リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

2022 年 5 月 18 日
No.00181

PRESS RELEASE

関西医科大学
KANSAI MEDICAL UNIVERSITY

世界で初めて網羅的に miRNA を解析し抗うつ薬の予測に有用であることを示す

【本件のポイント】

- ■ うつ病治療前患者の抗うつ薬治療の早期反応予測に貢献
- ■ 個々の miRNA※1 を評価することで早期の症状改善を予測
- ■ 患者さんのみならず、治療家にとっても新たな指針

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）精神神経科学講座（主任教授・木下利彦）加藤正樹准教授が、世界で初めて網羅的に評価したうつ病治療前の miRNA の量を厳格な統計手段で解析。この解析が抗うつ薬の治療反応の予測に有用であることを示しました。

今回の研究では、うつ病の早期改善と関連する miRNA の一群を見出したことで、それらを用いた治療反応予測の可能性を提示しました。さらに、それら miRNA が制御する遺伝子と分子間の相互作用ネットワークである「パスウェイ※2」を同定したことで、うつ病改善の病態生理の理解につながるものです。

これまでに、うつ病や自殺と miRNA の関連性を調べた研究はありましたが、今回のような研究はなく、さらに本試験は人為的なバイアスが結果に与える影響を低減できるデザインであるランダム化比較試験※3 で行われており、この点もこれまでの研究とは異なります。これら miRNA が関連しているパスウェイが示された今回の結果は患者さんにも治療家にもわかりやすく大変意義深いものと考えられます。

本論文は「International Journal of Molecular Sciences」（インパクトファクター：5.924）に 3 月 31 日（木）付で掲載されました。

■書誌情報

掲　載　誌	International Journal of Molecular Sciences　(DOI: 10.3390/ijms23073873)
論文タイトル	Multiple pre-treatment miRNAs levels in untreated major de-pressive disorder patients predict early response to antidepres-sants and interact with key pathways
筆　　者	Masaki Kato, Haruhiko Ogata, Hidetoshi Tahara, Akira Shimamoto, Yoshiteru Takekita,Yosuke Koshikawa, Keiichiro Nishida, Shinpei Nonen, Koichiro Higasa and Toshihiko Kinoshita

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別　添　資　料

＜本研究のアウトライン＞

マイクロ RNA（miRNA）は、小さな RNA の一種であり、遺伝子発現を制御し、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ます。本研究では、うつ病治療前の患者さんの miRNA を網羅的に解析し、228 個の miRNA が SSRI※4 の早期治療改善と関連していることが示されました。また、これらの内の 17 個の miRNA を用いた解析において、2 週間後の改善に至る患者が 57%いるグループと改善に至る患者が全くいない（０％）のグループに分けられる可能性が示唆されました。（図１）

治療成績と最も強い相関がみられた miRNA10 個を用いた解析において、これら miRNA と強く関連する遺伝子と 21 個のパスウェイが導きだされました。そのパスウェイにはこれまでにうつ病との関わりが強いとされている TGF-β pathway や, glutamatergic synapse pathway, long-term Depression pathway や, the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway が含まれていました（図 2）。これらのパスウェイにおいて、うつ病治療と関連する遺伝子が、データベース解析で同定されたことは、うつ病治療の病態生理のさらなる理解に貢献できるものです。

＜本研究の成果の新規性、社会的意義＞

マイクロ RNA（miRNA）は、小さな RNA の一種であり、遺伝子発現を制御し、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ます。これまでに、うつ病や自殺と miRNA の関連性を調べた研究はありましたが、本研究では世界で初めて網羅的に評価した治療前の miRNA の量を厳格な統計手段で解析し、この解析が抗うつ薬の治療反応の予測に有用であることを示しました。また、それら治療反応と関連する miRNA が作用する遺伝子や 21 のパスウェイを導き出しました。

本研究で得られた知見は、未治療患者の miRNA を用いた抗うつ薬治療の早期反応予測に貢献するとともに、抗うつ薬反応に関連する遺伝子やパスウェイについての理解を深めることができると考えています。

＜今後臨床応用された際のメリット＞

うつ病患者さんの個々の miRNA を評価することで、早期に症状がよくなるかどうかが予測できることや、それらが関連しているパスウェイが示された今回の結果は患者さんにも治療家にもわかりやすく、一人一人の患者さんの治療を最適化することに繋がるものであり、大変意義深いものと考えられます。

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

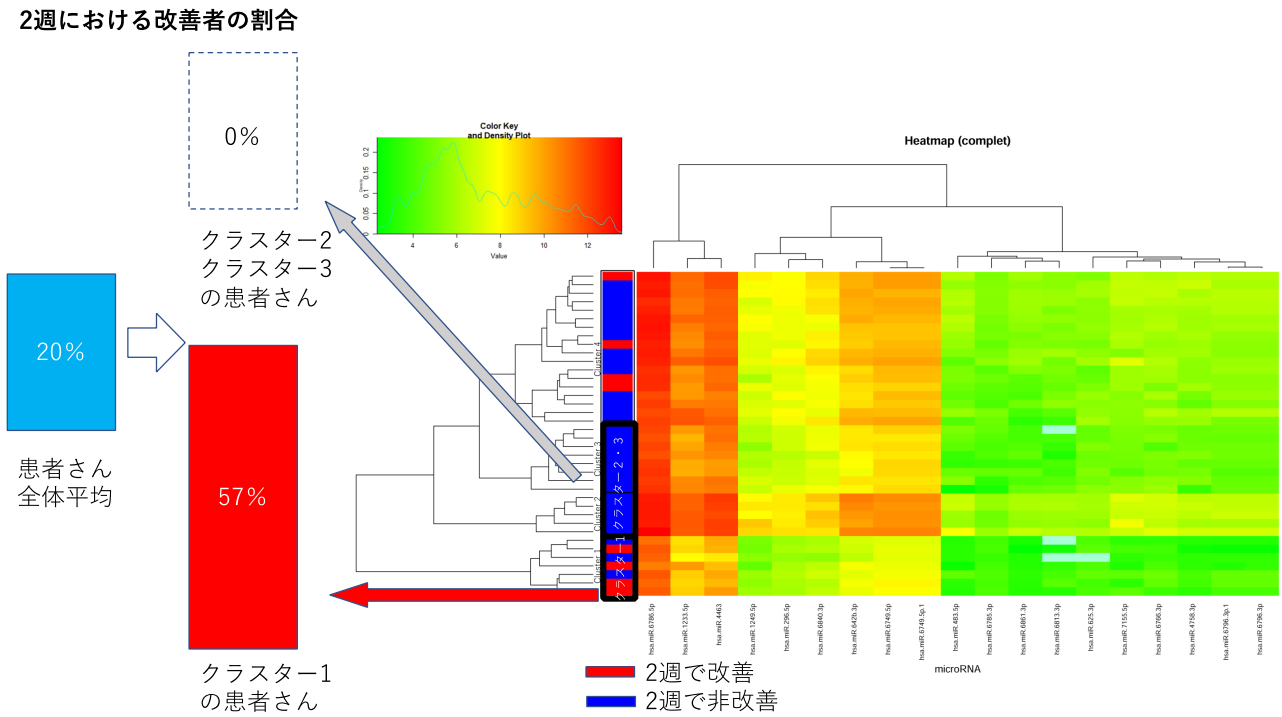

図 1：治療前の miRNA を用いたクラスター解析とヒートマップ図による SSRI の早期治療反応予測。平均 20%の改善者の割合が、クラスター1 では 57%に上昇。クラスター2、3 では 0%に低下。

この図の見方：縦軸はそれぞれの患者さんを表しており、横軸は 17 個の miRNA の量を色で示したものです。この 17 個の miRNA 量の特徴が似ているものをグループ化するクラスター解析を行い、4 つのクラスターが同定されました。それぞれのクラスターの早期治療反応をみると、クラスター1 では 2 週で改善している赤の割合が多く、クラスター2、3 では 2 週で非改善の青ばかりであることがわかります。

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

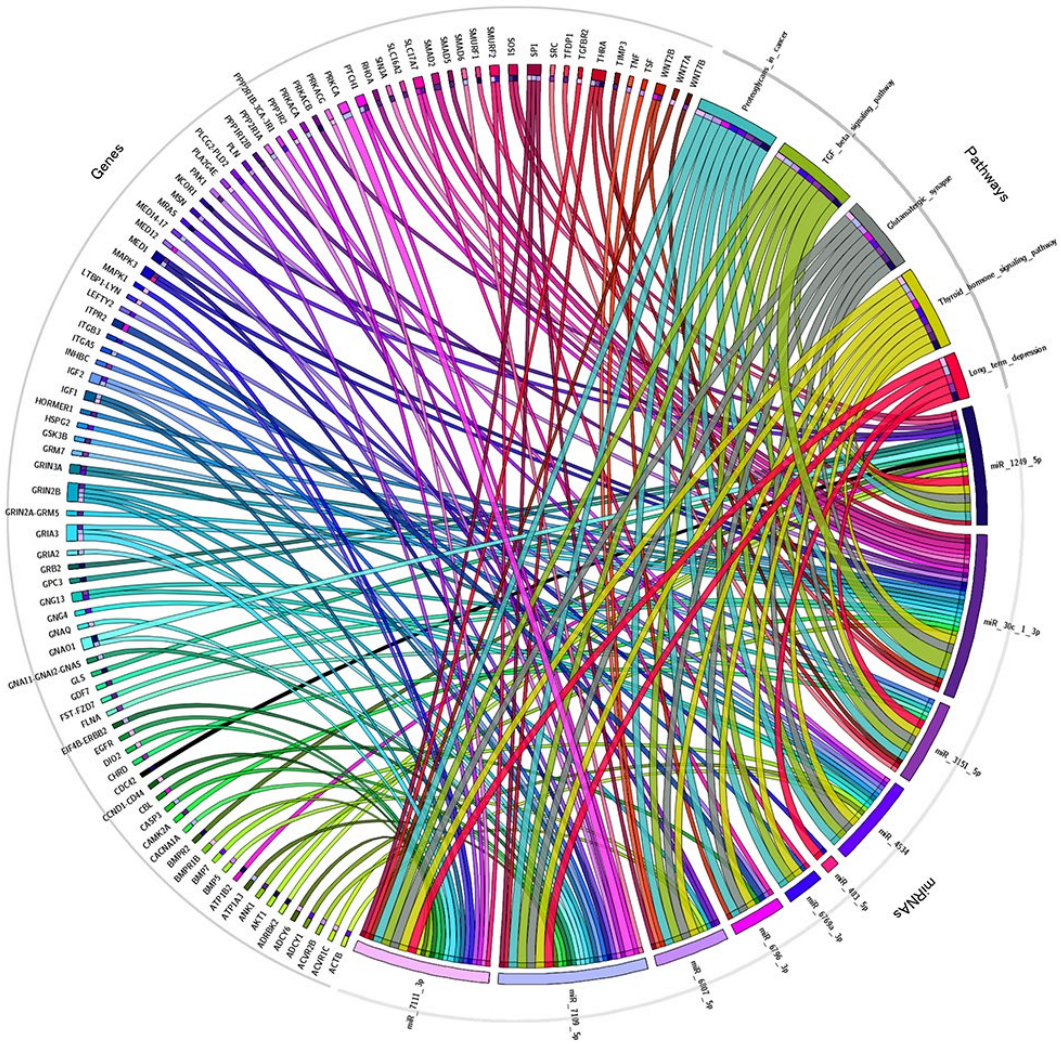

図 2：SSRI 治療反応と関連する miRNA が相互作用する遺伝子とパスウェイのサークルプロット
各リボンは、予測された標的遺伝子やパスウェイとつながっています。

この図の見方：右下に SSRI 治療反応に強く関連していた 10 個の miRNA があり、左半分がそれら miRNA が制御する 95 の遺伝子、右上がこれら遺伝子や miRNA が関わる 21 のパスウェイのうち、より強い関連の示された 5 つのパスウェイが示されています。パスウェイ、遺伝子、miRNA の名前に接する色はそれぞれの因子の色、その横の小さな四角で示された色は繋がっている因子の色を示します。例えば miRNA-483-5p は MAPK3 遺伝子、long term depression パスウェイと繋がっており、miRNA-6769a-3p は SMURF2 遺伝子、ITGB3 遺伝子、TGF-β signaling pathway, Proteoglycans in cancer、Thyroid hormone signaling pathway と繋がっていることがわかります。

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

＜本件研究に関するお問合せ先＞

学校法人関西医科大学
精神神経科学講座　准教授
加藤　正樹
大阪府枚方市新町 2-5-1
TEL：072-804-0101
E-mail：katom@takii.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

１．RNA（Ribonucleic acid:リボ核酸）

RNA は DNA と同じ核酸で、転写により一部の DNA 配列を鋳型として合成されます。DNA が 2 本鎖の塩基配列であるのに対し RNA は 1 本鎖です。翻訳※1−2 されるかどうかで大きく 2 種類に分けられ、翻訳を受ける RNA からは、タンパク質が合成されます。翻訳を受けない RNA を総称してノンコーディング RNA と呼び、miRNA はノンコーディング RNA に分類されます。

１－２．翻訳

mRNA※1−3 を鋳型としてタンパク質がつくられる段階を翻訳といいます。

１－３．mRNA（messenger RNA）

DNA 配列を鋳型として合成された RNA のうち、タンパク質を合成する際の遺伝情報（アミノ酸配列）を伝える役割をするもの。

２．パスウェイ

本研究では KEGG（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes）の提供するパスウェイデータベースを用いている。生体内の分子間の相互作用ネットワーク図であり、そこで働いている遺伝子と機能との関連がより簡単にわかるようにしたもの。

3．ランダム化比較試験（RCT:Randomized controlled trial）

対象者をランダムに 2 つ以上のグループに分け、背景因子や薬剤選択の偏りをできるだけ小さくすることで、治療の効果を科学的に分析する、質の高い研究手法。

4．SSRI（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor:選択的セロトニン再取り込み阻害薬）

新規抗うつ薬の一つ。前シナプスにおいて、モノアミンであるセロトニンの取り込みを阻害することで抗うつ効果を示す、最も一般的な薬剤。

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒、佐脇）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp