

15・4 先天疾患の多因子遺伝の機構検定と遺伝力の推定

九州大学医学部第一内科

柳 瀬 敏 幸
山 口 雅 也
自 見 庄三郎
梶 山 憲 治
大 田 明 英

目 的

ある与えられた先天異常または疾病の遺伝機構を推定するには、まずそれが単因子遺伝の機構にしたがうか、多因子遺伝の機構にしたがうかを予備的に検討しなければならないが、比較的遅く発症するか、確認が出生後遅延する傾向のあるもの、不全型として見落される可能性が高いもの、あるいは罹患の性比に著しいかたよりがみられるものには問題が多い。本研究はその分析法を開発し、実際の資料に適用して遺伝力の推定にまでおよぶことを目的とする。

方 法

予備的検討には現在、双生児法を除いて、少なくとも五つの criteria が有効であるが、今回は内外の文献から先天異常と、その対照 (positive control) として比較的晩発する疾病 (そのうち二つの疾病は私ども自身の観察にもとづく) について集団中頻度 (または有病率)、性比、近親における再現率 (男性と女性罹患者を発端とする場合の差異) などの情報を収集し、これらを情報の信頼度と疾病の性質によって3群に分け、五つの criteriaのうち、まず Edwards の simulation model を適用して、遺伝機構について予備的な検定をおこなった。結果の一部を表に示す。

第1群は各報告者がみずから先天疾患の集団中頻度と近親再現率を観察し、第1度の近親を同胞と親子に分けているものである。第2群は、先天疾患で異質の成因のものがふくまれているか、出生後遅く確認される可能性のあるものである。第3群は、以上の2群の対照群で、さらに遅く発病するものである。

これらのうち全身性エリテマトーデス (SLE) と特発性心筋症 (ICM) は私どもがみずから他の厚生省難病研究班で、かなり大規模な調査を進めた結果得られたものである。ただし、ICM に関してはまだきわめて問題が多い。というのは、集団中の有病率は不明で、したがってここでは仮定的な値をもとにして算定しており、この点については、次年度に高尾班員との合同資料について分離比分析と並行して再検討しなければならない。なお、この表では最近わが国で独自の研究が進行しつつある先天肥厚性幽門狭窄とそけいヘルニアは除外してある。

結果および考察

第1群において単因子遺伝より多因子遺伝の期待によく合致し、とくにアンダーラインの異常についてはきわめてよく適合している。しかし第3群でも、私どもが直接調査したSLEは、10才以上の女性に限定すると、多因子遺伝の期待に近く、この傾向はEmery *et al.*¹²⁾の強直性脊椎炎、Gray *et al.*¹³⁾のペルテス病の研究結果より顕著である。

今後すべての先天疾患について以上のsimulation modelのほか四つのcriteriaを適用していくが、もっとも問題になるのは比較的遅く確認される疾患と罹患者の性比に著しいかたよりがみられる場合である。これについてはMortonの分析モデル¹⁵⁾などがあるが、実際にはほとんど適用できない。したがって前年度報告したように、発病年令と性をmatchingする方法を採択し、かつ遺伝力 h^2 の推定には回帰係数 b と近縁係数 r から推定される式 $h^2 = b/r$ により、第1度の近親における再現率については同胞と親子とに分け、さらに男性罹患者を発端とする場合には $\tilde{M}m/Mm$, $\tilde{M}f/Mf$, $(\tilde{M}m + \tilde{M}f) / (Mm + Mf)$ のカテゴリー、女性罹患者を発端とする場合には、 $\tilde{F}m/Fm$, $\tilde{F}f/Ff$, $(\tilde{F}m + \tilde{F}f) / (Fm + Ff)$ のカテゴリーに分けて算定しつつある。しかし、さらに實際上用いられる方法について検討を進めていく予定である。

文 献

- 1) Edwards, J.H.: Acta Genet. 10:63 (1960)
- 2) Wynne-Davies, R.: Bone & Joint Surg. 46:445 (1964)

- 3) Chen, I. Y. & Woolley, P. : J. Med. Genet. 8 : 153 (1971)
- 4) Nora, J. J. & Nora, A. H. : Circulation 38 : 604 (1968)
- 5) Nora, J. J. : Circulation 57 : 205 (1978)
- 6) 高尾篤良ほか : 心臓 8 : 1435 (1976)
- 7) Tanaka, K. et al. : Jap. J. Hum. Genet. 14 : 1 (1969)
- 8) WHO : WHO Tech. Rep. Ser. No. 438 (1970)
- 9) Woolf, C. M. : Soc. Biol. 18 : 10 (1971)
- 10) 柳瀬敏幸ほか : 昭和53年度厚生省特定疾患「自己免疫性疾患研究班報告集 : 印刷中 (1979)」
- 11) McGeown : Cited from Falconer, D. S. : Ann. Hum. Genet. 29 : 51 (1965)
- 12) Emery, A. E. H. & Lawrence, J. S. : J. Med. Genet. 4 : 239 (1967)
- 13) Gray, I. M. et al. : J. Med. Genet. 9 : 197 (1972)
- 14) Yamaguchi, M. et al. : Proc. Jap. Acad. 53 : 209 (1977)
- 15) Morton, N. E. et al. : Clin. Genet. 1 : 81 (1970)

simulation model (Edwards) による単因子・多因子機構の検定

第 1 群

異 常	集 団 中 頻 度 (p)	同 胞 再 現 率 (r)	理 論 値			観 察 値 (r/p)	資 料 源
			常染色体性 優性($1/2p$)	常染色体性 劣性($1/4p$)	多因子遺伝 ($1/\sqrt{p}$)		
内反中足	.00120	.044	413.9	206.6	28.7	36.6	(2)
仰趾外反足(男)	.00087	.023	574.7	287.4	33.9	26.1	(2)
仰趾外反足(女)	.00133	.071	375.9	188.0	27.4	53.7	(2)
内反先足(男)	.00162	.041	308.6	154.3	<u>24.8</u>	<u>25.0</u>	(2)
内反先足(女)	.00080	.016	625.0	312.5	35.4	20.2	(2)
尿道下裂	.00280	.0513	178.6	89.3	<u>18.9</u>	<u>18.3</u>	(3)
心室中隔欠損	.00180	.042	277.8	138.9	<u>23.6</u>	<u>23.3</u>	(4), (5)
心房中隔欠損	.00070	.029	714.3	357.1	37.8	41.4	(4), (5)
フェロー四徴症	.00070	.030	714.3	357.1	37.8	42.9	(4), (5)
肺動脈狭窄	.00070	.027	714.3	357.1	<u>37.8</u>	<u>38.6</u>	(4), (5)
動脈管開存	.00080	.035	625.0	312.5	35.4	43.8	(4), (5)
大動脈狭窄	.00040	.022	1250.0	625.0	50.0	55.0	(4), (5)
大動脈転位	.00015	.0175	3333.3	1666.7	81.6	116.7	(6)
唇 裂(男)	.00196	.0228	254.7	127.3	22.6	11.6	(7)
唇 裂(女)	.00141	.0134	354.9	177.4	26.6	9.5	(7)
口蓋裂(男)	.00021	.0081	2393.9	1197.0	69.0	38.7	(7)
口蓋裂(女)	.00053	.0105	946.3	473.2	43.5	19.3	(7)

第 2 群

異 常	集 団 中 頻 度 (p)	同 胞 再 現 率 (r)	理 論 値			観 察 値 (r/p)	資 料 源
			常染色体性 優性($1/2p$)	常染色体性 劣性($1/4p$)	多因子遺伝 ($1/\sqrt{p}$)		
無脳症・脊椎裂	.001 ~.005	.02 ~.05	100~500	50~250	14.1~31.6	4~50	(8)
先股脱(男)	.0002	.0235	2500.0	1250.0	70.7	117.3	(9)
先股脱(女)	.0010	.0607	500.0	250.0	31.6	60.7	(9)

第 3 群

異 常	集 団 中 頻 度 (p)	同 胞 再 現 率 (r)	理 論 値			観 察 値 (τ/p)	資 料 源
			常染色体性 優性($1/2p$)	常染色体性 劣性($1/4p$)	多因子遺伝 ($1/\sqrt{p}$)		
SLE(女)	.00026	.0219	189538	94769	6157	8301	(10)
腎 結 石	.0041	.0251*	1228	614	157	615	(11)
強直性脊椎炎(男)	.04918	.1584	107	508	451	322	(12)
強直性脊椎炎(女)	.01515	.1667	330	1650	812	1100	(12)
ベルテス病(男)	.00121	.0610	4125	2063	287	503	(13)
ベルテス病(女)	.00023	.0140	22222	11111	667	622	(13)
ICM	$1/3 \times 10^3$ **	.1957	1500.2	750.1	543	587.5	(14)
(うっ血型)	$1/5 \times 10^3$.1957	2500.0	1250.0	700	978.5	
	$1/10^4$.1957	5000.0	2500.0	1000	1957.0	
	$1/5 \times 10^4$.1957	25000.0	12500.0	2236	9785.0	
	$1/10^5$.1957	50000.0	25000.0	3162	19570.0	
ICM	$1/3 \times 10^3$ **	.307	1500.2	750.1	548	921.1	(14)
(対称性肥大型)	$1/5 \times 10^3$.307	2500.0	1250.0	707	1535.0	
	$1/10^4$.307	5000.0	2500.0	1000	3070.0	
	$1/5 \times 10^4$.307	25000.0	12500.0	2236	15350.0	
	$1/10^5$.307	50000.0	25000.0	3162	30700.0	
ICM	$1/3 \times 10^3$ **	.348	1500.2	750.1	548	1044.1	(14)
(非閉塞性肥大型)	$1/5 \times 10^3$.348	2500.0	1250.0	707	1740.0	
	$1/10^4$.348	5000.0	2500.0	1000	3480.0	
	$1/5 \times 10^4$.348	25000.0	12500.0	2236	17400.0	
	$1/10^5$.348	50000.0	25000.0	3162	34800.0	

* 第1度の近親における再現率, ** 仮定的な頻度

↓ **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

目的

ある与えられた先天異常または疾病の遺伝機構を推定するには、まずそれが単因子遺伝の機構にしたがうか、多因子遺伝の機構にしたがうかを予備的に検討しなければならないが、比較的遅く発症するか、確認が出生後遅延する傾向のあるもの、不全型として見落される可能性が高いもの、あるいは罹患の性比に著しいかたよりがみられるものには問題が多い。本研究はその分析法を開発し、実際の資料に適用して遺伝力の推定にまでおよぶことを目的とする。