

#### 副課題 4

## 多因子病の予防に関する研究

東京大学医学部

井上英二

心身障害を生じるさまざまな疾患の中で、複雑な遺伝的要因と環境要因の双方が病因となって発病すると考えられる疾患群の占める割合は、単一遺伝子の異常または染色体の異常が病因となる疾患群に比べて格段に頻度が高い。この種の疾患群は一括して、多因子病と呼ばれている。

多因子病に共通する一つの特徴は、その成因が何れも複雑なことであって、そのために個々の疾患の発病機構を解明するとき多くの困難に遭遇する。このような困難にもかかわらず、現在の医学が当面している心身障害の予防という重要課題の解決のためには、頻度の高い多因子病の成因に関する研究の推進が必要であるという認識が次第に深まっている。

このような現状、および将来への見通しに基づき、この研究班では、多因子病に関する研究を体系化して、心身障害の予防方策の樹立のための一つの基盤を整備することを主な目的とし、この分科会を設け、研究を進めた。

このような一群の疾患の一つ一つは、もとよりそれぞれ特異的な成因によって成立するものである。しかしながらその間には共通の遺伝機構が存在するはずであり、この機構に関して以下のような仮説がある。

#### (1) 浸透 (penetrance) の低下

一定の遺伝子型を有する個体の数を  $N$ 、その中一定の表現型を有する個体の数を  $n$  とすると、 $p = n/N$  を浸透または浸透率という。もし  $p < 1$  ならば、当然単純メンデル遺伝のモデルに一致しない。 $p$  が 0 に近づくと、同一家系内でも多発することはなく、表現型を観察しても特定の遺伝子型の存在はわからないことになる。とくに遅発性の疾患では、死亡などによる観察洩れの結果、みかけの浸透は低くなる。

#### (2) 表現度 (expressivity) の変異

一定の遺伝子型によって決定される表現型に量的変異がある場合である。も

し表現度が0の個体があれば、そのような個体の群については浸透が0ということになる。このような量的変異の仮説に合致する場合として、不完全な表現型が臨床的に不全型として発見されることがある。とくに、ヘテロ個体で発現する常染色体性優性疾患では、しばしば遺伝子型が決定する症候群の一部だけを発現している個体が観察される。なお、一定の遺伝子型が、複数の器官系—たとえば心筋と感覚器官など—に表現される場合、これを多面発現(pleiotropy)という。

### (3) 遺伝子の特異性(specificity of gene)の変異

一定の遺伝子型を有する個体の中、ある個体は多面発現すべき表現型の中のある部分を、他の個体は他の部分を発現するため、表現型に質的変異がある場合である。この仮説に合致する場合はまれであるが、筆者らが1卵性のふたごで経験したてんかん症状の変異は、この場合に相当すると考えている。

### (4) 変更遺伝子(群)(modifier)の作用

第一の遺伝子座における遺伝子型の発現が、他の遺伝子座における遺伝子型によって影響を受ける場合である。影響を与える遺伝子座は1個のこともあるし、数個以上の場合もあると考えられている。変更遺伝子はショウジョウバエやウシなどの実験動物では知られているが、人類では確実な例証はない。

### (5) 遺伝的異質性(genetic heterogeneity)

もし、臨床的に分離できない表現型を決定する遺伝子座が二つ以上あれば、これらをまとめた場合、メンデル遺伝のどれか一つのモデルに一致することは望めない。このような疾患としては、筋ジストロフィー、その他多くのものが知られている。

### (6) 環境による修飾

もし、同一の遺伝子型を有する個体間に、表現型形成にあづかる環境の変異があれば、当然遺伝子型と表現型の一対一の対応は成立しない。浸透の低下も表現度の変異も、環境による修飾の結果かもしれない。

### (7) 多くの遺伝子座の関与

もし、常に複数の遺伝子座が協同して作用し、一定の表現型を決定するならば、それぞれの遺伝子座における対立遺伝子の分離と組合せによって、家系の中では複雑な表われ方をするはずである。

#### (8) 表型模写 (phenocopy)

遺伝形質と区別できない個体の変異が、純粹に環境要因によって生じる場合であり、これが遺伝形質と混在していれば、当然単純なモデルとは一致しないことになる。

理論的には、以上の機構の二つ以上が同時に働いている場合もあるはずである。

この分科会では、多因子病の遺伝機構を解明するために二つの研究方法を用いて研究を進めた。その第一は、細分課題15で用いた家系および集団についての研究であり、その第二は細分課題16で用いた双生児研究である。

家系についての研究により、前記の遺伝機構の中の(1)浸透の低下、(2)表現度の変異、(3)遺伝子の特異性の変異についての情報を得ることができる。またこれと集団についての研究を併用することにより、(7)多くの遺伝子座の関与の有無、すなわち多因子遺伝のモデルに合致するか否かを検討することができる。また双生児研究は上記(1)、(2)、(3)のほか、(5)遺伝的異質性、(6)環境による修飾についての情報と、さらに病因となる特異的な環境についての情報を与える。そこで、この二つの研究方法を平行して行なうことにより、頻度の高いこの一群の疾患の予防についての基盤を整備することができる。

細分課題15においてはいくつかの疾患を選んで研究を進めた。本年度は脳性巨人症、各種の先天性心疾患、屈折異常(近視)についてのデータを分析し、一方、内外の文献をふくめて先天奇形と晩発性疾患を比較しつつ、多因子モデルの検討を行なった。他に、小児外科預域で観察される先天奇形の症例と家系の蒐集について検討を進めている。

細分課題16においては、追跡研究のためのふたごレジスターの設立とその利用、神奈川県で設立されたふたごレジスターと医療記録の連結、および昭和49年度出産の全国の複産児のファイル化の準備とその遺伝疫学的分析を行なった。また沖縄県におけるふたごレジスターの整備と利用も引続き進められている。

#### 文 献

- 1) 井上英二. “多因子病”とふたごの研究. 小児医学11(5): 869-889. 1978.

↓  
**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  
↓

心身障害を生じるさまざまな疾患の中で、複雑な遺伝的要因と環境要因の双方が病因となって発病すると考えられる疾患群の占める割合は、単一遺伝子の異常または染色体の異常が病因となる疾患群に比べて格段に頻度が高い。この種の疾患群は一括して、多因子病と呼ばれている。

多因子病に共通する一つの特徴は、その成因が何れも複雑なことであって、そのために個々の疾患の発病機構を解明するとき多くの困難に遭遇する。このような困難にもかかわらず、現在の医学が当面している心身障害の予防という重要課題の解決のためには、頻度の高い多因子病の成因に関する研究の推進が必要であるという認識が次第に深まっている。