

**研究助成 2020 – 感染症領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室
<b>氏 名</b>	中沢 大悟
<b>研究テーマ</b>	COVID19 の重症化病態における Immunothrombosis の役割

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
 （図表、写真などの貼付を含む）

**<研究目的>**

COVID19 は、肺炎と腎不全などの多臓器不全を引き起こす重篤な疾患である。SARS-CoV-2 は敗血症病態から心筋梗塞や脳梗塞、腎障害、小型血管炎様皮膚炎を引き起こすが、血管障害の原因として好中球細胞外トラップ(NETs)が形成され腎臓などの血管内皮細胞に影響する機序が示唆されており、本研究では、SARS-CoV-2 に対する好中球や腎臓構成細胞の応答メカニズムを解明し、新規治療開発を目的とした。

**<研究方法>** 健常者の末梢血から二種類の好中球サブセット（normal density granulocytes; NDGと low density granulocytes; LDG）を単離し、様々な濃度の SARS-CoV-2 を好中球に添加し、感染状態や細胞形態を観察した。また SARS-CoV-2 添加後の細胞を回収し RNA シークエンスにより発現変動遺伝子を解析し、治療標的を探索した。次にヒト血管内培養細胞、ならびに腎尿細管培養細胞に SARS-CoV-2 を添加し、24~72 時間の培養での反応を観察した。72 時間後には特定の条件で両細胞の細胞死が見られ、メカニズムを解明するため RNA シークエンスを行い、想定されたメカニズムに基づいた治療実験を行った。**<結果 1; AGO2 が SARS-CoV-2 の LDGs（好中球）応答に関与する>** SARS-CoV-2 により好中球は NETs に誘導され、血管内皮細胞障害を引き起こすことが想定され、このプロセスに AGO2 が関与することが示された。**<結果 2; 急性腎障害のメカニズム>** SARS-CoV-2 は直接腎臓構成細胞に影響し、特に尿細管細胞死を引き起こすが、その機序は STAT3 と NF-kB のシグナル経路の活性により惹起されることがわかり、IL1 阻害薬と TLR4 阻害薬により抑制された。

**<研究成果>** 本研究では COVID-19 に合併する急性腎障害は、virus 血症時に好中球 NETs が形成され、NETs、ならびに virus の直接作用を受けた腎糸球体血管内皮細胞により糸球体傷害が起こり、さらに傷害糸球体を通過した virus による尿細管上皮細胞壊死による病態であることが示唆された。本研究の結果は現状の抗 virus 治療薬に加えて、臓器保護を目的とした新規治療開発に繋がる可能性があり、今後 in vivo での検証を行う予定である。



<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1		
2		
3		
4		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1		
2		
3		
4		