



# TPH2 is not a susceptibility gene for suicide in Japanese population

毛利, 健太郎

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4980

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004980>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	毛利 健太郎
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 4980 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 22 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

TPH2 is not a susceptibility gene for suicide in Japanese population(TPH2 は日本人において自殺の感受性遺伝子ではない)

審 査 委 員

主 査	教 授	西尾 久英
	教 授	松尾 雅文
	教 授	平田 健一

(課程博士関係)

## 学位論文の内容要旨

TPH2 is not a susceptibility gene for suicide in Japanese population

TPH2 は日本人において自殺の感受性遺伝子ではない

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻 臨床医学領域内科系講座 精神医学分野

(指導教員：前田 潔 教授)

毛利 健太朗

〔概要〕

自殺は社会において大きな問題であり、その要因は心理社会的な要因のみならず、遺伝的な要因の関与が示唆されている。自殺行為をおかす人々の9割以上は、精神医学的な障害を抱えていると言われており、自殺の背景には何らかの精神疾患が存在することが多い。しかし原因となる精神疾患は単一ではなく、自殺には精神疾患の疾患単位を越えた共通の生物学的機序があると考えられる。近年の臨床的な研究や実験的な研究はセロトニン神経伝達系の失調が自殺の病態に関わっていることを示している。例えば、セロトニンの代謝産物である5-hydroxyindoleacetic acidの脳脊髄中での濃度が致死性の高い自殺企図者においてより低くなっていたとの報告がある。また、セロトニン機能と関係のあるフェンフルラミンのプロラクチンへの反応は、死への度合いが高い自殺企図者ほど鈍いとの報告もある。

セロトニン系におけるいくつかの遺伝子変異は自殺と相関があることは言われてきた。自殺の候補遺伝子の1つであるTPH2はセロトニン合成酵素であり、セロトニン神経系の制御に重要な役割を担っている。TPH2遺伝子のいくつかのSNPは自殺と関連が言われているがまだ、結論までには至っていない。これには自殺行為の病態がheterogeneityなこととサンプルサイズの大きさやSNP選定のミス等の方法的な限界が関係しているかもしれない。付け加えればTPH2遺伝子の自殺での相関研究の多くは、自殺既遂者よりむしろ自殺企図者で行われている。それゆえ今回、私たちは日本人において234人の自殺既遂者と260人のコントロールを用いTPH2遺伝子の相関研究を行った。

#### 〔対象及び方法〕

神戸大学大学院医学研究科法医学分野における法医学解剖例での自殺既遂者 234 例（男性 156 例；平均年齢 47.1±13.2 歳、女性 78 例；平均年齢 46.7±19.2 歳）健常対照者 260 例（男性 162 例；平均年齢 39.5±15.9 歳、女性 98 例 46.5±15.3 歳）の血液サンプルからヨウ化カリウム法により DNA を抽出した。自殺既遂者における自殺の手段の内訳は、縊首 111 例、高所からの飛び降り 63 例、溺死 10 例、種々の切創 9 例、大量服薬 8 例、飛び込み 4 例、焼身 4 例、一酸化炭素中毒 4 例、その他の手段 21 例であった。

TPH2 遺伝子の SNP の選定には HapMap データベースを用い、Tagger プログラムにて 11 の tagSNP を選んだ。更に以前に自殺との相関が報告されている 4 SNP（rs6582071、rs4570625、rs1386494、rs1386493）を加え、タイピングを行った。タイピングには rs11178997 以外は TaqMan アッセイ法を用い、rs11178997 は PCR-RFLP 法にて行った。

その結果得られた遺伝子型、遺伝子頻度とハプロタイプ頻度について、統計学的解析を用いて自殺既遂者群と健常対照者群の間の相関の有無を検討した。

#### 〔結果〕

15 の TagSNP に関して遺伝子型と遺伝子頻度ともに自殺既遂者群と健常対照者群の間に有意差はなかった。LD パターンとハプロタイプ頻度の解析も行い、4 つの LD ブロックが存在することがわかった。ブロック 2 の 2 つのハプロタイプ（CGAAC と CCACT）において自殺既遂者群と健常対照者群の間に僅かな有意差を認めた。（ $p=0.047$ ,  $p=0.026$ ）しかし、

多重比較による補正を行うと有意差はなくなった。男女別での解析も行ったが遺伝子型、遺伝子頻度とハプロタイプ頻度において有意差は認めなかった。更に、暴力的な手段での自殺既遂者 201 例とマッチングさせたコントロールでの解析も行ったが、遺伝子型、遺伝子頻度とハプロタイプ頻度において有意差は認めなかった。

#### 〔考察〕

今まで、6 つのグループが TPH2 と自殺行為についての相関を報告している。しかしながら、5 つのグループは私達の結果と同じように TPH2 と自殺行為において追実験で相関は認められなかった。これらの相反する結果にはいくつかの理由が考えられる。1 つ目は多くの著者らがうつ病、躁鬱病、統合失調症、アルコール依存症などの精神疾患での違うサブグループから自殺行為のサンプルを選んでいることである。このため、TPH2 と自殺行為との有意な相関は特定の精神疾患との関連が除外できていない可能性がある。更に自殺企図例での病態は自殺既遂例に比べ、より多因的であることもあげられる。これらより自殺行為の候補遺伝子を見つけるためには自殺既遂者を使った相関研究が必要である。2 つ目はそれぞれのグループが自殺行為での相関研究に異なった SNP の一群を選んでいたことである。私達は以前に自殺既遂者を使った TPH2 遺伝子の相関が報告された研究のサンプルサイズや SNP を合わせて研究を行ったが相関は認めなかった。3 つ目は自殺行為におけるセロトニン神経伝達系の失調が環境要因により 2 次的、代償的に変化しているかもしれないことがあげられる。遺伝的要因は自殺の病態における影響は少なく、今までの相関研究のサンプルサイズで

は遺伝的要因を見つけるのには不十分である。付け加えれば、最近のゲノムワイドな相関研究では非常にまれなミスセンス変異や構造変異と精神疾患との相関が報告されている。

Zhang らは TPH2 遺伝子のまれなミスセンス変異である (Arg441His) と、うつ病との相関を報告している。しかし多くの他のグループはうつ病のケース及び、コントロールにおいてもその変異は見つけられなかった。このように一般的な多型を使った相関研究では自殺行為のような神経精神的な表現型の候補遺伝子を見つけるのに限界がある。

結論として、TPH2 は日本人において自殺の感受性遺伝子ではないようである。前述したように自殺行為の病態は遺伝的な構成要素を含むが、多くの精神疾患は多遺伝的であり、多くの要因を含んでいる。これからの研究において自殺行為の新しい候補遺伝子を見つけることは自殺のリスクを調べることや、自殺行為の抑制に有用であると思われる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2096号	氏 名	毛利 健太郎
論文題目 Title of Dissertation	TPH2 is not a susceptibility gene for suicide in Japanese population  TPH2 は日本人において自殺の感受性遺伝子ではない		
審査委員 Examiner	主 査 西 尾 久 英 Chief Examiner 副 査 松 尾 雅 文 Vice-examiner 副 査 平 田 健 一 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

〔概 要〕
自殺は社会において大きな問題であり、その要因は心理社会的な要因のみならず、遺伝的な要因の関与が示唆されている。自殺行為をおかす人々の9割以上は、精神医学的な障害を抱えていると言われており、自殺の背景には何らかの精神疾患が存在することが多い。しかし原因となる精神疾患は単一ではなく、自殺には精神疾患の疾患単位を越えた共通の生物学的機序があると考えられる。近年の臨床的な研究や実験的な研究はセロトニン神経伝達系の失調が自殺の病態に関わっていることを示している。例えば、セロトニンの代謝産物である 5-hydroxyindoleacetic acid の脳脊髄中での濃度が致死性の高い自殺企図者においてより低くなっていたとの報告がある。また、セロトニン機能と関係のあるフェンフルラミンのプロラクチンへの反応は、死への度合いが高い自殺企図者ほど鈍いとの報告もある。
セロトニン系におけるいくつかの遺伝子変異は自殺と相関があることは言われてきた。自殺の候補遺伝子の1つである TPH2 はセロトニン合成酵素であり、セロトニン神経系の制御に重要な役割を担っている。TPH2 遺伝子のいくつかの SNP は自殺と関連が言われているがまだ、結論までには至っていない。これには自殺行為の病態が heterogeneity なこととサンプルサイズの大きさや SNP 選定のミス等の方法論的な限界が関係しているかもしれない。付け加えれば TPH2 遺伝子の自殺での関連研究の多くは、自殺既遂者よりむしろ自殺企図者で行われている。本研究者たちは日本人において 234 人の自殺既遂者と 260 人のコントロールを用い TPH2 遺伝子の関連研究を行った。
〔対象及び方法〕
神戸大学大学院医学研究科法医学分野における法医学解剖例での自殺既遂者 234 例（男性 156 例；平均年齢 47.1±13.2 歳、女性 78 例；平均年齢 46.7±19.2 歳）健康対照者 260 例（男性 162 例；平均年齢 39.5±15.9 歳、女性 98 例 46.5±15.3 歳）の血液サンプルからヨウ化カリウム法により DNA を抽出した。自殺既遂者における自殺の手段の内訳は、縊首 111 例、高所からの飛び降り 63 例、溺死 10 例、種々の切創 9 例、大量服薬 8 例、飛び込み 4 例、焼身 4 例、一酸化炭素中毒 4 例、その他の手段 21 例であった。
TPH2 遺伝子の SNP の選定には HapMap データベースを用い、Tagger プログラムにて 11 の tagSNP を選んだ。更に以前に自殺との相関が報告されている 4 SNP (rs6582071、rs4570625、rs1386494、

rs1386493) を加え、タイピングを行った。タイピングには rs11178997 以外は TaqMan アッセイ法を用い、rs11178997 は PCR-RFLP 法にて行った。

その結果得られた遺伝子型、遺伝子頻度とハプロタイプ頻度について、統計学的解析を用いて自殺既遂者群と健常対照者群の間の相関の有無を検討した。

〔結果〕

<p>15 の TagSNP に関して遺伝子型と遺伝子頻度ともに自殺既遂者群と健常対照者群の間で有意差はなかった。LD パターンとハプロタイプ頻度の解析も行い、4 つの LD ブロックが存在することがわかった。ブロック 2 の 2 つのハプロタイプ (CGAAC と CCACT) において自殺既遂者群と健常対照者群の間で僅かな有意差を認めた。(<math>p=0.047, p=0.026</math>) しかし、多重比較による補正を行うと有意差はなかった。男女別での解析も行ったが遺伝子型、遺伝子頻度とハプロタイプ頻度において有意差は認めなかった。更に、暴力的な手段での自殺既遂者 201 例とマッチングさせたコントロールでの解析も行ったが、遺伝子型、遺伝子頻度とハプロタイプ頻度において有意差は認めなかった。</p>
---

〔考察〕

今まで、6つのグループが TPH2 と自殺行為についての相関を報告している。しかしながら、5つのグループは本結果と同じように TPH2 と自殺行為において追実験で相関は認められなかった。
これらの相反する結果にはいくつかの理由が考えられる。1つ目は多くの著者らがうつ病、躁鬱病、統合失調症、アルコール依存症などの精神疾患での違うサブグループから自殺行為のサンプルを選んでいることである。このため、TPH2 と自殺行為との有意な相関は特定の精神疾患との関連が除外できている可能性がある。更に自殺企図例での病態は自殺既遂例に比べ、より多因的であることもあげられる。
これらより自殺行為の候選伝子を見つけるためには自殺既遂者を使った相関研究が必要である。2つ目はそれぞれのグループが自殺行為での相関研究に異なった SNP の一群を選んでいたことである。研究者らは、以前に自殺既遂者を使った TPH2 遺伝子の相関が報告された研究のサンプルサイズや SNP を合わせて研究を行ったが相関は認めなかった。3つ目は自殺行為におけるセロトニン神経伝達系の失調

が環境要因により 2 次的、代償的に変化しているかもしれないことがあげられる。遺伝的要因は自殺の病態における影響は少なく、今までの相關研究のサンプルサイズでは遺伝的要因を見つけるのには不十分である。付け加えれば、最近のゲノムワイドな相關研究では非常にまれなミスセンス変異や構造変異と精神疾患との相關が報告されている。

Zhang らは TPH2 遺伝子のまれなミスセンス変異である (Arg441His) と、うつ病との相関を報告している。しかし多くの他のグループはうつ病のケース及び、コントロールにおいてもその変異は見つけられなかった。このように一般的な多型を使った関連研究では自殺行為のような神経精神学的な表現型の候補遺伝子を見つけるのに限界がある。

結論として、TPH2 は日本人において自殺の感受性遺伝子ではないようである。前述したように自殺行為の病態は遺伝的な構成要素を含むが、多くの精神疾患は多遺伝的であり、多くの要因を含んでいる。これからの研究において自殺行為の新しい候補遺伝子を見つけることは自殺のリスクを調べることや自殺行為の抑制に有用であると思われる。

本研究は、自殺行為について、その遺伝的危険因子を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった TPH2 遺伝子多型性との関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。