

令和4年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		精神疾患発症の分子メカニズムの解明		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	和歌山県立医科大学 薬学部 生体機能解析学研究室	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	教授・那波 宏之		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上 正晃		
概要 (100～150字程度)		当該年度では、EGFによって調節およびEGFの過剰産生を誘起する炎症増幅機構「IL-6アンブ」が、COVID-19後遺症に見られる精神疾患の発症にどのように関わるか、村上教授らが樹立したCOVID-19マウスモデルを用いて調べた。		
研究目的 (300字程度)		我々は、これまで神経生物学のあらゆる技術、アプローチ、資源を使って、サイトカインや神経栄養因子の脳内作用を分子レベルから個体レベルまで包括的に分析し、統合失調症を代表とする精神疾患の分子メカニズムを研究している。最近では、新生仔マウスへのEGF投与による統合失調症病態モデルを用いて、Ephrin-Eph-EGF受容体シグナルがシナプス形成に関与していることを明らかにした。村上教授は以前に血管内皮細胞など非免疫細胞における炎症増幅機構「IL-6アンブ」と特異的な神経回路の活性化が、特定の血管の状態を変容させ、自己反応性T細胞依存的な中枢神経系炎症を誘導する「ゲートウェイ反射」機構を発見した。Ephrin-EphやEGF受容体はIL-6アンブの促進因子として村上教授によって同定されており、脳内におけるEGF受容体シグナルがIL-6アンブの発動を促進することでゲートウェイ反射を誘導して正常な神経機能を攪乱する可能性が考えられる。これらの知見を踏まえ、当該年度は村上教授が最近樹立したCOVID-19マウスモデルを利用して、COVID-19後遺症の一つである精神疾患の発症メカニズムについて、Ephrin-Eph-EGF受容体のクロストークとIL-6アンブ誘導の観点から調べることを目的とした。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		村上教授らが最近樹立したストレス依存的にCOVID-19様疾患を発症するマウスモデルは、SAR-CoV-2を感染後2～5日程度で著しい体重減少に伴い肝臓をはじめとする多臓器で炎症像を認め、瀕死状態に陥る。これら臓器の中でも特に瀕死個体の腸においては、当該		

	<p>ウイルスが高頻度に検出され、腸管出血やリンパ節の腫大、またタンパク合成に関与するケトン体の減少が認められており、腸内恒常性の破綻が COVID-19 重症化のトリガーとなる可能性が示唆された。そこで、本年度はこれらの知見をもとに、COVID-19 後遺症 (long-COVID) において問題となっている精神疾患の発症について、まずは腸内恒常性の観点から当該組織における EGF シグナル伝達の役割について調べた。腸管サンプルを2種類のリン酸化 EGF 受容体抗体で染色したところ、腸管上皮の染色性が亢進していた。また、COVID-19 モデルに EGF 受容体シグナル阻害剤である Gefitinib(イレッサ)を投与したところ、生存率が大幅に改善された。これらの結果から、EGF ファミリーを介したシグナル伝達系が COVID-19 重症化の病態形成に関わっていることが示唆された。今後は、腸管における IL-6 アンブの活性化に加えて、EGF シグナルの増強が精神病態とどのように相関するか、腸脳相関の観点からも探索することを念頭に、COVID-19 モデルでの脳内 EGF シグナルの活性化の程度や、さらに村上研に設置されている日本に数台しかないマクロトームと高速タイリング可能な共焦点レーザー顕微鏡を利用して、全身レベルでマウスの神経活性化状態や炎症状態を網羅的に解析する。これらの計画には、遺伝子組み換え実験および動物実験が含まれる。本年度は、IGM への直接訪問を1回、また複数回のメールのやりとりで実験計画や結果を議論した。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】 那波宏之 幻聴と幻覚の生物学；統合失調症の診断、治療を目指して。第90回 和歌山医学会 2022年7月3日、和歌山市</p> <p>【論文発表】</p> <p>【新聞報道】</p>