

ウイルス学講座
教授 近藤 一博



ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の 潜伏感染遺伝子SITH-1は うつ病を引き起こす —うつ病の原因遺伝子の発見—

はじめに

多くの疾患が未だ原因不明のまま残されている。これらの原因究明のために世界規模の遺伝子解析研究が行われた。しかし、多くの疾患関連遺伝子が見つかったものの、そのほとんどが効果の小さい遺伝子で、ヒトゲノムの研究は、期待された程には、疾患の原因遺伝子の発見には繋がらなかった。うつ病の遺伝子に関しては、有効な関連遺伝子は一つも発見されなかった。また、腸内細菌などのマイクロバイオーム研究も、うつ病の原因の特定には至っていない。

今回の我々のうつ病の原因遺伝子SITH-1の発見は、うつ病の発症に関して非常に大きい効果を持つ遺伝子を、ヒトと共生するウイルスであるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の遺伝子の中に見つけたというもので、うつ病の原因を明らかにするだけでなく、疾患の遺伝子研究において、新たな方向性を拓く研究と考えられる。

うつ病の原因遺伝子 SITH-1の同定と機能解析

HHV-6は、小児期に突発性発疹として感染し、ほぼ100%のヒトで潜伏感染している。潜伏感染中のHHV-6はいったん唾液中に再活性化し、鼻腔から脳の一部である「嗅球」に達して、ここでも潜伏感染する。そこで我々

は、HHV-6が嗅球で潜伏感染する際に発現する遺伝子とそこにコードされる159アミノ酸からなるタンパク質を同定し、SITH-1と名付けた。

SITH-1の機能を検討したところ、細胞内へのカルシウム流入を促進し、アポトーシスを誘導した。また、実験的にマウスの嗅球でSITH-1を発現させると嗅球にアポトーシスが誘導され、脳のストレスが亢進することでうつ病様の病態を呈することが判った。

血液検査による SITH-1診断法の開発

このようなSITH-1発現がヒトのうつ病でも生じているかどうかを検討しようと考えた。しかし、SITH-1は嗅球で発現するため、直接的にSITH-1発現を検討するには倫理的に大きな問題があった。

我々は、SITH-1がカルシウム流入を促進する際の立体構造を明らかにし、この活性型SITH-1の構造に対する抗体を測定することで嗅球でのSITH-1の発現を調べる方法を開発した。

うつ病患者への SITH-1の影響

この活性型SITH-1に対する抗体を測定する方法を用

いて、健常人とうつ病患者におけるSITH-1発現を調べた。

その結果、うつ病患者は健常人に比べてSITH-1発現量が非常に多いことが判った(図1)。

計算すると、うつ病に何倍なりやすいかという数値(オッズ比)は12.2もあり、SITH-1陽性者の頻度も79.8%ととても高い数字であった。これは簡単な言葉で表すと、SITH-1はヒトを12.2倍うつ病になりやすくさせ、79.8%のうつ病患者がSITH-1の影響を受けているということになり、これまでに発見されている疾患の原因遺伝子の中でも最大級の影響を持つ遺伝子であると言える。

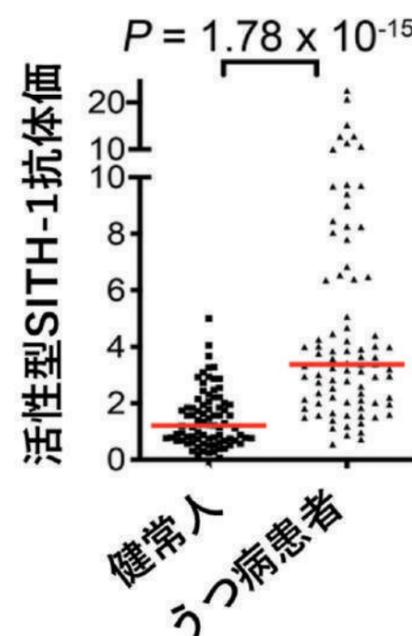


図1: うつ病とSITH-1

まとめ

これらの結果から、今回我々が発見したSITH-1遺伝子は、うつ病の発症に大きな影響を持つ遺伝子であることがわかった。

我々はこれまでの研究で、SITH-1発現のもととなる唾

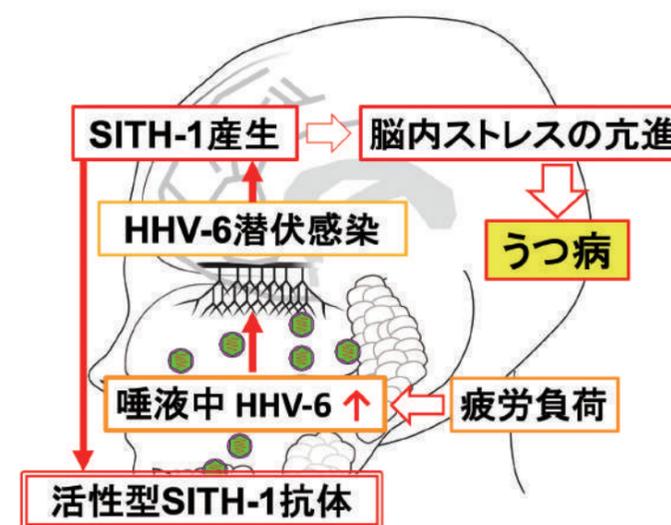


図2: SITH-1によるうつ病発症機構

液中のHHV-6が疲労によって増加することを見ているので、SITH-1は疲労とうつ病をつなぐ鍵になる可能性がある。

また、SITH-1のうつ病発症に対する影響は非常に大きく、SITH-1によるうつ病発症のメカニズムの解明とSITH-1に対する治療薬の開発は、うつ病の正体を明らかにし、根本的な治療法の開発に繋がるものと考えられる。

おわりに

かつて学祖・高木兼寛先生は、脚気が細菌によって生じるという常識を覆してビタミンの発見を導かれた。本研究は、心理学的要因や環境要因によってうつ病が生じるという常識を覆そうとするものであり、慈恵医大らしい研究なのではないかと考えている。

【参考文献】

Kobayashi N, Oka N, Kondo K et al. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis during Latent Phase of Infection. iScience . 2020 Jun 26;23(6):101187. doi: 10.1016/j.isci.2020.101187. Epub 2020 May 21.