

網羅的ゲノム・エピゲノムデータを用いた若年自殺行動の機序解明とリスクマーカー開発

大塚郁夫

神戸大学大学院医学研究科 精神医学分野
理化学研究所統合生命医科学研究センター ゲノム解析応用研究チーム

【研究の背景】

最新の国内人口動態統計によると、10～39歳の死因第1位は「自殺」である。COVID-19等から続く未曾有の社会状況不安の中、本邦でも海外でも、特に若年層の自殺が増加している。しかしながら自殺者試料は世界的にも極めて入手が難しく、生物学的研究は大幅に遅れており、自殺の生物学的機序は未だ明らかとなっていない。申請者らはアジア最大の自殺者DNA試料を収集し、2019年当時過去最大の自殺者網羅的ゲノム解析を施行し、「自殺の遺伝的要因」を実験科学的に示すことに成功した¹⁾。一方で、これら「自殺者生来のDNA配列情報」だけでは、自殺リスクのほんの一部しか説明できないこと、申請者らは後天的なストレス負荷によるエピゲノム変化を反映するテロメア長やエピゲノム年齢が若年自殺者において老化方向に著しくシフトしているのを見出したこと等^{2,3)}より、ヒトが自殺に至る生物学的過程には、後天的な生物学的修飾の影響も大きいと考えた。

【目的】

本研究では、アジア最大の自殺者DNA試料の網羅的ゲノム・エピゲノムデータを有する申請者が、既に見出している自殺の強いポリジェニック(多遺伝子性)要因や若年自殺者の生物学的老化といった先進的な予備的知見を活かし、個人の自殺リスクに関する生来の遺伝的要因(ゲノム)と後天的ストレス因(エピゲノム)の双方を網羅して「自殺リスクの生物学的機序解明」と「若年者の自殺リスク予測法の開発」を目指す。

【方法】

申請者は、アジア最大の自殺/自殺未遂者に関する網羅的ゲノムデータ(自殺/自殺未遂者 約1,900例)及び網羅的エピゲノムデータ(若年自殺/自殺未遂者 約150例)を構築し、genome/epigenome-wide association study (GWAS/EWAS)による自殺に強い効果量をもつ遺伝子領域の探索、自殺ゲノム・エピゲノムデータを用いた自殺行動予測能の評価、自殺とエピゲノム年齢・体細胞モザイク等の生物学的老化指標の関連、といった様々な遺伝統計学的解析を実施した。自殺と精神疾患の遺伝的要因共有度については、白人とアジア人集団の比較も検討した。本研究は神戸大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を受けて実施した。

【結果】

申請者は、①GWAS・EWASにて複数の遺伝子領域の同定、②精神疾患からみた、非致死性自殺未遂と自殺の遺伝的近似(及び統合失調症・双極症との遺伝的共有度の差異)⁴⁾、③若年自殺者EWASデータの高い自殺リスク予測能、④若年自殺者におけるエピゲノム年齢老齡化・常染色体/X染色体体細胞モザイク異常増加⁵⁾、⑤白人集団に比してアジア人集団で「自殺とうつ病/統合失調症との遺伝的関連」が弱い可能性⁶⁾、といったいずれも新規の知見を見出した。国際自殺ゲノムコンソーシアムにもアジア最大の自殺者GWASデータを提供し、年々スケールアップした人種横断的自殺行動GWASを発表している(最新の論文では43,871例の自殺行動者のGWASにて、12ヶ所のrisk lociを同定)⁷⁾。

【考 察】

自殺の遺伝要因について、「自殺のポリジェニック要因」、「精神科関連表現型からみた、非致死性自殺未遂と自殺の遺伝的近似(そして致死的な自殺ほど、統合失調症・双極症との遺伝的共有度が強い可能性)」、「アジア人の自殺には、精神疾患から独立した生物学的要因が深く関わっている可能性」を示すことができた。また、若年自殺者におけるエピゲノム年齢老齢化・常染色体/X 染色体体細胞モザイク異常増加の知見を複数コホートで replicate し、若年自殺者では異常な生物学的老化が進行している可能性をより強く示すに至った。自殺者 GWAS・EWAS データの自殺リスク予測能を示唆する知見も得られており、(特に若年者について)さらなる自殺 GWAS・EWAS のスケールアップを進めていく。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神科領域を含むゲノム・エピゲノム解析は、白人のサンプル数が増加する一方、他人種の報告やサンプル数増加は依然遅れていることが大きな問題となっている。申請者はアジア最大の自殺者 DNA 試料・GWAS・EWAS データを構築し、国際自殺ゲノムコンソーシアムにもアジア最大の自殺者データを提供し続けている。本研究の成果は既に世界的に市販・流通しているアレイを基盤としており、研究内容をグローバルに拡張していくことが比較的容易である。特にエピゲノム変化は、ケア介入によって可逆的なポテンシャルを秘めており、ポジティブな科学的根拠を元に、①自殺リスクの早期把握による徹底した自殺予防マネージメント、②抗自殺作用に着目した創薬シーズや治療法開発、の国際的な発展につなげていきたい。

【参考・引用文献】

- 1) Otsuka et al., *Neuropsychopharmacology* 2019
- 2) Otsuka et al., *Sci Rep* 2017
- 3) Okazaki, Otsuka et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020
- 4) Otsuka et al., *Psychol Med* 2023
- 5) Otsuka et al., *Mol Psychiatry* 2024
- 6) Otsuka et al., *Arch Suicide Res* 2024
- 7) International Suicide Genetics Consortium, *Am J Psychiatry* 2023