

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 關 友恵

〔題名〕

うつ病患者とうつ病モデルマウスにおける長鎖非コードRNA の発現変化

〔要旨〕

大うつ病性障害（MDD）は多大な機能障害をきたす世界中で問題となっている疾患のひとつであるが、その病態生理は未だ解明されていない。うつ病発症の分子メカニズムのひとつとして、神経可塑性異常が想定されており、神経可塑性異常には、環境要因などから起こる遺伝子発現変化の関与が示唆されている。

非コードRNA（ncRNA）は、タンパク質をコードしない領域のRNAであり、遺伝子発現や翻訳の調節を行うことで生物の多様性や複雑さを生み出す基盤となっていると考えられており、広義のエピジェネティクス機構として注目されている。ncRNAの中でも、200塩基以上の長鎖非コードRNA（lncRNAs）の働きは、エピジェネティックなプロセスの制御が主で、中枢神経系においても、クロマチン構造、遺伝子発現の調整など重要な機能を担っている。しかし、うつ病とlncRNAsの関連は未だ不明確である。

このため、本研究はlncRNAがエピジェネティックな機能を介して、うつ病の病態に関与し、白血球におけるlncRNAの発現変化がうつ病のバイオマーカーになりうるかを検証した。定量的逆転写リアルタイムPCR（RT-qPCR）分析を用いて、MDD患者29名と健常者29名の末梢血白血球における種々のlncRNA発現解析を行った。健常者と比較してMDD患者ではRMRPの発現が減少しており、Y5、MER11C、PCAT1、PCAT29の発現が増加していた。RMRPの発現レベルは、ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）によって測定されるうつ症状の重症度と負の相関を認めた。さらに、コルチコステロンを投与したうつ病モデルマウスの末梢血白血球においてもRMRP 発現は減少していた。本研究により、5種のlncRNAの発現変化はMDDの診断バイオマーカーになる可能性があり、特にRMRPは重症度を反映するバイオマーカーになりうることを示唆された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1562 号	氏 名	關 友 恵
論文審査担当者	主査教授	神 田 隆	
	副査教授	藤 田 晃	
	副査教授	中 川 伸	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) うつ病患者とうつ病モデルマウスにおける長鎖非コードRNAの発現変化			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Altered expression of long noncoding RNAs in patients with major depressive disorder (うつ病患者における長鎖非コードRNAの発現変化) 掲載雑誌名 Journal of Psychiatric Research 第 117 巻 第 号 P. 92 ~ 99 (2019年10月 <input checked="" type="checkbox"/> 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨) <p>大うつ病性障害 (MDD) は多大な機能障害をきたす世界中で問題となっている疾患のひとつであるが、その病態生理は未だ解明されていない。うつ病発症の分子メカニズムのひとつとして、神経可塑性異常が想定されており、神経可塑性異常には、環境要因などから起こる遺伝子発現変化の関与が示唆されている。</p> <p>非コードRNA (ncRNA) は、タンパク質をコードしない領域のRNAであり、遺伝子発現や翻訳の調節を行うことで生物の多様性や複雑さを生み出す基盤となっていると考えられており、広義のエピジェネティクス機構として注目されている。ncRNAの中でも、200塩基以上の長鎖非コードRNA (lncRNAs)の働きは、エピジェネティックなプロセスの制御が主で、中枢神経系においても、クロマチン構造、遺伝子発現の調整など重要な機能を担っている。しかし、うつ病とlncRNAsの関連は未だ不明確である。</p> <p>このため、本研究はlncRNAがエピジェネティックな機能を介して、うつ病の病態に関与し、白血球におけるlncRNAの発現変化がうつ病のバイオマーカーになりうるかを検証した。定量的逆転写リアルタイムPCR (RT-qPCR) 分析を用いて、MDD患者29名と健常者29名の末梢血白血球における種々のlncRNA発現解析を行った。健常者と比較してMDD患者ではRMRPの発現が減少しており、Y5、MER11C、PCAT1、PCAT29の発現が増加していた。RMRPの発現レベルは、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) によって測定されるうつ症状の重症度と負の相関を認めた。さらに、コルチコステロンを投与したうつ病モデルマウスの末梢血白血球においてもRMRP発現は減少していた。本研究により、5種のlncRNAの発現変化はMDDの診断バイオマーカーになる可能性があり、特にRMRPは重症度を反映するバイオマーカーになりうることが示唆された。</p> <p>本論文は、大うつ病性障害患者とうつ病モデルマウスのうつ状態で、共通の発現変化をするlncRNAを初めて報告した論文であり、学位論文として価値があるものと認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			