

細分課題 11

双生児法による心身障害の成因に関する研究

東京大学医学部

井上吐、英三

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方策を樹てるためには、その成因に関する知見の集積が基礎となることは当然である。この種の心身障害の成因は、2個以上の遺伝子座における正常対立遺伝子の一定の組合せ（すなわち遺伝子型）と環境要因の双方であると考えられている。

双生児研究法は、複雑な遺伝的要因が関与するこの種の疾患の成因について研究する有力な方法である。その理由、およびこの種の研究を行なう際の前提については、昨年度の報告書にすでにのべた。

本年度は、以下の四つの課題についての研究を行なった。

A. ふたごにおける感染症の一致率

研究方法

明確で特異的な環境要因である種々の感染症に対して個人が反応する時の遺伝的変異を分析するため、ふたごにおける感染症の一致率に関する研究報告を集めた。その中から症例報告を除き、系統的研究の結果を、1卵性のふたご（MZ）と2卵性のふたご（DZ）に分けて集計した。この際、1疾患（又は類型）について2以上の研究報告がある時は、その中位数を採用した。得られた一致率からC. Smith(1970)の閾値モデルを用いて、遺伝率を推定した。

研究成果

MZおよびDZにおける一致率は表1の通りである。

髄膜炎菌の感染（資料はアメリカの退役軍人）を除くと、一致率はすべて

DZ < MZ < 1 であるから、遺伝的要因の存在が示唆されると同時に、少数の疾患を除けば MZ << 1 であつて DZ と MZ の間に著るしい差がないから、個体間の遺伝的変異は、感染症の罹患に関して重要な意義はないというのが、この段階での結論である。

しかし、C. Smith のモデルを用いた遺伝率の推定を行なうと、以下のようこの結論は変更を要することになる。このモデルの詳細は省略するが、いくつかの仮定のもとでは、遺伝および環境によって決定される疾病への罹病性 (liability) は近似的に正規分布すると見做され、罹患者を含む集団とその近親者より成る集団との間に罹病性に関する一定の相関関係が成立することを利用するものである。すなわち、罹患者を含む集団 (すなわち一般集団) における当該疾患の罹病率を q_p , 罹患者の一定の近親 (例えばふたごの相手) における同じ罹病率を q_r , 発端者とその近親の間の罹病性の相関係数を ρ とすれば、

$$\tan \left\{ \frac{\pi}{4} (1-\rho) (1+\rho^5) \right\} = \log q_r / \log q_p \dots (1)$$

の関係が成立する。本研究の資料では q_p は不明であるから、(1)式をそのまま利用することはできない。そこで、MZ および DZ のそれぞれで (1)式が成立することを利用し、かつ一定の仮定のもとでは、MZ の間の相関係数を ρ_{M2} , DZ の間のそれを ρ_{D2} とすると

$$\rho_{M2} = 2 \times \rho_{D2}$$

が成立することを利用して、(1)式の左辺および右辺でそれぞれの比をとり q_p を消去する。すなわち

$$\begin{aligned} & \tan \left[\frac{\pi}{4} \left\{ 1-\rho \right\} \left\{ 1+\rho^5 \right\} \right] / \tan \left[\frac{\pi}{4} \left\{ 1-\frac{\rho}{2} \right\} \left\{ 1+\left(\frac{\rho}{2}\right)^5 \right\} \right] \\ & = E(\log q_{M2} / \log q_{D2}) \end{aligned}$$

(但し、 q_{M2} , q_{D2} はそれぞれ MZ および DZ の相手における罹病率すなわち一致率)

の左辺をあらかじめ種々の ρ ($0 < \rho \leq 1$) に関して計算しておき、得られた期待値と観測値を比較する。 ρ_{M2} はそのまま遺伝率とみなしうる。結果は髄膜炎

菌の感染を除いて図1の通りで、癩、麻痺型のポリオ、結核、百日咳、流行性耳下腺炎はこの順に遺伝率が高く、ほぼ0.85~0.80の間に分布する。麻疹感染の遺伝率はほぼ0.7で、その他の感染症は遺伝率0.5以下であって低い値である。ただし、ある家族ではその成員の間に共通の環境が存在し、家族の間では環境が異なる場合には、この遺伝率の推定値は高すぎることになる。これは、家族の間で感染菌の株が異なるような場合に生ずるであろう。

考 察

この分析の結果、なおいくつかの問題点が残されている。しかし、感染症という外因性疾患に関しても、これに対する個体の反応には遺伝的要因が多少とも関与している場合が大部分であることが示唆された。この結果は、感染症罹患に関しても、家族成員の間で類似性がみられるという経験的事実を説明するものであり、またその予防方策に関しては、家族歴が一つの根拠となることを示すものである。

本研究は、井上が担当した。

B. ふたごコホートの追跡調査

研 究 方 法

記録された一定のふたごコホートが疫学的追跡調査に有用であるか否かを検討する目的で、東京大学医学部脳研究所のふたご記録の中1951年の調査による記録(WHO登録のTwin Survey in Kanto Area)から千葉県と茨城県を選び、984組のふたごについてのアンケートを発送した。発送先は、1951年の調査時に回答のあった小、中、高校である。

研 究 成 果

613組(62%)について回答がえられ、その中282組(全体の29%)については現住所が明らかにされた。

25年という長期間が経過したにもかかわらず、約30%の人たちの現住所が明らかにされたのは、予想外の成績である。これらの人たちについて、主として循環器疾患と呼吸器疾患についての健康調査票を発送する予定である。ただし、上述の記録に含まれているふたごの中、卵性診断を受けて卵性が確定しているのは一部であるから、卵性診断の簡便法を開発する必要があり、これについての準備を行なっている。

本研究は、東京大学医学部、浅香昭雄が担当した。

C. 出生時のふたごの把握

研究の方法

偏りが最小で前向き調査ができるふたご記録を整備するためのパイロットスタディーを行なった。詳細は昨年度の本報告に記載したが、本年度は神奈川県と沖縄県の他、新たに鹿児島市と熊本市を追加した。整備の対象となる既存の記録には種々のものがあるが、その中心は、行政管理庁の許可を得て転記された出生票および死産票である。

研究 成 果

記録は常に進行しており、これを用いた心身障害成因に関する研究の結果は、将来においてのみ得られるものである。その他の研究活動としては、下記のようなものがある。

(1) 神奈川県においては、ふたご研究の重要性について啓発をするため研究会を設立する準備が進んでいる。また地域における総合的な母子健康管理システムの中で、ふたごの健康に関するレコード・リンケージを計画中である。

(2) 鹿児島市と熊本市における昭和50年1月1日—12月31日までの出生は、ふたご95組(全出生に対する比は1:17.5)、三つ児6組(同じく1:2766)で、三つ児出生が多い。また性の組合せから推定したMZ:DZの比は、ほぼ3:1、これより計算したMZの出生率は0.42%であって、日本における従来の調査結果とほぼ同一の数値である。

(3) 沖縄県で上と同じ期間に出産したふたごは一部未集計であるが260組(中2組死産)で、性の組合せから推定したMZ:DZの比はほぼ1:1で、DZが著るしく多い。

ふたごの出生・死産の記録は、従来は人口動態の資料として用いられるだけであった。これを、心身障害をふくむ疾病予防に役立てることが可能となれば、本研究の目的は達成されることになる。

本研究は、須川豊、松井一郎(以上神奈川県立こども医療センター)、平山清武、竹中静広、砂川勝美(以上琉球大学保健学部)、原実(沖縄県中央保健所)、宮城英雄(同那覇保健所)、平田久夫(同コザ保健所)、苗村利康(同石川保健所)、小渡有明(同名護保健所)、下地恵俊(同宮古保健所)、青山俊雄(同八重山保健所)、知念正雄(沖縄県立中部病院)、古庄敏行(鹿児島大学医学部)が担当した。

2. 2. 2. DZふたごの健康資料の整備

研 究 目 的

ふたごについて前向き調査を行なうための記録には、可能な限り健康に関する各種の記録・資料がふくまれていることが望ましい。この際、いかなる記録・資料がふくまなければならないかという問題は、実際にはきわめて重要な問題である。そこで、東京大学教育学部附属中学1年に入学予定のふたご(WHO登録のTokyo 12-year-old twin registration) 24組について、従来の経験から、将来有用であろうと考えられる資料を整備した。

家族歴、既往歴、生活歴等の通常の医学記録のほか、行動特徴の記録を整備した。卵性診断は各種血液型、血漿蛋白型、血球酵素型、身体特徴の検査によって行なった。他に内科的神経学的診察、身体計測、頭部写真等のデータを整備した。なお、血液・唾液・尿を冷凍保存し、健康時における対照とするため

研 究 成 果

家族歴、既往歴、生活歴等の通常の医学記録のほか、行動特徴の記録を整備した。卵性診断は各種血液型、血漿蛋白型、血球酵素型、身体特徴の検査によって行なった。他に内科的神経学的診察、身体計測、頭部写真等のデータを整備した。なお、血液・唾液・尿を冷凍保存し、健康時における対照とするため

の準備を行なった。この記録は、将来心身障害の成因の研究と予防に役立つ重要な資料となることは疑いない。

考 察

過去において、不幸にして、この記録が役立った先例（前年度報告参照）があり、現在整備中の記録が将来心身障害の成因の研究と予防にとって、他の方法では得られない重要な資料となることは疑いない。

本研究は井上が多くの研究者の協力を得て行なった。

要 約

(1) 感染症に対する反応性には、多少とも遺伝的要因が関与する場合が大部分である。

(2) 一定のふたごコホートは、将来の疫学的調査として有用と考えられる結果を得た。

(3) 出生時からの前向き調査のための記録整備のパイロットスタディーを継続・発展させた。

(4) 健康時の対照とするための資料をふたごについて整備した。

発 表 論 文 冊

井上英二。(1975)。(人類遺伝学と先天異常の予防。第19回日本医学会総会誌。

井上英二。(1975)。(精神分裂病とそううつ病。薬の知識26(9)。

Park, K. S., Inouye, E. (1976). Amylase activity of plasma and urine in general population and in twins. Jap. J. Human Genet. 20(4). (抄録)

南光進一郎, 井上英二。(1975)。(一卵性双生児の一方にみられた神経症性うつ病。精神医学17(8)。

松井一郎, 黒木良和, 山本佳史。(1975)。(ふたごの生物学と臨床的意義。周産期医学, 5(10)。

表1 ふたごにおける各種感染症の一致率(%)

		MZ	DZ
I 急性感染症			
麻	疹	97	94
百	日 咳	97	92
水	痘	93	89
流行性	耳下腺炎	88	72
エ	キリと赤痢	65	50
猫	紅熱	51	47
ジ	フテリア	50	37
中	耳炎	40	29
麻痺型	のポリオ	36	6
肺	炎	32	18
流行性	肝炎	4	2
髄膜炎	菌の感染	0	0
(急性感染による死亡)		1.5	12)
II 慢性感染症			
結	核	54	18
	癩	60	20

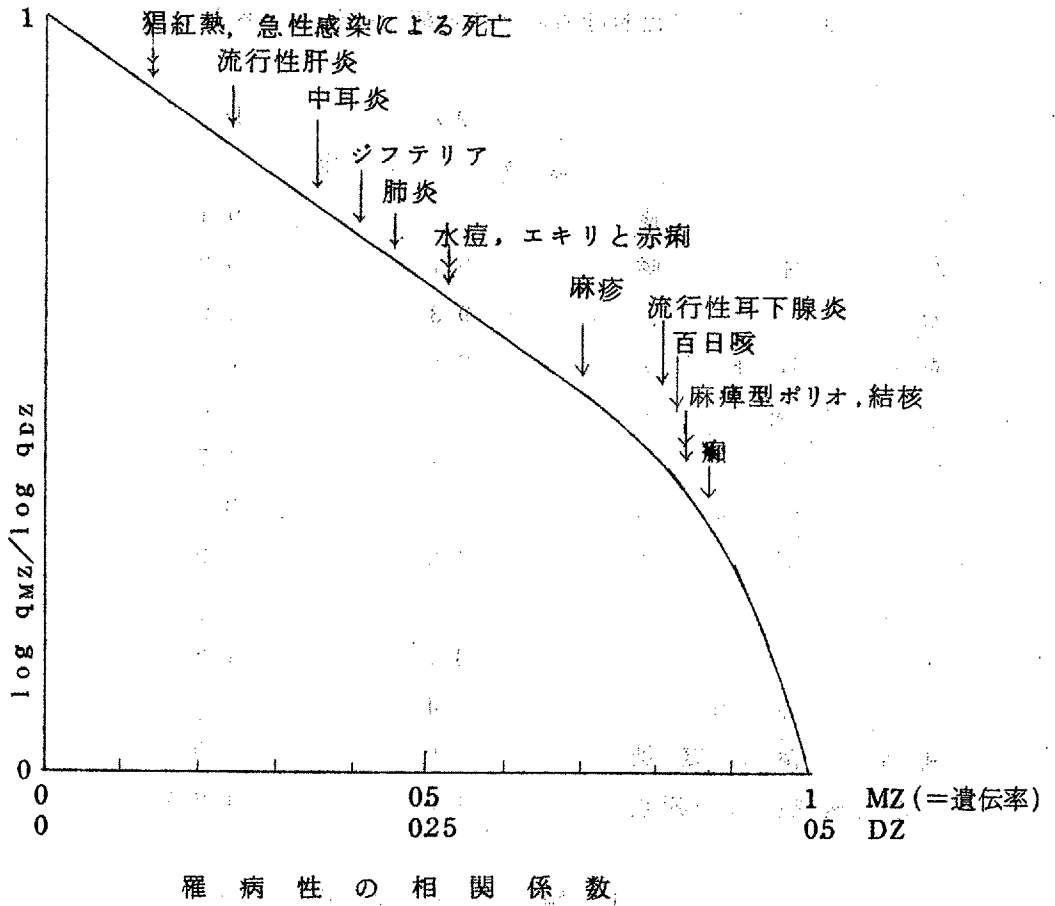


図1 各種感染症の罹病性の遺伝率の期待値(曲線)と観測値(矢印)

↓ **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方策を樹てるためには、その成因に関する知見の集積が基礎となることは当然である。この種の心身障害の成因は、2 個以上の遺伝子座における正常対立遺伝子の一定の組合せ(すなわち遺伝子型)と環境要因の双方であると考えられている。