

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07599

研究課題名（和文）テロメア長に着目した若年者の自殺リスクマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of suicide risk markers for young people focusing on telomere length

研究代表者

毛利 健太郎（Mouri, Kentaro）

神戸大学・保健管理センター・助教

研究者番号：00642125

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）：自殺ハイリスク学生/健常学生に対し、末梢血テロメア長測定及び自殺企図の有無の確認、HAM-D17・SRS-18・C-SSRSといった心理学的検査を施行した。若年自殺行動者群において、Infinium Human Methylation 450K BeadChipの網羅的DNAメチル化解析(MWAS)データ由来のテロメア長が短縮している知見を見出した。またテロメア動態とも関連がある長寿遺伝子Sirtuin1の遺伝子多型が中高年女性の自殺リスクに寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コロナ禍の影響などもあって、大学生の自殺を含む若年者自殺の現状はより深刻化しており、若年自殺リスクの客観的な生物学的指標の知見獲得が強く望まれている。申請者らは本研究の対象者を含む若年自殺行動者群において、MWASデータ由来の末梢血テロメア長が健常群に比して有意に短縮しているという知見を得ており、今後さらなる学生のサンプルサイズ増加により知見確立に挑む。本成果はInfinium Human Methylation 450K BeadChipという市販のアレイ(世界共通のプラットフォーム)での知見のため、将来的な臨床応用に非常に有利であると考える。

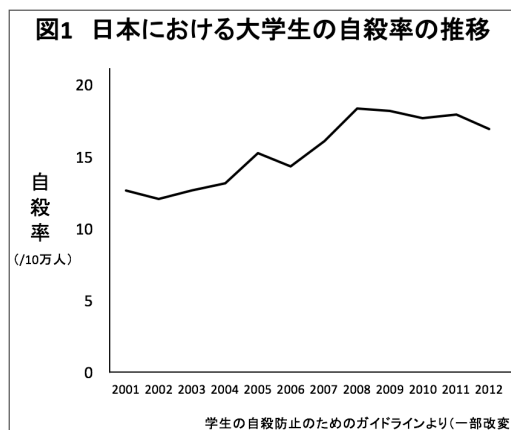
研究成果の概要（英文）：For the students with suicide high-risk and non-suicidal healthy students, gDNA from peripheral blood, MWAS-based telomere length by using Infinium Human Methylation 450K BeadChip, suicide-attempt history, and various suicide-related clinical scales such as HAM-D17, SRS-18 and C-SSRS were obtained. We found shorter MWAS-based telomeres in young suicidal subjects compared to the healthy group. We also identified the association between suicide risk in women after middle age and rs12415800 related to SIRT1 gene which is well-known to be related to telomere dynamics.

研究分野：臨床精神分子遺伝学

キーワード：若年者 自殺 テロメア長

1. 研究開始当初の背景

最新の日本政府発表によると、15～39歳の死因第1位は「自殺」(10万人あたり17.8人)であり、2位のがん(10万人あたり5.4人)の3倍以上である。日本の若年者の自殺率は先進7ヶ国の中でも顕著に高く、政府は今後、若年層の自殺予防を最重要課題として取り組みを一層強化すると表明している。警察庁・文部科学省などの統計によると、近年の大学生の自殺率も10万人あたり15人を超えて推移しており(図1)、若年者の高い自殺率に大学生世代の自殺問題が占める割合は非常に大きい。学生の自殺を防止するため、政府や各機構は約10年前から、教職員と学生相談機関カウンセラーなどの連携・協働や、自殺予防教育の充実を図っているものの、残念ながら、この10年で大学生の自殺率は大きく改善していない。その要因の一つとして、現在の自殺リスクの指標が面接・アンケート・心理学的検査などの主観的評価に留まり、自殺リスクの客観的な生物学的指標(バイオマーカー)が存在しないことが挙げられる。



2. 研究の目的

加齢による自然短縮とは別に、心疾患などの身体疾患や、うつ病・PTSD・虐待歴などの精神疾患・心理的ストレス下においてもテロメアは異常に短縮することが知られている。海外・国内においても個人のテロメア長は受託サービスにより簡単に測定し、健康寿命などの参考にするようになってきており、非常に注目を浴びている。そのような状況の中、精神疾患や心理的ストレスの最も深刻な転帰といえる自殺について、申請者らは世界最大規模の自殺者DNAサンプル(960例の日本人)を保有している利点を生かし、世界で初めて自殺者の末梢血テロメア長の異常短縮を見出した(Otsuka, Mouri et al, 2017)。さらに年代別の解析を行うと、本現象が男女問わず30歳代以下の若年自殺者においてのみ顕著であることを発見した。このことは、冒頭に述べた政府発表ともリンクする、今後の日本の若年自殺予防対策に非常に有用な知見であることが示唆される。

上述の知見を踏まえ、「苛烈な心理的ストレスの蓄積や生来の自殺脆弱性などのため、若年者において自殺のリスクが緊迫したとき、その個人の末梢血においてはテロメア長の短縮が顕著に進行している」→「若年者末梢血のテロメア長の数値は、自殺リスクの有用なバイオマーカーとなりうる可能性がある」と考えた。申請者は神戸大学保健管理センター助教として、毎年多くの学生に自殺念慮の項目を含んだ心理テストでのスクリーニングを実施し、自殺ハイリスクとされた学生に対し相談・ケア業務を行う立場であり、自殺リスクの判別にバイオマーカーが必要であることを痛感している。そこで神戸大学学生の自殺ハイリスク学生の末梢血テロメア長を継時的に測定し、自殺念慮・抑うつ・衝動性・ストレス反応の評価スコアの推移や自殺企図の有無との関連や、同年代の健康な学生のテロメア長を対照とした比較解析を行うことで、末梢血テロメア長が自殺リスクのバイオマーカーとして有用かどうかを検討したいと考えた。

3. 研究の方法

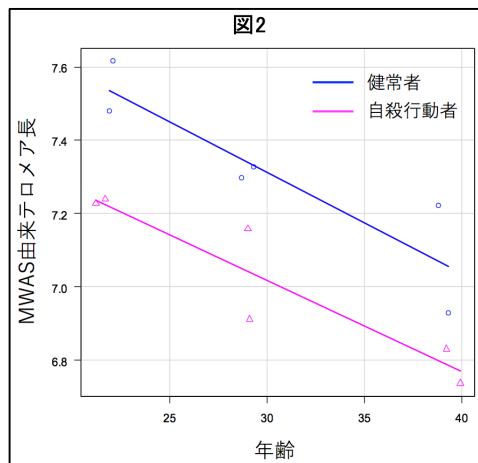
自殺ハイリスク学生・健康な学生(対照群)の中で本人の研究同意が得られた学生に対し、①末梢血採血→テロメア長測定、②自殺企図の有無の確認、③HAMD24(抑うつ)・SRS18(ストレス反応)・C-SSRS(自殺念慮)といった心理学的検査の施行、④生活歴(喫煙・飲酒・睡眠時間・運動量など)聴取を行った。テロメア長の測定には従来の定量PCR法に加え、本研究期間中に確立された Infinium Human Methylation 450K BeadChip の網羅的DNAメチル

化解析(Methylome-wide association study; MWAS)データを用いた精細な手法でのテロメア長算出を実施した。期間内に収集した各学生の末梢血テロメア長・心理学的検査のデータを用いて、⑤自殺念慮・抑うつ・衝動性・ストレス反応のスコアと末梢血テロメア長に相関があるかについて、回帰分析・一般化線形モデル等を用いた統計学的解析を行った。

さらにはテロメア動態とも関連するとされる長寿遺伝子 Sirtuin1(SIRT1)の一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)である rs12415800 が、アジア人種初のうつ病ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)でうつ病関連遺伝子領域の最有力候補の一つとして同定された(Cai ら, *Nature* 2015)ことから、本研究の対象者を含む申請者ら保有の自殺関連コホートについて同 SNP の genotyping を行い、うつ病の最も深刻な表現型ともいえる自殺行動との関連を探った。

4. 研究成果

申請者らは本研究の対象者を含む若年自殺行動者群において、MWAS データ由来の末梢血テロメア長が健常群に比して有意に短縮しているという知見(図 2)を得ており、今後さらなる学生のサンプルサイズ増加や性別・年齢を考慮した解析を予定している。MWAS データ由来の末梢血テロメア長は、Infinium Human Methylation 450K BeadChip という市販のアレイ(世界共通のプラットフォーム)での知見のため、将来的な臨床応用に非常に有利であると考えられる。各種心理検査スコアとテロメア長の関連解析では、いまのところ有意水準($p < 0.05$)に達したものは認めていないが、今後サンプル数を増やすことで、いくつかの関連を同定できる可能性がある。



また SIRT1 遺伝子関連 SNP の rs12415800 の解析を通して、本研究の対象である若年自殺リスクとは異なるが、中高年女性の自殺リスクに同 SNP が関連していることが示唆され、英文原著論文として、本研究費の謝辞を記載した上で報告した(下図; Hirata, Otsuka ら, *Psychiatry Res* 2019)。

SNP ID ^a	Position ^a	Sex	Phen	Genotype distribution			Effect allele (REF allele)	EAF	p	Power	OR (95% CI)	Previous GWAS for female MDD (CONVERGE Consortium, 2015)	
				MM	Mm	mm							
rs12415800 Chr10: 69624180	Female	SC	85	121	42	A (G)	0.413	1.000	0.093	0.091	0.393	1.22	
		CON	161	180	55		0.366	0.740			1.06	(0.97-1.53)	
	Female	SC (Age < 50)	47	56	18		0.369	0.697	0.696	0.693	0.051	1.06	Effect allele: A p = 1.92 × 10 ⁻⁸ OR = 1.16
		CON	161	180	55		0.366	0.740			1.06	(0.79-1.42)	
	Female	SC (Age ≥ 50)	38	65	24		0.445	0.855	0.026	0.025	0.613	1.38	
		CON	161	180	55		0.366	0.740		(0.029)^b	0.613	(1.04-1.85)	
Male	SC	221	233	76	0.363	0.284	0.615	0.571	0.087	0.95			
	CON	140	175	49	0.376	0.665			0.087	(0.78-1.12)			

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Horai Tadasu, Boku Shuken, Okazaki Satoshi, Otsuka Ikuo, Ratta-apha Woraphat, Mouri Kentaro, Yamaki Naruhisa, Hirata Takashi, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 131
2. 論文標題 miR-19b is elevated in peripheral blood of schizophrenic patients and attenuates proliferation of hippocampal neural progenitor cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 102 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2020.09.006	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirata T, Otsuka I, Okazaki S, Mouri K, Horai T, Boku S, Takahashi M, Ueno Y, Sora I, Shirakawa O, Hishimoto A.	4. 巻 278
2. 論文標題 Major depressive disorder-associated SIRT1 locus affects the risk for suicide in women after middle age.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry Res	6. 最初と最後の頁 141-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2019.06.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okazaki S, Otsuka I, Numata S, Horai T, Mouri K, Boku S, Ohmori T, Sora I, Hishimoto A.	4. 巻 5
2. 論文標題 Epigenetic clock analysis of blood samples from Japanese schizophrenia patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NPJ Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41537-019-0072-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamaki N, Otsuka I, Numata S, Yanagi M, Mouri K, Okazaki S, Boku S, Horai T, Ohmori T, Shirakawa O, Sora I, Hishimoto A.	4. 巻 269
2. 論文標題 Mitochondrial DNA copy number of peripheral blood in bipolar disorder: The present study and a meta-analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 115-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2018.08.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horai T, Hishimoto A, Otsuka I, So T, Mouri K, Shimmyo N, Boku S, Okishio N, Sora I.	4. 巻 14
2. 論文標題 A cross-sectional study exploring useful indicators for low bone mineral density in male alcoholic patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 663-669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S153360	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 毛利健太郎、吉田圭吾、斎藤誠一、相澤直樹、藤井優子、渡部みもえ、宇都和代、新川博子、小林由美子、井原彩、田中明子、長川歩美、松田佳子、山本泰司
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症拡大におけるこころの健康相談学生への影響
3. 学会等名 第58回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. BOKU, T. HORAI, S. OKAZAKI, I. OTSUKA, K. MOURI, A. HISHIMOTO;
2. 発表標題 Mir-19b is increased in peripheral blood of schizophrenic patients and affects proliferation and survival of hippocampal neural progenitor cells
3. 学会等名 NEUROSCIENCE2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 健太郎、井口 元三、楠田 康子、林原 礼子、近藤 泰子、鹿野 伸子、大崎 絵里子、谷口 真理子、寺内 千春、菅尾 有紀子、池上 峰子、岡本 眞智子、谷川 直子、家倉 宏子、別祖 香代、毛利 健太郎、飛松 崇子、藤平 和弘、馬場 久光、山本 泰司
2. 発表標題 神戸大学「麻疹風疹登録制度」～全学休校から始まった10年の軌跡～
3. 学会等名 全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naruhisa Yamaki, Ikuo Otsuka, Kentaro Mouri, Shuken Boku, Shunsuke Numata, Masaya Yanagi, Tetsuro Ohmori, Osamu Shirakawa, Ichiro Sora, Akitoyo Hishimoto
2. 発表標題 Mitochondrial DNA copy number of peripheral blood in bipolar disorder:the present study and a meta-analysis
3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry 2018 KOBE (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔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)	神戸大学・医学研究科・准教授 (14501)	
研究分担者	朴 秀賢 (Boku Syuken) (60455665)	神戸大学・医学研究科・講師 (14501)	
研究分担者	大塚 郁夫 (Otsuka Ikuo) (40722880)	神戸大学・医学部附属病院・助教 (14501)	
研究分担者	高橋 健太郎 (Takahashi Kentaro) (30379367)	神戸大学・保健管理センター・助教 (14501)	

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
---------	---------