

内在性ヘルペスウイルス 6B は自己免疫疾患のリスク因子である

～ウイルスと免疫疾患や COVID-19 の関連を解析～

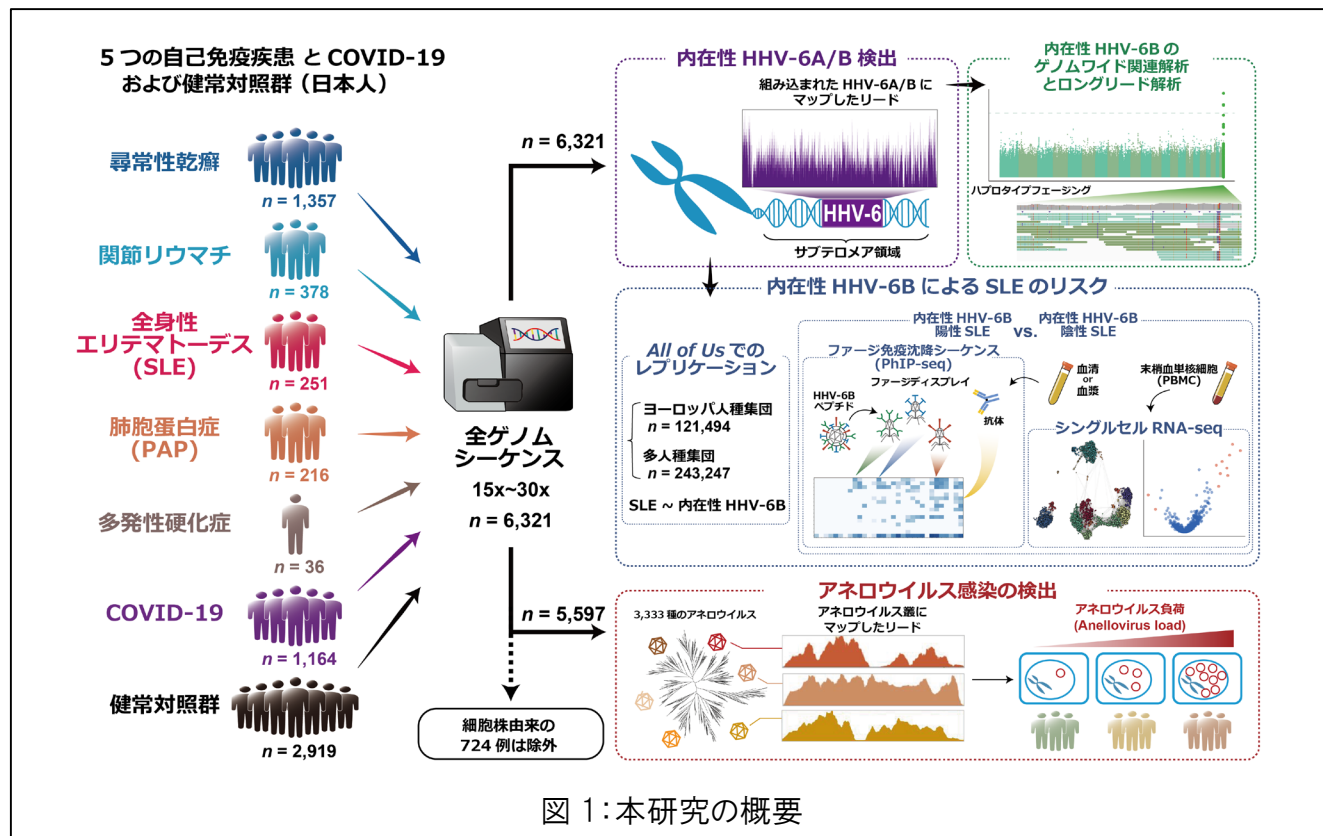
キーワード: ヘルペスウイルス、アネロウイルス、全ゲノムシーケンス、自己免疫疾患、COVID-19

【研究成果のポイント】

- ◆ 内在性ヒトヘルペスウイルス 6B(HHV-6B)^{*1} が全身性エリテマトーデス(SLE)や肺胞蛋白症(PAP)の遺伝的リスク因子であることを見出した。また、内在性 HHV-6B をもつ SLE 患者では異なる免疫応答が認められることを発見した。
- ◆ 重度のアネロウイルス感染^{*2} が SLE や関節リウマチ、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)と関連することを見出した。
- ◆ これらは免疫関連疾患の臨床的なバイオマーカーとなり発症予防や層別化医療へ貢献すると期待される。

❖ 概要

大坂大学大学院医学系研究科の佐々暢亜助教(遺伝統計学/耳鼻咽喉科・頭頸部外科学/理化学研究所生命医科学研究センター/東京大学大学院医学系研究科)、岡田随象教授(遺伝統計学/東京大学大学院医学系研究科/理化学研究所/WPI-IFReC)らの共同研究グループは、5 つの自己免疫疾患および COVID-19 と内在性 HHV-6 およびアネロウイルス感染の関連を調べました(図 1)。その結果、**内在性 HHV-6B が SLE の発症や疾患活動性に大きな影響を及ぼすことを発見しました**。また、内在性 HHV-6B 陽性 SLE 患者では異なる免疫応答が認められることを明らかにしました。本研究成果によって内在性ウイルスやウイルス感染と免疫関連疾患との関連の理解が進み、将来的に、発症予防や層別化医療へ貢献することが期待されます。



❖ 研究の背景

アネロウイルス感染は健常人の 8%以上の血液の全ゲノムシーケンス^{※3} データから検出可能とされていますが、無症候性であり臨床的意義は不明です。ヒトの約 1%が保有する内在性 HHV-6 は遺伝性の HHV-6 ゲノムがサブテロメア領域に組み込まれたもので、感染性ウイルスとして再活性化することができると提唱されています。内在性 HHV-6 はヒトの参照ゲノム^{※4} に含まれていないため、抗ウイルス反応を引き起こす可能性のある、見過ごされてきた遺伝的要因です。

ウイルス感染に対する過剰あるいは異常な免疫応答が、特定の自己免疫疾患と類似しているパターンがいくつか知られています。また、重症 COVID-19 でみられる「サイトカインストーム^{※5}」と呼ばれる免疫原性応答は、ウイルス感染と自己免疫疾患の両者に起因しています。しかしながら、内在性ウイルスを含むウイルスと自己免疫疾患の関係についての理解は未だ不完全であり、上記のウイルスが自己免疫疾患と関連しているのか、また、どのような要因がウイルス感染を自己免疫疾患の発症や増悪に導くのかは不明です。

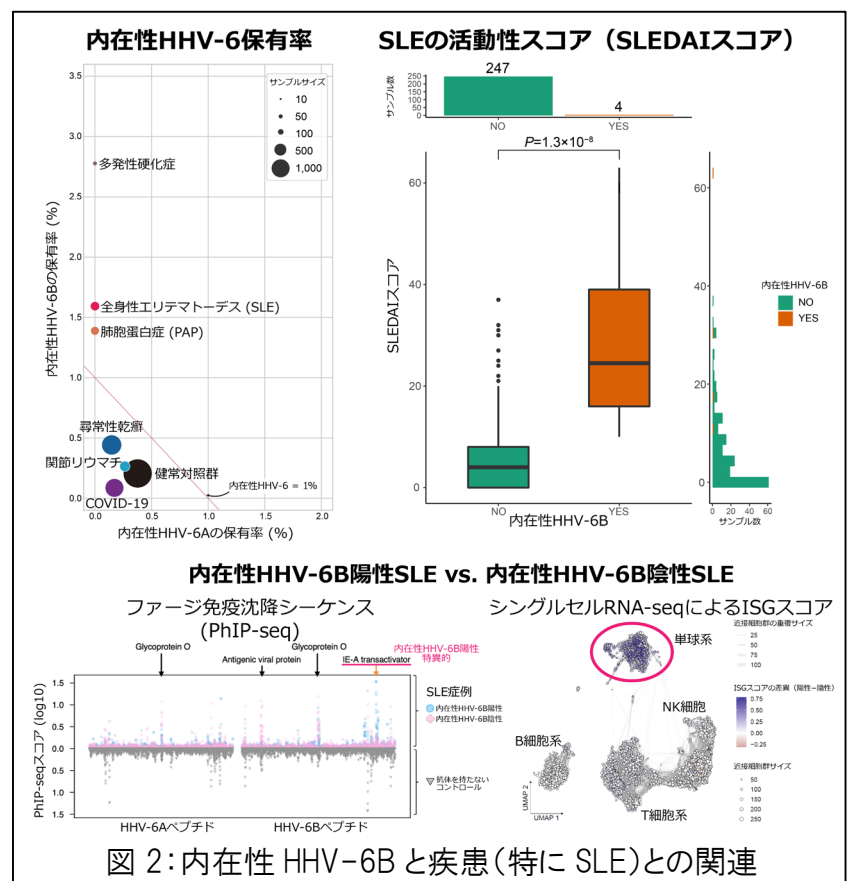
❖ 本研究の成果

まず、本研究グループは、5 つの自己免疫疾患と COVID-19 および健常対照群の全ゲノムシーケンスデータを用いて、内在性 HHV-6 を同定し、各疾患との統計的関連を調べました。さらに、ファージ免疫沈降シーケンス(PhiP-seq)^{※6} やシングルセル RNA シーケンス(RNA-seq)^{※7} を用いて SLE における内在性 HHV-6B の有無による免疫応答の違いの解明を目指しました(図 2)。

その結果、内在性 HHV-6B 陽性例は SLE や PAP で健常人に比べ多く、関連解析では既知の遺伝的・環境的要因より大きい効果量で SLE や PAP 発症のリスクに寄与していることを発見しました。また、内在性 HHV-6B の有無と SLE の活動性の指標(SLEDAI スコア^{※8})の関連解析では、内在性 HHV-6B 陽性 SLE の SLEDAI スコアは有意に高値であり、内在性 HHV-6B が疾患活動性に大きな影響を及ぼしていることがわかりました。

SLE の血漿または血清を用いた PhiP-seq では、HHV-6A ペプチドや HHV-6B ペプチドに対する抗体を認め、中には内在性 HHV-6B 陽性例に特異的な抗体を認めました。HHV-6B ゲノムをヒトゲノムの一部として保有している内在性 HHV-6B 保有者では、HHV-6B ペプチドに対する免疫応答は自己免疫性を示す可能性があります。SLE の末梢血単核細胞を用いたシングルセル

RNA-seq を行い、内在性 HHV-6B の有無で抗ウイルス応答に関連するインターフェロン誘導遺伝子(ISG)スコア^{※9}を比較したところ、内在性 HHV-6B 陽性例では単球系細胞において ISG スコアが有意に高いことを発見しました。これらの結果から、SLE において内在性 HHV-6B 陽性例と陰性例では異なる免疫応答が認められ、発症や重症化に寄与する可能性が示唆されました。



次に、全ゲノムシーケンスデータからアネロウイルス感染を定量化し、各疾患との関連を解析しました。その結果、軽度のアネロウイルス感染や重度のアネロウイルス血症の割合は SLE、関節リウマチ、COVID-19 で健常群に比べ有意に高いことを発見しました。尋常性乾癬でもその傾向が認められました。さらに、SLE では少しでもウイルスゲノムが認められるアネロウイルス陽性の割合は免疫抑制剤やステロイドの使用で有意に高くなることを見出しました。

内在性 HHV-6 やアネロウイルス感染を有する症例が全患者に占める割合は比較的少ないですが、これらが陽性であることは疾患リスクや臨床的表現型に、これまでに同定された各疾患の遺伝・環境因子よりも顕著な影響を与えることがわかりました。これらの結果は免疫関連疾患における内在性ウイルスやウイルス感染の重要性を示しています。

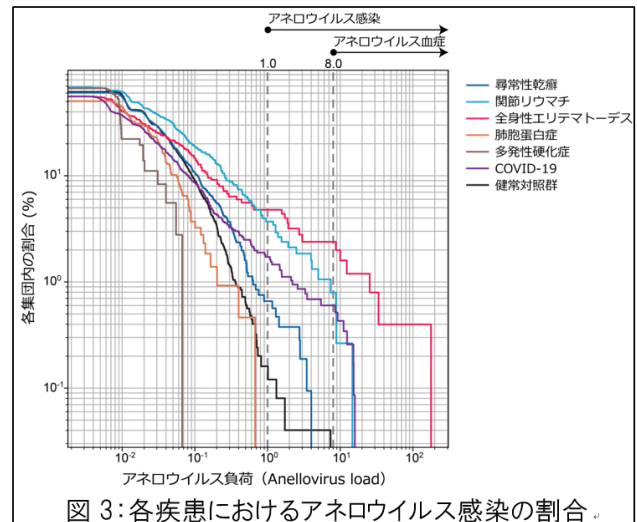


図 3: 各疾患におけるアネロウイルス感染の割合。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究では、内在性 HHV-6B やアネロウイルス感染と自己免疫疾患などの免疫関連疾患の関連を明らかにし、SLE では内在性 HHV-6B が異なる免疫応答を誘導し、疾患活動性に影響を及ぼすことを明らかにしました。これらのウイルスが新たな、そして臨床的に有用なバイオマーカーとなる可能性を示唆しました。本研究の成果は、将来的に、免疫関連疾患の発症予防や層別化医療の質を高めることに貢献すると期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2025年1月4日(土)(日本時間)に米国科学誌 *Nature Genetics* (オンライン)に掲載されました。
【タイトル】“Blood DNA virome associates with autoimmune diseases and COVID-19.”

【著者名】Noah Sasa^{1,2,3*}, Shohei Kojima^{4*}, Rie Koide^{4*}, Takanori Hasegawa⁵, ..., Atsushi Kumanogoh^{12,83}, Yoshiya Tanaka²⁹, Koichiro Ohmura⁸⁴, Koichi Fukunaga²³, Seiya Imoto⁸⁵, Satoru Miyano⁵, Nicholas F. Parrish^{4†}, Yukinori Okada^{1,3,22,15,86†}

【所属】

1. 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学
2. 大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
3. 理化学研究所 生命医科学研究センター システム遺伝学チーム
4. 理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫器官形成研究チーム
5. 東京医科歯科大学 M&D データ科学センター
6. 慶応義塾大学医学部 感染症学
7. 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 分子遺伝学研究部
8. 大阪大学大学院医学系研究科 アレルギー免疫疾患総合医療学
9. 筑波大学医学医療系 皮膚科学
10. 千葉大学大学院医学研究院 皮膚科学
11. 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター(IFReC) 皮膚免疫学
12. 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学
13. 大阪大学大学院医学系研究科 免疫制御学
14. 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
15. 東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学
16. 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学
17. 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻
18. 愛知県がんセンター 頭頸部外科
19. プリガム・アンド・ウィメンズ病院 Center for Data Sciences

20. プリガム・アンド・ウィメンズ病院 Divisions of Genetics and Rheumatology
21. ブロード研究所 Program in Medical and Population Genetics
22. 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター(IFReC) 免疫統計学
23. 慶応義塾大学医学部 呼吸器内科
24. 理化学研究所 生命医科学研究センター 自己免疫疾患研究チーム
25. 高知大学医学部 皮膚科学
26. 大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学
27. 山梨大学医学部 皮膚科学
28. 神戸大学大学院医学系研究科 内科系講座 皮膚科学
29. 産業医科大学医学部 第1内科学
30. 和歌山県立医科大学 皮膚科学
31. 熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学
32. 帝京大学医学部 皮膚科学
33. 東京慈恵会医科大学 皮膚科学
34. 神戸市立医療センター西市民病院 皮膚科
35. 神戸市立西神戸医療センター 皮膚科
36. 兵庫県立加古川医療センター 皮膚科
37. 松原メイフラワー病院
38. 名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科
39. 北海道医療センター リウマチ科
40. 大阪南医療センター リウマチ・膠原病科
41. 愛知医科大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科
42. 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター
43. 福島県立医科大学 呼吸器内科学
44. 東京医科大学 呼吸器内科学
45. 東北大学大学院医学系研究科 産業医学
46. 弘前総合医療センター
47. 新潟大学医歯学総合病院 魚沼地域医療教育センター
48. 東京医科歯科大学 学生支援・保健管理機構
49. 長崎大学 熱帯医学研究所 呼吸器ワクチン疫学分野
50. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学
51. 北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学
52. 神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科
53. 京都大学大学院医学研究科 呼吸不全先進医療講座
54. 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
55. 杏林大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
56. 刈谷豊田総合病院 呼吸器内科
57. 聖隷三方原病院 呼吸器センター 呼吸器内科
58. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 呼吸器内科学
59. 藤田医科大学 呼吸器内科学
60. 大阪刀根山医療センター 呼吸器内科
61. 浜松医科大学 第二内科学
62. 静岡市立静岡病院 呼吸器内科
63. 三重中央医療センター 呼吸器内科
64. 静岡県立総合病院 呼吸器内科
65. 筑波大学医学医療系 呼吸器内科学
66. 新潟大学医歯学総合病院 高度医療開発センター
67. 福岡大学医学部 皮膚科学
68. 東北大学大学院医学系研究科 皮膚科学
69. 東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学
70. 日本医科大学 皮膚科学
71. 大阪公立大学大学院医学研究科 色素異常症治療開発共同研究部門
72. ヴァンダービルト大学医学部 Division of Genetic Medicine
73. 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター
74. 関西医科大学附属生命医学研究所ゲノム解析部門
75. 名古屋大学医学系研究科 呼吸器内科学
76. 東京医科歯科大学 ヘルスサイエンス R&D センター
77. 東京医科歯科大学 統合研究機構
78. 筑波大学医学医療系 遺伝医学

79. 京都大学医学研究科 腫瘍生物学
80. 京都大学 ヒト生物学高等研究拠点(ASHBi)
81. カロリンスカ研究所 Department of Medicine, Center for Hematology and Regenerative Medicine
82. 慶応義塾大学医学部 消化器内科
83. 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター(IFReC) 感染病態
84. 神戸市立医療センター中央市民病院 膠原病・リウマチ内科
85. 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 健康医療インテリジェンス分野
86. 大阪大学 ヒューマン・メタバース疾患研究拠点(PRIME)

DOI: 10.1038/s41588-024-02022-z

*コロナ制圧タスクフォースメンバー全員のリストは論文中に記載

本研究は、JSPS 科研費、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)ムーンショット型研究開発事業、武田科学振興財団、大阪大学大学院医学系研究科バイオインフォマティクス・イニシアティブ、大阪大学先導的学際研究機構、大阪大学感染症総合教育研究拠点(CiDER)、大阪大学ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS 研究センター(CAMaD)の支援を受けて行われました。

❖ 用語説明

※1 ヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)

ヘルペスウイルス科ロゼオウイルス属に属する二本鎖 DNA ウイルス。小児期の突発性発疹の原因ウイルスであり、90%以上の成人の体内に潜伏感染していると考えられている。HHV-6 の再活性化が脳炎などの多くの神経疾患との関連が示唆されている。

※2 アネロウイルス

アネロウイルス科に属する一本鎖 DNA ウイルスの総称。血液細胞に感染するウイルスで、80%以上の成人に潜伏感染していると考えられており、膨大な遺伝的多様性を特徴とする。最初に発見されたアネロウイルスである TTV は日本で輸血後肝炎患者の血液から発見された。

※3 全ゲノムシーケンス

生物ゲノム全体の塩基配列を高精度に解読する技術であり、次世代シーケンシング技術の進歩によるコスト削減やスループットの向上などから、臨床的な利用の拡大が期待されている。今回は血液サンプルから抽出した DNA を対象に実施した。

※4 参照ゲノム

染色体(1 から 22 までの常染色体、X および Y の性染色体)およびミトコンドリア DNA の配列を含むヒトゲノムの標準的な塩基配列。1990 年から 2003 年にかけて行われた国際的なヒトゲノム計画(Human Genome Project; HGP)の一環として構築されて以降、ゲノム解析や遺伝学研究における基準として使用されている。

※5 サイトカインストーム

サイトカインは細胞間のコミュニケーションを助ける小さなタンパクで、主に免疫細胞が分泌し、インターロイキンやインターフェロンなどがある。サイトカインストームは免疫系が過剰に反応して大量のサイトカインを放出する現象で、10 読な炎症反応や組織損傷を引き起こすことがある。COVID-19 では、特に重症例においてサイトカインストームを引き起こすことがあり、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を引き起こし、重篤な肺損傷や死亡につながることもある。

※6 ファージ免疫沈降シーケンス(phage immunoprecipitation sequencing; PhIP-seq)

ファージディスプレイ技術と次世代シーケンシングを組み合わせた解析技術で、抗原抗体反応を高スループットで調べることができる。今回はファージに HHV-6A ペプチドと HHV-6B ペプチドをディスプレイさせるファージライブラリを作成し、HHV-6 のタンパク質に対する抗体の有無を調べた。

※7 シングルセル RNA シーケンス(RNA-seq)

個々の細胞内の mRNA 分子をシーケンシングする技術。従来のバルク RNA-seq では細胞集団全体の平均的な遺伝子発現プロファイルしか得られないが、シングルセル RNA-seq では単一細胞レベルの遺伝子発現プロファイルを得ることができる。

※8 SLEDAI スコア(SLE Disease Activity Index)

SLE 患者の症状や臨床所見、検査結果を基にして計算され、病態活動性を定量的に評価するスコアリングシステム。高い SLEDAI スコアは高い病態活動性を示す。

※9 インターフェロン誘導遺伝子(IFN-stimulated gene; ISG)スコア

インターフェロン誘導遺伝子(ISG)は、ウイルス感染に対する宿主防御メカニズムとして重要なインターフェロンのシグナル伝達によって発現が誘導される遺伝子群を指す。ISG スコアは特定の ISG の発現レベルを測定し、体内のインターフェロンシグナル伝達経路の活性を評価するために使用される。今回は抗ウイルス応答で誘導されるとされる ISG を用いて測定した。

【研究者のコメント】<佐々 暢亜 助教>

COVID-19 パンデミックを経て、ウイルス感染とヒト疾患の関連性が改めて注目されています。私たちの研究が、自己免疫疾患や COVID-19 などの免疫関連疾患の病態理解を深めるとともに、将来的な全ゲノム解析の臨床応用において、見過ごされがちなウイルスゲノム解析の重要性を広める一助となれば幸いです。本研究は大規模なゲノムデータの活用により達成されました。この場を借りて、全ての共同研究者、研究支援機構、並びにサンプルをご提供いただいた皆様に心より感謝申し上げます。