

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		SARS-CoV-2 感染モデルを用いた、 疾患重症化と後遺症における 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	患重症化と後遺症における EGF 受容体シグナル 伝達の役割	35 歳 以下○	40 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			
概要 (100～150 字程度)		コロナ後遺症（ブレインフォグ等）の脳神経系障害の実態解明に向け、マウスに順化した SARS-CoV-2 ウイルス (MA30)を使った COVID-19 重症化マウスモデルを活用する。本研究では、同モデルにおける脳内病態を検証し、EGF 系や IL-6 アンブ等のサイトカインシグナルが発症機序にどう関与するかを解明する。		
研究目的 (300 字程度)		本計画は、申請者が培ってきたサイトカインによる精神疾患モデルの知見と、村上教授らによる「IL-6 アンブ」や「ゲートウェイ反射」の知見を融合させた共同研究計画である。これまでの申請者らの研究で、新生仔へのサイトカイン投与が成長後の統合失調症様症状を誘発することや、重症 COVID-19 モデルにおいてケトン体の減少と EGF 受容体シグナル阻害剤による生存率改善が確認されている。令和7年度は、令和6年度の研究結果を受けて、EGF 受容体シグナルが IL-6 アンブの調節因子であるとの仮説に基づき、コロナウイルス感染モデルにおける後遺症 (long COVID) の発症機序を解明する。特に、感染後の初期段階においてサイトカインシグナルが病態にどう関与するかを、EGF 系と IL-6 アンブ系の相互作用に着目して明らかにする。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		本研究では、マウス適合型 SARS-CoV-2 (MA30)を Balb/c マウスの鼻腔に投与し、COVID-19 重症化モデルを作製した。対照群には生理食塩水を投与した。感染後 2 日目に還流固定し、肺、小腸、脳から凍結切片を作製した後、アルカリフォスファターゼを用いた酵素免疫法により、ウイルスヌクレオカプシドおよびリン酸化 EGFR、p65 NFκB、STAT3 の発現を解析した。その結果、肺組織では感染 2 日目にヌクレオカプシドの強い陽性反応が確認され、ウイルス増殖の活発な時期であることが示唆された。一方、EGFR や		

	<p>NFκB、STAT3 の発現を解析した。その結果、肺組織では感染 2 日目にヌクレオカプシドの強い陽性反応が確認され、ウイルス増殖の活発な時期であることが示唆された。一方、EGFR や NFκB、STAT3 のリン酸化については感染群と対照群で有意な差は認められなかった。また、小腸では内在性アルカリフォスファターゼ活性の影響により評価が困難であった。</p> <p>これらの結果は、従来のヒト感染例や Wuhan 株を用いたモデルで報告されている EGF 受容体の活性化と一致せず、予想外の所見であった。この原因として、用いた MA30 が ACE2 受容体との結合特性や構造を変化させ、EGF シグナルの活性化に影響を与えた可能性が考えられる。MA30 感染モデルでは炎症性サイトカインの上昇は報告されているが、臓器障害の分布には差異があり、ヒト型 ACE2 マウスではウイルスの脳移行も報告されていることから、今後 EGFR シグナルの活性化とウイルス感染モデルとの関連性の解明が今後の課題である。(Web メール会議の回数 2)</p> <p><参考文献></p> <p>Wong LYR et al: Eicosanoid signaling as a therapeutic target in middle-aged mice with severe COVID-19 bioRxiv 2021 Apr 21:2021.04.20.440676.</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>那波宏之：周産期のサイトカインストームによる皮質神経回路変換；統合失調症との関連性；BPCNPNP 2025, 11/13-11/15, 京都国際会議場</p> <p>【論文発表】</p> <p>【新聞報道】</p> <p>【学位取得者】</p>