

## 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

井上英二

### 研究目的

本研究班が対象とした心身障害の中には、複数の遺伝子座における遺伝子の組合せ（すなわち個体の遺伝子型）と個体に作用する環境要因の両者によって発病すると考えられている数多くの疾患が含まれている。これらの疾患はいずれも、その頻度が比較的高く、したがって、それぞれの疾患について遺伝子型と環境の作用を明らかにすることは、心身障害の効果的な予防と治療のためにきわめて重要な課題である。周知のように、双生児法は、この課題を解決するための一つの有力な方法である。

双生児法による研究を行なう時、発端者の選択にできるだけ偏りが生じない方法を用いることをとくに重視する必要がある。ふたごでは、似ているために注目されやすく、その結果ある疾患について一致したものが観察されることが多ければ、遺伝子型と環境の作用を正常に評価することができなくなるからである。

もっとも偏りの少ない方法は、一定のふたごのコホートの前向き調査であり、これが世界各国で多くの twin register が設立されている理由である。

1961年のWHOの調査によれば、アメリカに38、その他外国に31のふたごレジスターがある。これには、中止したものは含まれていない。

しかしながら、ふたごコホートの前向き調査には、以下のような種々の条件を満たさなければならない。

(1) コホートの有効度を一定にするには、疾患の頻度が低いほど、コホートの大きさが要求される。

(2) 前向き調査のある時点で有効となる情報の種類を前もって決定し、保有しなければならない。有効となる確率は情報量に比例するが、無制限に情報項

目を増加することはできない。

(3) 保有された情報は、必要となった時点で確実にアクセスできなければならない。

(4) 情報保有の全期間を通じて、コンフィデンシアリティー、プライバシーが保護されなければならない。

この細分課題の目的は

A. 上記の条件にできるだけ合致したふたごコホートの前向き調査のシステムを確立し、

B. どの程度このシステムが有効であるかを検討することである。

上記の目的を達成するため、昭和49-51年の3年間に、以下の研究を行った。

A. ふたごコホートの把握

A-1 新しいふたごレジスターの設立

A-2 既存のふたごレジスターへの情報の追加蓄積

B. ふたごレジスターの有効性の検討

B-1 各種疾患のふたごにおける一致率の調査

B-2 ふたごコホートの追跡調査

B-3 ふたごレジスターの応用。

以下それぞれについて報告をする。

### 研究方法および研究成果

A-1 新しいふたごレジスターの設立

昭和49年度より、神奈川県、沖縄県、鹿児島市、熊本県で新しいふたごコホートの把握を開始した。レジスターの出発点となる情報は出生票と死産票で、行政管理庁の許可を得て、ふたご以上の場合に転写をする。

現在までに各地域の研究協力者の代表（神奈川県：松井一郎、沖縄県：平山清武、鹿児島市：古庄敏行、熊本県：陣内富男）から報告された結果を表1-4にまとめた。表1はふたごコホートの大きさ、表2は三つ児の出産、表3は全分娩に対するふたごと三つ児の分娩の頻度、表4はWeinbergの簡便法で推定した卵性別の分娩件数とその全分娩に対する比率および1卵性：2卵性の比

である。

各地域での集計は、出生票と死産票の転写の時期の差、その他の理由によって統一されていないが、地域間の異同について、およその傾向を知ることができる。神奈川県の結果は、ふたご出産についての井上らの調査（昭和24—33年、東京中野、札幌、神戸灘の3地域）の結果（出生+死産の頻度は0.61%、出生のみの頻度は0.47%、1卵性：2卵性の比は出生+死産の場合は1.65：1、出生のみの場合は1.83：1）とほぼ等しい。沖縄県はふたごの出産頻度、とくに1卵性の頻度が低く、従来の世界各国における調査結果（1卵性のふたごの出産頻度はほぼ0.4%）と著るしく異なっており、興味深い結果である。鹿児島市はコホートの大きさが小さく、まだ分析に耐えるまでに至っていない。熊本県の結果は、神奈川県とほぼ等しい。

以上のレジスターに、他の項目を追加すれば、一そう有効な情報源となる。そのため、神奈川県では、他の医療記録とのレコード・リンケージを開始した。予備実験として、

a. 昭和50年4月より昭和51年3月までに出生したふたごコホート  
1423名（713組）

b. 昭和50年、51年度の神奈川県子ども医療センター新生児科入院台帳より選んだ新生児40名の2種のデータベースについて、5又は7項目の標識を選んでリンクした結果、非ふたご20名は全員除外され、ふたごは10—18名が抽出された。なお、同センターでは、近く退院病歴がデータベース化されるので、これと上記aのレコードリンケージを行なう計画である。

#### A-2 既存のふたごレジスターへの情報の追加蓄積

東大脳研の8種のふたごレジスターの中、“Tokyo 12-year-old Twin Registration”への情報追加を行なった。新しくコホートへ加わったふたごは49年度19組、50年度25組、51年度23組である。昭和23年より現在までに累積されたコホートの大きさは888組であり、それぞれ基本的なデータを伴っている。これに、情報量の飛躍的な増加を目的として、コホートの一部について血清（又は血漿）、唾液、尿の冷凍保存を行なっ

た。

### B-1 各種疾患のふたごにおける一致率の調査

昭和49年度、50年度に報告したように、比較的頻度の高い17種の慢性疾患と14種の感染症について文献調査を行なった結果、髄膜炎菌の感染を除くすべての疾患において一致率は2卵性<1卵性<100%であった。この結果は、いわゆる“通常疾患”における遺伝子型と環境要因の両者の作用が存在することを示すものである。またこの結果は、まだ研究の進んでいない他の多くの疾患の成因の解明にとっても双生児法が有力であろうという予想の根拠ともなる。

### B-2 ふたごコホートの追跡調査

昭和50年度に報告したように、948組のふたごコホートについて25年経過後の追跡調査を行ない、613組(62%)について回答が得られた。各個人についての健康調査は未完了である。

### B-3 ふたごレジスターの応用

昭和49年度に、全身性エリテマトーテスの成因を解明するために、ふたごの健康時の血清の冷凍保存が極めて有効であった経験を報告した。本年度は、健康な1卵性のふたごの酵素活性値を指標として、集団内の正常値ではなく、各個人の正常値の範囲を推定した。いうまでもなく、この推定値は、異常値の判断の重要な根拠となるものである。

表5に現在までに分析が終った酵素、用いた資料、資料の保存法、検査法、検査の時期を示した。ふたごコホートの年齢は12-16才で、すべて臨床的に健康である。表6は現在までの分析結果である。表6には、ふたご集団の幅、平均、標準偏差の他、健康成人集団における正常値も示してあり、年齢の効果が表示されている。1卵性、同性2卵性、異性2卵性における測定値の級内相関係数も表6に示してあるが、以下の分析に用いたのは、1卵性のふたごの級内相関係数だけである。

1卵性のふたごの級内相関係数  $r_{MZ}$  は

$$r_{MZ} = \frac{\text{Cov}_{AB}}{V_{AB}} = E \left\{ \frac{V_A + V_D + V_{EC}}{V_P} \right\}$$

である。Cov<sub>AB</sub> はふたご両者の共分散、V<sub>AB</sub> はふたごの一方（A）の集団の分散と相手（B）の集団の分散の平均、V<sub>A</sub> は相加分散、V<sub>D</sub> は優性分散、V<sub>EC</sub> はふたごのふたりに共通な環境の効果による分散、V<sub>P</sub> は表現型分散である。したがって

$$1 - r_{MZ} = E \left\{ \frac{V_{EW}}{V_P} \right\}$$

となる。V<sub>EW</sub> は家族の間で異なる環境の効果による分散である。故に

$$V_{AB} (1 - r_{MZ}) = E \{V_{EW}\}$$

となり、この値は、同一の遺伝子型をもち、一定の環境の影響を受けて生活したふたりの健康な個人における測定値の変異の指標となるから、これを用いて、健康な1個人の測定値の変動を推定することが可能となる。

この値をふたご集団における標準偏差と比較するために開平したもの、すなわち、

$$\left\{ V_{AB} (1 - r_{MZ}) \right\}^{\frac{1}{2}}$$

を、組内変動と名付けたが、これは、集団における分布から推定した正常値の幅（標準偏差で示される）ではなく、特定の個人についての正常値の幅を示す指標である。この組内変動を根拠とすれば、集団における標準偏差を基準としたために病的所見を誤まって正常値と判定する危険あるいはその逆の危険を少なくすることができるはずである。

## 考 察

ふたごコホートの前向き調査のシステムを確立し、数多くの疾患の解明のための基盤を整備するという本課題の目的は、以上のように、3年間の研究によってほぼ達成されたといえよう。別の観点に立てば、今後我が国において双生児研究が進められ、数多くの疾患の成因の解明に貢献することによって、これら疾患によって生じる心身障害の発生の予防に資するであろうと期待することができる。

個々の研究の成果について考察すると、ふたごコホートの把握については、新しく4地域でふたごレジスターが設立された。その中神奈川県では、他の医療情報とのレコードリンケージにまで進展した。これによって得られる情報は、本研究班の目的である心身障害の発生子防のために重要であるばかりでなく、コホートを構成する個人とその家族にとっても、健康水準の維持と向上のためのきわめて貴重な情報源であることはいうまでもない。新しく設立されたこの4地域のレジスターが、今後どのように活用され発展するかは、各地域の諸条件によって左右されるであろう。一方東大脳研におけるふたごレジスターでは、生物学的材料の冷凍保存を加えて情報量の飛躍的な増大を行なったが、今後の課題の一つは、冷凍条件の改善である。またこのレジスターは、今後できるだけ長期にわたって維持し、拡張したいと考えている。

ふたごレジスターの有効性については、文献調査によって、唯一つの例外を除けば、双生児法によって数多くの疾患の成因となる遺伝子型・環境両要因を分析できるはずであることが示された。この結果は、将来の研究のための一つの礎石となるものである。またふたごコホートの追跡は、25年後でもかなりの高率で調査が可能であることが知られ、心身障害発生子防のために長期にわたって疫学調査を行なうことが可能であることが示された。さらに既存のレジスターに生物学的材料の保存を加え、成因不明の疾患の研究に貢献した経験から、これらの資料が有力な情報源となりうること、正常値を厳密に規定する資料となりうることが示された。この最後の課題に関しては、今後、他の測定項目を加え、性、年齢、日内変動等の影響を除外した一そう信頼性の高いデータを整備する計画である。

## 要 約

遺伝子型と環境要因の両者の作用によって発病する疾患の成因を双生児法を用いて分析し、その疾患によって生ずる心身障害の予防に貢献するため、双生児コホートの前向き調査のシステムを確立し、このシステムの有効性を検討した。前者は、4地域における新しいふたごコホートの把握、既存のふたごレジスターへの情報の追加蓄積から成り、後者は各種疾患のふたごにおける一致率の調査、ふたごコホートの追跡調査、ふたごレジスターの応用から成っている。

その結果、今後の進展によって、心身障害の発生予防に資することができる  
 期待される成績をあげることができた。

表1 ふたごコホート

	男 男	男 女	女 女	1人以上 性 不 明	計	調査期間	調査集団
神奈川県						5 0.4-	資料不備と 県外居住者 計9件を除く
2人出生	250	126	241	0	617	5 1.3	
1人以上死産	42	7	28	4	81		
計	292	133	269	4	698		
沖縄県						5 0.1-	宮古保健所・ 八重山保健所 管内を除く
2人出生	31	28	36	0	95	5 0.12	
1人死産	2	0	1	4	7		
2人死産	2	2	1	2	7		
計	35	30	38	6	109		
沖縄県						5 1.1-	同 上
2人出生	39	22	41	0	102	5 1.12	
1人死産	1	2	2	6	11		
2人死産	2	0	2	4	8		
計	42	24	45	10	121		
鹿児島市						5 1.1-	
2人出生	16	6	15	0	37	5 1.12	
1人死産	1	0	0	0	1		
2人死産	1	2	4	0	7		
計	18	8	19	0	45		
熊本県						4 9.1-	
2人出生	96	47	91	0	234	5 0.12	

表 2 三つ児出産\*

	神奈川県	沖 縄 県	鹿児島市	熊 本 県
3人出生	6	0		1
1人死産	2	0		1
2人死産	1	2		0
3人死産	0	1		2
計	9	3	0	4

\* 調査期間，調査集団は表1と同じ。

表 3 分娩件数と複産の頻度\*

	単 胎	ふたご(%)	三つ児(%)	計	調査期間
神奈川県					50.4-
出生+死産	120,542	698 (0.58%)	9 (0.007%)	121,249	51.3
出生のみ	115,851	617 (0.53%)	6 (0.005%)	116,474	
沖 縄 県					50.1-
出生+死産	20,945	109 (0.52%)	3 (0.014%)	21,057	50.12
出生のみ	20,466	95 (0.46%)	0	20,561	
熊 本 県					49.1-
出生のみ	48,941	234 (0.48%)	1 (0.002%)	49,176	50.12

\* 調査集団は表1と同じ。

表4 ふたごの卵性別推定数と全分娩に対する比率(%)\*

	性不明を除いた場合		1卵性	性不明を加えた場合**		調査期間
	1卵性	2卵性	: 2卵性	1卵性(%)	2卵性(%)	
神奈川県						50.4-
出生+死産	428	266	1.61:1	430(0.35%)	268(0.22%)	51.3
出生のみ	365	252	1.45:1	365(0.31%)	252(0.22%)	
沖縄県						50.1-
出生+死産	43	60	0.72:1	46(0.22%)	63(0.30%)	50.12
出生のみ	39	56	0.70:1	39(0.19%)	56(0.27%)	
鹿児島市						51.1-
出生+死産	29	16	1.81:1	-	-	51.12
出生のみ	25	12	2.08:1	-	-	
熊本県						49.1-
出生のみ	140	94	1.48:1	140(0.28%)	94(0.19%)	50.12

\* 調査集団は表1と同じ。

\*\* 1卵性:2卵性の比より性不明の組における卵性別の数を推定し、加算した(四捨五入)。

表5 ふたごにおける酵素活性値の測定

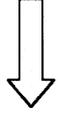
酵 素	GPT	GOT	ChE	LDH	Alp	Amy	Amy
資 料	血 清						尿
保 存 法	-20℃						
検 査 法	LKB自動分析機						マニュアル
検 査 時 期	採取後2カ月						採取直後

表6 ふたごにおける血清(S)と尿(U)の  
酵素活性値(I.U.)とその組内変動

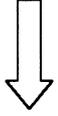
	SGPT	SGOT	SChE	SLDH	SAI <sub>p</sub>	SAmy	UAmy
成人の正常値	5-35	5-40	.55-100	80-480	60-240	130-400	200-1500
ふたご(12-16才)							
最小-最大	16-65	23-138	.39-151	198-913	35-589	135-483	88-736
平均	26.79	47.75	.8919	393.5	259.3	270.3	322.5
標準偏差	7.199	13.88	.1844	109.2	135.5	65.40	156.0
(人数)	149	148	149	148	149	148	164)
級内相関係数							
1卵性	.5802 <sup>**</sup>	.6130 <sup>**</sup>	.6902 <sup>**</sup>	.3288 <sup>**</sup>	.9098 <sup>**</sup>	.7180 <sup>**</sup>	.7248 <sup>**</sup>
(組数)	54	54	54	54	54	54	51)
同性2卵性	.6259 <sup>**</sup>	.7229 <sup>**</sup>	.4649 <sup>**</sup>	.0748	.8266 <sup>**</sup>	.3445	.6725 <sup>**</sup>
(組数)	11	10	11	11	11	11	8)
異性2卵性	-.0077	.5198 <sup>*</sup>	.2281	.0390	.2321	-.3764	.6463 <sup>*</sup>
(組数)	6	6	6	6	6	6	6)
組内変動**	4.66	8.63	.104	89.5	407	34.7	818

\*  $P < .05$     \*\*  $P < .01$

\*\*  $\left\{ V_{AB} (1 - r_{MZ}) \right\}^{\frac{1}{2}}$



**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

本研究班が対象とした心身障害の中には、複数の遺伝子座における遺伝子の組合せ(すなわち個体の遺伝子型)と個体に作用する環境要因の両者によって発病すると考えられている数多くの疾患が含まれている。これらの疾患はいずれも、その頻度が比較的に高く、したがって、それぞれの疾患について遺伝子型と環境の作用を明らかにすることは、心身障害の効果的な予防と治療のためにきわめて重要な課題である。周知のように、双生児法は、この課題を解決するための一つの有力な方法である。