

学位論文の内容の要旨

学位論文題目

ウイルス感染に伴う Brain fog に対するブタ肝臓分解物の有用性の検討
～Long Covid に対する新たなアプローチ～

指導教員

松田 佳和



Ⓜ

学位申請者

佐藤 郁也



Ⓜ

1. 研究の背景

近年、Covid-19 などのウイルス感染後の長期的な後遺症として Long Covid が注目されており、その主要な症状の一つに Brain Fog がある。Brain Fog は記憶障害、集中力低下、判断力低下などの認知機能障害を伴い、SARS-CoV-2 (新型コロナウイルス感染症) 罹患者の約 50%以上に認められている。これまでの研究により、Long Covid の病態には神経炎症が深く関与していることが示唆されており、特にミクログリアの過剰活性化が炎症性サイトカイン (IL-1 β や TNF- α) を産生し、神経機能障害を引き起こす可能性がある。

近年の研究では、ウイルス感染が神経系へ及ぼす影響が明確になりつつあり、SARS-CoV-2 が脳内の炎症を誘導し、持続的な認知機能障害を引き起こす可能性が指摘されている。ミクログリアの活性化に伴う慢性炎症は神経変性疾患の進行を促す要因ともなり得るため、この炎症を抑制する治療法の確立が急務である。Long Covid の症状には Brain Fog のほか、疲労感、抑うつ、不安、嗅覚障害、筋力低下などがあり、患者の生活の質 (QOL) を著しく低下させる。特に Brain Fog は職業的・学業的パフォーマンスに大きな影響を及ぼし、社会的活動の制限を余儀なくされることがある。このため、Brain Fog のメカニズムを解明し、効果的な治療法を確立することが求められている。

ブタ肝臓分解物 (Porcine Liver Decomposition Product, PLDP) はタンパク質やリン脂質を豊富に含み、抗炎症作用や神経保護作用が期待されている。過去の研究では、PLDP が認知機能を向上させる可能性が示唆されており、特

に炎症性メディエーターの調節を通じた神経炎症の抑制が報告されている。本研究では、PLDP がミクログリアの炎症抑制や神経保護作用を発揮するかを *in vitro* および *in vivo* 試験を通じて検証し、Brain Fog 改善の可能性を探ることを目的とした。

2. 本研究の目的

本研究の目的は、PLDP およびその活性本体と考えられる PLDP 由来脂質分画 (PEL) が、ウイルス感染後の Brain Fog に対して有効であるかを検討することである。特に、PLDP がミクログリアを介した炎症抑制や神経保護作用を発揮するかどうかを明らかにし、Long Covid 治療の新たな選択肢を提供することを目指した。

3. 研究方法および結果

3.1 PLDP の抗炎症作用及びマクロファージに対する作用 (*in vitro*)

(1) PLDP/PEL の抗炎症作用の検討

マクロファージ系細胞 (Raw 264.7) を用い、LPS 刺激による IL-1 β および NO の産生抑制効果を評価した。その結果、PLDP および PEL は LPS 誘導性の IL-1 β の産生を有意に抑制した。NO 産生は約 80%抑制されたが、群間の有意差はなかった。

(2) PEL のマクロファージに対する作用

RAW264.7 細胞における M1/M2 極性に対する PLDP の作用をフローサイトメトリー法で評価した。その結果、PEL は炎症性 M1 マクロファージの割合を低下させ、抗炎症性 M2 マクロファージの割合を有意に増加させた。これにより、PLDP がマクロファージ/ミクログリアの炎症応答を調節し、抗炎症作用を発揮する可能性が示唆された。

3.2 PLDP のホルマリン鎮痛試験及び LPS 誘発モデルマウスに対する作用 (*in vivo*)

(1) ホルマリン誘発性疼痛モデルにおける PLDP の鎮痛効果

ホルマリン誘発性疼痛モデルを用いて評価した結果、PLDP 投与群では第 2 相疼痛反応時間が有意に短縮された。PLDP は *in vitro* で IL-1 β の産生を抑制しており、その効果が *in vivo* でも支持された。

(2) LPS 誘発炎症モデルにおける PLDP の効果

LPS 誘発炎症モデルを用い、神経炎症による異常行動及び血漿中サイトカインに対する PLDP の効果を評価した。LPS 投与により、マウスの行動は有意に抑制され、血漿中サイトカイン (TNF、INF- γ 、MCP、IL-1、IL-6) の有意な上昇がみられた。PLDP の投与により、LPS による総移動距離の低下及び探索行動回数の低下を有意に抑制し、IFN- γ の上昇を有意に抑制した。

4. 考察と今後の展望

本研究により、ブタ肝臓分解物 (PLDP) が Long Covid における Brain Fog の改善に寄与する可能性が示唆された。特に、PLDP がミクログリアの過剰な活性化を抑制し、抗炎症性マクロファージ (M2 型) の誘導を促進することで、神経炎症を軽減することが確認された。PLDP の作用メカニズムとして、炎症性サイトカイン (IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ) の抑制に加え、NF- κ B や MAPK 経路を介したシグナル伝達の抑制が関与している可能性がある。これにより、ウイルス感染後の慢性神経炎症が軽減され、結果として認知機能の維持・改善が期待できる。さらに、PLDP 摂取による前頭葉機能の向上が示唆されており、これは言語流暢性や注意力の改善にも寄与する可能性がある。実際に、過去の臨床試験の結果、PLDP が HDS-R や WMS-R のスコアを有意に向上させることが確認されており、これらの結果は本研究の動物モデルでの知見と一致している。また、ホルマリン誘発性疼痛モデルでは、PLDP が慢性炎症性疼痛を軽減する可能性が示唆された。LPS 誘発炎症モデルを用いた実験では、自発運動量の低下を改善する可能性が示唆され、血漿中の IFN- γ の発現抑制も改善傾向が示唆された。これは、PLDP が単なる認知機能改善作用を超えて、神経炎症に起因する疼痛の緩和にも貢献し得ることを示唆している。

今後の研究課題として、本研究では LPS 誘発炎症モデルやホルマリン疼痛試験といった急性炎症および疼痛モデルを用いており、Long COVID のような

慢性的な病態を完全に再現しているわけではない。そのため、今後は慢性炎症モデルやウイルス感染モデルを併用した研究を実施し、より実際の臨床病態に近い知見を得ることが必要であると考えます。

5. 本研究の貢献内容

Brain Fog の病態メカニズム解明に貢献

PLDP の新たな抗炎症メカニズムの提唱

Long Covid 治療への新しいアプローチの提供