

遺伝性疾患における遺伝形式分析の新しい試みRieger症候群を中心として

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8929

遺伝性疾患における遺伝形式分析の新しい試み Rieger 症候群を中心として

富山医科薬科大学医学部解剖学第一講座

松 田 健 史

(昭和56年7月6日受付)

Key words Rieger 症候群, a priori method, a posteriori method

Rieger 症候群の主症状は Henkind ら¹⁾によれば 1) hypoplasia of the anterior iris stroma, 2) iris strands bridging angle, 3) posterior embryotoxon であり, 前眼部の中胚葉性異常による常染色体性優性遺伝性疾患であろうとされている. Alkemade²⁾は上記以外の眼症状として緑内障, 巨大角膜, ぶどう膜外反, 多瞳孔などを, 眼以外の症状として心室中隔欠損症, 合指症, 脊髄空洞症, 頭蓋骨形成不全, 口蓋破裂の合併を記載している.

他方遺伝性疾患の遺伝形式の分析については, 現在までに種々の方法が行われている. しかし人類集団にあっては, ある遺伝性疾患の遺伝子型および表現型の理論的分布を確認することは, 平均家族数が小さいので非常に困難である. 遺伝形式が優性であるか劣性であるかを判定するには, それぞれ異なる多数の家系資料を集計し, 統計処理を行う必要がある. 著者は新たに家系資料の集計及び分析にあたって, 便利で有意義な表を製作した. この表を用いて Rieger 症候群の家系について遺伝形式の分析を試みたので報告する.

対象及び方法

今回分析の対象としたのは Alkemade²⁾が集計した Rieger 症候群の 22 家系である. これらの 22 家系の家系図を図 1 に示した. 次にこれらの家系を表 1 に整理し, これを資料として統計処理を行った. この表は親の性別とその子供の罹患の有無とその性別が一見して判明するように著者が新たに工夫したものである. 家系が幾世代にもわたる場合は, I 代目で子供に記載されたものが, II 代目で親となり, I 代目と並列の新しい

家族を構成する様子がわかるように作製してある. Busch ら³⁾が報告した家系を例にとり, 図 1 と対比して表 1 を説明する. すなわち I 代目は父親が罹患者と正常児は (♂ 2, ♀ 1) (男児が 2 人と女児が 1 人の意. 以下同様の記載法を取る.), II 代目は I 代目の罹患の男児が父親となり, 正常児は (♂ 2, ♀ 3), 罹患児は (♂ 1, ♀ 0), III 代目は II 代目の罹患男児が父親となって新しい家族を構成することになる.

表 1 よりこの Rieger 症候群の 22 家系は子供の正常者が 98 人, 男性の罹患者が 49 人, 女性の罹患者が 41 人で, 罹患患者総数が 90 人, 同胞の総数が 188 人で構成されていることが理解できる.

次にこの資料をもとにして下記の 4 項目について統計処理を行ない Rieger 症候群が常染色体性優性遺伝性疾患であることを確認した.

- 1) 単純優性遺伝性⁴⁾か常染色体性優性遺伝性⁵⁾疾患であるかの検定.
- 2) 浸透率の算定.
- 3) 先験法⁶⁾ (a priori method. Apert's method) による優性遺伝性の確認.
- 4) 帰納法⁷⁾ (a posteriori method) による優性遺伝性の確認.

成 績

1. 単純優性遺伝性か常染色体性優性遺伝性疾患であるかの検定

図 1 の家系図をみると, 患者が毎世代しかも男女両性に出現していることにより, Rieger 症候群が常染色体性優性遺伝の形式をとることがうかがわれるが, 稀

A New Trial for Estimation of the Mode of Inheritance in Genetic Disorders —with Special Reference to Rieger's Syndrome. Takeshi Matsuda, Department of Anatomy (I), Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University.

Table 1. A new table for the analysis of the pedigrees data.

author	affected parent	siblings								No. of sibs n	X(n-1)	X(X-1)
		normal				affected						
		M	F	?	T	M	F	?	T. X			
Thye (1903)	I M	0	1	1	2	1	0	0	1	3	2	0
Rossano (1934)-Saraux (1965)	I M	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
	II M	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
Mathis(1936)-Rieger(1935, 1941)	I F	0	0	0	0	1	1	0	2	2	2	2
Rieger(1935)-Kleinert(1949)	I F	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
Busch et al. (1960)	I M	2	1	0	3	1	0	0	1	4	3	0
	II M	2	3	0	5	1	0	0	1	6	5	0
	III M	0	1	0	1	0	2	0	2	3	4	2
	IV F	0	0	0	0	2	0	0	2	2	2	2
Falls (1949)	I F	1	0	0	1	1	1	0	2	3	4	2
	II F	2	2	0	4	2	4	0	6	10	54	30
	M	0	0	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	III M	1	0	0	1	2	0	0	2	3	4	2
	F	2	2	0	4	3	4	0	7	11	70	42
	F	0	2	0	2	0	0	0	0	2	0	0
	F	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	IV M	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	F	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Weekers & Weekers (1950)	I M	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
	II M	0	0	0	0	2	1	0	3	3	6	6
Blum et al. (1962)	I M	3	1	0	4	1	2	0	3	7	18	6
Breebaart (1966)	I F	0	1	0	1	0	1	0	1	2	1	0
Bietti (1963)	I F	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
Burian et al. (1957)	I M	2	2	0	4	1	3	0	4	8	28	12
Levien (1966)	I M	1	0	0	1	0	2	0	2	3	4	2
Delmarcelle et al. (1958)	I M	0	2	0	2	1	2	0	3	5	12	6
Delmarcelle (1968)	II F	1	0	0	1	0	1	0	1	2	1	0
Boles Carenini & Oztzalesi (1966)	I M	6	1	0	7	3	0	0	3	10	27	6
	II M	3	1	0	4	1	0	0	1	5	4	0
Braendstrup (1948)	I F	0	3	0	3	4	1	0	5	8	35	20
	II M	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
	M	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	M	1	1	0	2	0	0	0	0	2	0	0
Forsius & Eriksson (1964)	I F	0	0	0	0	0	2	0	2	2	2	2
Henkind et al. (1965)	I M	0	0	4	4	2	0	0	2	6	10	2
	II M	0	0	6	6	1	1	0	2	8	14	2
	III M	1	0	0	1	1	1	0	2	3	4	2
	IV M	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	F	1	0	0	1	0	1	0	1	2	1	0
Wolter et al. (1967)	I F	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
Crawford (1967)	I F	0	1	0	1	2	0	0	2	3	4	2
Pearce & Keer (1965)	II M	2	0	0	2	2	1	0	3	5	12	6
	M	1	2	0	3	0	1	0	1	4	3	0
	F	0	2	0	2	0	0	0	0	2	0	0
	F	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	III M	0	0	0	0	1	1	0	2	2	2	2
	M	0	1	0	1	1	0	0	1	2	1	0
	F	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
Dark & Kirkham (1968)	I M	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
	II F	1	2	0	3	1	2	0	3	6	15	6
	III M	0	2	0	2	3	2	0	5	7	30	20
	IV F	3	0	0	3	1	0	0	1	4	3	0
	F	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
	M	1	0	0	1	0	1	0	1	2	1	0
		39	38	21	98	49	41	0	90	188	388	184

M : male F : female T : total

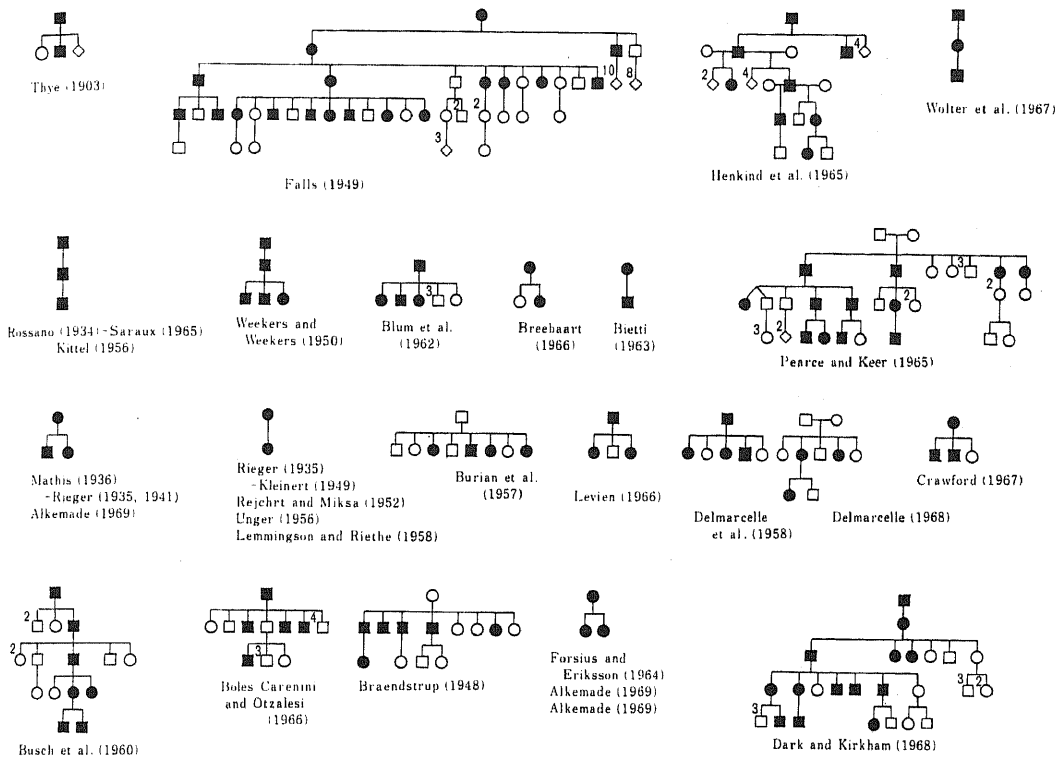


Fig. 1. Pedigrees of Rieger's syndrome

常染色体性対立遺伝子による形質の遺伝の理論的特色を記載し、真に常染色体性優性の遺伝形式に従っているか否かを検討した。優性対立遺伝子を A とすると、優性形質の持主は AA または Aa で少なくとも 1 個の A を必ずもっているが、A が極稀であると、優性の homozygous な個体 AA は極々稀で実際にはほとんど無視できるので、優性形質を示す個体は事実上 Aa の heterozygous とみなされる。したがって罹患者を有する両親の結婚での遺伝子型は Aa × aa で、その子供は罹患者と正常者が 1 : 1 の割合で出現する。そこで Rieger 症候群の 22 家系の表より、罹患者と正常者の間の有意性の検定を行なうと 0.340 であり、正常者と罹患者の比は 1 : 1 であるといえる。

次に罹患者の性別は遺伝子座位が常染色体上にあれば、性別と関係なくその遺伝形質が伝わるので、形質の持主の男女比は理論的には 1 : 1 となるはずである。表 1 より罹患者は男性 49 人、女性 41 人で χ^2 検定により男女性間に有意差は認められなかった。

さらに常染色体性であれば、遺伝形質が父から伝わる場合も母から伝わる場合も等しく表現されるので、

Table 2. Sex distribution of the affected siblings with an affected parent.

P	S	M	F	
		28	22	40
	21	19	50	
	49	41	90	

$$\chi^2 = \frac{90 \{ (21 \times 22) - (19 \times 28) \}^2}{49 \times 41 \times 40 \times 50} = 0.10$$

S : sibling, P : parent, M : male, F : female

形質をもつ親の性別によって罹患者の性別の割合には差が生じないはずである。表 1 より罹患者である親の性別で罹患者の性別を分類し表 2 を作製した。表 2 の数値を代入し、 χ^2 検定で有意性を検討すると罹患者の性別の割合に有意差は認められなかった。

2. 浸透率の算定

優性形質の持主は、その A 対立遺伝子を両親のいずれ

か一方から受け取っているの、この A 遺伝子をもつ親はその優性形質を表現しているはずである。それ故その家系では祖先をたどって行くと、毎世代優性形質が表現されていることになる。しかし遺伝子型を等しくするすべての個体と同じ程度に形質を現わすとは限らない。場合によっては特定の遺伝子型を持っているのに、対応する表現型がまったく現われないことがある。このような場合に優性形質が健全な親を通して子供に遺伝するという現象が生じる。家系図の上ではこれを世代のとびこし (skipping) と称し、このような遺伝子の表現度の指標は浸透率として表わされている。浸透率の計算法には、文献上で調べ得た限りでは 4 種類ある。それぞれの計算法に表 1 の数値を代入して計算した結果を以下に示した。

$$1) P = \frac{b}{a} \times 100^{(99)} = \frac{43}{46} \times 100 = 93.4 (\%)$$

a : 形質を表現するはずの親の数。

b : 実際に形質を表現した親の数。

$$2) P = \frac{2a}{a+n} \times 100^{(9)} = \frac{90 \times 2}{98+90} \times 100 = 95.74 (\%)$$

a : 罹患者の総数

n : 正常児の総数

$$3) P = \frac{A}{A+C} \times 100^{(10)} = \frac{117}{120} \times 100 = 97.5 (\%)$$

A : 病者

C : 保因者

$$4) P = \frac{\sum X(X-1)}{\sum X(n-1)} \times 2 \times 100 = \frac{184}{389} \times 2 \times 100$$

$$= 94.6 (\%)$$

(X, n は表 1 より算出した)

その結果はいずれの計算法でも 95% 近似の値を示し、Rieger 症候群がかなり高い浸透率をもつことが判明した。

3. 先験法 (a priori method, Apert's method) による優性遺伝性の確認

優性遺伝形式に該当するかを検定する方法の一つとして a priori method が用いられる。Aa heterozygous と aa homozygous の結婚から生まれる罹患者の確率を P とすると、優性遺伝に従う場合は $P = \frac{1}{2}$ であるから、これをあらかじめ決定しておいて、罹患者の理論的期待値を求め、実際の罹患者すなわち観察値との差が有意であるか、P の値が適当であるか否かを定める方法である。

子供の人数が S 人の家族で期待される罹患者の数は

$$E(a_s) = \frac{sp}{1-q^2} \quad (q=1-p)$$

n s を子供が S 人いる家族の数とすると、罹患者数は

$$r_s = \frac{sp}{1-q^2} n s$$

となり、このときの標準偏差は

$$\delta_s^2 = \frac{spq}{1-q^2} - \frac{s^2 p q^2}{(1-q^2)^2}$$

である。罹患者の総数は

$$E(a) = \sum_s \frac{sp}{1-q^2} n s = \sum_s r_s = r$$

で表わされる。

表 1 より子供の数 (S) によって家族を分類し、それぞれの S については家族の数 (n s) を求め、この数値を用い、 $P = \frac{1}{2}$ として罹患者数の期待値 (r_s) を求めて表 3 にまとめた。表 3 より罹患者総数の期待値 $r_s = 92.5$ を得た。また標準偏差は $\delta = 6.026$ であった。罹患者の観察値は $R = \sum_s t_s = 81$ (子供が 1 人すなわち $s = 1$ の家族はこの検定の場合は除いている) であるから、観察値 R と期待値 r の間に有意差があるか否かを t 検定で判定すると

$$t = \frac{|R - r|}{\delta} = \frac{|81 - 92.5|}{6.026} = 1.907$$

で有意差が否定され、非常に高い確率で両者に差がないことが証明されて、確実に優性遺伝であるといえる。

4. 帰納法 (a posteriori method) による優性遺伝性の確認

a priori method はあらかじめ罹患者の確率 p を定めて、その値の適合性を検定する方法である。a posteriori method では正しい p の値を求めることができる。p の値が 0.5 に適合していることが判明しているので a posteriori method を適用すると

R を罹患者の総数とすれば

$$\frac{R}{P} = \sum_s \frac{S n s}{1-q^s}$$

$$R = \frac{2n_2}{1+q} + \frac{3n_3}{1+q+q^2} + \dots$$

$$\frac{S n_s}{1+q+q^2+\dots+q^{s-1}}$$

となる。この式に P の値を仮定して代入し、R が観察値に最も近い値となるように、試行錯誤により最適

Table 3. The pedigrees data analyzed with a priori method.

	0	1	2	3	4	5	6	7	n_s	t_s	r_s	δ^2
2	3	5	4						12	14	16.0	3.330
3		1	6	1					8	16	13.7	3.920
4		3							3	3	6.4	2.346
5		1		2					3	7	7.7	3.246
6		1	1	1					3	6	9.1	4.137
7				1		1			2	8	7.1	3.334
8			1		1	1			3	11	17.0	5.835
10	1			1				1	3	9	15.0	7.434
11								1	1	7	5.5	2.737
	4	11	12	6	1	2	1	1	38	81	92.5	36.319

$\delta = 6.026$

$$\frac{|t_s - r_s|}{\delta} = \frac{11.5}{6.026} = 1.907$$

n_s : No. of Families
 t_s : No. of Affected observed
 r_s : No. of Affected expected
 δ^2 : Variance

のPの値を求める方法である。

このときの標準偏差は

$$\frac{1}{\delta^2} = \frac{R}{P^2 q} - \sum_s \frac{S^2 n s \cdot q^{s-2}}{(1-q^s)^2}$$

である。今仮に $p = 0.43$ $q = 0.57$ とすると、 $R = 86.6806$ となる。そこで $p = 0.42$ 、 $q = 0.58$ とすると $R = 85.3035$ となる。実際の R は 86 であるから $p = 0.425$ 、 $q = 0.575$ とすると、 $R = 85.9950$ である。そこで $p = 0.425$ と決定できる。このとき標準偏差は $\delta = 0.0418$ である。この p の値が優性遺伝の理論値 $p = 0.5$ との間に有意差があるかを t 検定で判定すると

$$t = \frac{|0.5 - 0.425|}{0.0418} = \frac{0.075}{0.0418} = 1.7943$$

$0.2 < P < 0.1$

$1.372 < t < 1.812$

有意差は否定されるので、優性遺伝であるという仮説は証明された。

考 察

McKusic¹¹⁾によれば常染色体性優性遺伝性疾患は1,218種類が報告されていて、遺伝性疾患の約52%を占めている。他の遺伝性疾患とくらべて、その症状ならびに遺伝形式が鮮明で、家系図をとり易く、さらに劣性遺伝性疾患より症状が軽いことが多いので *fertility* も高く、したがって産児数の多いことが、優性遺伝形

式の疾患であると推定するのに有利である。しかし正確に常染色体性優性遺伝形式であることを証明するには、その理論値と観察値との統計学的検討が必要である。このことに注目してすでに Haldane の a posteriori method, Ludwig の a priori method⁹⁾等の優秀な解析法が確立している。具体的には Neel ら¹²⁾による Friedreich 病、古畑¹³⁾による「ロウ」についての検討が報告されている。しかし家系図からの分析方法の記載は著者が調べた範囲では見当たらない。著者は今回 Rieger 症候群の家系図から優性遺伝の理論値と観察値を得る新しい表を作製した。この表には家系図の毎世代ごとに罹患者の性、正常児の性別並びに個体数、罹患者の性別並びに個体数、総同胞数(n)、罹患者の総数(X)よりの $X(n-1)$ 、 $X(X-1)$ が项目的に列記されている。この表1から表2,表3の数値を効果的に得ることができる。

今回行なった分析の結果 Rieger 症候群は常染色体性優性遺伝の遺伝形式をとることが証明された。しかもかなり高い浸透率を持つことが証明され、両親のいずれかから遺伝子を受けとっていれば Rieger 症候群が発症する確率が非常に高いと予想できる。heterozygous と正常 homozygous の結婚の場合に生まれてくる子供の罹患者率は、a posteriori method で 42.5% と計算された。ここで仮定したように、一对の対立遺伝子で形質が遺伝し表現されるという仮説のもとでは、Rieger 症候群は確実に常染色体性優性遺伝の形式に

あてはまる疾患であり、また虹彩角膜角の分化発生異常を支配する遺伝子座位が常染色体上にあることが予想できる。

以上のように遺伝形式の分析にあたって、著者の作製した新しい表は、必要な数値の算出や整理に非常に便利で有用であった。今後の遺伝性疾患の分析の計算や検定の際に幅広く応用できるものと思われる。

結 論

Rieger 症候群の家系分析について報告した。Rieger 症候群は家系内に多発し、その遺伝的特性が注目されているが、遺伝形式の判定には家系分析によらなければならない。著者は家系分析において便利で有用な新しい表を作製した。この表には罹患した片親の性別、正常児の性別並びに個体数、罹患児の性別並びに個体数、総同胞数 (n)、罹患児の総数 (X) よりの $X(n-1)$ 、 $X(X-1)$ を项目的に列記している。これを用いて Rieger 症候群の家系分析を行なった結果 Rieger 症候群は、常染色体性優性に遺伝し、高い浸透率を示すことが証明された。a posteriori method で正常ホモとヘテロの両親の結婚によって生まれる罹患児の確率が計算された。

稿を終えるにあたり、貴重な御教示並びに資料の提供を戴きました金沢大学医学部眼科学教室米村大蔵教授、河崎一夫助教授、四日剛太郎先生に篤く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Henkind, P., Seigel, I. M. & Carr, R. E.: Mesodermal dysgenesis of the anterior segment: Rieger's anomaly. Arch. Ophthalmol., 73, 810-817(1965).
- 2) Alkemade, P. P. H.: Dysgenesis mesodermalis of the iris and the cornea: a study of Rieger's syndrome and Peter's anomaly, 1st ed., p.70-75, Royal van Gorcum, Assen, 1969.
- 3) Busch, G., Weiskopf, J. & Busch, K. T.: Dysgenesis mesodermalis et ectodermalis, Rieger order Rieger'sche Krankheit, Klin. Mbl. Augenheil., 136, 512-523 (1960).
- 4) 田中克己: 基礎人類遺伝学, 363 頁, 東京, 裳華房, 1960.
- 5) 田中克己: 基礎人類遺伝学, 28 頁, 東京, 裳華房, 1960.
- 6) Ludwig, W. & Boost, C.: Vergleichende Wertung der Methoden zur Analyse recessiver Erbgänge beim Menschen. Z. Menschen. Vererb. Konst.-Lehre, 24, 577-585 (1940).
- 7) Haldane, J. B. S.: A method for investigating recessive character in man. J. Genet., 25, 251-255(1932).
- 8) 田中克己: 基礎人類遺伝学, 370 頁, 東京, 裳華房, 1960.
- 9) 大倉興司: 人類遺伝学入門, 179 頁, 東京, 医学書院, 1974.
- 10) 大倉興司, 山本泉, 仲尾善雄: 人類遺伝学, 79 頁, 東京, 医歯薬出版, 1957.
- 11) McKusick, V. A.: Mendelian inheritance in man, 4th ed. p.12. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1975.
- 12) Neel, J. V. & Shull, W. J.: Human Heredity, p.216. The University of Chicago Press, Chicago, 1954.
- 13) 古畑種基, 古庄敏行: 基礎遺伝医学, 57 頁, 東京, 金原出版, 1971.

A New Trial for Estimation of the Mode of Inheritance in Genetic Disorders-with Special Reference to Rieger's Syndrome Takeshi Matsuda, Department of Anatomy(1), Faculty of Medicine, Toyama Medical & Pharmaceutical University, Kanazawa, 920 - J. Juzen Med. Soc., 90, 619-625 (1981)

Key words: Rieger's syndrome, a priori method, a posteriori method

Abstract

A genetic analysis of the pedigrees affected by Rieger's syndrome is reported. The present author prepares a new table available for the analysis of pedigree data. In this table, six items including sexuality of an affected parent, sexuality of normal siblings, numbers of affected siblings(X), numbers of all siblings(n), $X(n-1)$, and $X(X-1)$, are recorded. As a result Rieger's syndrome is confirmed to be an autosomal dominant disorder with high penetrance rate and a possibility of affection in children by mating a heterozygote with a normal homozygote is calculated.