

わたしの研究 自殺のゲノム研究に邁進する日々

大塚 郁夫^{1, 2)}

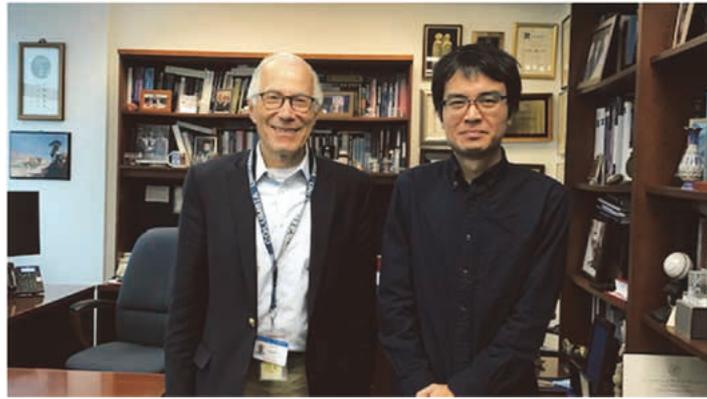
1) コロンビア大学精神科, 2) 神戸大学大学院医学研究科精神医学分野

本コーナーの寄稿依頼をいただき、まず直近の誌面をあたると、アイオワ大学でご自身のラボを運営されている篠崎先生が執筆されていて、またそれ以前のバックナンバーをたどってみても、優れた研究をいくつも遂行されている高名な先生方が各々の研究・留学歴を魅力的な筆致で綴っておられ、私なんか名を連ねてよいのかと恐縮しました。おそらく国内では珍しい自殺のゲノム研究を続けているところに多少の見どころがありお話をいただいたのかなと思ひ、本研究にかかわってこられた多くの方々の献身と功績とともに紹介できたらと、分不相応ではありますが、筆を執らせていただきます。

本誌 31 巻 3 号の拙稿でも総説させていただきましたが、私は菱本先生(当時神戸大准教授, 現・横浜市立大主任教授)のご指導のもと、神戸大精神科が保有する日本人自殺者 746 例(と理化学研究所提供の 14,049 例の日本人対照者)の DNA を用いた genome-wide association study (GWAS) を行い、「日本人集団において自殺という表現型が非常に強い遺伝要因を有する」ことを 2019 年秋に報告しました³⁾。ご存知のとおり、体躯・性格・認知・思考・各疾患 etc... ヒトのあらゆる表現型の遺伝成分を明らかにしようとする GWAS が 15 年以上にわたり隆盛をきわめており、今では世界各国の研究機関が共同でコンソーシアムを立ち上げたり、互いのデータを足し合わせたりして、対象表現型の N が“数十万”という規模の GWAS 論文すら量産される時代が到来しています。自殺は、日々の現実のニュースで、また各創作表現のテーマとしても頻繁に扱われ、世界各国の死因統計で常に上位の、紛れもなく人類共通の普遍的で深刻な表現型の一つです。しかしながら、世界的にも自殺者の検体入手はかねて至難のようで、2019 年時点で、最大 317 例の白人自殺者の GWAS しか正式出版物としては報告されておらず²⁾、他領域に比してスケールアップがきわめて遅れていました。そのような状況だったので、筆者らの“N = 746”というのは、現在の GWAS 界限では extremely

small でありながらも、自殺 GWAS としては他人種含めて当時過去最大でした。この世界最大規模の自殺者 DNA 検体の保有という難業は、行政解剖(死因がはっきりしない非犯罪性遺体の解剖)を目的とする監察医制度が神戸の地で現在に至るまで稀少に存続していること、20 年近く前に法医学教室・監察医務室と連携し自殺者 DNA 試料の研究を開始された白川治先生、研究継続・拡大に尽力されてきた菱本先生をはじめかかわられたその他多くの先生方、長年の協力体制をとってくださっている法医学教室・監察医の先生方、そして何よりご遺族の皆様のご理解・ご協力によって為されてきた道程であり、私は発表の時期にたまたまタイミングよく居合わせたにすぎません。

本研究では、わずか 746 例の自殺 GWAS ながら、統計学的有意を優に超える非常に強い「網羅的ゲノムデータから算出される遺伝要因(≡一塩基多型 [single nucleotide polymorphism : SNP] heritability や polygenic effect)」を認めました。当時は白人集団で自殺“未遂”者の GWAS を用いて有意な SNP heritability や polygenic effect を報告した論文は数報ありましたが、自殺者の GWAS で同様の報告はなかったため、日本人集団で初めて、というだけでなく、全人種通じて初めて、「自殺“完遂”の SNP heritability や polygenic effect」を示せたという意義があったかと思ひます。またこの仕事は、山口大学時代の友がたまたま Nature ~ を連発するゲノム研究者になっていて、透徹した眼差しで初学者(筆者)の解析と論文執筆を supervise してくれたことの産物ともいえます(リバイスの際にはわざわざ遠方から神戸まで駆けつけてくれ、ホテルのラウンジで夜遅くまでレターを共作してくれた... コロナ以前のよき思い出です)。ちなみに、これまでの双生児研究などからの知見では、「自殺未遂も自殺も heritability の強さに大差はない」というのがコンセンサスだったのですが、既報の白人自殺未遂 GWAS に比して、筆者らの日本人自殺 GWAS が 5



Mann 教授と筆者

～10倍高い SNP heritability の数値だったので、人種差の検討余地はあれど、「自殺未遂より自殺のほうが、遺伝要因が強いのではないか」という思いを強くしました。

筆者らの上記論文掲載の約1年後にあたる2020年10月に、746例を大幅に超える白人自殺者3,413例のGWASが *American Journal of Psychiatry* に掲載されました¹⁾。同論文の白人自殺の SNP heritability は、白人自殺未遂での既報値より5倍程度高く、「先行する日本人自殺GWASの SNP heritability に近い」と考察されており、polygenic effect の強さにおいても、筆者らの日本人自殺の結果とほぼ同等の数値が報告されていました。自分たちが提示したやや大胆な統計値が、他人種のデータにおいて同じ解析手法である程度再現されたことについて、科学的感慨がありました。

とはいえこうした遺伝統計学的な研究を真に意味のあるものにする、ご遺族や研究にかかわってくださった方々の思いに少しでも報いるためには、臨床貢献にまで届かせることが重要です。筆者らは今後、①サンプルサイズを拡大して日本人自殺者のGWASを再遂行し、現在の知見をより堅固にすること、②GWASデータをもとに算出したリスクスコアによる個人の自殺未遂・自殺リスク予測が、精神科臨床や自殺予防にどの程度寄与するかを評価すること、について、倫理面などハードルは山積みとは思いますが、邁進する所存です。

さて、私が今回の寄稿依頼をいただいたもう一つの背景として、自殺研究の大家であるコロンビア大

学 J. John Mann 教授のもとに留学しているというのがあるかと思えます。この留学はニューヨークを襲ったコロナ禍により当初のシナリオからさまざまな変節を余儀なくされていますが、紙幅も限られていますので、留学の成果がまとまった段階で、また機会がありましたらご紹介させていただけたら幸いです (Mann 教授との写真を申し訳程度に掲載させていただきます)。

最後に、偏ったエフォートで自殺研究を行う私を温かく見守ってくださっている曾良一郎先生および神戸大の先生方、そして自殺研究に携わる機会を作ってくださった恩師・菱本先生に心より感謝申し上げます。

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Docherty AR, Shabalin AA, DiBlasi E, et al (2020) Genome-Wide Association Study of Suicide Death and Polygenic Prediction of Clinical Antecedents. *Am J Psychiatry*, 177 : 917-927.
- 2) 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.
- 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.