

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：30-21B

課題名：先進的感染モデルの活用による母児感染症に対する新規治療法開発に関する研究

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター

(所属・職名 氏名) 免疫アレルギー・感染研究部・室長 中村浩幸

(研究成果の要約) サイトメガロウイルス (CMV) や風疹ウイルスなどが母体から胎盤を介して胎児に感染することで引き起こされる母児感染は、感染児に対してさまざまな臓器障害を引き起こす。本年度は、先天性 CMV 感染症における神経・感覚器障害の発症メカニズムに関連する分子探索研究、人工多能性幹 (iPS) 細胞を活用した新たなウイルス感染モデルの確立に向けた基礎研究、さらに、先天性 CMV 感染症に合併した難聴に対する既存の抗ウイルス薬を用いた治療効果に関する臨床的研究を進めた。

### 1. 研究目的

本研究の目的は、(1) サイトメガロウイルス (CMV) や風疹ウイルスに起因する母児感染症の発症メカニズムの解明とその制御に有用な標的分子の探索研究、(2) 母児感染症に関連するウイルスの感染メカニズム・病原性発現メカニズムの解明、および新規治療法開発に向けた新たな実験基盤の確立、(3) 先天性 CMV 感染に起因する難聴に対する抗ウイルス薬の有効性を検討することで感染児に対する適切な医療介入を確立するための基盤となる知見を得ること、である。

### 2. 研究組織

研究者	所属施設
中村浩幸	国立成育医療研究センター
阿久津英憲	国立成育医療研究センター
守本倫子	国立成育医療研究センター

### 3. 研究成果

1) 我々が独自に確立した CMV 感染神経系細胞モデルを活用し、CMV 神経病原性の発現に深く関与すると思われる遺伝子を約 10,000 種類以上の細胞遺伝子の中からの探索研究を進めた。その結果、現在までに CMV 神経病原性の発現に関与すると思われる候補遺伝子を新たに複数同定した。同定された候補遺伝子については CMV 神経病原性との関連性を確認するための実験を進めた。

2) ヒト iPS 細胞からのトロホブラスト分化誘導のロバスト性を検証するために、

複数のヒト iPS 細胞株を用いて胎盤分化誘導能を検証した。全ての細胞株で分化能を確認した。分化誘導後ソーティングした KRT7 陽性細胞群の網羅的発現解析から、ヒト胎盤分化バイオマーカーの探索も行い、新規のバイオマーカーを 2 つ見出すことに成功した。胎盤分化のあらたな遺伝子を探索することが可能であることを実証した。この成果は、国際専門誌へ報告した (Tsuchida et al., Placenta, 2019)。CMV 感染モデルとして、今後本分化誘導系を基盤に立体組織を構築し CMV の母児感染モデルを構築する基盤となる成果が得られた。今後、より組織機能性を保持した iPS 細胞由来胎盤組織を構築する開発を行っていく。

3) 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染に伴う難聴は早期発見された場合、抗ウイルス薬の使用が難聴に対する治療効果が報告されている。そこで当院で先天性 CMV 感染と診断・抗ウイルス薬治療またはフォローされている児 15 例 30 耳を対象とし、加療前および加療後 1 年経過したのちの ABR の閾値変化について検討を行った。本検討では、先天性の難聴のみを対象とし、後発性または遅発性難聴の児は対象にしなかった。15 例中 ABR 閾値が改善した例は 2 例、閾値増悪した例も 2 例あり、残りは不変であった。

抗ウイルス治療は聴力に対する治療効果は「難聴が改善する」のではなく、「長期的にみたら聴力低下が予防できる」さらに精

神運動発達面への治療効果は高いと考えられ、それは難聴への適切な介入とともに将来的に言語やコミュニケーション能力の獲得において効果が期待されると言うて良いだろう。今後症例を増やして薬剤の効果的な投与方法やそれに伴う効果が評価される必要があると考えられた。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

生体試料を用いる解析においては、成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て行われた。また、組換え DNA 実験を行う場合には、実験場所や廃棄物処理移換しては、関係法令・指針および当研究施設の設けた基準を順守しながら研究を進めた。組換え DNA 実験は、当センター遺伝子組換え実験安全委員会の承認を得て実施した。