Glycative Stress Research

Online edition : ISSN 2188-3610
Print edition : ISSN 2188-3602
Received : July 29, 2020
Accepted : August 27, 2020
Published online : September 30, 2020
doi:10.24659/gsr.7.3_232

Original article

Why are people with glycative stress so susceptible to COVID-19 infection?

Kyle Haasbroek, Masayuki Yagi, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center/Glycative Stress Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2020; 7 (3): 232-239
(c) Society for Glycative Stress Research

（原著論文：日本語翻訳版）

なぜ糖化ストレスがあるとCOVID-19にかかりやすいのか？

Haasbroek Kyle、八木雅之、米井嘉一

同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

抄録

糖尿病患者では、SARS-CoV-2に対する感受性の増大、肺炎罹患率の増加、臨床転帰の悪化がみられる。糖尿病は糖化ストレスの強い代表的疾患である。本論文では、糖尿病患者における治療予後の違いを説明するため、糖化ストレスとCOVID-19感染の相互作用について文献的考察を試みた。

糖化ストレスは免疫機能を直接的抑制し、身体の感染症に対処する能力を低下させる。皮膚では糖化ストレスによって病原性細菌コロニーの増加が惹起され、特に黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）が優勢となり、COVID-19感染時の負の転帰につながる。皮膚に存在する黄色ブドウ球菌は、皮膚のバリア機能を弱め、皮膚を介した感染症のリスクを高める可能性がある。さらに、ウイルスが細胞内に侵入するために必要な蛋白分解活性は、黄色ブドウ球菌に曝露された組織だけでなく、細菌自身が分泌するプロテアーゼによって増強される可能性がある。

結論として、黄色ブドウ球菌への感染は、COVID-19の一次感染時に二次性細菌性肺炎を発症する危険因子であると考えられる。感染や重篤な疾患転帰を回避するためには、糖尿病患者（疑いを含む）は厳格な血糖管理を実施し、食後の高血糖を避け、ウイルス曝露を避けるための対策を講じることが重要である。

連絡先：教授　米井嘉一
同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター／
糖化ストレス研究センター
〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
TEL＆FAX：0774-65-6394　e-mail：yyonei@mail.doshisha.ac.jp
共著者：Haasbroek Kyle, cygd2001@mail4.doshisha.ac.jp;
八木雅之　myagi@mail.doshisha.ac.jp

Glycative Stress Research 2020; 7(3): 232-239
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

KEY WORDS： SARS-CoV-2、糖尿病、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、バイオフィルム、肺炎、糖化ストレス、糖化最終生成物（advanced glycaton endproducts: AGEs）

はじめに

糖化ストレスが強い代表的な疾病である糖尿病を有する人は、新型コロナウイルス（COVID-19）肺炎を発症しやすく、肺炎が重症化しやすいと言われている[1-4]。まだまだ解明されていない課題ではあるが、我々はこの問題についての文献的考察を行った。

糖尿病患者の死因について大規模な調査（45,000例）が愛知医科大学で実施された。その結果、死因として悪性腫瘍が38％、次いで肺炎などの感染症が17％であった[5]。糖尿病患者は非糖尿病患者と比べて約1.8倍肺炎にかかりやすくなることが報告されており、日本では糖尿病の合併症としての感染症は肺炎（呼吸器感染症）が約40％、尿路感染症が約25％、皮膚・軟部組織感染症が約20％を占めている。

またひとくくりに糖尿病言っても、症例にはさまざまな要因が絡んでくる。きちんと治療を受けていて血糖管理が良好な人、治療を受けているが血糖管理が不十分な人、高血糖を放置している人では状況が大きく異なる。当然ながら重度の高血糖を有する患者は肺炎リスクが高く、死亡率も高い[6]。したがって、糖尿病患者は厳格な血糖管理を行い、食後高血糖を回避し、感染症にならないように慎重かつ自発的に予防する必要がある。

免疫機能の低下

糖尿病の人はなぜ感染症にかかりやすいのだろうか。人間は体内に侵入しようとするウイルスや細菌から常に攻撃を受けているため、感染症に対する高度な防御機構が備わっている。しかし、糖尿病はこの感染に対する防御機構を減弱させる。

身体における最も重要な防御機構は免疫機能であり、様々な種類の免疫細胞が協力しながら、細菌やウイルス、癌細胞といった外敵と戦っている。しかし、糖尿病のような糖化ストレスが強い状態になると、個々の免疫細胞が影響を受けるため免疫機能が低下する。

糖化ストレスによって免疫細胞の機能が低下する機序には主に2つの経路がある（***Fig.1***）。第一はミトコンドリアの機能低下、第二は糖化ストレスにより生じるAGEs（糖化最終生成物）が細胞内に取り込まれて異物処理の負担が増大

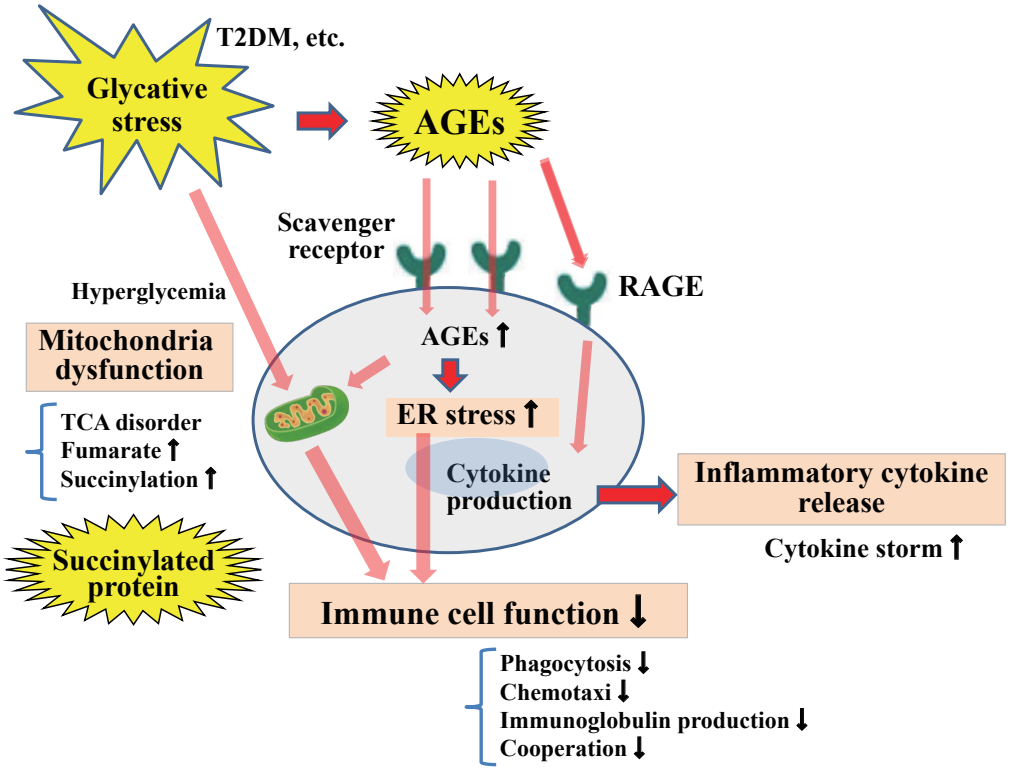

Fig.1. **Glycative stress and the function of immune cells.**

AGEs, advanced glycation endproducts; RAGE, receptor for AGEs; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TCA, tricarboxylic acid; ER, endoplasmic reticulum.

し、ERストレスを引き起こす経路である。これによって細胞機能が著明に低下する。

第一のメカニズム：高血糖やAGEsはミトコンドリアの機能障害を引き起こす。ミトコンドリアにはTCAサイクルと呼ばれるエネルギー生産経路があり、TCAサイクルの障害によりエネルギー生産が低下し、細胞機能が低下する。この状態ではフマル酸が増加し、蛋白質と反応してサクシニル化蛋白（2SC蛋白）が生成される[7)]。重要な酵素蛋白が2SC修飾により変性すると、その酵素の機能が損なわれ、関連する機能が低下する。

第二のメカニズム：AGEsは細胞表面のスカベンジャー受容体を介して細胞内に取り込まれる[8,9)]。スカベンジャーとは掃除人を意味し、異物（この場合はAGEs）を処理するための受容体である。細胞内にAGEsが増加すると、異物処理機能に対する負担が増え、細胞の機能が低下する[10)]。この状態をERストレスという。ERは小胞体という細胞内の小器官で、ここで蛋白質の処理や合成が行われる。

糖化ストレスによって免疫細胞の機能に障害が生じる。免疫細胞を構成する白血球には、好中球、マクロファージ（単球が進化した細胞）、リンパ球、ナチュラルキラー（NK）細胞などがあるが、AGEsはこれらの細胞の正常な機能を様々な様式で阻害する。

貪食機能の低下

ウイルスや細菌が体内に入ると、好中球やマクロファージがそれらを細胞内に取り込み、分解する。この機能が貪食（ファゴサイトーシス）である。この機能が低下すると、食細胞が病原体を殺す力が弱くなる。糖尿病患者では貪食活性が著しく低下しており、　さらにAGEsにはマクロファージのフ貪食能を直接抑制する作用がある[11)]。また、マクロファージへのAGEsの取り込みがアポトーシスを引き起こすため、糖化ストレスが大きい状態は生存可能なマクロファージの数を減少させることも示されている[12)]。

好中球の走化性低下

走化性とは、好中球が炎症部位に向かって移動する機能である。好中球は、病原体の侵入や炎症部位に最初に集まり、感染時の初期反応に重要な役割を果たす。しかし糖尿病ドナー血清に曝露された好中球は、化学シグナルに反応して遊走性する機能が低下する[13)]。また、AGEsによるRAGE（Receptor for AGEs：AGEs受容体）の活性化はコラーゲンとの結合性を増加させるため、細胞外マトリックスにおける好中球走化性を低下させる[14)]。好中球の遊走速度が低下すると、免疫応答が遅延する。

抗体産生能の低下

抗体はBリンパ球で産生される免疫グロブリンと呼ばれる蛋白質のことである。抗体は細菌やウイルスと結合して外敵を倒す働きを担う。他には好中球やNK細胞がフリーラジカルやサイトカイン（腫瘍壊死因子-α［TNF-α］など）を産生することで殺菌作用や殺ウイルス作用を発揮する。しかし糖化ストレスが強いとこれらの物質の産生・分泌が低下するため、これらの病原体に対する殺傷力が減弱する[15-18)]。

免疫細胞間の協調作用の低下

免疫細胞は互いに連携してそれぞれの役割を果たしている。細胞は互いにシグナルを出し合うことで、時には殺菌能力を高め、時には炎症を制御している。しかし、糖化ストレスが強いとこのシグナル応答に不具合が生じ、細胞同士の協調性が損なわれる。その結果、ウイルスや細菌に対する防御力や殺菌力が低下し、感染症を起こしやすくなる。

また、AGEsがRAGEに結合すると、炎症を惹起するサイトカインの産生が増加する。炎症性サイトカインは一般にインスリン作用を阻害するため、血糖値の上昇をきたし、血糖管理はさらに悪化する。稀に炎症性サイトカインが過剰に分泌される場合がある。これはサイトカインストームと呼ばれ、新型コロナウイルス肺炎を重症化させる大きな要因となっている[19)]。

皮膚・粘膜の防御機構への影響

COVID-19の感染経路は、主に飛沫感染と接触感染である。飛沫感染の場合は、咳嗽から飛沫を吸い込んで気管支粘膜に付着したり、飛沫が直接的に鼻や目の粘膜に付着することで感染する。接触感染の場合は、患者への接触や病原体のついたドアノブ・食物などを介して手指の皮膚に付着した後、目や鼻腔、口腔内粘膜から感染する。つまりCOVID-19は粘膜から侵入しやすい特徴がある。中でも口腔内粘膜は糖化ストレスの影響を最も受けやすい特徴がある。

血糖が上昇すると、唾液中の糖濃度（唾液糖）が上昇する。そのため糖尿病のある人では、歯周病菌やう歯（虫歯）菌が増殖し口腔内の衛生状態が不良となり、歯周病やう蝕（虫歯）に罹患しやすくなる。これらの病原菌は仲間同士が集まって、バイオフィルムという膜を形成し、その内部で繁殖する。

歯周病菌やう歯菌は、このバイオフィルムにより外敵から身を守るだけでなく、血球の貪食作用や抗体やサイトカインといった免疫学的攻撃から免れることができる。歯垢（プラーク）には無数のバイオフィルムが存在し、多種の病原菌が内在するため、誤嚥性肺炎の原因になる。バイオ

フィルムとCOVID-19との関連性は未解明ではあるが、何らかの関連性が疑われる。従って、口腔内の衛生状態を保つことは新型コロナ肺炎の予防のために重要である。

SARS-CoV-2の感染メカニズム

細胞表面には、COVID-19が効率よく侵入するための分子機構が存在する。ウイルスは、細胞への「入り口」としてACE2（アンジオテンシン変換酵素2）受容体を標的とし、蛋白分解酵素である「TMPRSS2」および「furin」を利用する[20)]。ウイルスのスパイク蛋白は、ACE2に結合した後、細胞膜上の「TMPRSS2」と「furin」が適切な位置で蛋白を切断することで、ウイルスと細胞膜の融合を助長する[21)]。ウイルスが細胞内に侵入し遺伝物質であるRNAが注入されると、細胞は「工場」となり、大量のウイルスを自己複製できるようになる。SARS-CoV-2は、スパイク蛋白に新たに4つのアミノ酸挿入がされており、SARS-CoV-1よりも容易に、そしてより広範にわたり宿主プロテアーゼによってプライミングされることができる[22)]。furinおよびTMPRSS2に加えて、PC1（prohormone processing enzymes-1）、トリプシン、TTSP matriptase、およびカテプシンBおよびLなどの他のプロテアーゼもまたウイルスのスパイク蛋白を活性化する能力が示されている。

ACE2 発現

マウスモデル（心血管ACE2）[23)]やヒト研究（腎ACE2）[24)]によると、長期糖尿病患者ではACE2の発現が低下しており、一見すると逆説的である。しかしACE阻害薬による治療を受けている糖尿病患者は、逆の効果が示されている。つまりACE阻害薬はACE1発現を下方制御する（ダウンレギュレート）が、そのためにACE2上方制御（アップレギュレーション）が惹起される[25-27)]。このような潜在的なリスクがあるにもかかわらず、実際にACE阻害薬を使用例について解析すると、阻害薬を服用している患者ではCOVID-19による死亡率が減少している[28)]。このようにACE2発現、糖尿病そしてCOVID-19のシステムの相互作用は複雑であるため、予測が困難である。

皮膚の防御機構に対する糖化ストレスの影響

COVID-19は健康な皮膚からは感染しない。しかし、糖尿病を患っていると、多くの人が肌荒れや乾燥肌、掻痒感などの症状を自覚するようになる。さらに病状が進むと、白癬（水虫）やカンジダ症などの皮膚感染症にかかる可能性が高くなり、時には皮膚の糜爛（びらん）につながることもある。そのような状況下では、ウイルスが皮膚から侵入することもあり、特に唇や陰部など皮膚の薄い部分から感染しやすいと言われている。そのため今回のCOVID-19のパンデミックに対する過度な手洗いやアルコール除菌剤の使用、個人防護具の長時間使用は、皮膚の損傷や乾燥を増加させるため、皮膚の脆弱性をさらに助長させている[29)]。

我々の研究室では、皮膚常在菌に着目し、老化に伴う変化や糖化ストレスによる影響について研究を実施している。皮膚には主に表皮ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）が存在しており、前者は「美肌菌」とも呼ばれ、若い人に多いが、加齢や糖尿病で減少する潜在的なプロバイオティクスである。一方で高齢者や糖尿病患者では、黄色ブドウ球菌が増加し、バイオフィルムの形成が目立つようになる。我々の研究室では、AGEsがバイオフィルム形成を促進することを確認している（現在出版準備中）。グルコースとケラチンから形成されたAGEsは、ケラチン0.1～1 mg/mLの投与量で黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を対照群と比較して約10倍増加させた。糖尿病患者の皮膚はAGEs含有量が高く、黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成に理想的である。皮膚病変と結合した場合、黄色ブドウ球菌およびそのバイオフィルムが豊富に存在すると、脆弱な皮膚をさらに破壊し創傷治癒を遅らせるだけでなく、さらに皮膚のバリア機能を損傷させ炎症を引き起こす可能性がある。さらに皮膚だけでなく鼻腔も、黄色ブドウ球菌の温床となっている。

皮膚自体にはRNAおよびDNA分解酵素が豊富に存在しているため、これらの酵素はウイルスRNAを分解し、皮膚表面での生存時間を短縮する可能性がある[30, 31)]。細菌のバイオフィルムは、細胞外DNAから部分的に構成されており[32)]、リボヌクレアーゼによって分解される[33-35)]。しかしこれらの酵素は安定したバイオフィルムの環境下では減少するためSARS-CoV-2は素肌での分解から保護され、皮膚表面上でより長く生存することが可能となる。

これらの要因を考慮し、我々は黄色ブドウ球菌を保菌している場合にCOVID-19を悪化させる他の潜在的なメカニズムについて文献調査を実施した。その結果、黄色ブドウ球菌およびそのプロテアーゼの存在が、SARS-CoV-2への感受性を高める潜在的な役割を果たしうることが明らかとなった。黄色ブドウ球菌がCOVID-19に対する感受性を促進する手段としては主に2つの経路があり、第一に宿主のプロテアーゼ活性を調節する方法、第二にウイルスを自身の細菌性プロテアーゼでプライミングする方法がある（***Fig. 2***）。

黄色ブドウ球菌への曝露は、ヒト角化細胞（ケアチノサイト）におけるセリンプロテアーゼ活性の増加を誘発する。ヒト角化細胞におけるトリプシンおよびKLKファミリーのプロテアーゼ発現は *in vitro* で増加することが示され、*in vivo* マウスモデルでも黄色ブドウ球菌に曝露した後の皮膚においてセリンプロテアーゼ活性の増加が示された[36)]。また、アトピー性皮膚炎の皮膚病変における黄色ブドウ球菌に関する別の研究では、病変部をコロニー化した黄色ブドウ球菌株は、基準株と比較して蛋白分解活性が増加していることが示された[37)]。この作用がみられた組織ではより

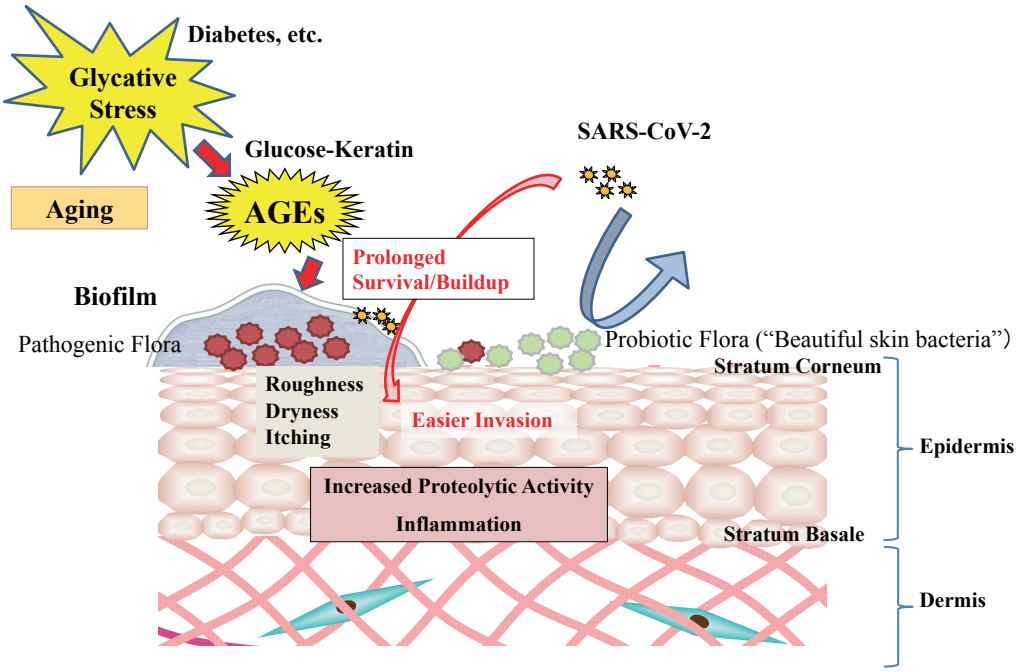

Fig.2. **Glycative stress and the defense mechanism in skin.**
AGEs, advanced glycation endproducts.

多くの宿主プロテアーゼが産生されるため、ウイルスの融合・感染率が増加する可能性がある。鼻粘膜における宿主プロテアーゼ反応に関するデータはあまりみられないが、黄色ブドウ球菌および黄色ブドウ球菌によって分泌されるセリンプロテアーゼが鼻腔内に存在すると、鼻上皮細胞に免疫調節作用が提示され、サイトカイン産生を増加させることにより炎症が起こることが示されている[38)]。

SARS-CoV-2ウイルススパイク蛋白と相互作用する細菌プロテアーゼの能力を検討する研究は未だに数少ないが、黄色ブドウ球菌の栄養代謝や生体防御に対する防御機能は、細菌自身のプロテアーゼ分泌に依存していることが示されている[39)]。黄色ブドウ球菌が分泌するプロテアーゼには2つのシステインプロテアーゼ（スタポパインAとB）、メタロプロテアーゼ（アウロライシン）、セリンプロテアーゼ（V8）、および6つのセリンプロテアーゼ様蛋白（SplA - SplF）が含まれており、これらのなかにSARS-CoV-2と相互作用するヒトプロテアーゼと同じ特異性を有しているものがあると考えられる。さらに黄色ブドウ球菌は好中球プロテアーゼを特異的に阻害する蛋白を分泌するため、侵入してきた病原体を排除するという免疫システムの能力を阻害する働きもある[40)]。

ここでは、COVID-19と皮膚・粘膜に関する最近の知見を紹介する。

COVID-19罹患中の黄色ブドウ球菌への二次感染

黄色ブドウ球菌への感染は、すでに医療現場では潜在的な危険因子となっており、手術部位感染の発生率の増加とも関連がみられている[41, 42)]。黄色ブドウ球菌の存在は、他のウイルス感染症との共感染の危険因子でもあり、黄色ブドウ球菌が産生する病原因子であるリパーゼ1は、インフルエンザAウイルスの複製を増加させることが示されている[43)]。このインフルエンザについても、細菌性肺炎や二次性肺炎につながる二次性肺感染症や細菌性肺炎を引き起こす可能性が示唆されている[44)]。COVID-19では共感染も重大な懸念事項であり、同様の機序によって引き起こされる可能性がある。COVID-19患者へのメタ解析[45)]により、入院患者の7％、ICU患者の14％に細菌の共感染が確認され、死亡リスクが有意に高かったことが示されている。さらに、COVID-19の非生存者の50％が共感染を呈した例[46)]もあり、発熱による体温の上昇は黄色ブドウ球菌のバイオフィルムの溶解を促進することが示されている[44)]。また、黄色ブドウ球菌のバイオフィルムが鼻腔内に存在する場合、高濃度の黄色ブドウ球菌細胞が肺に吸引されるため二次感染を引き起こす可能性があり、COVID-19罹患中に黄色ブドウ球菌の肺への二次感染で死亡した例もまた報告されている[47)]。

COVID-19による皮膚感染症

皮膚科に通院中の患者はより容易にCOVID-19に感染するという、皮膚の脆弱性に関する報告もある[29, 48)]。COVID-19の皮膚への感染は理論的には可能である。ACE2は肺や鼻粘膜で高発現しているが、皮膚を含む全身の多くの組織で発現している[49, 50)]。また、COVID-19の初期症状として皮膚発疹の報告も増えている。モニタリングアプリを用いた調査（n = 336,847）では、PCR検査陽性例では8.8％

の発疹の発生率が報告されている。COVID-19患者を対象とした別の調査（n = 11,546）では、17％の患者が初期症状として発疹を発症、一方で21％の患者はCOVID-19に罹患しても発疹以外の症状を発症しなかったことが明らかになっている[51)]。これらの発疹・裂傷の発症機序はまだ明らかにされていないが、免疫反応の亢進や血管障害が原因で発症するのではないかという仮説が立てられている[52)]。別の症例研究では、他の疾患系（単純ヘルペス、水痘、帯状疱疹など）による水疱性発疹が一部の患者で認められている[53-55)]。しかし研究者らこれらの皮膚疾患においてCOVID-19のRNAを検出することができなかった[53)]。研究者らは皮膚PCR検査の信頼性の低さについて言及しており、これらの皮膚疾患中のウイルス量が少なかったことが原因でCOVID-19のRNAが検出できなかったのではないかと考えている。また皮膚を介した感染では粘膜感染との整合性がみられる。

皮膚の病変部医を介した感染の危険性は明らかではないが、感染時には粘膜がウイルスの侵入口となる可能性が高く、特にACE2が高度に発現している鼻上皮がウイルスの侵入口となる可能性が高いことが示されている[56)]。黄色ブドウ球菌のプロテアーゼは、鼻腔と皮膚の両方でSARS-CoV-2の病原性に寄与する可能性がある。鼻以外では、手や胸部、皮脂腺など粘膜に近い皮膚にプロテアーゼが多く存在するため、いずれにしても黄色ブドウ球菌は宿主組織やウイルスと相互作用して感染に対する感受性や重症度を高める可能性がある。

血流の低下と微小循環障害

高血糖状態になると末梢神経が損傷する。さらに痛みや掻痒感を感じる神経も損傷するため、症状が現れにくくなり、皮膚病変に気づきにくくなる。このような気づきにくい皮膚病変は、黄色ブドウ球菌のコロニー化や感染の標的となりやすい場所でもある。

また、高血糖状態では皮膚の細い血管の血流が悪くなる。このような状態に陥ると、酸素や栄養素が十分に行き渡らず、免疫細胞が感染部位に集まりにくくなり、免疫細胞の働きが低下する。そのため、病原体による感染が生じやすくなる。

糖化ストレスが強い状態、すなわち肥満[57)]や耐糖能異常・糖尿病[58)]は、新型コロナウイルス感染のリスクを高めるだけでなく、血栓形成の頻度を増加させる。血栓形成は疾患重症化の要因となり、死亡率を増加させることが知られている[59-61)]。糖化ストレスが血栓形成に影響を与える過程で重要な現象は血管内皮傷害である。我々は、食後高血糖（血糖スパイク）により、露出したアルデヒド基を含む直鎖状のグルコースやフルクトースが増加し、血管内の糖鎖や細胞膜上の糖鎖と連鎖的に反応して無数のアルデヒド類を同時に産生する可能性を見出している（アルデヒドスパーク）[62)]。アルデヒドは糖鎖だけでなく蛋白質との反応性が高いため、血管内皮に広範な損傷を惹起する。初めに血管壁では白血球のローリングが生じ損傷部位に固着、一連の微小循環障害により白血球の静脈壁内への遊走、赤血球ルーロー（連銭）形成が生じ、最終的には血小板凝集や血栓形成を引き起こす。我々は生体顕微鏡を用いて微小循環を研究し、胃粘膜でも同様の現象がエタノールやインドメタシン添加によって引き起こされることを明らかにしている[63, 64)]。COVID-19感染の重篤な合併症である血栓症を予防するためには、糖化ストレスによる内皮障害を可能な限り防ぐことが重要である.

結語

繰り返しとなるが、SARS-CoV-2はまず手指の皮膚に付着し、その後に目をこすったり唇を触ったりすることで眼球結膜、口腔粘膜、気管支粘膜を経由して体内に侵入する。その後、感染が成立するか否かは、免疫防御系によりウイルスが排除できるかどうかにかかっている。糖化ストレスが強い場合には、皮膚や粘膜の防御機構が弱まり免疫機能が低下するため、新型コロナウイルス肺炎が発症しやすくなる。

糖化ストレスの進行により黄色ブドウ球菌などの病原性細菌が皮膚に増加し、コロニーを形成することにより共感染の危険因子となる。これらの病原性細菌のバイオフィルムの存在は、皮膚バリア機能を低下させ蛋白分解酵素活性が亢進することで、ウイルス感染が成立しやすくなる可能性がある。

従って、糖尿病患者（疑いを含む）では厳格な血糖管理を実施し、糖尿病と診断されてない人は食後高血糖を抑えることを心がける必要がある。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

参考文献

1) Azar WS, Njeim R, Fares AH, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: How one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Aug 2: 1-13.
2) Mozafari N, Azadi S, Mehdi-Alamdarlou S, et al. Inflammation: A bridge between diabetes and COVID-19, and possible management with sitagliptin. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 110111.
3) Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2020: 10.1111/1753-0407.13085.
4) Krause M, Gerchman F, Friedman R. Coronavirus infection (SARS-CoV-2) in obesity and diabetes comorbidities: Is heat shock response determinant for the disease complications? *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12: 63.
5) Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, et al. Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. *Diabetol Int*. 2017; 8: 117-136.
6) Hirata Y, Tomioka H, Sekiya R, et al. Association of hyperglycemia on admission and during hospitalization with mortality in diabetic patients admitted for pneumonia. *Intern Med*. 2013; 52: 2431-2438.
7) Nagai R, Brock JW, Blatnik M, et al. Succination of protein thiols during adipocyte maturation: A biomarker of mitochondrial stress. *JBiol Chem*. 2007; 282: 34219-34228.
8) Iwashima Y, Eto M, Hata A, et al. Advanced glycation end products-induced gene expression of scavenger receptors in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 277: 368-380.
9) Hamasaki S, Kobori T, Yamazaki Y, et al. Effects of scavenger receptors-1 class A stimulation on macrophage morphology and highly modified advanced glycation end product-protein phagocytosis. *Sci Rep*. 2018; 8: 5901.
10) Yamabe S, Hirose J, Uehara Y, et al. Intracellular accumulation of advanced glycation end products induces apoptosis via endoplasmic reticulum stress in chondrocytes. *FEBS J*. 2013; 280: 1617-1629.
11) Liu BF, Miyata S, Kojima H, et al. Low phagocytic activity of resident peritoneal macrophages in diabetic mice: Relevance to the formation of advanced glycation end products. *Diabetes*. 1999; 48: 2074-2082.
12) Gao Y, Wake H, Morioka Y, et al. Phagocytosis of advanced glycation end products (AGEs) in macrophages induces cell apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 8419035.
13) Sannomiya P, Pereira MA, Garcia-Leme J. Inhibition of leukocyte chemotaxis by serum factor in diabetes mellitus: Selective depression of cell responses mediated by complement-derived chemoattractants. *Agents Actions*. 1990; 30: 369-376.
14) Touré F, Zahm JM, Garnotel R, et al. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) modulates neutrophil adhesion and migration on glycoxidated extracellular matrix. *Biochem J*. 2008; 416: 255-261.
15) 金重秀明，堺 秀人．糖尿病患者における抗体産生細胞の機能異常とその機序について．*糖尿病*．1983; 26: 105-110.
16) Diaz A, Romero M, Vazquez T, et al. Metformin improves in vivo and *in vitro* B cell function in individuals with obesity and Type-2 Diabetes. *Vaccine*. 2017; 35: 2694-2700.
17) Kannan Y, Tokunaga M, Moriyama M, et al. Beneficial effects of troglitazone on neutrophil dysfunction in multiple low-dose streptozotocin-induced diabetic mice. *Clin Exp Immunol*. 2004; 137: 263-271.
18) Chiba H, Fukui A, Fuchinoue K, et al. Expression of natural cytotoxicity receptors on and intracellular cytokine production by NK cells in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75: 529-538.
19) Raony Í, Saggioro de Figueiredo C. Retinal outcomes of COVID-19: Possible role of CD147 and cytokine storm in infected patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 165: 108280.
20) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271-280.e8.
21) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell*. 2020; 78: 779-784.e5.
22) Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. *iScience*. 2020; 23: 101212.
23) Patel VB, Parajuli N, Oudit GY. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clin Sci (Lond)*. 2014; 126: 471-482.
24) Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, et al. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74: 1610-1616.
25) Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017; 125(Pt A): 21-38.
26) Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020; 8(6): e54]. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): e21.
27) Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 162: 108132.
28) Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020; 126: 1671-1681.
29) Darlenski R, Tsankov N. COVID-19 pandemic and the skin: What should dermatologists know? [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Clin Dermatol*. 2020. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.03.012
30) Probst J, Brechtel S, Scheel B, et al. Characterization of the ribonuclease activity on the skin surface. *Genet Vaccines Ther*. 2006; 4: 4.
31) Fischer H, Scherz J, Szabo S, et al. DNase 2 is the main DNA-degrading enzyme of the stratum corneum. *PLoS One*. 2011; 6: e17581.

32) Whitchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, et al. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*. 2002; 295(5559): 1487.
33) Tetz VV, Tetz GV. Effect of extracellular DNA destruction by DNase I on characteristics of forming biofilms. *DNA Cell Biol*. 2010; 29: 399-405.
34) Sharma K, Singh AP. Antibiofilm effect of DNase against single and mixed species biofilm. *Foods*, 2018; 7(3). doi: 10.3390/foods7030042
35) Kaplan JB, LoVetri K, Cardona ST, et al. Recombinant human DNase I decreases biofilm and increases antimicrobial susceptibility in staphylococci. *J Antibiot (Tokyo)*. 2012; 65: 73-77.
36) Williams MR, Nakatsuji T, Sanford JA, et al. *Staphylococcus aureus* induces increased serine protease activity in keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 377-384.
37) Miedzobrodzki J, Kaszycki P, Bialecka A, et al. Proteolytic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the colonized skin of patients with acute-phase atopic dermatitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21: 269-276.
38) Rudack C, Sachse F, Albert N, et al. Immunomodulation of nasal epithelial cells by *Staphylococcus aureus*-derived serine proteases. *J Immunol*. 2009; 183: 7592-7601.
39) Giampiero P, Guiulia N, Simonetta R, et al. *Staphylococcus aureus* manipulates innate immunity through own and host-expressed proteases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 166.
40) Stapels DA, Ramyar KX, Bischoff M, et al. *Staphylococcus aureus* secretes a unique class of neutrophil serine protease inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 13187-13192.
41) Nakamura M, Shimakawa T, Nakano S, et al. Screening for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients scheduled to undergo orthopedic surgery: Incidence of surgical site infection by nasal carriage. *J Orthop Sci*. 2017; 22: 778-782.
42) Munoz P, Hortal J, Giannella M, et al. Nasal carriage of *S. aureus* increases the risk of surgical site infection after major heart surgery. *J Hosp Infect*. 2008; 68: 25-31.
43) Goncheva MI, Conceicao C, Tuffs SW, et al. *Staphylococcus aureus* lipase 1 enhances influenza A virus replication. *mBio*. 2020; 11: e00975-20.
44) Mulcahy ME, McLoughlin RM. *Staphylococcus aureus* and influenza A virus: Partners in coinfection. *mBio*. 2016; 7: e02068-16.
45) Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81: 266-275.
46) Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53: 505-512.
47) Duployez C, Le Guern R, Tinez C, et al. Panton-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus* pneumonia complicating COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26: 1939-1941.
48) Tao J, Song Z, Yang L, et al. Emergency management for preventing and controlling nosocomial infection of the 2019 novel coronavirus: Implications for the dermatology department. *Br J Dermatol*. 2020; 182: 1477-1478.
49) Li MY, Li L, Zhang Y, et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9: 45.
50) Xue X, Mi Z, Wang Z, et al. High expression of ACE2 on keratinocytes reveals skin as a potential target for SARS-CoV-2. *J Invest Dermatol*. 2020; S0022-202X(20)31602-X.
51) Bataille V, Visconti A, Rossi N, et al. Diagnostic value of skin manifestation of SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020.07.10.20150656.
52) Marzano AV, Cassano N, Genovese G, et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: A preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol*. 2020; 10.1111/bjd.19264.
53) Su CJ, Lee CH. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34: e251-e252.
54) Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83: 280-285.
55) Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83: e61-e63.
56) Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020; 26: 681-687.
57) Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: Multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020; 142: 4-6.
58) Zhang J, Kong W, Xia P, et al. Impaired fasting glucose and diabetes are related to higher risks of complications and mortality among patients with Coronavirus disease 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 525.
59) Gabrielli M, Lamendola P, Esperide A, et al. COVID-19 and thrombotic complications: Pulmonary thrombosis rather than embolism? *Thromb Res*. 2020; 193: 98.
60) Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb. Res*. 2020; 192: 23-26.
61) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb. Res*. 2020; S0049-3848(20)
62) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Glycative stress and sleep quality. *Prime: International Journal of Aesthetic & Anti-Ageing Medicine*. 2018; 8(6): 19-23.
63) Yonei Y, Wayland H, Guth PH. Role of arachidonic acid metabolites in ethanol vasoaction in rat gastric submucosa. *Am J Physiol*. 1988; 255(6 Pt 1): G731-G737.
64) Yonei Y, Guth PH. Lipoxygenase metabolites in the rat gastric microvascular response to intragastric ethanol. *Gastroenterology*. 1989; 97: 304-312.