

創薬目的でlong COVIDを再現するにはどうすればよいか

2023年6月 | Nicolas Legrand

Long COVIDとは何か

Long COVIDはpost-acute sequelae of COVID-19 (PASC、COVID-19急性期後後遺症)とも呼ばれ、重度のSARS-CoV-2感染後に一部の患者が経験する多臓器系の症状・合併症を指す用語である。COVID-19罹患後ほとんどの人は数週間以内に回復するが、数カ月あるいはそれ以上にわたり症状が続く患者もある。感染者の10%前後がlong COVIDになると推定されており、これは全世界で少なくとも6500万例に相当する。この割合は入院患者ではさらに高く、50~70%がlong COVIDに至る。Long COVIDの正確な原因は未だ完全には解明されておらず、現時点では治療法がない。本稿ではlong COVIDの病態生理学を探り、この疾患の解明と治療薬候補の試験に用いることができる前臨床動物モデルについて検討する。



Long COVIDの症状および背景にある原因

Long COVIDは、呼吸器系、心血管系、神経系、消化器系など、多臓器系に影響を及ぼす可能性がある。症状として最も多いものには、疲労、息切れ、胸痛、動悸、腹痛、悪心、認知障害、記憶喪失、耳鳴、生殖系機能障害などがある。

このような症状の原因については依然として研究が進められている段階であるが、複数の原因が重なり合うことによるものと推定されている。次のような因子が、これらの症状発現に寄与することが示唆されている。

- 肺、心臓、脳などの組織におけるSARS-CoV-2の長期持続
- 免疫系障害(自己免疫など)、微生物叢への影響
- 凝固障害、神経炎症

持続感染によって慢性炎症と組織損傷に至り、その結果として症状が遷延するのではないかと考えられる。

Long COVID患者の大部分はSARS-CoV-2感染時に入院していないため、そのような「軽症COVID-19」患者では長期観察に特有の困難があるという点に注意が必要である。Long COVIDの診断と検査には、呼吸器系以外のCOVID-19後遺症に関する医療従事者の知識不足、long COVID患者の特定とフォローアップのギャップなど、多くの課題がある。

Davis HE et al. Nat Rev Microbiol. (2023), 21:133.

Frere JJ et al. Sci Transl Med. (2022), 14:eabq3059.

Jansen EB et al. PLoS Pathog. (2022), 18:e1010741.

Käufer C et al. EBioMedicine (2022), 79:103999.

Munoz-Fontela C. et al. Nature (2020), 586:509.

Long COVIDの前臨床モデル

この複雑な疾患に関する現時点での知見が部分的に過ぎないことを考慮すると、Long COVIDの病態生理学を実験的に探ることが必要である。有効な治療法の前臨床開発には、その症状を実験的モデルでできる限り再現することが非常に重要だ。

SARS-CoV-2パンデミック発生後すぐ、過去のSARSアウトブレイク時に行われていた研究に基づき、(遺伝子改変)マウスモデル、ゴールデン(シリアン)ハムスター、フェレット、非ヒト霊長類など、さまざまな実験動物モデルを利用できるようにするための多大な努力が始まった。このようなモデルは、いずれもヒトの全ての症状を完全に再現するものではない。これは、それぞれの種が一定の重症度の症状を再現性をもって発現する傾向があるためで、言い換えれば、一つの動物モデルではヒトでみられる多彩な症状と重症度がみられないからである。しかしそれでも、これら動物モデルは通常、心臓、消化管、腎臓、中枢神経系など、気道以外の組織でウイルスの存在を示す。さらに、例えばハムスターでは、肺やその他組織(特に心臓、腎臓、脳)の長期的損傷が報告されている。そのような損傷は、局所におけるウイルス複製あるいは過剰な局所免疫反応の結果である可能性がある。このように長期にわたり多臓器系の異常がみられることから、このような実験モデルはLong COVID研究にとって魅力的である。ただし、それぞれの動物種がLong COVIDを適切に再現できるのは、一部の側面に過ぎないと考えられる(図1)。

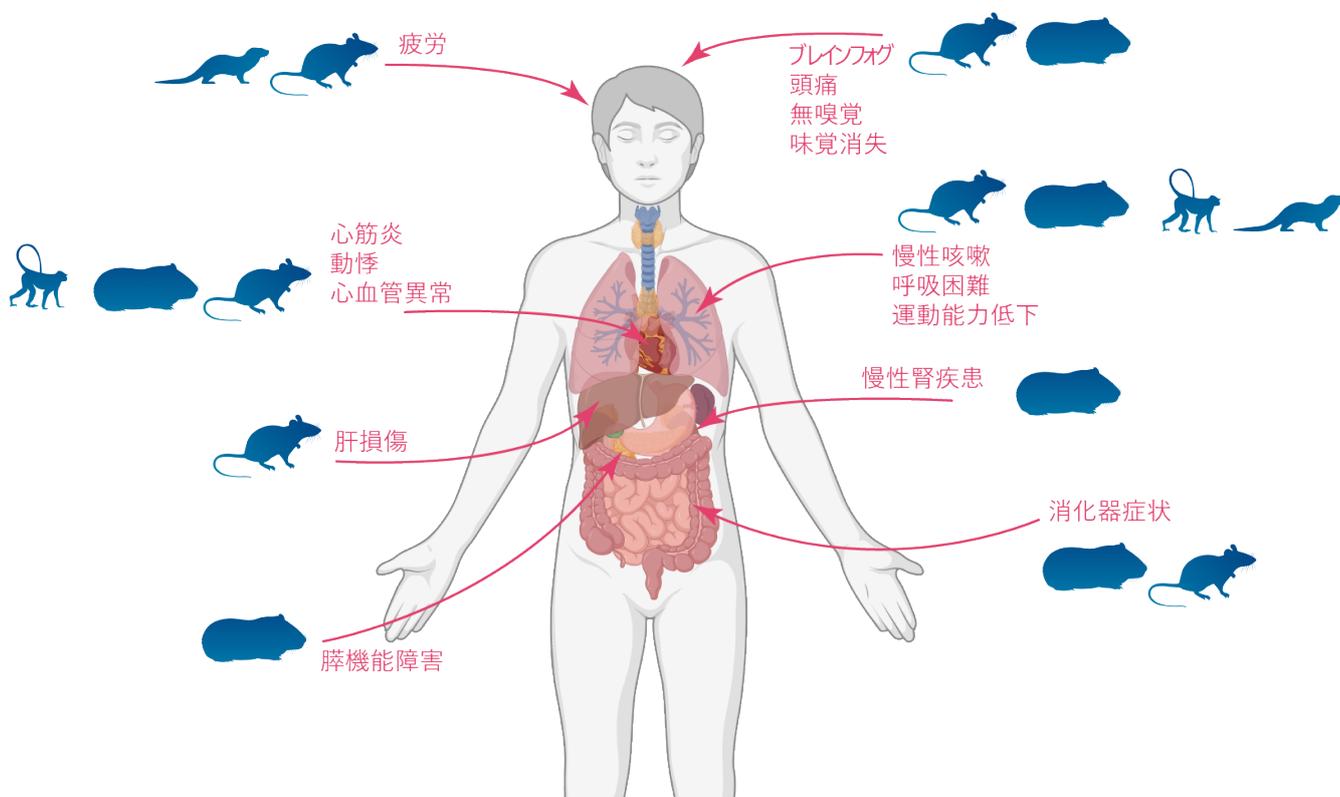


図1 Long COVIDの特定側面に関する動物モデル

結論

Long COVIDは複雑な多臓器系疾患で、まだ解明が進んでいないが、患者のQOLへの影響が大きい。Long COVIDの有効な治療法を開発するためには、その病態生理学を解明することが非常に重要である。Long COVIDの背景機序を解明し治療薬候補の試験を行うためには前臨床モデルが必要不可欠であり、研究課題に応じて最適なモデルを慎重に選択することが必要である。

お問い合わせは電子メールにてお願いします。 contact.japan@oncodesign-services.com

Oncodesign Servicesは創薬と前臨床試験に特化した受託研究機関(CRO)です。ターゲット同定から新薬申請まで医療ニーズの高いがん・炎症・感染症における革新的な治療法開発に貢献します。

Oncodesign Servicesは医薬品化学・DMPK・ファーマコメーキング・バイオアナリシス・in vivo/in vitro薬理学に関する総合的な能力を通じてグローバルに展開する顧客の研究開発プログラムを支援します。

フランスの大学病院集積地であるドゥイヨン・パルク・クラスターを拠点とするOncodesign Servicesはフランス・カナダ・米国に230人の従業員を擁する企業です。