

特集 2 生物学的自殺研究の最前線

1. 自殺の遺伝学的研究の現況

大塚 郁夫^{1, 2)}, 菱本 明豊³⁾

抄録：双生児研究などから、自殺には生来の遺伝負因が存在すると考えられている。自殺行動の致死性が高いほど遺伝負因も強くなることが示唆されており、自殺の生物学的機序の解明には自殺完遂者を対象とした研究が非常に重要である。しかしながらその試料は入手自体が困難なため、相応のサンプル数を要するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) などの報告は他の精神科領域に比して大きく遅れている。筆者らは遺族の深いご理解の下、世界最大規模の自殺完遂者 DNA 試料を保有し、日本人自殺完遂者を対象とした GWAS を初めて遂行するなど、「日本人の自殺」に関する興味深い遺伝学的知見を得てきた。それらを中心に自殺の遺伝学的研究の現況を紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 31 (3) : 134-140, 2020

Key words : suicide, genetics, GWAS, polygenic effect, telomere, epigenetic aging

1. 疫学背景

自殺は世界的に死因上位を占める深刻な表現型である¹⁷⁾。日本の自殺者数は全世代総計では減少傾向とはいえ、10歳～39歳の死因1位を自殺が占めており、特に若年層の自殺率が下がらないことが強く懸念されている²²⁾。また精神科医療の普及にも関わらず、米国においては2001年～2017年の間に自殺者数が31%も増加しており、特に近年、若年層自殺の増加が顕著である(図1)²⁵⁾。

2. 自殺の遺伝負因

一卵性双生児の片方が自殺した場合、もう片方の自殺率は、一般人口の自殺率の11倍に達する。また一卵性双生児の双方自殺完遂率(きょうだいの片方が自殺した場合、もう片方も自殺に至る確率)は一卵性双生児のそれに比べ2.5倍以上高いとされ

る²³⁾。一卵性双生児は同一の受精卵から生まれるため、基本的には互いに100%同一のDNA配列を持っている。一方、二卵性双生児は二つの異なる受精卵から生まれるため、年齢の異なるきょうだいと同程度(およそ50%)に互いのDNA配列は異なっている。一卵性にせよ二卵性にせよ双生児は互いに似通った養育環境で育つことが予想されるため、この双方自殺完遂率の違いは環境因ではなく、一卵性と二卵性のDNA配列一致率の差によるところが大きいと考えられる。このように、ある表現型の遺伝成分を推定する際、双生児研究由来のデータは堅固な証左となり、「自殺」という表現型には強い遺伝負因が存在すると考えられる。

自殺行動には「死にたいと願うが自傷行為には至らない(=自殺念慮)」、「自傷行為に踏み切ったが、死亡しなかった(=自殺未遂)」、「自傷行為が原因で死亡した(=自殺完遂)」といった幅があり、ある個人の自殺行動の致死性が高いほど、その家族の

The current state of suicide genetics

1) コロンビア大学精神科 (1051 Riverside Drive, New York, NY 10032, USA.) Ikuo Otsuka : Department of Psychiatry, Columbia University.

2) 神戸大学大学院医学研究科精神医学分野 (〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1) Ikuo Otsuka : Department of Psychiatry, Kobe University Graduate School of Medicine. 7-5-1 Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0017, Japan

3) 横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門 (〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9) Akitoyo Hishimoto : Department of Psychiatry, Yokohama City University Graduate School of Medicine. 3-9 Fukuura, Kanazawa, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan

【大塚 郁夫 E-mail : otsuka19@med.kobe-u.ac.jp】

【菱本 明豊 E-mail : hishipon@yokohama-cu.ac.jp】

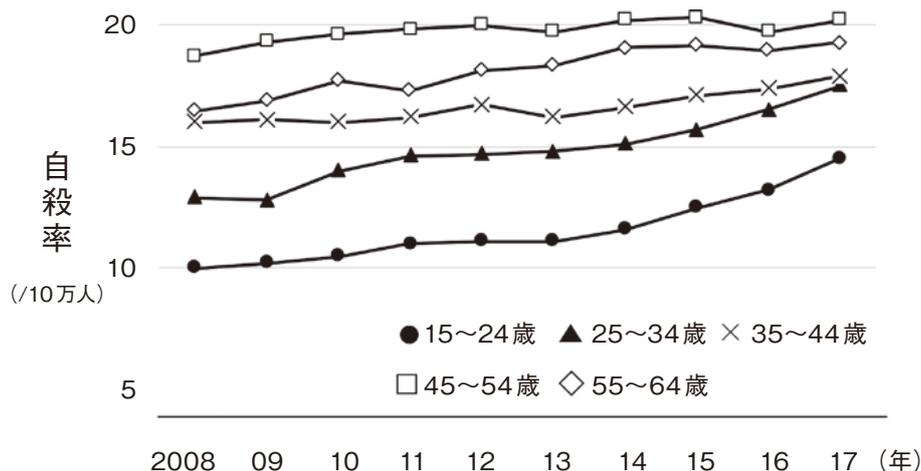


図1 米国における年齢階級別の自殺率 (2008~2017年)
(文献25を改変)

自殺行動の頻度も増すことが報告されている¹⁾。このことは、自殺リスクに関わるDNA情報を探索する場合、もっとも致死性の高い自殺完遂者の試料を用いた研究が最重要であることを推測させる。しかしながら自殺“未遂者”試料を用いた研究は比較的多く存在するものの、自殺“完遂者”試料は入手自体が困難を極めるため、相応のサンプルサイズの研究は世界的に見てもほぼない。「自殺の生物学的研究」が他の精神科領域の研究に比して大幅に遅れている主因といえる^{15, 17)}。

3. ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) とは

例えば自殺という表現型の遺伝学的解明に挑む場合、1990年代までは、自殺者の死後脳や生前の追跡研究で報告された神経内分泌・生化学的変化といった「過去の生物学的知見」を手掛かりとして、変化を来している物質や経路に関連する遺伝子領域に絞り込んで解析を行う候補遺伝子解析が主流であった。この方法ではまず「どの遺伝子領域を探りにいくか」という対象領域選定のバイアスがかかる。また「統計学的に陽性かつ新奇」の領域を発表したいという研究者側あるいは出版側のモチベーションによって報告される結果は偏りをもち、「統計学的に陰性だった」「すでに他の論文で陽性報告がなされてしまった」「先行研究で陽性だったが我々の解析結果は陰性だった」といった領域のデータの多くは引き出しにしまわれてしまう (出版バイアス)。実際、発表された候補遺伝子解析の結果の多くは、その後の追試に成功しなかった。

2000年初頭に、一個人の染色体全域 (約30億塩基) のうちの50万箇所以上のDNAポイントをいっきに検出できるチップ (本稿ではGWASチップと記述) が開発された。GWASチップのDNAポイントは、一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) という「個人によって異なる塩基をとりうる場所」に設定され、SNPのほとんどは、ヒトによって「AかGか」「CかTか」など異なる2塩基のうちのどちらかをとる。このGWASチップは、過去の知見とは無関係に、染色体全域に適当な間隔で網をかけて、「50万箇所の各SNPがどちらの塩基か」という情報を拾ってくるだけである。もしこうしたデータが恣意的に加工されることなくオープンソースデータとして集積し (例えば、統合失調症患者1万人と非精神疾患罹患対照者1万人のGWASチップデータがオンライン上に無償登録され)、フェアに統計学的手続きがなされたなら、誰が解析をしても同じ結果が得られるはずである。候補遺伝子解析が孕んでいたバイアスの多くは、GWASデータが真に共有された世界では解消されるように思われる。

当然サンプル数が多ければ多いほど、「対照群に比して、ある疾患の罹患群で有意に高い (または低い) 頻度で特定の塩基をとるSNP」が真に見つかる確率は高くなる (逆に偽陽性の箇所は脱落していく)。数多くの疾患でGWASが施行され、その結果をより大きいサンプルサイズのGWASで追試し知見が更新され……といった時代がおよそ15年間続いている。うつ病では2019年の段階で24万人超のうつ病患者 (vs 2倍以上の非罹患対照者) のGWASメタアナリシスが報告されている⁵⁾。

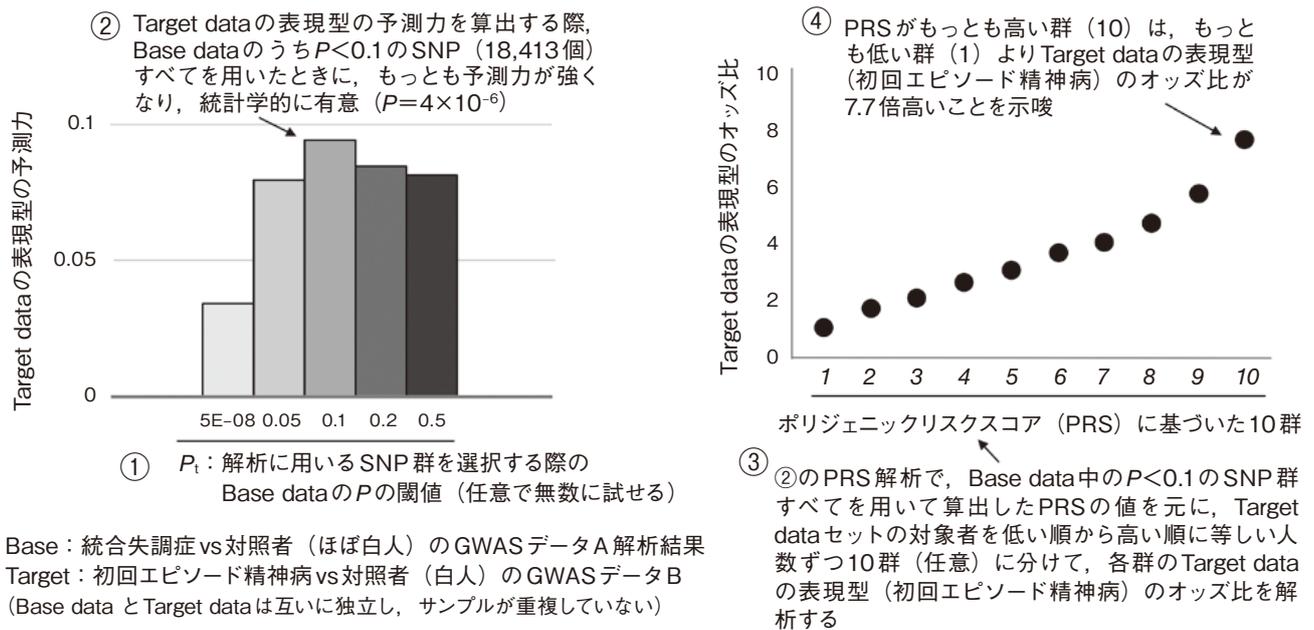
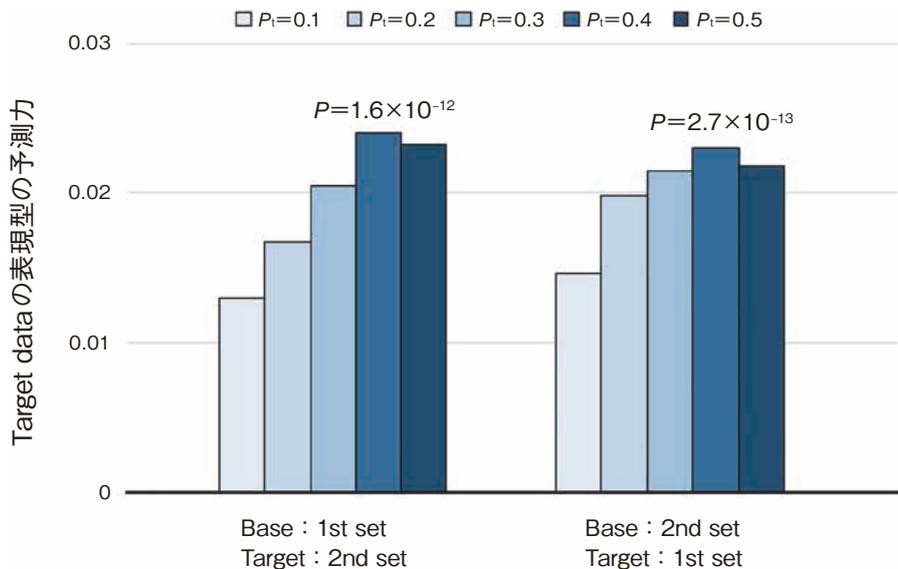


図2 ポリジェニック効果の解析の流れ
(文献24を改変)

GWAS研究が盛んとなった当初は、無作為に網をかけることで、各疾患のリスクに決定的に強い効果を有するSNPがついに特定できると期待された。しかしながら、現実にはほとんどの疾患のGWASが微弱な効果のSNPの検出にとどまった。結果、ほとんどの疾患におけるGWAS研究成果の現時点のコンセンサスというのは、「膨大な数のSNPがそれぞれ微弱なリスクを孕みながら、総体として疾患の表れに寄与している」 (=ポリジェニック効果) という事象である。臨床貢献にほど遠い着地にみえるかもしれないが、そうではない。統合失調症と初回エピソード精神病についての互いに独立した2つのGWASを用いたポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score: PRS) 解析の文献²⁴⁾を例示したい (図2)。統合失調症群 vs 非統合失調症対照群 (対象はほぼ白人) のGWASデータAについて一般的な関連解析を行った解析結果をBase dataとする。Base dataは解析済み結果のため、「GWASチップ上の約50万個のSNPそれぞれが、“統合失調症罹患リスク”にどの程度寄与するか統計値 (効果サイズや P 値)」が並んだエクセル表のようなデータ形式をとる。ここで古典的なGWAS解析では「 $P < 5 \times 10^{-8}$ というGWAS有意水準をクリアするSNP」のみにフォーカスするが、PRS解析では、GWASデータA解析結果から $P < 0.1$, $P < 0.5$ など任意の緩い閾値で有意基準をさまざまに設けて「“統合失調症罹患リスク”に微弱な効果を有する

SNP群」を任意に選出する (図2-①)。選出したSNP群の統計学的効果をすべて足し合わせ、Target dataに設定したGWASデータB (初回エピソード精神病群 vs 非発症対照群: 対象は白人のみ) における“初回エピソード精神病発症リスク”の予測力を探索する⁴⁾。本解析では、GWASデータA解析結果において $P < 0.1$ だったSNP (18,413個)のみすべてを用いてGWASデータBを探索した場合に、GWASデータBの“初回エピソード精神病発症リスク”の予測力がもっとも強くなり、その事象が統計学的に有意であるため、「二つの独立したGWASデータAとBはポリジェニック効果を共有している = “統合失調症罹患”と“初回エピソード精神病発症”という2つの表現型は、白人集団においてポリジェニック効果を共有している」ことがわかる (図2-②)。この際、GWASデータA解析結果で“統合失調症罹患リスク”に $P < 0.1$ の効果をもつ18,413個のSNPの統計学的効果をすべて足し合わせた単一のポリジェニックリスクスコア (PRS) が、GWASデータBの対象者一人ごとにと得られている。このPRSの低い群から高い群に、GWASデータBの対象者を均等に10群 (任意) に分けて (図2-③)、各群が初回エピソード精神病を発症するリスクをどの程度抱えているかを比較することで、「“統合失調症罹患リスク”SNP群に基づいたPRSが高いGWASデータBの白人群ほど、初回エピソード精神病的な発症リスクも高まり、両極の群



1st set : 自殺完遂者 386 例, 非自殺者 7,458 例
 2nd set : 自殺完遂者 360 例, 非自殺者 6,591 例

図 3 日本人自殺者 GWAS データはポリジェニック効果を有する
 (文献 16 を改変)

では約 7.7 倍もオッズ比が違う」(図 2-④)ということがわかる。将来的には、疾病発症や薬剤副作用発現などさまざまな表現型のリスク指標として、PRS が臨床の現場で扱われる可能性もあるとされている(ただし人種間のデータ蓄積の偏りなど解決すべき点は多い)¹¹⁾。

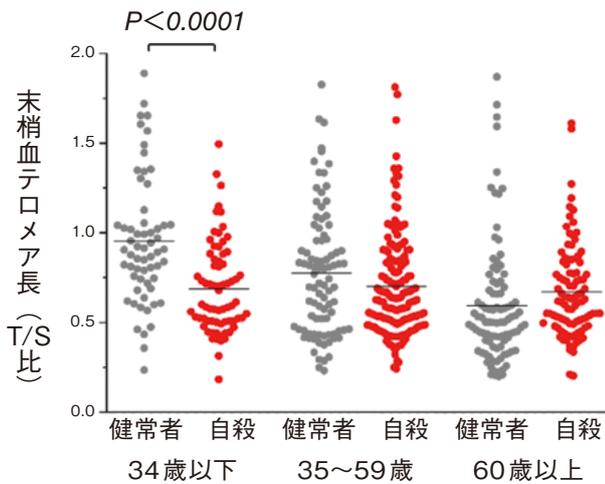
4. 自殺完遂 GWAS の現状

うつ病ではすでに 24 万人超の GWAS が発表された⁵⁾と前述した。ところが自殺完遂者サンプルは入手自体が非常に難しいため、GWAS を施行する研究機関は長らく現れず、2015 年にコロンビア大学 Mann らのグループが自殺完遂者 317 例と対照群 1,233 例(ともに白人)の GWAS を発表したのがようやく初めてであった⁴⁾。同研究のサンプル数というのは、現在の GWAS 研究領域のスケールからすると極めて少ないが、それを上回るサイズの研究さえ、(2020 年 2 月時点の正式出版物では)筆者らが 2019 年秋に発表した論文のみ¹⁵⁾という侘しい状況である。

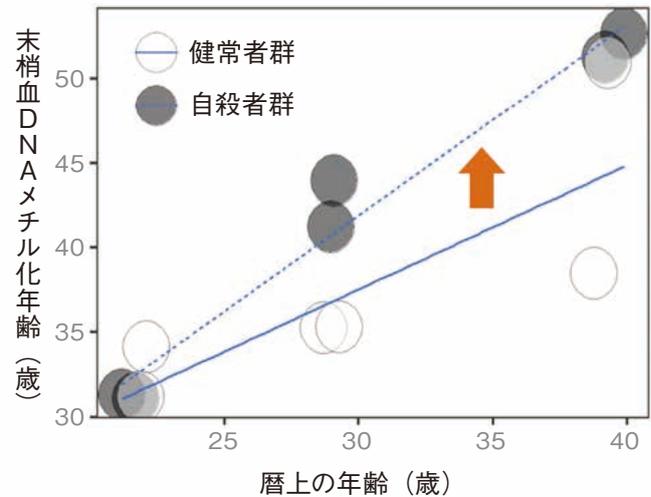
上記論文で筆者らは、1996 年～2012 年 7 月に収集した日本人自殺完遂者 386 例の DNA (1st set) および、2012 年 8 月～2017 年 2 月に収集した日本人自殺完遂者 360 例の DNA (2nd set) について、GWAS チップでのジェノタイピングを施行し、それぞれに理化学研究所が保有する日本人非自殺者群

のデータ(1st set : 7,458 例, 2nd set : 6,591 例)をコントロールとして比較させ、互いに独立した 2 つの GWAS データセットを生成した。図 2-①②と同様の流れで 2 つのセットを互いに Base ⇄ Target として PRS 解析を行い³⁾、図 3 の通り、1st set と 2nd set が互いに強いポリジェニック効果を共有する(≡自殺完遂という表現型が強いポリジェニック効果を有する)ことを示した。また Genomic Restricted Maximum Likelihood 法(各 GWAS データセットの全 SNP により説明できる表現型分散の推定)²⁶⁾を用いて SNP 由来遺伝的寄与率(SNP heritability)を見積もったところ、自殺完遂という表現型が強い SNP heritability (> 35%)を有することを示した。これは、統合失調症や双極性障害に匹敵する遺伝負因が「日本人の自殺完遂」に存在すると示唆されるほどに高い数値である^{6,7)}。先行する白人自殺“未遂”を対象とした GWAS における同様の解析では、SNP heritability は 3～10%程度に過ぎず^{13, 19)}、自殺“完遂”については SNP heritability について検討した先行研究すらなかった。ようやく 2019 年 11 月にユタ大学 Coon らのグループによって、筆者らのサンプルサイズを大幅に超える 3000 例以上の白人自殺完遂 GWAS の結果がプレプリントではあるが公開され、そこでは 25%近い SNP heritability が報告されており、正式出版が待たれる²⁾。

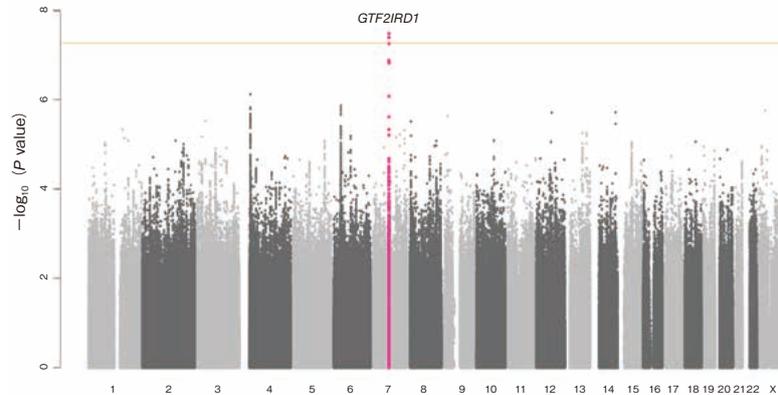
①若年自殺者でテロメア長が顕著に短縮



②若年自殺者でDNAメチル化年齢が顕著に高齢化



③若年自殺に強く関わる遺伝子領域をGWASで同定



- ・脳構造や情動に関わる *GTF2IRD1* 遺伝子上の rs73135307 という SNP
- ・自殺年齢を対象とした GWAS で有意 ($P=3.3 \times 10^{-8}$, $\beta=12.3$)
- ・rs73135307 の塩基が G だと自殺年齢が 12.3 歳早くなるリスクを示唆

図4 若年自殺に関わるバイオマーカー候補として筆者らが見いだしている知見

①：文献16を改変，②：文献14を改変，③文献15を改変

5. 若年自殺リスクのゲノムバイオマーカー

冒頭に述べたとおり，日本そして世界各国で，若年者の自殺に歯止めがかからないことが社会問題化している。筆者らも現在，若年自殺のリスクマーカーを確立したいと注力しており，最近の研究成果を紹介したい。筆者らは30歳代以下の若年自殺完遂者において，定量PCR法測定による末梢血テロメアが同世代の健常者に比して顕著に短縮していることを見いだした¹⁶⁾(図4-①)。本知見は，ソウル大学のグループが同じく自殺完遂者を対象とした研究で追試に成功している⁸⁾。また性別・年齢を合致させた10個人のDNAを1つのプーリングサンプルとして解析する節約的手法を用いてではあるが，

Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip 由来の CpG データから各プーリングサンプルの DNA メチル化年齢を算出したところ，40歳以下の自殺群において DNA メチル化年齢が顕著に高齢化していた¹⁴⁾(図4-②)。さらに前述の日本人自殺完遂 GWAS において，自殺群 vs 非自殺群という case-control デザインではなく，自殺群のみのデータにおいて解析対象を「自殺時年齢」とすることで， $N=719$ という小規模サンプルサイズながら，若年自殺と非常に強い関連が示唆される *GTF2IRD1* 遺伝子上の SNP を同定した¹⁵⁾(図4-③)。上記の知見はそれぞれに測定手法やサンプルサイズについての軽視できない limitation を抱えてはいるが，(少なくとも日本人の)若年自殺の予防に貢献できる可能性

があると考え、筆者らは現在、追試や結果の洗練に取り組んでいる。

6. 自殺遺伝学的研究の 国際コンソーシアム立ち上げと今後の展望

統合失調症や気分障害の遺伝学的知見は、Psychiatric Genomics Consortium (PGC) に代表される国際的な研究機関共同体の形成によりいっきに加速した^{5, 20, 21)}。自殺については残念ながら国際コンソーシアムはこれまで存在しなかったが、最近になってようやく International Suicide Genetics Consortium の立ち上げがなされ、筆者らも協力体制を整えているところである。今後、より大きなサンプルサイズに依拠した自殺関連行動（自殺念慮・未遂を含む）GWAS データの集積がまずは必須である。そのうえで、自殺行動の幅とポリジェニック効果の相関や、それらのデータがどの程度「合併する精神疾患」と独立したものかについて、精細な数値が人種ごとに報告されてくると、自殺の遺伝負因への理解はいつそう深まるだろう。

遺伝学的研究に馴染みのない読者にも向けてという本稿の性質上、筆者らの独断で平易・簡略化した語彙・表現を用いた箇所があり、ご容赦いただければ幸いである。また紙幅の制約により詳細を省略したが、自殺の候補遺伝子解析の歴史や、自殺未遂を含めた欧米の自殺関連 GWAS 研究については、海外の優れた総説等^{10, 12, 17)}があり、ご興味があれば参照いただきたい。本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。また開示すべき利益相反開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Brent DA and Melhem N (2008) Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*, 31 : 157-177.
- 2) Docherty AR, Shabalin AA, DiBlasi E, et al (2019) Genome-wide association study of suicide death and polygenic prediction of clinical antecedents. *bioRxiv*. doi : <https://doi.org/10.1101/234674>.
- 3) Euesden J, Lewis CM and O'Reilly PF (2015) PR-Sice : Polygenic risk score software. *Bioinformatics*, 31 : 1466-1468.
- 4) Galfalvy H, Haghghi F, Hodgkinson C, et al (2015) A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 168 : 557-563.
- 5) Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al (2019) Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*, 22 : 343-352.
- 6) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al (2018) A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 23 : 639-647.
- 7) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al (2019) Genome-wide association study detected novel susceptibility genes for schizophrenia and shared trans-populations/diseases genetic effect. *Schizophr Bull*, 45 : 824-834.
- 8) Kim H, Cho SJ, Yoo SH, et al (2019) Association between telomere length and completed suicide observed in 71 suicide victims - Preliminary findings. *J Psychosom Res*, 120 : 8-11.
- 9) Lam M, Chen CY, Li Z, et al (2019) Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nat Genet*, 51 : 1670-1678.
- 10) Lopes FL and McMahon FJ (2019) The promise and limits of suicide genetics. *Am J Psychiatry*, 176 : 600-602.
- 11) Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, et al (2019) Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet*, 51 : 584-591.
- 12) Mirkovic B, Laurent C, Podlipski MA, et al (2016) Genetic association studies of suicidal behavior : A review of the past 10 years, progress, limitations, and future directions. *Front Psychiatry*, 7 : 158.
- 13) Mullins N, Bigdeli TB, Børghlum AD, et al (2019) GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *Am J Psychiatry*, 176 : 651-660.
- 14) Okazaki S, Otsuka I, Horai T, et al (2020) Accelerated extrinsic epigenetic aging and increased natural killer cells in blood of suicide completers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 98 : 109805.
- 15) Otsuka I, Akiyama M, Shirakawa O, et al (2019) Genome-wide association studies identify polygenic effects for completed suicide in the Japanese population. *Neuropsychopharmacology*, 44 : 2119-2124.
- 16) Otsuka I, Izumi T, Boku S, et al (2017) Aberrant telomere length and mitochondrial DNA copy num-

- ber in suicide completers. *Sci Rep*, 7 : 3176.
- 17) Oquendo MA, Sullivan GM, Sudol K, et al (2014) Toward a biosignature for suicide. *Am J Psychiatry*, 171 : 1259–1277.
- 18) Pedersen NL and Fiske A (2010) Genetic influences on suicide and nonfatal suicidal behavior : twin study findings. *Eur Psychiatry*, 25 : 264–267.
- 19) Ruderfer DM, Walsh CG, Aguirre MW, et al (2019) Significant shared heritability underlies suicide attempt and clinically predicted probability of attempting suicide. *Mol Psychiatry*. doi : 10.1038/s41380-018-0326-8. [Epub ahead of print]
- 20) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511 : 421–427.
- 21) Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al (2019) Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet*, 51 : 793–803.
- 22) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare (2017) Vital Statistics of Japan. <https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/jisatsu/19/index.html>.
- 23) Tidemalm D, Runeson B, Waern M, et al (2011) Familial clustering of suicide risk : a total population study of 11.4 million individuals. *Psychol Med*, 41 : 2527–2534.
- 24) Vassos E, Di Forti M, Coleman J, et al (2017) An Examination of Polygenic Score Risk Prediction in Individuals With First-Episode Psychosis. *Biol Psychiatry*, 81 : 470–477.
- 25) World Health Organization (2017) Suicide Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs398/en/>. Accessed August 29, 2017.
- 26) Yang J, Lee SH, Goddard ME, et al (2011) GCTA : a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am J Hum Genet*, 88 : 76–82.

■ ABSTRACT

The current state of suicide genetics

Ikuo Otsuka^{1,2)}, Akitoyo Hishimoto³⁾

1) *Department of Psychiatry, Columbia University*

2) *Department of Psychiatry, Kobe University Graduate School of Medicine*

3) *Department of Psychiatry, Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Epidemiological evidence such as twin studies have indicated high heritability for suicide. Since higher lethality of suicidal behavior is deemed to increase familial liability to suicidal behavior, we believe biological research of completed suicide is crucial to elucidate the genetic architecture underlying suicidal behavior. However, genetic research of complete suicide lags behind due to difficulty in obtaining samples from individuals who died by suicide. Under the difficult situation, we now retain one of the largest genomic samples of completed suicide thanks to bereaved family's cooperation, and recently performed a first GWAS for completed suicide in the Japanese population. Here, we review the latest findings regarding the genetics of suicide mainly with introducing our own results.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (3) : 134–140, 2020)
