

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		iPS 細胞技術を用いた SARS-CoV-2 による神経病態のモデル化		
新規・継続の別		新規 ・ <u>継続</u>		
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	35 歳 以下○	40 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・剛 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>神経膠腫の中でも最も悪性な膠芽腫 (GBM) の細胞株を用いて SARS-CoV-2 の神経系に対する影響を検討した結果、GBM 細胞株は SARS-CoV-2 ウイルスの複製感染において主要な因子である ACE2 および TMPRSS2 を発現していない一方で S タンパクによってその増殖が亢進することを明らかにした。</p>		
研究目的 (300 字程度)		<p>COVID-19 はワクチンあるいは抗ウイルス薬の開発および普及もあり、所謂、パンデミックは収束した。しかし、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 (脳の霧)」などの神経系の症状は長きに渡り人々を苦しめ、社会復帰を妨げている。にもかかわらず、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 SARS-CoV-2 による神経系の病態をモデル化し、COVID-19 における神経症状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繋げることを目指す。</p>		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		<p>本年度は、先ず、神経膠腫の中でも最も悪性とされこれまで近藤教授が精力的に研究してきた膠芽腫 (glioblastoma multiforme; GBM) の細胞株を用いて混沌とする神経系細胞に対する SARS-CoV-2 ウイルスの感染動態等について検討した。</p> <p>はじめに、GBM 細胞株における SARS-CoV-2 ウイルス受容因子の発現について転写産物量を RT-qPCR により検討した。GBM 細胞株 (6 種株) はいずれも主要な SARS-CoV-2 受容体であるアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) を発現していなかった。加えて、ウイルスのスパイクタンパク質を膜融合のために活性化 (プライミング) する細胞侵入因子としての機能を有する II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ (TMPRSS2) も発現していなかった。一方で、SARS-</p>		

	<p>CoV-2 のスパイクタンパク質 (Furin によって切断された S1 断片) に結合し、宿主細胞内への取り込みを促進する機能があり、「感染ブースター」として機能することが示されている (Cantuti-Castelvetri L <i>et al. Science</i>, 2020   Daly JL <i>et al. Science</i>, 2020) ニューロピリン 1 (NRP1) が強く発現していることを見出した。</p> <p>NRP-1 の発現と SARS-CoV-2 の主なウイルス受容経路を構成する ACE2 および TMPRSS2 を介した SARS-CoV-2 ウイルスの replicative infection (複製感染、増殖性感染) に依存しない宿主細胞への対する影響を検討するために、Spike (S) タンパクが GBM 細胞に与える影響について検討した。その結果、S タンパクが GBM 細胞株の増殖を亢進するという予備的な結果を得ている。現在、その分子的基盤について検討を進めている。</p> <p>上記のよように S タンパクが GBM の増殖を亢進するという知見は、COVID-19 に罹患した膠芽腫の患者では病態の進展が亢進していることを示した後ろ向きケース・コントロール研究 (症例対照研究) の報告 (Gregory TA <i>et al. Neurooncol Pract</i>, 2024.) と照らし合わせても非常に興味深いものであると考えている。</p>
成果	<p><b>【学会報告】</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特になし</p> <p><b>【論文発表】</b> 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと Motoike S, Inada Y, Toguchida J, Kajiya M, Ikeya M. Jawbone-like organoids generated from human pluripotent stem cells. <i>Nat Biomed Eng.</i> <b>9</b>(11): 1816-1834. 2025. (IF = 26.6) Nguyen L, Motoike S, Zujur D, Yoshizawa K, Takashima Y, Uezumi A, Furuhashi K, Maruyama S, Jin Y, Toguchida J, Sakurai H, Ikeya M. Embryonic lineage-specific iPSC-derived mesenchymal stem/stromal cells exhibit different morphologies and intrinsic functions. <i>iScience.</i> <b>29</b>(1): 114482. 2025. (IF = 6.9) Al-Akashi Z, Zujur D, Boyd-Gibbins N, Wiguna NE, Nakagawa M, Kikuchi T, Morizane A, Takahashi J, Ikeya M. Wnt activation and dual SMAD inhibition for induction and maintenance of hindbrain-like neural stem cell from hiPSCs. <i>Cell Rep Methods.</i> Epub 2026 Mar 30. (IF = 4.5)</p> <p><b>【新聞報道】</b> 京都大学、iPS 細胞から「ミニ顎骨」マウスで組織再生を確認. <b>日本経済新聞</b>、2025 年 7 月 2 日. &lt; <a href="https://www.nikkei.com/article/DGXZQOUF011IP0R00C25A700000/">https://www.nikkei.com/article/DGXZQOUF011IP0R00C25A700000/</a></p>

	>
	<b>【学位取得者】</b> 学部名・学年（または職位）・氏名を入力のこと 特になし