

日本人集団における有害遺伝子の頻度，とくに自然淘汰，突然変異率，ならびに近親婚の影響に関する研究

東京医科歯科大学

田 中 克 己

研 究 目 的

本研究は心身障害の原因となる有害遺伝子が日本人集団内にどの頻度で存在するかを明らかにするとともに，この頻度に影響する自然淘汰の強さがどのように変わりつつあるか，正常遺伝子から有害遺伝子への突然変異はどの頻度で起こっているか，また遺伝性異常の中でも特に重要な常染色体性劣性遺伝病の発生に影響の大きい近親婚について，その頻度と時代的变化を調べ，また遺伝性異常の集団内における分布についてモニタリングを試みる。これによって心身障害の頻度とその内訳について現況と将来の見とおしを知り，その予防に関する方針樹立に必要な基礎資料とする。

本研究は代表者と6名の協力者（柳瀬敏幸・中島章・藤木典生・安田徳一・近藤喜代太郎・今泉洋子）によって行われた。

研究方法および研究成果

全国各地区および愛知県心身障害者コロニー，九大歯学部などで独自の調査を行ったほか，視覚障害者・身体障害者の調査，全国死産票・死亡票の検索，文献資料の分析などによって次の結果を得た。

(1) 遺伝性疾患・異常の種類と頻度

前年度に田中は日本人集団に関する文献や未発表資料を分析して，単純遺伝性疾患を支配する遺伝子の頻度推定を試みたが，利用できた資料は極めて乏しく，常染色体性優性遺伝病7座位，同劣性遺伝病33座位，伴性劣性遺伝病5

座位の推定値を得たのみであった。また海外では McKusick の遺伝形質カタログが有名であるが、誤や遺漏を散見するし、遺伝子頻度・突然変異率など、必要な数値はほとんど記載されていない。

そこで本年度から柳瀬は多数の教室員の協力のもとに、1947年以降の内外の文献を調べ、単純遺伝と多因子遺伝とを問わず、すべての遺伝性疾患・異常について詳細なリストを作るための作業を開始した。これに登載する項目は36項目であるが、主要なものは次のとおりである：

病気の発見者	発見された年	頻度
症状・経過・診断・発病年齢	死亡年齢	重症の程度
男女比	遺伝様式	遺伝子頻度
高頻度集団	異質性	保因者の頻度
保因者識別法	浸透度	患者の妊性
相対増殖率	突然変異率	遺伝予後
モデル動物		

遺伝病の種類は3000種類を超えるものと予想されるが、昭和50年末までに約600種類が一応記載できた。その中間的集計の結果は次のように要約できる。

(a) 罹患者の生存度（逆からいうと異常遺伝子に対する淘汰の強さ）に基づいて疾患の重症度をI度（罹患者の半数以上が20才以上まで生存するもの）からVII度（半数以上が胎児期に死亡するもの）までに分類し遺伝様式を調べた結果、常染色体性劣性遺伝病に最も重症のものが多いことを確認した。

(b) 発病年齢がほぼ正確に推定できた疾患のうち約半数は出生時または生後1年以内に発現する。

(c) 赤緑色覚異常や長掌筋欠損症などのように、比較的頻度が高くて、生存度の低下が見られないものを除き、生後1年以内に発現する疾患について罹患者の頻度を推定したところ、1疾患当り出生100万につき32~2200人の範囲で、合計は約5万人に達した。20才以後に発病するものは全疾患の6.8%で意外に多く、集団内頻度は12疾患のみの合計で人口100万当り約6000人と推定された。

(d) これらの値は全遺伝性疾患の2%に満たない数の疾病について推定したものであるが、これのみでも毎年9万人の遺伝病または染色体異常が全国で出生していることになり、従ってこれら患者の現存数は少なくとも数十万に達するわけである。

この作業は今後も続行され、すべての遺伝性疾患について検討される予定である。

(2) 生存力を低下させる劣性遺伝子の頻度

遺伝性の疾病・異常の形で発現する有害遺伝子のほかに、ホモ接合になったとき生存力を著しく低下させるような劣性遺伝子が人類集団内に多数、ヘテロ接合の形で隠れているものと考えられる。このような遺伝子を完全致死遺伝子に換算した数値を致死相当量と名づける。例えばホモ接合体を早期に全員死亡させる遺伝子の致死相当量は1で、ホモ接合体の20%を死亡させる遺伝子の致死相当量は0.2である。集団内に保有されている有害遺伝子の致死相当量を推定するには、他人同士の結婚から生まれた子供の早期死亡率と近親婚から生まれた子のそれとを比較するのであって、前年度に田中は6市8集団の調査成績を使い、1人平均1-1.4個と推定した。

本年度に今泉は埼玉県行田市・蓮田市、鹿児島県鹿屋市で2,047夫婦の5,137妊娠の結果を調査し、1人当りの致死相当量として次の値を得た

生後1年未満の死亡を来たすもの	1.30個
1~6才の死亡を来たすもの	0.38個
6~21才の死亡を来たすもの	0.63個
合 計	2.31個

これら致死相当量は完全致死遺伝子に換算した値であるから、実際の致死または有害遺伝子の所持数は致死相当量の数倍と考えねばならない。これらの劣性遺伝子の効果は特定の疾患・異常として現われるのではなくて、何とはなしに身体が弱く、病気にかかりやすく、何かの病気にかかったときに抵抗力に乏しく、若死しやすいといった非特異的な形で現われることが多いため、遺伝的原因の存在が気づかれないのであるが、国民の健康増進の見地から致死相当量の動向に対し今後も注意を怠ってはならないと考えられる。

(3) 特殊な遺伝性疾患・異常の研究

遺伝的には異質であるのに臨床的診断では同じ病名のもとに総称されていた

り、遺伝・環境両要因に支配される遺伝機構の複雑な疾患・異常も少なくない。これら疑問点の多い疾患については、文献資料のみでは不十分であるので、前年度からの方針に従い、そのいくつかを重点的に取り上げて検討した。

(a) 神経疾患

近藤は幼年型重症筋ジストロフィー症の症例433家系、各種の脊髄小脳変性症約150家系、Nemaline myopathy 約40家系、先天型筋ジストロフィー症（東京女子医大小児科との協同研究）約150家系など、神経疾患の家系資料を集めて集団遺伝学的研究を行っている。

本年度はそのうち幼年型重症筋ジストロフィー症の家系を詳しく分析した。本症には伴性劣性遺伝子によるものと常染色体性劣性遺伝子によるものと2種類存在することが確認された。前者は男児のみをおかし、両親に近親婚の増加は見られない。後者は男女ともおかされるが、ホモ接合体の発病率は男児100%、女児20%と推定され、両親の近親婚率に顕著な上昇が見られる。

日本人集団における生存患者の総数は2300~2400人と推定されており、患者の平均寿命は12.8年である。毎年 の発病率は伴性型が男児10万当り24.6人、常染色体性劣性型が男女児10万当り8.2人と推定される。すなわち患者の3/4が伴性劣性型であるが、そのうち2/3は先祖に生じた突然変異による遺伝子を母から伝えられた場合（母が保因者である場合）で、1/3は母が保因者ではなくて母の卵子形成過程に起こった新しい突然変異によると考えられる。突然変異率は両型とも1世代当り配偶子10万当り8.2と推定された。

母が伴性劣性型の保因者ならば次子の発病危険率は約25%（男児の半数が罹患）であり、新しい突然変異によるものならば次子の危険率は事実上0であるから、患児の母が保因者であるか否かの診断が実地上きわめて重要な意味を持っている。保因者検出法はいくつか考案されているが、中でも血清クレアチンフォスフォキナーゼ活性上昇によるものが最も簡単で確実性も高く、これのみで保因者の70%以上が検出できる。保因者と判明したときには、羊水穿刺による胎児診断を行い、男胎児を中絶することにより患児の発生を大幅に減少させることができよう。

(b) 脳性麻痺と原因不明の精神薄弱

藤木は昭和45年5月より47年12月までに愛知県心身障害者コロニー中

中央病院を訪れた外来患者4170名の記録から自閉症，脳性麻痺，原因不明の精神薄弱，ダウン症の患児について両親の近親婚，同胞数，出生順位，母の出産時年齢などを調査し，対照として4つの幼稚園の園児128名と比較した。資料のうち両親のいとこ婚率を表1に示した。

ダウン症と自閉症の親のいとこ婚率は対照とほぼ同率で，劣性遺伝子とは無関係であることを示している。一方，脳性麻痺と精神薄弱では対照の約1.5倍も高率で，この二つの異常を発生する危険率は他人婚に比べていとこ婚の方が1.8～1.9倍も高いことが推定され，これら異常の少なくとも一部は劣性有害遺伝子によることが示唆された。

(4) 自然淘汰の強さ

心身障害者は早期死亡率が高いとか，結婚の機会に恵まれないものが多いとか，妊性が低いことなどのため，正常者に比べ平均して子孫の数が少ない。従って心身障害の原因となる有害遺伝子は自然淘汰の圧力を受け，集団から排除される傾向にある。しかし近代文明の発達に伴い，自然淘汰はしだいに緩和されるようになり，将来遺伝性障害者の増加をもたらすおそれも生じてきた。

田中は九大歯学部口腔外科の高口と協同で唇裂口蓋裂患者の結婚・挙子に関する調査資料を分析した。結果を要約すると，一般に患者は結婚年齢が遅いので，早期死亡率が正常児よりも高いことと相まって自然淘汰を受けている。顔面に奇形の現われる唇裂の方が口蓋裂よりも淘汰が強く，女性の方が男性よりも淘汰は厳しい。ことに女性唇裂患者は結婚しないものが多く，結婚しても子供が少ないので，未婚者を含めた成人患者の増殖率は同年輩の正常女性の半数以下に過ぎない。

田中はさきにヒトにおける淘汰の強さを推定するための，ごく簡便な新しい方法を発表した。昭和50年度の研究で，唇裂のように男女で淘汰の強さの異なる場合にも使えるような改良法を考案した。すなわち患者の父と母における同種異常罹患者の頻度をそれぞれ A'_p ， A''_p とし，男患者と女患者の子における罹患者をそれぞれ A'_0 ， A''_0 とし，一般集団における男女患者の比率を x' ： x'' とすると，正常者に対する男女患者の相対適応度はそれぞれ

$$\left(\frac{A'_p}{A'_0} \right) (x' + x'') / 2x'$$

$$\left(\frac{A''_p}{A''_0} \right) (x' + x'') / 2x''$$

で表わされる。

唇裂口蓋裂で得られた数値を上式に代入したところ、男唇裂患者は正常男性に比べて約60%、女患者は28%の子供を残すに過ぎず、やはり女性の方が男性よりも厳しい淘汰を受けていることがわかった。また口蓋裂患者の適応度は男女平均22%と推定された。ただし、これらの淘汰の強さは主として唇裂口蓋裂患者の昭和5-20年ごろの死亡率と、昭和25-35年ごろの患者の結婚率によるものと考えられるが、その後の奇形児管理や手術などの進歩によって淘汰は大幅に緩和されているであろう。従って、将来の奇形の頻度を予測するためには、この種の調査研究を数年おきに反復する必要がある。

(5) 近親婚率の推移

単純遺伝性の遺伝病の中でも常染色体性劣性のものは特に悪性・重症のものが多く、心身障害の原因として重要な部分を占めるが、この劣性遺伝病の患者は近親婚の子に出現しやすい。例えばフェニールケトン尿症を初めとする先天性代謝異常症の大部分、先天ろう、色素性乾皮症、真性小頭症などは、他人婚の子に比べていとこ婚の子に10~20倍もの高率で発生する。従って集団内の劣性遺伝病の発生率は近親婚の頻度に強く影響されるのであって、つねに近親婚の動向に注意する必要がある。

(a) 近親婚の頻度

前年度に今泉らと田中は、わが国の近親婚率が全国的に急減しつつあることを明らかにしたが、本年度にはさらに特定の地域を選んで重点的に詳しい調査を行った。その結果の一部を表2に示したが、全国的に歩調を合わせて近親婚減少が進んでいることと、特に大都市において顕著であることがわかる。

ここで一言するが、近親婚頻度の調査に当って次の三つの方法が考えられる。従来最もしばしば採用されてきた方法は(1)一定地域に在住するすべての夫婦、または無作為的に抽出した夫婦について血縁関係を調査するものであった。しかし近年のわが国のように近親婚が急減しつつある場合には(2)結婚した年次によって夫婦を分類し、それぞれの群について近親婚率を求めることが望ましい。また劣性遺伝病の頻度におよぼす影響を問題にする場合には(3)ある年次に出生した子どもの両親における近親婚率が役に立つ。本年度および前年度の研究では、これら三つの方法を適宜組み合わせて採用した。

(b) 近親者の減少とその影響

近親婚の減少は少なくとも当分のあいだ、劣性遺伝子による心身障害者の発

生を減少させるという、好ましい効果を与えるが、問題は近親婚率低下の傾向がこのまま進行するか否かの点である。近年におけるわが国の近親婚率低下の原因として考えられるのは (1) 配偶者の選択が本人たちの自由意思に基づくようになったこと、(2) 交通の発達、人口移動の増加などのため隔離が破れて通婚圏が大きくなったこと、(3) 近親婚の危険性が常識化したこと、および (4) 産児数の減少によって、近親婚の相手となるべき異性近親者の実数が減ったこと、などである。これらのうち(1)~(3)は今後もさらに進行するであろうが、すでに頭打ちに近づいている可能性も考えられる。

そこで本年度の研究課題として (4) の問題を検討した。田中は長野県中部のある村で、明治初年以來の戸籍を利用し、1800~1940年の間に生まれた婦人約800名の産児数を調べて、田中が1967年に発表した次式によって各人が持つ異性いとこの数Cを推定した：

$$C = \bar{y} (\bar{x} - 1) + V_t / \bar{x} \bar{y} + V_y / \bar{y}$$

式中 \bar{x} と \bar{y} は子世代と孫世代における平均同胞数、 V_t は発端者となった婦人に由来した孫の数の分散、 V_y は孫世代の同胞数の分散であるが、Cは主として第1項の $\bar{y} (\bar{x} - 1)$ によって決まり、第2、第3項を加えるとさらに値が大きくなることが多い。

戸籍調査から得られた実際の値を式に代入すると、1850~1859年生まれの婦人の孫における異性いとこの平均数は19人であったものが、1880年代生まれでは12人、1890年代生まれでは7人、1900年代生まれでは僅か4人へと、50年間で1/5近くに急減している。しかも上式の \bar{y} の値は最近では最低限の2に近いが、 \bar{x} はまだかなり大きくて、これはしだいに2に近づかずであるから、異性近親者の減少は今後も進行し、これが近親婚率低下をさらに促がすものと予測される。

(6) 遺伝性疾患のモニタリング

遺伝性疾患を含めた疾病・異常の増減を監視するためのモニタリングの重要性については最初に指摘したが、本年度にはモニタリングに役立つ調査の試みとして二つの研究を行った。

(a) 眼疾患の年次的推移

中島と安田は視力障害者や盲学校生の調査資料を分析したところ、人口中の視力障害者の頻度は昭和35年が2.4%で45年は2.5%であって、ほとんど

変動はないが、19才以下では0.59%から0.17%へと急減している。この減少が主として外因性疾患による失明の減少によることは、盲学校生の失明原因調査でも明らかで、過去16年間に眼球癆は1/4、角膜疾患は2/5に減っている。一方、小眼球、先天白内障、網膜変性、視神経萎縮など遺伝要因によることの多い疾患が、実数・比率とも漸増しつつある。この傾向は今後も続くものと思われる。

ただし劣性遺伝性の疾患（全身白児、牛眼、強度近視の一部、網膜変性の一部）は一般集団における近親婚率低下に伴って減少してくるはずであるが、昭和45年の調査にはまだその傾向が認められない。この種の調査は今後も継続されるべきであろう。

(b) 無脳症と先天性水頭症

今泉は昭和44-46年の3年間における全国の死産票と死亡票から、無脳症2661例（死産2489例、生後死亡172例）と先天性水頭症1731例（死産1087例、生後死亡644例）を集めて、同じ期間の出産数（出生数と後期死産胎数との合計）に対する比率（発生率）を計算し、これを地域別に比較した。

無脳症発生率の全国平均は出産1万当り4.51で、8地方に分けると北海道の3.87から中国の4.99の間に分布し、地方差は小さい。市部の方が郡部よりもやや高い傾向がある。323例について戸籍により両親の近親婚を調べたところ、いとこ婚は1.86%で、昭和37~47年に結婚した全国夫婦のいとこ婚率0.77%よりもやや高い。

先天水頭症による死産と死亡の頻度の全国平均は出産1万当り2.78で、市部の発生率（1万当り2.6人）に比べ郡部のそれ（3.2人）の方が高い。都道府県別の発生率分布は北低南高の傾向を示している。札幌から都府県庁所在地までの距離に対する発生率の回帰係数は 0.32×10^{-4} で、西南に遠ざかるほど高率であることを示すが、統計学的有意水準には達しない。しかし市部と郡部に分けて同様に回帰係数を求めると、市部は -0.15×10^{-4} で全国を通じ発生率はほぼ一定であるのに、郡部の回帰係数は 1.08×10^{-4} で有意であり、東北から西南に向って上昇して行く傾向がはっきり見られた。

要 約

今年度の研究の成果は次のように要約される：

(1) 遺伝性疾患の完全なリストの作製が開始され、出生時または生後1年未満に発病するものが多い。

(2) 生存力を低下させる劣性遺伝子の致死相当量は各人当たり2.3個で、国民の健康に有害な影響を及ぼしている。

(3) 幼房型重症筋ジストロフィー症の異質性と、脳性麻痺や原因不明の精神薄弱の遺伝要因が一部明らかになった。

(4) 唇裂口蓋裂に対する淘汰の強さが推定され、淘汰の年次的変化を追求するのに役立つ新しい方法が考案された。

(5) 重点的に行われた4地区の調査で近親婚の減少が確認され、その原因の一部は産児数減少による近親の実数の減少による。

(6) 遺伝性眼疾患の年次的推移が調査され、外因性疾患の減少による若年失明者の急減と遺伝性疾患の比重増大が証明された。また無脳症と先天性水頭症の全国分布について新知見が得られた。

發 表 論 文

- 1) Tanaka, K. (1975), Estimation of relative fitness in human abnormalities with sex difference in selection intensity: A new simplified method. Jap. J. Hum. Genet. 20(3), 183-186.
- 2) Koguchi, H. and Tanaka, K. (1976). Intensity of selection against cleft lip and/or cleft palate. Jap. J. Hum. Genet. 20(4), 321-336.
- 3) Nakajima, A. and Yasuda, N. (1976). The frequency of some eye abnormalities among Japanese population. Proc. 4th Congress of Geographic Ophthalmology (in press).
- 4) Yanase, T. and Imamura, T. (1975), Hemoglobin variants. Human Adaptability, Vol. 2. Anthropological and Genetic Studies on Japanese (S. Watanabe, et al. eds.) pp. 163-167. 東大出版会.
- 5) Imaizumi, Y., Shinozaki, N. and Aoki, H. (1975), Inbreeding in Japan: Results of a nation-wide study. Jap. J. Hum. Genet. 20(2), 91-107.
- 6) Imaizumi, Y. (1976), Distribution of anencephalic incidence in Japan. Soc. Biol. 22(1) (in press).
- 7) 田中克己。(1976)。優生学と人権問題。綜合臨牀, 25(1), 57-61.
- 8) 近藤喜代太郎。(1975), 脊髓小脳変性症。内科, 35(4), 623-626。
- 9) 柳瀬敏幸。(1975)。ポリジーン形質。綜合臨牀, 24(1), 17-30。
- 10) 柳瀬敏幸。(1975)。痛風の遺伝機構。臨床成人病, 5(4), 349-357。
- 11) 柳瀬敏幸, 今村孝。(1975)。全身性エリテマトーデスの遺伝要因。リウマチ, 15(3), 300-309。
- 12) 柳瀬敏幸, 今村孝。(1975)。分子病の遺伝学。岩波現代生物学講座, 6巻, ヒト遺伝の基礎, 101-143。
- 13) 田中克己。(1975)。人類遺伝学と優生学。現代産科婦人科学大系, 5A 1, 臨床生物学 I, 171-199。
- 14) 大野尚文, 藤木典生。(1975)。近親婚の研究(その1), 近親婚の生物学的影響。現代医学, 22(3), 303-307。

- 15) 白井泰子, 白井勲, 藤木典生, 大野尚文, (1975), 近親婚の研究 (その2), 近親婚の社会心理学的分析, 現代医学, 23(4), 145-150.
- 16) 藤木典生, 大野尚文. (1976). 難病の遺伝学的研究(2). 発達障害研究所年報, 4, 11.
- 17) 今泉洋子. (1975). 近親婚の妊性および死亡率におよぼす影響, 鹿児島県の例. 人口問題研究, 134, 19-29.
- 18) 今泉洋子, 井上房美. (1976). 死産票および死亡票から得られた先天性水頭症の発生率の地域格差. 人口問題研究所年報, 20, 40-43.
- 19) 田中克己, 早瀬玲子. (1976). 日本人集団における有害遺伝子の頻度, ならびに近交の影響. 東京医科歯科大学難治疾患研究所年報, 2, 57-58.

表 1. 心身障害児の両親の近親婚率

障害児の種類	総数	いとこ婚	
		数	%
脳性麻痺	292	22	7.53
精神薄弱(原因不明)	212	17	8.02
ダウン症	146	6	4.11
自閉症	119	5	4.20
対照(幼稚園児)	128	6	4.69

表 2. 近親婚の頻度

対象集団	調査組数	全近親婚		いとこ婚	
		数 (%)	数 (%)		
埼玉県行田市 全世帯より抽出	600	32(5.33)	18(3.00)		
埼玉県蓮田市 //	605	39(6.45)	25(4.13)		
鹿児島県鹿屋市 //	842	36(4.28)	24(2.85)		
東京都武蔵野市 昭和37-50年出生児の親	871	9(1.03)	7(0.80)		

↓
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

本研究は心身障害の原因となる有害遺伝子が日本人集団内にどの頻度で存在するかを明らかにするとともに、この頻度に影響する自然淘汰の強さがどのように変わりつつあるか、正常遺伝子から有害遺伝子への突然変異はどの頻度で起こっているか、また遺伝性異常の中でも特に重要な常染色体性劣性遺伝病の発生に影響の大きい近親婚について、その頻度と時代的变化を調べ、また遺伝性異常の集団内における分布についてモニタリングを試みる。これによって心身障害の頻度とその内訳について現況と将来の見とおしを知り、その予防に関する方針樹立に必要な基礎資料とする。