

MicroRNA Profiles as Predictor of Phenotypic Features of the Therapeutic Effect of Mirtazapine and SSRI in MDD Patients. (GUNDAM study)

加藤正樹

関西医科大学 精神神経科学講座

【研究の背景】

現在、うつ病の診断と治療は、訴えや症状に基づいて行われ、客観的な生物学的指標に基づいていないため、異質な生物学的背景をもつ集団を包括したものとなっている。それ故に治療では反応性に大きな個人差が生じ、治療抵抗症例や重篤な副作用症例の予測や対応が困難となっている。我々は、抗うつ薬の治療効果の個人差・個別化治療に向けた研究を継続して行っており、網羅的ゲノム解析・候補遺伝子解析とそのメタ解析でこれまでに多くの関連遺伝子を見出し報告しているが、現時点ではこれらの遺伝的情報は臨床活用レベルの有用性は得られていない。一方で、近年、DNA 情報以外にも遺伝子を制御する因子の解明が進んでいる。体液中に存在するマイクロ RNA (miRNA) は遺伝子の発現を制御することが知られており、癌やアルツハイマー病などで盛んに研究され、血中 miRNA をそれら疾患の早期診断に利用するためのプロジェクトが大々的に進められている。うつ病の発症や抗うつ薬に関しても特異的に関与する miRNA の存在が報告されている。

【目 的】

本研究は、うつ病のプレジジョンメディシンを目的としたオミックス解析の一部に位置づけられる。本研究では、網羅的な miRNA 解析を行い、SSRI とミルタザピン、それぞれの治療反応と関連する因子と関連する pathway を同定することを目的とした。

【方 法】

本研究はうつ病のプレジジョンメディシンを目的とした、ミルタザピンと SSRI の無作為割付比較試験である Genotype Utility Needed for Depression Antidepressant Medication (GUNDAM; (Kato et al., 2017)) の 1 プロジェクトであり、GUNDAM にエントリーされた未治療のうつ病サンプル 154 名より、治療前の血漿サンプルが得られた 105 名を対象に、網羅的な miRNA 解析を行った。ベースラインと 2 週間後、4 週間後に抑うつ症状の評価 (Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)) を行った。miRNA 解析は 3D-Gene miRNA microarray platform (Toray Industries, Tokyo, Japan) を用いて行った。統計解析には“R” statistical package v3.51 を用いて行い、治療後の HAM-D 点数を目的変数とし、説明変数には、miRNA の発現量、HAM-D ベースライン、年齢、性別、現エピソードの持続期間を用いて、重回帰分析とロジスティクス回帰分析を行った。miRNA のターゲットと pathway の同定には DIANA:miRPath v.3 を用いた。

【結 果】

SSRI の治療反応

単変量解析において 249 種類の血漿 miRNAs が有意に治療早期 (2 週間後) の HAM-D 変化率 (%) と関連していた ($p < 0.05$)。最も強固であった miR-4526 ($p = 9.85E-05$) は変化率と逆相関しており、FDR 補正後も有意性は保持された。P 値

が 0.005 未満であった 39 種類の miRNAs を説明変数に用いた重回帰分析にて最終的に 21 種類の miRNA が (11 positively/10 negatively) 早期の HAM-D 変化率 (%) と関連していた ($R^2=0.89$, $p=7.09E-05$)。また、それら 39 種類の miRNA のうち 15 種類は治療後 4 週の HAM-D 変化率 (%) とも関連していた ($R^2=0.81$, $p=0.002$)。階層クラスター分析において、これら抽出された miRNA により、2 週での non-response の的中率は 93% であり、response の的中率は 41% であった。

Mirtazapine の治療反応

単変量解析において 65 種類の血漿 miRNAs が有意に治療早期 (2 週後) の HAM-D 変化率 (%) と関連していた ($p<0.05$)。miR-483-3p が最も強固な正の相関をみとめたが ($p=0.003$) FDR 補正後、有意差は消失した。比較的強い相関を持つ 6 種類の miRNAs ($p<0.01$) を説明変数に用いた重回帰分析にて 4 種類の miRNAs が (2 positively/2 negatively) 早期の HAM-D 変化率 (%) と関連していた ($R^2=0.28$, $p=0.017$)。

【考 察】

SSRI において最も強い相関を示した miR-4526 が関連する pathway は Thyroid hormone synthesis pathway ($p=3.13E-8$) であり、pathway 上の Glutathione peroxidase 2 遺伝子、CREB1 遺伝子、Thyroglobulin 遺伝子がターゲット遺伝子であった。SSRI の治療早期 (2 週後) の HAM-D 変化率 (%) と関連していた miRNA の top hits は miR-3151-5p, miR-1249-5p, miR-625-3p, miR-4646-3p, miR-4526 (すべて $p<0.0005$) であり、これらの miRNA は MAPK signaling pathway (33 genes) Cytokine-cytokine receptor interaction (21 genes), GABAergic synapse pathway (11 genes), Neurotrophin signaling pathway (20 genes), Proteoglycans in cancer pathway (20 genes) 上にある遺伝子と強固な相関を認めた。ミルタザピンの治療早期 (2 週後) の HAM-D 変化率 (%) と関連していた miRNA の top hits は miR-483-3p, miR-6750-5p, miR-1538, miR-8485 (すべて $p<0.001$) であり、これらの miRNA のターゲット遺伝子は 23 の pathway と有意な相関を認めたが、SSRI で認めたような強固な相関は認められなかった。pathway としては Biosynthesis of unsaturated fatty acids pathway が最も有意であり (4 genes) 他にも MAPK signaling pathway (44 genes), type 2 diabetes pathway (12 genes), thyroid hormone synthesis pathway (12 genes), TGF beta signaling pathway (15 genes) などが続いた。MAPK signaling pathway と Thyroid hormone synthesis pathway は、どちらの薬剤とも関連していたが、それぞれの pathway 上で同じ遺伝子だけでなく、異なる遺伝子をターゲットとしていた。これまでの研究においても抗うつ薬の反応性と関連する miRNAs は MAPK signaling pathway 上の遺伝子の異常と関連していたことが示されており、本研究結果も同じ pathway と関連していた (Lopez et al., 2017)。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

未治療のうつ病において血漿中の miRNA を定量することで、ミルタザピンと SSRI の治療反応予測や使い分け、抗うつ薬と関連する pathway の同定に有用である可能性が示唆された。今後、GUNDAM 試験で評価しているゲノムやエピゲノム、プロテオームなどとオミックス解析を進めていきたい。

【参考・引用文献】

1. Kato, M., Takekita, Y., Koshikawa, Y., Sakai, S., Bandou, H., Nishida, K., Sunada, N., Onohara, A., Hatashita, Y., Serretti, A., & Kinoshita, T. (2017). Non response at week 4 as clinically useful indicator for antidepressant combination in major depressive disorder. A sequential RCT. *J Psychiatr Res* 89, 97-104.
2. Lopez, J. P., Fiori, L. M., Cruceanu, C., Lin, R., Labonte, B., Cates, H. M., Heller, E. A., Vialou, V., Ku, S. M., Gerald, C., Han, M. H., Foster, J., Frey, B. N., Soares, C. N., Muller, D. J., Farzan, F., Leri, F., MacQueen, G. M., Feilolter, H., Tyryshkin, K., Evans, K. R., Giacobbe, P., Blier, P., Lam, R. W., Milev, R., Parikh, S. V., Rotzinger, S., Strother, S. C., Lewis, C. M., Aitchison, K. J., Wittenberg, G. M., Mechawar, N., Nestler, E. J., Uher, R., Kennedy, S. H., & Turecki, G. (2017). MicroRNAs 146a/b-5 and 425-3p and 24-3p are markers of antidepressant response and regulate MAPK/Wnt-system genes. *Nat Commun* 8, 15497.