

うつ病の原因遺伝子の発見

ーヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)の潜伏感染はストレス応答を亢進させることで、うつ病のリスクを著しく上昇させるー

東京慈恵会医科大学・ウイルス学講座・近藤一博

【要旨】

大規模な遺伝子研究が行われたにも関わらず、ヒト遺伝子の中にはうつ病の原因となる有効な遺伝子は発見されませんでした。我々は、ヒトに寄生する微生物を含む遺伝子群(メタゲノム)に研究対象を広げ、ヒトに潜伏感染しているヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)が持つ、うつ病の原因となる遺伝子 SITH-1 を発見しました。SITH-1 は脳のストレスを亢進させることで、うつ病を発症させる作用があり、うつ病と診断されない程度の軽いうつ症状にも影響していました。また SITH-1 は、ヒトを 12.2 倍うつ病になりやすくさせ、79.8% のうつ病患者が影響を受けているという、非常に効果の大きい遺伝子であることも分かりました。さらに我々は、血清中の抗体検査によって、SITH-1 の発現を検出する方法も開発しました。

この研究結果により、血液検査によって、うつ病になりやすい人を発症前に知ることが可能となると考えられます。また、このような非常に効果の大きい原因遺伝子の性質を研究することで、うつ病の発症メカニズムの解明や治療法の開発に、これまでにない新たな展開をもたらすことが期待されます。

【研究の背景】

疾患の原因は驚くほど明らかにされておらず、症状を緩和する対症療法によって治療が行われているのが普通です。このため、疾患の原因を解明するために世界規模な遺伝子解析研究が行われました。世界中の様々な疾患の患者や健常人の染色体の遺伝子(ヒトゲノム)を調べることで、疾患の原因となる遺伝子を見ようという研究です。しかし、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っていませんでした。多くの関連遺伝子が見つかったのですが、疾患を引き起こす効果の小さい遺伝子ばかり

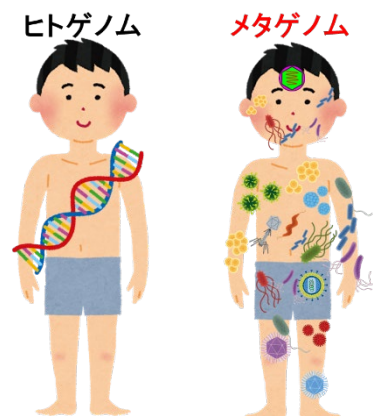


図 1: ヒトゲノムとメタゲノム

で、決定的な遺伝子はほとんど発見されなかったからです。

そこで最近では、ヒトのゲノムだけではなく、ヒトに寄生している細菌やウイルスなどの遺伝子も総合的にヒトの遺伝子として調べなければならないという考え方が提唱されるようになりました。これをメタゲノムと言います(図 1)。ただ、メタゲノムは少なく見積もってもヒトゲノムの数百倍の大きさ(数の多さ)があるので、実際に研究しようとするとな非常に多額の費用を必要とします。

うつ病の遺伝子に関しても、大規模なヒトゲノム検索が行われましたが、有効な原因遺伝子は一つも発見されておらず、メタゲノムが注目されつつあります。

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、メタゲノムの一つ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、かなり時代を先取りしている研究でもあります。

【うつ病の原因遺伝子 SITH-1 の発見】

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ます。潜伏感染中のHHV-6 は唾液中に最も多く存在し、鼻腔から脳の一部である「嗅球」に達して、ここでも潜伏感染します。

HHV-6 は脳神経に親和性の高いウイルスで、様々な脳神経疾患や精神疾患との関係が予想されているウイルスです。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を試験管内の培養細胞を使った実験によって発見して、疾患との関係を調べました。

この経過を図2にまとめました。唾液中のHHV-6 は嗅球に侵入して潜伏感染し、複雑な構造をした SITH-1 遺伝子(メッセンジャーRNA)と 159 アミノ酸からなる SITH-1 タンパク質を産生していました。

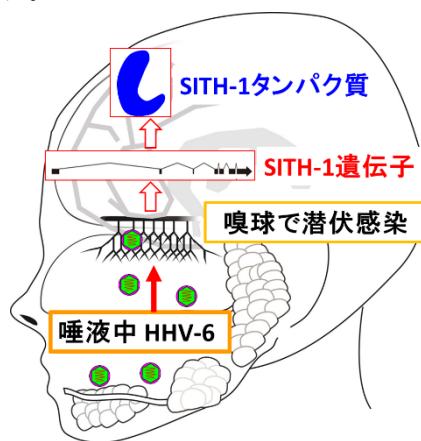


図2: 嗅球での SITH-1 発現

【SITH-1 の作用】

SITH-1 の機能を調べたところ、細胞内へカルシウムを流入させて、アポトーシスと呼ばれる細胞死を誘導することが判りました(図3)。

また、実験的にマウスの嗅球で SITH-1 を発現させると嗅球が細胞死を起こすことが判りました(図4で緑色に光っているところが死んだ細胞です)。さらに、SITH-1 を発現させたマウスは、脳のストレスが亢進し、うつ状態になりました(図4)。

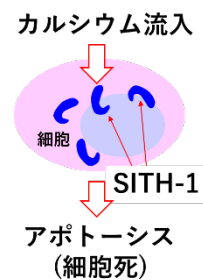


図3: SITH-1 による細胞死

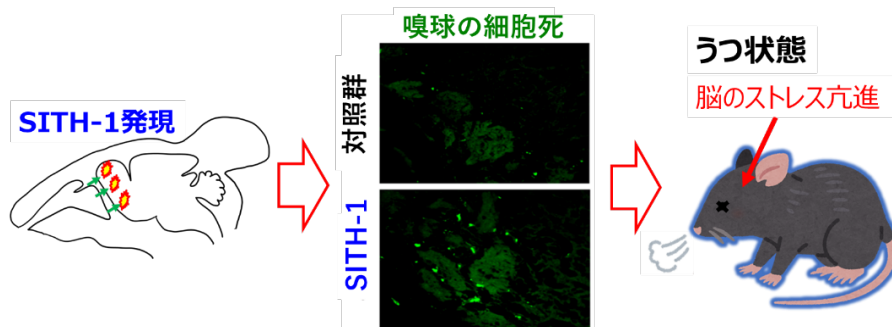


図4: 嗅球での SITH-1 発現によるうつ状態の出現

【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を調べようと考えました。ところが、これには大きな問題があります。SITH-1 は脳の嗅球で発現するのですが、嗅球の組織をとることは危険なため、直接的に SITH-1 発現を調べることはできないのです。

そこで我々は、SITH-1 がカルシウムを流入させるときの特殊な構造(図5の活性型 SITH-1)を発見し、これ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ました。ちなみに、SITH-1 は細胞内の CAML というタンパク質と結合して活性化します(図5)。

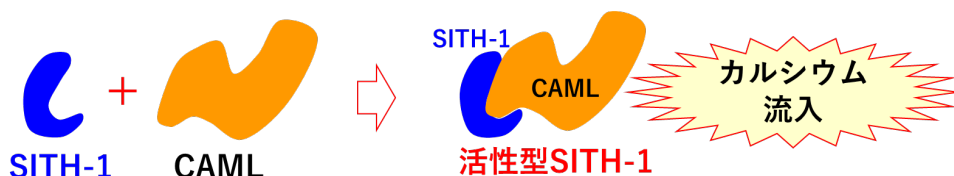


図5: 活性型 SITH-1 の構造

【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 発現を調べました。図6の縦軸の活性型 SITH-1 抗体価が SITH-1 の発現量を表します。

結果は、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りました(図6)。 $P=1.78 \times 10^{-15}$ というのは、物凄く差があることを表す数字です。

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 もありました。しかも、SITH-1 陽性者の頻度も 79.8% ととても高い数字でした。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ます。

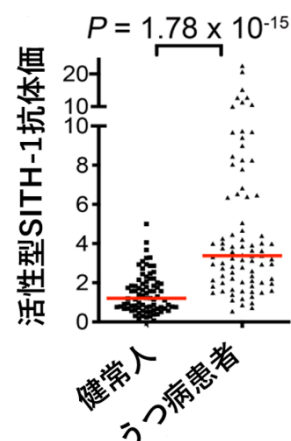


図6: うつ病と SITH-1

【SITH-1 によるうつ病の発症予測】

動物実験の結果から、SITH-1 がうつ病を起こすメカニズムは、SITH-1 が脳のストレスが亢進させることによって、うつ病が起こりやすくなることだと考えられました(図4)。このことから、SITH-1 はうつ病になる前からヒトに影響を与えている可能性があると考えられました。

そこで、健常人の中で、全くうつ症状のない人と、うつ病というほどではないけれども軽いうつ症状がある人の活性型 SITH-1 抗体価を調べてみました。

その結果、図7に示すように、うつ症状のある人の方が、SITH-1抗体価が高いことがわかりました。****は、非常に差があることを示します。このことは、SITH-1がうつ病になる前から作用していることを示唆しており、SITH-1抗体検査によって、うつ病の早期発見やうつ病になりやすいかどうかの予測ができる可能性があります。

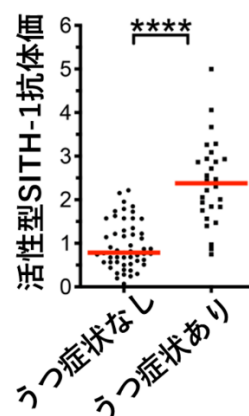


図7: 健常人のSITH-1

【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、ヒトのメタゲノムとして、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りました。

我々はこれまでの研究で、SITH-1発現のもととなる唾液中の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かも知れません(図8)。

また、SITH-1のうつ病発症に対する影響はとてつもなく強く、今回見つけた発症メカニズムであるストレスの増強だけで説明できるものでは有りません。このため、SITH-1によるうつ病発症のメカニズムを更に探求することは、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ます。

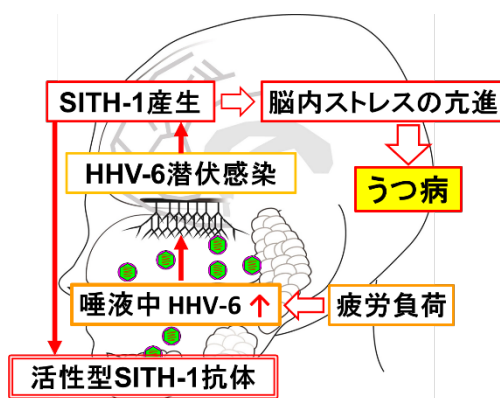


図8: 疲労とSITH-1の発現