

令和6年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		加藤 友久		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	金沢医科大学 総合医学研究所 先端医療研究領域 iPS 細胞応用医学研究分野	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	講師・加藤 友久		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	京都大学 iPS 細胞研究所	/	/
	職名・氏名	准教授・池谷 真		
	所属	金沢医科大学 医学部 再生医療学講座	/	/
	職名・氏名	助手・礪 美紗	○	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤 亨		
概要 (100～150字程度)		<p>神経系の細胞は、SARS-CoV-2 ウイルスの主たる受容因子である ACE2 を発現しておらず、COVID-19 の神経神経症状は神経炎症が原因と考えられている。一方で神経系細胞でも受容補助因子あるいは代替受容因子を発現しているという報告もあり、我々は、ウイルスによる直接的影響について探求している。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>COVID-19 はワクチン、抗ウイルス薬の開発、普及もあり、パンデミックは収束の様相をみせているものの、今も後遺症に苦しむ人が多く存在する。特に、ブレインフォグを含めた神経系の症状は長きに渡り人々を苦しめ、社会復帰を妨げることから社会問題になっている。ところが、SARS-CoV-2 ウイルスによる COVID-19 の神経系の病態についての発症メカニズムは不明のままであり、その解明と治療法の開発は喫緊の課題である。</p> <p>本研究では、iPS 細胞技術と脳オルガノイド作製技術を駆使して、COVID-19 における神経系の異常の発症機序を明らかにすることで創薬、そして治療法の開発に資することを目的とする。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		<p>神経系では SARS-CoV-2 の宿主受容因子が発現しておらず、脈絡叢や嗅上皮を除いては直接的な感染は起こらないとされている [Kumar <i>et al. J Neurosci Res.</i> 2020 Dec; <b>98</b>(12): 2376-2383.   Jacob <i>et al. Cell Stem Cell.</i> 2020 Dec 3; <b>27</b>(6): 937-950.e9.   Pellegrini <i>et al. Cell Stem Cell.</i> 2020 Dec 3; <b>27</b>(6): 951-961.e5.].</p> <p>我々は、まず、最新の病理学的分類によると 100 種類以上あることが知られる脳腫瘍のうち最も悪性度が高い (WHO grade IV) 膠芽腫 (Glioblastoma: GBM) について、6 細胞株について宿主受容因子、補助/代替因子の発現を検討した。その結果、Neurpilin1 (NRP1)、AXL、CD147 について発現が認められた。現在、SARS-CoV-2 の Spike (S) タンパクによる GBM の増殖</p>		

	<p>等に対する影響を検討中である。</p> <p>GBM の患者は COVID-19 の感染により病態の進行が亢進する（感染後 2 年の観察結果）という報告がなされ [Gregory <i>et al. Neurooncol Pract.</i> 2024 Apr 8; 11(4): 475-483.]、GBM 患者は高いレベルの感染予防の管理と更なる観察の累計が必要とされている。我々の研究の進展は、GBM 患者の COVID-19 感染による病態の進行を抑制する創薬に繋がることを期待できると考える。</p> <p>また、正常の神経系細胞に関して、iPS 細胞由来の神経幹細胞を用いた SARS-CoV-2 による影響を検討することにより COVID-19 神経症状の発症機序に関する知見が得られると考え研究分担者の池谷が開発している神経堤細胞 [Fukuta <i>et al. PLoS One.</i> 2014 Dec 2 ; 9(12): e112291.] や神経幹細胞を用いて同様の検討を行っている。</p> <p>本年同は加藤と池谷が 10 月に訪札し、近藤教授とディスカッションを行った。</p>
成果	<p><b>【学会発表】</b> 井上治久、加藤友久、Alysson R Muotri、”Decoding human specific genetic network using brain organoids generated from patient-specific iPSCs.” 第 47 回日本神経科学大会 (NEURO2024)、福岡コンベンションセンター、2024 年 7 月 24 日(水) ~ 27 日(土).</p> <p><b>【論文発表】</b> 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ、IF 入力のこと</p> <p><b>【新聞報道】</b></p> <p><b>【学位取得者】</b> 学部名・学年または職名・氏名入力のこと</p>