

## 非コード RNA による脳機能制御とその破綻による精神疾患

内田 周作

気分障害の発症・病態機序はまだまだ不明であるが、遺伝的要因に加えてストレスなどの環境要因がその発症を促すと想定されている。近年の脳画像研究や死後脳解析から、一部のうつ病患者脳における機能的変化ならびに神経細胞の形態的变化の存在が示唆され、うつ病の病態における神経可塑性異常が注目されている。神経可塑性には脳における適切な遺伝子発現が重要である。うつ病患者死後脳ではさまざまな遺伝子の発現異常が報告されていることから、うつ病患者では遺伝的要因と環境要因（ストレス）の相互作用によって、脳内遺伝子発現プログラムが変化することで神経可塑性異常を引き起こし、その結果うつ状態に陥る、といったうつ病における神経可塑性異常仮説が提唱されている。遺伝情報は「DNA→(転写)→mRNA→(翻訳)→蛋白質」の順に伝達される(セントラルドグマ)。したがって、遺伝情報を mRNA に写し取る役割を担う転写調節因子の神経可塑性やストレス反応性に対する役割の解析が行われてきた。しかし最近、蛋白質をコードしていない非コード RNA の 1 種であるマイクロ RNA が、標的 mRNA の蛋白質への翻訳を制御することで神経細胞の構造的可塑性やシナプス可塑性さらには高次脳機能に対して重要な役割を担っていることが明らかとなり注目されている。本稿では、マイクロ RNA による遺伝子発現調節機構とうつ病との関連について、これまでの主要な研究成果を紹介したい。

<索引用語：うつ病，ストレス，非コード RNA，遺伝子発現，神経可塑性>

## はじめに

ヒトゲノムプロジェクトの成果から、ヒトの遺伝子数は当初の予測より少なく、下等な生物と比較しても大きな違いがないことが明らかとなった。これは、高等動物における高次脳機能・精神機能の制御において、遺伝子の数よりも遺伝子発現制御機構の高度化・複雑化が重要であることを示唆している。ヒトゲノム中で蛋白質情報をコードしている領域はわずか 2% であるのに対して、70% 以上の領域が蛋白質をコードしていない RNA (非コード RNA) として転写されている。非コード RNA は、遺伝子発現のオン・オフのスイッチとしての役割が明らかとなり、DNA からメッセンジャー RNA (mRNA) への転写や mRNA から蛋白質への翻訳といったさまざまな階層での

遺伝子発現制御に対して積極的にかかわっている。このような非コード RNA の発見は、生命科学に大きな転換点をもたらしつつあり、「RNA 新大陸」と称されるに至っている。事実、ゲノムのなかに隠されていた非コード RNA による新しい生体制御プログラムを理解すること、そしてそのプログラムの破綻によって引き起こされる疾患発症メカニズムの解明をめざした研究が世界中で展開されている。

精神疾患の病態の 1 つに神経可塑性異常が想定されている。「遺伝的要因ならびに環境要因との相互作用による神経細胞の機能的・構造的異常が病態の一端を担っている」という神経可塑性異常仮説である。神経可塑性には脳内の遺伝子発現調節が重要な役割を担っている。したがって、高等

動物における高次脳機能制御や精神活動に対する非コード RNA の関与が推測される。本論では、非コード RNA の高次脳機能制御に対する役割の解析例について先行研究論文を紹介するとともに、精神疾患、とりわけ気分障害の発症・病態機序に対する非コード RNA の役割について概説したい。

### I. 気分障害における神経可塑性異常

気分障害の発症メカニズムの1つに、脳神経細胞の機能的・構造的な可塑性異常によって正常な脳内ネットワークが構築されずに脳機能低下を引き起こすといった、神経可塑性障害仮説が提唱されている。実際、一部のうつ病患者の脳に、機能的変化のみならず形態的变化が生じていることが報告されている。代表例として、海馬の萎縮、前頭前野の神経細胞の縮小・減少などが挙げられる<sup>13,17,22,23,27</sup>。また、動物実験においては、慢性ストレスを負荷したうつ状態の動物における海馬神経細胞樹状突起のスパイン密度低下や神経新生の低下などが報告されている<sup>1,6,10,16,34</sup>。このような知見から、気分障害の病態にはストレスによる脳細胞の構造的・形態的变化を伴う神経可塑性異常が密接に関与していることが推測される。

神経可塑性には脳内の遺伝子発現調節が重要な役割を担っている。事実、うつ病患者死後脳において、遺伝子発現のオン・オフのスイッチとしての役割を担っている転写調節因子群の発現・機能異常が認められている<sup>15,29</sup>。また、ストレス負荷動物や抗うつ薬投与動物においても、さまざまな遺伝子の発現変動が観察されている<sup>29~31</sup>。このような知見から、気分障害の病態には遺伝子発現調節異常による神経可塑性障害に関与していることが示唆される<sup>19</sup>。

最近、蛋白質をコードしていない低分子の非コード RNA (マイクロ RNA) が標的 mRNA の蛋白質への翻訳を阻害することでさまざまな細胞機能に影響を及ぼしていることが明らかとなりつつある。興味深いことに、ストレス負荷や抗うつ薬によって発現が変動するマイクロ RNA が存在

する<sup>11</sup>。さらに気分障害患者死後脳や末梢白血球において発現変動を示すマイクロ RNA も報告されている<sup>12</sup>。このように、気分障害の発症機序ならびに向精神薬の作用機序に対するマイクロ RNA の役割が注目されている。本稿では、マイクロ RNA を介した遺伝子発現調節機構と神経可塑性との関連、ならびにうつ病との関連を中心に紹介したい。

### II. 非コード RNA の役割

2004年、国際ヒトゲノムコンソーシアムは、ゲノム配列情報から遺伝子数を約22,000個と予測した。これはゲノム全体の約2%にすぎず、ヒトの生命に役立つのはゲノムのわずか2%で、それ以外は不必要ながらくた RNA と思われた。ところがその後、全ゲノムの約70%以上が RNA に転写されていることが発見され<sup>4</sup>、これまでがらくたと考えられていた RNA に何らかの重要な働きのある可能性が想定された。事実、がらくた RNA の50%を超える RNA が蛋白質をつくらず、独自に機能を果たしている非コード RNA であることが判明した。非コード RNA は long non-coding RNA (長鎖 RNA), mRNA-like non-coding RNA (mRNA 型 ncRNA), small nuclear RNA (低分子核 RNA), small nucleolar RNA (核小体 RNA), microRNA (マイクロ RNA) などさまざまな種類に分類され、その機能も多様である。

非コード RNA のなかでも脳におけるその役割の解析が比較的進んでいるのがマイクロ RNA である。マイクロ RNA は19~23塩基程度の低分子 RNA で、自身の一部と相補的な配列を有する標的 mRNA の3'非翻訳領域に結合することで mRNA を分解、あるいは蛋白質への翻訳を阻害する(図)。ヒトの蛋白質をコードしている遺伝子の約30%がマイクロ RNA によって発現制御を受けていると推測されている<sup>28</sup>。

マイクロ RNA の神経可塑性に対する役割に関するランドマーク的論文がある。2006年に Schrott, G. M. らは、初代培養神経細胞を用いて脳特異的に発現しているマイクロ RNA-134 が神経細胞樹

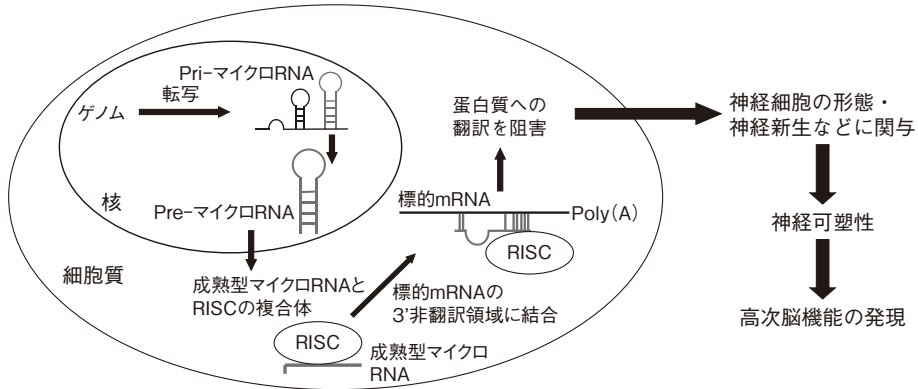


図 マイクロ RNA の役割

細胞の核内で産生された未成熟型マイクロ RNA は、数段階のプロセスを経て成熟型のマイクロ RNA となる。マイクロ RNA は自身の一部と相補的あるいは相同性の高い標的 mRNA を認識して蛋白質への翻訳を阻害する。脳に発現しているマイクロ RNA のなかには、神経細胞の形態（樹状突起スパインの産生など）や神経新生に関与するもの、高次脳機能（記憶や情動）に関与するものが存在する。ストレスなどの環境要因がマイクロ RNA の発現を変化させることで、神経細胞の構造的可塑性・シナプス可塑性へ影響を与え、精神疾患の病態に関与している可能性が示唆されている。

状突起スパインの産生を負に制御していることを Nature 誌に報告した<sup>26)</sup>。この発見を皮切りに、マイクロ RNA の神経系における役割の解析研究が注目され、神経細胞の分化・発達やスパイン産生、神経新生にかかわるマイクロ RNA が相次いで発見されるようになった。さらに 2010 年には、動物個体でのマイクロ RNA-134 の役割が明らかとなり、海馬におけるマイクロ RNA-134 がシナプス可塑性ならびに記憶形成に必須の因子であることが明らかとなった<sup>8)</sup>。このように、脳におけるマイクロ RNA の同定と神経可塑性や高次脳機能に対する役割が明らかとなりつつある。

### Ⅲ. モデル動物を用いたマイクロ RNA と神経可塑性・うつ様行動との関連

気分障害や不安障害の発症脆弱性に対する生物学的基盤の 1 つとして、グルココルチコイド受容体 (GR) を介した視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 系) のフィードバック機能異常が知られている。実際、HPA 系の機能制御に障害のある気分障害患者が存在すること<sup>5)</sup>、うつ病患者死後脳における GR の発現低下<sup>21)</sup>が報告されている。また、虐

待を受けた経験のある自殺者の海馬 GR mRNA 発現量は、虐待を受けた経験のない自殺者に比べて有意に減少していたとの研究結果も報告されている<sup>18)</sup>。さらに、動物実験においても、GR とストレス脆弱性・うつ・不安との関連が示唆されている<sup>3,35)</sup>。したがって、GR の機能異常が気分障害の病態の一端を担っていることが推測されている。これまでに、ストレス脆弱性やうつ病との関連が示唆されている GR の発現を制御するマイクロ RNA が同定されている<sup>32,33)</sup>。軽度な慢性ストレス曝露に対してアンヘドニアや興味の低下を認めるストレス脆弱性ラットでは、視床下部室傍核における GR の蛋白量が、ストレス耐性を有するラットに比して有意に減少していた。一方、GR mRNA 発現量に差は認められなかったことから、マイクロ RNA による翻訳制御異常の可能性が予想された。実際、ストレス脆弱性ラットの視床下部室傍核におけるマイクロ RNA-18 の発現量は、ストレス耐性ラットに比べて有意に増加していた。分子生物学的解析により、マイクロ RNA-18 が GR mRNA の 3' 非翻訳領域に結合することでその翻訳を抑制することが確認された。その後、

他のグループからもマイクロ RNA-18 による GR の翻訳抑制が報告された<sup>33)</sup>。このように、マイクロ RNA を介した GR の発現抑制がストレス脆弱性の形成に関与していることが示唆され、マイクロ RNA が気分障害の病態の一端を担っていることが推測される。

ストレス脆弱性の形成にかかわるマイクロ RNA の存在に加え、ストレス負荷による神経可塑性異常とうつ様行動にかかわるマイクロ RNA の存在も示唆されている。慢性ストレス負荷マウスの海馬においてマイクロ RNA-124 の発現が低下し、この発現低下は慢性抗うつ薬投与によって回復していた<sup>10)</sup>。海馬特異的にマイクロ RNA-124 を過剰発現させたマウスでは、慢性ストレス負荷後のうつ様行動の消失、すなわちレジリエンスが形成されていた。さらに、慢性ストレス負荷マウスにおける海馬歯状回神経細胞のスパイン密度の低下は、マイクロ RNA-124 の過剰発現により消失した。これらの結果は、マイクロ RNA-124 がストレス負荷後の神経可塑性ならびにストレス対処行動に対して重要な役割を担っていることを示唆している。

#### IV. 気分障害とマイクロ RNA との関連

##### 1. 大うつ病性障害

モデル動物を用いた解析により、マイクロ RNA のストレス脆弱性やうつ様行動との関連がうかがい知れるが、大うつ病性障害患者においてもマイクロ RNA の発現・機能異常が報告されている。先述のマイクロ RNA-124 に関して、大うつ病性障害患者末梢血における発現異常は、寛解後では健常者と同レベルに回復することが報告されている<sup>9)</sup>。また、米国の研究グループは、未治療の大うつ病性障害患者死後脳における 21 種類のマイクロ RNA の発現変動を報告している<sup>7)</sup>。さらに、1,088 名の大うつ病性障害患者の遺伝子解析から、マイクロ RNA-30e 上の一塩基多型が疾患と有意な相関を示すことを見出している<sup>36)</sup>。また、359 名の大うつ病性障害患者の遺伝子解析においては、マイクロ RNA-182 上の一塩基多型が

疾患と有意な相関を示すこと、このマイクロ RNA の標的遺伝子が気分障害との関連が示唆されているサーカディアンリズム制御因子 *CLOCK* であることを報告している<sup>25)</sup>。これらの知見から、大うつ病性障害の病因・病態機序におけるマイクロ RNA の関連が推測されるが、エビデンスはまだ乏しく、今後の大規模サンプルを用いた検討が待たれる。

最近、マイクロ RNA-135a とうつ病との関連が注目されている。大うつ病性障害患者末梢血ならびに自殺者死後脳縫線核におけるマイクロ RNA-135a 発現量が減少していたこと、一方、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 投与マウスにおけるマイクロ RNA-135a の発現量増加が報告された<sup>12)</sup>。さらに、マイクロ RNA-135a の標的遺伝子としてセロトニン 1A 受容体とセロトニントランスポーターが同定された。すなわち、うつ病患者の縫線核では、マイクロ RNA-135a の発現低下によってセロトニン神経伝達の障害が生じるといった分子ルートの存在が示唆された。

抗うつ薬の作用機序に対するマイクロ RNA の重要性も示唆されている<sup>2)</sup>。マイクロ RNA-16 は青斑核ノルアドレナリン作動性神経細胞に高発現し、セロトニントランスポーターの発現を抑制している。しかし、SSRI 投与によってノルアドレナリン作動性神経細胞におけるマイクロ RNA-16 の発現が低下すると、セロトニントランスポーターが高発現し、セロトニンの再取り込みという機能を新たに獲得する。一方、縫線核セロトニン作動性神経細胞では、SSRI によってマイクロ RNA-16 の発現が増加し、セロトニントランスポーターの発現が抑制される。すなわち、マイクロ RNA-16 によるセロトニントランスポーターの発現調節が抗うつ薬の作用機序の一端を担っている可能性を示唆している。このように、蛋白質に翻訳されない RNA 分子によって、特定の細胞が本来有していない新たな機能を獲得することは驚きであり、さらに抗うつ薬がこのようなマイクロ RNA を介した新規機能の獲得に寄与していることは、うつ病の病態や抗うつ薬の作用機序に対



するマイクロ RNA の関与を強く示唆している。

## 2. 双極性障害

双極性障害とマイクロ RNA との関連性についても、いくつかの文献からうかがい知れる。双極性障害患者死後脳解析の結果、15 種類のマイクロ RNA の発現が健常者に比して有意に変化していたことが報告されている<sup>14)</sup>。また、未治療の双極性障害患者末梢血を用いた解析においては、血漿中マイクロ RNA-134 レベルの有意な低下を認め、この変化は 4 週間の薬物治療により健常者レベル近くまでに回復していた<sup>24)</sup>。この結果は、マイクロ RNA の病態形成への関与のみならず生物学的マーカーとしての有用性も示唆している。動物実験において、リチウムやバルプロ酸投与後のラット脳海馬におけるマイクロ RNA 発現量を解析したところ、リチウム投与により 37 種類、バルプロ酸投与により 31 種類のマイクロ RNA の発現量が変化していた<sup>37)</sup>。興味深い点は、リチウムとバルプロ酸に共通して発現変動した 9 種類のマイクロ RNA の標的遺伝子には、PKC, MAP kinase, Wnt/ $\beta$ -catenin といった、神経可塑性との関連ならびに双極性障害の病態や気分安定薬の作用機序との関連がすでに示唆されている因子が含まれていることである。このような知見は、マイクロ RNA を介した遺伝子発現制御機構が双極性障害の病態や薬物反応に関与していることを示唆している。しかし、双極性障害の病態とマイクロ RNA の発現異常との因果関係は不明である。また、双極性障害患者において認められたマイクロ RNA の発現異常がこの疾患に特有のものであるのか、すなわち疾患特異性が存在するのかわいても不明である。

## おわりに

脳内マイクロ RNA を介した遺伝子発現プログラム異常が、気分障害の病因・病態形成機序の一端を担っている可能性を示唆する知見が蓄積されつつある。しかし、マイクロ RNA を含む非コード RNA の脳機能に対する役割、特に気分障害の

病態に対する役割の解析はまだまだ不明な部分が多く、死後脳や動物モデル、細胞レベルでのさらなる解析が必要である。マイクロ RNA が神経細胞の形態変化を伴うシナプス可塑性を制御しているという事実は、精神疾患の病態と密接な関連があることが推測できる。マイクロ RNA は数百種類という多数の遺伝子を標的としていると考えられている。また、それら標的遺伝子は組織や細胞特異性が存在することも知られている。これは、マイクロ RNA の発現・機能異常が脳部位特有のさまざまな遺伝子群の発現調節にかかわっている可能性を秘めているが、現時点ではこれを支持するエビデンスは十分ではない。また、マイクロ RNA がエクソソームによって他の標的組織・細胞へ運搬されることで機能を発揮している可能性が示唆されており、このようなマイクロ RNA による細胞機能の遠隔操作と高次脳機能に対する役割や精神疾患との関連性は興味深い。本論ではマイクロ RNA を中心に概説したが、最近、長鎖 RNA と精神疾患との関連も報告されている<sup>20)</sup>。マイクロ RNA のみならず長鎖 RNA を含む非コード RNA の高次脳機能ならびに精神疾患の病態に対する役割の解析は始まったばかりであり、今後の詳細な検討が待たれる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Abe-Higuchi, N., Uchida, S., Yamagata, H., et al.: Hippocampal sirtuin 1 signaling mediates depression-like behavior. *Biol Psychiatry*, 80; 815-826, 2016
- 2) Baudry, A., Mouillet-Richard, S., Schneider, B., et al.: miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science*, 329; 1537-1541, 2010
- 3) Boyle, M. P., Brewer, J. A., Funatsu, M., et al.: Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102; 473-478, 2005
- 4) Carninci, P., Kasukawa, T., Katayama, S., et al.:

The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science*, 309 ; 1559-1563, 2005

5) de Kloet, E. R., Joëls, M., Holsboer, F. : Stress and the brain : from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 6 ; 463-475, 2005

6) Duman, R. S., Aghajanian, G. K. : Synaptic dysfunction in depression : potential therapeutic targets. *Science*, 338 ; 68-72, 2012

7) Dwivedi, Y. : Evidence demonstrating role of microRNAs in the etiopathology of major depression. *J Chem Neuroanat*, 42 ; 142-156, 2011

8) Gao, J., Wang, W. Y., Mao, Y. W., et al. : A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*, 466 ; 1105-1109, 2010

9) He, S., Liu, X., Jiang, K., et al. : Alterations of microRNA-124 expression in peripheral blood mononuclear cells in pre- and post-treatment patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 78 ; 65-71, 2016

10) Higuchi, F., Uchida, S., Yamagata, H., et al. : Hippocampal microRNA-124 enhances chronic stress resilience in mice. *J Neurosci*, 36 ; 7253-7267, 2016

11) Issler, O., Chen, A. : Determining the role of microRNAs in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 16 ; 201-212, 2015

12) Issler, O., Haramati, S., Paul, E. D., et al. : MicroRNA 135 is essential for chronic stress resiliency, antidepressant efficacy, and intact serotonergic activity. *Neuron*, 83 ; 344-360, 2014

13) Kang, H. J., Voleti, B., Hajszan, T., et al. : Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med*, 18 ; 1413-1417, 2012

14) Kim, A. H., Reimers, M., Maher, B., et al. : MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res*, 124 ; 183-191, 2010

15) Labonté, B., Engmann, O., Purushothaman, I., et al. : Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nat Med*, 23 ; 1102-1111, 2017

16) Li, N., Liu, R. J., Dwyer, J. M., et al. : Glutamate NMDA receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry*, 69 ; 754-761, 2011

17) MacQueen, G., Frodl, T. : The hippocampus in major depression : evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry*, 16 ; 252-264, 2011

18) McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., et al. : Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12 ; 342-348, 2009

19) Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., et al. : Neurobiology of depression. *Neuron*, 34 ; 13-25, 2002

20) Parikshak, N. N., Swarup, V., Belgard, T. G., et al. : Genome-wide changes in lncRNA, splicing, and regional gene expression patterns in autism. *Nature*, 540 ; 423-427, 2016

21) Perlman, W. R., Webster, M. J., Kleinman, J. E., et al. : Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness. *Biol Psychiatry*, 56 ; 844-852, 2004

22) Price, J. L., Drevets, W. C. : Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35 ; 192-216, 2010

23) Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., et al. : Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*, 45 ; 1085-1098, 1999

24) Rong, H., Liu, T. B., Yang, K. J., et al. : MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *J Psychiatr Res*, 45 ; 92-95, 2011

25) Saus, E., Soria, V., Escaramís, G., et al. : Genetic variants and abnormal processing of pre-miR-182, a circadian clock modulator, in major depression patients with late insomnia. *Hum Mol Genet*, 19 ; 4017-4025, 2010

26) Schratt, G. M., Tuebing, F., Nigh, E. A., et al. : A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature*, 439 ; 283-289, 2006

27) Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., et al. : Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*, 56 ; 640-650, 2004

28) Tomari, Y., Zamore, P. D. : Perspective : machines for RNAi. *Genes Dev*, 19 ; 517-529, 2005

29) Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., et al. : Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 8 ; 355-367, 2007

- 30) Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., et al. : Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents. *J Neurosci*, 30 ; 15007-15018, 2010
- 31) Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., et al. : Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron*, 69 ; 359-372, 2011
- 32) Uchida, S., Nishida, A., Hara, K., et al. : Characterization of the vulnerability to repeated stress in Fischer 344 rats : possible involvement of microRNA-mediated down-regulation of the glucocorticoid receptor. *Eur J Neurosci*, 27 ; 2250-2261, 2008
- 33) Vreugdenhil, E., Verissimo, C. S., Mariman, R., et al. : MicroRNA 18 and 124a down-regulate the glucocorticoid receptor : implications for glucocorticoid responsiveness in the brain. *Endocrinology*, 150 ; 2220-2228, 2009
- 34) Watanabe, Y., Gould, E., McEwen, B. S. : Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res*, 588 ; 341-345, 1992
- 35) Wei, Q., Lu, X. Y., Liu, L., et al. : Glucocorticoid receptor overexpression in forebrain : a mouse model of increased emotional lability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 ; 11851-11856, 2004
- 36) Xu, Y., Liu, H., Li, F., et al. : A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform. *J Affect Disord*, 127 ; 332-336, 2010
- 37) Zhou, R., Yuan, P., Wang, Y., et al. : Evidence for selective microRNAs and their effectors as common long-term targets for the actions of mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology*, 34 ; 1395-1405, 2009
-

## The Role of Non-coding RNAs in Depression

Shusaku UCHIDA

*SK project, Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine*

Depression is one of the most common mental disorders worldwide, however, its etiology and pathophysiology remain to be elucidated. Brain imaging and postmortem studies provide evidence for decreased brain volume and reduced number of dendritic spines in cortical and limbic regions, suggestive of aberrant neural and synaptic plasticity associated with depression. Depression-related neuroplasticity is thought to be mediated in part by environmental stressors, in addition to individual genetic factors. Indeed, chronically stressed rodents show alterations in dendritic length and spine density. Thus, chronic stress-induced aberrant neural plasticity may have a causal role in the development of depression.

Neural plasticity refers to sustained modifications in synaptic structure and function that require *de novo* gene expression. The control of gene expression in the brain is essential for the maintenance of both stable and maladaptive neural alterations in response to environmental cues such as stress. Therefore, a current hypothesis of depression pathophysiology is that chronic stress-induced aberrant gene expression in the brain leads to maladaptive neuroplastic alterations that may predispose an individual to depression.

Recent evidence suggests that post-transcriptional regulation of gene expression by non-coding RNAs play an important role in regulating neural and synaptic plasticity. There are two main groups of non-coding RNAs: small non-coding RNAs and long non-coding RNAs. MicroRNAs belong to a class of small non-coding RNAs that can cleave or repress the translation of target mRNAs by binding to 3' untranslated regions. Importantly, several lines of evidence suggest a role of microRNAs in behavioral responses to stress, neural plasticity, depression, and antidepressant drug action.

In this review, I briefly summarize the contributions of non-coding RNAs to neural plasticity. I also discuss evidence that chronic stress-mediated changes in gene expression through non-coding RNAs have a pivotal role in neural plasticity associated with the development of stress vulnerability, and the pathophysiology of depression.

< Author's abstract >

< **Keywords** : depression, stress, non-coding RNA, gene expression, neuronal plasticity >

---