

●総説

気道上皮プロテアーゼによるインフルエンザウイルスの活性化 —治療への応用の可能性—

山谷 睦雄^a 簗智 幸政^b 下平 義隆^c 本間 守男^d 西村 秀一^d

要旨：インフルエンザウイルスのエンベロープに存在するヘマグルチニンは、気道上皮細胞に発現する膜貫通結合型セリンプロテアーゼの作用で開裂を受けて活性化され、ウイルスRNAの細胞質内進入を促進し、ウイルス増殖に関与する。ウイルスの増殖と炎症性サイトカインの放出は発熱などの症状や重症化、慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息の増悪に関与する。セリンプロテアーゼ阻害薬はウイルスの増殖と炎症性サイトカインの放出を抑制するため、インフルエンザの治療薬の開発を目標に研究が進められている。近年明らかにされてきた知見を紹介する。

キーワード：セリンプロテアーゼ, インフルエンザウイルス, 気道上皮細胞, 気道炎症

Serine protease, Influenza virus, Airway epithelial cells, Airway inflammation

緒言

インフルエンザウイルスの気道上皮細胞への感染および増殖は接着、進入、脱殻、複製、再集合、発芽の経路を経て行われ、増殖したウイルスは細胞外に放出される。この過程が繰り返されてウイルス増殖の連鎖が生じ、インフルエンザ感染症として発症する。インフルエンザウイルスはエンベロープ表面に突出する糖蛋白ヘマグルチニン (hemagglutinin: HA) が受容体に結合することにより気道上皮細胞に接着し、小胞に取り込まれて細胞内に進入する。さらに、開裂・活性化したHAを持つウイルスだけがエンベロープを細胞膜に融合させて細胞質内にRNAを放出し (脱殻)、ウイルスの増殖に進むことができる。

ウイルスの脱殻の過程における糖蛋白の開裂・活性化は Homma¹⁾および Ohuchiら²⁾によって初めて報告がなされた。すなわち、センダイウイルス (Sendai virus) の膜融合蛋白質 (fusion protein) がトリプシンで開裂され、

この活性化が脱殻を促進する。この研究を契機としてインフルエンザウイルスなどの呼吸器ウイルスについても、トリプシンや細胞に発現するプロテアーゼがウイルス表面の糖蛋白を開裂・活性化し、ウイルスエンベロープと細胞膜の融合、ウイルスの脱殻および複製につながることが明らかになった³⁾⁴⁾。

トリプシンや気道上皮細胞に発現するII型膜貫通結合型セリンプロテアーゼ (type II transmembrane serine protease: TTSP, 以降「セリンプロテアーゼ」と略称)のうち、Hepsin/TMPRSS (transmembrane protease/serine) サブファミリーに分類される TMPRSS2, TMPRSS4あるいはHAT/DESC (human airway trypsin-like protease/differentially expressed in squamous cell carcinoma) サブファミリーに分類される TMPRSS11DはインフルエンザウイルスHAの開裂をもたらし、ウイルスRNAの細胞質内放出やウイルスの複製に必須の作用を有する⁵⁾⁶⁾。これらの作用は主に継代細胞を用いて研究が行われてきたが^{7)~10)}、我々は初代ヒト気管上皮培養細胞¹¹⁾を用いて以下を明らかにした¹²⁾。①細胞が3種類のセリンプロテアーゼ (TMPRSS2, TMPRSS4, TMPRSS11D)を発現する、②セリンプロテアーゼがインフルエンザウイルスの増殖および炎症性サイトカインの放出に促進的に作用する、③セリンプロテアーゼ阻害薬を細胞に作用させた場合にインフルエンザウイルスの増殖および炎症性サイトカインの放出が抑制される。

本稿では、インフルエンザウイルス感染症の臨床像、重症化におけるウイルス増殖および炎症性サイトカイン放出の役割、気道上皮細胞が合成するセリンプロテアー

連絡先：山谷 睦雄

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

^a東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座

^b神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科兼腫瘍内科

^c山形大学医学部感染症学講座

^d仙台医療センター臨床研究部ウイルスセンター
(E-mail: myamaya@med.tohoku.ac.jp)

(Received 19 Feb 2016/Accepted 16 Mar 2016)

ゼによるインフルエンザウイルスの活性化, インフルエンザウイルス感染症治療への応用の可能性を想定したセリンプロテアーゼ阻害薬の抑制効果の研究などを, 近年明らかになった知見を基に紹介する.

インフルエンザウイルス感染症の臨床像および治療

セリンプロテアーゼ阻害薬の, インフルエンザウイルス増殖抑制作用および炎症性サイトカイン放出抑制作用を後に述べるが, これに関連して, インフルエンザウイルス感染症の臨床像および病原性の特徴を述べる. インフルエンザウイルス感染症は発熱や咳・痰などの症状, 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) などの慢性呼吸器疾患の増悪をもたらす¹³⁾¹⁴⁾. 気管支喘息やCOPDの増悪の予防についてはインフルエンザワクチンの接種が推奨され, ワクチン接種がもたらすCOPDの死亡率低下が報告されている¹⁵⁾. また, オセルタミビル [oseltamivir (タミフル[®])] などの抗インフルエンザ薬は, 合併症のない患者においてインフルエンザウイルス感染症の治療薬としての有効性が明らかになっている^{16)~18)}. これに対して, 免疫低下状態の患者を含めて, ウイルス感染は重症肺炎や多臓器不全などを引き起こし, 抗インフルエンザ薬などの投与にもかかわらず重症化や死亡をもたらすことが報告されている^{19)~21)}.

タミフル耐性ウイルスは, タミフルを細胞に作用させてもウイルスの増殖や炎症性サイトカインの放出は減少しない²²⁾. また, 抗インフルエンザ薬の吸入薬は幼児や重症患者では使用しにくい欠点があり, 吸入が困難な症例ではペラミビル [peramivir (ラピアクタ[®])] の点滴による治療が行われている²³⁾²⁴⁾. このため, タミフル耐性ウイルスや重症患者に対応できる新規の作用を持つ抗インフルエンザ薬の開発が期待されている.

インフルエンザウイルスの病原性

重症化や死亡に関係するインフルエンザの高病原性に関与する遺伝子はインターロイキン (interleukin : IL)-6などの炎症性サイトカイン合成の増加に関係する²⁵⁾. また, 炎症性サイトカインの増加, 炎症抑制性サイトカインの減少, およびウイルス増殖能亢進と高病原性との関連が指摘されている²⁶⁾²⁷⁾. インフルエンザウイルス感染に伴うIL-6や腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) などの炎症性サイトカインおよびプロテアーゼは気道や肺胞上皮, 血管内皮を傷害し^{28)~30)}, 気管支喘息やCOPDの増悪, 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) をもたらす^{19)31)~33)}. またIL-6やTNF- α は, 新型インフルエンザに

感染したブタマクロファージを含めた肺の傷害に関与する³⁴⁾. IL-6の上昇が, 2009年流行の新型インフルエンザ感染症重症化の指標になるとの報告もなされている³⁵⁾. ウイルス増殖能およびIL-6放出亢進はヒト気道上皮細胞の傷害性にも関与し, 細胞内のカスパーゼおよび転写因子NF- κ Bの活性化が関係する³⁶⁾.

セリンプロテアーゼの構造と気道上皮や他臓器の細胞における発現

セリンプロテアーゼは, これまで気道上皮をはじめ多くの種類の器官や細胞での発現が報告されている³⁷⁾³⁸⁾ (表1). 今回取り上げている3種類のプロテアーゼTM-PRSS2, TMPRSS4, TMPRSS11Dもセリンプロテアーゼに属する酵素である^{37)~39)}. TMPRSS11DはHATとも呼ばれている. セリンプロテアーゼはN末端側が細胞膜を貫通して固定され (N-terminal transmembrane domain : TM), 細胞膜外側 (C末端側) にプロテアーゼの活性部位を有している (図1Aの“Protease serine”が活性部位に相当する^{37)~39)}). セリンプロテアーゼは, 元々は消化酵素として同定され, 後に膜結合型プロテアーゼとして報告された経緯がある³⁷⁾⁴⁰⁾. セリンプロテアーゼの, インフルエンザウイルスHA活性化を介したウイルス増殖促進作用を以降で紹介するが, インフルエンザウイルス増殖促進作用以外のセリンプロテアーゼの生理活性も報告されている (表1)^{37)38)41)~47)}.

インフルエンザウイルス感染症に関係する, 3種類のセリンプロテアーゼ (TMPRSS2, TMPRSS4, TMPRSS11D) の発現を, 気道上皮を含む多くの細胞で認めている (表1, 図1B~D). このうち, TMPRSS2はヒト気管上皮細胞¹²⁾, ヒト鼻腔, 末梢気管支や肺, および大腸癌継代細胞 (Caco-2), 肝臓癌継代細胞 (Huh-7), あるいはブタ気道で発現が認められている^{6)41)48)~50)}. また, TMPRSS4はヒト気管上皮細胞や肺癌組織で¹²⁾⁴²⁾, TMPRSS11Dはヒト気管上皮細胞, ヒト気管支, あるいはブタ気道で発現が認められている^{12)50)~52)}. これらの3種類以外のセリンプロテアーゼも, 種々の細胞で発現が確認されている (表1). また, これらのヒト気道上皮を含む細胞におけるプロテアーゼが確認される以前に, ラット気道のクララ細胞でトリプシン様プロテアーゼ (trypsin-like protease) の発現がKidoらによって報告されている⁵³⁾.

ヒト扁桃上皮細胞ではTMPRSS2とTMPRSS11Dが発現する⁶⁾. 我々はヒト気管培養上皮細胞において, 3種類のセリンプロテアーゼ (TMPRSS2, TMPRSS4, TMPRSS11D) の発現を認めている¹²⁾. すなわち, 免疫蛍光染色でTMPRSS2とTMPRSS11Dの細胞膜と細胞質における存在が証明され, また, TMPRSS4を加えた3種類のセリンプロテアーゼのmRNAも確認されている¹²⁾

表 1 II型膜貫通結合型セリンプロテアーゼの発現部位と機能*

プロテアーゼの種類	発現部位	生理活性
TMPRSS1 (=Hepsin)	肺, 腎臓, 内耳, ほか	聴覚機能, 発癌
TMPRSS2	ヒト気管上皮細胞, ヒト鼻腔, 末梢気管支や肺, 大腸癌継代細胞, 肝臓癌継代細胞, プタ気道, ほか	ウイルス活性化(インフルエンザ, SARSコロナウイルス), 前立腺癌増殖, 上皮細胞ナトリウムポンプ活性化
TMPRSS3	肺, 骨髄, 内耳(コルチ器など), 腎臓, 膵臓, ほか	上皮細胞ナトリウムポンプ活性化, 聴覚機能
TMPRSS4	ヒト気管上皮細胞, 肺癌組織, 膀胱, 大腸, ほか	ウイルス活性化(インフルエンザ), 器官や細胞の形成・分化, 腫瘍の増殖・転移, 上皮細胞ナトリウムポンプ活性化
TMPRSS5 (=Spinesin)	脊髄, 内耳(コルチ器など), ほか	聴覚機能
TMPRSS6 (=Matriptase-2)	肝臓, 腎臓上皮細胞, 子宮, 内耳(コルチ器など), ほか	鉄代謝(貧血)
TMPRSS7 (=Matriptase-3)	精巣上体, 子宮, 唾液腺, 内耳(コルチ器など), ほか	-
TMPRSS9 (=Polyserase-1)	心臓, 腎臓, 肺, 肝臓, ほか	-
TMPRSS10 (=Corin)	心筋, 腎臓, 子宮, 内耳, ほか	心機能調節, 血圧調節
TMPRSS11A (=HAT-like 1)	-	-
TMPRSS11B (=HAT-like 5)	-	-
DESC4 (=HAT-like 2)	鼻腔・涙腺上皮, ほか	-
TMPRSS11C (=HAT-like 3)	-	-
TMPRSS11D (=HAT)	ヒト気管上皮細胞, ヒト気管支, プタ気道, 副腎, 膀胱, ほか	ウイルス活性化(インフルエンザ), 気道のムチン分泌・フィブリン沈着, 上皮細胞機能
TMPRSS11E (=DESC1)	咽頭口腔上皮, ほか	-
TMPRSS11F (=HAT-like 4)	-	-
TMPRSS13 (=MSPL)	脊髄, 大腸, 心臓, 腎臓, ほか	-
Enteropeptidase	十二指腸, 空腸, ほか	トリプシノーゲン活性化(トリプシンの生成)など
Matriptase	角膜, 気管上皮, 鼻腔上皮, 胆道, ほか	角膜や表皮の分化, 発癌

*発現部位が同定されているII型膜貫通結合型セリンプロテアーゼ(type II transmembrane serine protease: TTSP)の発現部位と生理活性および病態への作用を文献(38)および文献(45)を基にまとめた(ウイルス感染に対する生理活性の参考文献は本文中で詳述した)。HAT: human airway trypsin-like protease, TMPRSS: transmembrane protease/serine, DESC1: differentially expressed in squamous cell carcinoma-1, MSPL: membrane-type mosaic serine protease.

(図1B~D).

インフルエンザウイルスの接着, 進入, 脱殻経路

インフルエンザウイルスの気道上皮細胞への感染および増殖は接着, 進入, 脱殻, 複製, 再集合, 発芽の経路で行われ, 増殖したウイルスは細胞外に放出される³⁹⁾⁵⁴⁾(図2A). 季節性インフルエンザウイルス(A/H3N2など)や2009年に流行したH1N1新型インフルエンザ(A/H1N1 pdm2009)のHAは, 糖鎖の末端でシアル酸(sialic acid: SA)がガラクトースと α 2,6結合したSA- α 2,6Gal構造を持つ受容体に接着し, トリインフルエンザウイルスのほとんどは α 2,3結合したSA α 2,3Gal構造を持つシアル酸で構成される受容体に接着する⁵⁵⁾. SA α

2,6Galの発現はヒトの鼻腔粘膜, 咽頭, 気管および気管支に認められる^{56)~59)}. これに対して, SA α 2,3Galはヒト気管, 細気管支およびII型肺胞上皮細胞に発現する⁵⁷⁾⁶⁰⁾.

HAを介して受容体に接着したインフルエンザウイルスは, 感染細胞の細胞膜のくぼみから形成される小胞に取り込まれ, この小胞がエンドサイトーシス(endocytosis)によって細胞内に輸送され, さらに小胞はエンドソームと膜融合を起こして, ウイルスがエンドソームに取り込まれる⁵⁴⁾(図2A: ②進入). エンドソーム内が酸性になることで(この時点で酸性エンドソームと呼ばれる)ウイルスのエンベロープと感染細胞の細胞膜(=酸性エンドソームを構成する膜)が融合し, ウイルスRNAが細胞質内に放出され(図2A: ③脱殻), 以降のウイルス複製につながる⁵⁴⁾⁶¹⁾⁶²⁾. 後にも述べるが, プロテアーゼ

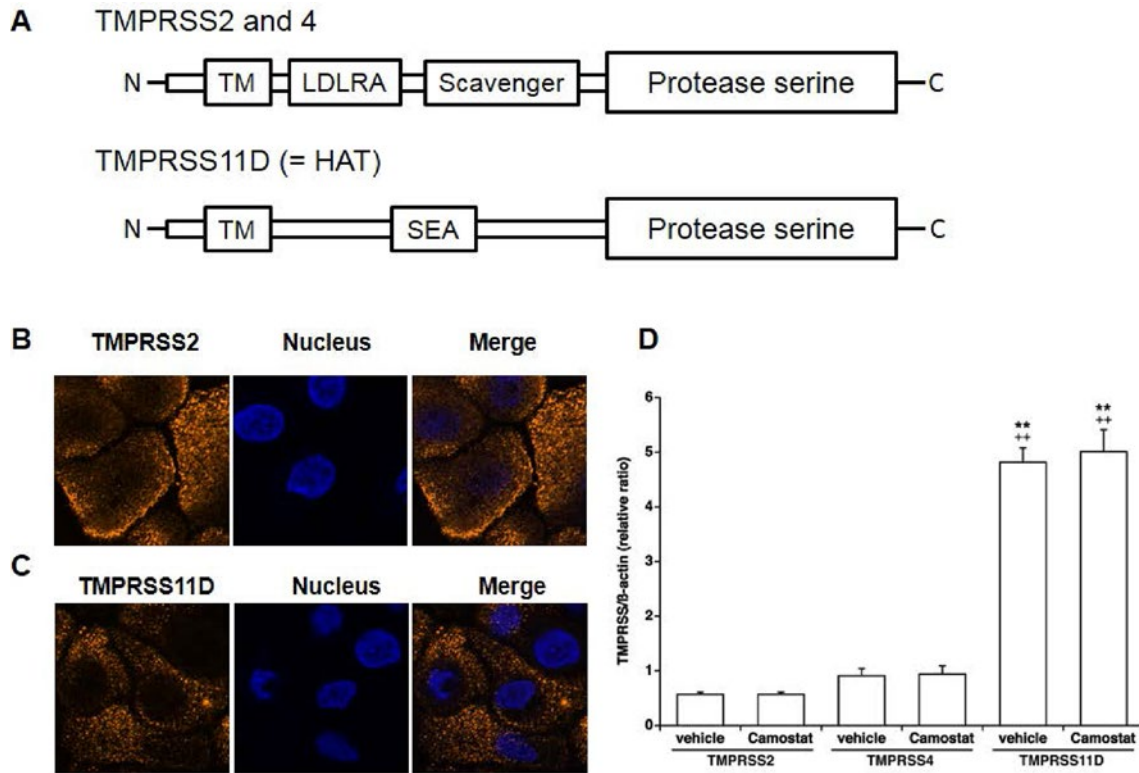


図1 ヒト気管上皮細胞に発現するセリンプロテアーゼの構造と分布。(A) II型膜貫通結合型セリンプロテアーゼのうち、ヒト気管上皮細胞に発現しインフルエンザウイルスを活性化する3種類のセリンプロテアーゼ(TMPRSS2, TMPRSS4, TMPRSS11D)の構造を示す。TMPRSS11Dはhuman trypsin-like protease (HAT)とも呼ばれている。TM: transmembrane region, LDLRA: low density lipoprotein-receptor, SEA: sea urchin sperm protein。(B, C)培養ヒト気管上皮細胞では、TMPRSS2およびTMPRSS11Dは細胞膜および細胞質内に発現を認める(褐色に染色されている)。(D)3種類のセリンプロテアーゼのmRNAの発現も認める。カモスタットによる発現抑制は認められない。Camostat: カモスタット。(文献12, 37)~39)より引用作成)

によってヘマグルチニン(HA0)がHA1とHA2に開裂し、活性化した状態になっている場合に限って酸性エンドソーム内でウイルスエンベロープと感染細胞の細胞膜が融合し、ウイルスの脱殻が成立する³⁴⁾(図2A)。

インフルエンザウイルス感染と増殖におけるセリンプロテアーゼの作用

ウイルス遺伝子の細胞質内進入・脱殻の機序に関して、本間らはパラミクソウイルス科の呼吸器ウイルスであるセンダイウイルスの膜融合蛋白質がトリプシンで開裂された場合に、この活性化がウイルスエンベロープと感染細胞の細胞膜との融合を促し、細胞内進入・脱殻をもたらすと報告した¹²⁾。この報告を契機としてインフルエンザウイルスについても研究が進展し、トリプシンや細胞に発現するプロテアーゼがウイルス表面のHAを開裂・活性化し、ウイルスエンベロープと細胞膜の融合によるウイルスの脱殻およびRNAの細胞質への放出という一連の経路が成立し、ウイルスの複製につながる事が明

らかになった³⁴⁾(図2A)。さらに、活性化したウイルスは近接の細胞にも拡散してウイルス感染・増殖・放出の連鎖が生じる。この連鎖により、インフルエンザウイルスの増殖とそれに伴う気道炎症や病原性もたらされる。

継代細胞を用いた研究では、季節性インフルエンザウイルスやスペイン風邪流行時のウイルスを元に、TMPRSS2やTMPRSS4, TMPRSS11Dの3種類のセリンプロテアーゼのインフルエンザウイルスHAの活性化、活性部位やウイルス増殖の機序が明らかになっている^{6)49)63)~66)}(図2A)。さらに、TMPRSS2およびTMPRSS11D³⁹⁾⁶⁵⁾、あるいは種類は同定していないが、セリンプロテアーゼがウイルス発芽前の細胞質内、あるいは発芽時に細胞膜でHAを活性化すると報告されている¹⁰⁾⁶⁶⁾。また、細胞膜に発現するTMPRSS11Dがウイルス接着の際にHAを活性化すると報告もある³⁹⁾⁶⁵⁾。我々は、初代ヒト気管上皮培養細胞から放出されたウイルスのHAが開裂を受けていることを確認している¹²⁾(図2B)。また、セリンプロテアーゼ阻害薬を細胞に作用させるとHAの

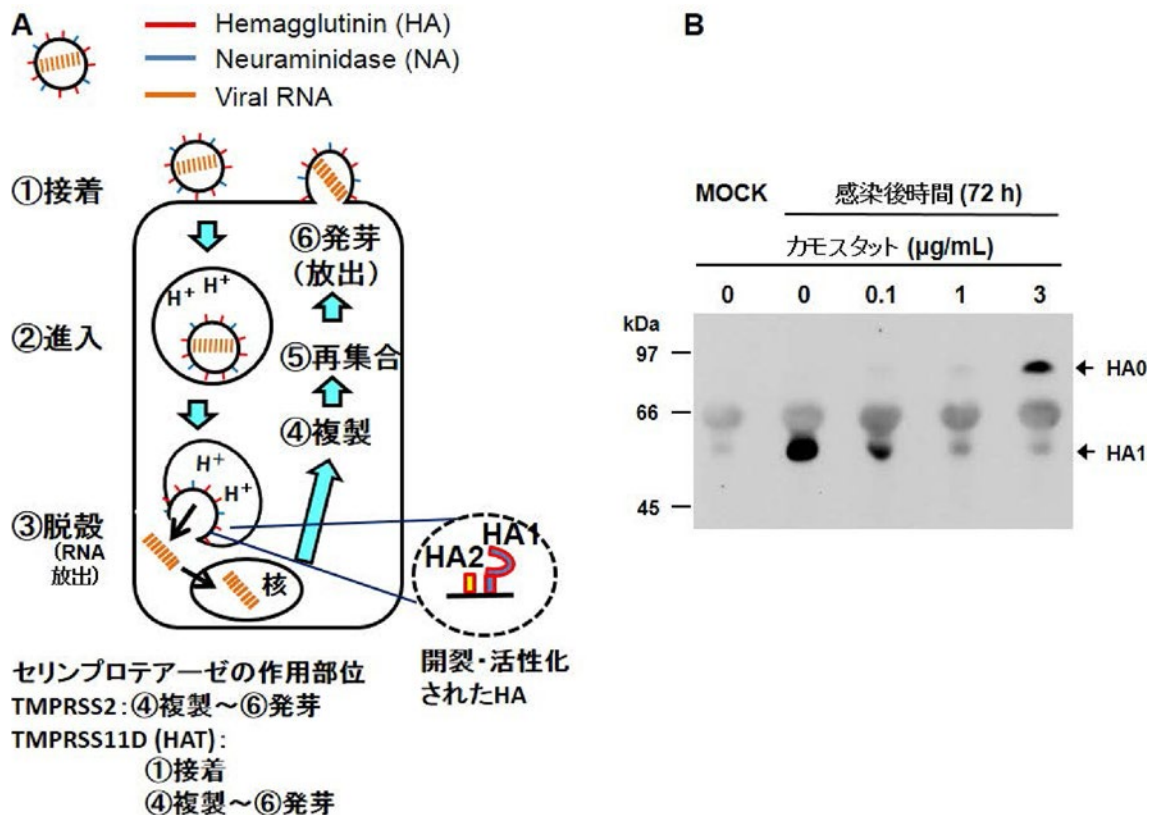


図2 インフルエンザウイルスの感染・増殖経路，ヘマグルチニンの活性化およびセリンプロテアーゼ阻害薬の作用。(A) インフルエンザウイルスの気道上皮細胞への感染および増殖は接着，進入，脱殻，複製，再集合，発芽の経路で行われ，増殖したウイルスは細胞外に放出される。これまで報告されている，セリンプロテアーゼの作用部位も示している。(文献3)，4)，6)，10)，12)，39)，49)，54)，61)～66)を基に作成)(B) セリンプロテアーゼによるHAの開裂・活性化とカモスタットの抑制作用を示す。ヒト気管上皮細胞培養液に放出されるウイルスを抽出して解析すると，ウイルス感染72時間後，カモスタット非存在下(0μg/ml)ではHA0のバンドが認められず，HA1のバンドのみが認められる。これに対して，カモスタット(3μg/ml)存在下ではHA1のバンドの濃度が薄くなり，HA0のバンドの濃度が鮮明になる。カモスタットによるHA0の開裂抑制を示している。HA0：開裂前のヘマグルチニン，HA1：HA0が開裂を受けて生じたHA1とHA2のうち，HA1が抗体で認識されている。(文献12より引用)

開裂は抑制される。すでに述べたように，免疫染色によって，2種類のTTSP (TMPRSS2, TMPRSS11D)の細胞質内と細胞膜における存在を確認しており，少なくともウイルスの発芽(放出)に際してインフルエンザウイルスのHAが活性化されると考えられた¹²⁾。

細胞内や細胞膜におけるインフルエンザウイルスの活性化に加えて，肺炎を生じる細菌から放出されるプロテアーゼが気道上皮細胞外でインフルエンザウイルスを活性化することがTashiroらから報告されている⁶⁷⁾。また，ラットのクララ細胞から抽出したトリプターゼが細胞外でウイルスHAを活性化するとの報告もある⁶⁸⁾。我々はヒト気管上皮細胞培養液や気管支洗浄液における可溶化したTMPRSS2の存在を認めている(結果は研究会での報告のみ)。同様に，海外でも遺伝子導入した継代細胞を用いた研究で可溶化したTMPRSS2および11Dの酵素活性が報告されている³⁹⁾⁶⁵⁾。可溶化して気道内に放出さ

れたセリンプロテアーゼがヒト気道の内腔(上皮細胞の外)でインフルエンザウイルスを活性化するかどうか，あるいは気道上皮細胞表面に接着した部位でウイルスが活性化されるかどうか，今後の研究課題である。

セリンプロテアーゼ阻害薬の インフルエンザウイルス増殖抑制作用

セリンプロテアーゼ阻害薬であるアプロチニン [aprotinin (トラジロール[®])] や他の阻害薬 [ロイペプチン (leupeptin)，カモスタット (camostat [フォイパン[®]])] はHAに作用する活性部位を阻害してHAの開裂を阻害し，インフルエンザウイルスの増殖を抑える⁷⁾。この報告以前にもZhirkovらはセリンプロテアーゼ阻害効果を有するε-アミノカプロン酸 (ε-aminocaproic acid, 抗炎症・抗線溶薬) を用いたインフルエンザ感染によるマウス死亡率の減少⁶⁹⁾，およびヒト扁桃上皮細胞におけるア

プロチニンのインフルエンザウイルス増殖抑制作用を報告している¹⁰。アプロチニン、カモスタット、ガベキサート [gabexate (エフオーワイ®)]、ロイペプチン、ナファモスタット [nafamostat (フサン®)] などの阻害薬のインフルエンザウイルス増殖抑制作用も、継代細胞やヒト気道上皮細胞、マウスなど、*in vitro* および *in vivo* 実験で明らかになっている^{7)~10)12)70)71)} (表2)。

我々はヒト気管上皮細胞を用いて2009年流行のA/H1N1 新型インフルエンザウイルスおよび季節性インフルエンザウイルス (A/H3N2) を感染させ、カモスタット (慢性膵炎などに臨床で使用されている) のウイルス増殖抑制効果を認めている¹²⁾ (表2, 3, 図3)。上皮細胞にカモスタットを添加した実験では、カモスタット内服時における血中濃度レベルにおいてもカモスタットのウイルス増殖抑制効果は認められる¹²⁾。このように、ヒト気道上皮細胞において、種々のセリンプロテアーゼ阻害

薬がインフルエンザウイルスの増殖を抑制する (セリンプロテアーゼ阻害薬はインフルエンザウイルス感染症の治療薬としては研究段階にあるため、臨床では使用されない)。

カモスタット、アプロチニン、ガベキサート、シベレスタット [sivelestat (エラスポール®)] のインフルエンザウイルス増殖に対する *in vitro* 実験における抑制効果を比較すると、カモスタットが最も強く、続いてアプロチニン、ガベキサート、シベレスタットの順であった¹²⁾ (表3)。Hosoya らが MDCK 細胞を使用して実施した報告でも、同様のインフルエンザウイルスの増殖抑制効果の力価の違いを認めている⁸⁾。また、ロイペプチンやペプスタチン (pepstatin) のウイルス抑制効果はアプロチニンに比べて弱い⁸⁾。このように、これまで調べられた阻害薬のなかでは、カモスタットやナファモスタットは強いインフルエンザウイルス増殖抑制効果を有する⁸⁾¹²⁾ (表3)。しかし、ヒト気道上皮細胞におけるナファモスタットのインフルエンザウイルス増殖抑制効果はまだ調べられていない。

一方で、表3に示したように、プロテアーゼ阻害薬の種類によるウイルス増殖抑制効果の違いを生じているが、その理由は今のところ不明である。しかし、阻害薬の間で活性が抑制されるセリンプロテアーゼの種類に違いがあることが報告されている。たとえば、シベレスタットは好中球エラスターゼを抑制するが、トリプシンなどのプロテアーゼの活性は抑制しない⁷²⁾。逆に、ガベキサートは好中球エラスターゼやTMPRSS2 活性を抑制しないが⁷³⁾、トリプシンやプラスミンなどの活性を抑制する⁷⁴⁾。このように、インフルエンザウイルス増殖抑制作用の弱い阻害薬は、ウイルス活性化に関係するセリンプロテアーゼのうち、限定された種類のプロテアーゼに対して抑制作用を有する。これに対してカモスタットやアプロチニンは、トリプシンやTMPRSS2, TMPRSS11D など、インフルエンザウイルスの活性化をもたらす種々

表2 セリンプロテアーゼ阻害薬のインフルエンザウイルス増殖抑制作用*

薬剤	細胞等	文献	発表年
アプロチニン (aprotinin)	トリ胎児	70)	1985
	MDCK 細胞	8)	1992
	ヒトアデノイド上皮細胞	10)	2002
	ヒト気管上皮細胞	12)	2015
カモスタット (camostat)	MDCK 細胞	8)	1992
	マウス気道, MDCK 細胞	9)	1996
	ヒト気管上皮細胞	12)	2015
ガベキサート (gabexate)	MDCK 細胞	8)	1992
	ヒト気管上皮細胞	12)	2015
ロイペプチン (leupeptin)	マウス肺	71)	1987
	MDCK 細胞	8)	1992
ナファモスタット (nafamostat)	ヒト扁桃上皮細胞	10)	2002
	MDCK 細胞	8)	1992

*これまで報告されたセリンプロテアーゼ阻害薬のインフルエンザウイルス増殖抑制作用をまとめている。MDCK : Madin-Darby canine kidney.

表3 セリンプロテアーゼ阻害薬のインフルエンザウイルス抑制効果および炎症性サイトカイン放出抑制効果の比較*

	アプロチニン	カモスタット	ガベキサート	シベレスタット
ウイルス放出	++	+++	+	NS
ウイルス RNA 複製	++	+++	+	+
IL-6	+	++	NS	NS
TNF-α	+	++	NS	NS

*ヒト気管上皮細胞に2009年流行のA/H1N1 新型インフルエンザを感染させて5日後の培養液ウイルス価および細胞内ウイルスRNA量、培養液IL-6およびTNF-α放出量を比較した。細胞にはアプロチニン (1,000 kIU/ml)、カモスタット (10 μg/ml)、ガベキサート (10 μg/ml)、シベレスタット (10 μg/ml) を作用させて比較した。ウイルス感染時のみに比較した有意差: ++ : p<0.05, +++ : p<0.01, ++++ : p<0.001, NS : 有意差なし。(文献12)より引用)

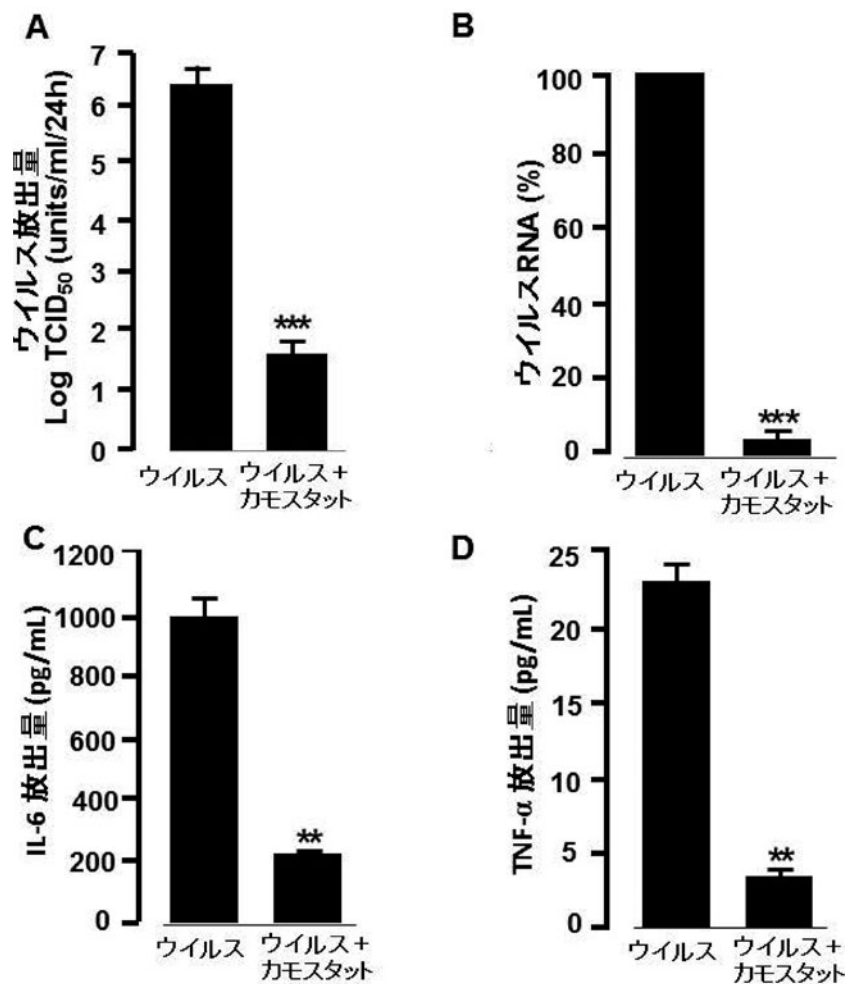


図3 セリンプロテアーゼ阻害薬のインフルエンザウイルス増殖抑制および炎症性サイトカイン放出抑制作用. ヒト培養気管上皮細胞における2009年流行のA/H1N1新型インフルエンザウイルスの放出(A)およびRNA複製(B), IL-6およびTNF- α の放出(C, D)がカモスタットで抑制される. 数値は平均値 \pm 標準誤差(n=5)で示している. ウイルス感染時のみに比較した有意差: **p<0.01, ***p<0.001. (文献12より引用)

のセリンプロテアーゼに対して阻害作用を有する^{75)~77)}. このように、活性が抑制されるプロテアーゼの種類の違いが、阻害薬によるインフルエンザウイルス増殖効果の違いを生じていると考えられる.

セリンプロテアーゼ阻害薬の インフルエンザ感染症治療における位置づけ

現在のインフルエンザ感染症治療において、タミフル耐性ウイルスであっても臨床的にはノイラミニダーゼ阻害薬の有用性は保たれている. たとえば、タミフル耐性ウイルスに感染した場合でも、ザナミビル[zanamivir(リレンザ[®])]などのノイラミニダーゼ阻害薬で治療を受けた小児や成人では発熱期間が短縮される^{78)~80)}. したがって、タミフル耐性ウイルスに感染した場合もノイラ

ミニダーゼ阻害薬の使用が基本となると考える. また、重症例ではサイトカイン過剰によるウイルス性肺炎(びまん性肺胞障害)は少なく、むしろ併発する細菌性肺炎が重要であると指摘されている⁸¹⁾. したがって、タミフル耐性ウイルスなどのインフルエンザウイルスに感染し、ノイラミニダーゼ阻害薬で治療しても重症化した症例においては、代替薬としてセリンプロテアーゼ阻害薬を使用する意味が生じると考えられる.

2009年流行の新型インフルエンザウイルスに感染した症例のなかには、多量の喀痰のために無気肺や喘息発作、呼吸不全を発症した小児の症例⁸²⁾、気管支喘息やCOPDの基礎疾患を有する患者の重症例⁸³⁾、あるいは播種性血管内症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)や多臓器不全の合併例のあることが報告さ

れている⁸⁴⁾。他方で、セリンプロテアーゼ阻害薬の生理活性のなかには気道のムチン分泌を抑える作用もあると報告されている⁴⁶⁾。また、ナファモスタット (フサン[®]) は DIC の患者に使用されている⁸⁵⁾。したがって、気管支喘息や COPD で喀痰が多い症例、あるいは DIC に陥った症例では、ノイラミニダーゼ阻害薬に比べて、セリンプロテアーゼ阻害薬の有効性が増す可能性があると考えられる。

セリンプロテアーゼ阻害薬の炎症性サイトカイン放出抑制作用

IL-6 や TNF- α は血管内皮傷害や気道上皮傷害などを介して³⁰⁾³⁶⁾ インフルエンザウイルス感染患者の症状や重症度に関係する³⁵⁾⁸⁶⁾。セリンプロテアーゼ阻害薬に関するこれまでの報告では、カモスタットやガベキサートはリポ多糖体刺激に伴ってマクロファージから放出される TNF- α を減少させ⁸⁷⁾、インフルエンザウイルスを感染させたマウスで、IL-6 減少を介して肺炎の発症を抑制する⁸⁸⁾。アプロチニンヒト臍帯静脈内皮細胞における細胞接着分子の発現や心筋虚血後に増加する心筋の IL-6 発現を抑制する⁸⁹⁾⁹⁰⁾。我々がヒト気管上皮細胞にインフルエンザウイルスを感染させた場合に、カモスタットは IL-6 や TNF- α を減少させる¹²⁾ (図 3)。このように、セリンプロテアーゼ阻害薬はインフルエンザウイルスの増殖抑制作用のみならず、ウイルス感染に伴う炎症性物質の放出も減少させる。

これまで調べられた阻害薬のなかでは、カモスタットは強い炎症性サイトカイン放出抑制効果を有する¹²⁾ (表 3)。しかし、ヒト気道上皮細胞におけるナファモスタットのサイトカイン放出抑制効果については調べられていない。

結 語

ヒト気道上皮細胞は現時点において少なくとも 3 種類のセリンプロテアーゼ (TMPRSS2, TMPRSS4, TMPRSS11D) を合成することが報告されている。セリンプロテアーゼは、インフルエンザウイルスの HA を開裂・活性化し、ウイルスの増殖と放出および炎症性サイトカインの合成と放出に関与する。また、セリンプロテアーゼ阻害薬はウイルスの増殖・放出と炎症性サイトカインの放出を減少する効果を有する。カモスタットは臨床での使用時の血中濃度でも、*in vitro* 実験においてウイルス増殖抑制作用が認められ、ナファモスタットは動物の継代細胞の結果ではあるが、カモスタットと同等以上のインフルエンザウイルス増殖抑制効果が報告されている。このように、タミフル耐性ウイルスの発生や免疫抑制状態の患者の重症化が懸念されるなかで、セリンプロテ

アーゼ阻害薬はこれまでの抗インフルエンザ薬と異なる作用機序を有し、新規の抗インフルエンザ薬の候補として期待される。臨床応用が可能になるためには、動物実験におけるウイルス増殖抑制効果や安全性の確認などが最初に必要となる。

謝辞：本研究は文部科学省科学研究費補助金 (課題番号 24659398 および 25293189)、および小野薬品工業株式会社の支援を受けて実施された。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：山谷 陸雄；寄付講座 [杏林製薬, 大正富山医薬品, アボットジャパン (現：マイラン EPD), アストラゼネカ, 帝人ファーマ, 富山化学工業, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 大塚製薬]。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Homma M. Trypsin action on the growth of Sendai virus in tissue culture cells. I. Restoration of the infectivity for L cells by direct action of trypsin on L cell-borne Sendai virus. *J Virol* 1971; 8: 619-29.
- 2) Ohuchi M, et al. Trypsin action on the growth of Sendai virus in tissue culture cells. IV. Evidence for activation of sendai virus by cleavage of a glycoprotein. *J Virol* 1976; 18: 1147-50.
- 3) Nagai Y. Protease-dependent virus tropism and pathogenicity. *Trends Microbiol* 1993; 1: 81-7.
- 4) Klenk HD, et al. Host cell protease controlling virus pathogenicity. *Trends Microbiol* 1994; 2: 39-43.
- 5) Klenk HD, et al. Activation of influenza A viruses by trypsin treatment. *Virology* 1975; 68: 426-39.
- 6) Böttcher E, et al. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol* 2006; 80: 9896-8.
- 7) Zhirnov OP, et al. Aprotinin and similar protease inhibitors as drugs against influenza. *Antiviral Res* 2011; 92: 27-36.
- 8) Hosoya M, et al. Effects of protease inhibitors on replication of various myxoviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1432-6.
- 9) Lee MG, et al. Evaluation of anti-influenza effects of camostat in mice infected with non-adapted human influenza viruses. *Archiv Virol* 1996; 141: 1979-89.
- 10) Zhirnov OP, et al. Cleavage of influenza A virus hemagglutinin in human respiratory epithelium is cell-associated and sensitive to exogenous antiproteases. *J Virol* 2002; 76: 8682-9.
- 11) Yamaya M, et al. Differentiated structure and function of cultures from human tracheal epithelium.

- Am J Physiol 1992; 262: L713-24.
- 12) Yamaya M, et al. The serine protease inhibitor camostat inhibits influenza virus replication and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 33: 66-74.
 - 13) Hayden FG, et al. Viral infections. In: Murray J, et al, ed. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1988; 748-802.
 - 14) Johnston SL, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310: 1225-9.
 - 15) Nichol KL, et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-84.
 - 16) Beigel J, et al. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Res* 2008; 78: 91-102.
 - 17) Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1016-24.
 - 18) Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 959-63.
 - 19) Perez-Padilla R, et al. INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-9.
 - 20) Saitoh M, et al. An accumulation of air and a retroperitoneal abscess during type B influenza virus infection in an elderly adult. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15: 668-9.
 - 21) Gooskens J, et al. Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir-resistant influenza A (H₂N₁) virus. *JAMA* 2009; 301: 1042-6.
 - 22) Yamaya M, et al. The effects of neuraminidase inhibitors on the release of oseltamivir-sensitive and oseltamivir-resistant influenza viruses from primary cultures of human tracheal epithelium. *J Med Virol* 2015; 87: 25-34.
 - 23) Shobugawa Y, et al. Clinical effectiveness of neuraminidase inhibitors—oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir—for treatment of influenza A (H3N2) and A (H1N1) pdm09 infection: an observational study in the 2010-2011 influenza season in Japan. *J Infect Chemother* 2012; 18: 858-64.
 - 24) Kohno S, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2803-12.
 - 25) Cheung CY, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the usual severity of human disease. *Lancet* 2002; 360: 1831-7.
 - 26) de Jong MD, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006; 12: 1203-7.
 - 27) Lipatov AS, et al. Pathogenesis of Hong Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice: the role of cytokines and B- and T-cell responses. *J Gen Virol* 2005; 86: 1121-30.
 - 28) Mauad T, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 72-9.
 - 29) Ruwanpura SM, et al. Interleukin-6 promotes pulmonary emphysema associated with apoptosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 45: 720-30.
 - 30) Wang S, et al. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J Infect Dis* 2010; 202: 991-1001.
 - 31) Nicholson KG, et al. Respiratory viruses and exacerbation of asthma in adults. *Br Med J* 1993; 307: 982-6.
 - 32) Rohde G, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37-42.
 - 33) Yasuda H, et al. Inflammatory and bronchospastic factors in asthma exacerbations caused by upper respiratory tract infections. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207: 109-18.
 - 34) Gao R, et al. Cytokine and chemokine profiles in lung tissues from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1): role of the host immune response in pathogenesis. *Am J Pathol* 2013; 183: 1258-68.
 - 35) Paquette SG, et al. Interleukin-6 is a potential biomarker for severe pandemic H1N1 influenza A infection. *PLoS One* 2012; 7: e38214.
 - 36) Yamaya M, et al. Magnitude of influenza virus replication and cell damage is associated with interleukin-6 production in primary cultures of human tracheal epithelium. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 202: 16-23.
 - 37) Ohler A, et al. Morpholino knockdown of the ubiq-

- uitously expressed transmembrane serine protease TMPRSS4s in zebrafish embryos exhibits severe defects in organogenesis and cell adhesion. *Biol Chem* 2011; 392: 653-64.
- 38) Bugge TH, et al. Type II transmembrane serine proteases. *J Biol Chem* 2009; 284: 23177-81.
 - 39) Böttcher-Friebertshäuser E, et al. Activation of influenza viruses by proteases from host cells and bacteria in the human airway epithelium. *Pathog Dis* 2013; 69: 87-100.
 - 40) Szabo R, et al. Type II transmembrane serine proteases in development and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 1297-316.
 - 41) Donaldson SH, et al. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J Biol Chem* 2002; 277: 8338-45.
 - 42) Jung H, et al. TMPRSS4 promotes invasion, migration and metastasis of human tumor cells by facilitating an epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene* 2008; 27: 2635-47.
 - 43) Matsuyama S, et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010; 84: 12658-64.
 - 44) Tomlins SA, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009; 56: 275-86.
 - 45) Ohler A, et al. TMPRSS4 is a type II transmembrane serine protease involved in cancer and viral infections. *Biol Chem* 2012; 393: 907-14.
 - 46) Chokki M, et al. Human airway trypsin-like protease increases mucin gene expression in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30: 470-8.
 - 47) Yoshinaga S, et al. Fibrinolytic activity of a novel trypsin-like enzyme found in human airway. *J Med Invest* 1998; 45: 77-86.
 - 48) Lin B, et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res* 1999; 59: 4180-4.
 - 49) Bertram S, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 facilitate trypsin-independent spread of influenza virus in Caco-2 cells. *J Virol* 2010; 84: 10016-25.
 - 50) Peitsch C, et al. Activation of influenza A viruses by host proteases from swine airway epithelium. *J Virol* 2014; 88: 282-91.
 - 51) Yasuoka S, et al. Purification, characterization, and localization of a novel trypsin-like protease found in the human airway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 300-8.
 - 52) Yamaoka K, et al. Cloning and characterization of the cDNA for human airway trypsin-like protease. *J Biol Chem* 1998; 273: 11895-901.
 - 53) Kido H, et al. Isolation and characterization of a novel trypsin-like protease found in rat bronchiolar epithelial Clara cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 13573-9.
 - 54) Palese P, et al. Orthomyxoviridae. In: Knipe DM, et al, ed. *Fields' Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2006; 1647-89.
 - 55) Rogers GN, et al. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: Differences in receptor specificity of the H₃ hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 1983; 127: 361-73.
 - 56) Couceiro JN, et al. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium: the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. *Virus Res* 1993; 29: 155-65.
 - 57) Shinya K, et al. Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440: 435-6.
 - 58) Yamaya M, et al. Clarithromycin inhibits type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 81-90.
 - 59) Yamaya M, et al. Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 2010; 299: L160-8.
 - 60) Matrosovich MN, et al. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4620-4.
 - 61) Sieczkarski SB, et al. The role of protein kinase C β II in influenza virus entry via late endosomes. *J Virol* 2003; 77: 460-9.
 - 62) White J, et al. Membrane fusion proteins of enveloped animal viruses. *Q Rev Biophys* 1983; 16: 151-95.
 - 63) Chaipan C, et al. Proteolytic activation of the 1918 influenza virus hemagglutinin. *J Virol* 2009; 83: 3200-11.
 - 64) Chen J, et al. Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. *Cell* 1998; 95: 409-17.
 - 65) Böttcher-Friebertshäuser E, et al. Cleavage of influenza virus hemagglutinin by airway proteases TMPRSS2 and HAT differs in subcellular localization and susceptibility to protease inhibitors. *J Virol* 2010; 84: 5605-14.

- 66) Zhirnov OP, et al. Intracellular cleavage of human influenza A virus hemagglutinin and its inhibition. *Biochemistry (Mosc)* 2003; 68: 1020-6.
- 67) Tashiro M, et al. Role of staphylococcus protease in the development of influenza pneumonia. *Nature* 1987; 325: 536-7.
- 68) Kido H, et al. Cellular proteinases trigger the infectivity of influenza A and Sendai Viruses. *Mol Cells* 1999; 30: 235-44.
- 69) Zhirnov OP, et al. Protective effect of protease inhibitors in influenza virus infected animals. *Arch Virol* 1982; 73: 263-72.
- 70) Zhirnov OP, et al. Myxovirus replication in chicken embryos can be suppressed by aprotinin due to the blockage of viral glycoprotein cleavage. *J Gen Virol* 1985; 66: 1633-8.
- 71) Tashiro M, et al. Inhibitory effect of a protease inhibitor, leupeptin, on the development of influenza pneumonia, mediated by concomitant bacteria. *J Gen Virol* 1987; 68: 2039-41.
- 72) Kawabata K, et al. ONO-5046, a novel inhibitor of human neutrophil elastase. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 177: 814-20.
- 73) Nakatani K, et al. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 241-7.
- 74) Tamura Y, et al. Synthetic inhibitors of trypsin, plasmin, kallikrein, thrombin, C1r-, and C1 esterase. *Biochim Biophys Acta* 1977; 484: 417-22.
- 75) Coote K, et al. Camostat attenuates airway epithelial sodium channel function in vivo through the inhibition of a channel-activating protease. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 764-74.
- 76) Kawase M, et al. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol* 2012; 86: 6537-45.
- 77) Fritz H, et al. Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Arzneimittelforschung* 1983; 33: 479-94.
- 78) Saito R, et al. Reduced effectiveness of oseltamivir in children infected with oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) viruses with His275Tyr mutation. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 898-904.
- 79) Matsuzaki Y, et al. A two-year survey of the oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus in Yamagata, Japan and the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir. *Virol J* 2010; 7: 53.
- 80) Antón A, et al. Selection and viral load kinetics of an oseltamivir-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus in an immunocompromised patient during treatment with neuraminidase inhibitors. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 3: 214-9.
- 81) Morens DM, et al. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962-70.
- 82) Hasegawa S, et al. Characteristics of atopic children with pandemic H1N1 influenza viral infection: Pandemic H1N1 influenza reveals 'occult' asthma of childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: e119-23.
- 83) Wada K, et al. An epidemiological analysis of severe cases of the influenza A (H1N1) 2009 virus infection in Japan. *Influenza Other Respir Viruses* 2010; 4: 179-86.
- 84) Takeda S, et al. Committee of Crisis Control, the Japanese Society of Respiratory Care Medicine and Committee of Pandemic H1N1 Surveillance, the Japanese Society of Intensive Care Medicine. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth* 2012; 26: 650-7.
- 85) 柴田 昭, 他. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対するFUT-175 (メシル酸ナファモスタット) の臨床効果—多施設後期臨床第二相試験—. *臨と研* 1987; 64: 1887-900.
- 86) Hayden FG, et al. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 1998; 101: 643-9.
- 87) Tumurkhuu G, et al. ONO 3403, a synthetic serine protease inhibitor, inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α and nitric oxide production and protects mice from lethal endotoxic shock. *Innate Immun* 2011; 17: 97-105.
- 88) Kosai K, et al. Gabexate mesilate suppresses influenza pneumonia in mice through inhibition of cytokines. *J Int Med Res* 2008; 36: 322-8.
- 89) Asimakopoulos G, et al. Effect of aprotinin on endothelial cell activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 123-8.
- 90) Buerke M, et al. Effects of aprotinin on gene expression and protein synthesis after ischemia and reperfusion in rats. *Circulation* 2007; 116 (Suppl I): I121-6.

Abstract**Activation of influenza virus by airway epithelial proteases: a potential treatment for influenza**

Mutsuo Yamaya^a, Yukimasa Hatachi^b Yoshitaka Shimotai^c,
Morio Homma^d and Hidekazu Nishimura^d

^aDepartment of Advanced Preventive Medicine for Infectious Disease,
Tohoku University Graduate School of Medicine

^bDivision of Respiratory Medicine and Oncology, Kobe City Medical Center General Hospital

^cDepartment of Infectious Diseases, Yamagata University Faculty of Medicine

^dVirus Research Center, Clinical Research Division, Sendai Medical Center

Proteolytic activation of influenza virus hemagglutinin by type II transmembrane serine proteases, which are expressed in the airway epithelial cells, enhances the release of viral RNA into cytoplasm, resulting in the next steps of viral replication. This replication and the release of inflammatory cytokine are associated with symptoms, including fever, disease severity, and exacerbation of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary diseases. Because serine protease inhibitors reduce influenza viral replication and cytokine release, the inhibitors are potential candidates for anti-influenza virus drugs.