

long COVID の上咽頭における慢性炎症と上咽頭擦過療法の治療メカニズムを解明 ～空間的遺伝子発現解析による新たな知見～

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) から回復した後も、長期間にわたり症状が持続する「long COVID (※1)」は世界的な課題となっています。上咽頭は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の主要な感染部位であり、long COVID における持続的な炎症の温床となる可能性が指摘されてきましたが、遺伝子レベルでの炎症メカニズムの詳細は未解明でした。

福岡歯科大学 口腔医学研究センター 西 憲祐 研究員、耳鼻咽喉科学分野 山野貴史 教授、病態構造学分野 吉本尚平 講師、株式会社 CyberomiX 渡辺 亮 CEO、福岡大学細胞生物学教室 角田俊之 准教授、旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 熊井琢美 講師の研究グループは、long COVID における上咽頭の炎症メカニズムを解明し、日本発祥の治療法である上咽頭擦過療法 (Epipharyngeal Abrasive Therapy, EAT) (※2) の治療効果を遺伝子レベルで実証しました。

本研究では、最新の空間的遺伝子発現解析「Visium HD」(※3) を用いて、long COVID 患者の上咽頭における遺伝子発現を解析し、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) が上咽頭の免疫環境をどのように変化させるのかを明らかにしました。さらに、EAT の分子メカニズムを解析し、その治療効果についても検証しました。

本研究成果は、2025年3月12日に科学誌『Scientific Reports』に掲載されました。

研究の概要と主な成果

本研究の解析から、以下の重要な知見が得られました。

● long COVID 患者の上咽頭では SARS-CoV-2 由来 RNA が持続し、慢性的な免疫活性化が生じる

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のスパイク RNA が上咽頭に残存しており、ウイルス感染後も長期間にわたり炎症を持続させる要因となっていることを確認しました。上皮細胞や免疫細胞において SARS-CoV-2 シグナル伝達経路が活性化し、複数の免疫経路が過剰に刺激されていることが分かりました。これにより、上咽頭において慢性的な炎症が続き、long COVID の症状に寄与している可能性が示唆されました。

● 上咽頭擦過療法 (EAT) による治療がウイルス残存を減少させ、炎症の改善に寄与する

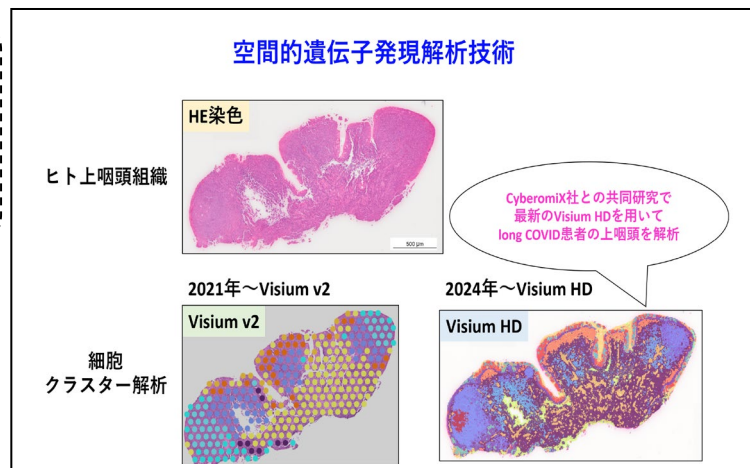
EAT 施行後、SARS-CoV-2 RNA が消失または大幅に減少し、過剰に活性化していた T 細胞受容体 (TCR) シグナル伝達経路やサイトカイン (IL-6、TNF- α) の発現、抗体産生が抑制されました。また、機能が障害された上咽頭の上皮が除去され炎症が鎮静化することを組織学的・遺伝子学的に明らかにした。

研究者からひとこと：

long COVID のメカニズム解明・治療法開発に関して、世界中で研究が行われています。本研究結果が、日本だけでなく、世界の臨床及び基礎研究の一助になることを願っています。



西 憲祐 研究員



(参考図) Visium HD

組織切片上の細胞形態および配置 (空間情報) とほぼすべての遺伝子発現情報を同時に取得する解析

【論文情報】

タイトル : Spatial Transcriptomics of the Epipharynx in Long COVID Identifies SARS-CoV-2 Signalling Pathways and the Therapeutic Potential of Epipharyngeal Abrasive Therapy
著者名 : Kensuke Nishi, Shohei Yoshimoto, Takayuki Tanaka, Shoichi Kimura, Toshiyuki Tsunoda, Akira Watanabe, Kaori Teranaka, Yo Oguma, Hanako Ogawa, Takumi Kumai, and Takafumi Yamano
掲載誌 : Scientific Reports
DOI : <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92908-7>

【用語の説明】

※1 long COVID (コロナ後遺症)

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染後に長期間にわたり症状が持続する状態を指し、WHOは「感染から通常3か月以内に発症し、少なくとも2か月以上続く、他の病気では説明できない症状」と定義しています。国内の最新の調査¹⁾では、long COVIDの発症率は約11.8%と報告されており、主な症状として咳嗽(せき)、集中力の低下、疲労などが挙げられる。

原因として、ウイルスのRNAやタンパク質が体内に残存し炎症を引き起こす「慢性炎症説」や、免疫システムが過剰に活性化し自身の組織を攻撃する「自己免疫説」などが提唱されている。

1) Iba A, Hosozawa M, Hori M, et al. Prevalence of and Risk Factors for Post-COVID-19 Condition during Omicron BA.5-Dominant Wave, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2024;30(7):1380-1389. doi:10.3201/eid3007.231723.

※2 上咽頭擦過療法 (EAT : Epipharyngeal Abrasive Therapy)

慢性上咽頭炎の治療法で、0.5%~1%塩化亜鉛溶液を染みこませた綿棒を用いて、鼻や喉から上咽頭を擦過する。従来は、「B スポット治療」と言われており、1960年代から日本において主に耳鼻咽喉科で行われている治療。日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会の関連学会である日本口腔咽頭科学会に設置されている『上咽頭擦過療法検討委員会』を中心に臨床・基礎研究が行われている。

※3 空間的遺伝子発現解析 (Spatial Transcriptome Analysis)

HE染色による病情報とともに遺伝子発現情報を取得する解析手法。従来の病理診断は細胞や組織の形態情報を利用してきたが、空間トランスクリプトーム解析は、細胞の性質を決める遺伝子発現に基づいているため、細胞の状態をより詳細に解析することが可能となっている。Visium HDは2024年4月に10x Genomics社より発売され、約19,000種類の遺伝子の発現を2 μ m四方単位で解析できる最新の解析プラットフォームである。

【研究助成】

本研究は、科学研究費補助金 (23K16175)、一般財団法人曾田豊二記念財団の支援を受けて行われました。

【お問い合わせ】

<研究に関すること>

福岡歯科大学 口腔医学研究センター 研究員 西 憲祐
Mail : kensuke060089@gmail.com

<報道に関すること>

福岡歯科大学 企画課企画広報係
TEL : 092-801-0420 (内線 : 1509、1508)
Mail : kouhou@fdcnet.ac.jp