

集団の遺伝的荷重に及ぼす遺伝病  
治療の影響に関する研究

国立遺伝学研究所

松 永 英

研 究 目 的

近年医学の進歩によって、これまで難治性とされてきた遺伝性疾患でも、早期に診断して適切な治療を加えれば、ほぼ完全に治癒しうるものがふえてきた。この傾向は今後ますます強まることは疑いないから、それに伴って治癒した患者が結婚し、人並みに子どもを持つケースもふえてくるに違いない。本研究の目的は、こうした自然淘汰の緩和が、子孫の世代の遺伝的荷重にどのような影響を及ぼすかを検討することにある。

自然淘汰の緩和の影響の表われ方は、それぞれの疾患の遺伝様式と発生率、治療の成功に伴う患者の繁殖率の回復の度合によって大きく違ってくる。一昨年度は新生児スクリーニングの対象となっているPKUのような常染色体劣性の先天性代謝異常症を、また昨年度には代表的な常染色体優性疾患である網膜芽細胞腫をとりあげて、この問題を検討してきた。今年度は重い伴性劣性遺伝病という多因子性の疾病異常について検討した。

研 究 結 果

(1) 伴性劣性遺伝病

血友病やDuchenne型の進行性筋ジストロフィー症を想定し、男子の中の患者の頻度を $y_0$ 、その淘汰係数を $s$ 、女兒の中の保因者の頻度を $x_0$ とすると、毎代の淘汰による消失分は突然変異による新生分と等しいとみなして次式が成立する。

$$y_0 = \nu + x_0/2$$

$$x_0 = \mu + \nu + x_0/2 + y_0(1-s)$$

ただし $\mu$ と $\nu$ は、それぞれ男と女における毎代の座位当りの突然変異率である。

上式から、 $y_0s = \mu + 2\nu$  が導かれる。

もし治療が成功して ( $s \rightarrow 0$ ) 患者の繁殖率が 1 になると、次代における患者の頻度 ( $y_1$ ) は前と変わらないが、患者のもっていた変異遺伝子は X 染色体と共に娘に伝えられるから、保因者の頻度 ( $x_1$ ) は  $y_0s$  だけふえて  $x_0 + y_0s$  となる。さらに次の代になると、前の代の保因者の増加分 ( $y_0s$ ) に相当する変異遺伝子は 50% の確率で息子に伝わるから、患者の頻度 ( $y_2$ ) は  $y_0s/2$  だけふえて  $(1 + s/2) y_0$  となる。

このようにして、 $t$  世代が経過したときの患者と保因者の頻度は、

$$y_t = \nu + x_{t-1}/2$$

$$x_t = \mu + \nu + x_{t-1}/2 + y_{t-1}$$

で表わされるが、 $x_{t-1} = \mu + y_{t-1} + y_{t-2}$  の関係から、

$$y_t = \nu + \mu/2 + (y_{t-1} + y_{t-2})/2$$

$$= (y_0s + y_{t-1} + y_{t-2})/2。$$

以上を要約すると、

$$y_1 = y_0$$

$$y_2 = (1 + s/2) y_0$$

$$y_3 = (1 + 3/4 s) y_0$$

$$y_4 = (1 + 9/8 s) y_0$$

$$\vdots$$

$$y_t = (1 + r_t s) y_0$$

但し  $r_t = (1 + r_{t-1} + r_{t-2})/2$

となる。表 1 には、Duchenne 型筋ジストロフィー症のように患者の増殖率がゼロ ( $s = 1$ ) の遺伝病が、完全に治癒した場合の影響を示してある。患者の頻度は突然変異率の性差に無関係に増加し、4 代後に 2.1 倍、10 代後に 4.1 倍となる。

## (2) 多因子性の疾病異常

このグループにはいる疾病異常には、兔唇・口蓋裂を初めとするありふれた多くの先天奇形と、糖尿病や高血圧症のような各種の内因性疾患があり、遺伝的荷重の大きな部分をしめている。これらの疾病異常の遺伝的基礎は複雑で、遺伝・環境の多要因による罹病傾向は個人間で連続的に変異するが、一定のし

きを越えた個体のみが異常を表わすと考えられている。またその遺伝率は、通常50～80%と推定されている(Falconer, 1965)。

このような「しきい形質」の発生率は通常0.1～1%であるが、そのうちで致死ないし不妊をきたす異常(例:先天性心奇形や二分脊椎)をとり上げ、完全治療が成功した場合の遺伝的影響を吟味するために、次のようなモデルを想定した。

- (a) 罹病傾向を規定する遺伝子座の数はきわめて多く、新生児集団で正規分布をしている。
- (b) 罹病傾向の分布で両極端の各 $P_0$ パーセントが、毎代自然淘汰によって除去される(安定型淘汰)。その際、一方の極端は問題の表現型異常を表わすものとする(Carter, 1976)。
- (c) 環境要因は毎代変らない。

このようなモデルのもとで、もし一方の極端に対する淘汰が完全に緩和されると、罹病傾向の集団平均は毎代少しずつ高い方に向って移動していくことになる。云い換えると、しきいが毎代少しずつ低くなり、これを越える個体、すなわち患者の発生率がふえることになる。

一方、分散と遺伝率( $h^2$ )もふえていくが、この方は急速に一定の限界に近づくことが知られている(Bulmer, 1971)。詳細な計算の過程は省略するが、第1表は $P_0 = 1\%$ 、 $h^2 = 56\%$ で安定型淘汰を受けていた致死的形質が、完全に治癒したときの発生率の変化を、6代先まで示してある。これからわかるように、発生率の増加分は第1代でもっとも大きく、急速に減少して数代後からはほぼ一定の割合で加算され、線型に近いふえ方になる。初期頻度が2倍になるのには約20世代を要することになるが、この結論は $P_0$ と $h^2$ の値を多少変えてもほとんど影響されないものと思われる。

## 考 察

上の結果は、医療の普及によって後代に起こる疾病異常の最大限可能なふえ方を示したもので、実際にはすべての患者に完全な治療がゆきわたることは不可能であるから、これほどにはふえない。われわれの関心度の高い近い将来にとって最も心配なのは、常染色体優性または伴性劣性の重い遺伝病に対する治

療が成功して患者が結婚し、正常者と同じように子どもを持った場合である。しかしこの心配は、今後予想される人類遺伝学の進歩と、医療の一環として行われる遺伝相談の普及によって、多少とも緩和されると期待してよいだろう。

## 要 約

ドジャンヌ型の進行性筋ジストロフィー症のような重い伴性劣性遺伝病の治療が成功して、仮にすべての患者がみな結婚して人並みに子どもを持つようになった場合を想定すると、次代における患者の発生率はこれまでと変りないが、2代目には1.5倍、3代目には1.8倍、4代目には2.1倍とふえてゆき、10代後には4.1倍になる。

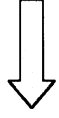
一方、心奇形や二分脊椎のような重い多因子性の疾病異常の場合には、完全治癒に伴う患者の増え方は毎代ほぼ数パーセントずつ加算される程度のもので、その発生率が今の2倍になるのに20世代くらいかかるものと思われる。

## 発 表 論 文

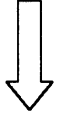
- 1) Matsunaga, E. (1976). Possible genetic consequences of relaxed selection against common disorders with complex inheritance. *Hum. Genet.* 31: 53-57.
- 2) Matsunaga, E. and Ogyu, H. (1976). Retinoblastoma in Japan: Follow-up survey of sporadic cases. *Jap. J. Ophthalmol.* 20: 266-282.
- 3) Matsunaga, E. (1976). Hereditary retinoblastoma: Penetrance, expressivity and age of onset. *Hum. Genet.* 33: 1-15.

表 1 致死的遺伝病が完全治癒した時の病気のふえ方

世 代	伴性劣性	多因子性 ( $h^2=0.56$ )	
		頻度 (%)	増加分 (%)
0	1.000	1.000	—
1	1.000	1.073	0.073
2	1.500	1.133	0.060
3	1.750	1.187	0.054
4	2.125	1.235	0.048
5	2.438	1.283	0.048
6	2.781	1.330	0.047
7	3.109	•	•
8	3.445	•	•
9	3.777	•	•
10	4.111	•	•



**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

近年医学の進歩によって、これまで難治性とされてきた遺伝性疾患でも、早期に診断して適切な治療を加えれば、ほぼ完全に治癒しうるものがふえてきた。この傾向は今後ますます強まることは疑いないから、それに伴って治癒した患者が結婚し、人並みに子どもを持つケースもふえてくるに違いない。本研究の目的は、こうした自然淘汰の緩和が、子孫の世代の遺伝的荷重にどのような影響を及ぼすかを検討することにある。