第67回日本内科学会講演会（1970年）

宿題報告

内科臨床遺伝学*
— 罹病性の遺伝学的解析 —

九州大学第一内科教授

柳 瀬 敏 幸

CLINICAL GENETICS IN INTERNAL MEDICINE
— GENETIC ANALYSIS OF MORBIDITY —

Toshiyuki YANASE

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan.

はじめに

昭和16年の日本内科学会講演会において、金沢大学大里俊吾教授により宿題報告「遺伝及び体質¹⁾」がなされて以来、今日まで約30年を経過し、このたび再び著者に遺伝学に関連した宿題が与えられた次第であるが、この間において一般の生物およびヒトにかんする遺伝学はほとんど全容を改めるほどに進歩した。

今日の遺伝学は、単に親子・近親間における遺伝物質の分離や受けわたしのしくみを取り扱うだけでなく、遺伝物質そのものの本体から生物現象発現のしくみにいたるまで、生物学のもつとも基本的問題に肉薄しつつある現状である。

しかしその進歩の成果を直接実際の医学に導入して効用を発揮させるには、これら二つの領域の間になお多くの断層があることは否定できない。これらの断層をいかに埋め、遺伝学をどのように

有効に医学に役立ててゆくかは当面もつとも重要な課題で、いま本格的にそれにとりくむべき段階にきていると考えられる。本報告は両領域の橋わたしの役目の一端を担うべきものである。

本研究は方法論的に三つの主要な柱に支えられている。すなわち集団遺伝学、遺伝生化学および細胞遺伝学の三つである。また、とり扱う局面は核酸、蛋白分子、染色体というミクロのレベルから人類集団というマクロのレベルまで、かなり広い範囲にわたっている。しかし、局面は多様でも、疾病の基本原因、あるいは「疾病に罹りやすい」という現象の実体を遺伝学的にどう把握するかという目標に向って、すべて集約していると理解していただきたい。

以下、報告の前半は罹病性morbidityの遺伝的決定とその重みを明らかにすべく、主に一定の群または集団を対象に問題を数理論的にとり扱い、後半は、以上の知見を前提として、実験室と臨床面のデータをもとに、疾病成立の基本的しくみを

* 本講演は1970年4月3日（4:00—5:00 p.m.）
福岡市天神5丁目福岡市民会館で行なわれた。

論ずる。

I. 罹病性の遺伝的決定とその重み

I. 1. 遺伝学からみた疾病の分類

遺伝と環境との相互作用という観点に立つて、著者は疾病を次のカテゴリーに分けて整理している。

(1) 単因子性疾病： その数が数万と推定される遺伝子は染色体上に一定の位置をしめ（これを遺伝子座位genetic locusという）、縦に1列に配列しているが、これらのうち1対の相同座位の変異遺伝子が主要な役割をはたして発現する疾病、いかえると、主遺伝子効果major gene effectの顕著な疾病で、いわゆる遺伝病と呼ばれるものがそれである。

(2) 環境性疾病： その個体のもっている遺伝的組成がどうあろうと、ある特定の環境に曝露されれば、それが主因となつて発現する疾病、すなわち環境性疾病である。

(3) 多因子性疾病： 主遺伝子効果というほどのものが成立せず、数個以上または多数の座位の遺伝子と環境とが複雑にはたらき合つて発現する疾病で、内科領域では、内因性要素の強い成人病または退行性疾患の多くがこれにぞくすると推定される。

これらの間にいろいろな程度の移行がみられるが、近年における疾病パターンの変化にともない、これら三つのカテゴリーのうち、(1)と(3)の比重がいちじるしく増大してきたことは明らかである。周知のごとく、これらの疾病には難治のものが多く、今後の医学の大きな負担になろうとしている。

A. 多因子性疾病的遺伝学的基础

ここで日常臨床で比較的遭遇する機会の多い(3)のカテゴリーの疾病の遺伝機構について簡単にふれる。本態性高血圧症や糖尿病などによつて代表される一連の成人病がその身近な例である。

これらの疾病は、明らかに一般集団におけるよりは高頻度で同一家族に集積する傾向があり、そ

の成立の基礎に遺伝が重要な役割をはたしていると推定されるにもかかわらず、(1)のカテゴリーの疾病に対するがごとき単因子遺伝理論を適用しても、そこになんらの規則性も見出されない。そこで、上述のごとく、これらは多因子性疾病であろうという考えが前面に出てきたのである。

はたしてそうであるか、著者らは高血圧症をとりあげ、従来とは異なつたアプローチ²⁾で検討しつつあるので、その一端を示す。この場合、次の条件を設定する。

(1) 血圧を上昇させる方向にはたらく複数の遺伝子（同義の効果をもつた遺伝子群）の効果はそれぞれ微小であるが、すべて等しく、かつそれらが協同してはたらく場合、総合効果としては完全に相加的additiveである。

(2) 昇圧遺伝子の数に比例して、血圧は直線的に変化する。

(3) 血圧の高低によつて結婚が選択されることはない。すなわち血圧に関し任意交配random matingが成立する。

このような仮定のうゑに立つて、血圧に関係する遺伝子座位数を n 、昇圧遺伝子の集団中頻度を p とすれば、本邦人の血圧の期待分布は2項式、

$$\{p + (1-p)\}^n$$

で与えられる。かくして、実測値のひずみをできるだけ小さくするために対象を40~44才の狭い年齢範囲の男子にかぎり、その25,634名について、遺伝子座位数(n)を1, 2, 3...というように次第に増加して、血圧の理論分布と実測値とを対照してみた(昇圧遺伝子頻度 p を0.2, 0.3, 0.4, 0.5として算定した)。

いま、遺伝子座位数を6程度に想定すると、期待分布と実測分布との間になお大きなへだたりがある(図1, a)。しかし座位数を次第に増加して15あたりにすると、理論と実測とがかなりよく近似し、 p を0.35前後においた場合の分布にもつとも近い(図1, b)。

以上の結果から、血圧は多数の遺伝子(ポリジーン系polygenic system)と環境との相互作用

図1. 血圧(収縮期圧)の理論と実測分布. 対象: 40~44才の男子25,634名.

のもとに成立するとみなしても、大きく矛盾しない。

前述のように、このアプローチは三つの厳密な条件設定のうえに立っているが、遺伝と環境とのはたき合いの過程において、実際が理論から偏ってくる要因はいくちもありうる。たとえば、一つの条件である相加性にしても、若い年齢段階ではほぼこの条件は成立するが、加齢とともに昇圧因子、とくに動脈硬化のような因子が他の因子に優越してくると、相加的效果に相乗効果も加わって、上述のような血圧分布の右肩は右方へ偏位する可能性がある。この点は各年齢段階ごと大数標本についてなおも検討中である。

I. 2. 遺伝的荷重

次に問題になるのは、疾病の原因として遺伝的变化がはたす役割はどの程度のもので、その結果、個人または集団がどれだけ負担を被るであろうかということである。このような遺伝的变化の重みをより精密に表わすものとして遺伝的荷重 genetic load の概念 (Muller³⁾ 1950) がある。

A. 遺伝的荷重とは

ヒトの一生は、父親の精子と母親の卵子とが合

一して生じた受精卵(接合体 zygote) がそのはじまりである。この1個の細胞が分裂を開始して次第に数を増し、それぞれ独特の形態と機能をもった臓器、組織に分化し、9~10カ月もすると1個の成体にしあげられる。それから出生して成長、さらに生殖年齢に到達して子孫をもうけるにいたる。すなわち、生物学的遺産として自己の遺伝物質を精子または卵子を介して次代に伝え、やがて自身は消滅するという過程を毎代くりかえしている。接合体形成さえも不可能か、あるいは生殖年齢に到達する前に死亡すれば、その個体の遺伝物質は次代に貢献することなく、1代で失われる。遺伝的原因によつて、このように1世代当り接合体の消失する部分を遺伝的荷重という。

荷重の全貌を明らかにするには、きわめて大きな集団の一人一人について、長期にわたり罹病状態および増殖力に関連する生活史を追究しなければならない。当面大きな困難があるので、生後一定期における死亡をもとに荷重の一端をうかがってみることにする。

B. 任意交配荷重とかくされた荷重

生後一定期間の死亡に表現される荷重は、次の

二つに分けられる⁴⁾⁵⁾。

一つは、集団のなかで相手の遺伝子型（各遺伝子座位における対立遺伝子の組み合わせの総合）がどうであろうと、そこに選択がはたらくことなく自由に結婚すること、これを前述のごとく任意交配というが、このような交配をくりかえしているうちにその子に現われる死亡、すなわち任意交配荷重random loadである。この中には純然たる環境による死亡もふくまれる。これをAと記号する。

他は、通常劣性の有害遺伝子が正常対立遺伝子と対をなしている場合には、そのはたらきは潜在しているが、たまたま両親から同種の有害遺伝子を二つそろって伝え受けたとき（ホモ接合状態になったとき）はじめてそのはたらきが露呈されてくるような荷重で、これをかくされた荷重hidden loadといい、Bと記号する。とくにかくされた荷重を明らかにするには、近親交配inbreedingの影響を知ることがもつとも有効な方法である。

かくして、荷重の一端を明らかにすべく、著者が最初にとりあげたのは隔離集団isolateと呼ばれる、一般平均よりいじむるしく近親交配程度の高い集団であつた⁶⁾⁷⁾。

C. 隔離集団における近交劣勢の現象

動物遺伝学や育種学の領域で、近親交配をくりかえすことにより、その生物がそなえもっている諸特性、たとえば発育、知能、生存能といったものの平均が低下することが知られている。この現

図2. 死亡の近親交配度に対する回帰。Hs集団(柳瀬1966). 縦軸：死亡率，横軸：近交係数F.

象を近交劣勢inbreeding depressionというが、この点を11の隔離集団について検討した結果⁶⁾⁷⁾，次の事実が明らかになった。

(1) 近親交配によつて先天大異常 major abnormalityの発現頻度が高まり、かつ重症、複合化する傾向がある⁶⁾。(2) 近親交配の程度と平行して、子の死亡率が高まる傾向がある⁷⁾(図2)。

(3) 祖父母の近親交配はその孫にほとんど影響を及ぼさないが、子の妊性に影響がある⁷⁾⁸⁾。

D. 生後死亡に表現される荷重(致死相当量) —福岡集団の研究

以上の点をさらに確認すべく、著者は教室の山口、中本、永野、三宅とともに、より大規模な平均集団として福岡集団をえらび、生後の死亡に表現される荷重に焦点をおいて検討した⁹⁾。

この研究の第一次の段階では53,643家族が登録され、うち45,230家族の状況が把握された。第二次の段階では、これから近親婚家族2,541が抽出され、次いで高速度電算機による乱数を用いたmultiple inverse sampling method (Kudo and Yao¹⁰⁾)によつて、諸条件につき近親婚家族

図3. 福岡集団研究のシステム。

と均質な、ほぼ同数の対照家族が抽出され、これら家族から出生した子一人一人の生活史が追跡されたのである(図3)。この種の研究としては世界を通じてもつとも大規模なもので、図3のごとく、各段階で得られた情報をくりかえし他の情報源情報と照合しつつ精度を高めた点で、その成果はきわめて信頼度の高いものと思われる。

いま、これら家族から出生した10,690個体につき、出生後の死亡を期を追って累積してみると(図4)、どの期でも近親交配群は対照に比して死亡率が有意に高く、しかもほぼ近親交配の程度と平行して死亡が高まることが知られた。この結果は基本において前述の隔離集団で得られた結果と一致している。

図4. 出生10,690中の累積死亡(Yamaguchi, Yanase, Nakamoto, Nagano⁹⁾).

さて、前述の任意交配荷重 A とかくされた荷重 B は、このようないろいろな程度の近親交配から生まれた子における死亡の状況を厳密に比較することによって求められる。すなわち死亡率の近親交配の程度 F への回帰を求めることである。これについては数種のモデルが提出されているが、著者らは、Morton-Crow-Mullerのモデル⁴⁾にしたがい、死亡率 m にかんする次式から、2項分布を基礎とする最尤推定法によって荷重に関するパラメータ A および B を算定した(モデルの委細については、別の報文⁴⁾⁷⁾¹¹⁾を参照)。

$$m = 1 - e^{-(A+BF)}$$

ただし F は近交係数を表わす。

いま、周産期から生後12年までの死亡をもとに

表1. 致死相当量。福岡集団の研究。

	配偶子当り	接合体当り
死産	0.09~0.10	0.18~0.20
周産期死亡	0.16~0.18	0.32~0.36
生後6年間の死亡	0.67~0.75	1.33~1.50
生後12年間の死亡	0.68~0.76	1.35~1.53
周産期から思春期前後までの死亡	0.84~0.94	1.68~1.89

(Yamaguchi, Yanase, Nakamoto, Nagano⁹⁾)

A , B を算定すると、任意交配荷重 A は0.10、かくされた荷重 B は0.84という値がえられた。前述のように、 A の中には純然たる環境による死亡もふくまれるから、個体をして完全致死させる有害な遺伝物質の数量—致死相当量lethal equivalents—は B と $(A+B)$ との間にあり、かくして致死相当量は配偶子当り0.84~0.94、個人当りはその2倍の1.68~1.89と算定された(表1)。いいかえると、思春期前後までに個体をして死にいたらしめる有害遺伝子を人類集団は生殖細胞に平均して1~2個保有しており、一人一人についていえば、1個、2個、3個……保有しているものが集団中にそれぞれの割合でふくまれ、まったく持たないものは10数%程度と推定される。

以上、周産期から思春期前後までという生活史の1分画をとりあげ、死亡に表現される遺伝的荷重を推定したが、胎生期や成人期以後においても、罹病性を高め、生存能、生殖能を阻害する要因はなお多数存在している。また生殖細胞における変化のほかに、後述のような体細胞の遺伝的变化によるものまでふくめると、人類集団が負っている荷重は予想外に大きいと考えねばならない。

今後いかにこれに対処してゆくか、医学の大きな課題である。

I. 3. 疾病の予後推定の一つの尺度

A. 内因病罹患者の配偶子伝達率

以上集団レベルで荷重の1断面を示したが、これを実地臨床面にふえんして考えると、小児期を経過した個体が内科疾患に罹患した場合、以後どのような生活史をへて自己の配偶子を次代に伝え

表2. 七つの疾病の配偶子伝達率

病 名	男 性			女 性		
	例数	発症年令 平均 (σ^2)	伝達率(%)	例数	発症年令 平均 (σ^2)	伝達率(%)
僧帽弁狭窄症	47	32.0 (51.5)	63.8	50	31.8 (56.4)	58.0
僧帽弁狭窄・閉鎖不全症	73	32.5 (66.3)	63	63	30.5 (79.9)	55.6
再生不良性貧血	27	32.1 (105.9)	63.0	39	34.0 (116.5)	61.5
慢性骨髄性白血病	35	34.5 (100.5)	62.9	21	34.2 (105.1)	76.2
急性骨髄性白血病	44	31.3 (118.2)	56.8	33	29.6 (121.5)	63.6
甲状腺機能低下症	13	33.9 (129.8)	53.8	37	31.2 (104.0)	48.7
SLE その他の膠原病				61	27.4 (82.6)	36.1

うるか否かは、性、罹患年令、疾病の重症度、経過、主要な罹患臓器系統などによつて左右されるであろう。

以上の観点から、著者らは、内因性要素の強い18の疾病について配偶子伝達率を検討中である。しかし現段階では、それぞれの疾病ごとに標本の内容、とくに罹患、発症年令の均質性の点で検討の余地が多く、したがつて本報告では比較的しらべの進んだ疾病について、予備報告の形式で概要を紹介するにとどめる。

僧帽弁膜症など七つの疾病についてみると、12～35才で罹患し、かつ子を1人以上もうけたものの割合は(表2)、僧帽弁膜症、再生不良性貧血、慢性または急性骨髄性白血病など5疾病について56～76%の範囲にあるが、一段低率なのは全身性エリテマトーデス(SLE)などの女子の膠原病で、36%ときわだつて低い。概して日常臨床における疾病の重症度の印象と一致しているが、予想外なのは甲状腺機能低下症で、男、女子とも膠原病に次いで低値を示している。おそらくこの標本中には、多腺性内分泌機能障害が基礎にあつて増殖力の低下しているものが比較的多くふくまれているためと思われる。

以上、疾病ごとに配偶子伝達率を推定し、比較するにはなお検討の余地が多く、今後とも修正を要するが、これによつてアプローチの大略の方向は知られると思う。適応度の低下をさらに厳密に

示す尺度として相対増殖率がある。

B. 晩発性疾病の相対増殖率

一般に相対増殖率relative fertilityは、集団全体の平均産児数に対する問題の疾病罹患者の平均産児数の比で表わされるが、晩発性疾病の場合、その推定にはとくに慎重でなければならない。この点を常染色体座位の優性遺伝子によると推定される多発性大腸ポリポージスについて示す。

1961年来、小松とともに¹²⁾¹⁸⁾、全国1,077の医療機関から収集した多発性大腸ポリポージス59家族について検討した結果、本症罹患者の増殖力は次の要因によつて左右されることが明らかになった。

(1) 本症は一般に晩発性である。いいかえると、ポリポージス遺伝子を保有していても、生後のある期間変異遺伝子のはたらきは不活性化されており、一定期後に作働しはじめて腸粘膜に腺腫性変化がきざすと推定される。(2) 発症年令の分散がきわめて大である。(3) ポリープ発生部位における悪性転化率は増殖年令の前後期にいちじるしく高い(図5)。(4) 罹患者に男性が多く、罹患者の同胞群における死亡率は女子に高い。

以上の点を考慮して著者らは、晩発性遺伝病の平均産児数(q_1)およびその同胞の平均産児数(q_2)を、種々の補正を加えて算定するモデルを提出し、それにもとづいて多発性大腸ポリポージスの相対増殖率($f_K=q_1/q_2$)を推定した。その結

図5. 多発性大腸ポリポージス (71例) の悪性転化の率 (柳瀬, 小松¹²⁾¹³⁾).

果, 正常な個体の増殖力を1とした場合, 多発性大腸ポリポージスの相対増殖率は男子0.56, 女子0.22といちじるしく低く, これによつてポリポージス遺伝子に対し淘汰の圧力が強く加わっていることが知られる。

以上の配偶子伝達率と相対増殖率は, 生存能と増殖力の二つの要素を通して疾病の予後を推定する別の尺度であろうと考えられる。一般に予後は疾病ごとに漠然と推定されており, 相互の疾病の間で厳密な比較の尺度がない。また近年新しい治療技術が開発され, それによつてかつては姑息療法しかなかった疾病に対しても, ある程度根本治療の見通しも出てきたが, それがどの程度有効であるか, 治療の遠隔成績についていえば, 患者の生活適応の状況などを考慮して充分評価されているとはいいがたい。この点これら二つの尺度は充分参考になりうると考えられる。

II. 罹病の分子的基础

以上, 罹病性の遺伝的決定とその重みについて考察したが, 次にこれを前提として, 疾病に罹患することの基本的しくみの問題にふれる。基礎および臨床医学を通じ, この面でもっとも有用な観察対象は正常ヘモグロビン (Hb) およびその変異型である。

II. 1. 内科学におけるHb研究の意義

微生物遺伝学が教えるところによると, 遺伝の第一次のはたらきは生体蛋白質の特異性を決定することにあるという。そうとすれば, 蛋白質の構

造と機能を明らかにすることは, すなわち遺伝のはたらきの根源に一步近づく。なかでも異常ヘモグロビンは天然自然が与えた恰好の化学的修飾体で, 近年における蛋白化学とX線結晶解析学の進歩によつて, 正常ヘモグロビン自体の精密な分子モデルが構築されつつある (Perutz¹⁴⁾).

したがつてHbは単なる試験管内の興味の対象ではなく, 絶えず流動しつつある生体構成成分として, その機能を構造と対照することにより, 疾病の原因を分子という極限のレベルで理解することに役立つ。そのなかに他の本体不明の疾病の原因を解明する重要な原理が数多くふくまれていると考えられる。

II. 2. 生理的Hbと遺伝的決定

胎生期から新生児期, 成人期を通じて少なくとも3種の生理的Hbが生合成されていることは早くから指摘されている (Körber¹⁵⁾ 1866, Kunkel & Wallenius¹⁶⁾ 1955). すなわち胎児性Hb (Hb F), 成人Hbの主成分Hb Aおよび微小成分Hb A₂がそれである。このほかDrescher & Küzer¹⁷⁾, Huehns *et al.*¹⁸⁾¹⁹⁾ によつて胎児性Hb以前にembryonic Hbなるもう一つの生理的Hbが生産されていることが指摘されたが, Matsuda *et al.*²⁰⁾は, これに対し否定的な見解を出した。著者ら²¹⁾は, 1966年に53標本について改めてこの点を検討した結果, 胎令13週までに上述のHb F, A, A₂のほか, 電気泳動上二つのbenzidine陽性の分画が出現することを確認した (図6)。これらは明らかにHuehns *et al.* が認めたHb Gower IおよびIIに相当し, 著者ら²²⁾は, 改めて胎生早期ヘモグロビンなる邦名を付した。

以上の事実は, 一定の遺伝的調整系のもとに胎生早期Hbから胎児性Hbさらに成人Hbへとheme蛋白質の合成転換が行なわれていることを示唆している。これらHbのglobin部分は, 4量体構成のHb Gower I (ϵ_4)を除き, それぞれ1対の α polypeptide鎖と非 α polypeptide鎖とから成り, 各HbはHb Gower II: $\alpha_2\epsilon_2$, Hb F: $\alpha_2\gamma_2$, Hb A: $\alpha_2\beta_2$, Hb A₂: $\alpha_2\delta_2$ のごとく記号される。かつ

図6. 月経令9週の胎児から得た溶血液の電気泳動像。(1)成人の血液,(2)胎児の血液。

α , β , γ , δ , ϵ 鎖それぞれについて構造を決定する独立の遺伝子座位があり, β 鎖と δ 鎖構造遺伝子とは同一染色体上に在って緊密なリンケージ(連鎖)をなしていることも明らかにされた。これら一つ一つについて, 当然なんらかの構造または合成の変異が生じていると推定される。

II. 3. 教室で観察されたHbの構造変異

1960年来, 教室で発見, 観察されたHbの構造変異は13種, 20家系(84個体)で(表3), そのうち8種は以前記載されたことのない新しい変異型である(清田, 大宅, 太田, 今村, 藤村, 川崎, 山岡(宏), 隅田, 藤田, 花田, 山岡(憲), 河村, 柳瀬^{23)~28)}。

これらのうち, 清田²³⁾によつて発見されたHb Nishikiは人口約7,600程度の小集団に3家系も分布しており, Hb変異の通常の分布に比べていちじるしく高密度である。これは, おそらく, かつてこの地に移住した祖先住民の中にたまたまこの変異型が相対的に高頻度に存し, 集団の増殖とともにそのままの頻度で現代にもちこされたものと解される。すなわち遺伝的浮動genetic driftの現象のなかで祖先効果founder effectと呼ばれる現象に相当し, 特異症候をとまなわなHb変異としては, 他にあまり例がない。

表3. 九大第一内科で観察されたHbの構造変異(1960~1969)。

罹患者 polypeptide 鎖	Hemoglobin 名	残基部位	1次構造 の变化	DNA codon の 変換
α 鎖	Hb Kokura			
	Hb Umi	47	Asp → Gly	T → C
	Hb Yukuhashi II			
	Hb Tagawa II			
	Hb Shimonoseki	54	Gln → Arg	T → C
	Hb Hikoshima			
	Hb Kagoshima			
	Hb Nishiki I	57	Gly → Asp	C → T
	Hb Nishiki II			
	Hb Nishiki III			
β 鎖	Hb Tagawa I	90	Lys → Asn	T → A C → G
	Hb Wajiro	構造未決定		
	Hb Sawara	構造未決定		
	Hb Yukuhashi	58	Pro → Arg	G → C
	Hb Hirose	37	Try → Ser	C → G
γ 鎖	Hb Yoshizuka	108	Asn → Asp	T → C
	Hb M _{Kurume}	63	His → Tyr	G → A
	Hb F Fukuoka		γ Tp X	
融合非 α 鎖	Hb F Meinhama	構造未決定		
	Hb Miyada		$\alpha_2(\beta\delta)_2$	

II. 4. 一次構造変化と遺伝的統御のしくみ

これらHb分子の構造異常は, 構造未決定の数例を除き, 成人Hbの主成分の α 鎖または β 鎖を構成するそれぞれ141個または146個のアミノ酸配列のうち, ただ1個のアミノ酸残基が別のアミノ酸残基におき変つているという極微の変化(単一アミノ酸置換)によるものである(表3)。このような構造変化が遺伝的にどのように決定されているかが次に問題になる。

A. 遺伝情報符号の適用

遺伝のはたらきは大別して二つに分けられる。一つは, 自己のもっている遺伝の情報を子孫に伝えることであり, 他は, 遺伝の情報を身体上の形や性質に現わすことである。遺伝の情報の発現がどのようなしくみで行なわれるかごく簡単に述べ, これを教室の一次構造異常に適用してみる。

DNA polynucleotideは構成単位として4種の塩基から成っている。すなわちadenine(A), guanine(G), cytosine(C), thymine(T)の4種の塩基が糖とリン酸の巨大なつながりのうえに結合し, 糖とリン酸とはこのつながりのどの部分についても同じ構成のくりかえしであるから, DNA

図7. Hb KokuraのDNA codon.

の特異性は4種の塩基の配列いかんによつて決定される。一方また、このような遺伝情報の担い手である細胞核内のDNAと細胞質にある蛋白合成部位との間には、情報の橋わたしの役目をする messenger RNA (m-RNA) が存在する。いいかえると、DNA polynucleotideの塩基A, T, G, Cが鋳型となつて、それとまつたく裏腹の形で相補的な m-RNAの塩基U(uracil), A, C, Gの配列が決定される。この情報は転位RNAを介して蛋白合成部位に伝達され、蛋白質を構成すべきアミノ酸の配列順序が決定される。特定のアミノ酸がどのように選択されるかが次に問題になるが、これは主に微生物の無細胞系を用いた一連の研究によつて、4種の核酸塩基のうちいずれか三つの組み合わせとその順序によつて特定のアミノ酸が規定されることが証明され(3連符説triplet code theory), このようにして約20種のアミノ酸を規定する nucleotide三つの単位 (codon) の符号表はほとんど完成されている。

いま、この符号表を教室の一次構造異常例に適用してみると、上述の単一アミノ酸置換はDNA塩基配列、すなわちDNAまたはm-RNA codonのうち1個が別の塩基とおき変つた結果であるとみなしても、少しも矛盾しないのである。Hb Kokuraを例にとつて、その点を具体的に示

す(図7)。

Hb Aの場合、α鎖のN末端から47番目のaspartic acidを規定するDNA codonはCTAであるが、ミスセンスによつて第2番目のTがCに変化するとCCAとなる。その結果、peptideレベルではaspartic acidはglycineに変換すると考えられる。すなわちDNAまたはRNA codon 1個のミスセンスの結果、globinを構成する574個のアミノ酸配列のうち1カ所だけ誤りを生じたと考えられる。これがHb Kokuraの実体であり、遺伝子突然変異gene mutationあるいは狭義の点突然変異point mutationに相当するものである。このように元の変化は超微細でも、変化のおこりかたいかんによつては、末端の身体部位に広範かつ甚大な影響が及ぶ場合があることは注目すべきである(後述)。

教室で同定した一次構造異常例についてcodonの変化をまとめてみると(表3), 8種の構造変異のうち4種までがT→CまたはC→Tの変換であることが注目された³⁰⁾³¹⁾。これは意味があるとみなし、教室例をふくめて、1969年までに世界で発見、同定された109種の一次構造異常についてcodonの変化を再検討してみた。

化学構造上、核酸塩基変換のしかたには二とおりある。一つは、同じpurine塩基であるadenineとguanineとの間、あるいはpyrimidine塩基であるthymineとcytosineとの間で変換し合う場合(塩基転位transition)で、他は、異種族であるpurineとpyrimidineとの間で変換し合う場合(塩基転換transversion)である。このように塩基変換のしかたを二つに分けて109種の一次構造異常について検討すると(表4), transition 51.4%, transversion 36.7%という結果が得られた。一方、α鎖またはβ鎖cistronに無作為的にcodonの変化がおけると仮定してtransitionがおこりうる期待頻度を算定すると(類似のアプローチ^{35)~37)}にしたがい、中性アミノ酸どうしの変換、codeの退縮degeneracyやnonsense codeなどを考慮に入れて算定した)、29.5%という値がえられ、期待頻度

表4. α , β , γ および δ 鎖cistronにおけるDNA codonの変化. 109種の一次構造異常.

塩基変換	α 鎖異常	β 鎖異常	γ 鎖異常	δ 鎖異常	計
Transition	A $\rightarrow$ G	1	6		7
	G $\rightarrow$ A	2	3		5
	T $\rightarrow$ C	5	7		13
	C $\rightarrow$ T	7	20	3	31
	小 計	15	36	3	56
Transversion	A $\rightleftharpoons$ T	1	6		7
	A $\rightleftharpoons$ C	3	2		5
	G $\rightleftharpoons$ T	3	6	2	12
	G $\rightleftharpoons$ C	7	8	1	16
	小 計	14	22	2	40
そ の 他	7	5		1	13
総 計	36	63	5	5	109

をはるかに上廻つてtransitionがおこっていることが知られる. さらにまた, 前に指摘したように, transitionのなかでも C $\rightarrow$ Tの変換がもつとも多く, T $\rightarrow$ Cの変換がこれに次ぎ, 両者合わせて全体の40.4%をしめている. これは実験生物について人為的に突然変異を誘発させた場合やcytochrome C cistronにおける塩基変換の傾向³⁵⁾ともよく一致し, 少なくともこのことから, 人類も他の生物に比べて決して例外でなく, また可視の突然

変異は一定の方向性をもつておこっていることが知られる.

B. Hb cistronにおける変化と初次効果

以上, 単一アミノ酸置換というもつとも普遍的な場合について述べたが, ほかにこのような常識を破る変異型が少数ながら存在している. 同じ polypeptide 鎖で2カ所アミノ酸残基が置換しているもの, 1ないし5残基欠損しているもの³⁸⁾~⁴¹⁾などが報告されているが, もう一つ特異な変異のおこりかたとして, 遺伝子間の組み換え現象 recombinationによるものがある. Hb Leporeや教室の太田らが観察したHb Miyadaがそれである.

図8に示すごとく, Hb Miyadaの α 鎖はHb Aのそれと変りはないが, もう一つのsubunitである非 α 鎖が β 鎖のN末端側と δ 鎖のC末端側とから構成され, その発生機序は次のごとく推定された. すなわち減数分裂のさいに, 緊密なリンケージ関係にある δ 鎖と β 鎖構造遺伝子との間で不等交叉がおこり, 交叉部位で切断して再結合する. かくして β - δ 融合遺伝子が生じ, その結果 β - δ 融合peptideが産生されるにいたつたと推定される(図9).

以上の知見に微生物遺伝学で得られた知識を加えて, 著者は, Hb cistronにおこりうべき変化を

図8. Hb A, Miyada, A₂のpeptide map.

次のごとく考えている。

Hb cistronの変化には、大きく分けて構造遺伝子の変化と合成に対する調整系の変化とがあり、それぞれについてDNAレベルで点突然変異、組み換え、わくずれframe shift、染色体異常などにもとづく変化がおこりうると考えられる。その結果、peptide鎖レベルでアミノ酸残基の置換、欠失、異種peptideの融合などの変化が生じ、あるいは、後述のように、合成のみ阻害される場合がありうるであろう。このような遺伝的变化と初次効果との対応は、異常Hbにもつとも明快なモデルとして示されているが、異常Hbにかぎらず、同様な変化がおそらく一定の遺伝的統御下にある酵素やhormoneなどの他の身体成分にもおこりうると考えねばならない。

しかしその身体的影響は決して単純ではないであろう。alternative metabolic pathwaysの概念(Potter & Heidelberger⁴²⁾)によれば、ある与えられた代謝の局面はいくつかの異なつた代謝経路のいずれかをへて到達しうるし、一方また、一つの代謝経路による生成物はまたいくつかの異なつた生化学反応の出発点にもなりうる。したがつてある蛋白質Xの構造または合成を決定するcistronにおこつた変化はごく微小でも、Xを必須とする生体現象のすべてに連鎖的に影響をおよぼし、末

梢の身体部位に広範かつ甚大な障害をもたらすことはありうる。鎌状赤血球Hbにその典型をみる事ができるが、著者ら⁴⁸⁾は、これを突然変異の遠隔効果と名づけた。

II. 5. 構造変化の影響

A. 特異症候のHbと無症候Hb

現在までのところ、構造変化が基礎になつて特異症候が発現するHbは、Heller⁸⁴⁾その他によると、次のカテゴリーに分けられる。すなわち、

- (1) 立体構造のひずみによると推定される凝縮Hb、
- (2) 溶血現象を主徴とする不安定Hb、
- (3) チアノーゼを主徴とする異常なheme機能のHb、
- (4) 多血症症候群をとともなうHbである。

教室例をもふくめて、このほかの大部分は無症候Hbとして一括され、その多くはHb分子表面の残基置換によるものである。しかし現在のヒトの正常Hbは長い分子進化の過程をへて完成してきたものであり、構造にいささかでも変異が生ずれば、正常Hb所有者に比べ、環境変化に応じてなんらかの罹病状態におちいりやすいと考えねばならない。事実、教室例のうち種々の程度の貧血や赤血球変化が認められるものがあり(表5)、また後述のようにHb機能に修飾がみられるものがある。しかしこれらの異常所見がそれぞれの構造変化に特異的な症候であるかどうかは俄かに決定できない。また一般に、成人期以後の非特異的な症候に関連するような変異遺伝子のはたらき、およびそれによる適応度fitnessの低下を検出することは至難である。したがつて著者ら⁸⁰⁾⁸¹⁾は、これら無症候Hbと一般に呼ばれているものは、「顕著な特異症候を発現しないHb」としてとり扱うべきであろうと考えている。Hbの構造と機能とを対照するうゑに、このカテゴリーのHbもまたきわめて貴重なものであることはいうまでもない。

このように特異症候の顕著でないHbについて変異遺伝子の微妙なはたらきを明らかにするには、大体三つの方法がありうると考えられる。すなわち、(1) 変異型Hbの所有者について長期間臨床観察をなし、種々の環境変化でおこりうる

図9. Hb Miyada発生のしくみ。

表5. 6種の一次構造異常保有者にみられた臨床所見

異常Hb 保有者 年齢 性	異常ヘモグロビン	Hb と 赤 血 球 数					臨 床 診 断
		異常成分 (%)	Hb F (%)	Hb A ₂ (%)	Hb (g/dl)	赤血球数 ($\times 10^4$)	
42 M	Hb Shimonoseki ($\alpha 54 \rightarrow \text{Arg}$)	20	0.4	0.8	11.2	328	貧 血
54 F	Hb Yukuhashi ($\beta 58 \rightarrow \text{Arg}$)	56	0.7	2.0	13.9	480	標的赤血球出現
19 F	Hb Nishiki I ($\alpha 57 \rightarrow \text{Asp}$)	20		1.2	11.8	338	貧 血
65 M	Hb Tagawa I ($\alpha 90 \rightarrow \text{Asn}$)	18	2	1.8	8.6	378	貧血, 高血圧性心臓病
55 M	Hb Yoshizuka ($\beta 108 \rightarrow \text{Asp}$)	60	1.4	3.0	12.0	391	高血圧症, うつ病
0 M	Hb F Fukuoka (γ 鎖異常)	20	45.0		9.3	363	

生体反応を刻明に記録しておくことである。(2) 広く遺伝子型と表現型との対応をみると、病態がより顕著になるのは、変異遺伝子についてヘテロ接合の場合よりもホモ接合または2重ヘテロ接合の場合が多く、これを手がかりとして、変異遺伝子のはたらきをつきとめうる場合が少なくない。そのような機会を掴むことである。(3) 構造変化と対照しつつ、実験室でHbの機能を検討することである。

しかし以上のなかで、(1)と(2)の方法は直ちに実現できるとはかぎらず、したがって当面(3)の方法に重点がおかれる。

B. 構造と機能

Hbは酸素の運搬という生体にとつてもつとも重要な機能をはたしているが、この機能の維持にはHbの立体構造のうえで二つの部分が重要な意味をもっている。一つはhemeをとりまく環境、すなわちhemeとglobinのアミノ酸残基で形作っている内部構造であり、もう一つは、 α 鎖と β 鎖との間をむすびつけているアミノ酸残基の空間的配列のしかたである。

Perutz¹⁴⁾⁴⁴⁾にしたがい、一つの α 鎖を基準にとつて α_1 とし、鉄原子間距離の大きい方の β 鎖を β_1 、小さい方を β_2 と定めると、異名鎖間結合には α_1 - β_1 接触と α_1 - β_2 接触の二とおりがあり、前者には34個、後者には19個のアミノ酸残基が関与し、その接触形式は大部分非極性である。このような

4個のsubunit間接触のほか、分子の内部にsubunitによつて囲まれる空洞が存在する。この空洞は $20\text{\AA} \times (8\text{\AA} \sim 10\text{\AA}) \times 25\text{\AA}$ の二つの箱で近似的に表現され、それぞれは α 鎖間および β 鎖間の間隙に存在し、分子の上面と底面で外部に開き、その内面に多くの極性基、arginine, lysine, threonineなどが配列しているという。このような立体構造上の問題域に焦点をおいて、教室の藤田ら³²⁾³⁸⁾⁴⁵⁾は、6種のHb変異の機能を検討した。

Hb機能の基本である酸素分子の結合と解離は、一定の化学的平衡を保ちつつ営まれており、したがってこの面の分析には酸素平衡曲線が用いられる。酸素平衡曲線によつて表わされるHb機能の特性は、(1) Hbの酸素親和性(P_{50})、(2) Bohr効果の大きさ(γ)、(3) heme間相互作用の強さ(n)に焦点がおかれる。いま、Imai *et al.*⁴⁶⁾が開発した酸素平衡曲線自動記録装置を用いて、6種のHbの機能を検討してみる。図10の横軸は溶液中の酸素分圧(P)を、縦軸はある一定の酸素分圧下においてHbのもつ全hemeの酸素化された割合(酸素飽和度)を示す。

6種のHb変異のうちHb Kagoshima [Hb Norfolk; $\alpha 57$ (E6), Gly $\rightarrow$ Asp] は、 α 鎖のdistal histidine [$\alpha 58$ (E7)]に隣接するアミノ酸残基が置換している変異型で、なんらかの機能異常が予期されたが、酸素平衡曲線に現われた機能面では、正常とほとんど差がなかった。この結果は、

図10. Hb YoshizukaとHb Aの酸素平衡曲線およびpH依存性. n 値: Hb Yoshizuka 2.35~3.00, Hb A 2.30~2.86 (Imamura, Fujita, Ohta, Hanada, Yanase³³⁾).

図11. G β -helixの残基1から11までを示すモデル図 (Bonoventura & Riggs⁵⁷⁾).

置換部位がE-helixの部分で, heme鉄の第6配位結合子と相対しているdistal histidineとは逆の方向にglycineが配位するためであろうと推定される. またHb Yukuhashi [β 58 (E2), Pro $\rightarrow$ Arg] も, helix構造形式に重要な役割をはたすproline残基の置換によるものであるから, なんらかの機能異常が予期されたが, これも結果は正常とほとんど差がなかった.

一方, Hb Yoshizuka [β 108 (G10), Asn $\rightarrow$ Asp] は, 酸素平衡曲線がHb Aのそれに比べて右方に偏位し, 酸素親和性は著明に低下, Bohr効果も軽度低下している (図10). しかしheme間相互作用はほとんど正常である. 著者ら⁸³⁾は, この状態を次のごとく解釈している.

この変異型の罹患部位である β 鎖の108番目のアミノ酸残基は, 立体構造上G-helix部分に相当して α_1 - β_1 接触に関与し, Hb分子の内部空洞部分に位置している. またこの位置のasparagineの主鎖であるcarbonylは, α_1 - β_1 接触領域で α 鎖の103番目のhistidineと水素結合をしている (図11). そこで, Hb Yoshizukaでは, carboxylグループがこの空洞内に導入された結果, 置換されたアミノ酸残基の側鎖と極性のグループとが相互に干渉合つて, そのために, α - β 接触を安定させている一連の水素結合のシステムが拡乱されているのではないかと推定される. ちなみに, このHbの持主6人のうち5人に軽度の貧血がみられた.

他方, Hb Hirose [β 37 (C3), Try $\rightarrow$ Ser] の罹患部位は α_1 - β_2 接触に関与しているが, その酸素平衡曲線は左方に偏位して酸素親和性は増大し, 一方Bohr効果は低下している (図12). また同時に曲線のS字状特性は不著明となり, これはHillの式における n 値の低下, すなわちheme間相互作用の低下を意味する. これまで観察された範囲では, α_1 - β_2 接触に関与する残基の変化だけがheme間相互作用が低下しており, この界面での分子内結合に重大な欠陥が生じ, 酸素化にともない正常な構造変形が行なわれがなくなるのではない

図12. Hb Hiroseの酸素平衡曲線とpH依存性。

いかと推定される。この点はHb分子の構造と機能を対照して考察するうえにきわめて重要な所見である。

$\alpha_1\beta_2$ 接触障害群の一つであるHb Chesapeake [$\alpha 92$ (FG4), Arg→Leu]では、酸素親和性が高まり、多血症症候群が認められる。その解釈として、このような酸素親和性の高いHbが末梢組織に循環すると、結合している酸素を解離しにくいために組織はhypoxiaの状態におちいり、その補償効果として多血症症候群が発現するとされた。しかしHb Hiroseは、Hb Chesapeakeとはほぼ同様の機能変化を示すにもかかわらず、その家族

10名のこのHb保有者に一人として多血症は認められない。これらの所見から、著者らは、多血症症候群の発現には、全Hbに対する異常Hb成分の割合やBohr効果などとの関連において、酸素親和性が一定のthresholdを超える必要があること、など四つの機序を推定しているが、まだ完全に解釈しきつてはいない。多血症そのものを中心に考えれば、その発現には他に複雑な要因が存在すると推定される。

以上、Hb cistronにおこったごく微小な変化がHbの機能面あるいは変異型Hb保有者におよぼす影響は、Hb分子の立体構造上の微妙な変化によると推定される。これは、低次構造面では、 α 鎖、非 α 鎖のいずれが罹患するか、置換アミノ酸残基部位が立体構造上でしめる位置、置換アミノ酸相互の関係、とくに極性、側鎖の大きさなどに依存するであろう。しかし依然として疑問が残るのは、Hb Yoshizuka, Hirose, Miyada, Tagawa Iのように酸素平衡曲線で明らかに正常から偏った機能を示し、しかも顕著な特異症候を呈さないHb保有者が生活史のある時点でどのような不利な条件下におかれるか、あるいは、もし終生さほど大きな障害をきたすことはないとするれば、そこにどのような代償機構がはたらき、その効果はどの程度のものであろうか、といった点である。これらの点の解決は今後臨床医学者に課せられた重要課題であろう。

II. 6. Hb合成の平衡破綻

以上の対象は分子構造自体に変化のあるHbであるが、このほかに既知のどのような化学的方法を用いても構造変化は証明されず、特定のpolypeptide鎖の合成のみが阻害され、その結果、各subunit間の合成平衡に破綻がみられる異常Hbグループがある。これらは総括してthalassemia症群と呼ばれているが、その定義および分類に若干の混乱がみられるので、本研究ではHb subunit自体に構造変化が証明されないものだけを対象とした。

1960年来、教室の今村、太田ら^{47)~49)}は、それ

図13. 家族の溶血液の薄層澱粉ゲル電気泳動像 (Tris-EDTA-borate system, pH 8.6). Amidoblack 10 B. (1) 正常成人, (2) 発端者, (3) 臍帯血, (4) 発端者の母.

それぞれ特有の臨床像と物理化学的性状を示す α , β および δ thalassemia合せて5家系を観察しているが, ここでは, やや不定型ながら, 本邦最初の例と思われる α thalassemiaのヘテロ接合体と, 世界最初の例と思われる δ thalassemiaのホモ接合体について概要を述べる.

A. α thalassemiaヘテロ接合体

発端者は福岡市在住の18才の女性で, 胸腺腫が証明され, 血液像としては赤血球大小不同や標的赤血球をとまなう小球性・低色素貧血が特徴的で, 澱粉ゲル電気泳動 (pH 8.6) 上, 速い移動度の異常Hb成分が注目された (図13). この成分は, (1) alkali抵抗性である, (2) 分光学的に, Hb Fに比べ289 m μ にtryptophan特有の吸収をより顕著に示す, (3) finger print法で α 鎖に相当するpeptide mapが得られない, (4) N末端にglycine残基のみ存在する, などの所見からHb Bart's (γ_4) と判定された.

かくしてこの個体ではヘテロ接合状態で α 鎖の合成が抑制されていると考えられ, その結果, 相対的に γ , δ , β 鎖が過剰になつていますが, これらのうち β 鎖は α 鎖と親和性が強く, 大部分dimer subunitを形成して, その余剰が4量体Hb H (β_4) を形成する可能性がある. しかしHb Hは容易に変性するために電気泳動上検出しにくく, 一方 γ

図14. α , β および γ 鎖におよぼす α thalassemia 遺伝子の効果.

鎖にかんしては, $\alpha_2\gamma_2$ (Hb F) を形成した余剰が4量体としてHb Bart'sを形成したと考えられる. 発端者の母にも小球性・低色素性貧血が認められたが, 電気泳動上異常成分は検出されなかつた. しかしこの個体も変異遺伝子保有者として, 図14のごとく, Hb subunitの合成が抑制されていると推定される.

B. δ thalassemiaホモおよびヘテロ接合体

発端者は福岡市に在住の26才の女性で, 当人およびその母, 同胞 (2名) の溶血液について澱粉ゲル, 澱粉ブロック電気泳動, DEAE-sephadex column chromatographyを行なうと, Hb A₂がまったく欠如している (図15). また父および妹ではHb A₂量が1.2~1.7%で, 正常のはほぼ半量である. かくして前者の4名は δ thalassemia遺伝子についてホモ接合体, 後者の2名はヘテロ接合体と推定された. この家系でもう一つ特異な点は, 高Hb Fの個体が分布していることである. しかしHb A₂を欠如しながらHb F増量のみられない個体も存在するから, おそらく代償効果としてHb Fが増量したのではなく, δ thalassemia座位とは独立の遺伝子座位における突然変異によるものであろう (図16).

ホモ接合体の場合, δ 鎖はほとんど産生されていないと推定されるにもかかわらず, 発端者に心房中隔欠損症と鉄剤に反応する貧血がみられたほ

図15. δ thalassemia家族の澱粉ゲル電気泳動像 (pH 7.6).

図16. δ thalassemia・高Fの家系 (太田ら).

かには、他の罹患個体に病的所見は見出されなかった。Hb A₂は全Hbの3%程度の微量成分であるために、完全に欠如したとしても、身体的に大きな影響をおよぼさないのかもしれない。

これら一連のthalassemia症群の発生機序にかんしては、著者らはまだ基礎的研究にまで着手していないが、合成の遺伝的阻害genetic blockの典型として数多くの情報を秘めており、前項の構造変異以上に重要視されるべきものと考えている。成立機序にかんし、いくつかの作業仮説が提出さ

れているが、operonを単位とした蛋白合成調整系の変異説が有力視されている。しかし技法面からみて、構造の変化自体がなお完全に否定できないところに今後の問題がある。

III. 染色体核型分析からみた骨髓性白血病

光学顕微鏡下で観察可能な範囲の染色体変化と身体徴候との関連を求めるアプローチは、病因論とも密接な関連をもち、それ独自で重要な分野を形成している。ここで、内科学に関連の深い骨髓性白血病をとりあげ、染色体核型分析の立場から、その成立機序について一つの推論を加えておきたい。

III. 1. 骨髓性白血病の核型

A. 教室例

過去5年間に教室の宮本、内田、山口ら⁵⁰⁾⁵¹⁾が観察した慢性骨髓性白血病(CML)22例の核型分析の結果では、Philadelphia (Ph¹)染色体が証明されたものは21例で、証明されなかつたものは1例にすぎない。このうち増悪または急性転化時に出現した六つのunusual cell lineについてみると、Ph¹は消失することなく、むしろ数個に増加している核板もある。しかし急性骨髓性白血病(AML)17例では、そのいずれにも共通した特徴的な染色体変化は見出されない。その約半数は正常核型を示し、異常核型を示す例でも、増悪期に49, XY, C+, D+, G+と平衡転座の形の49, XY, C+, D+, G+, t(2p-; Dq+)の二つのstem cell lineがみられた特異な例(内田ら⁵¹⁾)以外は、ほとんど正常2倍体に近い pseudodiploidの形をとっている。

B. CMLにおけるunusual cell line

いま、Penrose⁵²⁾にしたがい、正常2倍体の常染色体の長さを総計してこれを100とし、本研究および他の内外の報告のCMLに見出された46XY (XX), Ph¹以外のcell line 50について、染色体物質の増加、減少を概算してみた。その結果、50の細胞系のうち長径100以下を示したものは6系で、これらはいずれも46, XY (XX), Ph¹の長径概算99.7より小さく、44系は100を超過して、

表 6. CMLにおけるunusual cell line [46, XY(XX), Ph¹以外] の
常染色体長径. 本研究および報告例.

常染色体長径*	Cell line の 数	常染色体長径*	Cell line の 数
96.00-96.14	1	103.27	1
96.80-97.49	1	103.74-104.53	1
98.53- 98.67	2	103.96-104.88	1
98.77	1	104.66-105.44	1
99.43	1	105.04-105.14	1
99.72	1	105.42-106.35	1
100.09-100.78, (mar. +)	1	105.74-106.54	1
100.35	8	105.97-107.54	1
100.35, (mar. +, mar. +)	1	106.54	1
100.50-102.02	1	109.08-110.74	1
100.50-102.02, (mar. +)	1	109.88-112.19	1
101.00-101.69, (mar. +)	1	110.16-112.15	1
101.26	1	110.43-113.29	1
101.51-101.61	1	110.51-112.82	1
101.95-102.64	3	111.27-113.64	1
102.17-102.95, (mar. +)	1	116.57-120.95	1
102.43-102.52	1	116.57-120.95, (mar. +, mar. +)	1
102.59-103.27	3	120.33-124.99	1
102.79-103.07	1		
102.11-103.90	1	計	50

* 標識染色体を除外して概算.

中には 125 という極端に増加したものもみられる (表 6). 各染色体群別にその内容をみると, A, B, C, F 群染色体ではほとんど高異数性にかたより, とくに C 群染色体の trisomy が多いのが目だつ. しかし D, E 群および G 群 21 染色体では高, 低異数性のいずれもみられる.

以上の所見は, 減数分裂から配偶子接合, あるいは初期の卵分割までの過程で発生する染色体異常と, それにもとづく個体の適応度の低下の状況とはほぼ平行している. すなわち, 細胞単位の場合でも, 低異数性は高異数性より, また A, B, F 群の異数性は C, D, G 群のそれより強く細胞の生活能が阻害され, 一定の cell line が形成されにくいと推定される. これらの cell line は CML が比較的 mild に経過している時期にみられることは少なく, 大部分が急性転化または病像の悪化と関連して出現している点が注目される.

II. 2. 骨髄性白血病の成立機序

以上, 全般に事実確認にはまだ乏しく, 推論をなすには時期尚早の感があるが, 今後への問題提議の意味で著者なりの見解を加えておきたい.

この推論は, 顆粒球系細胞の増殖は数個以上の

同義的効果の遺伝子によって調節されているという前提に立っている. これらの系のなかで, G 群 21 染色体の長腕部には, CML 成立に関連して, おそらく主遺伝子効果かまたはそれに近い効果をもつた遺伝子が局在し, これと他の染色体部分の遺伝子との相互作用のもとに白血球増殖が調節されていると推定される. したがって Ph¹ のような可視の特異的変化のほかに, 不可視の染色体部分異常または遺伝子突然変異によって成立する骨髄性白血病が存在することは当然考えられる. Ph¹ 陰性の CML または AML にその想定がおかれる. 病像はおそらくその個体固有の遺伝的背景 genetic background と上述の遺伝子系のいずれに変異が生じたかに依存するであろう.

ここで重視すべきは, Sasaki, Tonomura の最近の報告⁵⁸⁾にみられるごとく, このようにして生じた遺伝物質の不均衡は染色体異常を誘発する諸因子に対する細胞の感受性を高め, さらに次の段階の遺伝的变化が誘発されやすいことである. 教室宮本ら⁵⁹⁾が観察した図 17 の例では, 急性転化が疑われた時期から 46, XX, Ph¹ とは別の cell line が出現していたが, 急性転化をきたして以後, 新

図17. 1例のCMLに現われた四つの cell line (宮本ら⁵⁰⁾).

たに染色体数48と49の二つのcell lineが出現し、次の期には46, XX, Ph¹はほとんど消失して、最終段階で上述の染色体数48と47のcell lineが優越した形で死の転帰をとっている。以上の点から、核型変化の誘発因子とも考えられる抗白血病剤を多種、多量使用して病像を劇的に緩解させることは慎重に再考慮されるべきであろう。

むすび

以上、病因のうえにしめる遺伝的变化の重み、あるいは遺伝学からみた罹病性morbidityの基本的しくみについて著者らのアプローチおよび考えを要約して述べた。

今後遺伝学は内科学の中においても次第にその分担領域を拡げ、病因、病態分析のみならず、疾病予後の判定や診断技法など、より実地の面にも寄与しうる可能性をもっている。なかでも、最近ようやく本格的展開のきざしをみせている試験管内人類遺伝学*in vitro* human geneticsなどは注目すべき分野である。教室の高木ら⁵⁴⁾は、臓器の一

部を体外にとり出して一定期間培養し、その機能のassayや遺伝子分析を可能ならしめる方法を開発しつつあり、また欧米では⁵⁵⁾⁵⁶⁾、培養組織による宿主の遺伝子型の検定、異種動物間のspecimenの雑種形成による構造検定など、別の形で内科学にも応用しうる可能性は多い。

これらの領域の発展のためには、今後内科学徒のなかに遺伝学の基礎素養を積んだ人が数多く出てくることが望まれる。これが内科学発展のためであり、難治の疾病解決の途であると思う。

謝 辞

本研究は東京医科歯科大学遺伝病因研究室ならびに九州大学第一内科教室の協同研究者の緊密な御協力によるものである。また報告をまとめるについて九大第一内科後援会(中山弘道会長)から多大の心的、物的御援助をいただいた。衷心から感謝の意を表したい。終りに本報告の機会を与えられた第67回日本内科学会勝木司馬之助会頭ならびに会員各位に厚くお礼を申し上げる。

文 献

- 1) 大里俊吾：日内会誌，29：331，1941，—2) Stern, C.: Acta Genet., 4: 281, 1953. —3) Muller, H.J.: Amer. J. Hum. Genet., 2: 111, 1950. —4) Morton, N.E. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci., 42: 855, 1956. —5) Morton, N.E.: Amer. J. Hum. Genet., 12: 348, 1960. —6) 柳瀬敏幸：医学研究，21：183, 1951. —7) 柳瀬敏幸：人類遺伝誌，11：125, 1966. —8) Tanaka, K. et al.: Proc. Jap. Acad., 40: 852, 1964. —9) Yamaguchi, M. et al.: Amer. J. Hum. Genet., 22: 145, 1970. —10) Kudo, A., Yao, J.-S.: Bull. Math. Sci., 50: 587, 1964. —11) 松永英：臨床遺伝学(井上・柳瀬編)初，朝倉書店，東京，p.466, 1968. —12) 柳瀬敏幸，小松一太：癌の基礎的研究(昭38)，1, 1963. —13) 小松一太：人類遺伝誌，12：246, 1968. —14) Perutz, M.F.: Proc. Roy. Soc. B., 173: 113, 1969. —15) Körber, E.: Ztschr. exper. Med., 48: 472, 1866. —16) Kunkel, H.G., Wallenius, G.: Science, 122: 288, 1955. —17) Dretscher, H., Küzer, W.: Klin. Wochschr., 32: 92, 1954. —18) Butler, E.A. et al.: Clin. Chim. Acta, 5: 571, 1960. —19) Huehns, E.R. et al.: Nature, 189: 496, 1961. —20) Matsuda, G. et al.: Blood, 16: 984, 1960. —21) Yasukochi, Y. et al.: Proc. Jap. Acad., 42: 671, 1966. —22) 柳瀬敏幸，安河内幸雄：分子病(生物科学シリーズ「遺伝」)，初，共立出版，東京，p.245, 1968. —23) 清田正司：

- 人類遺伝誌, 6: 127, 1961. —24) Ohta, Y. et al.: Proc. Jap. Acad., 39: 494, 1963. —25) Ohta, Y.: Jap. J. Hum. Genet., 8: 227, 1963. —26) Ohya, I.: Jap. J. Hum. Genet., 8: 23, 1963. —27) Hanada, M., Rucknagel, D.L.: Blood, 24: 64, 1964. —28) 太田善郎ら: 日内会誌, 53: 188, 1964. —29) Imamura, T.: Amer. J. Hum. Genet., 18: 584, 1966. —30) 柳瀬敏幸, 花田基典: 日内会誌, 57: 1452, 1968. —31) Yanase, T. et al.: Jap. J. Hum. Genet., 13: 40, 1968. —32) Fujita, S. et al.: Proc. Jap. Acad., 45: 199, 1969. —33) Imamura, T. et al.: J. Clin. Invest., 48: 2341, 1969. —34) Heller, P.: Amer. J. Med., 41: 799, 1966. —35) Fitch, M.W.: J. Molec. Biol. 26: 499, 1967. —36) Vogel, F.: Humangenet., 8: 1, 1969. —37) Lehman, H., Carrell, R.W.: Brit. Med. Bull., 25: 14, 1969. —38) Bookchin, R.M. et al.: Biophys. Res. Com., 23: 122, 1966. —39) Gerald, P.S., Rath, C.E.: J. Clin. Invest., 45: 1012, 1966. —40) Jones, R.T. et al.: Science, 154: 1024, 1966. —41) Bradley, T.B. et al.: Science, 157: 1581, 1967. —42) Potter, V. R., Heidelberger, C.: Phys. Rev., 30: 487, 1950. —43) 柳瀬敏幸, 白沢久美子: 総合医学, 20: 671, 1963. —44) Perutz, M.F. et al.: Nature, 219: 131, 1968. —45) 柳瀬敏幸ら: 日内会誌, 58: 858, 1969. —46) Imai, K. et al.: Biochim. Biophys. Acta, 200: 189, 1970. —47) Ohta, Y.: Jap. J. Hum. Genet., 9: 10, 1964. —48) Imamura, T. et al.: Blood, 32: 71, 1968. —49) Ohta, Y. et al.: Jap. J. Hum. Genet. 14: 286, 1970. —50) 宮本成章ら: 人類遺伝誌, 14: 252, 1969. —51) 内田哲ら: 人類遺伝誌, 14: 253, 1969. —52) Penrose, L.S.: Ann. Hum. Genet., 28, 1964. —53) Sasaki, M., Tonomura, A.: Jap. J. Hum. Genet., 14: 81, 1969. —54) Takaki, R., Okada, N.: Proc. Jap. Acad., 43: 556, 1967. —55) Krooth, R.S.: Med. Clin. of North Amer., 53: 759, 1969. —56) Itano, H.A., Robinson, E.A.: Proc. Nat. Acad. Sci., 46: 1492, 1960. —57) Bonoventura, J. & Riggs, A.: J. Biol. Chem., 243: 980, 1968.