

うつ病患者の治療反応における miRNA と mtDNA の関連、オミックス研究の一環として

加藤正樹

関西医科大学 精神神経科学講座

【研究の背景】

microRNA (miRNA) は、ヒトの細胞において遺伝子発現を制御する小さな RNA の一種であり、神経保護やストレス関連反応など、中枢神経系に関連する様々な生物学的プロセスに関与している。miRNA 発現量の増減は、うつ病病態生理や抗うつ薬の治療反応と関与している報告がある。一方で、エネルギー産生や細胞の老化に関連するミトコンドリア内の DNA “ミトコンドリア DNA (mtDNA)” は、ストレスに反応することにより、損傷と mtDNA 断片化を引き起こし、ミトコンドリア内の miRNA (mitomiR) とともに細胞質の外に拡散することが推測されている。この、mtDNA 焦点を当てた、ストレスに関連するカスケードを理解することは、うつ病治療において重要であるが、まだ明らかになっていない。

【目 的】

本研究では、うつ病というストレスによる、ミトコンドリア損傷が mtDNA の断片化と mitomiR とともに細胞外に拡散し、うつ病の治療反応に影響しているとの仮説を立て、未治療のうつ病患者の血漿中の mtDNA コピー数と miRNA 発現量の関連について検証をおこなった。また、同定された mitomiR とミルタザピン、SSRI の治療反応との相関を検討した。同時にミトコンドリア損傷と関連する miRNA のパスウェイの検出やそれらとうつ病の治療反応についての検証もおこなった。

【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 Medication¹⁾ の 1 プロジェクトである。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 miRNA と mtDNA が得られた 65 名を対象に 3D-Gene miRNA microarray platform (Toray Industries, Tokyo, Japan) を用いて網羅的な miRNA 発現量と、定量的リアルタイム PCR で mtDNA の 2 領域 (呼吸酵素複合体 I のサブユニットである ND1,4) のコピー数を測定し mtDNA の発現量を確認した。ベースラインと 4 週後に抑うつ症状の評価 (Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)) を行った。統計解析には “R” statistical package v3.51 を用いて行い、miRNA と mtDNA の相関解析、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。多重検定の補正は Bonferroni correction 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】

5 種類の miRNA (miR-6068, miR-939-5p, miR-187-5p, miR-7110-5p, miR-4707-3p) の発現量が、mtDNA コピー数と有意な正の相関 ($p=2.26e-6 - 8.67e-5$) を示した (図 1)。これら 5 つの miRNA は互いに強い正の相関を示した。

これら 5 つの miRNA の発現量と抗うつ薬の治療効果との関連を解析したところ、SSRI においては治療前の miR-4707-3p の発現量が低い群が 4 週目に治療寛解に至る割合が高く、ミルタザピンでは治療前の miR-6068 の発現量が高い群が 4 週目に治療寛解に至る割合が高いことが示された。DIANA:miRPath v.3 を用いた解析にて、これら 5 つの miRNA は甲状腺ホ

ルモン合成、Hippo シグナル伝達、バソプレシン調節による水分再吸収、リジン分解などのパスウェイに関連する遺伝子発現に関与することが判明した(図2)。

【考 察】

本研究で検出された 5 種類の miRNA のうち 4 種類(4/5=80%)は、ヒト間葉系幹細胞のミトコンドリア抽出液で検出された細胞核由来の mitomiR と一致していたことから、これら5つの miRNA は mitomiR であり²⁾、うつ病発症に関連するストレス反応により断片化された mtDNA とともにミトコンドリア内から拡散したという仮説を支持すると考える。

これら 5 つの miRNA が関連したパスウェイにより、甲状腺ホルモン合成の抑制によって引き起こされる海馬のミトコンドリア機能障害を通じて、うつ病の病態形成に関与している可能性、AQP の遺伝子発現異常による水分調節異常は、ミトコンドリア機能障害やうつ病の発症につながる可能性、リジン分解と Hippo シグナル伝達経路がミトコンドリアの生体エネルギー機能と炎症に影響を及ぼし、うつ病の病因に関与している可能性が考えられた。ミルタザピンでは治療前の mitomiR が高い群が寛解率が高く、SSRI では寛解率が低かったことより、ストレス反応によるミトコンドリアの損傷カスケードにより発症したうつ病の治療にはミルタザピンが効果的な可能性が示唆される。

本研究は Journal of Affective Disorder 2023 にて publish されている³⁾。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

mitomiR が制御する遺伝子やその遺伝子が関連するパスウェイが同定されたことにより、うつ病の合理的サブタイプ化につながり、さらに、治療前の、それら mitomiR の発現量が、ミルタザピン、SSRI の治療反応に異なって影響することより、このサブタイプ化により、より最適な抗うつ薬の選択、プレシジョンメディスンに貢献できるものであると考える。

【参考・引用文献】

1. Kato M, Ogata H, Tahara H, Shimamoto A, Takekita Y, Koshikawa Y, Nishida K, Nonen S, Higasa K, Kinoshita T. Multiple Pre-Treatment miRNAs Levels in Untreated Major Depressive Disorder Patients Predict Early Response to Antidepressants and Interact with Key Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:3873.
2. Zheng H, Liu J, Yu J, McAlinden A. Expression profiling of mitochondria-associated microRNAs during osteogenic differentiation of human MSCs. *Bone*. 2021;151:116058.
3. Ogata H, Higasa K, Kageyama Y, Tahara H, Shimamoto A, Takekita Y, Koshikawa Y, Nonen S, Kato T, Kinoshita T, Kato M. Relationship between circulating mitochondrial DNA and microRNA in patients with major depression. *J Affect Disord*. 2023;339:538-546.

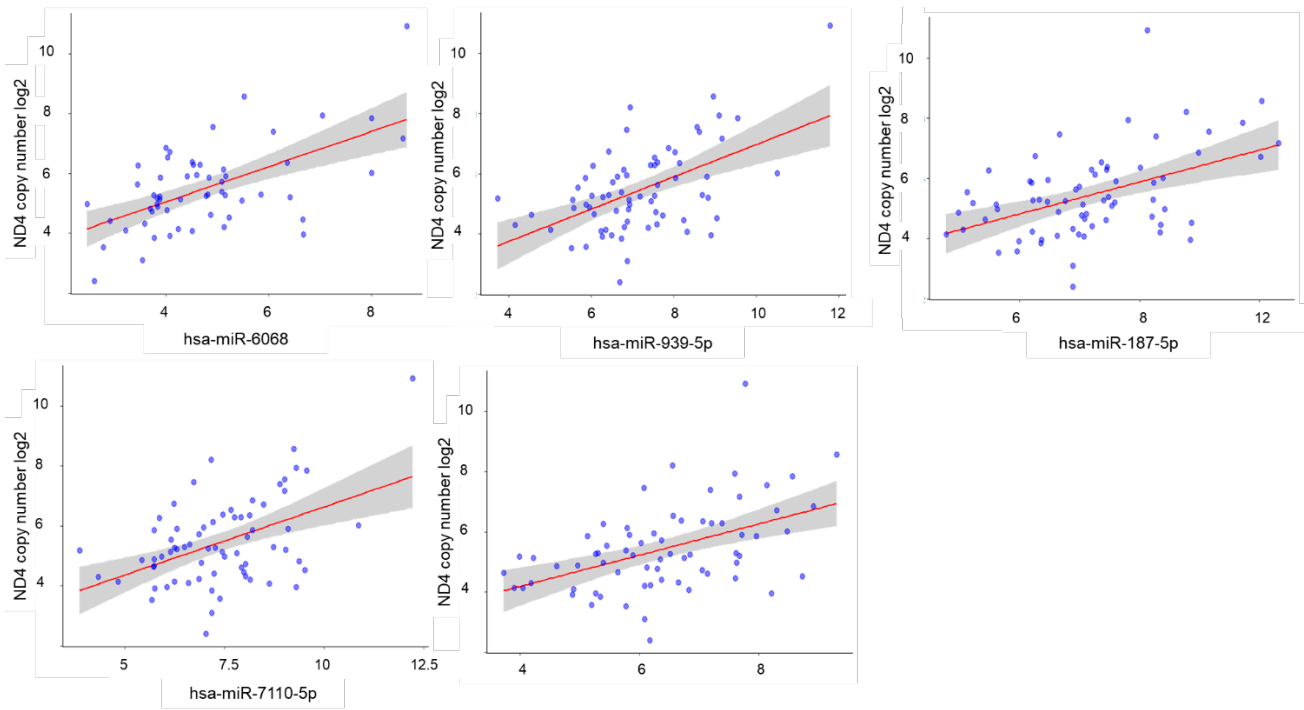


図1 Log-log plot of plasma mitochondrial DNA copy number vs. microRNA expression in patients with MDD. Each dot represents data from one subject.

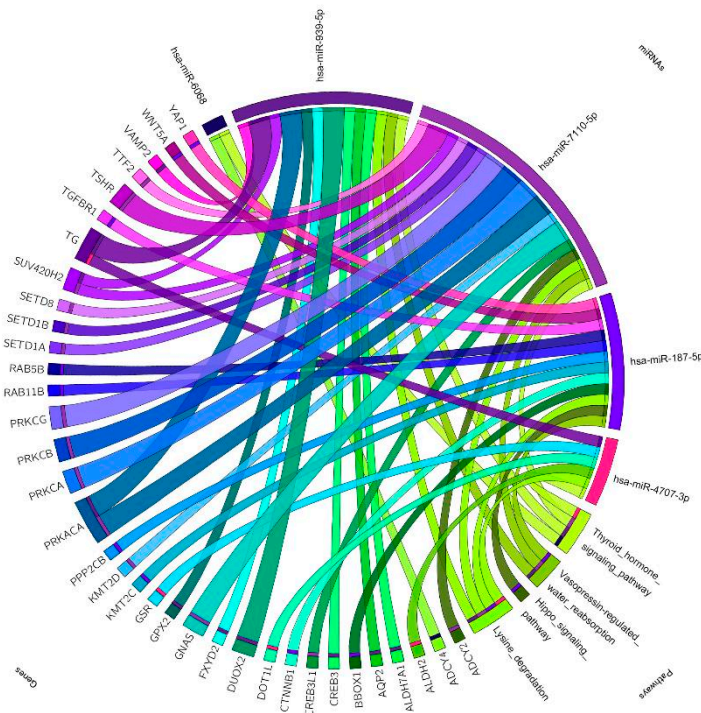


図2 Circos plot of genes and pathways interacting with five microRNAs (miRNAs) correlated with plasma circulating cell-free mitochondrial DNA copy number in patients with depression.