

分野: 生命科学・医学系

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

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～

【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 患者では特徴的な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^{※2} 感染が 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、発症予防や個々の患者に合わせた医療の質向上へ貢献すると期待される。

❖ 概要

大阪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 システム遺伝学チーム 客員研究員/東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学 客員研究員)、岡田随象教授(遺伝統計学/東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学 教授/理化学研究所生命医科学

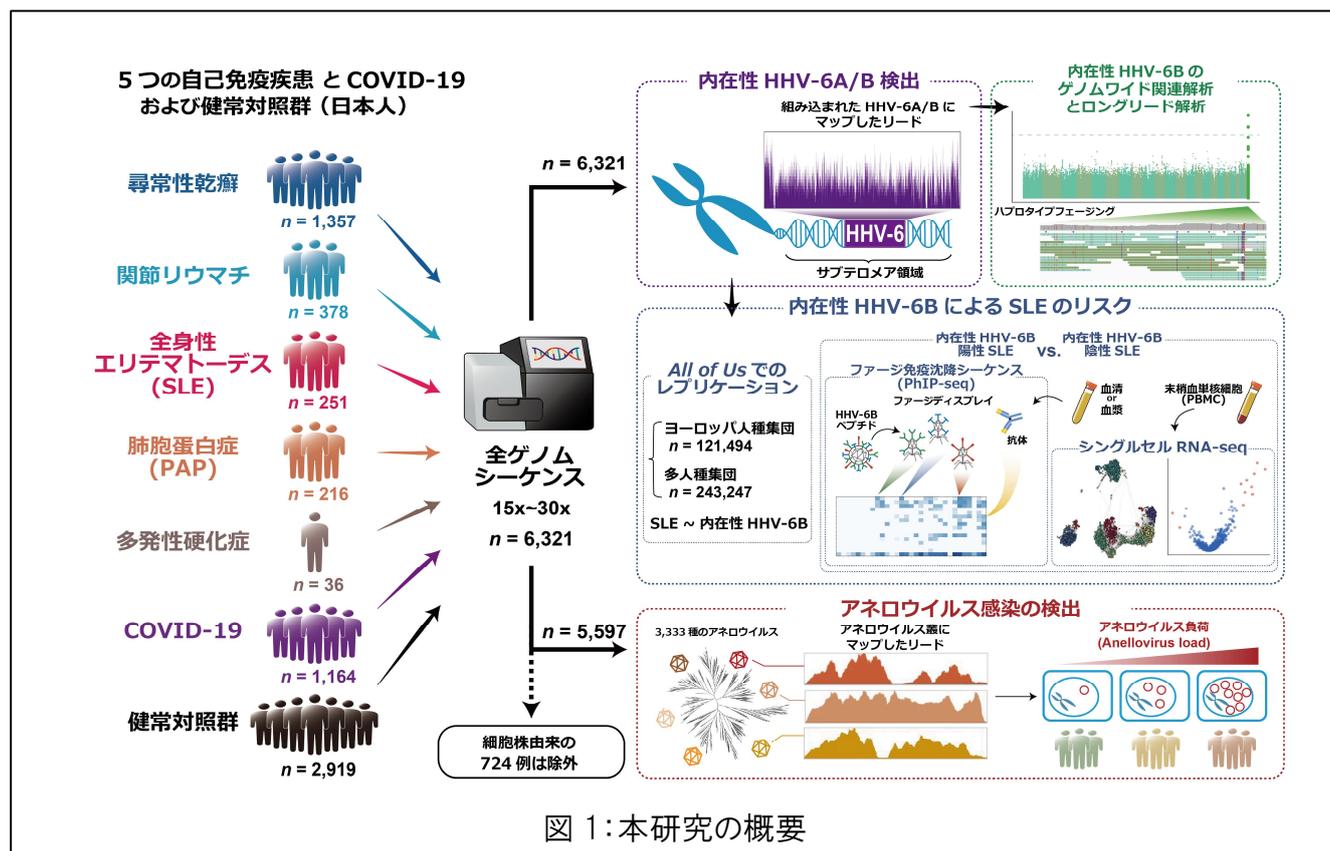


図 1: 本研究の概要

Press Release

研究センター システム遺伝学チーム チームリーダー)、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のニコラス・パリッシュ客員主管研究員、小嶋将平基礎科学特別研究員、小出りえ研究員らの共同研究グループは、SLE など 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 の発症や疾患の活性化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、特有の免疫応答が引き起こさ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。

この成果は、2025 年 1 月 3 日 19 時(日本時間)に米国科学雑誌 Nature Genetics にオンライン掲載されました。

❖ 研究の背景

アネロウイルス感染は、健康な人の 8%以上の血液の全ゲノムシーケンス^{※3} データから検出されます。しかし、無症状であるため臨床的な重要性はまだわかっていません。

ヒトヘルペスウイルス(HHV-6)というウイルスは、約 1%の人々で遺伝性の内在性 HHV-6 としてゲノムに組み込まれています。内在性 HHV-6 は、ウイルスに対する免疫反応を引き起こす可能性があります。解析に使用するヒトのゲノム(参照ゲノム^{※4})に含まれていないため、これまで見落と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、重症な COVID-19 の場合、ウイルス感染と自己免疫疾患の両方から引き起こされる「サイトカインストーム^{※5}」と呼ばれる免疫応答が観察されます。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はまだ完全には理解されておらず、上記のウイルスと自己免疫疾患との関連や、ウイルス感染を自己免疫疾患の発症や悪化に導く具体的な要因が何なのかまだわかっていません。

Press Release

❖ 本研究の成果

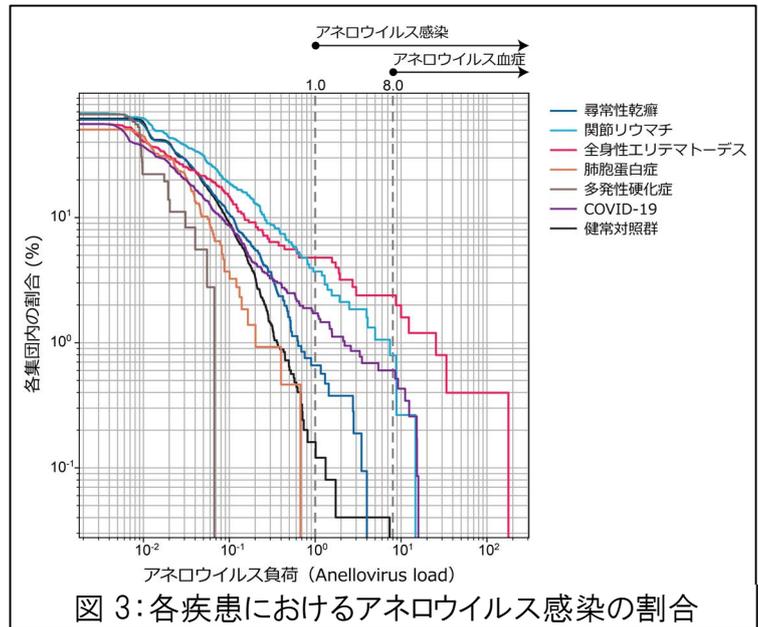
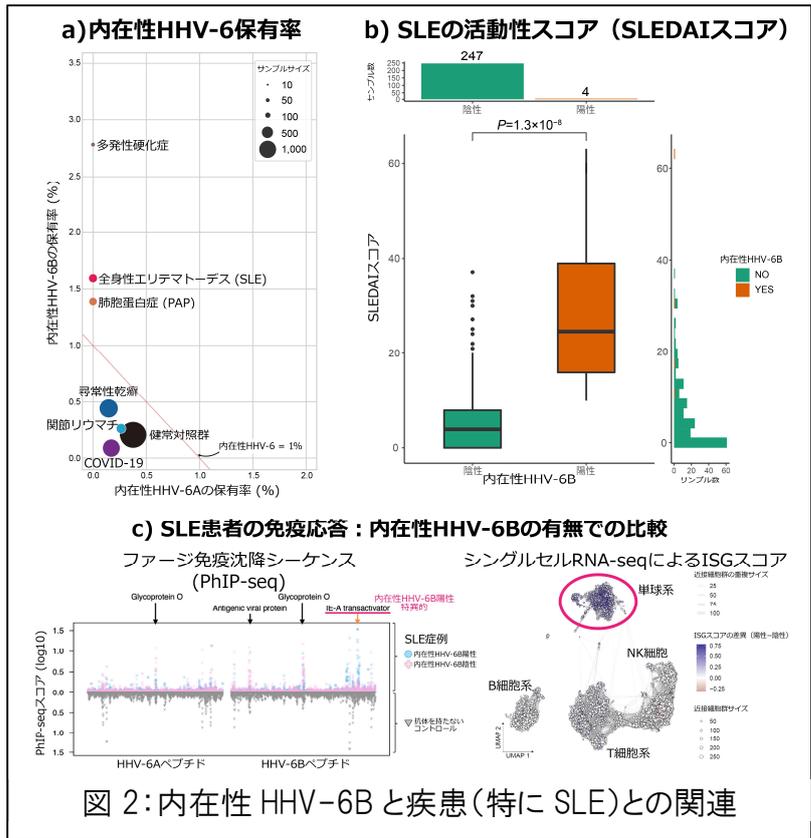
まず、本研究グループは、5 つの自己免疫疾患と COVID-19 および健常対照群の全ゲノムシーケンスデータを用いて、内在性 HHV-6 を同定し、各疾患との統計的関連を調べました。さらに、ファージ免疫沈降シーケンス(PhIP-seq)^{※6} やシングルセル RNA シーケンス(RNA-seq)^{※7} を用いて内在性 HHV-6B 陽性の SLE 患者と、陰性の患者の免疫応答の違いの解明を目指しました(図 2)。

その結果、SLE や PAP の患者では、健康人比べて内在性 HHV-6B 陽性例が多く、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(図 2a)。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うることがわかりました(図 2b)。

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が認められ、中には内在性 HHV-6B 陽性例に特異的な抗体も確認されました(図 2c)。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 で健常群に比べて有意に高く、尋常性乾癬にも高い傾向が認められました。さらに、SLE では免疫抑制剤やステロイドの使用があると、アネロウイルス陽性の割合が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自己免疫疾患患者や COVID-19 患者に占める割合は比較的低いですが、これらが陽性であることは、これまでに同定された遺伝・環境因



Press Release

子よりも、各疾患のリスクや臨床的表現型に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リスク因子としての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。

❖ 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ました。特に、SLE では内在性 HHV-6B が保有者特有の免疫応答を誘導し、疾患の活性化に影響を与えることがわかりました。

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個々の患者に合わせた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3日(金)19時(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, Ho Namkoong⁶, Tomomitsu Hirota⁷, Rei Watanabe^{8,9}, Yuumi Nakamura^{10,11}, Eri Oguro-Igashira^{12,13}, Kotaro Ogawa^{14,1}, Tomohiro Yata^{14,1}, Kyuto Sonehara^{1,3,15}, Kenichi Yamamoto^{1,16,17}, Toshihiro Kishikawa^{1,2,18}, Saori Sakae^{1,19,20,21}, Ryuya Edahiro^{1,12}, Yuya Shirai^{1,12,22}, Yuichi Maeda^{12,13}, Takuro Nii^{12,13}, Shotaro Chubachi²³, Hiromu Tanaka²³, Haruka Yabukami⁴, Akari Suzuki²⁴, Kimiko Nakajima²⁵, Noriko Arase²⁶, Takashi Okamoto²⁷, Rika Nishikawa²⁸, Shinichi Namba^{1,15,3}, Tatsuhiko Naito^{1,3,15}, Ippei Miyagawa²⁹, Hiroaki Tanaka²⁹, Masanobu Ueno²⁹, Yosuke Ishitsuka^{8,9}, Junichi Furuta⁹, Kayo Kunimoto³⁰, Ikko Kajihara³¹, Satoshi Fukushima³¹, Hideaki Miyachi¹⁰, Hiroyuki Matsue¹⁰, Masahiro Kamata³², Mami Momose³³, Toshinori Bito²⁸, Hiroshi Nagai²⁸, Tetsuya Ikeda³⁴, Tatsuya Horikawa³⁵, Atsuko Adachi³⁶, Tsukasa Matsubara³⁷, Kyoko Ikumi³⁸, Emi Nishida³⁸, Ikuma Nakagawa³⁹, Mayu Yagita-Sakamaki^{12,13}, Maiko Yoshimura⁴⁰, Shiro Ohshima⁴⁰, Makoto Kinoshita¹⁴, Satoru Ito⁴¹, Toru Arai⁴², Masaki Hirose⁴², Yoshinori Tanino⁴³, Takefumi Nikaido⁴³, Toshio Ichiwata⁴⁴, Shinya Ohkouchi⁴⁵, Taizou Hirano⁴⁶, Toshinori Takada⁴⁷, Ryushi Tazawa⁴⁸, Konosuke Morimoto⁴⁹, Masahiro Takaki⁵⁰, Satoshi Konno⁵¹, Masaru Suzuki⁵¹, Keisuke Tomii⁵², Atsushi Nakagawa⁵², Tomohiro Handa⁵³, Kiminobu Tanizawa⁵⁴, Haruyuki Ishii⁵⁵, Manabu Ishida⁵⁵, Toshiyuki Kato⁵⁶, Naoya Takeda⁵⁶, Koshi Yokomura⁵⁷, Takashi Matsui⁵⁷, Akifumi Uchida⁵⁸, Hiromasa Inoue⁵⁸, Kazuyoshi Imaizumi⁵⁹, Yasuhiro Goto⁵⁹, Hiroshi Kida^{12,60}, Tomoyuki Fujisawa⁶¹, Takafumi Suda⁶¹, Takashi Yamada⁶², Yasuomi Satake⁶², Hidenori Iyata⁶³, Mika Saigusa⁶⁴, Toshihiro Shirai⁶⁴, Nobuyuki Hizawa⁶⁵, Koh Nakata⁶⁶, Japan COVID-19 Task Force, Shinichi Imafuku⁶⁷, Yayoi Tada³², Yoshihide Asano^{68,69}, Shinichi Sato⁶⁹, Chikako Nishigori²⁸, Masatoshi Jinnin³⁰, Hironobu Ihn³¹, Akihiko Asahina³³, Hidehisa Saeki⁷⁰, Tatsuyoshi Kawamura²⁷, Shinji Shimada²⁷, Ichiro Katayama^{26,71}, Hannah M. Poisner⁷², Taralynn M. Mack⁷², Alexander G. Bick⁷², Koichiro Higasa^{73,74}, Tatsusada Okuno¹⁴, Hideki Mochizuki¹⁴, Makoto Ishii^{23,75}, Ryuji Koike⁷⁶, Akinori Kimura⁷⁷, Emiko Noguchi⁷⁸, Shigetoshi Sano²⁵, Hidenori Inohara², Manabu Fujimoto^{26,9}, Yoshikazu Inoue⁴², Etsuro Yamaguchi⁴¹, Seishi Ogawa^{79,80,81}, Takanori Kanai⁸², Akimichi Morita³⁸, Fumihiko Matsuda⁷³, Mayumi Tamari⁷, 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. 東京科学大学(旧:東京医科歯科大学) M&D データ科学センター

Press Release

6. 慶應義塾大学医学部 感染症学教室
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. 慶應義塾大学医学部 内科学教室(呼吸器)
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

Press Release

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. 慶應義塾大学医学部 内科学教室(消化器)
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 附属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 6B (HHV-6B)

ヒトヘルペスウイルス 6 はヘルペスウイルス科ロゼオロウイルス属に属する二本鎖 DNA ウィルスで、HHV-6A と HHV-6B の 2 種類がある。およそ 1% のヒトでは、これらが内在性ウィルスとしてゲノムに組み込まれていることが知られている。特に HHV-6B は小児期の突発性発疹の原因ウィルスであり、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 の再活性化と、脳炎などの多くの神経疾患の関連が示唆されている。

※2 アネロウィルス

アネロウィルス科に属する一本鎖 DNA ウィルスの総称。血液細胞に感染するウィルスで、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ィルスである 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

Press Release

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、代表例として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、重篤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可能性がある。

※6 ファージ免疫沈降シーケンス(PhiP-seq)

Phage Immunoprecipitation Sequencing、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(ISG)スコア

インターフェロン誘導遺伝子(IFN-Stimulated Gene; 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。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

岡田 随象(おかだ ゆきのり)

大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授

TEL: 06-6879-3971 FAX: 06-6879-3975

E-mail: yokada[AT]sg.med.osaka-u.ac.jp

Press Release

佐々 暢亜(ささ のあ)

大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 助教

TEL: 06-6879-3971 FAX: 06-6879-3975

E-mail: nsasa[AT]sg.med.osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387

E-mail: medpr[AT]office.med.osaka-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

E-mail: ex-press[AT]ml.riken.jp

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

E-mail: ishomu[AT]m.u-tokyo.ac.jp

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課

E-mail: med-koho[AT]adst.keio.ac.jp

※Email は上記アドレス“[AT]”の部分を@に変えてください。