



2022 年 11 月 4 日
東京慈恵会医科大学

ヘルペスウイルスが宿主の DNA メチル化を引き起こすメカニズムを解明 ～単純ヘルペスウイルス 1 型感染がアルツハイマー病発症の危険因子であることを示唆～

東京慈恵会医科大学医学部医学科 4 年生小坂瑠衣は、本学ウイルス学講座小林伸行准教授らとともに、単純ヘルペスウイルス 1 型感染が宿主であるヒトの DNA メチル化に関連することを明らかにしました。このことはヘルペスウイルス感染がアルツハイマー病に関連するメカニズムを世界で初めて解明するものです。

単純ヘルペスウイルス 1 型は口唇ヘルペスの原因ウイルスで、生涯にわたり体内に潜伏することが知られています。認知症を引き起こす代表的な疾患であるアルツハイマー病の発症に単純ヘルペスウイルス 1 型感染の関わる可能性が指摘されていましたが、結論は出ていませんでした。

本研究では、単純ヘルペスウイルス 1 型ウイルスのカプシドタンパクである VP26 がアルツハイマー病と関連するヒトの DNA メチル化を引き起こすことを世界で初めて明らかにしました。このことは単純ヘルペスウイルス 1 型感染とアルツハイマー病の関連を新たなメカニズムとして示したもので、今後、アルツハイマー病の予防や治療に役立つ可能性があります。

研究成果のポイント

- ・単純ヘルペスウイルス 1 型をヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に感染させると、アルツハイマー病に関連すると考えられる *COASYDNA* メチル化量が低下しました。しかし、抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビル存在下で感染させると逆に *COASYDNA* メチル化量は増加しました。
- ・単純ヘルペスウイルス 1 型感染時に発現する前初期遺伝子タンパクは DNA メチル化量の変化を起こしませんでした。一方、カプシドタンパク VP26 は *COASYDNA* メチル化量を増加させました。
- ・本研究は単純ヘルペスウイルス 1 型が宿主の DNA メチル化を引き起こすことを示した初めての研究です。このことはウイルスとアルツハイマー病の関連を示す根拠となる可能性があります。
- ・本研究結果は 10 月 29 日に Brain, Behavior, & Immunity – Health 誌オンライン版に掲載されました。

メンバー：東京慈恵会医科大学

医学部医学科	学生	小坂	瑠衣
ウイルス学講座	准教授	小林	伸行
〃	講座担当教授	近藤	一博

【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 准教授 小林伸行 電話 03-3433-1111 (代)
メール kobayashi-n@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

研究の詳細

1. 背景

ヒト単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) は口唇ヘルペスを起こすウイルスで、感染率は高く、どこにでも存在するウイルスです。多くは幼少時に初感染し、その後三叉神経に潜伏感染します。疲労やストレス負荷によって再活性化し、繰り返し口唇ヘルペスを起こします。しかし、潜伏感染状態で何らかの影響を与えるかは不明でした。

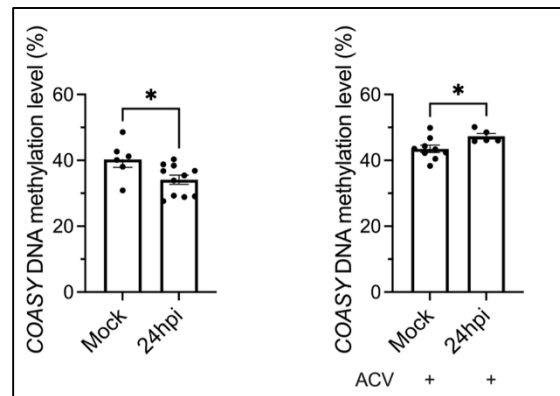
一方、HSV-1 感染はアルツハイマー病 (AD) と関連する可能性が報告されています。これは、AD の脳で高率に HSV-1 の DNA 及び RNA が検出されること、血清学的に HSV-1 に対する抗体価が上昇していることが根拠として示されています。しかし、両者の関連について、結論は出ていません。

AD は加齢が最も大きな危険因子であり、様々な環境因子によって、DNA メチル化が生じていると考えられています。そのひとつとして、エネルギー代謝に関連する *COASY* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化が AD で生じていることを報告しておりました。

本研究では HSV-1 感染によって、*COASY* 遺伝子 DNA メチル化量が変化するか、検討を行いました。

2. 研究内容

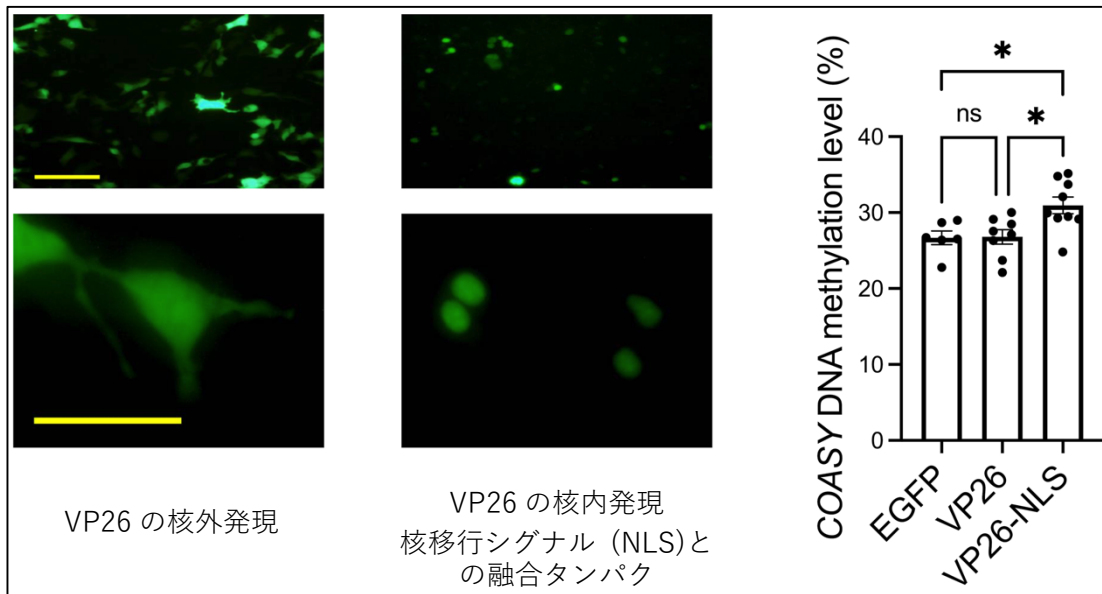
(1) HSV-1 をヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に感染させると、*COASY* DNA メチル化量は低下しました。しかし、抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビル (ACV) 存在下で感染させると逆に *COASY* DNA メチル化量は増加しました。このことは潜伏感染状態で、DNA メチル化が変化すると示唆されました。



HSV-1 感染による DNA メチル化量の変化

(2) HSV-1 が細胞に感染すると、ウイルスは前初期遺伝子 (IE)、初期遺伝子 (E) 及び後期遺伝子 (L) を発現させます。そこで、タンパク質合成阻害剤シクロヘキシミド、RNA 合成阻害剤アクチノマイシン D 及び HSV-1 の複製を阻害する作用をもつサイクリン依存性キナーゼ阻害薬ロスコビチンを用いて、HSV-1 IE タンパクのみを SH-SY5Y 細胞に発現させました。その結果、IE タンパクは DNA メチル化の変化を引き起こしませんでした。そのため、HSV-1 の E または L タンパクが DNA メチル化を引き起こすのに重要な役割をもつことが示唆されました。

(3) HSV-1 のカプシドタンパクのひとつである VP26 は DNA メチル化酵素 DNMT3A と結合することが報告されています。また、VP26 は VP5 と VP19C によって、核内に輸送されるため、単独の発現では核内で発現しません。そのため、VP26 に核移行シグナル (NLS) を融合させ、核内で発現させました。その結果、VP26 が核内で発現したときのみ、*COASY* DNA メチル化量は増加しました。HSV-1 のカプシドタンパクである VP26 が DNMT3A と結合することで、宿主の DNA メチル化量を変化させることが明らかになりました。また、HSV-1 は三叉神経に潜伏感染し、再活性化時にはカプシドの状態で軸索の中を輸送されます。つまり、HSV-1 が増殖しない場合でも、カプシドタンパクは脳内に存在し、脳内の DNA メチル化量を変化させる可能性が考えられました。



HSV-1 カプシドタンパク VP26 による DNA メチル化量の変化

3. 今後の応用、展開

本研究は HSV-1 が宿主の DNA メチル化を引き起こすことを示した世界で初めての研究です。HSV-1 と AD との関連は長年議論されてきましたが、HSV-1 感染が DNA メチル化を介し、AD の発症に影響を与えると考えられました。このことは HSV-1 感染の予防により、AD の発症を抑制できる可能性があることを示唆しています。

本研究は本学医学部医学科に在籍する学生である小坂瑠衣らによって行われました。

4. 論文発表

雑誌名：Brain, Behavior, & Immunity - Health

論文タイトル：VP26, a herpes simplex virus type 1 capsid protein, increases DNA methylation in *COASY* promoter region.

著者：Rui Osaka, Nobuyuki Kobayashi, Kazuya Shimada, Azusa Ishii, Naomi Oka, Kazuhiro Kondo

DOI：https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100545

5. 研究資金

本研究成果は日本学術振興会科研費（grant number 21K07553）による助成を受けました。

以上