

## MINI REVIEW・第10回若手研究者育成プログラム奨励賞

## 網羅的ゲノムデータを用いた自殺行動の遺伝学的解明

大塚 郁夫

一卵性双生児の双方自殺率（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）が二卵性双生児のそれに比して2.7倍、一般人口に比して11倍も高いなどの疫学から、自殺には強い遺伝要因が存在すると考えられる。ところが精神疾患や自殺といった複雑な表現型の遺伝因子を探索する場合に必須であるゲノムワイド関連解析（genome-wide association study: GWAS）は、自殺既遂者試料の入手困難性が障壁となり、自殺についての実施が大幅に遅れていた。

そんななか、筆者らは国内唯一・単一機関として世界有数の規模の自殺既遂者 DNA 試料を有し、2019年に自殺既遂者746例（vs 理化学研究所保有の対照者14,049例）を対象としたGWASを施行した。同GWASデータを用いたpolygenic risk score (PRS) 解析や、single nucleotide polymorphism (SNP) 由来の遺伝的寄与率の推定により、「自殺既遂に強い遺伝要因が存在する」ことを科学的に示すに至った<sup>3)</sup>。この道程は、研究責任者である菱本明豊先生や、神戸の地で研究を開始された白川治先生・法医学教室/監察医務室の先生方はじめ先達の方々のご尽力、理化学研究所の先生方のご支援、そしてなによりご遺族のご理解・ご協力によるものである。

ちなみに、より小規模ながら筆者らに先行して白人自殺者317例のGWASを報告していた<sup>1)</sup>のが、自殺の生物学的研究の大家であるJ. John Mann教授率いるコロンビア大学精神科の研究室であった。筆者は2019年10月より同研究室に留学し、複数の研究に携わっている。またこの留学のタイミングはちょうど、コロンビア大学・ヴァンダービルト大学・ユタ大学・UK Biobankなどが手を取り合っ International Suicide Genetics Consortium (ISGC) を本格的に立ち上げる“自殺GWAS研究の黎明期”とも重なっており、筆者らも参画し、最近、過去最大の約3万例の自殺行動者（自殺未遂者と自殺既遂者どちらも含む。大部分は白人）を対象としたGWASを遂行した(1<sup>st</sup> ISGC GWAS)<sup>2)</sup>。この1<sup>st</sup> ISGC GWASでは複数のSNP・遺伝子領域の同定や、自殺行動とさまざまな精神科関連表現型とのgenetic correlationの描出に成功しており、そのスケールからも現時点での自殺遺伝学の到達点といえるだろう。

では1<sup>st</sup> ISGC GWASの後、一研究室の白人集団のsmall GWAS sampleでどのような解析を行えば、縮小再生産にとどまらず新雪を踏む研究となるだろうか。筆者は以前から、「自殺未遂と自殺既遂では、遺伝要因の強弱や質に違いがあるのでは」という関心を抱いていた。幸い、Mann教授の研究室は317例の白人自殺既遂者に加え、260例の白人自殺未遂者のGWASデータを有していた。

数百というcase Nの小規模GWASデータでも、PRS解析のTarget setとしてはある程度信頼性が担保されるため、「同一の施設群で集められた、N数が似た自殺未遂者と自殺既遂者双方のGWASデータ。PRS解析のTarget setとしての」と捉えるのがよいと考えた（この着想については、筆者のGWAS学習の端から親身に伴走いただいている秋山先生のアドバイスが大きい）。そうして、白人における自殺行動と種々のヒト表現型との遺伝要因共有度（例：うつ病の遺伝的リスクが高い個人は、自殺行動のリスクも高まる）を、“非致死性の自殺未遂”と“自殺既遂”に分けて比較するPRS解析を行った<sup>4)</sup>。得られた統計値の頑健性に拠って「自殺未遂と自殺既遂はpolygenicに似ている」という成果をメインに据えた一方で、「双極性障害や統合失調症よりうつ病の生前罹患が圧倒的に多い今回の自殺既遂者集団のGWASデータが、うつ病GWASに比しても同等以上に双極性障害/統合失調症GWASのほうとpolygenicな近似を示した」など、“自殺と各精神疾患の間の生物学的位置関係”について、疫学データからだけでは見通せない新たなマッピングにつながるような知見も得られた。

筆者らは自殺行動者試料を引き続き収集し、GWASアレイジェノタイプピングも順次進めている。またISGCを通して他の東アジア地域の自殺行動者のGWASデータなどと統合することで、東アジア人集団の自殺行動GWASのサンプルサイズを現状の数倍に上げて、より精度高く解析を行っていきたい。

本研究は各機関の倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもと行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) Mullins N, Kang J, Campos AI, et al (2022) Dissecting the shared genetic architecture of suicide attempt, psychiatric disorders, and known risk factors. *Biol Psychiatry*, 91 : 313-327.
- 3) 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.
- 4) Otsuka I, Galfalvy H, Guo J, et al (2021) Mapping the genetic architecture of suicide attempt and suicide death using polygenic risk scores for clinically-related psychiatric disorders and traits. *Psychol Med*, epub ahead of print.