

外来性ウイルスによる内在性ウイルスを介した神経機能異常の解明

本田知之

岡山大学学術研究院医歯薬学域

【研究の背景】

私たちのゲノムの 10%は、「内在性レトロウイルス配列 (ERV)」と呼ばれる、太古に感染したレトロウイルス由来の配列で占められている。近年の次世代シーケンシング技術の発展に伴い、ERVからは依然 RNA が転写されていることが明らかとなり、ERV 由来転写産物が何らかの生理機能あるいは病態に関与していると考えられている。実際、精神疾患やがんでは、特定の ERV の発現が増加していることが報告されている (Christensen, APMIS, 2016; Li et al., PLoS One 2019)。しかし、これらの多くは、疾患と ERV 発現との関連を検討しているにすぎず、その因果関係については未解明である。

ウイルス感染症の中には、中枢神経系の機能異常を呈するものがある。現在、問題となっている新型コロナウイルス後遺症もそのような例の一つである。抑うつ症状や意欲の低下などは、新型コロナウイルスに限らず多彩なウイルスによって引き起こされる。このことから、ウイルス感染に共通する何らかの因子が存在し、それにより神経機能異常が生じると考えられる。神経機能異常を引き起こす何らかの因子の一つとして、上記の ERV が考えられる。ERV は外来性のウイルスとは独立した宿主側の存在であり、様々な外来性ウイルス感染により共通の ERV 変化が起きるならば、類似した神経機能異常が出現する理由を説明できる可能性がある。

神経機能異常を引き起こす外来性ウイルスの一つとして、ボルナウイルス (BoDV) がある。ボルナウイルスは、中枢神経系に持続感染して抑うつ状態や意欲の低下などの多彩な症状を引き起こす (Honda, Clin Exp Neuroimmunol. 2022)。これは神経機能異常が原因と考えられている。BoDV 感染による神経病態については、その一端は明らかになってきている (Honda, Clin Exp Neuroimmunol. 2022)。しかし、これらは BoDV 感染病態の一端にすぎず、その分子病態の大部分は未解明である。

【目 的】

本研究では、中枢神経の機能異常を呈するウイルス感染症に共通する分子病態として、ERV の異常を想定し、その可能性を検証した。中枢神経の機能異常を呈する外来性ウイルスとして、BoDV をモデルとした。

【方 法】

① BoDV 感染で変動する ERV サブクラスの機能解明

次世代シーケンサーにより BoDV 感染で変動する ERV サブクラスを探索する。その発現を操作し、BoDV 感染依存性 ERV サブクラスの機能を解析する。

② 神経系 ERV サブクラスの機能解明

次世代シーケンサーにより神経系 ERV サブクラスを探索する。その発現を操作し、神経系 ERV サブクラスの神経分化における機能を解析する。

③ BoDV 感染で変動する ERV と神経系 ERV との機能連関の解明

①と②で見出した BoDV 感染で変動する ERV サブクラスと神経系 ERV サブクラスとの相互作用を探索する。それらの ERV サブクラスの発現を操作し、相互作用を解明する。

【結 果】

① BoDV 感染で変動する ERV サブクラスの機能解明

次世代シーケンス解析により BoDV 感染細胞で変動する ERV サブクラスを探索した。その結果、2 つの ERV サブクラス (ERV-a, ERV-b) で発現が上昇していることを見出した。次に、それらの ERV をノックダウンし、BoDV 感染に対する影響を検討した。しかし、これら 2 つの ERV サブクラスのノックダウンによる BoDV 感染への影響は見出せなかった。

② 神経系 ERV サブクラスの機能解明

次世代シーケンス解析により神経分化で誘導される神経系 ERV サブクラスを探索した。その結果、2 つの ERV サブクラス (ERV-a, ERV-c) で発現が上昇していることを見出した。次に、それらの ERV をノックダウンし、神経分化に与える影響を探索した。その結果、それぞれをノックダウンすると神経分化で誘導される遺伝子群の発現が減少した。このことから、ERV-a, ERV-c は神経細胞のトランスクリプトームを制御すると考えられた。

③ BoDV 感染で変動する ERV と神経系 ERV との機能連関の解明

①と②で見出した BoDV 感染で変動する ERV サブクラスと神経細胞特異的 ERV サブクラスとの相互作用を探索した。両者に共通する ERV-a のノックダウンにより ERV-b, ERV-c の発現が減少した。さらに、ERV-c のノックダウンにより、神経分化で誘導される遺伝子の一部の発現が減少することも見出した。

【考 察】

本研究では、BoDV 感染で誘導される ERV サブクラスと神経系 ERV サブクラスを独立して探索した。その結果、興味深いことに、両者に共通する ERV サブクラス ERV-a を見出すことができた。さらに、ERV-a は ERV-b と ERV-c を誘導できること、神経系 ERV-c は神経系遺伝子の発現制御に関わっていることを見出した。このことから、BoDV 感染は、まず ERV-a を誘導し、次に ERV-c を誘導することで、神経系のトランスクリプトーム変化を生じさせていると考えられた。基本的にほとんどの ERV 転写産物は、タンパク質をコードせず非コード RNA として機能すると想定される。そのため、今後は、ERV-a RNA および ERV-c RNA がそれぞれどのように標的 ERV サブクラスもしくは標的遺伝子の発現制御するのか解明したい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究では、外来性ウイルス感染が神経機能異常を引き起こす過程に、ERV-a と ERV-c の相互作用が関係していることを見出した。これらの ERV は外来性ウイルスがもたらす神経機能異常の新しい治療標的となりうる。

近年、精神神経疾患の分子病態として免疫異常が着目を集めている。ERV はゲノムに刻まれた配列であり、生来細胞に寄生しているウイルスと考えられる。通常、ウイルスの活動が活発化すれば免疫が誘導されるため、ERV 活性化が免疫異常を誘導し、免疫異常を病態とする精神疾患を引き起こす可能性が考えられる。ERV-a や ERV-c の増加はこのような精神疾患の中間表現型の一つである可能性があり、今後の検証次第で精神疾患の新たな治療標的となる可能性を秘めている。

また、本研究と同様の手法を用いることで、ERV との関連が示唆されているがんなどの他疾患への研究の展開が望める。特にがんウイルスによる発がんの分子メカニズムの中間表現型としての可能性は高いと考えられるため、今後精力的に取り組んでいきたいと考えている。

【参考・引用文献】

- Christensen T. Human endogenous retroviruses in neurologic disease. *APMIS*. 2016 Jan-Feb;124(1-2):116-26.
- Li F, Sabunciyani S, Yolken RH, Lee D, Kim S, Karlsson H. Transcription of human endogenous retroviruses in human brain by RNA-seq analysis. *PLoS One*. 2019 Jan 3;14(1):e0207353.
- Honda. Bornavirus infection in human diseases and its molecular neuropathology. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2022 13:7-16.