シンポジウム 内科領域における遺伝学

(4) 成人病の遺伝機構

熊本大学体質医学研究所成人体質学

教授 宮 尾 定 信

三 村 悟 郎

SYMPOSIUM ON GENETICS IN INTERNAL MEDICINE

4) HEREDITARY MECHANISM OF ADULT DISEASE

Sadanobu MIYAO and Goro MIMURA

Department of Geriatrics, Institute of Constitutional Medicine, Kumamoto University, Kumamoto

遺伝性の成人病の中で日常しばしば遭遇するものに本態性高血圧症、糖尿病、悪性腫瘍がある。これらの疾患中糖尿病の遺伝機構については昨年、第10回日本糖尿病学会総会の特別講演で述べたので省略させていただき、今回は本態性高血圧症と悪性腫瘍の遺伝機構について述べる。

I. 本態性高血圧症の遺伝機構

本態性高血圧症の遺伝性については家系研究や双生児研究から異論はないと思うが、その遺伝機構にかんしては二つの見解がある。その一つは本症を1疾患単位、すなわち質的形質とみなし、メンデルの法則に従う単遺伝子によつて支配されるとの仮定のもとに分析する方法が従来から多くの学者に用いられ、常染色体性優性遺伝をすると推定されている。他の一つは血圧は身長、体重、大きさなどと同じく連続した数量の変数であるから、量的形質として取扱うべきものとの考え方である。かように遺伝学上からは量的形質であるべき血圧を临床上では、任意の高さで区切り、低血圧、正常血圧、高血圧の三つの質的に異なつた質的形質と考えることに疑義がある。第2の血圧を量的形質として遺伝分析すべきであるとの考え方は、Pickeringやわたくしどもによつて試みられた

ものである。

1) 一般集団の血圧頻度分布

本症が質的形質であれば、一般集団の血圧頻度分布曲線は、高血圧群は正常血圧群から分離し、2峰性の曲線となるはずである。図1は6才以上の住民2,700名の血圧頻度分布曲線である。この曲線は見方によつては模型的に示してあるが、150mmHgを境に正常血圧群と高血圧群の2群からなり、一部が重なりあつていて、分離が十分でないようにみえる。この点が従来本症が単因子であ

Fig. 1. Frequency distribution curves of blood pressure (inhabitants over 6 years in to district).

ると考える理由の根拠の一つとなつている。そこでこの血圧分布曲線がはたして2峰性であるかどうかを検討する必要がある。血圧値は年令, 性によつて異なるので, これを統計処理するには補正しなければならない。 $A_i = \frac{m_i - M_i}{\delta_i}$ の式を用いれば資料を年令性差の別なく合算して分析できる。 m_i は i 代の各個体の実測血圧値, M_i は i 代の平均血圧値, δ_i は i 代の性別, 年令別標準偏差, A_i は補正した血圧値である。この補正した血圧値 A_i の頻度分布を求めると図2のような正規分布となり, 2峰性とはならないことは単因子説に該当しない。

2) 家系調査からみた高血圧発現率

本症がWeitzその他多くの学者の主張するように, メンデルの法則に従つて遺伝するかどうかを家系調査の資料を基礎に検討した。

子供の 高血圧発現率は 両親正常血圧家系17.6%, 片親高血圧家系33.5%, 両親高血圧家系48.4%の順に高率になるが, 優劣いずれの理論値とも一致しない。しかしこの理論値は病遺伝子の発現率を100%と仮定した場合であるから, 発現不規則な病的形質に対しては, 発現率と表現型模写率(病遺伝子を持たないものが病人になる率)とを考慮した小貫氏の分析法で分析しなければならない

Fig. 2. Frequency distribution curve of blood pressure value which is transformed into a logarithm.

いが(詳細は省略するが), この方法を用いても優劣いずれにも該当しない。

3) 血圧値の異なつた親から生まれた子供の血圧頻度分布

6通りの組合せから生れた子供の血圧頻度分布を調査したのが図3と4である。図3は(正×正)家系の子供の分布曲線は-0.2~+0.2を頂値とする正規分布型を示している。(正×低)家系の子供の頂値は前者より少し低い方(-0.3~

Fig. 3. Frequency distribution curves of blood pressure of children in the families of (Hypo×Hypo), (Norm×Hypo), (Norm×Norm) matings.

Fig. 4. Frequency distribution curves of blood pressure of children in the families of (Hyper×Hypo), (Hyper×Norm), (Hyper×Hyper) matings.

— 0.7) へ移動した正規分布型をし、(低×低)家系の子供の頂値はさらに低い方(— 1.3×— 1.7) へ移動した正規分布型を示している。図4は(高×低)家系の子供の頂値は(正×正)家系の頂値より少し高い方(+ 0.3~+ 0.7) へ移動し、(高×低)家系の子供の頂値は(正×正)家系の頂値と同じ正規分布型であるが、低血圧と高血圧の頻度が少し高い分布を示している。最後に(高×高)家系の子供の頂値(+1.3~+1.8)は最も高い方へ移動した正規分布を示している。

以上の所見はきわめて興味深い示唆を含んでいる。すなわち両親の血圧が異なる場合でも、子供の血圧頻度分布曲線は常に正規分布型をとり、決して2峰性とはならない。ただ親の血圧の組合せによつて、曲線の頂値が低い方へあるいは高い方へ移動するだけである。このような現象は血圧を質的形質と考え、それぞれ独立した疾患単位として分析することが不適当なことを示すものである。

4) 本態性高血圧の遺伝をどう考えるべきか。

上述のように血圧は量的形質であつて、これを質的形質として取扱うことは不合理である。量的形質は多因子形質ともいわれ、血圧に関与している遺伝子の一つ一つの作用は弱く、環境の影響を受けやすいが、おのおのの遺伝子が相加的に働いて初めて遺伝子の作用を発揮する。要するに各人の血圧を支配している遺伝子群としては明らかに遺伝性を持つているが、高血圧遺伝子と言う単一の遺伝子は考えられない。それでは血圧全体としてはどの程度の遺伝性があるかということになるが、これを表現するのに遺伝力heritabilityを用いる方法とFalconerの易罹病性liabilityによる方法とがある。わたくしはFalconerの分析法について検討してみたが、多因子形質でも健康と病者の区別がはつきりしたものにはよいが、血圧のような測定ができる量的形質には適当でないと思われるので、むしろ遺伝力で表現した方がよいと考えて古庄の方法を用いた。上述のように血圧頻度分布曲線が正規分布型を示すことから、血圧は多因子

の支配を受けることが推定されるが、これを確かめるためには血圧値に相加性があることを立証すればよい。今確率紙に血圧を累積度数分布としてあらわすと、ほぼ直線上にのり正規性であることがわかる。従つて血圧を多因子形質として取扱つてよいことになる。

5) 血圧の遺伝力

血圧に遺伝性があることは血圧の親子相関($\gamma_{po}=0.24\pm0.09$)と同胞相関($\gamma_{oo'}=0.28\pm0.08$)が夫婦相関($\gamma_{pp'}=0.09\pm0.04$)より大きいことでも明らかであるが、遺伝力を古庄の方法を用いて算出したのが表1である。親子相関($h^2=0.25$)、同胞相関($h^2=0.63$)、親子の回帰($h^2=0.5$)、双生児資料($h^2=0.62\sim0.87$)による方法があるが、これらの資料を総合して算出すると遺伝力は0.63となる。すなわち血圧は遺伝の影響を63%受けることを意味するが、環境の影響も37%受けることになるので、環境の影響も無視できない。

6) 血圧の遺伝様式

図3と図4の成績から明らかなように、両親の血圧値の平均値附近の子供が多く生れる。もし親の血圧の組合せが低血圧と高血圧の場合もその子供は大半が正常血圧になるが、低血圧と高血圧の子供も少数生れることになる。

II. 悪性腫瘍の遺伝性

ヒトの悪性腫瘍には家系集積性があるので、その遺伝性が推定されている。しかし遺伝機構の明らかなものは網膜膠腫その他二、三の比較的まれな腫瘍にすぎない。日常最もしばしば遭遇する胃

Table 1. Heritability of blood pressure.

1. Method using the Correlation Coefficient between Parents and Children	$h^2=0.25$
2. Method using the Correlation Coefficient between Intersiblings	$h^2=0.63$
3. Method using the Regression Coefficient between Parents and Children	$h^2=0.5$
4. Twin's Method	$h^2=0.62\sim0.87$
5. Method using synthetic Analysis from the Data of Family Study and of Twins	$h^2=0.63\sim0.37$
6. Inbreeding Coefficient	$f=0.007$

癌、子宮癌、乳癌などにはたして遺伝性があるかどうかまだ明らかでない。しかしわたくしどもの乳癌家系や福島医科大学の辻教授の胃癌家系の調査によると、癌患者の家族の悪性腫瘍発生率は非癌家系の家族の1.5～3倍も多い。乳癌家族の乳癌発生率は0.8%（対照者0%）で、乳癌家族内の全悪性腫瘍発生率は10.2%（対照家族3.6%）である。辻教授の胃癌家族についての調査によると、胃癌患者家族の胃癌発生率は3.4%（対照家族1.8%）であり、全悪性腫瘍発生率（5.5%）は非癌家族（3.5%）の約1.5倍である。すなわち癌家族からは各種の悪性腫瘍が多発している事実からみて、すべての悪性腫瘍に共通した単一な遺伝子の存在も想像されるので、双生児を使ってこの問題を検討してみた。わたくしどもは日本人双生児の一方または双方が悪性腫瘍にかかった症例60組を収集した。この中に栗野教授の収集した13組が含まれている。その内容は1卵性42組、同性2卵性8組、異性2卵性10組である。発癌臓器は異なつてもともかく双方とも悪性腫瘍に罹患した率は1卵性では23.8%で、同性2卵性の37.5%との間に有意差はない。しかし双方に悪性腫瘍があ

つた症例中発生臓器が一致した率は、1卵性の80%に対し同性2卵性0%と差があるが、同性2卵性の症例が少ないので結論は差し控え、欧米の症例に日本の症例を加えて再検討してみた。表2に示すように1卵性262組、同性2卵性377組、異性2卵性358組である。完全一致率とは発癌臓器まで一致したものを言い、不完全一致とは双方とも悪性腫瘍にかかっているが、発生臓器や種類を異にするものを言う。完全一致例に不完全一致例を加えたものの総数に対する割合は、1卵性12.9%、同性2卵性12.3%、異性2卵性10.6%で3者間に有意差はない。従つてすべての悪性腫瘍に共通した遺伝子の存在を考えることは困難である。しかし双生児の双方とも悪性腫瘍にかかっている症例中の完全一致率をみると、1卵性61.7%、同性2卵性17%、異性2卵性13.1%で、0.1%の危険率で1卵性双生児の方が2卵性双生児より高率である。このことから臓器特異性のある遺伝子、たとえば胃癌とか乳癌の遺伝子の存在を推定することは可能ではないかと思うが、そう断定するには症例がなお十分でない。しかし1卵性双生児における完全一致率が日本の症例で19%、全世界の

Table 2. Concordance and discordance of cancer in twins.

Authors	MZ			Same-sexed DZ			Opposite-sexed DZ			Total DZ		
	Number of pairs	KK	Kd	Number of pairs	KK	Kd	Number of pairs	KK	Kd	Number of pairs	KK	Kd
Verschuer and Kober (1956)	26	3 (11.5%)	0	12	0	1	10	0	1	22	0	2
Jarvik and Falek (1962)	36	3 (8.3%)	2	25	0	1	16	0	0	41	0	1
Harvald and Hauge (1963)	160	8 (5.0%)	9	335	8 (2.4%)	35	321	4 (1.2%)	32	656	12	67
Miyao (1967)	31	7 (23.3%)	2	6	0	2	10	1	0	16	1	2
Awano (1967)	11	1	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0
Total	262	21 (8.0%)	13 (5.0%)	377	8 (2.1%)	39	358	5 (1.3%)	33	735	13 (1.7%)	72
KK ***		(12.9%)			(12.3%)			(10.6%)			(11.5%)	
KK + Kd		61.7%			17.0%			13.1%			15.2%	

KK : Concordant with respect to the kind of the tumor and its site.

Kd : Concordant with respect to the presence of the tumor, but discordant with respect to the kind and the site of the tumor.

*** Difference between MZ and same-sexed DZ or total DZ is significant at 0.1 per cent level.

症例で8%と低率なことは、発癌には環境要因の影響が大きいことを示唆している。

結 語

1. 本態性高血圧症の遺伝機構にかんしては、本症を一つの質的形質(1疾患単位)とみなして、メンデル性単因子優性遺伝すると推定している学者も多いが、わたくしどもは高血圧だけを取上げず、正常血圧、低血圧の3者間にどんな遺伝関係があるかを検討した結果、単一遺伝子説では説明できないことを指摘した。血圧は量的形質で連続的数値からなるものであるから、多因子形質

として取扱うのが適当と思う。

2. 悪性腫瘍の発生には遺伝要因が関与するが、すべての悪性腫瘍に共通した遺伝子の存在を考えるより、臓器特異性のある遺伝子の存在が推定される。しかし1卵性双生児における完全一致率が日本の症例で19%、全世界の症例で8%と低率であることは、環境要因の影響が大きいことを示唆している。個々の悪性腫瘍の遺伝機構は現段階ではまだ明らかでなく、今後の研究にまたねばならない。