

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		新型コロナウイルスの持続感染メカニズムの解明 II		
新規・継続の別		継続		
研究代表者	所属	九州大学大学院医学研究院	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	准教授・田村 友和	○	
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	九州大学大学院医学研究院	/	/
	職名・氏名	助教・鈴木 理滋	○	
	所属	北海道大学大学院医学研究院	/	/
	職名・氏名	大学院学生・市川 貴也	○	
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・吉松 組子		
概要 (100～150字程度)		本研究は昨年度から継続して実施された。通常急性感染する SARS-CoV-2 が持続感染する機構の解明を目的とし、マウスモデルを作製した。感染は最大 56 日持続し、ウイルス遺伝子多様性の増加と持続的自然免疫応答が認められた。中和抗体は有効で、本モデルは病態解明と治療評価に有用であることが示された。		
研究目的 (300字程度)		本研究の目的は、免疫不全患者で問題となる SARS-CoV-2 長期感染の成立機構を解明し、効果的な治療戦略の基盤を構築することである。免疫抑制状態ではウイルス排除が遅延し、持続的なウイルス複製や宿主体内での変異の蓄積が認められるが、その持続感染を支える分子機構は十分に明らかになっていない。そこで本研究では免疫不全マウスを用いた長期感染モデルを確立し、ウイルス動態、宿主免疫応答、ウイルス遺伝子変異および抗ウイルス治療効果を包括的に解析することで、持続感染の分子基盤と治療介入の可能性を明らかにする。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		<p>本研究では、免疫不全患者で問題となる SARS-CoV-2 長期感染を解析するため、昨年度までにマウス適応 SARS-CoV-2 を用いた長期感染モデルを作製することに成功した。特に B 細胞および T 細胞を欠損する SCID マウスでは、肺において最大 56 日間にわたり感染性ウイルスが持続することを確認し、免疫不全患者における長期感染を再現可能な実験系を構築した。</p> <p>本年度は、このモデルを用いて長期感染の成立機構および持続感染を支える分子基盤の解析を行った。まず、血清サイトカイン解析および肺組織のトランスクリプトーム解析を実施した結果、SCID マウスでは感染後期においても自然免疫関連遺伝子の発現が持続的に活性化していることが明らかとなった。一方で、全身性の強い炎症反応は認められず、感染局所における自然免疫応答</p>		

	<p>が長期的に維持される特徴的な免疫環境が形成されている可能性が示唆された。これらの結果は、適応免疫の欠損下でも自然免疫応答が感染制御と病態形成の双方に参与していることを示している。</p> <p>また、長期感染がウイルスの進化に与える影響を明らかにするため、肺組織由来ウイルスの全ゲノムシーケンス解析を行った。その結果、感染期間の延長に伴いウイルス集団の遺伝的多様性が増加し、複数の非同義変異が高頻度で蓄積することが確認された。特に、宿主内でのウイルス遺伝子変異の蓄積とウイルス集団の多様化が進行することが明らかとなり、免疫不全環境下での持続感染がウイルス進化を促進する可能性が示唆された。これは、臨床において免疫不全患者から新たな変異株が出現する可能性を理解する上でも重要な知見である。</p> <p>さらに本モデルの有用性を検証するため、抗ウイルス治療の効果を評価した。抗ウイルス薬レムデシビル投与により肺内ウイルス量は減少したものの完全排除には至らなかった。一方で、中和抗体 tixagevimab は予防投与および治療投与の双方において高い効果を示し、感染に対して十分な中和活性を有する場合にはウイルスを完全に排除できることが示された。これらの結果は、長期感染の治療には単剤の抗ウイルス薬だけでは不十分である可能性を示すとともに、中和抗体療法の有効性を支持するものである。</p> <p>以上の成果により、免疫不全環境における SARS-CoV-2 持続感染の分子機構およびウイルス進化の実態の一端が明らかになったことと共に、長期感染に対する治療戦略の評価を可能とする実験基盤を樹立することができた。</p> <p>Web 会議の回数： 0  実地およびメールでの打ち合わせを実施した。</p>
<p>成果</p>	<p><b>【学会発表】</b></p> <p><b>参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>市川 貴也、田村 友和、辻野 修平、鈴木 理滋、福原 崇介、免疫不全マウスを用いた SARS-CoV-2 の持続感染動物モデルの構築、第 3 回新型コロナウイルス研究集会、2025 年 7 月 5 日</li> <li>市川 貴也、田村 友和、辻野 修平、鈴木 理滋、福原 崇介、免疫不全マウスを用いた SARS-CoV-2 の持続感染動物モデルの構築、日本ウイルス学会北海道支部第 58 回夏季シンポジウム、2025 年 6 月 14 日</li> </ol>

	<p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ、IF入力のこと 投稿中</p>
	<p>【新聞報道】 該当なし</p>
	<p>【学位取得者】 学部名・学年または職名・氏名入力のこと 大学院医学研究院・大学院学生・市川 貴也</p>