

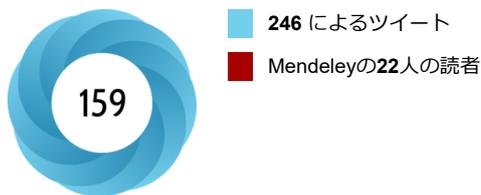
後期COVID-19におけるイベルメクチンの抗炎症活性は、全身性グリシン受容体の活性化を反映している可能性があります



ジェームズJディニコラントニオ¹、ホルヘバローゾ-アランダ²とマークFマッカーティ³
 ジェームズJディニコラントニオ博士への通信; jjdinicol@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2021-001655>

Altmetric.comからの統計



詳細を見る

権限のリクエスト

さまざまな寄生虫感染症の治療に一般的に使用される薬剤であるイベルメクチンは、マウスの致死量のリポ多糖によって誘発される死亡率を、2~4倍に推定できる経口用量（4 mg / kg）で半減させることが示されています。ヒトの標準的な臨床用量¹（0.2mg / kg）。この現象は、COVID-19のサイトカインストーム期におけるイベルメクチンの臨床的有用性に非常に関連していることが示唆されており、これは多くの臨床研究で報告されています。² 入院中のCOVID-19患者におけるイベルメクチン療法の影響を調べたこれまでの18の臨床研究のメタアナリシスでは、その使用に関連する死亡率が約68%減少することが観察されています。³

イベルメクチンの強力な抗炎症作用の根拠は不明なままです。ただし、イベルメクチンは、肺胞マクロファージや好中球などの多くの種類の免疫細胞や血管内皮によって発現される、グリシン依存性ストリキニーネ阻害性クロライドチャンネルの部分アゴニスト⁴⁻⁷として作用する可能性があることは注目に値します。げっ歯類における高用量の食餌性グリシンの抗炎症作用は、免

疫細胞および内皮細胞に対するそのようなチャネルの活性化に起因しています。グリシン受容体の活性化がこれらの効果を達成するメカニズムは不明なままです。原形質膜の過分極、ならびにエンドソームニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスファトオキシダーゼ活性の阻害が関与している可能性がある。

イベルメクチンの効果との顕著な相同性において、高食餌グリシン（食餌の5%）は、ラットにおける致死量のリポ多糖

（LPS）の死亡率を半減させることが示されています。グリシンの事前投与は、マウスのエアロゾル化LPSの吸入によって誘発される肺損傷も鈍くします。この効果は、3（NLRP3）インフラマソーム活性化を含むNLRファミリーピリンドメインの阻害に関連しています（COVID-19肺炎症および炎症性サイトカインの産生に重要な役割を果たすと考えられています）。

さらに、1 mMイベルメクチンは*in vitro*でクッパー細胞に対するLPSの活性化効果を抑制するのに対し、培地から塩化物を除去すると、この点でのイベルメクチンの影響が完全に排除されることは注目に値します。

それにもかかわらず、イベルメクチンの投与がインビボでグリシン依存性塩化物受容体を活性化することを予測することは完全に簡単ではありません。0.03 μM の濃度では、イベルメクチンはそのような受容体を直接活性化するのではなく、飽和濃度以下のグリシンに対するそれらの応答を増強します。イベルメクチンが0.3 μM に増加すると、これらの受容体はイベルメクチンによって不可逆的に活性化され、グリシンはそれ以上活性化できなくなります。ただし、イベルメクチンは部分アゴニストにすぎないため、イベルメクチンで達成される最大チャネル活性は、飽和濃度のグリシンで見られるものよりも約20%低くなります。

単回標準投与（0.2 mg / kg）後に達成されたイベルメクチンの肺濃度は約0.09 μM と推定されています。ホモメリック α1 グリシン受容体に対するグリシンの親和性は約160 μM であると決定されていますが、ヒトの空腹時血漿グリシン濃度は200 μM に近いです。これらの値は、イベルメクチンの臨床濃度が、中枢神経系とは対照的に、ヒトの全身性グリシン受容体の

活性を実際に高める可能性と一致しているようです。（イベルメクチンは、その相対的な安全性を説明するP糖タンパク質トランスポーターによって脳から大部分が排除されています。）

したがって、COVID-19のサイトカインストーム期におけるイベルメクチンの臨床的有用性は、少なくとも部分的には、白血球およびおそらく血管内皮上のグリシン受容体の活性化の増加によって媒介される抗炎症効果を反映していることが示唆されています。これの明らかな結果は、高用量のグリシンの摂取が、以前に示唆されたように、COVID-19において幾分類似した抗炎症保護を提供するかもしれないということです。

しかし、イベルメクチンがCOVID-19の一次予防に重要な有用性を持っている可能性があるという証拠の蓄積に照らして、*in vitro*研究で示唆されているように、SARS-CoV-2に関しても抗ウイルス効果を発揮する可能性があります。グリシン受容体アゴニスト作用は、この効果を行うには何を持っている可能性があるかどうかは明らかではありません。

参考文献

- 張 X、歌 Y、Ci X、*et al.* イベルメクチンは、LPSが誘発する炎症性サイトカインの産生を阻害し、LPSが誘発するマウスの生存率を改善します。 *Inflamm Res* 2008 ; **57** : 524 - 9. doi : 10.1007 / s00011-008-8007-8 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109745](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109745) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
- DiNicolantonio JJ、パローゾ J、マッカーティ M。イベルメクチンは、後期COVID-19の臨床的に有用な抗炎症剤である可能性があります。 *オープンハート* 2020 ; **7** : e001350. doi : 10.1136 / openhrt-2020-001350 [無料の全文](#)

[Google Scholar](#)

3. [📄](#) Covid分析。イベルメクチンはCOVID-19に効果的です：44件の研究のリアルタイムメタアナリシス、2021年。
[Google Scholar](#)
4. [📄](#) シャン Q、ハドリル JL、リンチ JW、イベルメクチン LJW。グリシン受容体クロライドチャンネルの型破りなアゴニストであるイベルメクチン。 *J Biol Chem* 2001 ; **276** : 12556 - 64個の。 doi : 10.1074 / jbc.M011264200 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11278873](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11278873) [要約/無料全文](#) [Google Scholar](#)
5. [📄](#) Lynagh T、Webb TI、ディクソン CL、ら。グリシン受容体クロライドチャンネルでのイベルメクチン感受性の分子決定因子。 *J Biol Chem* 2011 ; **286** : 43913 - 24。 doi : 10.1074 / jbc.M111.262634 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033924](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033924) [要約/無料全文](#) [Google Scholar](#)
6. [📄](#) ワン・チャン、リンチ JW。グリシン受容体リガンド結合ドメインにおけるグリシンおよびイベルメクチンを介したコンフォメーション変化の比較。 *Int J Biochem Cell Biol* 2012 ; **44** : 335 - 40。 doi : 10.1016 / j.biocel.2011.11.005 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094187](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094187) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
7. [📄](#) ウィーラー MD、イケジエマ K、榎本 N、ら。グリシン：新しい抗炎症免疫栄養素。 *Cell Mol Life Sci* 1999 ; **56** : 843 - 56。 doi : 10.1007 / s000180050030 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11212343](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11212343) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
8. [📄](#) 活き締め K、Qu W、Stachlewitz RF、他。クッパー細胞には、グリシン依存性クロライドチャンネルが含まれています。 *Am J Physiol* 1997 ; **272** : G1581 - 6。 doi : 10.1152 / ajpgi.1997.272.6.G1581 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227496](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227496) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
9. [📄](#) Li X、ブラッドフォード BU、Wheeler MD、 *etal.*。食餌性グリシンは、ラットにおけるペプチドグリカン多糖類誘発反応性関節炎を予防します：グリシン依存性クロライドチャンネルの役割。 *感染免疫* 2001 ; **69** : 5883 - 91。 doi : 10.1128 / IAI.69.9.5883-5891.2001 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500467](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500467) [要約/無料全文](#) [Google Scholar](#)
10. [📄](#) Froh M、サーマン RG、ウィーラー MD。マクロファージおよび白血球におけるグリシン依存性クロライドチャンネルの分子的証拠。 *J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002 ; **283** : G856 - 63。 doi : 10.1152 / ajpgi.00503.2001 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12223345](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12223345) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
11. [📄](#) ウィーラー MD、ローズ ML、Yamashima S、ら。食事のグリシンは、急性エンドトキシン後の肺の炎症細胞の流入を鈍らせます。 *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000 ; **279** : L390 - 8。 doi : 10.1152 / ajplung.2000.279.2.L390 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926563](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926563) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
12. [📄](#) ウィーラー M、Stachlewitz RF、山科 S、ら。好中球のグリシン依存性クロライドチャンネルは、カルシウム流入とスーパーオキシド産生を減衰させます。 *Faseb J* 2000 ; **14** : 476 - 84。 doi : 10.1096 / fasebj.14.3.476 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10698962](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10698962) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
13. [📄](#) ウィーラー MD、サーマン RG。肺胞マクロファージからのスーパーオキシドとTNF- α の産生は、グリシンによって鈍化されます。 *Am J Physiol* 1999 ; **277** : L952 - 9。 doi : 10.1152 / ajplung.1999.277.5.L952 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10564180](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10564180) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
14. [📄](#) 山科 S、紺野 A、Wheeler MD、 *etal.*。内皮細胞には、グリシン依存性クロライドチャンネルが含まれています。 *Nutr Cancer* 2001 ; **40** : 197 - 204。 doi : 10.1207 / S15327914NC402_17 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11962256](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11962256) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
15. [📄](#) マッカーティ MF、イロキアサンガ S、Lujan LML、 *et al.*。活性化されたグリシン受容体は、エンドソームからのCIC-3を介した塩化物の流出に対抗することにより、エンドソームNADPHオキシダーゼ活性を低下させる可能性があります。 *Med Hypotheses* 2019 ; **123** : 125 - 9。 doi : 10.1016 / j.mehy.2019.01.012 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30696582](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30696582) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
16. [📄](#) 活き締め K、飯室 Y、Forman DT、 *et al.*。グリシンを含む食餌は、ラットのエンドトキシンショックの生存率を改善します。 *Am J Physiol* 1996 ; **271** : G97 - 103。 doi : 10.1152 / ajpgi.1996.271.1.G97 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792256](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792256)

v/pubmed/8760112 [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)

17. [📄](#) ロドリゲス TS、デサ KSG、石本 AY、ら。インフラマソームはSARS-CoV-2感染に反応して活性化され、患者のCOVID-19重症度に関連しています。 *J Exp Med* 2021 ; **218**. doi : doi : 10.1084 /jem.20201707. [印刷前のEpub : 2021年3月1日]. pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33231615](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33231615) [Google Scholar](#)
18. [📄](#) 張 Y、Ma X、江 D、ら。グリシンは、NLRP3インフラマソームとNRF2シグナル伝達を調節することにより、リポ多糖によって誘発される急性肺損傷を軽減します。 *栄養素* 2020 ; **12**. doi : doi : 10.3390 / nu12030611. [印刷前のEpub : 2020年2月26日]. pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32110933](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32110933) [Google Scholar](#)
19. [📄](#) ヴィクトロフ AV。 [イベルメクチンは、リポ多糖毒素によって誘発されるクッパー細胞の活性化を阻害します]。 *Antibiot Khimioter* 2003 ; **48** : 3 - 6. pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13677129](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13677129) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
20. [📄](#) シュミス VD、周 JJ、ローマー LRL。イベルメクチンの承認された用量だけでは、COVID-19の治療に理想的な用量ではありません。 *Clin Pharmacol Ther* 2020 ; **108** : 762 - 5. doi : 10.1002 / cpt.1889 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32378737](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32378737) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
21. [📄](#) リンチ JW。グリシン受容体クロライドチャンネルの分子構造と機能。 *Physiol Rev* 2004 ; **84** : 1051 - 95. doi : 10.1152 / physrev.00042.2003 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383648](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383648) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
22. [📄](#) 丁 Y、Svingen GFT、Pedersen ER、 *et al*。安定狭心症が疑われる患者における血漿グリシンと急性心筋梗塞のリスク。 *J Am Heart Assoc* 2015 ; **5**. doi : 10.1161 / JAHA.115.002621. [印刷前のEpub : 2015年12月31日]. pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26722126](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26722126) [Google Scholar](#)
23. [📄](#) ディディエ AD、Loor F。強力なP糖タンパク質阻害剤に曝露されたマウスにおけるイベルメクチンおよびシクロスポリンAの生物学的耐性の低下。 *Int J Cancer* 1995 ; **63** : 263 - 7. doi : 10.1002 / ijc.2910630220 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591215](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591215) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
24. [📄](#) Mealey KL、Bentjen SA、ゲイ JM、ら。コリーのイベルメクチン感受性は、MDR1遺伝子の欠失変異と関連しています。 *薬理遺伝学* 2001 ; **11** : 727 - 33. doi : 10.1097 / 00008571-200111000-00012 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11692082](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11692082) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
25. [📄](#) ボードウ E、レスパイン A、Durrieu G、 *et al*。深刻なイベルメクチン毒性とヒトABCB1ナンセンス変異。 *N Engl J Med* 2020 ; **383** : 787型機- 9. doi : 10.1056 / NEJMc1917344 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32813957](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32813957) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
26. [📄](#) DiNicolantonio JJ、マッカーティ M。COVID-19の血栓性合併症は、エンドソームNADPHオキシダーゼの活性化を条件とする内皮組織因子発現のアップレギュレーションを反映している可能性があります。 *オープンハート* 2020 ; **7** : e001337. doi : 10.1136 / openhrt-2020-001337 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32532805](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32532805) [要約/無料全文](#) [Google Scholar](#)
27. [📄](#) Li C-Y。グリシンはCOVID-19関連の組織損傷とサイトカインストームを軽減できますか？ *Radiat Res* 2020 ; **194** : 199 - 201. doi : 10.1667 / RADE-20-00146.1 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32942307](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32942307) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
28. [📄](#) Caly L、Druce JD、Catton MG、 *et al*。FDA承認薬のイベルメクチンはin vitroでSARS-CoV-2の複製を阻害します。 *Antiviral Res* 2020 ; **178** : 104787. doi : 10.1016 / j.antiviral.2020.104787 pmid : [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251768](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251768) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

脚注

寄稿者 すべての著者が最終原稿に寄稿しました。

資金提供 著者は、公的、商業的、または非営利セクターの資金提供機関から、この研究に対する特定の助成金を宣言していません。

競合する利益 JJDは、ダイエット製品の高度な成分に関する科学問題の責任者です。MMは栄養補助食品会社を所有しています。

来歴とピアレビュー 委託されていません。外部でピアレビューされました。