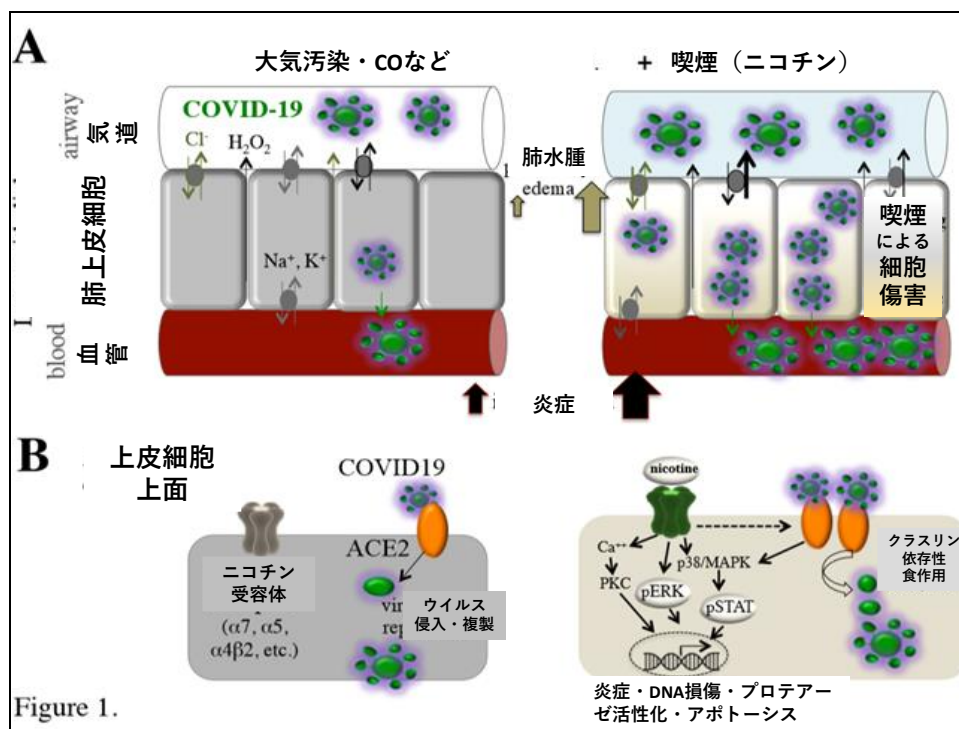


図 1. ニコチンばく露による COVID-19 の肺細胞内侵入促進説明図

A. COVID-19 感染に対する喫煙者（右）と非喫煙者（左）の肺上皮細胞反応。

B. COVID-19 侵入と細胞内での複製が、ACE2 受容体の共発現を伴うニコチン受容体活性増加によって促進される細胞メカニズムの説明図。ニコチン受容体がニコチンにより活性化されると、ACE2 受容体の制御とシグナリングに収束するメカニズムを通じてプロテアーゼ活性化、アポトーシス、炎症増加がもたらされる。

タバコ製品には、ニコチンだけでなく、がん、心血管疾患、呼吸器疾患を発病させる 5000 種類以上の化学物質が含まれている[26,27]。さらに、紙巻きタバコを使用すると、一酸化炭素、多環系芳香族炭化水素などが体内に入り、肺、心臓、血管、免疫システムに悪影響がもたらされ、COVID-19 感染症の悪化につながる。紙巻きタバコなどのタバコ製品使用あるいは受動喫煙の形で慢性的にニコチンにさらされることが COVID-19 感染症重症化の主要リスクであることは明らかな。アジア全体でニコチン消費が激増している（図 2）ことに加え、電子タバコが世界的に広がっていることは、COVID-19 などのウイルスによる呼吸器感染症増加に拍車をかけている[28]。多くのデータが急速に明らかになりつつある現在、ウイルス感染との関係だけでなく、感染症重症化因子としてのニコチン使用の問題についても注目しながら分析を進めることが重要である。

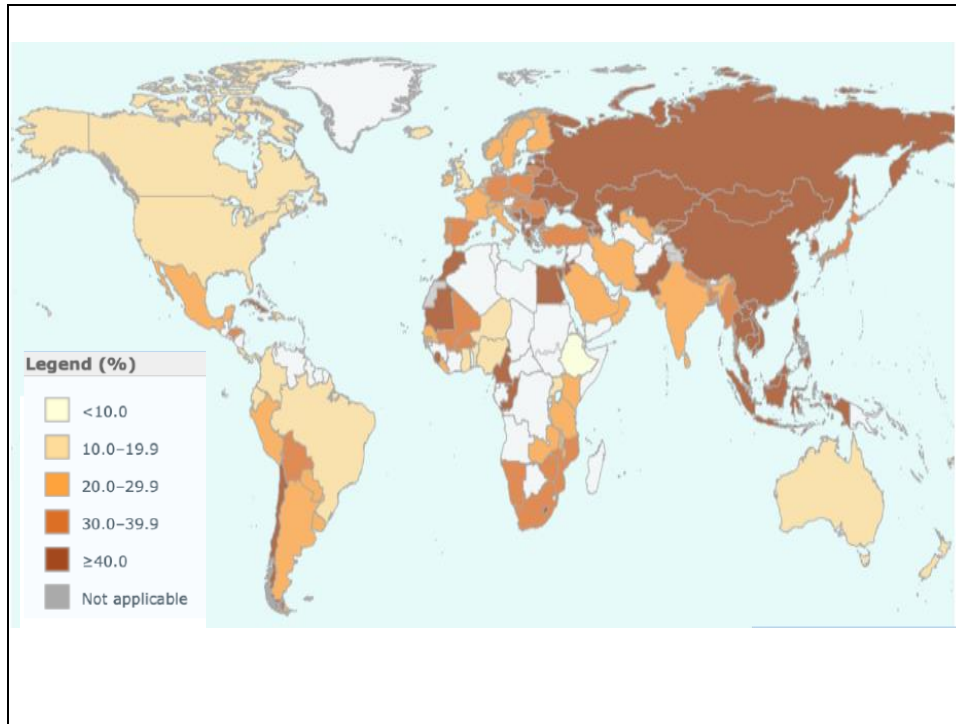


図2 国別喫煙率（喫煙者数/全人口）

まとめ

- 喫煙あるいは非喫煙ボランティアのニコチン吸入試験により、収縮期および拡張期血圧が上昇し、血漿 ACE 活性が増加する。
- 肺内の細胞（気管支上皮細胞、肺胞マクロファージ、血管内皮細胞、間質線維芽細胞など）には、ニコチン受容体とともに多くのレニン・アンジオテンシン系受容体が共発現している。
- ACE2 によって JAK/STAT 伝達経路（細胞外からの化学シグナルを、細胞核に伝え、DNA の 転写と発現を起こす情報伝達系。免疫、増殖、分化、アポトーシス、発癌などに関与する。JAK-STAT 機能が損なわれたり制御できないと、自己免疫疾患、免疫不全症候群や悪性腫瘍などを引き起こされることがある：Wikipedia より）が活性化されると、炎症とプロテアーゼ活性化により肺の損傷をもたらすエピジェネティックな変化が促進される。これらの伝達経路はニコチン受容体によっても活性化される。
- 電子タバコがレニン・アンジオテンシン系にもたらす影響については、確定的結論が出ていないため、現時点では、電子タバコ使用が COVID-19 感染症にどのように関連するかについては明らかでない。（ニコチン入りカートリッジを使用しない製品についての記述と理解する。ニコチン入りならシガレットと同じ見解となろう：訳者意見）
- ACE2 受容体と COVID-19 の接合個所の構造は原子レベルまで解明されており、感染制御のための抗体作製あるいは低分子薬の有望な作用部位となる可能性がある。

References:

1. Li W, Kuhn JH, Moore MJ, Wong SK, Huang IC, Farzan M, Zhang C, Luo S, Xu K, Guan Y, Sui J, Murakami A, Marasco WA, Vasilieva N, Choe H & He Y (2005) Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. EMBO J.
2. Inoue Y, Tanaka N, Tanaka Y, Inoue S, Morita K, Zhuang M, Hattori T & Sugamura K (2007) Clathrin-Dependent Entry of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus into Target Cells Expressing ACE2 with the Cytoplasmic Tail Deleted. J.

Virol.

3. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G & Jiang C (2008) SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res.*
4. Yan R, Zhang Y, Guo Y, Xia L & Zhou Q (2020) Structural basis for the recognition of the 2019-nCoV by human ACE2. *bioRxiv.*
5. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, Zhu J, Zhang Q, Wu J & Liu L (2020) Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.*
6. Crackower MA, Sarao R, Oliveira-dos-Santos AJ, Da Costa J & Zhang L (2002) Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.*
7. Kuba K, Imai Y & Penninger JM (2006) Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.*
8. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C & Penninger JM (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.*
9. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C & Penninger JM (2005) Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.*
10. Fang L, Karakiulakis G & Roth M (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir.*
11. Guo Y, Korteweg C, McNutt MA & Gu J (2008) Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res.*
12. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, Yang X, Zhang LY, Duan Y, Zhang S, Chen W, Zhen W, Cai M, Penninger JM, Jiang C & Wang X (2014) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci. Rep.*
13. Mao C, Wu J, Xiao D, Lv J, Ding Y, Xu Z & Zhang L (2009) The effect of fetal and neonatal nicotine exposure on renal development of AT1 and AT2 receptors. *Reprod. Toxicol.*
14. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, Liu X, Chen R, Tang C, Wang T, Ou C, Li L, Chen P, Sang L, Wang W, Li J, Li C, Ou L, Cheng B, Xiong S, Ni Z, Hu Y, Xiang J, Liu L, Shan H, Lei C, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Cheng L, Ye F, Li S, Zheng J, Zhang N, Zhong N & He J (2020) Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *medRxiv.*
15. Cai H (2020) Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.*
16. Changeux J-P (2010) Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. *Nat. Rev. Neurosci.* **11**, 389–401.
17. Freitas K, Ghosh S, Ivy Carroll F, Lichtman AH & Imad Damaj M (2013) Effects of alpha 7 positive allosteric modulators in murine inflammatory and chronic neuropathic pain models. *Neuropharmacology* **65**, 156–164.
18. Harwani SC, Ratcliff J, Sutterwala FS, Ballas ZK, Meyerholz DK, Chapleau MW & Abboud FM (2016) Nicotine Mediates CD161a+ Renal Macrophage Infiltration and Premature Hypertension in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Circ. Res.*
19. Altzibar JM, Tamayo-Uria I, De Castro V, Aginagalde X, Albizu M V., Lertxundi A, Benito J, Busca P, Antepara I, Landa J, Mokoroa O & Dorronsoro M (2015) Epidemiology of asthma exacerbations and their relation with environmental factors in the Basque Country. *Clin. Exp. Allergy.*
20. Watanabe T (2013) Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections. *Eur. J. Pediatr.*
21. Ferrari MFR, Raizada MK & Fior-Chadi DR (2007) Nicotine modulates the renin-angiotensin system of cultured neurons and glial cells from cardiovascular brain areas of Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *J. Mol. Neurosci.*
22. J.M. O, R.M. F, J.D. G, E. L & X. Y (2018) Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr.*

Comp. Physiol.

23. Yue X, Basting TM, Flanagan TW, Xu J, Lobell TD, Gilpin NW, Gardner JD & Lazartigues E (2018) Nicotine Downregulates the Compensatory Angiotensin-Converting Enzyme 2/Angiotensin Type 2 Receptor of the Renin-Angiotensin System. *Ann. Am. Thorac. Soc.*
24. Nordman JC, Muldoon P, Clark S, Damaj MI & Kabbani N (2014) The $\alpha 4$ nicotinic receptor promotes CD4⁺ T-Cell proliferation and a helper T-cell immune response. *Mol. Pharmacol.* **85**.
25. Cai G (2020) Tobacco-use disparity in gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. medRxiv.
26. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ & Sobczak A (2014) Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob. Res.*
27. Anderson R, Meyer PWA, Ally MMTM & Tikly M (2016) Smoking and air pollution as pro inflammatory triggers for the development of rheumatoid arthritis. *Nicotine Tob. Res.*
28. Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, Campos M, Dabo AJ, Jundi B, Cummins N, Eden E, Grosche A, Salathe M & Foronjy R (2016) Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax*.