

15・5. 疾病の多因子遺伝の機構検定と遺伝力推定

九州大学医学部

柳 瀬 敏 幸

目 的

先天異常および比較的晩期に発症する疾病で、一般集団で期待されるより高い頻度で家族集積 familial aggregation を示すものの大部分は、複数の座位の遺伝子と多様な環境条件との相互作用によると推定されるが、ある与えられた異常が多因子遺伝の機構にしたがうかどうかの予備的検定および遺伝力の推定には未解決の点が多く、ことに出生後一定の年令期になって把握されるものについてはなお解決すべき問題が多く残されている。本研究は生下時または出生後1年以内に把握されるものと、比較的遅く把握される疾病とについて分析法を開発し、実際に一部の資料に適用してみることを目的とする。

方 法

単因子遺伝の機構と対比した多因子遺伝の解析理論についての代表的な研究として Edwards (1960), Carter (1961), Falconer (1962), Smith (1971) などによるものがあるが、これらを参考にして発症(または診断)年令の分布曲線による補正を加えた解析モデルを開発し、実際にわが国で収集されつつあるデータ、すなわち特発性心筋症(九大第一内科の成人資料と東京女子医大心臓血圧研究所の乳幼児、小児資料との合同資料)、先天肥厚性幽門狭窄症(東京女子医大小児科資料)に適用し、positive control として解析のもっとも困難な対象である全身性エリテマトーデス(九大第一内科資料)をとりあげて、解析を試みる。

結果および考察

今年度は、第1次の段階として Goodman (1970), Becker (1964-1976), Stanbury *et al.* (1976) ほか5種類の成書から出下時または遅くとも出生後1年以内に発症する先天疾患で、多因子遺伝の機構にしたがう

と推定されるもの182種類の先天異常または疾病について集団中の incidence と prevalence に関する情報を収集し、これらの情報の信頼度を原著によって確認し、その結果、prevalence は除外して incidence で信頼度の高いものだけに限定した。

当然集団によって頻度は異なるが、無脳症のような集団間頻度の変動の大きいものは除外して変動巾の比較的小さい異常の頻度の最低値をとり、simulation model (Edwards 1960) によって第1度の近親における再現率を推定した(表1)。対象となった標本の質は、剖検をもふくめて、数種類になるが、集団中頻度は十二指腸閉鎖症の100,000あたり3.3から先天肥厚性幽門狭窄症300.0までみられ、頻度が高いほど再現率は高いが、頻度に対する再現の相対的危険度(Q/p)は低頻度のものほど大きい。これらのうち、わが国で実際に資料が収集されている先天性疾患、内反足症、先天肥厚性幽門狭窄症については、つぎの方法およびその他五つの多因子遺伝の適合検定基準(柳瀬1975)にしたがって解析する予定である。

以上のような生下時または生後1年以内に把握されるものは解析上、比較的問題が少ないが、それ以降に晩発する疾病、あるいは生下時にほぼ成立しているながら臨床的に遅く把握される anatomic abnormality については問題が残されている。これらについては顕性化の年令の累積分布曲線(図1)を求め、各年令階級における集団中頻度 p_i と近親における再現率 Q_i の最大と最小値を求め、表2によって検定するという方法を考案した。

現在、特発性心筋症については当研究協力者の教室で得られている家系資料は45家系で(Yamaguchi *et al.* 1977)、単発例をふくめてさらに追加されつつあり、これと東京女子医大心臓血圧研究所(研究協力者:高尾篤良)で得られつつある乳幼児から小児期までの本症例と合わせて発症年令累積曲線を作製し、上のモデルにしたがって解析する予定である。多因子遺伝の機構が濃厚に疑われ、発症年令の巾がさらに大きい一方の端部にぞくする疾病としてSLEと関節リウマチがあるが(Yanase *et al.* 1976)、これらは特発性心筋症および先天肥厚性幽門狭窄症の positive control として、研究協力者独自でデータを収集しつつある。

文 献

- 1) Yanase, T., Kajiyama, K., and Yamaguchi, M., : Family studies of systemic lupus erythematosus, a late-onset disease of lower incidence. In : Gene-Environment Interaction in Common Diseases (Ed. by Japan Medical Research Foundation) : 121-126 (1976).
- 2) Yamaguchi, M., Toshima, H., Yanase, T., Ikeda, H., Koga, Y., Yochioka, H., Ito, M., Fujino, T., and Yasuda, H. : A family study of idiopathic cardiomyopathy. proc. Jap. Acad. 53 : 209-214 (1977).
- 3) 柳瀬敏幸 : ポリジーン形質. 総合臨床. 24 : 17-30 (1975)

表 1. 集団中頻度から推定した先天疾患の第1度の
近親における再現率 (Edwards' simulation modelによる)

先 天 疾 患	100,000 あたり頻度(p)	再 現 率 $Q \approx \sqrt{p}$	Q/p	対 象 標 本
先 天 心 疾 患				
動 脈 管 開 存	74.7	2.7%	36.6	乳 幼 児
大動脈狭窄, 弁上	7.3	0.9	117.0	〃
大動脈狭窄, 弁下	6.5	0.8	124.0	〃
大動脈狭窄, 機能性閉塞性弁下	7.3	0.9	117.0	〃
大動脈峡部狭窄	45.0	2.1	47.1	〃
心内膜弾性線維症	16.7	1.3	77.4	〃
肺動脈狭窄	45.0	2.1	47.1	〃
肺動脈高血圧症, 原発性	20.0	1.4	70.7	剖 検
大胸筋欠症,	9.3	1.0	103.7	成人集団
食道閉鎖症	32.3	1.8	55.6	出 産
肥厚性幽門狭窄	300.0	5.5	18.3	出 生
十二指腸閉鎖症	3.3	0.6	174.1	出 産
無神経節性巨大結腸	20.0	1.4	70.7	成 人 *

* わが国における資料

先天疾患	10,000	再現率	Q/p	対象 標本
	あたり頻度(p)	$Q \approx \sqrt{p}$		
胆嚢無形成症	5.5	0.7%	134.8	出生
胆道閉鎖症	6.1	0.8	128.0	出生
鎖肛	24.0	1.5	64.5	乳児*
脾無形成症	60.0	2.4	40.8	剖検
馬蹄腎	160.0	4.0	25.0	剖検
一側嚢胞腎	100.0	3.2	31.6	小児, 剖検
筋性斜傾	30.0	1.7	57.7	一般
内反足	140.0	3.7	26.7	出生*
脊椎披裂	70.0	2.7	37.7	出生
内臓錯転症	14.3	1.2	83.6	一般
後鼻孔閉鎖症	16.1	1.3	78.8	出生
兔唇	11.7	1.1	92.5	一般
口蓋裂	35.2	1.9	53.3	〃
兔唇 + 口蓋裂	77.6	2.8	35.9	〃
甲状腺無形成	33.3	1.8	54.8	出生

* わが国における資料

表2. 年齢階級*i*におけるQの理論値
(シミュレーション・モデルにもとづく)

Relative	Autosomal dominant	Autosomal recessive	Multifactorial
Sibling	$2p^i$	$4p^i$	$\sqrt{p^i}$
Child	$2p^i$	$\sqrt{p^i}$	$\sqrt{p^i}$
Cousin	$8p^i$	$4\sqrt{p^i}$	$p^i \sqrt[5]{p}$

年齢階級*i*についてQを測定し、その最大と最小値について検討する。

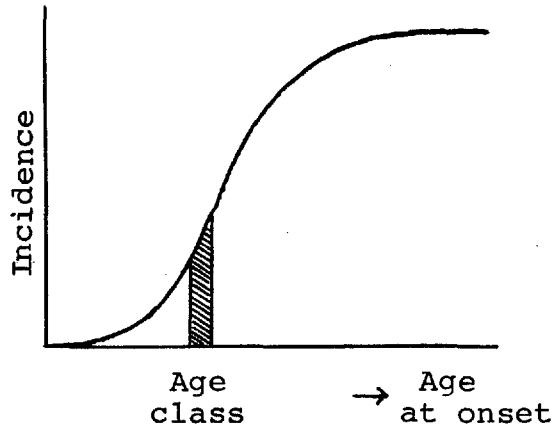


図1 発症（または診断）時の年齢
の累積曲線についてのモデル

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

目的

先天異常および比較的晩期に発症する疾病で、一般集団で期待されるより高い頻度で家族集積 familial aggregation を示すものの大部分は、複数の座位の遺伝子と多様な環境条件との相互作用によると推定されるが、ある与えられた異常が多因子遺伝の機構にしたがうかどうかの予備的検定および遺伝力の推定には未解決の点が多く、ことに出生後一定の年令期になって把握されるものについてはなお解決すべき問題が多く残されている。本研究は生下時または出生後 1 年以内に把握されるものと、比較的遅く把握される疾病とについて分析法を開発し、実際に一部の資料に適用してみることを目的とする。