

うつ病患者における末梢血中の循環ミトコンドリア DNA のコピー数とマイクロ RNA 発現量の関連

Relationship between circulating mitochondrial DNA and microRNA in patients with major depression

緒方 治彦¹、日笠 幸一郎²、影山 祐紀³、田原 栄俊⁴、嶋本 顕⁵、嶽北 佳輝¹、越川 陽介¹、南畝 晋平⁶、加藤 忠史⁷、木下 利彦¹、加藤 正樹¹

1 関西医科大学 精神神経科学教室

2 関西医科大学附属 生命医学研究所ゲノム解析部門

3 大阪市立大学大学院 医学研究科神経精神医

4 広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 細胞分子生物学研究室

5 山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 再生医療学分野

6 兵庫医科大学 薬学部

7 順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学

[Journal of Affective Disorders Volume 339, 15 October 2023, Pages 538–546]

【目的】

マイクロ RNA(microRNA: 以下、miRNA)は翻訳後のレベルで遺伝子発現を調節し、うつ病を含む多くの精神疾患において重要な役割を果たすことが示されているが、その分子機構の詳細は不明な部分が多い。また、血漿中の循環ミトコンドリア DNA(circulating mitochondrial DNA: 以下、mtDNA)はダメージ関連分子パターンとして働き、炎症反応を促進することで、中枢神経系を含む複数の臓器系に有害な影響を及ぼす可能性がある。さらに近年、mtDNA はうつ病のバイオマーカーとして着目を集めている。我々は、うつ病患者の血漿中の mtDNA と miRNA との関連を解析し、その関連から同定されるパスウェイを検出することで、うつ病の病態生理の探索を試みた。同時に、それらの miRNA と抗うつ薬の治療反応の関連について検証を行った。

【方法】

無作為試験である GUNDAM study(Kato et al, 2017)の stepI より、試験を完遂した 132 人のうち、3D-Gene miRNA microarray platform(TORAY)にて投薬前の血漿 miRNA 発現量と、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)を標的とした定量的リアルタイム PCR で血漿 mtDNA のコピー数、どちらも評価可能な 69 人を対象とした。統計解析としては相関解析と t 検定を用い、多重比較検定の補正として bonferroni 法を用いた。治療効果判定としては、HAM-D を用いた。本研究は当院及び関連機関の倫理委員会の承認を受けており、ヒトを対象とする医学研究の倫理諸原則であるヘルシンキ宣言に従って行われた。

【結果】

5 箇所の miRNA (hsa-miR-6068、hsa-miR-939-5p、hsa-miR-187-5p、hsa-miR-7110-5p、hsa-miR-4707-3p) は、bonferroni 法による補正後も ccf-mtDNA コピー数と有意に相関し、hsa-miR-6068 が最も強固な相関を示した($p=2.26e-6$)。5 つの miRNA はすべて、血漿中の ccf-mtDNA コピー数と正の相関を示した。これらの miRNA は、甲状腺ホルモン合成、Hippo シグナル経路、バソプレシン制御性水分再吸収、リジン分解に関連する遺伝子発現に関与していた。SSRI 使用群では、miR-4707-3p の発現と 4 週目の治療寛解との間に有意な関連($t(25)=2.89$, $p=0.0080$)を認めた。また、Mirtazapine 使用群では、miR-6068 の発現と 4 週目の治療寛解との間に有意な関連($t(25)=-2.51$, $p=0.019$)を認めた。

【考察・結論】

うつ病患者において、特異的な miRNA 発現量と mtDNA コピー数は有意に関連していることが明らかになった。このことは、これらの miRNA が特定の経路における遺伝子の制御に関与し、うつ病の発症や抗うつ薬治療に対する反応に関連している可能性を示唆している。本研究の結果は新しいうつ病の分子や病態生理の解明及び Precision Medicine の一助となる可能性がある。