

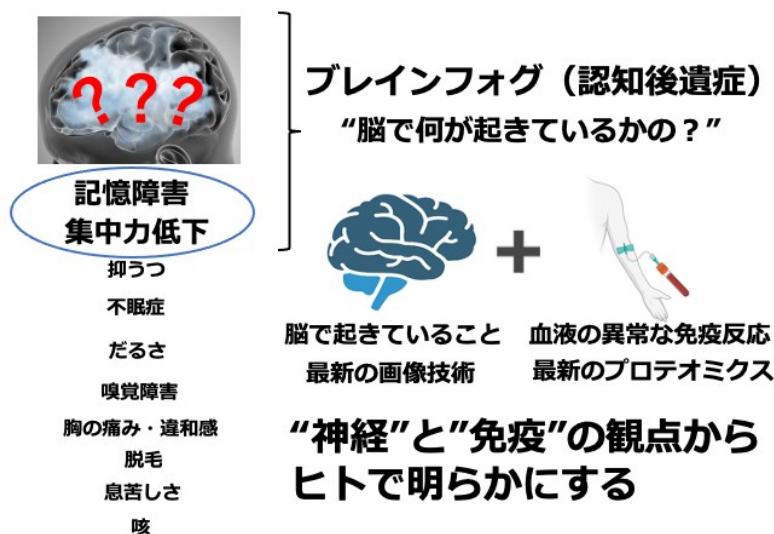
文部科学記者会・科学記者会
厚生労働記者会・厚生日比谷クラブ
横浜市政記者会・横浜経済記者クラブ 同時発表

2023年10月2日
横浜市立大学

最先端のPET画像を用いてコロナ後遺症 (ブレインフォグ)の発症機序の解明を目指す —クラウドファンディングによる研究資金の調達を開始—

横浜市立大学大学院医学研究科 生理学 高橋琢哉教授らの研究グループは、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の後遺症 (コロナ後遺症 *1) のうち、ブレインフォグ (脳の霧) と呼ばれる認知後遺症を、横浜市立大学が開発した最先端のシナプス機能分子のPET画像 (AMPA受容体PET*2) を用いて解明するプロジェクトを実施します。本プロジェクトはクラウドファンディングサービス「READYFOR」によりクラウドファンディングを実施し、研究資金を調達します。

コロナ後遺症は、ブレインフォグ (認知後遺症)、倦怠感、気分障害を中心とした精神・神経症状が中核であり、就学・就労などの社会生活や日常生活の大きな妨げとなっています。これらの症状は、COVID-19罹患後の脳機能異常に起因すると考えられますが、その発症メカニズムは不明であり、治療法・診断法は確立されていません。「安全・安心な with/post コロナ社会」においては、ワクチン開発や治療法開発に加えて、社会的損失の大きいコロナ後遺症を克服することが重要であると考えています。本プロジェクトの実施により持続可能な開発目標 (SDGs) の「誰一人取り残さない」社会の実現に貢献します。



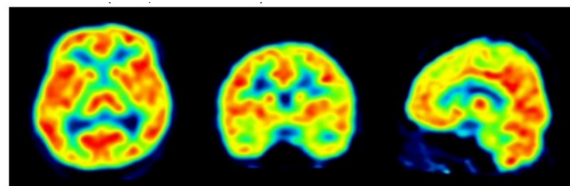
図：プロジェクト概要図

研究背景

新型コロナウイルスが脳に何か悪いことを引き起こすのではないかと、という点に関してはいくつかの基礎研究が行われています (Etter et al., Nature Communications 2021, Wang et al., Nature 2021, Fernandez-Castaneda et al., Cell, 2022 など)。残念ながら新型コロナウイルス感染症でなくなってしまった患者さんの脳で神経間の情報伝達に必要な分子の発現が減少していることも示唆されています (Yang et al., Nature, 2020)。コロナ後遺症の実態の全貌は未だに明らかになっていませんが、体の中の新型コロナウイルス感染で惹起される免疫関係の物質が脳に障害を起していることは容易に推察されます。

一方で、コロナ後遺症の実態はアンケート調査などで少しずつ明らかになってきています。「コロナ後遺症」はブレインフォグ、倦怠感、気分障害を中心とした精神・神経症状（脳と心の症状）が 10-40%を占めているともいわれています (Premraj et al., J. Neurological Sciences 2022, Chen et al., J.Infect., 2023)。本邦における自治体アンケート調査においても、2か月以上継続する割合が高い症状の一つとして「記憶障害」が指摘されています（令和3年12月茨城県保健福祉部感染症対策課 新型コロナウイルス感染症に関する罹患後症状に係るアンケート調査の結果について）。また、海外の研究においても80%以上のコロナ後遺症患者が認知機能障害や記憶力低下が日常生活・仕事に影響を及ぼした、という調査もあります (Davis et al., EClinical Medicine, 2021)。こうした調査研究は、コロナ後遺症の中でも特にブレインフォグによる社会的損失が大きい可能性を示しています。

しかし、依然としてブレインフォグの病態解明には特有の難しさがあります。例えば胃の病気であれば、胃カメラで胃の表面を直接みて病気が疑われる部分を採取して顕微鏡で調べれば、細胞レベルで多くのことがわかります。脳の病気ではこうしたアプローチを行うことはできません。ここにブレインフォグの病気の仕組みを解明する上での大きなハードルが存在します（脳とところの病気全般にもいえることです）。脳の異常を調べる方法には脳波・髄液検査・MRIがありますが、これらはいずれも神経細胞の働きを間接的に捉えるものです。脳には約60億個の神経細胞が存在するといわれていますが、この神経細胞の働きを決めている「分子」（「機能分子」とよびます）を生きている人の脳で捉える方法は「いままでは」ありませんでした。高橋教授らの研究グループは、近年、このAMPA受容体の発現密度をヒト生体脳で可視化・定量化することができる世界初・本邦発の $[^{11}\text{C}]\text{K-2 AMPA-PET}$ を開発しました (Miyazaki et al., Nature Medicine., 2020)。PET（ポジトロン断層撮影法）は、“みたい”物質に結合するように設計した、陽電子を持つ薬を静脈から投与し、薬から出る放射線を装置で捉える方法です。



Miyazaki et al., Nature Med., 2020 より



放射線の出る薬の位置 = 薬が結合する物質の位置 = "みたい" 物質の位置、すなわち関心のある"みたい"物質をみるための検査でもあります。[¹¹C]K-2 AMPA-PET は、[¹¹C]K-2 という薬が AMPA 受容体に特異的に結合することで、機能的に重要な神経細胞表面の AMPA 受容体を PET 画像として描出します(Arisawa et al., Neuroscience Res., 2021)。PET 検査はレントゲンやバリウム検査などのように被ばくを伴う検査ですが、ヒトにおいて安全に施行できることが確認されています(Hatano et al., Scientific Reports, 2021)。これまで精神・神経疾患約 450 症例で[¹¹C]K-2 AMPA-PET により精神・神経症状に固有の AMPA 受容体発現変化をヒト生体脳で捉えることに成功しました(Cell Reports Medicine 2023)。これまで私たちが、うつ病、双極症、統合失調症、認知症などの精神・神経疾患を対象として行ってきた[¹¹C]K-2 AMPA-PET 研究の結果を踏まえると、**ブレインフォグの患者さんの脳において、AMPA 受容体量の「多い-少ない」(発現のバランス)が破綻(変化)しているのではないかと考えました。**ブレインフォグの患者さんの [¹¹C]K-2 AMPA-PET 画像撮影に加えて、血液のなかの免疫異常を最新のプロテオミクス*³でも解析することで、コロナ後遺症(ブレインフォグ)の発症機序を解明する研究を実施します。

クラウドファンディングプロジェクト概要

・プロジェクトタイトル：**コロナ後遺症「ブレインフォグ」発症のしくみの一端を解き明かす研究へ**

・ URL：<https://readyfor.jp/projects/AMPA-PET>

・ 実行者：高橋 琢哉（横浜市立大学大学院医学研究科 生理学 教授）

・ 目標金額：500 万円

・ 形式：寄附金控除型／All or Nothing

※All or Nothing 形式は、期間内に集まった寄附総額が目標金額に到達した場合にのみ、実行者が支援金を受け取れる仕組みです。

・ 公開期間：2023 年 10 月 2 日（月）午前 9 時～11 月 30 日（木）午後 11 時

・ 資金使途：特殊血液検査（プロテオミクス費用）、PET 撮像のための検査費用の一部 など

・ 寄付者への返礼等

寄附金額	内容
全ての寄付金額	横浜市立大学から寄付金領収書を発行いたします。
1 万円以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究報告（READYFOR のメッセージ機能から PDF で配布） ・ 研究報告書へのお名前掲載（希望者のみ・ニックネーム可）
3 万円以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「脳とこころの健康と神経可塑性」（60 分）をテーマにしたオンライン講習会（2024 年 1 月から 2024 年 12 月に 2 回実施予定）にご参加いただけます。
30 万円以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 論文投稿時に謝辞にお名前掲載（希望者のみ・匿名可）

参考

■高橋琢哉教授らの研究グループ

脳の機能を担う AMPA 受容体シナプス移行の基礎研究の成果をもとにリハビリテーション効果促進薬の開発、AMPA 受容体標識 PET Probe、PET 用トレーサーの開発を行っている。AMPA 受容体は脳の働きを支える重要な分子であり、この分子をヒトの生体脳で可視化することで、これまでブラックボックスであった精神・神経疾患の病態解明や、その情報を根拠にした革新的な診断・治療法が開発が進むと考えられている。本研究グループでは、てんかん発生の生物学的なメカニズムの解明にも挑戦するなど、精神神経疾患の革新的診断治療法確立を目指している。



横浜市立大学生理学教室のメンバー

左から阿部准教授、永露助手、高橋教授、波多野特任助教、中島講師が中心となってこのプロジェクトを推進します

■READYFOR 株式会社について

「誰もがやりたいことを実現できる世の中をつくる」をビジョンに日本初・国内最大級のクラウドファンディング事業、寄付・補助金マッチング事業を運営しています。2011年3月のクラウドファンディングサービス開始から2万件以上のプロジェクトを掲載し、130万人以上から320億円以上の資金を集め、国内最大級のクラウドファンディングサービスとして、中学生から80代の方まで幅広い方々の夢への一步をサポートしています(2023年8月時点)。

- ・ 会社名：READYFOR 株式会社
- ・ 代表者：米良はるか
- ・ 所在地：東京都千代田区一番町 8 住友不動産一番町ビル 7 階
- ・ 設立：2014 年 7 月
- ・ 資本金：1 億円
- ・ 会社ページ URL：<https://corp.readyfor.jp/>
- ・ 「クラウドファンディングサービス READYFOR」 URL：<https://readyfor.jp>



横浜市立大学は、
様々な取り組みを
通じてSDGsの達
成を目指します。



用語説明

*1 コロナ後遺症 (Long-COVID)：

現在の Long-COVID の認知後遺症の診断は、客観的な生物学的指標はなく、精神疾患のような操作的診断基準も確立されていない。WHO の定める「post COVID-19 condition」に準拠し、研究対象者の登録を行う。

post COVID-19 condition：

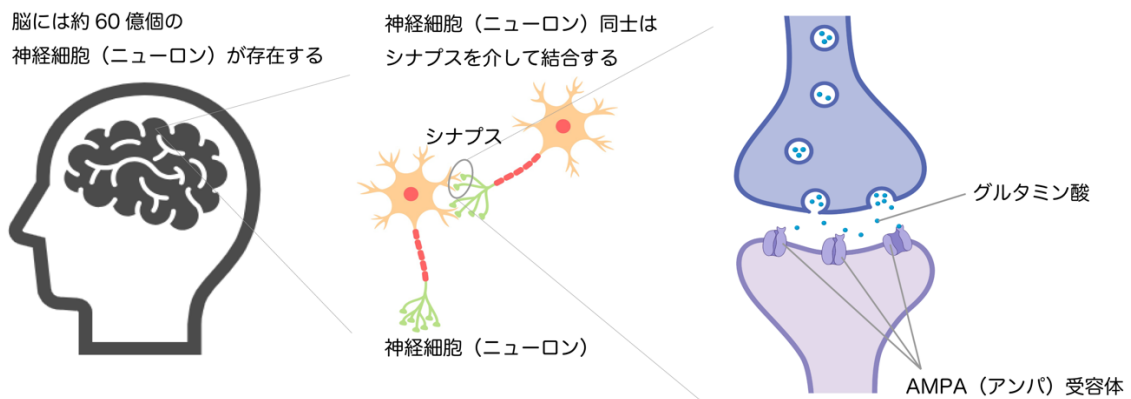
「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 後の症状は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2) に罹患した人に見られ、少なくとも 2 ヶ月以上持続し、また、他の疾患による症状として説明がつかないものである。通常は COVID-19 の発症から 3 ヶ月経った時点にも見られる。症状には、倦怠感、息切れ、思考力や記憶への影響などがあり、日常生活に影響することもある。COVID-19 の急性期から回復した後に新たに出現する症状と、急性期から持続する症状がある。また、症状の程度は変動し、症状消失後に再度出現することもある。小児には別の定義が当てまはると考えられる。」

*2 AMPA 受容体 PET

高橋琢哉教授らの研究グループは、2020 年に生きたヒトの脳における細胞表面の AMPA 受容体を可視化・定量化する世界初の新規放射性トレーサー化合物： $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ を開発した。AMPA 受容体に特異的に結合するこの化合物を放射性ラベルし (PET 用トレーサー)、PET を用いて撮像することにより、AMPA 受容体の量をヒト生体脳で定量化する。

AMPA 受容体：

人工アミノ酸である AMPA (α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸) を選択的に受容することから名づけられた、脳の働きを担う主役である分子で、脳内の情報処理の中心的な役割を担う神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の一つであり、シナプス膜上にイオンチャネルを形成する。グルタミン酸が AMPA 受容体に結合すると、細胞内にイオンが流入しシナプスが応答するため、シナプス膜上の AMPA 受容体の数が増えると更に応答が増強し、シナプス応答の変化は、記憶学習をはじめとした脳内の情報処理の変化における中心的なメカニズムであることが知られている。



PET：

陽電子検出を利用したコンピューター断層撮影技術を陽電子断層撮影 (Positron Emission Tomography : PET) という。この PET の技術を使うと、放射性ラベルした化合物を検出することができる。

*3 プロテオミクス：

タンパク質 (プロテイン) の構造や機能などを総合的に解析する技術や学問分野。

AMPA 受容体 PET 画像を撮像させていただき方の血液のプロテオーム解析を行うことで、異常免疫反応と AMPA 受容体量との相関関係を調べる。プロテオミクスには Proximity Extension Assay (PEA) 法と定量 PCR 法 (qPCR 法)・次世代シーケンス(NGS 法)を組み合わせたオーリンクプロテオミクス(Olink®)を用いる。