新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染モデルにおける脳の変化
～COVID-19 による病態解明や治療法開発の加速に期待～

１．発表者：

岸本 めぐみ（東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医師／
テキサス大学医学部ガルベストン校 病理学 リサーチアソシエイト（研究当時））

浦田　真次（東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教／
テキサス大学医学部ガルベストン校 耳鼻咽喉科 博士研究員（研究当時））

近藤　健二（東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 准教授／
東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

山岨　達也（東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 教授／
東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 科長）

石井 さなえ（杏林大学 保健学部 臨床検査技術学科 准教授）

２．発表のポイント：

◆ SARS-CoV-2 感染後のシリアンゴールデンハムスターの嗅上皮と脳の組織を解析し、嗅上皮での嗅神経細胞と炎症細胞、脳での炎症細胞やシナプスの形態変化を明らかにしました。

◆ COVID-19 のモデル動物における結果であり臨床症状と一致するかは不明ですが、従来のウイルス・細菌の鼻腔感染とは異なる所見が多く見受けられました。また、SARS-CoV-2 感染は匂い物質の変容（閾値の変化、感じ方の変化）や嗅覚に関連した認知機能や記憶に影響を与える可能性があると考えられました。

◆ 本研究の成果は、SARS-CoV-2 感染による嗅覚障害だけでなく中枢神経症状の病態解明や治療シーズ開発を加速させると期待されます。

３．発表概要：

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症によって引き起こされる症状は嗅覚障害や呼吸困難が有名ですが、認知機能の低下（Becker JH et al., 2021 JAMA）、強い倦怠感の持続や頭がボーっとする、といった”Brain fog”（Garner Paul, 2020, BMJ）などの中枢神経症状も報告されています。最新のヒト脳 MRI 研究から SARS-CoV-2 感染後の脳構造が変化する（Douaud Gweaelle et al., 2022. Nature）ことも知られています。一方、SARS-CoV-2 感染に伴い細胞レベルで脳にどのような変化が生じているかは不明でした。今回、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学、東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科の山岨達也教授らおよび杏林大学保健学部臨床検査技術学科の石井さなえ准教授らの研究グループは、テキサス大学医学部ガルベストン校の研究グループとの共同研究によって、SARS-CoV-2 感染後のシリアンゴールデンハムスターの嗅上皮と脳の組織を解析し、嗅上皮での嗅神経細胞と炎症細胞、脳での炎症細胞やシナプスの形態変化を明らかにしました。本研究の成果は、SARS-CoV-2 感染による嗅覚障害だけでなく中枢神経症状の病態解明や治療シーズ開発を加速させると期待されます。

なお、本研究成果は 2022 年 4 月 6 日に、英国科学誌「*Scientific Reports*」オンライン版にて発表されました。

４．発表内容：

2019 年末に中国から全世界に拡散した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は未だ終息の兆しを見せていません。パンデミックから約 2 年が経過し、SARS-CoV-2 感染の急性症状だけでなく慢性症状や合併症の報告も多くなりました。慢性症状は嗅覚障害だけでなく中枢神経症状の報告が少なくありません。これらの中枢症状の原因は何なのか、完治するのか、嗅覚障害との関連はあるのか、などについて明らかにすることが喫緊の課題となっています。

これまでに東京大学の山岨達也教授らの研究グループは、世界に先駆けて COVID-19 のモデル動物を確立させ、嗅上皮の組織解析を行ってきました（Urata et al., 2021. ACS Chem. Neurosci.）。今回、東京大学の山岨達也教授、近藤健二准教授らおよび杏林大学の石井さなえ准教授らの研究グループは、テキサス大学医学部ガルベストン校病理学 Paessler Slobodan 教授のグループとの共同研究によって、SARS-CoV-2 感染後 42 日までの嗅上皮と脳の組織解析を行いました。

研究グループはこれまでに、SARS-CoV-2 感染後 21 日の嗅上皮の一部に傷害が残存することを報告（Urata et al., 2021. ACS Chem. Neurosci.）していました。嗅上皮に存在する成熟嗅神経細胞は脳（嗅球）に軸索をのばしており、それぞれの神経に発現する嗅覚受容体の発現パターンに依存し、嗅上皮と嗅球で対応した層構造（Zone1 から 4）を形成しています。嗅覚受容体の先行研究で傷害の残存していた嗅上皮の背内側は Zone1 の部位と酷似していたため、嗅上皮障害の部位をより正確に評価するため、Zone1 に特異的に発現するタンパク質（NQO1）が存在する部位での成熟嗅神経細胞を評価しました。SARS-CoV-2 感染後 42 日の嗅上皮は鼻腔の全領域で正常厚まで改善しているにもかかわらず、Zone1 における正常嗅神経細胞数は少ないままでした。また、同部位の粘膜固有層の炎症細胞であるマクロファージは感染直後から 42 日まで持続して活性化したままでした。

これらの結果から「SARS-CoV-2 感染後の中枢神経症状は嗅覚入力の減少によるものである」という仮説をたて、嗅覚に関わる嗅球と嗅皮質、記憶に関わる海馬での神経細胞、グリア細胞の形態解析を行いました。まず、鼻腔で SARS-CoV-2 に感染した後の脳内にウイルスが存在するかを明らかにするために、免疫染色を行いましたが陽性細胞は認めませんでした。共同研究者である Kagoya らによって、合成二本鎖 RNA アナログである poly(I:C)の経鼻投与による上気道炎症マウスモデル（Kagoya R et al., 2022. J Neuroinflammation.）の嗅球では炎症細胞であるミクログリアは感染後早期に活性化し、感染後 9 日には正常化していることが明らかとされており、SARS-CoV-2 でも同様の変化をするか確かめたところ、感染後 17 日でもミクログリアは活性化していました。この結果から、SARS-CoV-2 感染によって脳に起こる免疫応答は、単純な二本鎖 RNA 刺激による気道炎症に伴うものとは異なる可能性が示唆されました。

また、共同研究者である、Hasegawa-Ishii、Imamura らによって鼻腔内の長期にわたる炎症が嗅球を萎縮させる（Hasegawa-Ishii et al., 2019. J Allergy Clin Immunol）ことが知られていたため、非感染群と感染群での嗅球の重量を比較しましたが差はありませんでした（未発表データ）。次に、嗅上皮（Zone1）での成熟嗅神経細胞の減少が嗅球のシナプス形成にどのような影響を与えているかを検証したところ、感染後 42 日での嗅球糸球体における成熟嗅神経細胞の軸索の密度が減少していることがわかりました。また、嗅上皮傷害の残存の有無にかかわらず嗅球全体での糸球体サイズが縮小していることも明らかとなりました。これらの結果は SARS-CoV-2 感染は嗅球でのシナプス前部だけでなくシナプス後部にも影響を与えている可能性を示唆しています。

続いて、嗅覚情報処理の高次脳である嗅皮質と記憶に関連した海馬でグリア細胞の活性を解析しました。SARS-CoV-2 感染による嗅皮質のミクログリアの活性化は確認できませんでしたが、嗅皮質軟膜に存在するマクロファージは嗅球と同様に感染後 17 日まで活性化を認めました。ま

た、嗅皮質におけるアストロサイトは感染後 42 日まで活性化している可能性を見出しました。また、嗅覚と関連した海馬の CA1 の尖端領域（Knafo S et al., 2004. Hippocampus）では基底領域と比べて、ミクログリア、アストロサイトの活性化が長期にわたり持続していることが明らかとなりました。更に、同部位での樹状突起スパイン密度が減少していることも発見しました。樹状突起スパインは神経細胞樹状突起にある棘上の構造物を指し、シナプス後部を形成しています。樹状突起スパインに存在する受容体に神経伝達物質が結合することで活動電位を発生させます。これらスパインの構造は記憶や学習において変化することが知られており、自閉症スペクトラム症、統合失調症、アルツハイマー病患者においてもスパインの形態や密度の変化が報告されています（Penezes P et a., 2011. Nat Neurosci.）。

本研究は COVID-19 モデルであるシリアンゴールデンハムスターの組織の免疫染色とゴルジ染色で得られたものであるため、臨床症状と一致するかは不明ですが、従来のウイルス・細菌の鼻腔感染の所見とは異なる点が多く見受けられました。また、共同研究者である Renya らによる、SARS-CoV-2 感染後 8 日にはシリアンゴールデンハムスターの嗅覚認知行動は正常化している（Renya R et al., 2022. Sci Rep）との結果と本研究の結果から、SARS-CoV-2 感染は匂い物質の変容（閾値の変化、感じ方の変化）や嗅覚に関連した認知機能や記憶に影響を与える可能性あると考えられました。本研究の成果は SARS-CoV-2 感染による嗅覚障害や中枢神経症状の病態解明だけでなく治療シーズ開発を加速させると期待されます。

５．発表雑誌：

雑誌名：「*Scientific Reports*」（オンライン版：4 月 6 日）
論文タイトル：Prolonged and extended impacts of SARS-CoV-2 on the olfactory neurocircuit
著者：Megumi Kishimoto-Urata, Shinji Urata, Ryoji Kagoya, Fumiaki Imamura, Shin Nagayama, Rachel A. Reyna, Junki Maruyama, Tatsuya Yamasoba, Kenji Kondo*, Sanae Hasegawa-Ishii*, Slobodan Paessler*

DOI 番号：10.1038/s41598-022-09731-7
アブストラクト URL：https://www.nature.com/articles/s41598-022-09731-7

６．問い合わせ先：

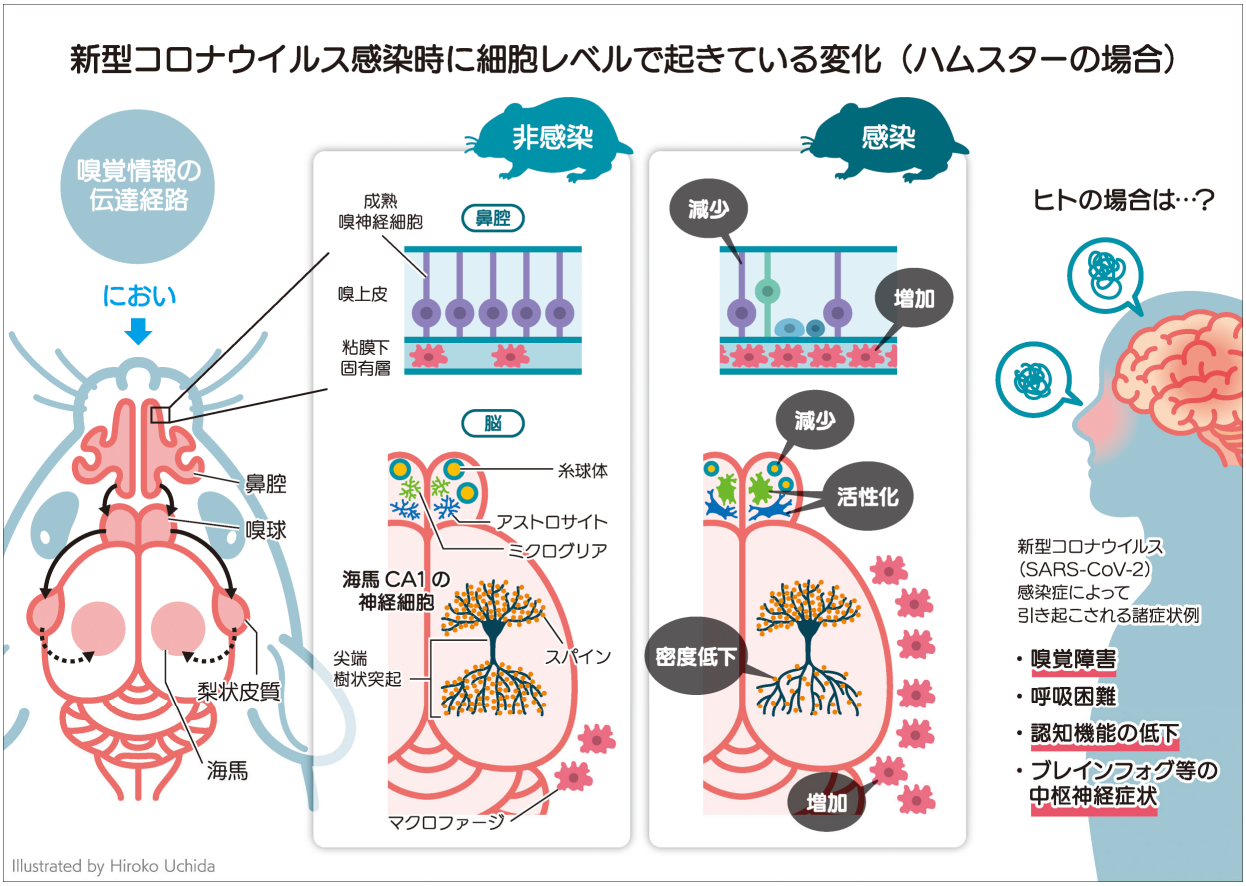
＜研究内容に関すること＞
東京大学大学院医学系研究科　外科学専攻　耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学分野
東京大学医学部附属病院　耳鼻咽喉科・頭頚部外科
教授　山岨　達也（やまそば　たつや）
准教授　近藤　健二（こんどう　けんじ）
TEL：03-5800-8665（直通）
Email：tyamasoba-tky@umin.ac.jp　（山岨）
kondok-tky@umin.ac.jp　（近藤）

杏林大学　保健学部　臨床検査技術学科
准教授　石井　さなえ（いしい　さなえ）
Email：sanae_ishii@ks.kyorin-u.ac.jp

＜広報担当者連絡先＞
東京大学医学部附属病院　パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
電話：03-5800-9188（直通）
E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

杏林大学広報室
担当：井上、酒井
電話：0422-44-0611（直通）
E-mail：koho@ks.kyorin-u.ac.jp

７．添付資料：



図：SARS-CoV-2 感染後の嗅上皮および脳の変化
非感染群（左）と SARS-CoV-2 感染群（右）の変化を示した。成熟嗅神経細胞（紫）は嗅上皮を構成する細胞群であり、嗅上皮下の粘膜固有層には常在マクロファージ（ピンク）が存在する。成熟嗅神経細胞の軸索は嗅球に投射し糸球体（黄色）でシナプスを形成している。嗅球にはミクログリア（緑）とアストロサイト（青）が存在している。匂い情報は嗅球から嗅皮質に伝わり、それらの情報は海馬で貯蔵されている。SARS-CoV-2 感染群（右）では嗅上皮の成熟嗅神経細胞数が減少し粘膜固有様のマクロファージ数は増加していた。嗅球では糸球体が減少し、ミクログリアとアストロサイトが活性化していた。また、海馬 CA1 の尖端樹状突起におけるスパイン密度の低下を認めた。