

自殺の遺伝学的研究の今

菱 本 明 豊

横浜市立大学大学院医学研究科 精神医学

要 旨: 本邦における10~54歳の死因上位を自殺が占める。今般のCOVID19パンデミックの影響による経済状況の悪化・社会的孤立・心理的ストレス等が引き金となり、自殺率のさらなる悪化が強く懸念される。個人が自殺に至る背景は失業・貧困・病苦・いじめなど様々であるが、家族・双生児・養子研究から自殺には生来の遺伝負因が存在するといわれてきた。我々は遺族の深いご理解の下、世界最大規模1,250例超の自殺者血液試料を保有し、精力的に自殺の遺伝学的研究に取り組んできた。最近、日本人自殺者746名 (vs 対照者としてバイオバンクジャパン14,049名) のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行い、これまで疫学レベルでしか示されてこなかった「自殺の遺伝負因」のエビデンスをGCTA解析やポリジェニックリスクスコア (PRS) 解析等により世界で初めて実験科学的に証明した。同研究で日本人自殺について、遺伝負因が強い統合失調症や双極性障害に匹敵する約40%という一塩基多型由来遺伝率を検出した。さらにGWASデータから算出できる個人ごとの自殺PRSが、個人の自殺リスクを予測できる可能性を見出した。今後、自殺GWASのサンプルサイズが向上していくことで、強いストレス下の自殺リスクに寄与する遺伝子領域の同定や、PRS算出による確度の高い自殺リスク判定が可能となることが強く示唆される。

Key words: 自殺既遂 (completed suicide), 自殺感受性 (susceptibility to suicide), ゲノムワイド関連解析 (GWAS), ポリジェニックスコア (polygenic score)

1. 自殺行動の遺伝負因

全世界の自殺者数は年間およそ100万人に上る。先進諸国の中で日本は圧倒的に自殺者が多い。本邦における10~54歳の死因上位を自殺が占め、先進7カ国における若年層の主な死因チャートで、日本のみ「事故死」を大きく引き離し「自殺」がトップとなっている (図1)。

ある個人が自殺に至る背景には、失業・貧困・病苦・いじめなど了解可能なストレス因が存在するが、自殺既遂者の約8割は生前に何らかの精神疾患を有していたと考えられている。では、ある個人の自殺リスクは受けるストレスの苛烈さや、罹患している精神疾患の重症度のみ左右されるのだろうか。それとも後天的な要因とは別にヒトを自殺に駆り立てるような遺伝的素因の強弱が存在しているのだろうか？

自殺における一卵性双生児と二卵性双生児の相対危険

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) を調べた結果、一卵性双生児の自殺相対危険率は13.2%であり、二卵性双生児 (0.7%) に比べて約17倍も高かった^{1, 2)}。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、この危険率の違いは環境因ではなく、一卵性と二卵性のゲノム一致率の差によるところが大きい。また「ゲノム情報は強く共有しているが、環境因は共有していない」という条件が得られる養子縁組追跡調査において、自殺した養子の生物学的血縁者は、自殺しなかった養子の生物学的血縁者に比べて、約6倍の確率で自殺に至っていたという報告がある³⁾。

これら遺伝負因に関する各種疫学研究から、自殺行動の遺伝率は43%前後とされている⁴⁾。この数字は、精神疾患の有無と独立しており自殺行動そのものが強い遺伝負因を帯びていることの証左となっている。自殺リスクはストレスや精神疾患の重さのみで決まるのではなく、

	日本 (2011)			フランス (2010)			ドイツ (2012)			カナダ (2009)		
	死因	死亡者数	死亡率	死因	死亡者数	死亡率	死因	死亡者数	死亡率	死因	死亡者数	死亡率
第1位	自殺	5,436	20.1	事故	2,136	13.8	事故	1,772	9.3	事故	1,721	18.7
第2位	事故	1,916	7.1	自殺	1,484	9.6	自殺	1,446	7.6	自殺	1,035	11.2

	アメリカ (2010)			イギリス (2010)			イタリア (2010)		
	死因	死亡者数	死亡率	死因	死亡者数	死亡率	死因	死亡者数	死亡率
第1位	事故	21,171	31.7	事故	2,071	12.7	事故	1,806	13.2
第2位	自殺	10,339	12.1	自殺	1,096	6.7	悪性新生物	931	6.8

死亡率：人口10万人当たりの死亡者数

内閣府 平成27年度版自殺対策白書

図1 先進7カ国の15-34歳における死亡者数・死亡率

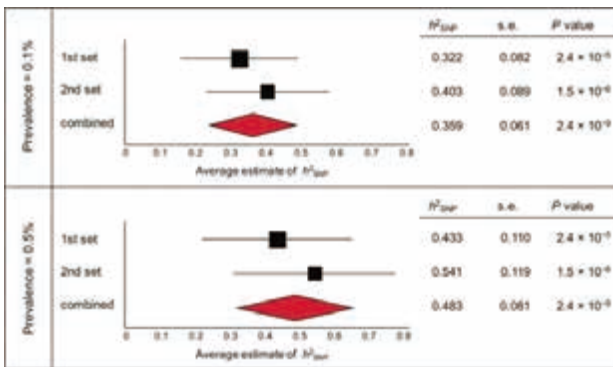


図2 SNPベースによる推定遺伝率

個人のもつ元来の「自殺感受性（≡ヒトを自殺に至りやすくさせる遺伝的素因）」が強く影響するということが推測される。

2. 自殺既遂者サンプル研究の重要性

自殺行動には幅があり、「死にたいと願うが自殺行為には至らない（=自殺念慮）」、「死にたいと思ひ自殺行為に踏み切る（=自殺企図）」、「自殺企図に至ったが、死亡しなかった（=自殺未遂）」、「自殺企図に至り、死亡した（=自殺既遂）」とそれぞれ定義される。これらに加えて、「死にたいという気持ちが明白なわけではないが、なんとなく自殺企図に至った」「周囲の人間や治療者に対してアピール目的で行われる自殺企図」など、位置づけの難しい自殺行動も、臨床現場ではよくみられる。自殺の生物学的研究を行う際、まず対象者の自殺行動を正確に区分することが肝要である。

ちなみに、ある個人の自殺行動の致死性が高いほど、その家族の自殺行動の頻度も増すことが報告されている⁵⁾。このことは自殺感受性に関わるゲノム情報を探索する場合、最も致死性の高い自殺既遂者のサンプルを用いた研究が最重要であることを推測させる。しかし自殺「未遂者」サンプルを用いた研究は数多く存在するもの

の、自殺「既遂者」のサンプルは入手自体が困難を極めるため、相応のサンプル数を用いた研究は世界的に見ても非常に少ない。「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最大の理由である。

そんな中、我々は遺族の深いご理解の下、神戸大学医学部法医学教室と兵庫県監察医務室と連携しこれまでに1000例を超える日本人の自殺既遂者血液サンプルを収集してきた。そして2019年に海外にも類を見ない規模の自殺既遂者サンプルを用いてこれまで疫学レベルでしか示唆されてこなかった自殺の遺伝的素因について、世界で初めて実験科学的なエビデンスを提示した⁶⁾。

3. 自殺既遂者のゲノムワイド関連研究

我々は、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）及び、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、InfiniumOmniExpress/Exomeチップでの一塩基多型（SNP）ジェノタイピングを施行し、それぞれに理化学研究所/バイオバンクジャパン（BBJ）提供の日本人非自殺者群のGWASロウデータ（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。

2セットを合算したメタ関連解析では残念ながら有意水準 5×10^{-8} を超えるSNPの同定に至らなかった。しかしGCTA解析手法によって1st set、2nd set両方において、遺伝的素因が非常に強いとされる統合失調症や双極性障害に匹敵する40%前後のSNP由来遺伝率（SNP heritability）を検出した（図2）。さらに、ポリジェニックリスクスコア解析（polygenic risk score analysis: PRS）を行い、この2つの独立したGWASセットは自殺の遺伝的素因に寄与する遺伝成分を共有していることを明らかにした（図3）。ポリジェニックリスクとは一つ一つのSNPの表現型への寄与度は低いもののそれらが多く集合すると（ポリジェニック）表現型への遺伝的影響を無視できないリスクのことであり、いわゆる「体質」と呼ばれる

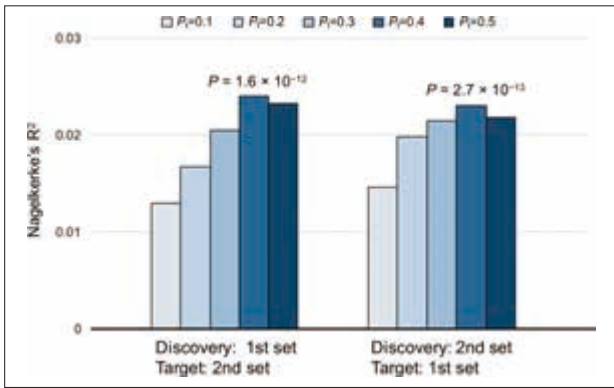


図3 自殺既遂者のポリジェニックスコア解析

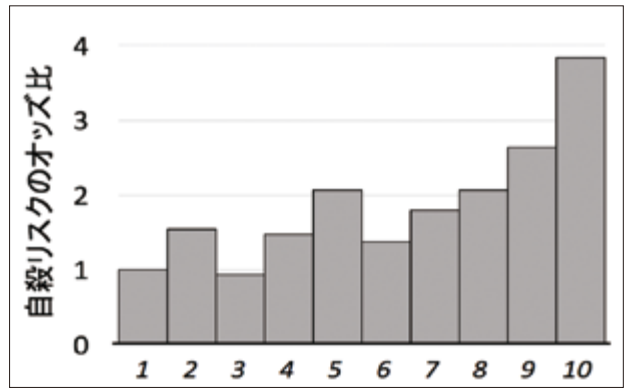


図4 自殺PRSの臨床応用

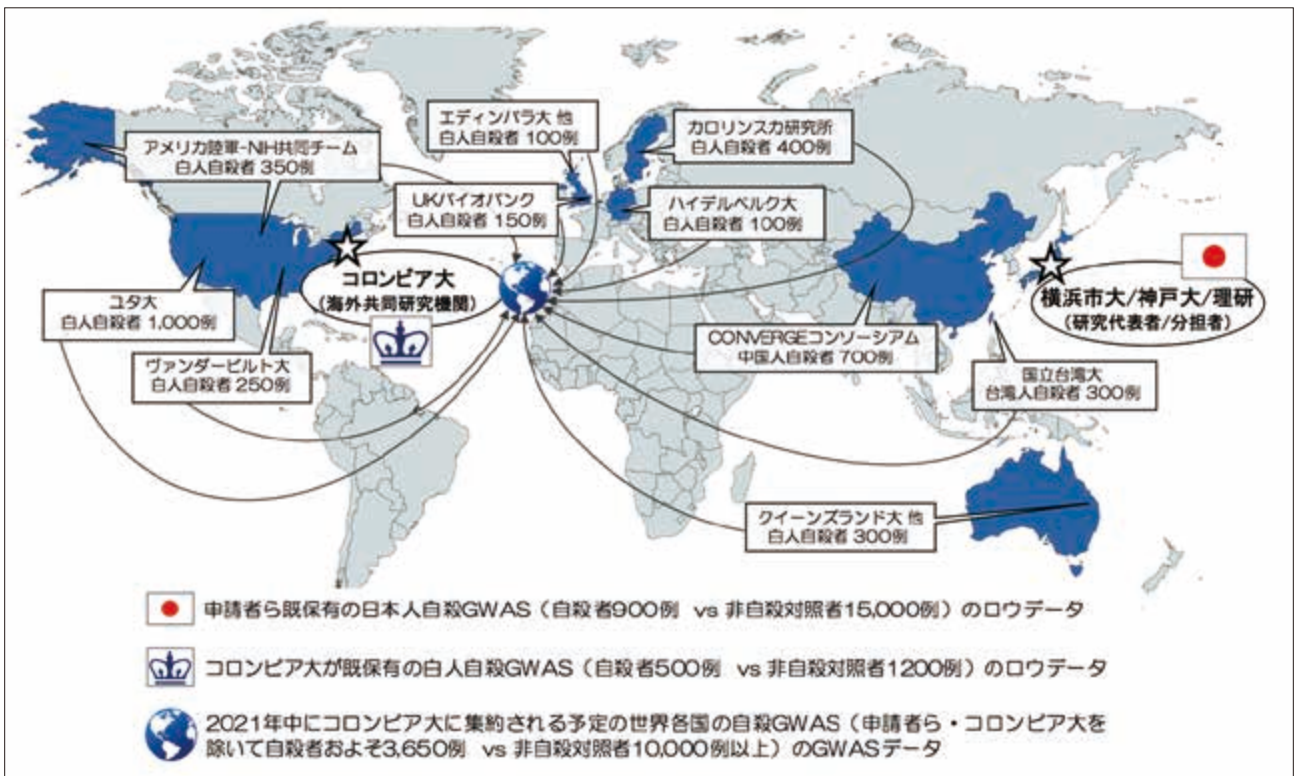


図5 現在横浜市大を中心とした進行中の国際共同研究概要

表現型、身長や肥満、2型糖尿病など多くの疾患がポリジェニックリスクを有している。自殺行動もこうしたポリジェニックリスク要因を有することを明らかにした。我々のこうした解析により、これまで疫学的に指摘されてきた自殺の遺伝学的関与をゲノワイド関連解析という実験科学的手法によって世界で初めて明らかにする事ができた⁶⁾。

4. 自殺の遺伝学的研究の臨床応用の可能性

上記で得られた1st setの自殺者 vs 非自殺者の統計解析データ（トレーニングデータ）から自殺リスクに小さな

効果を有する約50,000個のSNPを選定し、2nd setの6,951例（自殺者・非自殺者すべて、ターゲットコホート）一個人ごとに、それら約50,000個のSNPすべての効果を総和した単一の自殺PRSを算出し、その自殺PRSの数値の低い順から高い順に、均等に10群にグルーピングしたところ、グループ1（最も自殺PRSが低い群）に比してグループ10（最も自殺PRSが高い群）は自殺者が含まれるオッズ比が4倍近く高くなる事が分かる（図4）。つまりある個人の自殺PRSから実際にその個人が自殺リスクの高さを予測できる可能性があることを示す。

例えばある患者が職場のストレスで不眠・食欲不振を呈し、家族に伴われて外来を受診したとする。面接場面

では「少し以前に死にたいなという気持ちがあったけど今はありません」と応えたとする。抑うつ症状や思考障害も軽度であり、通常であれば睡眠薬と抗うつ薬を処方して1週間もしくは2週間後に外来予約をして帰宅してもらおう。医師も自殺リスクを考えつつも緊急性はそれほど高くないと考えてしまうだろう。しかしもし個人の自殺PRSが迅速に算出でき、その患者が図4の最もオッズ比の高いグループ10にいれば対応は変わってくるであろう。自殺GWASのサンプルサイズが今後向上していくことで、こうしたPRS算出による確度の高い自殺リスク判定が可能となることが強く示唆される。

5. 自殺研究の課題

繰り返しになるが、自殺既遂者のサンプル入手は、法医学教室との連携が必要で、なにより遺族の同意・協力のハードルが高い。海外研究機関においても十分なサンプル数を保有するのは非常に困難な様である。よって相応規模のサンプル数を必要とするgeneticsの研究は大きく遅れている。我々は現在、自殺研究の世界的リーダーであるアメリカコロロンビア大学のJ. Mann博士と連携を取り、国際自殺遺伝学コンソーシアムを立ち上げている(図5)。2020年度からは科研費の国際共同研究Bの採択も得た。今後、単一施設や一国のみで行われている研究の限界を国際共同研究によって打破し精度の高いものにしていければと思っている。

同時に精神科領域における遺伝研究にはスティグマが付き纏う。遺伝研究によって患者や家族が不利益にならないよう今以上の社会全体の理解と成熟が必要である。

その中で精神医療を良くする一助としてこうした研究が進められなければいけない。倫理面には十分配慮して進めていく必要がある。

文 献

- 1) Roy A: Genetics, biology, and suicide in the family. In Maris R, Berman AL, Maltzberger JT, and Yufit RI (Eds.) *Assesment and prediction of suicide*. Guilford Press, New York, 1992.
- 2) Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J: Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, **53**(12): 1145–1152, 1996.
- 3) Brent DA, Mann JJ: Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, **133C** (1): 13–24, 2005.
- 4) Bondy B, Buettner A, Zill P: Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*, **11**: 336–351, 2006.
- 5) Brent DA, Melhem N: Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*, **31** (2): 157–177, 2008.
- 6) Otsuka I, Akiyama M, Shirakawa O, Okazaki S, Momozawa Y, Kamatani Y, Izumi T, Numata S, Takahashi M, Boku S, Sora I, Yamamoto K, Ueno Y, Toda T, Kubo M, Hishimoto A: Genome-wide association studies identify polygenic effects for completed suicide in the Japanese population. *Neuropsychopharmacology*, **44**: 2119–2124, 2019.

Abstract

GENETIC STUDY OF SUICIDE

Akitoyo HISHIMOTO, M.D. Ph.D.

Department of Psychiatry, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Suicide is one of the leading causes of death among persons under 50 years of age in Japan. The increase in the suicide rate because of the recent COVID-19 pandemic, which has brought on economic difficulties, social isolation, psychological distress, and so on, has been deeply concerning. Individual background characteristics related to suicidal behavior are various, such as employment, poverty, pain due to sickness, and bullying. However, epidemiological evidence, such as family, twin, and adoption studies, has indicated a high degree of heritability for suicide. We now have one of the largest genomic samples related to completed suicide thanks to the cooperation of bereaved families, and we recently performed a first genome-wide association study (GWAS) for completed suicide in the Japanese population (746 completed suicides vs. 14,049 controls). We are the first to have demonstrated biological evidence of “suicide heritability” by a new approach of GCTA and polygenic risk score (PRS) analysis. We found around 40% SNP heritability, which is almost equal to that for schizophrenia and bipolar disorder. In addition, we have shown the possibility of clinical applications in which individual PRS may predict suicide risk. In the near future, we may be able to identify the genetic locus related to susceptibility to suicide and predict suicide more precisely with a larger sample size.