



## うつ病になりやすい体質が遺伝する仕組みを世界で初めて解明

### —メンデル遺伝を覆す新たな遺伝メカニズムの発見—

東京慈恵会医科大学・ウイルス学講座の小林伸行准教授と近藤一博教授らの研究グループは、うつ病の原因となるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)の SITH-1 遺伝子には、うつ病を引き起しやすいタイプとうつ病を起こしにくいタイプが存在し、これが「うつ病になりやすい体質」やその遺伝に関与することを発見しました。

この発見は、メンデル遺伝として知られている染色体の親から子への伝搬による遺伝のメカニズム以外にも、親に持続的に感染している常在微生物(マイクロバイオーーム)の子への伝搬が遺伝のメカニズムになり得ることを示す世界で初めての発見であるとともに、HHV-6の SITH-1 がうつ病の原因となることをさらに確実とする証拠でもあります。

なお、この研究は、2024年2月9日に米国科学誌 iScience(Cell press)に掲載されました。

#### [本研究の概要]

うつ病は環境と体質の2つの原因で発症し、同じ環境にあっても、うつ病になりやすい人となりにくい人が存在します。「うつ病になりやすい体質」は遺伝することが判明しており、その遺伝率は30%~50%と考えられています。これは高血圧や糖尿病の遺伝率と同程度です。しかし、うつ病の遺伝に関しては、通常の遺伝で知られている、親から子への染色体の伝搬では説明がつかず、その遺伝の仕組みは全く不明でした。

今回、東京慈恵会医科大学・ウイルス学講座の小林伸行准教授と近藤一博教授らの研究グループは、うつ病の原因となるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)の SITH-1 遺伝子には、うつ病を引き起しやすいタイプとうつ病を起こしにくいタイプが存在し、これが「うつ病になりやすい体質」やその遺伝に関与することを発見しました。

うつ病を引き起しやすいタイプの SITH-1 遺伝子は、SITH-1 が発現しやすい遺伝子変異を持っており、うつ病患者の67.9%がこのタイプの SITH-1 遺伝子を持つ HHV-6 に感染していました。影響力を示すオッズ比は5.28で、このタイプの HHV-6 に感染している人は、そうでないタイプの HHV-6 に感染している人の約5倍うつ病になりやすいことが判りました。

また、HHV-6は新生児期に主に母親から感染し、その後一生涯ウイルス感染が持続することが知られています。うつ病を起こしやすい SITH-1 遺伝子は、HHV-6 とともに親から子に伝搬することで遺伝に関係することも判りました。

この発見は、メンデル遺伝として知られている染色体の親から子への伝搬による遺伝のメカニ

ズム以外にも、親に持続的に感染している常在微生物(マイクロバイーム)の子への伝搬が遺伝のメカニズムになり得ることを示す世界で初めての発見であるとともに、HHV-6のSITH-1がうつ病の原因となることをさらに確実とする証拠でもあります。

この発見により、原理的にはうつ病の遺伝は、新生児期に「うつ病を起こしにくい」HHV-6をワクチンとして接種することが可能であると考えられます。これまでMissing Heritability(失われた遺伝率)と呼ばれ、謎とされていたうつ病の遺伝のメカニズムが明らかになり、解決策が得られたことで、うつ病に対する社会的偏見が減ることが期待されます。

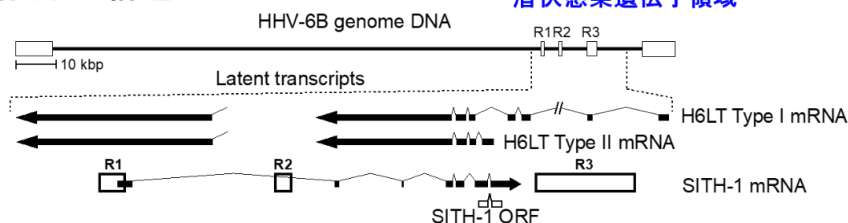
なおこの研究は、2024年2月9日に米国科学誌iScience(Cell press)に掲載されました。

## [研究内容の詳細]

### うつ病の遺伝と関係するHHV-6 SITH-1遺伝子のR1A繰り返し配列

うつ病の原因であるSITH-1遺伝子はHHV-6のゲノムに存在し、3種類の繰り返し配列R1、R2、R3に囲まれています(図1上段)。我々は、SITH-1のタンパク質コード領域(SITH-1 ORF)の発現に最も関係すると思われるR1領域に注目しました。R1領域には12塩基からなる繰り返し配列が複数種類存在し、その種類や繰り返しの数はSITH-1タンパク質の発現に関係します。あとで示すように、水色でハイライトしたR1A配列の繰り返しの数が「うつ病になりやすいSITH-1」と関係します。ちなみに、R1A配列の繰り返しの数は、HHV-6が感染している個人個人によって2回から27回のバリエーションが見られました(図1下段)。

### HHV-6遺伝子の構造



### 繰り返し配列R1の構造

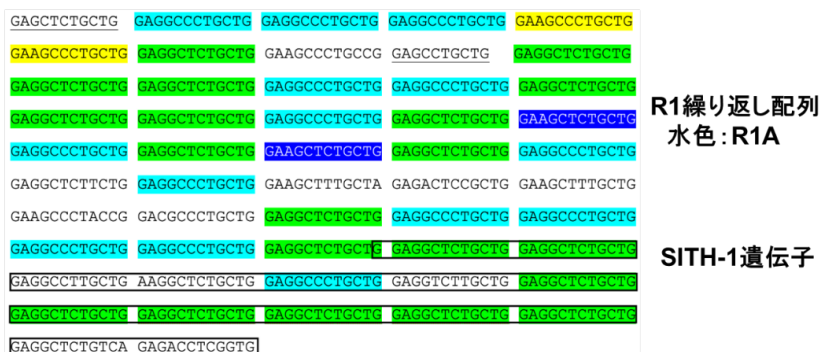


図1: HHV-6 SITH-1 遺伝子の構造

R1A 繰り返し配列の数が減少すると SITH-1 は発現しやすくなる

研究対象者(うつ病患者および健常人)の SITH-1 発現を SITH-1 に対する抗体価(抗 SITH-1 抗体価)で測定し、各対象者に潜伏感染している HHV-6 の R1A 配列の繰り返し数の相関関係を調べました(図 2)。

この結果、R1A 配列の数が多いほど SITH-1 の発現が少ないことがわかり、R1A は SITH-1 の発現を抑制する機能があることがわかりました。

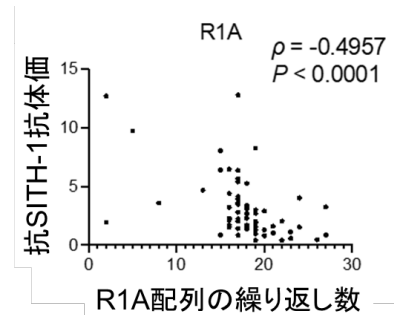


図2: R1A配列の数とSITH-1発現

R1A の繰り返し配列の数が 17 以下になるとうつ病を起しやす

次に、研究対象者に感染している HHV-6 の R1A 繰り返し配列の数とうつ病との関係について検討を行いました。この結果、R1A の数が 17 以下( $R1A \leq 17$ )になるとうつ病を発症しやすいことがわかりました(図 3)。うつ病患者が  $R1A \leq 17$  である率は 67.9%、オッズ比は 5.28 でした。このことは、うつ病患者の約 7 割でうつ病の発症と  $R1A \leq 17$  の HHV-6 が関係し、感染している HHV-6 が  $R1A \leq 17$  であった場合は、うつ病になる率はそうでない HHV-6 に感染している場合の約 5 倍になることを示しています。

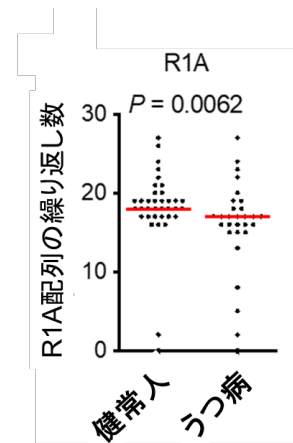


図3: R1A配列の数とうつ病との関係

R1A の繰り返し配列の数が 17 以下の HHV-6 はうつ病の遺伝と関係する

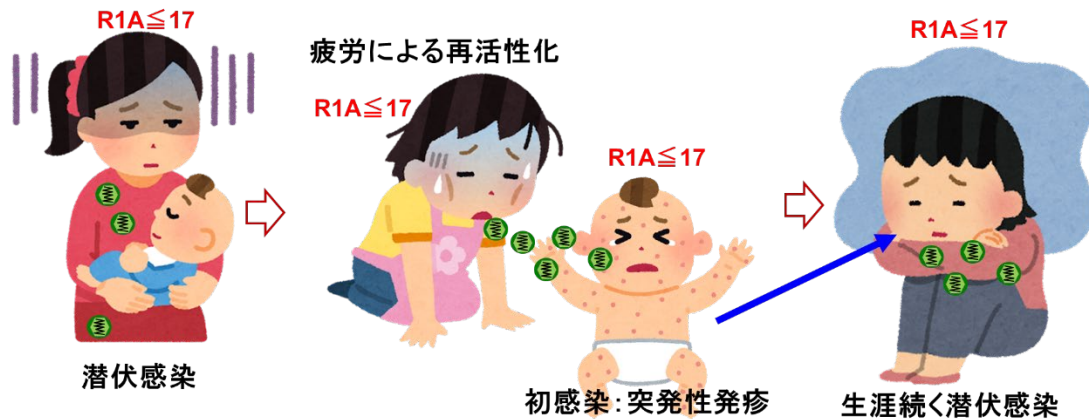
HHV-6 は新生児期に主に母親から感染し、その後一生 涯ウイルス感染が持続することが知られています。このため、 $R1A \leq 17$  の HHV-6 が親から子に伝搬することで遺伝に関係する可能性があると考えられます。

	R1A ≤ 17	R1A > 17
家族にうつ病あり	47.40%	0%
	p=0.026	

図4: R1A配列の数とうつ病の遺伝の関係

遺伝について検討するために、うつ病患者の家族(祖父母、兄弟、子供)にうつ病患者がいるかどうかを調べました。その結果、 $R1A \leq 17$  の HHV-6 を持つうつ病患者で家族にうつ病患者がいる割合が 47.4%であったのに対し、 $R1A > 17$  の場合は家族にうつ病患者はいませんでした(図 4)。このことから、R1A の繰り返し配列の数はうつ病の遺伝に関係していると考えられました。

HHV-6 によるうつ病の遺伝の概略図



R1A ≤ 17 の HHV-6 の仕組みをまとめるとこの図のようになります。R1A ≤ 17 の HHV-6 を持つうつ病患者を親、特に母親に持つ子供は新生児期に親から R1A ≤ 17 の HHV-6 が感染し、一生 R1A ≤ 17 の HHV-6 が体内に潜伏感染するという、うつ病になりやすい状態が続くこととなります。これを外側から観察すると、うつ病が遺伝していると認識されることが考えられます。

[今後の展開]

この発見により、新生児期に「うつ病を起こしにくい」HHV-6 をワクチンとして接種するなどの方法で、「うつ病を起こしやすい」HHV-6 が親から子に感染することを防御することで、原理的には、うつ病の遺伝を抑制することが可能となります。これまで、うつ病の遺伝は Missing Heritability (失われた遺伝率) と呼ばれ、そのメカニズムは謎とされてきました。このような正体不明の現象は、社会的偏見に繋がりがやすいという性質があります。今回の研究によってうつ病の遺伝のメカニズムが明らかになり、解決策が得られたことで、うつ病に対する偏見が減ることを期待します。

[論文]

**Identification of a strong genetic risk factor for major depressive disorder in the human virome**

Nobuyuki Kobayashi<sup>1</sup>, Kazuya Shimada<sup>1</sup>, Azusa Ishii<sup>1</sup>, Rui Osaka<sup>1</sup>, Toshiko Nishiyama<sup>2</sup>, Masahiro Shigeta<sup>3</sup>, Hiroyuki Yanagisawa<sup>2</sup>, Naomi Oka<sup>1</sup>, Kazuhiro Kondo<sup>1,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Virology, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shimbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

<sup>2</sup>Department of Public Health & Environmental Medicine, The Jikei University School of Medicine,

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

<sup>4</sup>Lead Contact \*Correspondence

iScience (Cell press)



東京慈恵会医科大学  
THE JIKEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

[お問い合わせ先]

【本研究内容についてのお問い合わせ先】

東京慈恵会医科大学・ウイルス学講座 教授 近藤一博

電話：03-3433-1111(代表)内線 2245、2246、メール：[kkondo@jikei.ac.jp](mailto:kkondo@jikei.ac.jp)

【報道機関からのお問い合わせ窓口】

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課

電話：03-5400-1280 メール [koho@jikei.ac.jp](mailto:koho@jikei.ac.jp)