

# 世界で初めてうつ病における miRNA と mtDNA との関連を示す

## 【本件のポイント】

- うつ病患者の血中 miRNA<sup>※1</sup> が mtDNA<sup>※2</sup> と関連
- 治療前の血中 miRNA の評価により抗うつ薬治療の治療効果予測に貢献
- うつ病の新たな病態メカニズムの解明や治療法に繋がる可能性

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・木梨達雄）精神神経科学講座加藤正樹准教授、緒方治彦助教らの研究チームは、世界で初めて網羅的に評価した治療前のうつ病患者の血中の miRNA 発現量と mtDNA コピー数の関連を厳格な統計手段で解析しました。その結果、うつ病患者の5種類の miRNA と mtDNA に関連があることを示しました。

今回の研究では、mtDNA 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<sup>※3</sup>」を同定したことで、うつ病の病態生理の理解に繋がるものです。

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<sup>※4</sup>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医療関係者にもわかりやすく大変意義深いものと考えられます。

本研究をまとめた論文が『Journal of Affective Disorders』（インパクトファクター：6.6）に8月15日（火）付で掲載されました。

## ■書誌情報

掲 載 誌	Journal of Affective Disorders (DOI: 10.1016/j.jad.2023.07.073)
論文タイトル	Relationship between circulating mitochondrial DNA and microRNA in patients with major depression
筆 者	Haruhiko Ogata, Koichiro Higasa, Yuki Kageyama, Hidetoshi Tahara, Akira Shimamoto, Yoshiteru Takekita, Yosuke Koshikawa, Shinpei Nonen, Tadafumi Kato, Toshihiko Kinoshita, Masaki Kato

## 【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（佐脇・両角）

〒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

### <本研究の背景>

うつ病は、長期にわたる気分の変動や喜びの喪失、活動への興味の喪失を引き起こし、家族や友人、地域社会との関係を含め、生活のあらゆる側面に影響を及ぼす可能性があり、迅速かつ確かな病態究明が望まれています。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ます。miRNA 発現量の増減は、うつ病の病態や治療薬の抗うつ薬の標的として関与しているとされています。また、細胞質にあるミトコンドリアというエネルギー産生や細胞の老化などの役目をもつ小器官の中にも小さな DNA が存在し、これをミトコンドリア DNA (mtDNA) と呼んでいます。ストレスに反応して、ミトコンドリア内の miRNA (mitochondrial microRNA : mitomiR) がミトコンドリア損傷と mtDNA 断片化を引き起こし、ともに細胞質の外に拡散することが推測されていますが、この過程は未だ明白に特定がなされていません。

本研究では、うつ病というストレスにより miRNA がミトコンドリア損傷や mtDNA の断片化を引き起こすとの仮説を立て、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いました。また、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行いました。

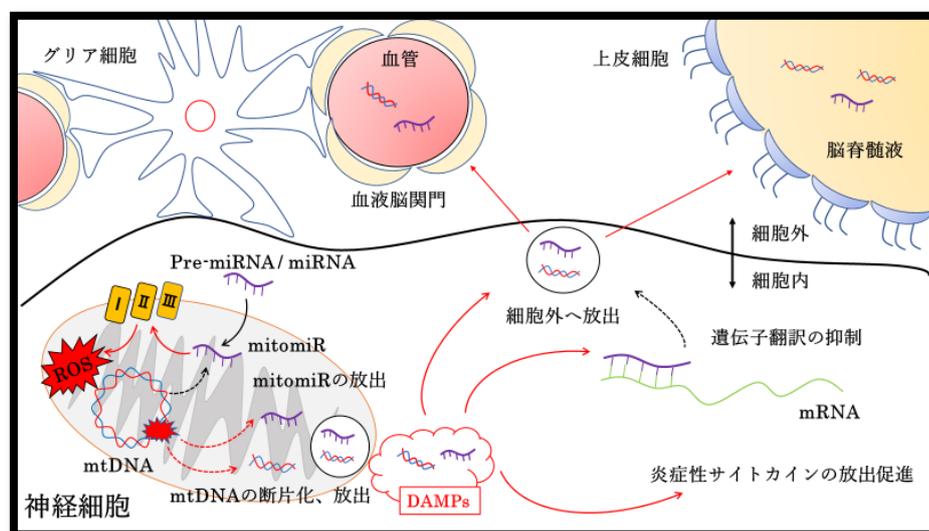


図 1. 神経炎症における mtDNA と miRNA の相互作用仮説

【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 (佐脇・両角)

〒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

mitomiR は呼吸鎖複合体を破壊し、活性酸素（reactive oxygen species; ROS）産生を増加させ、ミトコンドリアを損傷し、mtDNA の断片化を引き起すと推測されています。断片化された mtDNA や mitomiR は、細胞質内での拡散、さらには細胞外空間での拡散を引き起こし、上皮細胞（脳室系の壁を構成する上皮細胞の一種）を通過して脳脊髄液に到達し、次いで血液脳関門を通過して血液に到達し、そこで神経炎症のバイオマーカーとして検出可能となるメカニズムが予想されています。

### <本研究の概要>

加藤准教授らの研究チームは、うつ病患者 65 例を対象に研究を行いました。抗うつ薬による治療前にマイクロアレイ<sup>※5</sup>にて血漿 miRNA 発現量と、定量的リアルタイム PCR<sup>※6</sup>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 の発現量を確認しました。

その結果、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（ $p=2.26e^{-6}-8.67e^{-5}$ ）を示しました（図 2）。これらの 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、選択的セロトニン再取り込み阻害薬<sup>※7</sup>（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor：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（図 3）、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤<sup>※8</sup>（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant：Mirtazapine）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ました（図 4）。これらの 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ました。

### <本研究の成果>

本研究により、うつ病の miRNA と mtDNA を介した新たな病態機序の解明とそれらを用いて薬剤選択を行うなどの臨床応用に繋がる可能性があります。また、miRNA が標的とする候補物質を特定することで既存薬を転用して新たな疾患の治療薬として開発するドラッグリポジショニングや miRNA の機能を調整する新規治療薬の開発に繋がることが期待されます。

### 【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（佐脇・両角）

〒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

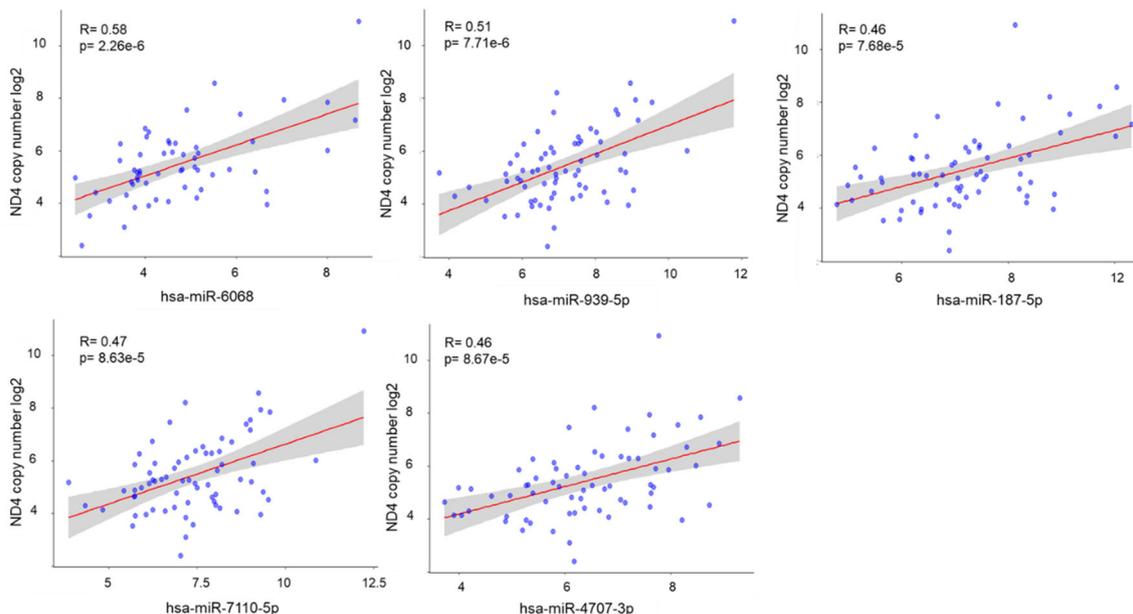


図2. うつ病患者の miRNA と mtDNA の関連

血漿中の 5 種類の miRNA の発現量 (miR-6068, 939-5p, 187-5p, 7110-5p, 4707-3p) が、血漿中の mtDNA コピー数と有意に正の相関を示していました。

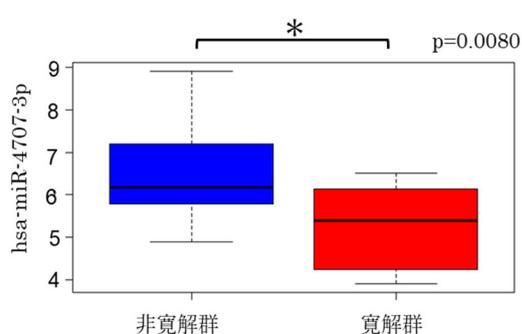


図 3.SSRI 使用者における 4 週目の治療寛解群、非寛解群の治療開始前の miR-4707-3p の箱ひげ図  
治療開始前の miR-4707-3p の発現量が低い方が、SSRI 使用時の 4 週目の治療成績がよいことが分かります。

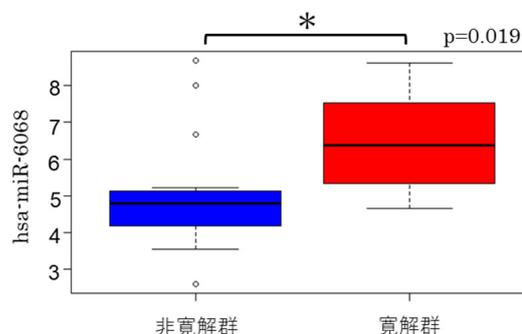


図 4.SSRI 使用者における 4 週目の治療寛解群、非寛解群の治療開始前の miR-6068 の箱ひげ図  
治療開始前の miR-6068 の発現量が高い方が、MIR 使用時の 4 週目の治療成績がよいことが分かります。

【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 (佐脇・両角)

〒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

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

2023年9月15日

No.000213



関西医科大学  
KANSAI MEDICAL UNIVERSITY

**PRESS RELEASE**

<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（佐脇・両角）

〒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. miRNA (microRNA)

ノンコーディング RNA<sup>\*1-2</sup>の一種。相同性のある mRNA<sup>\*1-3</sup>に結合し、翻訳阻害や mRNA 分解をすることで遺伝子の発現を制御します。

#### 1-2. 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<sup>\*1-4</sup>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。

#### 1-3. 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をさします。

#### 1-4. 翻訳 (messenger RNA)

mRNA 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。

### 2. mtDNA (mitochondrial DNA：ミトコンドリア DNA)

環状構造を持った DNA<sup>\*2-2</sup>であり、母親から子供へと継承される母系遺伝として知られています。ミトコンドリアがエネルギー産生に関与するために必要な遺伝子が含まれています。

#### 2-2. DNA (Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸)

生物の身体を形作り、正常に機能させるために設計図が必要となり、その基となる物質が DNA です。DNA はデオキシリボース（糖）とリン酸と塩基から構成されており、この1単位が連結し、鎖のようにのびています。塩基には、アデニン (Adenine)・チミン (Thymine)・グアニン (Guanine)・シトシン (Cytosine) の4種類が存在し、塩基の並んでいる順番（塩基配列）により遺伝情報が保たれ、異なる特徴や特性を生み出し、生物の多様性を生み出す要因となっています。ヒトでは細胞内小器官である核とミトコンドリア内に存在します。

ミトコンドリアがエネルギー産生に関与するために必要な遺伝子が含まれています。

#### 【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（佐脇・両角）

〒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

**PRESS RELEASE**



### 3. パスウェイ

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をさします。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ます。

### 4. 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、質の高い研究手法のことです。

### 5. マイクロアレイ

遺伝子やタンパク質の多数の分子を同時に検出し、解析するための技術です。これにより、大量のデータを効率的に収集し、生物学的な情報を研究することが可能になります。

### 6. 定量的リアルタイム PCR

DNA または RNA の特定の配列を増幅し、その量を定量的に測定するための実験技術です。この技術は、遺伝子発現解析や遺伝子のコピー数測定など、さまざまな生物学的研究や診断に利用されます。

### 7. 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、最も一般的な薬剤です。

### 8. Mirtazapine (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant: ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤)

新規抗うつ薬の一つ。前シナプスにおいて、アドレナリン2受容体を遮断することでモノアミンであるセロトニンとノルアドレナリンの遊離を促進して抗うつ効果を示す薬剤です。

#### 【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 (佐脇・両角)

〒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