

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2020
課題番号：18K07556
研究課題名(和文) 幼少期ストレスとmiRNAに着目した気分障害の診断と治療に直結する病態解明研究

研究課題名(英文) Investigation of mood disorders focused on early life stress and miRNA

研究代表者
朴 秀賢 (Boku, Shuken)
熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：60455665
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：幼少期ストレスを負荷したラットの成体海馬と血清から抽出したRNAを用いてmiRNAのマイクロアレイ解析を行い、成体海馬・血清でそれぞれ有意に発現量が変化しているmiRNAを網羅的に同定した。続いて、血清で有意に発現が変化しているmiRNAが実際にヒトの気分障害患者の血清においても発現が変化しているか否かを検討し、複数のmiRNAが患者において健常者に比べて有意に発現が変化していることを見出した。これらは気分障害のバイオマーカーになる可能性が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の成果により、現時点では精神科医の主観的な診断に頼らざるをえず誤診の問題が大きい気分障害の診断を、血液検査により客観的に行うことが可能になるmiRNAバイオマーカーを用いてより正確なものにすることができると期待される。このような客観的な検査による精神疾患の診断法開発は、世界の精神保健福祉の発展に大きく貢献するであろう。

研究成果の概要(英文)：First, we performed the microarray analysis to identify miRNAs altered by early life stress in rats serum and hippocampus and identified a lot of such miRNAs. Next, we examined the levels of these miRNAs in serum of human subjects with mood disorders and showed that the levels of some miRNAs are altered in serum of human subjects compared with healthy controls. These miRNAs are expected to work as a biomarker of mood disorders.

研究分野：精神医学

キーワード：気分障害 幼少期ストレス miRNA

1. 研究開始当初の背景

幼少期ストレス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、更に、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。また、幼少期ストレスに関する情報を得られず、その影響を考慮されないまま経過した結果、気分障害の発症や重症化・難治化のリスクが増加する可能性が懸念される。しかし、幼少期ストレスが成人後の気分障害の発症脆弱性や重症化・難治化を増加させるメカニズムは不明である。従って、このようなメカニズムの解明による、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、気分障害の発症脆弱性及び重症化・難治化と相関するバイオマーカーの開発が必要である。

幼少期ストレスを含む種々のストレスや気分障害の動物モデルで成体海馬神経細胞新生が減少し、気分障害治療薬が成体海馬神経細胞新生を増加させる。また、ストレスホルモンであるグルココルチコイド(GC)は成体海馬神経細胞新生の減少を介してストレス応答回路である HPA axis の負のフィードバックを阻害して血中 GC 濃度を大幅に上昇させる結果、気分障害の発症を促進する。従って、ストレス、気分障害の発症脆弱性、気分障害治療薬の作用、そして成体海馬神経細胞新生の間に強い関連があることが示唆されている。

幼少期ストレス負荷の持続的な影響のメカニズムとして近年注目されているのが DNA メチル化である。近年、幼少期ストレスの代表的モデルである母子分離ストレス(MS)は GC 受容体(GR)遺伝子など様々な遺伝子のプロモーター領域に DNA メチル化を増加させるという報告が相次いで成されている。また、MS は成体海馬神経細胞新生を減少させる。従って、幼少期ストレスが成人後に至るまで脳に及ぼす持続的な変化に DNA メチル化および成体海馬神経細胞新生が関与している可能性が考えられるが、幼少期ストレス・成体海馬神経細胞新生抑制・DNA メチル化の三者間にどのような関係があるのかは長らく不明であった。応募者は成体ラット海馬由来神経幹細胞培養系を確立し、気分障害治療薬が神経幹細胞に及ぼす直接作用とそのメカニズムを明らかにしてきた。母子分離ストレスが DNMT1 の発現を増加させるメカニズムは不明であるが、主に癌生物学において、miRNA が DNMT 発現の調節を抑制する可能性が示唆されている。また、GC は miRNA の成熟に必要な蛋白である Dicer, Drosha, DGCR8 の発現抑制を介して種々の miRNA の発現抑制 DNMT の発現増加を引き起こす。応募者は最近、海馬由来神経幹細胞に GC を長期間作用させたときのみ、DNMT と Dicer, Drosha の発現量が低下することを見出した。従って、幼少期ストレスの DNA メチル化増加作用において、miRNA が重要な役割を担っていることが示唆される。

2. 研究の目的

miRNA は末梢血で測定することも可能であり、病態解明に寄与するのみならずバイオマーカーや核酸医薬として有用である可能性が考えられる。そこで、本研究は、母子分離ストレスを負荷したラットの海馬組織と末梢血の双方から miRNA を精製して網羅的解析を行うことにより同定された miRNA の生物学的機能の解明と気分障害のバイオマーカーとしての可能性の検討を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

既に行っていた網羅的解析の結果を基に、海馬組織で発現が変化している miRNA についてはその機能的意義を、まず pathway 解析などのバイオインフォマティクス解析により検討し、続いて生物学的実験により、母子分離ストレスの生物学的影響に関与する重要な分子・pathway の同定を目指した。また、血清で発現が変化している miRNA については、ヒトの気分障害患者と健常コントロールの血清において発現量を測定し、両群間で差があるかどうかを検討した。

4 . 研究成果

海馬組織由来 miRNA

Pathway 解析で定評のあるソフト・IPA を用いた解析により、本研究で発現が変化した多数の miRNA の発現変化の総和として、主に幹細胞系の増殖・分化・生存に関わる pathway の機能が全体的に低下傾向にあることが明らかになった。従って、幼少期ストレスの生物学的影響は気分障害の病態生理において重要な役割を果たしている成体海馬神経細胞新生を介している可能性が改めて示された。ただ、残念ながら、今回の解析で見出した miRNA の中で、DNMT1 の発現調節に関係しそうなものは認められなかった。これ以上の解析は、私の異動もあり、行うことができなかった。

血清由来 miRNA

網羅的解析により血清で有意に発現が変化していた多数の miRNA の中で、十分に発現していて、ヒトでも発現している計 6 種類の miRNA の発現量を、ヒトの気分障害患者と健常者コントロールの血清由来の miRNA を用いて定量 RT-PCR により検討した。内在性コントロールに適した miRNA がなかなか見つからず測定系の確立に苦労したが、何とか確立することに成功し、複数の miRNA が確かにヒト患者において変化していることが見いだされた。しかし、bipolar と major depression の間では有意差は認められず、虐待の評価尺度として汎用されている CATS のスコアとか相関しなかった。これらの原因として、被験者数が限られていることが考えられる。現在、まだ検討中であるが、検討を完了した後、これらの miRNA のどの組み合わせが気分障害のバイオマーカーとして有用かどうかを、ROC 解析により検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	菱本 明豊 (Hishimoto Akitoyo) (50529526)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関