

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07545

研究課題名（和文）大学生の末梢血テロメア長を用いた若年自殺リスクマーカーの確立

研究課題名（英文）Study of biomarker for youth suicide risk through blood telomere length

研究代表者

毛利 健太郎（Mouri, Kentaro）

神戸大学・医学研究科・講師

研究者番号：00642125

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：若年者の高い自殺率が続いている深刻な社会状況の中、申請者らは「日本人若年自殺者において末梢血テロメア長・エピゲノム年齢といった生物学的年齢指標が老齢化している」現象を見出した。申請者はこの若年自殺者の生物学的異常老齢化の知見を、サンプルサイズをスケールアップして確実なものとした。その上で、自殺リスクを抱える若者の末梢血テロメア長・エピゲノム年齢を測定し、自殺念慮・行動の有無や心理学的スコアなどの推移との関連を調べることで、若年者の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。特に衝動性の高い自殺ハイリスク者の末梢血で、エピゲノム年齢が有意に老齢化していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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く、支援体制の充実や自殺予防教育の徹底といった対策がとられているものの、大学生の自殺率は大きく改善せず、コロナ禍において若者の自殺は増加に転じた。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ある。今回、世界的に流通し、末梢血にて測定可能な網羅的DNAメチル化データを用いた自殺ハイリスク者の予測精度を検討し、本研究で扱ったエピゲノムデータが高い若年自殺リスク予測能を有する可能性を示唆できた。

研究成果の概要（英文）：In the midst of the serious social situation where the high suicide rate among young people continues, the applicants discovered the phenomenon that "biological age indicators such as peripheral blood telomere length and epigenetic age are aberrantly aging in young Japanese suicide victims." in this study, the applicants confirmed this finding of abnormal biological aging in young suicide victims by scaling up the sample size. Then we measured peripheral blood telomere length and epigenetic age of young people at risk of suicide, and investigated whether they could be used as biomarkers of suicide risk in young people by examining the association with the presence or absence of suicidal behavior and the progress of psychological scores. In particular, epigenetic age was statistically older in the peripheral blood of highly suicidal young people with higher impulsivity.

研究分野：分子精神医学

キーワード：自殺 テロメア 若年者 大学生

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」である。日本の若年者の自殺率は先進7ヶ国の中でも高く、政府は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、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。平成26年から令和元年にかけて自殺者総数は減少しているにもかかわらず、20歳未満の自殺者は536人から639人と増加している。さらには未曾有のコロナ禍の影響もあり2020年8月は、10代女性の自殺者数が前年比で3.6倍にも上った。申請者らが実施した神戸大学医学部学生637名を対象とした調査でも、学生の不安状態・心理的ストレスは顕著に増加していた（神戸新聞; 2020年10月9日付）。学生の自殺予防のため、政府や各機構は以前から、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。そんな中、申請者らは、アジア最大の自殺者血液試料を有する強みを生かして、「日本人若年自殺者において末梢血テロメア長が顕著に短縮している」現象を見出した（Otsukaら, 2017）。その詳細を下述する。

テロメアは各染色体末端に存在するTTAGGGの繰り返しDNA配列で、新生児の血液では約1万塩基の長さがあるが、テロメア伸長酵素の活性が乏しいヒト体細胞においては細胞分裂毎に（≒加齢とともに）テロメアは自然と短縮し、テロメアが一定以上に短縮してしまうと細胞自体が老化に向かい、死に至る。加齢による自然短縮とは別に、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が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、高い注目を浴びている。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、我々は世界最大規模の自殺者DNAサンプル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。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顕著であることを発見した。

さらにはこのテロメア長と同様に「個人の生物学的老化」の指標として近年注目を浴びているのが「エピゲノム年齢」である。これはエピゲノムの代表的な機構であるDNAメチル化（DNA中のCpG配列の可逆的メチル化修飾によりゲノムDNA中の遺伝子発現を調節するメカニズム。細胞分化、疾患や老化など様々な生物学的機序に関与している）について、網羅的DNAメチル化データから、生物学的老化の指標として“生物学的年齢（エピゲノム年齢）”を計測する手法が確立されたものである。特に20代までの重篤な身体疾患に罹患していない（＝生活習慣や身体の蓄積の影響が少ない）若年者において「エピゲノム年齢が異常に老齢化している」場合、それは心理的ストレス負荷の鋭敏な指標となることが期待されている。実際、被虐待歴のある子どもや外傷後ストレス障害（Posttraumatic Stress Disorder; PTSD）に罹患している子どもは、同年代の対照児に比して、エピゲノム年齢が顕著に老齢化していることがわかっている。加えて、この網羅的DNAメチル化データの機械学習手法

の発展により、同データを用いて、エピゲノム年齢のみならず、前述のテロメア長を精確に推定することも可能となった。

2. 研究の目的

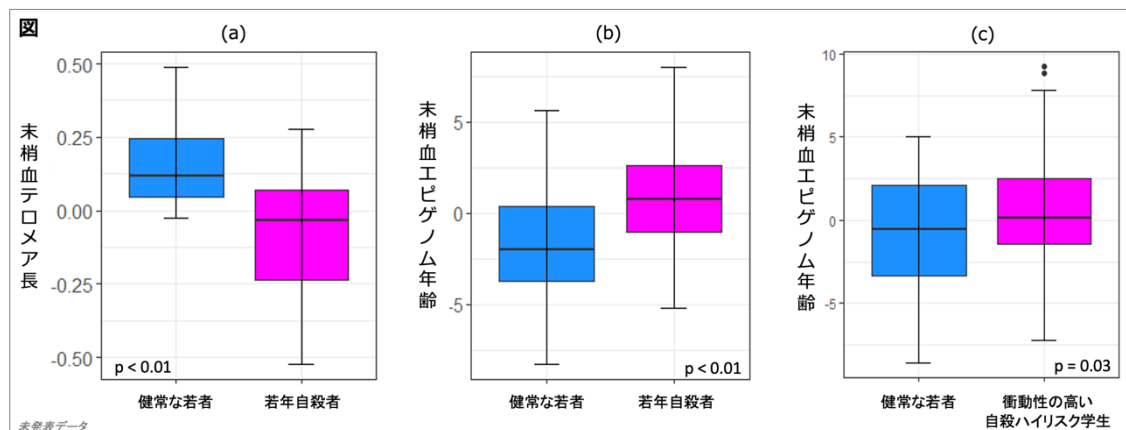
上述の知見・技術的進歩を踏まえ、自殺ハイリスク学生・若者の網羅的 DNA メチル化データを末梢血テロメア長・エピゲノム年齢を測定し、同年代の健康な若者のテロメア長を対照とした比較解析を行うことで、末梢血テロメア長・エピゲノム年齢が若者の自殺リスクのバイオマーカーとして有用かどうかを検討する。

3. 研究の方法

申請者らは本研究期間内に、アジア最大の若年自殺者末梢血由来 DNA のサンプルサイズを引き続きスケールアップし、Infinium MethylationEPIC array (約 90 万箇所の CpG サイトの DNA メチル化頻度を網羅的に取得できるアレイ) による末梢血テロメア長・エピゲノム年齢測定手法を用いて、「日本人若年自殺者において末梢血テロメア長・エピゲノム年齢といった生物学的年齢指標が顕著に老齢化している」現象を、まずは確実に実証することを目指した。具体的には、Infinium MethylationEPIC array にて取得した網羅的 DNA メチル化データの中で、解析に必要な CpG サイトのメチル化率 (%) を抽出し、規定の係数を乗じて、テロメア長・エピゲノム年齢を算出した。その上で、自殺ハイリスク学生・若者の末梢血テロメア長・エピゲノム年齢を同様の Infinium MethylationEPIC array データを用いた手法にて測定し、自殺念慮・自殺企図の有無や心理学的検査などの推移との関連や、対照となる健康な学生のデータとの比較を行った。また Lasso 回帰モデル法等を用いて厳選した数千 CpG 部位のメチル化率 (%) を変数として入力する計算式によって、それぞれのデータセットが、「若年自殺リスク」をどの程度予測できるかを検討した。

4. 研究成果

Infinium MethylationEPIC array (約 90 万箇所の CpG サイトの DNA メチル化頻度を網羅的に取得できるアレイ) のデータから末梢血テロメア長・エピゲノム年齢測定手法を用いて、「日本人若年自殺者において末梢血テロメア長・エピゲノム年齢といった生物学的年齢指標が顕著に老齢化している」現象を 2 つの独立したコホートにて統計学的有意に実証できた (図 a,b)。また自殺ハイリスク学生・若者のうち、衝動性が高い群において、末梢血テロメア長が nominal に短縮し、エピゲノム年齢が有意に老齢化していることが見出された (図 c)。一方で、末梢血テロメア長・エピゲノム年齢と、その他の抑うつなどの心理学的スコア



との相関は、有意水準を超えなかった。若年自殺者の網羅的 DNA メチル化データによる若年自殺の予測能は、AUC0.9 以上と非常に高い値であった。一方、若年自殺ハイリスク者の網羅的 DNA メチル化データによる若年自殺ハイリスクの予測能は、AUC0.75 と、若年自殺のデータセットよりは予測能が低下した。若年自殺傾性という表現型のエピゲノムデータが高い表現型予測能を有する可能性とともに、「自殺念慮・自殺リスクを抱える若者」→「実際に自殺に至った若者」と表現型の深度が高いほど、予測能が高まることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tanifuji Takaki, Mouri Kentaro, Yamamoto Yasuji, Aoyama Shinsuke	4. 巻 20
2. 論文標題 Psychological Distress among University Staff before and during the COVID-19 Pandemic	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 2208 ~ 2208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph20032208	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 Tanifuji Takaki, Otsuka Ikuo, Okazaki Satoshi, Horai Tadasu, So Ryuhei, Shiroiwa Kyoichi, Mouri Kentaro, Tanaka Motofumi, Ohmoto Nobuko, Sora Ichiro, Hirai Midori, Fukumoto Takumi, Ku Yonson, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 78
2. 論文標題 Preventive effects of preoperative ramelteon on postoperative delirium in Asian elderly population: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, and a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 103282 ~ 103282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajp.2022.103282	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 Takaki Tanifuji, Shinsuke Aoyama, Yutaka Shinko, Kentaro Mouri, Saehyeon Kim, Seimi Satomi-Kobayashi, Masakazu Shinohara, Seiji Kawano, Ichiro Sora	4. 巻 1
2. 論文標題 Psychological symptoms and related risk factors among healthcare workers and medical students during the early phase of the COVID-19 pandemic in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin. Neurosci. Rep.	6. 最初と最後の頁 e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pcn5.5	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 Shirai Toshiyuki, Okazaki Satoshi, Otsuka Ikuo, Miyachi Masao, Tanifuji Takaki, Shindo Ryota, Okada Shohei, Minami Haruka, Horai Tadasu, Mouri Kentaro, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 173
2. 論文標題 Accelerated epigenetic aging in alcohol dependence	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 175 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2024.03.025	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 Shirai T, Okazaki S, Tanifuji T, Otsuka I, Horai T, Mouri K, Takemura Y, Aso K, Yamamoto N,	4. 巻 29(3)
2. 論文標題 Epigenome-wide association study on methamphetamine dependence.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Addiction Biology	6. 最初と最後の頁 e13383.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/adb.13383.	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 Shirai T, Okazaki S, Tanifuji T, Otsuka I, Miyachi M, Okada S, Shindo R, Horai T, Mouri K, Takahashi M, Kondo T, Ueno Y, Hishimoto A.	4. 巻 44(1)
2. 論文標題 Association study of a single nucleotide polymorphism in the hypoxia response element of the macrophage migration inhibitory factor gene promoter with suicide completers in the Japanese population	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 262-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12410.	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 Shindo R, Tanifuji T, Okazaki S, Otsuka I, Shirai T, Mouri K, Horai T, Hishimoto A.	4. 巻 6:9(1)
2. 論文標題 Accelerated epigenetic aging and decreased natural killer cells based on DNA methylation in patients with untreated major depressive disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 NPJ Aging	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41514-023-00117-1.	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 Hasegawa M, Tanifuji T, Okazaki S, Otsuka I, Shirai T, Shindo R, Horai T, Mouri K, Takahashi M, Kondo T, Ueno Y, Hishimoto A.	4. 巻 43(3)
2. 論文標題 Association of two variable number of tandem repeats in the monoamine oxidase A gene promoter with suicide completion: The present study and meta-analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 338-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12344.	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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 毛利 健太郎、足立 祥、飛松 崇子、高橋 健太郎、井口 元三、楠田 康子、林原 礼子、近藤 泰子、長尾 伸子、大崎 絵里子、寺内 千春、菅尾 有紀子、別祖 香代、和田 矩子、藤平 和弘、谷藤 貴紀、青山 慎介、山本 泰司
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による環境変化が教職員に与えた精神的ストレスの評価
3. 学会等名 第60回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎賢志、大塚郁夫、沼田周助、蓬萊政、毛利健太郎、朴秀賢、大森哲郎、曾良一郎、菱本明豊
2. 発表標題 日本人統合失調症患者由来の血液試料を用いたエピジェネティクスの年齢の解析
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤平 和弘、飛松 崇子、高橋 健太郎、足立 祥、毛利 健太郎、楠田 康子、林原 礼子、近藤 泰子、長尾 伸子、大崎 絵里子、寺内 千春、菅尾 有紀子、岡本 眞智子、三村 祐子、和田 矩子、別祖 香代、篠原 正和、井口 元三、山本 泰司
2. 発表標題 再雇用就労制度における産業医の役割について～10年間の集計結果より～
3. 学会等名 第60回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤 泰子、足立 祥、毛利 健太郎、飛松 崇子、高橋 健太郎、井口 元三、楠田 康子、林原 礼子、長尾 伸子、大崎 絵里子、寺内 千春、菅尾 有紀子、別祖 香代、和田 矩子、山本 泰司
2. 発表標題 コロナ禍におけるこころの健康相談新規来所者の診断分類の変化について
3. 学会等名 第60回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 足立 祥、毛利 健太郎、飛松 崇子、高橋 健太郎、藤平 和弘、井口 元三、山本 泰司
2. 発表標題 UPIにおける大学生の回答への回避についての検討
3. 学会等名 第59回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 足立 祥、毛利 健太郎、高橋 健太郎、井口 元三、山本 泰司
2. 発表標題 生まれ月（時期）と青年後期で精神的健康の関連
3. 学会等名 第43回全国大学メンタルヘルス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井口元三、足立祥、毛利健太郎、飛松崇子、高橋健太郎、山本泰司
2. 発表標題 機械学習を活用したストレスチェックに基づくメンタルヘルス不調の予測モデル構築
3. 学会等名 第59回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鹿野伸子、井口元三、高橋健太郎、毛利健太郎、足立祥、山本泰司
2. 発表標題 神戸大学における新型コロナワクチン職域接種
3. 学会等名 第59回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤平和弘、高橋健太郎、足立祥、毛利健太郎、山本泰司
2. 発表標題 健康診断におけるWEB問診システムの導入
3. 学会等名 第59回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷藤貴紀,毛利健太郎,山本泰司,青山慎介,菱本明豊
2. 発表標題 COVID-19パンデミックの前後における大学職員の 精神的ストレスの変化に関する検討
3. 学会等名 日本精神神経学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷藤貴紀,長谷川雅史,岡崎賢志,大塚郁夫,白井寿行,蓬萊政,高橋玄倫,上野易弘,毛利健太郎,菱本明豊
2. 発表標題 自殺既遂者におけるMAOA遺伝子プロモーター領域のミニサテライト多型の関連解析とメタアナリシス
3. 学会等名 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2023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	山本 泰司 (Yamamoto Yasuji) (00324921)	神戸大学・保健管理センター・教授 (14501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	高橋 健太郎 (Takahashi Kentaro) (30379367)	神戸大学・保健管理センター・助教 (14501)	
研究分担者	大塚 郁夫 (Otsuka Ikuo) (40722880)	神戸大学・医学研究科・講師 (14501)	
研究分担者	足立 祥 (Adachi Sho) (30827001)	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