

## 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

### 【研究の背景】

自殺者試料の稀少性が障壁となり、自殺のゲノム関連の知見獲得は遅れていた。筆者はアジア圏最大の自殺者 DNA 試料を有する強みを生かし、2019 年当時過去最大の自殺者 GWAS を施行し、ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score; PRS) 解析等を通じて「自殺の遺伝的要因」を実験科学的に示すことに成功した<sup>1)</sup>。また若年自殺者においてテロメア短縮などの生物学的老化所見がみられることを見出した<sup>2)</sup>。

### 【目 的】

本研究では、国内唯一・アジア最大の若年自殺者 DNA 試料の網羅的ゲノム・エピゲノムデータを有する筆者が、本申請の余地として見出している自殺の遺伝的要因や若年自殺者の生物学的老化といった先進的な知見を活かし、生来の遺伝素因(ゲノム)と後天的なゲノム変化(エピゲノム)双方の観点から、生物学的な若年自殺リスクの機序解明やバイオマーカー確立を目指す。

### 【方 法】

アジア最大の自殺/自殺未遂者 GWAS データを構築し、国際自殺ゲノムコンソーシアム(International Suicide Genetics Consortium; ISGC)との連携により、自殺未遂者も含めた 7 万例超の自殺行動者(ただし大部分は白人の自殺未遂者)を対象とした GWAS にまでスケールアップを行った。さらに、白人自殺者と日本人自殺者という異なる二つの人種の自殺 GWAS のロウデータを唯一扱えるという強みを活かし、白人・アジア人集団における自殺と主要精神疾患の遺伝的要因共有度の比較を行った。網羅的エピゲノムデータ由来の生物学的老化指標や、GWAS アレイデータ由来の体細胞モザイク頻度算出といった「自殺に関連する後天的なゲノム変化」の検討にも注力した。

### 【結 果】

①ISGC の拡張(アジア最大の自殺者ゲノムデータの提供)による自殺行動に関連する複数の関連候補遺伝子領域の同定や、自殺行動と他ヒト表現型との遺伝学的近似度の描出<sup>3-5)</sup>、②自殺の遺伝学的構造の人種差の描出(白人集団に比してアジア人集団では、自殺とうつ病/統合失調症との遺伝的関連が弱い)<sup>6)</sup>に成功した。さらに、③日本人統合失調症患者の集団においては、同じ「日本人」で、かつ purity/lethality の高い「自殺」のゲノムデータを基盤としている筆者らの日本人自殺ゲノムデータ由来の PRS が、より高い自殺行動予測能を有する可能性を示した。「自殺に関連する後天的なゲノム変化」の知見として、④若年自殺傾向者のエピゲノム年齢の異常老齢化や老化ペース亢進、⑤自殺者体細胞の後天的染色体変化(特に自殺女性の後天的 X 染色体喪失)<sup>7)</sup>などの知見を世界に先駆けて見出した。

## 【考 察】

ヒトが自殺に至る生物学的リスクには、生来のゲノム配列の影響以上に、「介入により回復する可能性」のある後天的な DNA 変化の関連が強い可能性が高いと考える。引き続きアジア人集団の自殺関連サンプルサイズを増加させることが、知見の洗練・堅牢化に必須である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

ヒトの行動や疾患についての多くのゲノム・エピゲノム研究は、白人以外の報告やサンプル数増加が遅れており、知見に人種の偏りが生じていることが問題となっている中、筆者は国内唯一・アジア最大の自殺者 DNA 試料・ゲノム/エピゲノムデータを保有し、世界に先駆けて自殺の遺伝学的構造や後天的ゲノム変化の描出を成功させてきた。筆者は自殺研究の国際的な進展のため、世界初の国際自殺ゲノムコンソーシアムの立ち上げ時より、アジア最大の自殺者ゲノムデータの提供を続けている。本研究の成果は、「採取しやすい末梢検体で測定可能」かつ「汎用性・再現性の極めて高い世界共通で流通しているアレイデータ」というグローバルな追試や臨床実用に適したプラットフォームで取得され、将来的な臨床応用に向けてスムーズに始動できるものである。特に「自殺に関わる後天的なゲノム修飾変化」は、個人情報や親からの遺伝要因と直接に結びつくゲノム配列情報自体ではなく、あくまで後天的環境・ストレスの反応結果である(そして可逆的なポテンシャルがある)ため、偏見・差別を生み出しやすいゲノム配列情報のみの成果に比して、臨床応用への倫理的ハードルは低いと考える。自殺やストレスのバイオマーカーが当事者・ご家族にもたらす社会的スティグマや不安増悪といった倫理的課題についても、筆者は当事者・家族の受容の動向を把握する研究を行い、本研究結果が与える社会への影響についても準備を徹底している。本研究結果は「自殺リスクによる生物学的変化は、介入によって回復させることができる」というポジティブな科学的根拠に基づいて、新たなケア開発や創薬につながるものといえる。

## 【参考・引用文献】

1. Otsuka I, et al. Genome-wide association studies identify polygenic effects for completed suicide in the Japanese population. *Neuropsychopharmacology* 44:2119-2124, 2019.
2. Otsuka I, et al. Aberrant telomere length and mitochondrial DNA copy number in suicide completers. *Sci Rep* 7:3176, 2017.
3. International Suicide Genetics Consortium. GWAS Meta-Analysis of Suicide Attempt: Identification of 12 Genome-Wide Significant Loci and Implication of Genetic Risks for Specific Health Factors. *Am J Psychiatry* 180:723-738, 2023.
4. International Suicide Genetics Consortium. Genome-wide association studies identify 77 loci for suicidality and provide novel biological insights. *medRxiv* 2025 (preprint).
5. Otsuka I, et al. Mapping the genetic architecture of suicide attempt and suicide death using polygenic risk scores for clinically-related psychiatric disorders and traits. *Psychol Med* 53:2689-2697, 2023.
6. Otsuka I, et al. Relationship of Major Depressive Disorder and Schizophrenia Polygenic Risk Scores to Suicide: A Comparison Between European and Asian Ancestry Populations. *Arch Suicide Res* 29:309-316, 2025.
7. Otsuka I, et al. Increased somatic mosaicism in autosomal and X chromosomes for suicide death. *Mol Psychiatry* 30:881-888, 2025.