

1) 筋萎縮性疾患の遺伝分析

古庄敏行*

研究協力者 納 光弘** 井形昭弘**

筋ジストロフィー症の遺伝については、すでに、いろいろの説が提案されている。しかし必ずしも解明されたとはいえず、多くの問題を残している。

著者らは、筋ジストロフィー症および類縁疾患（筋ジストロフィー症・L-Gタイプ、クーゲルベルグ・ペランダー病、Charcot-Marie-Tooth 症、脊髄小脳変性症、痙性脊髄麻痺、重症筋無力症）の6疾患について詳細な家系調査を行ない、遺伝様式の分析を試みたのでここに報告する。

資 料

1971年以来、鹿児島・宮崎・沖縄県でこれまでに把握した筋萎縮性疾患および類縁疾患のすべてについて家系調査を行った。

なお、本疾患は頻度が少ないため、今まで報告された家系調査を文献から収集した資料も併せて用いた。

資料の分析

§ 分析方法

資料の分析はつぎのような手順で行なった

(1) 単純遺伝様式の仮説への適合性の検定

本研究の資料収集は、ほぼ単独確認によるものと思われるので、まず同胞群を1)両親と

もに正常 2)片親のみ異常に分け、発端者をも含めた同胞の総数によって表1の如く集計する。

表 1

同胞群の 大きさ(S)	家系数 Ns	同胞総数 SNs	異常者の数
2			
3			
4			
⋮			
計	(N) =	(T) =	(R) =

ここで同胞群の数をN、同胞の総数をT、異常者の総数をRとして、分離比の推定値P*は

$$P^* = \frac{R-N}{T-N}$$

で、この分散は

$$V_{P^*} = \frac{(T-R)(R-N)}{(T-N)^3}$$

で求める。

この場合、両親とも正常の資料を用いると分離比の期待値0.25とP*との差を検定し、常染色体性劣性遺伝の仮説への適合を判定する。また、両親の一方が正常で、他方が異常の資料を用いると分離比の期待値0.5とP*との差を検定し、判定する。ただし、この場合劣性ホモ×劣性ヘテロの組合せ、および頻度の小さい優性遺伝子の場合、正常ホモ×優性ヘテ

* 鹿児島大学医学部衛生

** 鹿児島大学医学部第三内科

口の組合せ、いずれも分離比は0.5が期待される。したがって常染色体性劣性又は常染色体性優性と一方的に判定することができない場合もある。したがって、両親とも正常の場合（正×正）と一方が異常の場合（正×異）の同胞群数の比較、および近親婚の頻度も考慮して判定する。

(2)多因子遺伝分析（上記の単純遺伝仮説に適合しない場合のみ行う）

(a)多因子遺伝の仮説への適合性の検定

問題とする遺伝形質が単純遺伝仮説に適合せず、多因子遺伝と思われる場合、多因子遺伝への仮説への適合性の検定はいろいろあるが、ここでは下記の方法を用いる。

多因子形質の一般集団中の頻度をPとすれば同胞再現率Qとの関係は次の式で与えられる。

$$Q = \sqrt{P}$$

したがってQと \sqrt{P} を比較することによって検定することが可能である。

同胞再現率(Q)：患者の同胞が調査されている場合、両親の組合せ別に、その子供の第1番目の異常者の以降に出生する子供に再び同一異常者が現われる頻度をいう。

(b)遺伝力の推定

多因子遺伝への仮説に適合した形質について遺伝力を推定する。

遺伝力：Lush (1948) は、集団の全体の変異に対する遺伝的変異あるいは相加的遺伝的変異の割合をもって、表現型から遺伝子型を見分けうる度合を示す尺度として、これを遺伝力とよんだ。

いま、一般集団における頻度(%)に対する正規偏差を x_g 、近縁者集団における頻度(%)に対する正規偏差を x_r 、発病群の平均偏差をaとすれば、発端者(A)に対する近縁者(R)のかかり易さ (liability) についての回帰は

$$b = \frac{x_g - x_r}{a}$$

で表わされ、共分散は rV_A 、rはAとRの遺伝的關係で親子、同胞では1/2、祖分と孫では1/4で、 V_A は相加的遺伝分散、 V_D は優性分散、 V_E は環境分散、発端者の分散は表現型全分散であるから

$$V_A + V_D + V_E$$

であり、上記のbは

$$b = \frac{rV_A}{V_A + V_D + V_E} = rh^2$$

を意味し、遺伝力(h^2)は

$$h^2 = b/r$$

として求める。

§ 分析結果

(1)単純遺伝仮説への適合性

分析結果は表2に示す如く、子の疾患率は、両親の組合せから、ほぼ正×正<正×異の關係がみられ遺伝性を示唆している。

また、正×正の組合せの近親婚(いとこ結婚)は一般集団のそれに比べ、著しく高く、また本症が、両親の組合せから正×異より正×正からの出現が著しく多いことから劣性遺伝を思わしめるが、正×正からの出現期待値0.25に比べいずれも小さく、常染色体性劣性遺伝の仮説に適合しない。

(2)多因子遺伝仮説への適合性

分析結果は表3に示す如く、 $Q = \sqrt{Pg}$ の仮説に適合しない。したがって、筋ジストロフィー症をしきい形質として多因子遺伝仮説で説明することは困難である。

ま と め

筋ジストロフィー症およびその類縁疾患6種類について遺伝分析を試みた。

1)両親の組合せ別本症の出現頻度は、

正×正<正×異の關係から、本症の出現に遺伝子型の寄与も考えられる。

表 2

疾 患 名	両 親 の 組 合 せ	分 離 比	い と こ 結 婚 率
筋ジストロフィー症 L-G タイプ	正×正	$\frac{11}{123} = 0.0894 \pm 0.0257$	28.57%
	正×異	$\frac{0}{6} = 0$	—
クーゲルベルグ ペランダー病	正×正	$\frac{11}{89} = 0.1236 \pm 0.0349$	25.00%
	正×異	$\frac{0}{4} = 0$	—
Charcot-Marie- Tooth 症	正×正	$\frac{8}{67} = 0.1194 \pm 0.0396$	5.56%
	正×異	$\frac{1}{3} = 0.3333 \pm 0.2722$	—
脊髄小脳変性症	正×正	$\frac{7}{87} = 0.0805 \pm 0.0292$	12.00%
	正×異	$\frac{4}{31} = 0.1290 \pm 0.0602$	—
痙性脊髄麻痺	正×正	$\frac{24}{200} = 0.1200 \pm 0.0230$	12.28%
	正×異	$\frac{6}{33} = 0.1818 \pm 0.0671$	—
重症筋無力症	正×正	$\frac{5}{86} = 0.0581 \pm 0.0252$	4.17%

表 3

疾 患 名	両 親 の 組 合 せ	同 胞 再 現 率 Q	一般集団中の頻度 (P g)	$\sqrt{P g}$
筋ジストロフィー症 L-G タイプ	正×正	0.1930	0.0000259	0.0051
	正×異	—		
クーゲルベルグ ペランダー病	正×正	0.2444	0.0000235	0.0049
	正×異	—		
Charcot-Marie- Tooth 症	正×正	0.1702	0.0000188	0.0043
	正×異	0.3333		
脊髄小脳変性症	正×正	0.1296	0.0000353	0.0059
	正×異	0.2000		
痙性脊髄麻痺	正×正	0.1791	0.0000441	0.0066
	正×異	0.2609		
重症筋無力症	正×正	0.1613	0.0000294	0.0054

- 2)本症の出現を両親の組合せからみると、正×異に比べ正×正の場合が著しく多く、またこの組合せのいとこ結婚率は一般集団のそれに比べ著しく高いことから、劣性遺伝を思わせるが、分離比の検定から単純遺伝仮説に適合しなかった。
- 3)多因子遺伝仮説についても分析を試みたが適合しなかった。

以上の如く本症が遺伝性であることは認められるが、その遺伝機構については解明することはできなかった。この点今後の問題である

が、特に家系調査資料が機会的に抽出されているか、また一般集団の頻度は母集団を代表した推定値であるか、これは分析に当り基本的な推定値であるだけに、精度の高い資料が必要である。

また、ここで同一疾患としてとりあつかっているものの中に、遺伝的異質性も含まれている可能性もないではない。

これらの点を考慮して遺伝分析を行なうには、より多くの家系調査が必要であるので、今後さらに調査例数を増して詳細な分析を試みる予定である。

↓
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
↓

筋ジストロフィー症の遺伝については、すでに、いろいろの説が提案されている。しかし必ずしも解明されたとはいえず、多くの問題を残している。

著者らは、筋ジストロフィー症および類縁疾患(筋ジストロフィー症・L-G タイプ、クーゲルベルグ・ベランダール病、Charcot-Marie-Tooth 症、脊髄小脳変性症、痙性脊髄麻痺・重症筋無力症)の 6 疾患について詳細な家系調査を行ない、遺伝様式の分析を試みたのでここに報告する。