

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年4月1日

Nature:

新型コロナ感染が中枢神経にもたらす影響が少し分かってきた

## 【松崎雑感】

新型コロナウイルスが、既存のウイルス感染症と異なって、中枢神経障害を起こしやすい原因が究明中です。

血液脳関門を越えて、ウイルスが直接中枢神経に感染することが原因だという説と、感染による免疫変調が、中枢神経細胞機能に変調をもたらすのだという二つの考えが提案されています。

しかし、いずれも決定的ではありません。今後の研究の進展が注目されます。

新型コロナウイルス感染が中枢神経にもたらす影響がすこし分かってきた

López Lloreda C. COVID's toll on the brain: new clues emerge. *Nature*.  
Published online March 20, 2024. doi:10.1038/d41586-024-00828-9

炎症反応と脳血液関門をすり抜けた分子が新型コロナウイルス感染後の認知機能障害に関連する可能性が示された

嗅覚障害、頭痛、記憶障害:COVID-19は、日常生活を困難にする様々な神経学的症状をもたらすおそれがあります。

現在、新しい研究により、脳の炎症がこれらの症状の根底にある可能性があるという証拠が示されています。

すべてのデータが同様の結論を出しているわけではありません。新型コロナウイルスが脳細胞に感染することが原因であると述べた新しい研究もあります。

これらの知見は、ウイルスの感染そのものが新型コロナウイルス感染後の中枢神経症状の原因であるという仮説を補強するものです。

しかし、ウイルスの直接感染ではなく、別の原因による脳の炎症が重要であるという考えは新たな支持を得ており、例えば、ある研究では、COVID-19患者で炎症を起こしやすい特定の脳領域を特定しています。

「現在、科学的知見が集積されつつあり、より具体的な答えが見え始めています」と、ユニバーシティ・カレッジ・ダブリンの神経ウイルス学者であるニコラ・フレッチャーは述べています。

## 免疫ストーム

研究者がCOVID-19によって引き起こされた脳の問題の原因を探し始めたとき、最初に炎症プロセスが最も関係しているのではないかという考えが主流となりました。

これは、HIVなどの他のウイルスによって引き起こされる認知症状が炎症(体が侵入者に対して放出する免疫細胞や化学物質のストーム)によって引き起こされているという先行知見があるためです。

SARS-CoV-2は強力な免疫反応を刺激するが、脳細胞にもこの免疫反応が起きているのかどうかは不明でした。

ベルリン大学医学部の神経病理学者であるヘレナ・ラードブルッフ氏らは、COVID-19で亡くなった人の脳サンプルを調べた結果、SARS-CoV-2に感染した細胞は見つからなかったと報告しています。

しかし、これらの人々の脳には、他の疾患でなくなった人々にはみられない特定の脳領域において著明な免疫反応が起きていることを見つけました。

この異常な免疫反応亢進は、嗅覚に關与する嗅球や、呼吸などの身体機能を制御する脳幹などの領域で顕著であり、新型コロナウイルスに感染してすぐに亡くなった人の脳にしか見られませんでした。

Radbruch氏によると、これらの観察結果は、COVID-19により引き起こされた脳以外の炎症が、感染初期に特定の脳領域に（間接的に）免疫反応を引き起こし、神経症状をもたらした可能性があることを示唆しています。

研究チームは、脳細胞の炎症が持続すると、感染後数カ月から数年にわたって続く複雑な症状であるlong COVIDに關連する脳症状を引き起こす可能性があるかと推測しています。

この研究成果は、Nature Neuroscience誌に掲載されました。

## 血液脳関門不全

脳以外の臓器で産生された様々な化合物や分子は、血液脳関門のバリアにより脳神経への侵入をブロックされる仕組みがありますが、これらの物質が、なぜ中枢神経細胞に影響を与えるのかが問題となります。

ダブリン大学トリニティ・カレッジの神経科学者マシュー・キャンベル氏と神経内科医コリン・ドハティ氏の研究によると、脳を体の他の部分から隔てる血液脳関門が、SARS-CoV-2感染中に壊れる可能性があることがわかったと報告しています。

研究チームは、「ブレインフォグ」(記憶力、集中力、意思決定の問題)を患っているロングコロナを持つ人では、他の人々よりも血液脳関門の機能が低いことを発見しました。この結果は、なんらかの免疫分子が脳に侵入し、ブレインフォグを引き起こす可能性があるという可能性を示しています。

研究チームは、ブレインフォグを持つ人々の血液に炎症性分子が豊富に含まれており、それが血液脳関門を越えて中枢神経に侵入するのだろうと指摘しています。

## 中枢神経感染

これまで、新型コロナ感染後の脳症状が、脳細胞への直接感染でなく、炎症物質が血液脳関門を越えて脳細胞に影響をもたらす「間接的影響」説を示す報告が多くなされています。しかし、脳細胞への直接感染説を支持する結果を得たという報告もあります。

例えば、ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン(University College Dublin)の別のチームは、実験的にヒトの神経細胞を新型コロナに感染させると、感染性ウイルスを周囲に放出する可能性があることを発見しました。

また、脳細胞の特定のタンパク質を阻害することで、脳細胞がSARS-CoV-2感染から保護されることもわかりました。ウイルスは、肺細胞を含む他の種類の細胞に感染するために、このまったく同じタンパク質に結合する必要があります。

(逆に言うと：松崎)「これは、ウイルスが脳に直接影響を与えることができるというモデルを裏付けています」と、フレッチャーは言う。この研究はbioRxivプレプリントサーバー3に掲載され、まだ査読されていません。

別の研究チームは、シグナル伝達分子ドーパミンを使ってコミュニケーションをとるドーパミン作動性ニューロンの感染に成功しました。

ニューヨーク州イサカにあるコーネル大学の神経科学者Shuibing Chen氏と彼女のチームは、感染がこれらのニューロン活動亢進の引き金となって、細胞老化を引き起こすことを発見しました。

COVID-19で死亡した人の剖検組織を分析したところ、ドーパミン作動性ニューロンが豊富に分布している脳領域に細胞老化に関連する遺伝子パターンが見られました。

Chenは、老化とそれに伴うこれらの細胞からの炎症因子の分泌が、COVID-19による脳損傷と神経学的影響の根底にある可能性があると考えています。

本研究成果は、Cell Stem Cell誌に掲載されました。

## 複雑な要因

しかし、試験管実験だけでは、十分な結論を得ることができません。中枢神経ニューロンへの直接感染を支持する研究をしているフレッチャーでさえ、免疫反応による間接的影響を無視できないと考えています。

「どちらの説もそれなりに合理性があります。しかし、ロングコロナの中枢神経症状は、間接的な炎症反応によってもたらされると考える方がよいでしょう」と彼女は述べています。

これ等の研究結果に基づき、治療法の検討と客観的なバイオマーカーの明確化が進められています。

例えば、糖尿病治療薬のメトホルミンは、Chen氏の研究でウイルス誘発性のニューロンの老化を阻止し、治療の選択肢となりうることを示されています。しかし、COVID-19の脳症状は、おそらく複数の要因が組み合わさって引き起こされるものであり、特にlong COVIDでは、認知障害の治療を複雑にしていると考えられます。

「複数のことが同時に起こっています」とキャンベルは言います。「すべてを解決する単一のメカニズムを期待することは無理でしょう」と。