

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染モデルにおける嗅上皮の変化 ～COVID-19による嗅覚障害の病態解明や治療法開発の加速に期待～

1. 発表者：

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 届出研究員/
テキサス大学医学部ガルベトン校 耳鼻咽喉科 博士研究員)

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 届出研究員/
テキサス大学医学部ガルベトン校 病理学 リサーチアソシエイト)

山嵜 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)

2. 発表のポイント：

- ◆ COVID-19 モデル動物を確立し、SARS-CoV-2 感染後の嗅上皮組織について解析を行いました。
- ◆ SARS-CoV-2 感染における嗅上皮傷害は、(1) ウイルス暴露量は関係ない、(2) ウイルス感染後早期に嗅上皮脱落が生じる、(3) 感染後 21 日でも一部の嗅上皮は再生が不完全である、ことが明らかになりました。
- ◆ 本研究成果を活用することで、COVID-19 モデル動物の解析が進み、嗅覚障害の病態の解明やそれに基づく治療法の開発が加速すると期待されます。

3. 発表概要：

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) によって引き起こされる COVID-19 の症状に嗅覚障害があります。SARS-CoV-2 による嗅覚障害は初期症状の 1 つとして知られているだけでなく、発症後約 2 か月経過し PCR が陰性化した方の 18～45% で何らかの嗅覚障害が残存していることも明らかになっています。一般的に傷害された嗅上皮 (鼻の奥にある匂いを感知する部位) は一度脱落し菲薄しますが、再生して正常厚に戻ります。しかし傷害が重度の場合、嗅上皮は正常化しないことが知られています。SARS-CoV-2 が嗅上皮に感染した場合、嗅上皮が脱落することがわかっていましたが上皮厚が正常化するかは不明でした。東京大学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・頭頸部外科の山嵜達也教授らの研究グループは、テキサス大学医学部ガルベトン校の研究グループとの共同研究で、SARS-CoV-2 ウイルス量に関わらず、感染が成立すると感染後数日で広範囲にわたって嗅上皮が脱落することを明らかにしました。また、大部分の嗅上皮は感染後 21 日で正常厚になることも見出しました。本研究の成果は、SARS-CoV-2 感染による嗅覚障害の病態解明や治療法開発を加速させると期待されます。

本研究成果は、2021 年 2 月 1 日に「*ACS chemical neuroscience*」(オンライン版)にて発表されました。

4. 発表内容：

私達が匂いを感じたときには嗅上皮が極めて精巧に機能しています。嗅上皮には嗅覚受容体と呼ばれる匂い物質を受け取るタンパク質があります。嗅覚受容体は嗅上皮の重要な細胞要素である、嗅神経細胞に存在しています。匂い物質が嗅覚受容体に結合すると嗅神経細胞を介して脳内に信号が伝わり、匂いを感じるだけでなく記憶や情動などの脳機能にも影響します。外界に接している嗅

上皮では常にプログラムされた細胞死（アポトーシス）と再生を繰り返しながら、それらの機能を維持しています。これまでの研究で一般的なウイルス感染や薬剤による嗅上皮傷害は一過性であり、高度な嗅上皮傷害の場合は永続的に障害が残存することが知られています。

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。COVID-19 の拡大および重症化の防止には早期の診断が必要不可欠です。SARS-CoV-2 によって引き起こされる COVID-19 の初期症状として嗅覚障害があり、COVID-19 の早期診断の指標になりうると注目されています。パンデミックから約一年が経過し 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が出てきました。これまで報告されてきた症例報告では嗅覚障害は完治するとの報告が多いですが、最近の研究結果から急性期を脱した方の 18~45% で何らかの嗅覚障害が残存していることが明らかとなりました。これらの嗅覚障害が完治するのか、嗅覚障害以外の合併症を引き起こしうるのか、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。

実験動物として用いられているマウス系統はウイルス感染への抵抗性があることが知られており、SARS-CoV-2 は野生型マウスに感染しないことが明らかになっています。SARS-CoV-2 は細胞の表面に存在する受容体タンパク質（ACE2）を介して感染するため、ACE2 遺伝子を改変した動物を用いて研究が行われています。一方で、遺伝子改変モデルマウスでは SARS-CoV-2 感染後数日で死に至るという点から、臨床症状と相同性の高い COVID-19 モデル動物の確立が求められていました。

東京大学医学系研究科の山嵜教授らの研究グループはテキサス大学医学部ガルベトン校病理学 Paessler Slobodan 教授、テキサス大学医学部ガルベトン校耳鼻咽喉科牧嶋知子准教授らのグループとの共同研究によって、ハムスターを用いて COVID-19 と酷似したモデルを確立しました。このモデルを用いて様々なウイルス量での感染実験を行ったところ、ウイルス量に関わらず感染が成立すると感染後早期に広範囲にわたって嗅上皮脱落が生じることがわかりました。また、嗅上皮の大部分は感染後 21 日で正常厚になりましたが、一部の嗅上皮では傷害が残っていることも明らかとなりました。さらに、SARS-CoV-2 感染後の嗅上皮は部位によって傷害程度や再生速度が異なっていることも明らかになりました。（図）

本研究により、SARS-CoV-2 感染における嗅上皮傷害では、(1) ウイルス暴露量は関係ない、(2) ウイルス感染後早期に嗅上皮脱落が生じる、(3) 感染後 21 日でも一部の嗅上皮は再生が不完全である、ことが明らかになりました。今回作成した動物モデルで発熱などの感染症状はなく、COVID-19 モデルとして有用だと考えられます。一方で、更なるモデルの妥当性を確認する上でヒトでの症状、即ち嗅覚障害を呈しているかを調べる必要があると考えています。また、SARS-CoV-2 感染後 21 日で正常厚となった嗅上皮の形態や機能が正常化しているのか、菲薄が残存している部位での傷害が永続的なものか、などを調べる必要もあります。本研究の成果により、COVID-19 モデル動物で起こっている変化を嗅上皮だけでなく全身臓器で解析することが可能になりました。SARS-CoV-2 感染による嗅覚障害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：「*ACS chemical neuroscience*」（オンライン版：2 月 1 日）

論文タイトル：Regeneration profiles of olfactory epithelium after SARS-CoV-2 infection in golden Syrian hamsters

著者：Shinji Urata, Junki Maruyama, Megumi Kishimoto-Urata, Rachel A. Sattler, Rebecca Cook, Nantian Lin, Tatsuya Yamasoba, Tomoko Makishima*, Slobodan Paessler*

アブストラクト URL : <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscchemneuro.0c00649>

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・頭頸部外科

教授 山嵜 達也 (やまそば たつや)

<広報担当連絡先>

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

Tel : 03-5800-9188 (直通)

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 添付資料:

ゴールデンハムスター

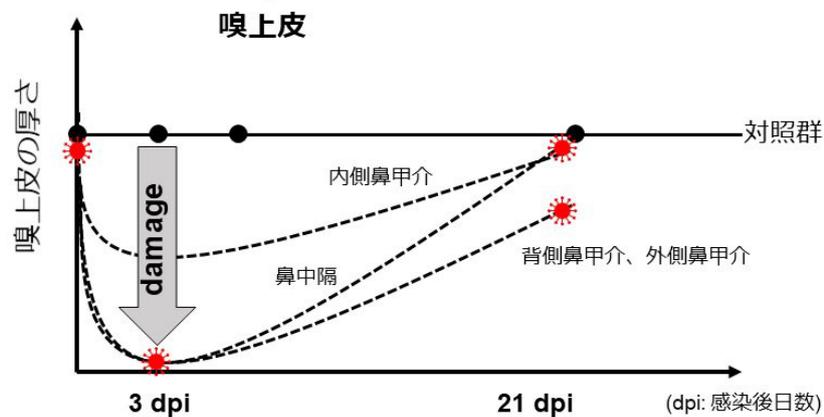
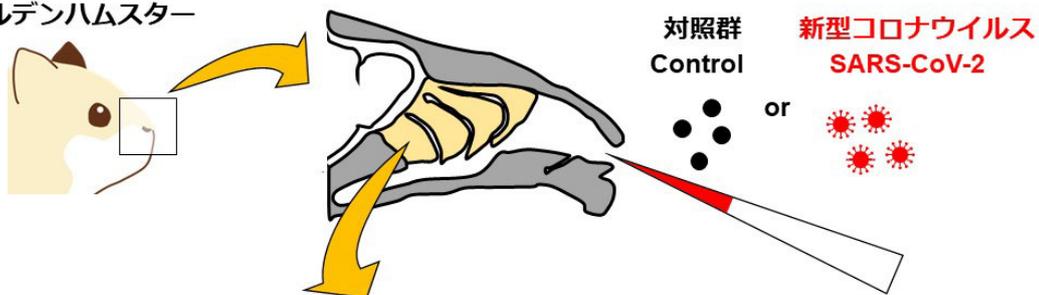


図: SARS-CoV-2 感染後の嗅上皮傷害

SARS-CoV-2 感染後 3 日で鼻腔内のほぼ全領域において嗅上皮脱落を認めました。また、感染後 21 日で鼻中隔、内側鼻甲介での嗅上皮は正常厚に戻っていましたが、背側鼻甲介、外側鼻甲介の嗅上皮は傷害が残っていました。