

## 経験的遺伝予后に関する研究

鹿児島大学医学部

古庄敏行

### 研究目的

複雑な遺伝的要因が関与する心身障害の発生を予防するためには、おのおの疾患の成因についての研究を行なう必要があることはいうまでもない。しかし、このような病因の解明と平行して、家系中に出現する罹患者の比率についての可及的信頼のできるデータが整備されれば、家族単位で疾患の予防について意志決定を行なう時の極めて重要な根拠とすることができる。

このような、いわゆる経験的遺伝予后についてのデータは、諸外国においてはかなり整備が進んでいる。しかし我が国では、その資料は存在しても、単なる家系報告または記録として存在するだけで、これを蒐集し、評価し、一定の規準に従って整理分析し、実用に供する形態を備えるに至ったものは、きわめて一部の疾患に限られている。

この研究の目的は、遺伝学の素養のある各科の専門家の協力を得て、上記のような資料の蒐集、評価と整理を行ない、これを電算機を用いて分析し、実用に供しうるものとすることである。電算機による分析は同時に、単一遺伝子またはポリジーンを仮定する遺伝モデルへの適合を多量のデータについて検定することを可能とし、同一データを成因の分析にも用いるという利点があるので、この分析も同時に進めつつある。

### 研究方法および成果

下記の遺伝的疾患・奇形 56 種類について、本研究グループ 18 名が、主として家系調査によって資料の蒐集を行ってきた。疾患名は下記の通りである。

(1) アトピー性皮膚炎、(2) レックリングハウゼン病、(3) 尋常性乾癬、(4) 小耳症、(5) 埋没耳、(6) 唇裂、(7) 口蓋裂、(8) 唇顎口蓋裂、(9) 口蓋扁桃肥大、(10) 難聴、(11) 聾、(12) 先天白内障、

( 1 3 ) 虹彩欠損症, ( 1 4 ) 単性慢性緑内障, ( 1 5 ) 炎性緑内障, ( 1 6 ) 牛眼, ( 1 7 ) レーベル氏病, ( 1 8 ) 網膜芽細胞腫, ( 1 9 ) 網膜色素変性症, ( 2 0 ) 強度近視, ( 2 1 ) 強度遠視, ( 2 2 ) 乱視, ( 2 3 ) 全色盲, ( 2 4 ) 合指症, ( 2 5 ) 多指症, ( 2 6 ) 内反足, ( 2 7 ) 先天性股関節脱臼, ( 2 8 ) 先天性肥厚性幽門狭窄症, ( 2 9 ) 先天型進行性筋ジストロフィー症, ( 3 0 ) Rubinstein-Taybi 症候群, ( 3 1 ) Hallermann Streif 症候群, ( 3 2 ) Goldenhar 症候群, ( 3 3 ) Silver 症候群, ( 3 4 ) Prader-Willi 症候群, ( 3 5 ) 小眼球症, ( 3 6 ) 無眼球症, ( 3 7 ) 小頭症, ( 3 8 ) 精神薄弱 ( 一次性 ), ( 3 9 ) 運動ニューロン疾患, ( 4 0 ) パキンソン病, ( 4 1 ) フリードライヒ病, ( 4 2 ) マリー病, ( 4 3 ) 晩発性小脳皮質変性症, ( 4 4 ) オリーブ橋小脳萎縮症, ( 4 5 ) 特発性心筋症 ( 肥大型 ), ( 4 6 ) Myotonic Dystrophy, ( 4 7 ) 全身性エリテマトーデス ( SLE ), ( 4 8 ) Alport 症候群, ( 4 9 ) Chacot-Marie-Tooth Disease, ( 5 0 ) 高血圧, ( 5 1 ) 糖尿病, ( 5 2 ) 心室中隔欠損, ( 5 3 ) 心房中隔欠損, ( 5 4 ) フアロー四徴症, ( 5 5 ) 動脈管開存, ( 5 6 ) 肺動脈狭窄。

蒐集した資料は電子計算機を用いて分析するため、まず、下記のような方法でデーター・シートに記入し、ついでパンチカード穿孔を行なう。

(コード表)

- (1) 資料の集め方 ( アンケート : 0, 文献 : 1, 自己資料 : 2 )
- (2) 疾患・異常の番号 ( すでに記した疾患にそれぞれ番号をつける )
- (3) 家系番号 ( 同一疾患ごとに家系単位の番号を通してつける )
- (4) 調査年月
- (5) 近交係数 : F (  $F \times 128$  )
- (6) 父疾患・異常の有無 ( 正常 : 0, 該当疾患有 ( 検査済 ) : 1, 該当疾患有 ( 未検査 ) : 2, 該当疾患と他の疾患との合併 : 4, 他の疾患のみ有 : 8, 不明 : 9 )
- (7) 父生年月, (8) 父死亡年月, (9) 父発病年月
- (10) 母疾患・異常の有無 ( 父の場合と同じ )

- (1) 母生年月, (2) 母死亡年月, (3) 母発病年月  
 (4) 流産の回数, (5) 子の出生順位, (6) 性(男:0, 女:1)  
 (7) 子の疾患・異常の有無(父の場合と同じ, ただし, 発端者:3とする)  
 (8) 子生年月, (9) 子死亡年月, (10) 発病年月

※子供1人毎に(15)~(20)を作成

- (21) 両親と子供以外に該当疾患を有する者についても記入する。

56種の疾患のうち, 下記の37疾患については, データシートに記入する作業に移った。

高血圧, 糖尿病, 特発性心筋症(肥大型), SLE, 精神薄弱(一次性), 小頭症, 先天性白内障, 牛眼, レーベル氏病, 網膜色素変性症, 全色盲, 虹彩欠損症, 若年性緑内障, 先天性肥厚性幽門狭窄症, 先天型進行性筋ジストロフィー症, 口蓋扁桃肥大, 内反足, 先天性股関節脱臼, アトピー性皮膚炎, レックリングハウゼン病, 尋常性乾癬, Rubinstein-Taybi症候群, Prader-Willi 症候群, Marie 型失調症, Parkinson 病, 唇裂, 口蓋裂, 唇顎口蓋裂, 心室中隔欠損, 心房中隔欠損, ファロー四徴症, 動脈管開存, 肺動脈狭窄, Myotonic Dystrophy, 埋没耳, 小耳症, 乱視。

以上のうち, データー・シートに記入が完了し, すでにパンチカード穿孔が終えたものは下記の通りである。( )内の数字は家系数, そのあとに担当者氏名を記している。

唇顎口蓋裂(191, 佐々木元賢, 荻野洋一)

口蓋裂(73, 佐々木元賢, 荻野洋一)

口唇裂(48, 佐々木元賢, 荻野洋一)

小耳症(40, 荻野洋一), 特発性心筋症(肥大型)(35, 山口雅也),

口蓋扁桃肥大(118, 古賀慶次郎), アトピー性皮膚炎(100, 西田尚史), レックリングハウゼン病(100, 西田尚史), 尋常性乾癬(50,

西田尚史), 内反足(106, 古屋光太郎), 小頭症(17, 有馬正高)

精神薄弱(一次性)(55, 有馬正高), 先天型進行性筋ジストロフィー症

(152, 福山幸夫), 先天性肥厚性幽門狭窄症(764, 福山幸夫)

以上、14疾患については目下電子計算機を用いて分析するための基礎的な表を作成しつつある。

分析法については、すでに昨年報告したが、下記の方法で行う。

まず、該当疾患発現に、1)出生時の親年齢、2)出生順位、3)性、4)近親婚の有無などの影響について検討する。

これらの結果をふまえて、つぎのような手順で遺伝分析を行う。

(i) 本研究グループが対象とした56疾患について、まず単純遺伝の仮説の下に分析する。本研究グループでの資料収集は、ほぼ単独確認によるものと思われるが、中には複合確認による資料もあるので、疾患ごとに確認の種類によって分析する。

単独確認の場合はまず、同胞群を1)両親ともに正常、2)片親のみ異常、3)両親ともに異常の3群に分け、発端者をも含めた同胞の総数によって、次表の如く集計する。

同胞群の 大きさ(S)	家 系 数 Ns	同胞総数 S Ns	異常者の数
2			
3			
.			
.			
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、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、両親ともに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、単純劣性の仮説に適合するかどうかを検定する。この場合、近親婚調査も充分考慮する。

複合確認の場合はまず、異常者の中で発端者になる確率を  $k$  とすれば、分離比  $p$  はつぎの式

$$\frac{R}{p} = \sum_s \left[ \frac{1 - (1 - kp)^{s-1} (1 - k)}{1 - (1 - kp)^s} \right] SN_s$$

を満足する。ここで  $N_s$  は同胞数 ( $S$ ) の家系数である。これの情報量 (分散の逆数) は

$$\frac{1}{V_p} = \frac{\sum_s SN_s}{pq} + \frac{k(q - p + kp^2)}{pq} \sum_{s=2} \frac{(1 - kp)^{s-2} SN_s}{1 - (1 - kp)^s} - k^2 \sum_{s=2} \frac{(1 - kp)^{s-2} S^2 N_s}{[1 - (1 - kp)^s]^2}$$

で与えられる。ここで  $k = 1$  とすれば完全確認、 $k$  が著しく小さければ単独確認の式と合致する。

上記単純遺伝の仮説に適合しない疾患は、さらにつぎの分析に移る。

(2) 多因子遺伝の分析。しきい形質の場合、該当疾患の集団中の頻度が必要である。

一般集団中の頻度と、同胞再現率の一般集団頻度の比から Newcombe の方法によって、多因子遺伝の仮説を検定する。もし、この仮説に合致するものは、Falconer の方法によって、一般集団の罹病率と発端者の近親の罹病率から遺伝率を推定する。

(3) 以上(1)および(2)の仮説に適合しない、いわゆる、遺伝様式が不明であるか、または非常に不規則の場合は、疾患者の近親に現われた疾患者の実際の頻度から遺伝予後の推定値を類推する。これには Newton Freire-Maia の論

文に記載されている7つの方法を用いる。

電子計算機のプログラムも近いうちに完成するが、一部はすでに用いられる段階にまで開発された。

### 考 察

本研究は3年間で完了する予定である。完了すれば、きわめて重要な資料となる。ただし、新しい資料は次々に集積されるから、さらに継続してこの種資料を追加整備する態勢が望まれる。

### 要 約

(1) 経験的遺伝予後の資料を整備し、同時に遺伝モデルへの適合を検定するため56疾患と、それについてのデータの蒐集、評価、整理を行なう担当者を、各科専門家の中から選んで委嘱した。

(2) その中、37疾患についてはデータ蒐集、評価を終了して、データシートに記入する作業に移った。

(3) さらにその中の14疾患については、データシート記入、パンチカード穿孔を終了した。

(4) 電算機を用いて分析するためのプログラムは、近く完成の予定である。

(5) 本研究は3年で完了するが、それ以後も新しいデータを追加利用できる態勢が望まれる。

↓ **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

研究目的

複雑な遺伝的要因が関与する心身障害の発生を予防するためには、おのこの疾患の成因についての研究を行なう必要があることはいうまでもない。しかし、このような病因の解明と平行して、家系中に出現する罹患者の比率についての可及的信頼のできるデータが整備されれば、家族単位で疾患の予防について意志決定を行なう時の極めて重要な根拠とすることができる。