

網羅的ゲノムデータを用いた遺伝統計学的な自殺リスクの探究

菱本明豊

横浜市立大学大学院医学研究科 精神医学部門

【研究の背景】

日本は諸外国の中でも自殺者が多く、40歳未満の死因の第1位を占める。また新型コロナウイルスによる経済不況・社会不安・孤立・虐待などを引き金とする自殺の世界的な増加が懸念されている。双生児研究などから、自殺には強い遺伝要因が存在するとされる。しかしながら自殺者試料は入手が極めて困難なため、相応のサンプル数を有する研究機関は世界的にも非常に少なく、他の精神科領域に比べ自殺の遺伝学的研究は大幅に遅れていた。

申請者らはこれまでに単一施設として世界最大規模の自殺者 DNA 試料を保有し、アジア人集団初となる日本人自殺者のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) を行い、ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score; PRS) 解析等を通して、これまで疫学レベルでしか示されてこなかった「自殺の遺伝要因」のエビデンスを実験科学的に提示した (Otsuka et al., 2019)。さらに申請者らは、自殺研究の世界的中枢機関であるコロンビア大学精神科と2019年より連携し、コロンビア大自体が保有する欧米人自殺行動者の GWAS ロウデータを使用できる環境を整えた (つまり欧米人集団と東アジア人集団の自殺行動 GWAS の両方をロウデータレベルで扱うことが可能となった)。そこで欧米人集団・東アジア人集団ごとに、「自殺行動 GWAS」と「既にデータベース等で情報公開されている種々の精神疾患 (うつ病・統合失調症など) の大規模 GWAS」のポリジェニックな遺伝的共有度を算出し、それらを比較するという研究デザインを提案した。

【目的】

GWAS データを用いた遺伝統計学的手法を用いて、自殺と各種精神疾患との遺伝的リスク共有度を、人種ごとに明らかにする。

【方法】

欧米人自殺行動者 577 例 (自殺未遂者 260 例と自殺者 317 例) vs 欧米人非自殺健常者 874 例の GWAS ロウデータを Target dataset として、既に Psychiatric Genomics Consortium (PGC) データベース等で公開されている種々の精神疾患 (うつ病・双極性障害・統合失調症・不安障害・PTSD・ASD・ADHD・摂食障害・各種物質依存・アルツハイマー型認知症) の大規模 GWAS 統計量データ (欧米人集団が対象) を Discovery dataset として、PRS 解析を行った。同様の PRS 解析を、日本人自殺者 746 例 vs 日本人非自殺者 14,049 例の GWAS ロウデータと、既に PGC データベース等で公開されているうつ病・統合失調症の大規模 GWAS 統計量データ (東アジア人集団が対象) の組み合わせでも実施した。

【結果】

欧米人集団においては、うつ病・双極性障害・統合失調症・ADHD・アルコール依存症が、統計学的有意に自殺と遺伝的リスクを共有していた。東アジア人集団においては、うつ病・統合失調症が、統計学的有意に自殺と遺伝的リスクを共有していた。“うつ病・統合失調症と、自殺との遺伝的リスク共有度”は、東アジア人集団に比して欧米人集団のほうがより強い傾向にあった。欧米人集団において、自殺未遂者と自殺者に区分した解析では、自殺未遂と自殺の間で、種々の精神疾患との

遺伝的リスク共有度がよく近似していた(Spearman's $\rho = 0.85$)。本成果の一部は英文原著として報告した(Otsuka et al., 2021)。

【考 察】

“うつ病・統合失調症と、自殺との遺伝的リスク共有度”が、東アジア人集団に比して欧米人集団のほうが強い傾向にあったという知見は、「東アジア人集団に比して欧米人集団のほうが、自殺者の生前精神疾患罹患率が高い」という疫学の報告(Phillips et al., 2002)とも一致しており、非常に興味深い。一方で、人種ごとの PRS 解析結果の比較は、連鎖不平衡構造の差や、データセット自体の異種性・スケールの差がバイアスとして影響しうるため、慎重に解釈を行うべきである。

自殺未遂と自殺の間で、種々の精神疾患との遺伝的リスク共有度がよく近似していたという結果は、「サンプル数が少ないため、自殺未遂と自殺の遺伝的差異を十分には同定できなかった」という limitation とセットで解釈されるべきものである。

申請者らは現在、国際自殺遺伝学コンソーシアムの拡張中であり(Mullins et al., 2021)、日本人自殺者の GWAS アレイでの genotyping も 1,300 例を超えるところまできている。引き続き、特に東アジア人集団の自殺関連 GWAS のサンプルサイズをスケールアップして、より精細な解析を行い、上記の知見を堅固にしていきたいと考えている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

これまで臨床現場や疫学研究で示唆されてきた自殺と種々の精神疾患との関連について、複数人種における遺伝統計学的なエビデンスを提示することができた。

【参考・引用文献】

Otsuka I, ..., [Hishimoto A \(correspondence\)](#). Genome-wide association studies identify polygenic effects for completed suicide in the Japanese population. *Neuropsychopharmacology* 2019 44(12):2119-2124.

Otsuka I, ..., [Hishimoto A \(equal correspondence\)](#), Mann JJ. Mapping the genetic architecture of suicide attempt and suicide death using polygenic risk scores for clinically-related psychiatric disorders and traits. *Psychol Med* 2021. epub ahead of print.

Phillips MR, et al. Suicide rates in China, 1995-99. *Lancet* 2002 359:835-840.

Mullins N, ..., [Hishimoto A \(17th\)](#), et al. Dissecting the shared genetic architecture of suicide attempt, psychiatric disorders and known risk factors. *Biol Psychiatry* 2021. epub ahead of print.