

多因子病の成因に関する双生児研究

13・1 ふたごレジスターの設立と利用

東京大学医学部

井上英二

研究目的

多因子病として一括される諸疾患の一つ一つは、それぞれ特異的な成因によって成立する。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、 $P = n/N$  (浸透) が  $< 1$  ならば、単一遺伝子の変異による疾患であっても家系内の発現様式は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。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。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。

(3) 遺伝子の特異性 (specificity of gene) の変異

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) というが、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、遺伝子の特異性の変

異があるという。

#### (4) 変更遺伝子(群)(modifier)の作用

ある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。

#### (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、純粋に環境要因によって生じる場合である。

理論的には、以上の(1)~(8)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。

この細分課題では、多因子病の遺伝機構を解明するための有力な方法である双生児研究を用いて研究を進めた。とくにこの方法は上記(1), (2), (3), (5), (6)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ものである。

双生児研究を、多因子病の研究に応用する時の手続きは、以下の通りである。

1. 疾患あるいは症状の形成に、遺伝子型および環境要因がそれぞれ関与しているか否かを明らかにするため、等しい遺伝子型をもつ1卵性のふたごと、

同胞程度の遺伝子型の差のある2卵性のふたごを比較する。

2. 症状形成に関与する特異的な環境要因を明らかにするため、症状に差のある1卵性ふたごの組を選び、そのひとりずつについて環境要因を分析する。

3. 1卵性のふたごにおける疾患あるいは症状の一致・不一致を指標として、その症候群における遺伝的異種性を明らかにする。

しかしながら、この種の研究を行なう際には、以下でのべるような種々の困難がある。この細分課題の第一の目的は、この種の困難をできるだけ克服して、双生児研究の普及を計ることである。

双生児研究を進める時の困難の一つは、上記の手続きで研究を進める際に、判断の偏りを避けるため、以下のような条件を可能な限り満足する必要があることである。

1. ふたごの資料は、一般集団より得られた偏りの少ない無選択資料であることが望ましい。ふたごレジスターは、この条件を満足する十分な大きさをもった資料を整備することを目的としたものである。この細分課題の第二の目的は、この条件を満足するためにふたごレジスターを整備することである。

2. 前記2の研究を進めるに当って、従来は、特定の疾患が発現した後に、ふたごのふたりの環境条件の差を調査する遡及的方法が用いられた。しかしこのような遡及的調査には主観的判断が介入する余地が大きく、また必ずしも環境条件に関する情報が得られるとは限らない。このような困難を避けるためには、あらかじめふたごレジスターの中に、個人の健康に関する情報を蓄積し、疾患発現時にこれを利用する前向き調査が必要となる。すなわち、研究方法としては、無選択なふたごコホートの追跡研究が、もっとも偏りが少なく、信頼できる研究方法である。この細分課題の第三の目的は、ふたごレジスターの中にこの種の情報を蓄積し、前向き調査に用いられる資料体系を整備することである。

## 研 究 成 果

### A 継続研究の成果

1. 無選択なふたごコホートの資料源としては、学校、病院等の公共施設がある。このような情報源から出発して設立されたふたごレジスターとしては、

東京大学医学部脳研究施設の8種のふたごレジスターがある(表1)。

その中の“Tokyo 12-year-old Twin Registration”は、昭和23年以来、東京大学教育学部附属中学校に入学を志願したふたごについての資料である。本年度は、このレジスターにさらに20組の12才のふたごを追加し、組の数は合計950組(昨年度報告の933組は930組と訂正)となった。新たに追加したふたごについては各人についての詳細な健康情報の記録、卵性診断および血液・尿の冷凍保存を行なった。これらの情報および資料は、本人、学校および主治医の請求があった時には、これを提供できる体制が整備されている。このふたごレジスターは、資料の大きさは小さいが、各人についての情報量がきわめて大きいという特徴をもっており、今後、前向き調査のための情報項目を選択する根拠を提供するものである。

2. 第一次遺伝研究班による共同研究が開始されてから、研究目的の項に記したような無選択なふたごレジスターを日本各地に設立する努力を重ねた。その結果、神奈川県で、許可を得て出生票および死産票を資料源としたふたごレジスターが設立され、これが継続的に維持される見通しを得た。このふたごレジスターに関する従来の研究成果は、本研究班の過去の報告書に盛られている。本年度はこの中、神奈川県のふたごレジスター(年間ふたご約700組)のデータバンクと、神奈川県こども医療センターの入院患児のデータバンクの電算機によるレコード・リンケージを行なった。その結果は、13-2に記載した。

#### B 昭和53年度より開始した研究の成果

出生票および死産票は、もっとも偏りの少ないふたごレジスターの資料源である。これを出発点として、厚生省統計情報部は、昭和49年度の出生、死産について、「人口動態社会経済面調査、複産」の調査を実施した。その中のA調査は、同年の出生・死産したすべての多胎児(25,192児)についての調査であり、またB調査はその中、昭和49年1月より6月までの出産(4,361世帯)について行なわれたものである。

この資料は、出生票および死産票をそのまま転記したものではないが、追跡調査のためのふたごコホートの有力な候補である。そこで、この資料の電算機ファイル化を行ない、一部について先天奇形の分析を行なった。またこの資料は、多胎児出産に関する重要な統計資料であるので、疫学的分析を加えた。

その結果は 13-3 に記載した。

## 考 察

第一次遺伝研究班による共同研究の開始以来、許可を得て出生票および死産票を情報源として日本各地にふたごレジスターを設立した。その中今後に亘って継続できる見通しを得たのは神奈川県である。

一方双生児研究の有効性を検討するため、各種疾患についてのふたごの一致率の調査、既存のふたごコホートの追跡調査等を行なった。これらについては、既刊の本研究班報告書にその結果を記載した。また、既存のふたごレジスターへ新たに情報を追加蓄積した。6年間の共同研究の結果、双生児研究の実施に伴う困難は次第に克服されつつあり、双生児研究は普及の目途が立つようになった。

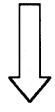
ふたごレジスターは、質量ともに水準の高いものでなければ、その有効性は削減される。我が国における出生票および死産票は、その意味できわめて水準の高いふたごレジスターの有力な情報源である。そこで本年度は、昭和49年度の日本全国の出生・死産から成るふたごレジスターの電算機ファイル化とデータの分析を行なった。今後これが各年度に亘って継続され、かつ追跡調査のためのふたごコホートとして用いることができるようになることが期待される。

## 要 因

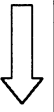
多因子病の成因を解明するため、無選択のふたごレジスターを整備し、これを前向き調査に用いるため、各人についての健康情報を蓄積した。また情報量の多いふたごレジスターの整備、日本全国で昭和49年度に出生したふたごの資料を用いた遺伝疫学的分析を行なった。

表1 Twin Registers at Institute of Brain Research  
 University of Tokyo School of Medicine  
 (February, 1980)

	No. of Sets
I. Twin Survey in Kanto Area 1948	1857
II. Twin Survey in Kanto Area 1951	6497
III. Twin Survey in Tokyo Area 1958	2702
IV. Multiple Birth Survey 1949-1953	487
V. Psychiatric and Neurologic Twin Registration	323+
VI. Tokyo 12-year-old Twin Registration	950
VII. Hongo Area Twin Registration	249
VIII. Opposite-sexed Twin Fingerprints	205
IX. Plural Birth Registry, Statistics and Information Department, Ministry of Health and Welfare 1975	
	A 12524
	B 4361



**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

多因子病として一括される諸疾患の一つ一つは、それぞれ特異的な成因によって成立する。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。