

令和 5 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		COVID-19 様病態マウスモデルを用いた、疾患重症化における EGF 受容体シグナル伝達の役割		
新規・継続の別		継続		
研究代表者	所属	和歌山県立医科大学	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)		COVID-19 は強いサイトカインストームに伴って、急性に肺の線維化や多臓器不全を、慢性に LONG—COVID と呼ばれる慢性疲労やうつなどの後遺症を引き起こす。本研究ではマウスモデルを用いて EGF シグナルや IL-6 アンブに着目して、その原因を探求する。		
研究目的 (300 字程度)		研究代表者は、サイトカイン炎症が関与するとされる統合失調症を含む精神疾患の分子メカニズムを研究している。一方、受け入れ側の村上教授は、非免疫細胞における NF- κ B 増幅機構として「IL-6 アンブ」や「ゲートウェイ反射」を発見しており、最近では COVID-19 重症化マウスモデルを使ってこれらの炎症システムの関与を研究している。本共同研究では、COVID-19 重症化マウスモデルにおいて EGF 受容体の活性化がどのように IL-6 アンブと相互作用して COVID-19 重症化に関与しているか、またこのような相互作用が中枢神経でも起きているかを探求する。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		武漢型 SARS-COV-2 ウイルスを感染させた COVID-19 モデルマウスは、精神的なストレスを共存させることで致死性の病態を示します。この村上研で開発された COVID-19 重症化モデルマウスの肺組織と腸管組織、脳組織における SARS-COV-2 ウイルス粒子の有無の分布と EGF シグナル惹起部位との関係性を調べることで、EGF・IL-6 アンブ系のサイトカインシグナルが、ウイルス感染細胞に由来するのか、もしくは IL-6 アンブ系からの EGFR へのトランスアクティベーションなのかを検討した。肺組織の 2 重免疫染色では、SARS-COV-2 ウイルス陽性細胞が間質細胞を中心に散在し、その周囲を取りかかむように EGF 受容体のリン酸化(活性化)が観察された。一方、用いた腸管のサンプルでは、EGF		

	<p>受容体のリン酸化は腸管上皮細胞に観察されたものの、SARS-COV-2 ウイルス陽性細胞は確認できなかった。脳組織は、その蛋白ライゼートを使ってウエスタン法により、SARS-COV-2 ウィルス粒子（スパイク、ニュークレオキャプシド）と EGF 受容体の活性化の検出を試みたものの、両者ともに検出には至らなかった。これらの実験結果は、COVID-19 でみられる中枢神経症状には、ウイルス本体の脳感染が寄与するのではなく、IL-6 アンプ等を介してエクストメインシェディングにより産生された小分子、EGF（分子量 5 K、脳血液関門を微量通過）が関与している可能性を強く示唆する。</p> <p>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>
成果	<p>【学会報告】 Hiroyuki Nawa; COVID-19 associated psychosis/schizophrenia; implication of EGF signaling evoked by corona viral spike protein."Mild Cognitive Disorder & Early Interventions Symposium" at Hebei Univ. Medical Center in China, Nov 3, 2024.</p> <p>【論文発表】 該当なし</p> <p>【新聞報道】 該当なし</p>