

2020年9月18日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

新型コロナウイルス感染症による脳神経障害増悪メカニズム解明研究

—COVID-19 関連中枢神経障害治療薬を目指して—

慶應義塾大学医学部生理学教室の加瀬義高助教と岡野栄之教授は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）（注1）により引き起こされる中枢神経系障害の病原性制御因子として CCN1（Cyr61）（注2）という分子が関与している可能性を見出しました。

COVID-19 は肺炎だけでなく中枢神経系障害も引き起こすことがありますが、それを引き起こすメカニズムについてはよくわかっていませんでした。本研究では、まずデータベース解析を行い、COVID-19 により引き起こされた脳症の病巣では SARS-CoV-2（注3）の受容体である ACE2（注4）と CCN1 の発現量が高いことをつきとめました。これまで脳脊髄液でのみ SARS-CoV-2 が検出されている COVID-19 による髄膜炎の症例が報告されていましたが、既存の中枢神経系のデータベース解析の結果、この症例に関わる脳脊髄液を産生する脈絡叢（注5）でも ACE2 と CCN1 の発現量が高いことがわかりました。また、既に報告された COVID-19 研究の再解析により、脳以外の細胞・組織では SARS-CoV-2 感染後に CCN1 の発現が上昇していることがわかりました。これらのことから、ACE2 と CCN1 が SARS-CoV-2 の病原性に関与している可能性があると考えられました。

また、ヒト iPS 細胞（注6）から分化誘導した神経幹細胞／前駆細胞（注7）およびニューロンにおいて、初めて一細胞レベルの解像度で ACE2 と CCN1 の発現を確認する事に成功し、これらの神経系の細胞を用いた実験系が COVID-19 の研究に有用であることを示しました。

さらに、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞／前駆細胞を用いた RNA シーケンス（注8）を行い、 γ -セクレターゼ阻害剤（注9）である compound 34 と DAPT という化合物が、この病原性制御因子と考えられる CCN1 の発現抑制効果を有することを明らかにしました。

本研究成果は、CCN1 の発現を抑制することにより、COVID-19 による中枢神経系への障害が軽減される可能性があることを示唆しており、COVID-19 による中枢神経系障害増悪メカニズム解明や治療薬開発研究の進展につながることを期待されます。

本研究成果は、2020年9月11日（英国時間）に、『Inflammation and Regeneration』に掲載されました。

1. 研究の背景

COVID-19 は肺炎だけでなく中枢神経系障害も引き起こすことがあります。実際、髄膜炎の症例で SARS-CoV-2 が脳脊髄液から検出されています。ただし、それを引き起こすメカニズムについてはわかっていませんでした。

2. 研究の詳細

本研究ではデータベース解析を行い、COVID-19 により引き起こされた急性出血性壊死性脳症の病巣であった視床（注 10）では SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 と CCN1 の発現量が高いことがわかりました。かつ、脳脊髄液を産生する脈絡叢でも ACE2 と CCN1 の発現量は高くなっていることがわかりました。髄膜炎を起こした症例報告では、鼻咽頭から SARS-CoV-2 は検出されませんでした。脳脊髄液からは検出されていたことから、ACE2 と CCN1 が SARS-CoV-2 の病原性に関与している可能性があることが考えられます。

さらに、本研究では、ヒト iPS 細胞から神経幹細胞／前駆細胞とニューロンを作成し、細胞免疫染色法（注 11）を用いて、これらの細胞での ACE2 と CCN1 の発現を初めて 1 細胞レベルの解像度で確認しました。ヒト iPS 細胞から分化誘導した神経幹細胞／前駆細胞やニューロンで ACE2 が発現していることが確認できたことから、シャーレ上の実験系においてヒト iPS 細胞から作成した神経系の細胞が COVID-19 の研究に有用であることが示されました。

以前より、CCN1 は RNA ウイルス、DNA ウイルスおよび細菌の感染初期だけではなく、病原性増悪にも関与していると報告されています。SARS-CoV-2 にも同様のメカニズムが推定され、既に報告された COVID-19 研究（注 12）の再解析を行ってみると脳以外の細胞・組織では SARS-CoV-2 感染後に CCN1 の発現が上昇していることが確認されました。さらに、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞／前駆細胞を用いた RNA シーケンスを行い、compound 34 と DAPT という γ -セクレターゼ阻害剤が CCN1 の発現抑制効果を有することを明らかにしました。

本研究結果は、CCN1 の発現を抑制することにより、COVID-19 による中枢神経系への障害が軽減される可能性があることを示唆しています。安全性・副作用の面から、これらの化合物が即、ヒトに適用できるわけではありませんが、今回の研究成果は COVID-19 による中枢神経系障害増悪メカニズム解明や治療薬開発研究の進展につながることを期待されます。

3. 特記事項

本研究は、慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート（KGRI）長寿クラスターおよび、一般社団法人日本損害保険協会研究助成の支援によって行われました。

また、慶應義塾大学 COVID-19 対策プロジェクト（慶應ドンネルプロジェクト；注 13）の一環として行われました。

4. 論文

英文タイトル：Expression of ACE2 and a Viral Virulence-Regulating Factor (CCN1) in Human iPSCs-Derived Neural Cells: Implications for COVID-19-Related CNS Disorders

タイトル和訳：COVID-19 関連中枢神経障害に関わるヒト iPS 細胞由来神経細胞における
ACE2 とウイルスの病原性調節因子 (CCN1) の発現

著者名：加瀬義高、岡野栄之

掲載誌：Inflammation and Regeneration

DOI：10.1186/s41232-020-00143-6

【用語解説】

- (注 1) COVID-19：新型コロナウイルス感染症のこと (coronavirus disease 2019 の略)。
- (注 2) CCN1 (Cyr61)：CCN family member 1 (CCN1) ないしは Cysteine-rich angiogenic inducer 61 (CYR61) との名称で知られる細胞老化や炎症、血管の新生に関わることがわかっているタンパク質。RNA ウイルス、DNA ウイルス、微生物が細胞に感染した際に発現が上昇し、感染したウイルスや微生物に正に働くことが報告されている。今回、SRAS-CoV-2 でも同様に作用する可能性を示唆した。
- (注 3) SARS-CoV-2：新型コロナウイルスのこと (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 の略)。
- (注 4) ACE2：新型コロナウイルスが細胞に侵入する際の実受容体として働く (Angiotensin Converting Enzyme-2 の略)。
- (注 5) 脈絡叢：脳脊髄液を産生する組織のこと。
- (注 6) iPS 細胞：体細胞に山中因子である Oct3/4, Sox2, Klf4 などの転写因子を導入することにより、体を構成する細胞に分化できる多分化能を人工的に持たせた細胞のこと
- (注 7) 神経幹細胞／前駆細胞：未分化な状態を保ったまま増殖することができる自己複製能と、中枢神経系を構成するニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの 3 系統の細胞へと分化することかができる組織幹細胞のこと。
- (注 8) RNA シーケンス：ある生体サンプル (細胞など) の遺伝子発現量を網羅的に測定、解析する手法。
- (注 9) γ -セクレターゼ阻害剤：ノッチシグナルという細胞分化に関わるシグナルの阻害剤のこと。神経をはじめとするさまざまな組織において分化を促進させる。
- (注 10) 視床：大脳の間脳に含まれる領域のこと。
- (注 11) 免疫染色法：抗体を用いて目的の抗原 (タンパク質など) を検出し可視化する方法。
- (注 12) Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369 (6499) :50-54.
doi:10.1126/science.abc1669
- (注 13) 慶應ドンネルプロジェクトチーム：2020 年 3 月末、COVID-19 が急速に拡大する中で、慶應義塾竹内勤常任理事、天谷雅行医学部長、北川雄光病院長のリーダーシップのもと、COVID-19 の病態解明、診断そして治療などを支援できる研究体制を構築し、慶應義塾大学医学部が持つ専門性で医療現場のニーズを埋めることを目的として基礎と臨床の研究者が集い発足した研究チーム。

<http://www.med.keio.ac.jp/features/2020/6/8-70229/index.html>

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部生理学教室

教授 岡野 栄之（おかの ひでゆき）

TEL : 03-5363-3747 FAX : 03-3357-5445 E-mail : hidokano@a2.keio.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。