

幼少期ストレスと miRNA に着目した気分障害の病態解明とバイオマーカー探索

朴 秀賢

熊本大学大学院 生命科学研究部 神経精神医学講座

【研究の背景】

社会の発展・変化に伴って、幼少期に強いストレスを受けるケースが増加傾向にあるが、気分障害は成人後に気分障害の発症や重症化・難治化のリスクを高めることが既によく知られている。そのため、今後、気分障害の患者の増加および重症化・難治化する症例の増加が懸念される。そこで、幼少期ストレスが気分障害の発症や重症化・難治化を促進するメカニズムを解明することにより、気分障害の新規治療薬の開発および、幼少期ストレスの影響の有無や気分障害の発症脆弱性・重症化・難治化に相関するバイオマーカーの開発が、これからの気分障害の診療の発展に必要不可欠である。しかし、幼少期ストレスが成人後の気分障害の発症や重症化・難治化を促進するメカニズムは未だに不明である。

私の過去の研究¹⁾を含む様々な研究により、幼少期ストレスが、気分障害の病態や抗うつ薬・気分安定薬・電気けいれん療法の作用機序に強く関与している成体海馬神経細胞新生を抑制することが知られている。また、成体海馬神経細胞新生の調節因子として miRNA が近年注目されつつある。また、近年、気分障害患者の末梢血での miRNA の発現変化の報告が増加している。従って、miRNA は幼少期ストレスと気分障害の間を媒介する因子の1つである可能性が考えられる。

【目 的】

私は既に、気分障害の発症脆弱性や難治化・重症化への関与が示されている幼少期ストレスのモデルである母子分離ストレスを新生仔ラットに負荷し、成体になった後に海馬と末梢血で miRNA の網羅的解析を既に行っている。その結果を用いて、幼少期ストレスが気分障害の発症脆弱性や重症化・難治化を引き起こすメカニズムを、幼少期ストレスとの関連が近年示されてきている miRNA と成体海馬神経細胞新生に着目して解明すると同時に、虐待歴や気分障害のバイオマーカーとなる miRNA を同定することを、本研究の目的とする。

【方 法】

①miRNA に着目した、幼少期ストレスが成体海馬神経新生を抑制するメカニズムの解明

私の過去の研究¹⁾から、幼少期ストレスが DNA メチル化を促進することにより神経細胞新生を抑制する可能性が示唆されている。また、私の未発表研究から、幼少期ストレスによって増加するグルココルチコイドは miRNA を成熟させる Dicer や Drosha の発現抑制⇒miRNA の発現抑制を介して、DNA メチル化を促進する酵素 (DNMT) の発現を神経幹細胞で増加させる可能性が示唆されている。そこでまず、グルココルチコイド受容体 (GR) が海馬由来神経幹細胞において Dicer や Drosha のプロモーターの抑制性 GR 結合部位に結合しそれらの発現を抑制するかを、ChIP assay と Luciferase assay により検討する。次に、既に私が同定した、母子分離ストレスが海馬で発現を減少させる miRNA の中で、DNMT の発現を抑制する可能性があるものを標的予測解析により絞り込み、それらの miRNA mimic/inhibitor を用いた解析により、DNMT の発現を抑制する miRNA を同定する。このようにして同定された miRNA の個体での機能を確かめるために、母子分離ストレスを負荷したラットの海馬神経幹細胞にその miRNA の mimic を、私が開発した神経幹細胞に選択的に感染するレンチウイルスベクター²⁾により強制発現させ、母子分離ストレスの影響が減弱するかを行動実験により検討する。

②気分障害・虐待歴のバイオマーカーとなりうる miRNA の同定

気分障害の患者と健常者から末梢血を採取し、同時に虐待歴と気分障害の臨床評価を行う。虐待歴の評価は Child Abuse and Trauma Scale (CATS) を、気分障害の病状評価は Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) を、それぞれ用いて行う。サンプルは既に 100 例以上収集済みである。これらの臨床評価と、母子分離ストレスラットの末梢血で変化する miRNA との相関を統計学的に解析し、気分障害・虐待歴のバイオマーカーとなる miRNA を同定する。

【結 果】

①miRNA に着目した、幼少期ストレスが成体海馬神経新生を抑制するメカニズムの解明

マイクロアレイによる網羅的解析の結果を基に、幼少期ストレスにより海馬で減少している、DNMT の発現を抑制する可能性のある miRNA を絞り込んだところである。今後、それら miRNA が実際に神経幹細胞で DNMT の発現を抑制するかどうかを、新生仔マウス海馬由来神経幹細胞の培養系を用いて検討する予定である。

②気分障害・虐待歴のバイオマーカーとなりうる miRNA の同定

マイクロアレイによる網羅的解析の結果を基に、気分障害(うつ病および双極性障害)の患者由来の血清において有意に発現が変化している miRNA をうつ病、双極性障害それぞれにおいて 4 種類ずつ同定した。個々の miRNA の診断能力は低いものであったが、うつ病においてのみ、4 種類の miRNA の発現変化は感度・特異度共に非常に優れていることが示された。一方、虐待歴と有意に相関する miRNA を見出すことはできなかった。

【考 察】

相異なる 4 種類の miRNA の発現変化は、うつ病の非常に優れたバイオマーカーになる可能性が、本研究により示された。今後は更に症例を増やしてバイオマーカーのとしての可能性を検討していく予定である。一方、虐待歴は非常に多様であること、スコア化することが困難であることなどから、本研究においては miRNA と有意な相関を認めなかったものと思われる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の発展により、うつ病の良いバイオマーカーが開発され、うつ病診断の精度向上と誤診の減少に大きく寄与することが期待される。

【参考・引用文献】

1. Boku S et al. Neonatal maternal separation alters the capacity of adult neural precursor cells to differentiate into neurons via methylation of retinoic acid receptor gene promoter. *Biol Psychiatry*. 2015; 77: 335-44
2. Boku S et al. Copy number elevation of 22q11.2 genes arrests the developmental maturation of working memory capacity and adult hippocampal neurogenesis. *Mol Psychiatry*. 2018; 23: 985-92