

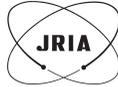
ICRP

Publication 83

多因子性疾患の リスク推定

多因子性疾患のリスク推定

1998年10月 委員会により承認



Japanese Translation Series of ICRP Publications
Publication 83

This translation was undertaken by the following colleagues.

Translated by

Norikazu YASUDA

Supervised by

The Committee for Japanese Translation of ICRP Publications,
Japan Radioisotope Association

Hiomichi MATSUDAIRA** (Chair)	Tatsuji HAMADA (Vice-chair)	
Masami IZAWA**, †	Hideharu ISHIGURO	Jiro INABA*
Masahito KANEKO	Tomoko KUSAMA	Sukehiko KOGA**, †
Toshisou KOSAKO*	Yasuhito SASAKI*	Ohtsura NIWA*
Masahiro HIRAOKA*	Kazuyoshi BINGO †	Hideo MATSUZURU †

* ICRP member at the time. ** Former ICRP member.

† Member at the time of translation.

邦訳版への序

本書はICRPの主委員会によって1998年10月に刊行を承認され、Publication 83として刊行された、多因子性疾患のリスク推定に関する報告書

Risk Estimation for Multifactorial Diseases

(Annals of the ICRP, Vol.29, No.3-4 (1999))

を、ICRPの了解のもとに翻訳したものである。

翻訳は、社団法人 バイオ産業情報化コンソーシアム (JBIC)、独立行政法人 産業技術総合研究所 生物情報解析研究センターの安田徳一氏によって行われた。

この訳稿をもとに、ICRP 勧告翻訳検討委員会において、従来の訳書との整合性等につき調整を行った。なお、原文の誤り及び直訳では意味の通じにくい箇所等はことわりなく修正してある。また、原文の脚注は、読みやすさと割付上の便宜から、すべて、関連するパラグラフのすぐあとに配置してある。

平成16年6月

ICRP 勧告翻訳検討委員会

(ii)

(社) 日本アイソトープ協会
ICRP 勧告翻訳検討委員会

委員長 松平 寛通 ((財) 放射線影響協会)
副委員長 浜田 達二 ((社) 日本アイソトープ協会)
委員 伊澤 正實* (元 放射線医学総合研究所)
石黒 秀治 ((財) 原子力研究バックエンド推進センター)
稲葉 次郎 ((財) 環境科学技術研究所)
金子 正人 ((財) 放射線影響協会)
草間 朋子 (大分県立看護科学大学)
古賀 佑彦* ((財) 原子力安全研究協会)
小佐古敏荘 (東京大学原子力研究総合センター)
佐々木康人 (独立行政法人 放射線医学総合研究所)
丹羽 太貫 (京都大学放射線生物研究センター)
平岡 真寛 (京都大学大学院医学研究科)
備後 一義* ((財) 放射線計測協会)
松鶴 秀夫* (日本原子力研究所東海研究所)

*印は翻訳時の委員

論 説

“カーテンの蔭からの覗き見”

国際放射線防護委員会 ICRP にとって今年は目の回るような忙しさである。2000年9月下旬にこれを書き下しているとき、われわれは主委員会と4つの専門委員会の全体年会の最終の準備をしているところである。会合が全体会議である（概して、2回目の会議は毎回このように準備される）ばかりでなく、今の4年の期間の最後に近づいているため、今年は異常ともいえる程多忙な年である。

このことは、構成員にとっては現行のプロジェクトの大部分を完成し、また新しいプロジェクトを決められた予算の枠内で開始する準備をすることを意味する（新プロジェクトのアイデアには少しも事欠かないようである）。

このことはまた、改選の時期がせまっていることも意味している。ICRPの憲法によれば、主委員会の3～5名の構成員が4年ごとに交代することになっている。専門委員会の交代構成員の数には特別の要件はない（専門委員会構成員の総数についても実際上ない）。しかし、歴史的に平均して構成員のおよそ同じ割合すなわち約1/3が各4年ごとに交代するのが慣例である。

ここで一部の読者が、ICRPの組織と運営についてももう少し情報があれば、改選方法やその意味合いを理解するのに役立つと考えるのはもっともである。基本体制のそのような説明は、われわれのウェブサイト www.icrp.org（ウェブサイトからダウンロードできる年報）、（科学秘書から無料で求めることができる）ICRPの歴史、方針、及び手順についての主委員会の小冊子、及び今では出版社の大変な好意的努力によって *Annals of the ICRP* の各号の最後の数頁に示してある。

構成員交代の実際の過程に戻ると、主委員会の新しい構成員は現在の主委員会によって選ばれる。この自選という過程は外部団体からの疑問の話題になったことがある。事実、ICRPのような団体の独立と保全には自選が最も重要である。ICRPは政府に属さない組織‘NGO’であること、また構成員は決していかなる団体、議会、信念、あるいは他の組織の代表として指名されるのではないことを思い起こさなければならない。そうではなく、構成員は全くその科学的能力に基づいて選ばれ、ICRPの仕事の中で自分自身を代表するだけなのである。これは多くの科学アカデミーや環境圧力団体で広くみられる状況と全く同じである（だが、そのようなグループのすべてが必ずしも正式にICRPのやり方で構成員の定期的な交代を行っているとは限らない）。

(iv)

各専門委員会の構成員は、各専門委員会委員長の提案をもとに主委員会によって選ばれる。課題グループの構成員は、ICRPの委員長が必要に応じてその決定を行うが、全員出席の主委員会でも討論するのが普通である。作業班の構成員や課題グループの通信メンバーは専門委員会委員長が原則として選ぶことができる。

現在行っている過程は、これらのいかなる任務に対してもその正式な指名は主委員会の構成員が、主委員会の構成員に総括した提案をする責任がある各専門委員会の委員長と共に行う。もちろん、選挙の年には、考慮して欲しい被提案者名が放射線防護にいろいろと関心のある人々から、主委員会の構成員に非公式に伝えられる。これは正式の過程の一部ではないが、いずれも適切な提案はそれを受けた主委員会の構成員で十分検討されると言っても過言ではない。

科学的メリットが選挙又は選択の基礎であるから、国籍などの別の規準は関係がない。それはそれとして、もちろん主委員会は何人かの等しく秀れた候補者の中から選ばなければならないことがある。そのような場合、地理的配分のような問題が、異なるバックグラウンドをより広くすることで主委員会の討議の基になる経験の基盤を増すという意味で、関係し得る。

昨年、主委員会は次期2001～2005年のICRPの委員長に Roger Clarke 教授の再任を決定した。ICRP 第2専門委員会の委員長 Alexander Kaul 教授は2001年で引退を表明したので、主委員会は Christian Streffer 教授を委員長候補として指名した。残りの3専門委員会の委員長は次期も継続して勤める。これとは別に、主委員会の5人の構成員が2001年に引退の意思を表明している。その後任を選ばなければならないし、おそらく15ないし20人の専門委員の交代があるであろう。その経過はたいへん関心のあることであろうが、その結果は今後の出版物中に報告することになる。

JACK VALENTIN

目 次

	頁 (項)
論 説	(iii)
序 文	(ix)
抄 録	(xi)
総 括	(xiii)
専門用語の解説	(xviii)
1. 緒 論	1 (1)
2. 多因子性疾患	4 (11)
2.1. 一般的側面	4 (11)
2.2. 先天異常	4 (13)
2.3. 単独先天異常	8 (19)
2.4. 先天異常の発生率に対する医学の進歩の影響	11 (23)
2.5. 要約	13 (28)
3. 多因子性疾患の遺伝モデル	14 (29)
3.1. 標準多因子しきい値モデル (MT モデル)	15 (34)
3.2. その他のモデル	21 (51)
3.3. 要約	23 (55)
4. 慢性多因子性疾患の一般的属性と疫学的側面	24 (58)
4.1. メンデル性疾患と多因子性疾患の考え方の相違	24 (58)
4.2. 慢性多因子性疾患の全有病率と疫学的特徴	26 (64)
4.3. 要約	28 (69)
5. 糖尿病	30 (72)
5.1. 疫学的側面と臨床的側面	30 (72)
5.2. I型糖尿病 (IDDM)	31 (77)

(vi)

5.3. II型糖尿病 (NIDDM)	33	(87)
5.4. 要約	38	(107)
6. 本態性高血圧	40	(111)
6.1. 疫学	41	(114)
6.2. リスク因子	41	(117)
6.3. 家族調査とふたご調査	42	(119)
6.4. 候補遺伝子と多型	44	(122)
6.5. 高血圧と脳卒中及び冠動脈性心疾患 (CHD) のリスク	47	(135)
6.6. 高血圧症と鬱血性心不全及び末期腎臓病のリスク	48	(140)
6.7. 要約	49	(141)
7. 冠動脈性心疾患	51	(143)
7.1. 疫学	51	(145)
7.2. リスク因子	52	(148)
7.3. 家族調査とふたご調査	52	(150)
7.4. 集団における全コレステロールレベルの変動性とその冠動脈性心疾患 との関係	53	(153)
7.5. 高脂血症以外の遺伝的リスク因子	64	(180)
7.6. 要約	66	(187)
8. 集団における多因子形質の維持についての機械論的モデル	68	(192)
8.1. Crow と Kimura のモデル	68	(195)
8.2. Lande と Turelli のモデル	69	(197)
8.3. 他のモデル	70	(200)
8.4. 結論	71	(207)
8.5. 要約	72	(209)
9. 多因子性疾患の研究から得られる一般的結論とリスク推定との関連	73	(210)
10. 遺伝性疾患の突然変異成分の考えと突然変異率の増加に対する メンデル性疾患の応答性推定へのその適用	75	(216)
10.1. 背景	75	(216)

10.2. 突然変異成分の考え	76	(223)
10.3. 常染色体優性疾患の突然変異成分	77	(226)
10.4. 常染色体優性疾患の突然変異成分への孤発症例の影響	81	(235)
10.5. X連鎖劣性疾患と常染色体劣性疾患の突然変異成分	82	(239)
10.6. 要約	83	(240)
11. 多因子性疾患の突然変異成分を推定するための有限遺伝子座位 しきい値モデル	85	(244)
11.1. 有限遺伝子座位しきい値モデル	86	(249)
11.2. コンピュータシミュレーション：一般的手順及び遺伝力と突然変異 成分との関係についての結果	92	(270)
11.3. モデルの頑健性と潜在的限界及びその他の考察	100	(287)
11.4. 結論	104	(299)
11.5. 要約	105	(300)
12. 放射線防護との関連	107	(306)
12.1. はじめに	107	(306)
12.2. リスク推定に倍加線量法を用いる背景	108	(311)
12.3. UNSCEAR 1993における遺伝リスク推定値	109	(314)
12.4. 多因子性疾患に対する ICRP (<i>Publication 60</i>) のリスク推定値	109	(316)
12.5. <i>Publication 60</i> の結論と課題グループの結論	110	(320)
12.6. 主委員会の遺伝リスク推定値の改訂はいま正当化されるか？	114	(335)
12.7. 要約	115	(337)
文 献		116

序 文

国際放射線防護委員会 (ICRP) の第 1 専門委員会は 1993 年、連合王国 Bournemouth での会合に続いて放射線防護との関連を含む、多因子性疾患のリスク推定についての報告書を準備するための課題グループを設けることを提案した。主委員会はこの勧告を受け入れ、課題グループを設定した。作業は 1993 年末から始まった。

その目的は、人の多因子性疾患についてのこれまでの文献を広範囲にわたって再検討すること、そのような疾患の有病率に突然変異率の増加がどのようなインパクトを与えるかを推定するモデルを調べることに、それに、できる範囲で、多因子性疾患のリスクについて少なくともなんらかの試案を得て、この領域で更なる研究の土台となる科学的枠組みを開発することであった。

課題グループの構成員は次のとおりである：

K. Sankaranarayanan (主査)	E. A. Boerwinkle	R. Chakraborty
A. E. Czeizel	C. Denniston	N. Yasuda

データ検討の期間 (1993~1998) 中に、課題グループは次の通信メンバーから作業範囲、データの出所、それに報告書の内容について援助を頂いた：

J. F. Crow	S. H. Humphries (1994 年まで)	G. Michaelletzky (1995 年まで)
W. J. Schull	G. Tusnady (1995 年まで)	

J. F. Crow と W. J. Schull のコメントは課題グループにとって特に貴重であった。課題グループはまた Y. Zhong 博士に図の作成で、J. Pleging には表の作成で援助を頂いたことに感謝したい。

この報告書の作成期間中における第 1 専門委員会の構成員は次のとおりである：

(1993~1997)

W. K. Sinclair (委員長)	R. Cox (秘書)	R. J. M. Fry (副委員長)
J. H. Hendry	L.-E. Holm	A. M. Kellerer

(x)

C. E. Land	J. B. Little	K. Mabuchi
R. Masse	R. J. Preston	P. V. Ramzaev
K. Sankaranarayanan	R. E. Shore	C. Streffer
H. R. Withers	D.-C.Wu	

(1997~2001)

R. Cox (委員長)	A. V. Akleyev	R. J. M. Fry (副委員長)
J. H. Hendy	A. M. Kellerer	C. E. Land
J. B. Little	K. Mabuchi	R. Masse
C. R. Muirhead (秘書)	R. J. Preston	K. Sankarnarayanan
R. E. Shore	C. Streffer	K. Wei
H. R. Withers		

この報告書は序章と最終章に主委員会が加筆（放射線防護との関連を扱った）したので、1998年に主委員会により刊行が承認された。

抄 録

本報告書は自然に生じる多因子性疾患についてのデータをまとめて、集団におけるそのような疾患の出現頻度が放射線誘発突然変異によって受ける影響の数学的モデルを開発したものである。病因の特徴と多因子性疾患の例を取り上げ、遺伝と環境要因の相互作用の結果生じるものと解釈されている例として（神経管閉鎖不全、心・血管奇形、口唇±口蓋裂などの）通常の先天異常と（冠動脈性心疾患、本態性高血圧、糖尿病などの）慢性疾患を取り上げた。

これらの疾患は単純なメンデル遺伝様式では簡単に説明できない。本報告書は多因子性疾患の遺伝様式を理解するのに必要な考えとモデルを、疾患の易罹病性について多因子しきい値モデル（Multifactorial Threshold model, 以下 MT モデルと呼ぶ）に特に重点を置いて考察する。MT モデルは集団での出現頻度の値から血縁者の罹病リスクを予測するのに有用である。この予測においては、遺伝力 (h^2) を表現型の変異のうち遺伝する効果の相対的割合を測る尺度として用いる。

メンデル性疾患と多因子性疾患の概念的な違いを検討した。多因子性疾患の遺伝的基礎は、遺伝的感受性のある人が遺伝と環境のいくつものリスク因子の相互作用で発症するかしないか、ということである。3つの慢性多因子性疾患、すなわち糖尿病、本態性高血圧、それに冠動脈性心疾患について詳細に検討した。本報告書はポリジーン変異で説明するため開発した機械論的集団遺伝学モデルを簡単に考察している。基本的な結論は、(MT モデルの基になる) 易罹病性としきい値の考えと、それと共に (集団遺伝学モデルからの) 突然変異-選択の釣合いが、集団の多因子性疾患の出現頻度への放射線誘発突然変異のインパクトを評価するモデルを開発する基礎になったということである。

遺伝病の突然変異成分 (MC) は (例えば放射線被ばく後) 突然変異率の増加に対しての疾患の遺伝成分の応答性を定量化するものである。本報告書では (MT モデルから得られる) 易罹病性としきい値及び (機械論的集団遺伝学モデルからの) 突然変異-選択の釣合いの考えを「有限座位しきい値モデル (Finite Locus Threshold model, FLT モデル)」に統合し、多因子性疾患の突然変異成分 MC, さらに MC と h^2 の関係を推定した。電算機シミュレーションの例として多因子性疾患の MC を突然変異率が1回若しくは恒久的に増えたときの多因子性疾患の MC への影響を示した。

最後に本報告書は多因子性疾患の放射線リスクの推定についても言及している。ICRP 1990年勧告, *Publication 60*, にある多因子性疾患及びメンデル性疾患のリスク推定値の正式な改訂には、現在行われている調査研究の結果を待たなければならない。将来遺伝リスクの推定値

(xii)

は現在用いられている値より小さくなりそうであるが、新しい推定値が得られるまでは、*Publication 60* の数値を放射線防護で使用することは適切であると考えてよい。リスクを過小評価していることはなさそうであるからである。

キーワード：放射線防護，放射線，突然変異成分，遺伝力，易罹病性

総 括

(a) 放射線で誘発され得る多因子性疾患のリスクとその放射線防護との関連について助言を与える目的で、ICRP 第1委員会（放射線影響）の課題グループは自然に見られる多因子性疾患に関するデータを再検討し、集団中の多因子性疾患の出現頻度への放射線誘発突然変異の影響を予測する数学的モデルを開発した（第1章）。

(b) 第2章では多因子性疾患の病因上の特徴と症例について概説する。多因子性疾患は遺伝要因と環境要因の協同作用の結果起こるものと考えられている。出産時にみられる（神経管閉鎖不全、心・血管奇形、口唇±口蓋裂などの）通常の先天異常や（冠動脈性心疾患、本態性高血圧、糖尿病などの）成人期に発症する慢性疾患がそれらの例である。

(c) 先天異常には生産児の約6%が罹患する。その特徴（一般集団よりも患者の血縁者での出現頻度が高い、しかも一致率に関しては二卵性ふたごよりも一卵性ふたごの一致率は高いが100%に達しない、発生率の性差、出産頻度の季節変動など）のほとんどは単純なメンデル遺伝様式では容易に説明できない。過去数十年間の医学の進歩は一部の先天異常患者の生存や生殖を改善した。

(d) 第3章では多因子性疾患の遺伝様式を説明する考え方とモデル、特に易罹病性のしきい値モデル（MTモデル）を考察する。MTモデルの仮定は次のとおりである。(i) 多因子性形質の基であるすべての遺伝要因と環境要因は「易罹病性」と呼ぶ1つの連続変数にまとめることができる；(ii) 易罹病性は数多くの遺伝要因と環境要因の組み合わせで決まり、それぞれの要因の易罹病性への寄与分は小さい；したがって、集団中での易罹病性は正規分布（ガウス分布）となる；そして(iii) 易罹病性がある臨界のしきい値を超えると患者となる。多くの多因子性疾患の基となる遺伝要因と環境要因の本質が十分に分かっていないにもかかわらず、MTモデルは集団内での出現頻度の情報から患者の血縁者のリスクを予測するのに有用である。この予測で重要な考え方は遺伝力（ h^2 ）で、それは表現型変異全体の中に占める次世代に伝達し得る遺伝的影響の相対的な重要さの尺度である。

(e) 第4章ではメンデル性疾患と多因子性疾患の間の考え方の相違を論じ、慢性多因子性疾患の疫学的データを検討する。メンデル性疾患の症例では、[ヘテロ接合（優性）かホモ接合（劣性）かのいずれか] 1つの突然変異遺伝子の存在が疾患の原因として一般に十分である。しかし、多因子性疾患では、突然変異遺伝子があることと病気になることは等価ではない。これらの疾病に関係する概念は、「遺伝的感受性」と「リスク因子」であるからである。多因子性疾患の遺伝的基礎は遺伝的感受性のある個人がいて、その個人は遺伝と環境の両方の

(xiv)

数多くの要因の相互作用によって病気になったりならなかったりすると考えるのである。冠動脈性心疾患のようによく調査研究された多因子性疾患のデータは、遺伝的感受性が二種類の、すなわち個々の効果が小さい遺伝子（ポリジーン）と大きい遺伝子（主要遺伝子）の変異による、という命題を裏付けている。さらにポリジーン変異が一般的で集団全体での生物学的リスク因子形質の主な変異に寄与することを示している。一方、主要効果をともなう遺伝子（すなわち、個々の突然変異が疾患の原因として離散的なリスクを与える遺伝子）はまれで、この変異にはあまり寄与しない。

(f) 慢性多因子性疾患の集団中での全有病率は約 65% である。これらの疾患の多くは中年あるいは晩年に発症する；あるものは両性間で顕著な有病率の差を示す。これらの疾患の易罹病性の遺伝力の公表された推定値は約 0.30~0.90 と広い範囲にわたる。

(g) 第 5 章には西欧社会で約 5~10% の人達が病んでいる糖尿病のデータを検討する。2つの主要な臨床型：I 型糖尿病（インスリン依存型）と II 型糖尿病（非インスリン依存型）に注目する。I 型糖尿病は II 型糖尿病ほど一般的でない（西欧社会では全糖尿病患者のうちの約 5~10%）。I 型糖尿病は、主として免疫を介する機構（自己免疫）による、インスリンを生産する膵臓の β 細胞の破壊の結果である。その主要なリスク因子は遺伝的感受性である。（HLA 複合体と連鎖した）*IDDM 1* と（インスリン遺伝子領域内の）*IDDM 2* との突然変異及び少なくとも 10 個の他の遺伝子が I 型糖尿病の感受性に寄与することが知られている。

(h) II 型糖尿病は I 型糖尿病より一般的である。I 型糖尿病と同様、II 型糖尿病の主要決定要因は遺伝的感受性である。しかし、II 型糖尿病は HLA 領域の遺伝子とは関連がない。II 型糖尿病のまれな亜型で *MODY*（maturity onset diabetes of the young, 若年性成人型糖尿病）とよばれるものは常染色体優性の遺伝様式を示す。現在の証拠は少なくとも 4 つの遺伝子の突然変異が *MODY* の感受性に寄与しているかもしれないことを示唆している。（*MODY* 以外の）II 型糖尿病の感受性に寄与する突然変異遺伝子の数はまだ分かっていないが、候補となる主要遺伝子がメキシコ系アメリカ人集団で確認されており、そのほかにもいくつかの候補遺伝子が目下研究されている。

(i) 第 6 章では工業国の 10~25% の人々が罹患している本態性高血圧についての知見を検討する。その臨床上での重要性は心・血管及び腎臓疾患の主要なリスク因子の 1 つであるという事実にある。その生物学的機能から血圧の恒常性についての論理的な候補遺伝子又はマーカーとなっている若干の遺伝子が調べられている。連鎖分析や関連分析の結果、少なくとも 3 つの遺伝子座の多型変異が本態性高血圧の感受性に寄与しているかもしれないことが示されている。本態性高血圧と関連する既知のメンデル性疾患はまれである。

(j) 第 7 章では工業国の心・血管障害による死亡のおおよそ半分を占める冠動脈性心疾患（CHD）に注目する。CHD 死亡率は国によって異なり、フィンランドの約 $900/10^5$ から

日本のおよそ $100/10^5$ の範囲にわたる。1960 年代の半ば頃から、大抵の工業国では CHD 死亡率が減少の傾向を示している。報告された数値は一般に「西欧式食事」をとる国々ではより高く、脂肪やコレステロールの消費が習慣的に低い国では低い。

(k) CHD は動脈血管への脂質の浸潤による（閉塞した血管が心筋の栄養を司る冠動脈の動脈網の血流を止める）アテローム性動脈硬化症の結果である。そのため、CHD 発生過程における血漿脂質の役割が精力的に調べられた。CHD の脂質関係のリスク因子で知られているものの中には、高レベルの低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロール、低レベルの高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロール、高 apo B (LDL 粒子の主要タンパク質分画) レベル、それに高 Lp (a) (リポタンパク質 (a)) レベルがある。リポタンパク質合成、相互変換、異化（作用）を調節するタンパク質をコードする 20 以上もの遺伝子がクローンされ、いろいろな染色体にマップされている。これらの遺伝子の突然変異は 1 つ又はそれ以上の脂質代謝の経路を乱す原因となることがあり、その結果高コレステロール血症、又はそれほど一般的ではないが低コレステロール血症を起し、そしてこれらの病気の一部は早発性アテローム性動脈硬化症となる。そのような状態は 2 つの大きなグループに分けられる。すなわち、効果の大きい単一遺伝子突然変異によるものと、それぞれが小さい効果から中等度の効果を持ついくつかの異なる遺伝子の突然変異によるもの（多型）である。その突然変異が高脂血症の原因となる少なくとも 2 つの主要遺伝子とコレステロール濃度の変動性に影響するいくつか異なる多型が同定されている。

(1) 脂質に関係しない CHD のリスク因子として：高レベルホモシステイン、低活性パラオクサナーゼ、そしておそらく血漿線維素原レベルの上昇が含まれる。それに加えて、（それぞれが遺伝的に決まる）本態性高血圧、糖尿病と肥満、そして過脂肪食、運動不足、ストレスそれに喫煙がリスク因子として追加される。

(m) 第 8 章では集団のポリジーン変異の進化と維持を説明する集団遺伝学者が開発した機械論的モデルを簡単に考察する。細かな点では相違があるが、これらのモデルは平衡理論に基づいている。すなわち、ポリジーンの変動性は、2 つの相反する力すなわち突然変異と選択との釣合いの結果、集団内に維持されていると仮定する（集団内の単一突然変異の動力学を説明するのに、またリスク推定の倍加線量法でメンデル性疾患のリスク推定するのに用いられたモデルの場合もそうであるとする）。

(n) 第 9 章は（第 2 章から 7 章で議論した）多因子性疾患の遺伝的基礎についての一般的な結論と集団内のポリジーン変異の進化の維持機構に関する集団遺伝学モデル（第 8 章）をまとめている。本章の基本的結論は、（多因子しきい値 MT モデルの基になる）易罹病性としきい値の考えと、（集団遺伝学的モデルから得られる）突然変異 - 選択の釣合の考えとを統合して、集団内の多因子性疾患の出現頻度への放射線誘発突然変異のインパクト評価を可能と

(xvi)

するモデルを開発できる根拠を提供することにある。

(o) 第10章ではこの文書の目的の中心となる遺伝性疾患一般の突然変異成分 (MC) の考えを論じる。MC は突然変異率の増加に対する疾患の遺伝成分の応答性を定量化したものである。正式に定義すると、それは (自然突然変異に対する) 突然変異率の単位当たりの相対的变化が及ぼす (放射線被ばく前の発生率に対する) 疾患発生率の相対的变化である。MC を推定する方法を、突然変異率の増加に最も直接的に応答することが予想される常染色体優性疾患について説明する。

(p) 一時の突然変異率上昇の原因となる単一世代放射線被ばくするとき、MC は次の世代で一時的に増加する。その大きさは選択係数に等しい。その後の世代では、MC は次第に減少してゼロとなる。その変化パターンは疾患出現頻度についても同じようである：すなわち、次世代で一時的に増え、その後の世代で (放射線被ばく前の) もとの平衡頻度まで漸次減っていく。

(q) 集団が毎世代被ばくして突然変異率が恒常的に高くなると、突然変異成分は次第に大きくなり新しい平衡状態において1となる。これは突然変異率が $x\%$ 増えると、新しい平衡状態で疾患出現頻度が $x\%$ 増えることを意味する。新しい平衡状態に到達するまでの時間 (世代) は選択係数の大きさに依存する。

(r) 第11章は、(i) (多因子しきい値モデルからの) 易罹病性としきい値の考えと (機械論的集団遺伝学モデルからの) 突然変異-選択平衡の考えとを統合して、多因子性疾患のMCを求めるのにこの報告書で用いた '有限遺伝子座しきい値モデル (FLTM)' の開発；(ii) 多因子性疾患のMCと遺伝力 (h^2) 間の関係；それに (iii) 多因子性疾患のMCに対する突然変異率の一時的あるいは恒久的上昇の影響を電算機シミュレーションで調べた結果を論じる。

(s) (重要な多くの多因子性疾患から求められた0.3から0.8の) 幅広い (h^2) の値に対して、突然変異率が恒久的に上昇した条件下での被ばく後最初の何世代間のMCはずいぶん小さく、約0.02を超えることはない。しかし同じ被ばく条件下で、新しい平衡状態ではMCは1となる。これは、突然変異率が $x\%$ 上昇すると疾患出現頻度も $x\%$ 増加することを意味する。一時の突然変異率の上昇の場合には、第1世代のMCは突然変異率の上昇が恒久的であるという条件で求めた第1世代の値と同じである (すなわち約0.02) が、その後の世代では次第にゼロに減少する。遺伝的荷重の理論を用いて、FLTMの生物学的妥当性を検討し、現状ではFLTMは多因子性疾患のMCを求めるのに適切であると結論する。

(t) 最後に、第12章で多因子性疾患の放射線リスク推定に対する課題グループの調査結果の関連を検討する。リスク推定の倍加線量法では3つの数量の積 (すなわち単位線量当たりのリスク= $P \times (1/DD) \times MC$) としてリスクが推定される。ここで P は現在の発生率、 $1/DD$ は単位線量当たりの相対突然変異リスク、それにMCは突然変異成分である。課題

グループの仕事の主な中心は多因子性疾患の MC の記述についてであった。

(u) *Publication 60* (1991) にある ICRP 1990 年勧告に含まれる多因子性疾患（それにメンデル性疾患）のリスク推定値の正式改訂は、現在行われている次の問題すなわち、(i) 考え方の基本と $1/DD$ の大きさの再評価、(ii) ヒト遺伝子のどの位の割合が回復可能な放射線誘発突然変異であるのかの疑問、それに (iii) ヒトの放射線誘発の遺伝的損傷の表現型に関する調査研究の結果（それはヒト分子生物学の進歩を遺伝リスク推定の枠組みにできるだけ取り込むことを目標としている）を待たなければならないかが議論されている。将来の遺伝リスクの推定値は現在用いられている値より低くなりそうであるが、新しい推定値が得られるまでは、*Publication 60* に与えられている値を放射線防護で使用するのが適切であると見なしてよい—それらがリスクを過小評価していることはなさそうである。

専門用語の解説

Allele 対立遺伝子. 染色体上のある特定の位置に存在する遺伝子 (DNA 配列) のいくつかの相対立する型の 1 つ。個体には各々の常染色体座位に 2 つの対立遺伝子があり, 一方は父親からもう他方は母親から遺伝したものである。

Autosome 常染色体. 性染色体 X と Y でないすべての染色体。二倍体ヒトゲノムは 22 組の常染色体と 1 対の性染色体 (男性では X と Y, 女性では 2 つの X) から成る。

Autosomal dominant disease. 常染色体優性疾患. どちらか 1 つの常染色体上の遺伝子の突然変異による疾患。ヘテロ接合で表現型が現れる。

Autosomal recessive disease. 常染色体劣性疾患. 疾患の発症に常染色体にある同じ座位の (両親から 1 つずつ引継いだ) 両方に突然変異遺伝子が必要とする疾患。

Balancing selection. 平衡選択. 平衡多型を生じるヘテロ接合が有利となる選択。

Candidate gene. 候補遺伝子. (機能, 発現様式, 染色体位置, 構造特性などの) 性質により, ある疾患の発症に関わる可能性のある遺伝子。

Diploid. 二倍体. 対合する染色体—両親それぞれから 1 本ずつの染色体の組み合わせ—から成る遺伝物質の全体。配偶子を除き多くの動物細胞は二倍体の染色体構成である (一倍体 haploid の項参照)。

Directional selection. 定方向選択. ある与えられた形質の中で極端な発現が選択されるとする考え方。対照となるのが安定化選択で, 中間形質を最適とする選択。

Dominant allele. 優性対立遺伝子. もう 1 つの (劣性) 対立遺伝子とヘテロ接合で現れる表現型を決定する対立遺伝子。

Doubling dose (DD). 倍加線量. 遺伝リスク推定で用いる重要な考え。1 世代で自然に生じ

る突然変異と同じ量の突然変異を生じるのに必要な放射線量と定義する。与えられた遺伝子群で平均自然突然変異率と平均誘発突然変異率の比から計算する。

Epistasis. エピスタシス. ある遺伝子が別の遺伝子の発現を抑える非対立遺伝子の一方向的相互作用をエピスタシスと言う。(一般にある遺伝子座の対立遺伝子と別の座位の対立遺伝子の相互作用, 同じ座位の対立遺伝子間の相互作用をドミナンスという, 訳者註。)

Fitness (Darwinian fitness). 適応度 (ダーウィン適応度). 生物の生存と次世代へ遺伝子を伝える相対的能力。

Gametic disequilibrium. 配偶子不平衡. 任意交配集団において配偶子にある違う遺伝子座のそれぞれの対立遺伝子がランダムに分布していない状態。

Gametic equilibrium. 配偶子平衡. 任意交配集団において配偶子の異なる遺伝子座のそれぞれの対立遺伝子がランダムに分布している状態。2つの遺伝子座それぞれに2つの対立遺伝子がある状況を取り上げよう。対立遺伝子間の関連がランダムであると, それぞれの配偶子タイプの頻度はそれぞれの対立遺伝子頻度の積に等しくなる。

Genotype. 遺伝子型. (i) 個体の遺伝的構成, (ii) 個体の1遺伝子座にある対立遺伝子の種類。

Haploid. 一倍体. 動物の卵子と精子にある一組の染色体(全遺伝物質の半分)(二倍体 Diploidの項参照)。

Haplotype. ハプロタイプ. 染色体のある領域における対立遺伝子の組み合わせ。

Hardy-Weinberg equilibrium. ハーディー・ワインベルグ平衡. 任意交配の条件で選択, 移動, 突然変異が無い無限大に近い大きさの集団では遺伝子頻度及び遺伝子型頻度は世代を通じて一定であるという考え。一对の対立遺伝子(Aとa)を考え, Aとaを持つ生殖細胞の頻度をそれぞれp, qとすると平衡状態における遺伝子型頻度は p^2 (AA), $2pq$ (Aa), q^2 (aa)となる。

Heritability. 遺伝力. 全表現型変異のどのくらいが遺伝的要因によるかを表す集団中の量的形

(xx)

質の属性。広い意味での遺伝力は形質が遺伝的に決まる程度で、表現型分散と全遺伝的分散の比で表される。狭い意味での遺伝力は形質が親から子どもへと遺伝する程度で、相加的遺伝分散と全表現型分散の比で表される（本文では h^2 ）。

Heterozygote. ヘテロ接合体. ある特定の遺伝子座に異なる対立遺伝子を持つ個体のこと。

Homozygote. ホモ接合体. 相同染色体の相当する遺伝子座に同じ対立遺伝子を持つ個体のこと。

Linkage. 連鎖. 1本の染色体上で物理的に近い位置に存在する特定の遺伝子座の遺伝子（あるいはDNA配列）が一緒に遺伝する傾向のこと。座位間の組換え率（%）で測る。

Linkage disequilibrium (allelic association). 連鎖不平衡 (対立遺伝子関連). 連鎖した座位における対立遺伝子間に関連がある状態。

Locus (複数は Loci). 遺伝子座, 座位. 個々の遺伝子あるいはDNA配列の位置を定義する染色体上の特定の位置。

Major genes. 主要遺伝子. ポリジーンと比べて際立った表現型効果を持つ遺伝子（群）。

Mendelian diseases. メンデル性疾患. 単一遺伝子の突然変異による疾患。突然変異遺伝子の（常染色体かX染色体かの）位置と表現型への影響により、メンデル性疾患は常染色体優性、常染色体劣性、それにX染色体劣性あるいはX染色体優性に分類される。

Multifactorial disease. 多因子性疾患. 複数の遺伝要因と環境要因の相互作用によると解釈される疾患。

Mutation component (MC). 突然変異成分. 倍加線量法による遺伝リスク推定に際して用いられる重要な考えの1つ。突然変異率の（自然突然変異率に対する）単位相対的变化当たりの（被ばく前の発生率に対する）疾患発生率の変化（すなわち増分）と定義する。疾患の遺伝成分ではない。むしろ、突然変異率の増加に対する疾患の遺伝成分の応答性を定義したものである。したがって、突然変異率に変化があった時にのみに有用である。疾患がその一部が遺伝によるものであれば、遺伝成分は突然変異率の増加に対してのみ応答するので、そのような疾患

の MC はすべてが遺伝要因による疾患の場合よりも低くなる。疾患が完全に環境による場合には、MC の考えは使えない。

Overdominant selection. 超優性選択. ヘテロ接合に好都合な選択。

Phenotype. 表現型. 遺伝的構成で決まる細胞あるいは生命体の身体的特徴。

Polygene. ポリジーン. 量的形質を一括して調節する、ある遺伝子群の 1 つ。

Polygenic disorders. ポリジーン疾患. 2 つ以上の遺伝子において対立遺伝子の相互作用による遺伝的疾患（例、心疾患、糖尿病など）。これらの疾患は遺伝するが、発症はいくつかの対立遺伝子が同時に伝達されるかどうかによる。したがって、その遺伝様式は単一遺伝子疾患 **single gene disorder**（**単一遺伝子疾患**の項参照）よりも複雑であることが常である。

Polymorphism. 多型. 異なる表現型を生じる対立遺伝子の多様性をもつゲノムが集団中に同時に出現すること。

Pleiotropy. 多面発現. 単一遺伝子が多くの異なった、しかし一見関係の無さそうな表現型に効果を及ぼす現象。

Quantitative inheritance. 量的遺伝. 本質的に量的で連続分布をする表現型（例、身長、体重など）を量的形質という。遺伝に際して、はっきりとした分離はなく、容易に区別し得るような典型的なメンデル比は得られない。

Quantitative trait. 量的形質. 量的遺伝をする形質（例、身長、体重、あるいは皮膚色素沈着）。

Recessive allele. 劣性対立遺伝子. 優性対立遺伝子により表現型が隠れる対立遺伝子。しばしばその遺伝子産物は産生されないか、又は産生されても活性がない。

Relative mutation risk (RMR) per unit dose. 単位線量当たりの相対突然変異リスク. 倍加線量 (DD) の逆数。DD が高いと RMR は小さくなる。また DD が低いと相対突然変異リスクは大きくなる。

Single gene disorder (mendelian disorder の同意語). **単一遺伝子疾患.** 単一遺伝子の突然変異対立遺伝子が原因で生じる遺伝疾患 (例, デュシャンヌ型筋ジストロフィー症, 網膜芽腫など)。

Threshold. しきい値. 疾患易罹病性の多因子しきい値モデルの切端点を定義する考え。放射線防護で用いる決定論的影響の「しきい線量」**threshold dose** の考えと混同しないように。

Truncation selection. 切端選択. 定方向的選択の一形式。この報告書で使用した意味のしきい値と同じある切断点 (切端点) を超えた場合に作用する選択。

X-linked recessive disease. X連鎖劣性疾患. X染色体上の遺伝子の突然変異による疾患で, (男性は一本のX染色体を, 女性は二本のX染色体があるので) 男性では発症するが女性では発症しない。(女性の発症は男性に比べて大変少ない, 訳者注。)

1. 緒 論

(1) 電離放射線の被ばくによるヒト集団への遺伝的に有害な効果について、第二次世界大戦後広く懸念が持たれるようになった。ショウジョウバエ (Muller, 1927), 大麦やトウモロコシ (Stadler, 1928 a, b) で X 線が変異原であることが発見されてから、ほぼ 20 年後のことである。この懸念から、とりわけ放射線被ばくによる遺伝的損傷の程度や影響などを調べる精力的な調査研究計画が始められた。そのうちの 1 つは広島・長崎の原爆被爆生存者に向けられた。その他の多くは、遺伝的变化 (突然変異, 染色体異常) の誘発に対するヒト生殖細胞の放射線感受性を評価するモデル系として実験室で飼育できる動物、主としてマウスを用いての研究に集中した。自然に生じる突然変異や染色体異常が遺伝性疾患の原因となることはかなり前から知られていた上、電離放射線はこれら遺伝的变化を誘発する可能性を持つので、これらの努力の中で早くから、遺伝リスクを表現する単位として ‘放射線誘発遺伝性疾患’ という考えが受け入れられるようになった。

(2) これまでの精力的な努力にもかかわらず、広島・長崎集団の遺伝学的調査では、被ばくした親の子孫に誘発された遺伝性疾患はもちろん、伝達しうる遺伝損傷の誘発のはっきりした証拠は見つかっていない (Otake ら, 1990; Neel ら, 1990; Yoshimoto ら, 1990; Neel と Schull, 1991; Schull, 1995); 悪性腫瘍の治療のため大量の放射線及び/又は化学療法を受けた人々の子どもについても、同様な否定的な結果が得られた (Mulvihill ら, 1990; Byrne ら, 1998)。実際、これらの情報 (当然のことながら放射線データはマウスでの研究に基づいている) はすべて現在の遺伝リスクの推定値は多分過大評価であるとの考えを支持している。

(3) 歴史的にみると、少なくとも 1980 年代の中頃まではこの分野の進展は哺乳動物における放射線突然変異研究の進歩によって推進されており、主として (単純な遺伝様式に従う) メンデル性疾患のリスクに重点が置かれていた。メンデル性疾患に関してさえも、展望やデータの評価の変化がいまだに起こっている。例えば、最近までリスク推定に用いられていた (例えば UNSCEAR, 1993) これらの疾患のベースライン発生率の推定値 (1.25%) は、1970 年代後半に行われた分析 (Carter, 1977) に基づいている。今日この推定値は改訂され 2.4% と上方推定されている (Sankaranarayanan, 1998)。一方、倍加線量 (DD) と被ばく後何世代までを遺伝リスク推定値の中を含めるかという 2 つの問題は議論され続けており、将来の変化によってはこれらのリスク推定値が低くなるかもしれない。

(4) (複雑な病因と遺伝様式を持つ) 多因子性疾患のもっとずっと大きなグループのリスク推定は、適切な理論、その遺伝的基礎についての知識、及び集団内に保持される機構の理

解の不足が原因で進展が遅れた。その自然有病率は70%を超えると推定されている (Czeizel と Sankaranarayanan, 1984 ; Czeizel ら, 1988)。その上, 1960年代と1970年代に行われた (マウス, ラット, ブタの) 照射実験哺乳動物集団を用いた遺伝的研究の大部分は, 劣性致死突然変異の誘発か生殖適応度のいろいろな成分に対する放射線の効果を測定することに向けられていた; これらの結果は実際に懸念される疾患と同じと考えられる実体ではありえないかもしれない (Green, 1968 の総説; UNSCEAR, 1972)。

(5) ここ2~3年のヒトゲノム計画の成果としてのヒトのメンデル性疾患の分子生物学の進展には目を見張るものがあり, 当然のことながら, これらの進歩は遺伝リスク推定の考えや方法にも強い影響をもたらしはじめた。さらに, ヒトゲノム計画で開発された技術は多因子性疾患の研究にも広げられつつある。その理由は, こうした技術がこの種の疾患の公衆衛生と既知の家族集積性とに与えるインパクトが明らかだからである。これからの数十年間に, メンデル性疾患と多因子性疾患の両方に関する遺伝リスク推定の更新に際して, ヒトゲノムの解明の進展により大きな影響を受けることは今や明らかであると思われる。

(6) すべてのこのような発展にかんがみ, 多因子性疾患の放射線リスク推定の分野でいま科学的に何が可能であるかを調べ, そしてこれからの作業のお膳立てをすることは時宜を得ている, と国際放射線防護委員会 (ICRP) は考えた。この問題に対処するために, 主委員会は1993年10月に第1委員会の課題グループ‘多因子性疾患のリスク推定’を設置した。委託事項は, ‘ヒト多因子性疾患について現在ある文献をレビューすること; 突然変異率の増加の多因子性疾患の有病率へのインパクトを推定するため, 現在のモデルがどの程度使用できるかを調査すること; 検討に含めるべき特定の病気を査定すること, 及び放射線被ばくによる多因子性疾患のリスク推定値を提示すること’である。

(7) この報告書はこの課題グループの作業成果である。それは, (i) 多因子性疾患に関する現在の知識 (疫学, 遺伝学, 分子生物学) のレビュー; (ii) (有病率の説明と血縁者のリスクの推定に用いられる) 記述モデルと, (量的形質の進化遺伝学の領域で用いられる) 機械論的モデルのレビュー; そしてそれに基づいて (iii) 多因子性疾患の‘突然変異成分’ (MC), つまり突然変異率の変化に対する多因子性疾患の応答性を推定するモデルの開発を行っている。

(8) この報告書ではまた, 遺伝リスク推定上の諸問題や展望を明らかにするため, メンデル性疾患に関連するいくつかの論点を論ずる。報告書の主な結論は, 問題になっている多因子性疾患では (放射線被ばくの結果, 突然変異の増加が1回かあるいは恒常的であるかによるが), 初期の世代でのMCは小さく, そのオーダーはおよそ1~2% というものである。

(9) 現在用いられている方法では, 以下の点を注意すべきである:

- ・単位線量当たりのリスクは3つの数量, すなわち, 病気の自然発生率 (P), 単位線量当たりの相対突然変異リスク (RMR), それに突然変異成分 (MC) の積で推定される (すなわ

ち、 $\text{リスク} = P \times \text{RMR} \times \text{MC}$);

- ・ P の推定値はヒトの疫学研究に基づくが、RMR はマウスのデータの自然及び誘発突然変異率から得られる¹; そして
- ・ この文書の目的は、リスク方程式の3つの変数のうちのただ1つ、すなわち MC に対する科学的根拠を確立し、その推定値を与えることであった。

¹ RMR を求めるには、まずいわゆる ‘倍加線量’ を計算する。これは1世代で自然に生じる突然変異と同じ数の突然変異を起こすのに必要な放射線量である。これは1組の遺伝子の突然変異率の平均値を同じ組の遺伝子での誘発突然変異率の平均値で割って得られる。DD (倍加線量) の逆数 $1/DD$ が RMR である。

(10) 最近、RMR の推定に自然突然変異率に関するマウスのデータを用いることの妥当性について疑問が投げられ (Sankaranarayanan, 1998), (0.01 Gy 当たりの) RMR は現在使用されている $1/100$ より小さいらしいことを示唆する議論が出てきた (Neel ら, 1990; Sankaranarayanan, 1993, 1995)。さらに、少数の選ばれた遺伝子の突然変異よりも複数の組織に生じる奇形の方が放射線誘発の遺伝的損傷に関して量的により重大な有害効果をもたらすことが示唆されている (Sankaranarayanan, 1999)。この問題の解決のための調査研究が現在行われている。これらの発展があるので、この課題グループはこの報告書で多因子性疾患のリスクの定量的推定値を与えることは現時点で意味があるとは考えなかった。しかし、将来の遺伝リスク推定での指針となる原理については若干の一般的なコメントをしている。

2. 多因子性疾患

2.1. 一般的側面

(11) 自然に生じる遺伝性疾患はヒトの罹患率や死亡率にかなり寄与している。これらの病気はメンデル性疾患、染色体性疾患（染色体の数的あるいは構造異常）、及び多因子性疾患に大きく分類される。メンデル性疾患と染色体性疾患の出生時における発生率の現在の推定値は2.8%の程度（メンデル性疾患が2.4%、染色体病0.4%）である（Sankaranarayanan, 1998；UNSCEAR, 1977）。これに対して、多因子性疾患ははるかに高い（70%を超える）集団有病率であり、患者数と健康管理施設等へのインパクトの両方で重要なことを示している（Czeizel と Sankaranarayanan, 1984；Czeizel ら, 1988 a）。

(12) 名前が意味するように、この種の疾患は多数の遺伝要因と環境要因によるものと解釈されている。これらの原因のおのおのは効果は小さいが、一緒に作用すると発症するのである。（神経管奇形、心・血管奇形、口唇裂±口蓋裂などの）通常の先天異常や（冠動脈性心疾患、糖尿病、本態性高血圧、てんかん、統合失調症、情動性精神病などの）成人で発症する多くの通常の疾患は多因子性疾患の例である。これらの病因は質的にいろいろである。遺伝性という点ではそのほとんどがメンデルの法則にあてはまらないが、一般集団における頻度よりも発端者（家系で最初に見つかった患者—訳者注）の血縁者において高い頻度で現れる。

2.2. 先天異常

(13) 先天異常（CA）は、それが出産のときに見つかるか否かに関係なく、出産時に見られる可視的あるいは微視的な構造欠陥である。形容詞「先天」は出産のときに見られることを意味するだけで、病因を意味するものではない。先天異常は形態形成不全の最終結果であって、単独異常と複合異常とがある。単独異常は構造欠陥のおのおのが形態形成の1つの局在的誤りに遡れるものである；複合異常は1個体の発生の過程で2つ以上の形態形成の誤りによる（Opitz, 1982；Czeizel と Tusnady, 1984；詳しくは Czeizel ら, 1988, 参照）。なお、形態形成が乱れる時期が早いほど、欠陥は重症である。ここで強調すべきことは、すべての先天異常は、症状の軽いものを含めて、0-1形質（生じるか・生じないかの）である。すなわち、数量形質でなく、症状がかなり軽くても正常ではない（Opitz, 1982）。

2.2.1. 全体の有病率

(14) 世界各地の先天異常の発生率についての膨大なデータがすでに公表されている（例えば、Stevenson ら, 1966；Myriantopoulos と Chung, 1974；Trimble と Doughty, 1974；Carter, 1976；Leck, 1976；1977；Kalter と Warkany, 1983；Czeizel と Tusnady；1984；Czeizel と Sankaranarayanan, 1984；Czeizel ら, 1988 b；Brent, 1986；Baird ら, 1988；総説は Sankaranarayanan ら, 1994）。これらの報告や上に引用しなかった研究における推定値は、出生時の1% から全出産（死産＋生産）におけるおよそ8.5% という高い値まで広く変化している。これはなにかんづく、定義、分類及び診断規準、取り上げた異常の実体、確認方法、生産児の追跡期間、標本の大きさなどに左右される。

(15) 表 2.1 はハンガリー（Czeizel と Sankaranarayanan, 1984）とカナダのブリティッシュ・コロンビア州（Baird ら, 1988）における先天異常の出産時頻度を比べたものである。確認法がよいという条件の下で全体の数値はよく似ており、生産児でおよそ6～7%（致命的と重症とを考慮した重大な先天異常のみならば2～3%）の程度であることが示されている。

表 2.1 ハンガリー(1970～1981) (Czeizel と Sankaranarayanan, 1984) とブリティッシュ・コロンビア (1974～1983) (Baird ら, 1988) における先天異常の出産時有病率の比較

ICD 番号 ^a	異常のタイプ	有病率/1000 生産児	
		ハンガリー	ブリティッシュ・コロンビア ^b
740～742	中枢神経系	2.2	2.3
743	眼	0.3	1.2
744	耳, 顔, くび	0.5	1.8
745～747	心臓, 循環系	7.9	10.5
748	呼吸器系	0.3	1.5
749	口唇裂±口蓋裂	1.5	1.7
750～751	その他の消化器系	2.8	6.3
752～753	泌尿生殖器系	9.1	9.0
754～756	筋骨格系	31.3 ^c	17.4
757	外皮疾患	0.7	2.4
758	染色体異常	1.3	1.3
759	他の特に明記していない疾患	2.0	0.9
合計	740～759	59.9	52.8 ^d
550	単径ヘルニア	11.0	7.9 ^d
227～228	先天性腫瘍	0.1	—
総計		71.0	60.7 ^d

^a WHO (1977) による。

^b これらの率の多くは全診断に基づいており、したがって0.8を乗じた値に下方調整してある。詳細は Baird ほか (1988) を参照のこと。

^c 先天性股関節脱臼を除くと、有病率は5.5となる。

^d 実際の疾患数に基づいており、調整はしていない。

2.2.2. 病因の異質性

(16) 多くの先天異常のうちわずかのものがメンデルの法則に従って伝えられる。例えば、口唇裂±口蓋裂—ヴァンデウーデ症候群及びEEC症候群（ゆび欠損・外胚葉性異形成裂）は常染色体優性疾患の一部として、また後頭部脳ヘルニアは常染色体劣性のメッケル症候群の一症状として現れる（McKusick, 1994 参照）。数多くの先天性心・血管奇形はさまざまな染色体異常と関連がある（Schinzel, 1983）だけでなく、胎児アルコール症候群とも関連がある（Hanson, 1990）ことが分かっている。

(17) ブリティッシュ・コロンビア州（Bairdら, 1988）とハンガリー（Czeizelら, 1993）における単一遺伝子突然変異、染色体異常、それに（母性因子も含めた）環境因子による先天異常の相対頻度を表2.2と表2.3にまとめてある。ブリティッシュ・コロンビア州（表2.2）では、

- ・全発生率5.3%のうち、先天異常の半分は非遺伝性（例えば、出生前感染、既知の催奇原、あるいは出生時外傷）、及び原因不明とみなされている；
- ・残りの半分のうちの大部分（86.8%、第3欄）は多因子性；そして、
- ・メンデル性、染色体性、及び‘遺伝性不明’のカテゴリーは、遺伝性先天異常のそれぞれ4.1%、6.9%、2.1%を占める。ハンガリーでの推定値（表2.3）は（遺伝によるものうち）メンデル性、染色体性、多因子性の相対的割合が前述の値と同様である点で上とよく一致している；ただし、‘非遺伝性及び原因不明’のカテゴリーはずっと少ない（ブリティッシュ・

表2.2 ブリティッシュ・コロンビア調査（Bairdら（1988））における先天異常の病因分類（ICD 740～759）^a

分類	症例/100万 ^b	総計(I - V)の%	遺伝素因のあるもの (I - IV)の%
I メンデル性	1098.2	2.1	4.1
II 染色体性	1845.4	3.5	6.9
III 多因子性	23,076.0 ^c	43.7	86.8
IV 遺伝様式不明	564.6 ^d	1.1	2.1
遺伝性の合計	26,584.2	50.4	100.0
V 非遺伝性+病因不明 ^e	26,224.0 ^f	49.6	
総計	52,808.2	100.0	

^a 疾患国際分類（1977）の第XIV章にある分類番号。ICD番号740～759

^b 各10年間1952～1963, 1964～1973, 1974～1983で最も高い個人有病率の合計。詳細はBairdら（1988）を参照のこと。

^c ICD 740～759以外の疾患も含む。

^d 最高の有病率であった10年間（1952～1963）の合計；これらは遺伝的な素因によるものと判断したが、正確な遺伝様式は決められなかった。

^e I～IVの病因分類に入れることのできなかつたものが約8%

^f 全体の合計から引き算をして得た値

表 2.3 ハンガリーにおける先天異常の病因分類 (ICD 740~759) (Czeizel ら, 1993)

分類	有病率/1000 出産	総計(I - V)の%	遺伝素因のあるもの (I - IV)の%
I メンデル性	3.6	5.5	6.9
II 染色体性	3.0	4.6	5.8
III 多因子性	45.3	69.7	87.3
IV 遺伝様式不明	—	—	—
遺伝性の合計	51.9	79.8	100.0
V 非遺伝性+病因不明			
催奇原	2.0	3.1	} 20.0
母性因子	0.4	0.6	
病因不明	10.7	16.6	
総計	65.0	100.0	

表 2.4 プリティッシュ・コロンビア調査 (Baird ら, 1988) における, いくつかの通常の先天異常の病因分類。Anderson ら (1987)^a から改変

先天異常	メンデル性 ^b			計	染色体性 ^c		計	多因子性	遺伝様式不明	非遺伝性	病因不明	計
	AD	AR	XL		A	X						
無脳症, 二分脊椎, 脳ヘルニア	0	3	0	3	1	0	1	1044	9	138	17	1212
口唇裂±口蓋裂	8	13	1	22	38	1	39	1949	70	239	59	2378
幽門狭窄症	0	2	0	2	1	0	1	1941	1	50	6	2001
湾曲足 (内反足)	9	11	1	21	16	0	16	5069	61	259	129	5655
先天性股関節脱臼	7	7	2	16	8	0	8	2909	28	124	50	3135
先天性股関節易脱臼	1	0	0	1	3	0	3	768	0	30	4	806
尿道下裂	5	5	2	12	5	2	7	0	17	1651	265	1952

^a 各 10 年間, 1952~1963, 1964~1973, 1974~1983 で診断された疾患に対するもの

^b AD, 常染色体優性; AR, 常染色体劣性; XL, X連鎖

^c A, 常染色体異常; X, X染色体異常

コロンビア州では 50% なのに対してハンガリーで約 20%)。

(18) プリティッシュ・コロンビア州での研究において取り上げた先天異常の病因別診断を表 2.4 に示す。この集団では (i) 先天異常の圧倒的大多数は多因子性であり, (ii) そのうちの各々のわずかな割合がメンデル性か染色体性である; 後者のうちで注目されるのは口唇裂±口蓋裂 (メンデル性が約 1%, 染色体性が 1.7%) と尿道下裂 (メンデル性あるいは染色体性が約 1%) である。

2.3. 単独先天異常

2.3.1. 疫学的特徴

(19) 単独先天異常についてよく調べられたハンガリーのデータとその疫学的な特徴の一部を表 2.5 に示す。そこに見られるように、

- ・多くの先天異常で性比が 1 からずれている；
- ・一部の先天異常の場合には人種／民族，地域，あるいは季節の違いにより発生率に違いがある；そして
- ・一卵性ふたごきょうだいにおける一致率（ハンガリーでの停留辜丸の約 15% から先天性股関節脱臼の約 80% まで）は二卵性ふたごきょうだいより高いが，100% にはならない。

一般に心・血管奇形については，ハンガリーのデータと文献（Carter, 1976；Nora ら, 1991）のデータでは，一卵性ふたごにおける一致率が 15～20% のオーダーである。二卵性ふたごにおける一致率ははるかに小さい。

2.3.2. 再発リスク

(20) 表 2.6 に発端者（患者）の血縁者にみられる単独先天異常の出産時頻度のデータを示す。第 1 に，発端者の第一度血縁者の罹患頻度は一般集団における値の数倍（5～50 倍）にもなる。第 2 に，発端者の第一度血縁者から第二度血縁者，第三度血縁者となるにつれて，罹患率は著しく減少する。第 3 に，（集団における出産時の異常頻度に対する）リスクの相対的な増加は，集団の出産時の異常頻度が低いほど著しい。したがって，例えば先天性股関節脱臼（出産時頻度 2.8%）では，きょうだい（性別を考慮しない，訳者注）のリスクが 13.8% と 5 倍も大きい。口唇裂±口蓋唇は（一般集団での）出産時頻度が 0.10% と小さいが，きょうだいでは 4.8% と 48 倍の増加を示す。

(21) 血縁者の再発リスクは家族の罹患者数，発端者の症状の重篤さ，一方の性が他方よりも多く罹患しているかにも依存する。例えばすでに少なくとも 1 名の患者が第一度血縁者にいると，発端者の第一度血縁者のリスク（表 2.7）は高くなる。発端者がもっとまれにしか罹患しない性の症例であると，血縁者における（他方の性の）罹患者の割合は一般にもっと高い（表 2.8）。ハンガリーでは先天性肥厚性幽門狭窄の出産時頻度は女児で 0.07%，男児で 0.22% である。罹患女性の兄弟のリスクはおおよそ 20% であるが，これは罹患男性の兄弟の約 4% の値よりかなり高い（Czeizel と Tusnady, 1984）。これらの推定値は，男性患者，女性患者の兄弟と姉妹のリスク，息子や娘のリスクについてのイギリスの報告（Carter, 1976）とほぼ同じである。

表 2.5 ハンガリーにおける抜粋した単独先天異常の疫学的特徴。Czeizel と Tusnady (1984) から改変

先天異常 (CA)	有病率 1000 出産児	性比 (M:F)	一卵性ふたご(MZ)と二卵性ふたご(DZ)の一致率 ^f		その他の特徴
			MZ	DZ	
無脳症, のう胞性二分脊椎, 脳ヘルニア (ASB)	0.29 ^a	1:15	28.7	0	出産時頻度に地域差と季節変動あり; 頻度は東洋系, アフリカ系で低いが, 北インドのシーク教徒とエジプトで高い; 死産児及び乳児死亡率が高い; ASB は出産第一子で有病率が高い; 母親高年齢出産に多い。
口唇裂±口蓋裂 (CL±CP)	0.10 ^a	1.8:1.0	20.0	0	単独 CL±CP では CL と CL±CP の比=1:2; CL では左側が3倍多い。出産頻度は日本で高く, アフリカ人で低い。母親が高年齢出産の場合に有病率が高い。
先天性肥厚性幽門狭窄 (CHPS)	0.15 ^b	4:1~5:1	-	-	出産時有病率が低いのは, アフリカ人(5~10/10 ^d), 東洋人(1~5/10 ^d), 更に低いのがフィリッピン人(1/10 ^d 以下)
心室中隔欠損 (VSD)	0.15 ^b	1:1.2	22.2	0	先天性心臓血管系異常全体の疾患の25~30%を占める。
先天性股関節脱臼 (CDH)	2.8 ^b	1:5~1:8	83.3	13.6	フランス, プルターニュの出産有病率が高い; アメリカインデアン及びラップ人でも高頻度; 冬の出産, 逆子及び第一子出産で有病率が高い。
構造的な内転 (内反) 尖足 (STEV)	1.30 ^{b,c} 0.13 ^b	2:1	50.8	3.5	先天性のうち半分の患児は両側性; ふたごの場合に頻度が高い; 出産予定日前の出産では少し多いが, 逆子では通常の3倍である; ジブシーでの有病率は約3倍
先天性単径ヘルニア (CIH)	1.14 ^b	9:1	46.2	8.3	冬の出産で多い; 右側であることが目立つ; 母親高年齢出産
単純尿道下裂 (SH)	0.44 ^{b,d}	男児のみ	28.7	0	出産時低体重及び発端者で第一子出産の割合が高い。
停留睾丸 (UT)	1.35 ^{b,d}	男児のみ	15.4	0	UT 男児は2月~6月の間に多く産まれる; 片側疾患の2/3で左側より右側の異常が多い
	0.80 ^e				

^a 総出産 (=死産+生産) 当たり

^b 生産児当たり

^c 最近の数値

^d 生産男子当たり

^e 1歳児の有病率

^f 文献に発表された一致率は若干異なるが, ハンガリーのデータと共通, 一般に一卵性ふたごについての一致率が高い。

表 2.6 発端者の血縁者における単独先天異常の有病率の増加。Czeizel と Tusnady (1984) から改変

先天異常 (CA) ^a	集団有病率 (%)	発端者の血縁者における有病率							
		親 (第一度)		きょうだい (第一度)		おじ-おば (第二度)		いとこ (第三度)	
		%	増加分 ^b	%	増加分 ^b	%	増加分 ^b	%	増加分 ^b
ASB	0.29	-	-	2.1	7×	0.19	0.6×	0.26	0.9×
CL±CP	0.10	1.9	19×	4.8	48×	0.72	7.2×	0.33	3.3×
CHPS	0.15	1.4	9×	6.3	42×	0.25	1.7×	0.72	4.8×
VSD	0.15	-	-	1.7	11×	0.69	4.6×	0.79	5.3×
CDH ^c	2.8	2.3	0.8×	13.8	5×	1.37	0.5×	6.13	2.2×
CDH ^d		2.1	0.8×	14.0	5×	1.17	0.4×	4.72	1.7×
STEV	0.13	2.3	18×	5.6	43×	0.55	4.2×	1.09	8.4×
CIH	1.14	5.7	5×	10.1	9×	6.03	5.3×	7.62	6.7×
SH (男性)	0.44	3.7	8×	4.8	11×	0.77	1.7×	0.48	11.0×
UT (男性)	1.35	4.8	4×	6.7	5×	0.62	0.5×	1.04	0.8×

^a 頭字略語については表 2.5 参照

^b 集団の有病率に対する増加

^c プタペスト調査

^d ベーケー郡調査

表 2.7 (両親は健常で) 罹患きょうだいの数の違いによる再発リスク (Czeizel と Tusnady, 1984)

先天異常 (CA) ^a	罹患きょうだい (値はすべて%)			
	0 ^b	1	2	3
ASB	0.29	3.7	10.1	16.9
CL±CP	0.10	2.7	8.4	15.1
CHPS	0.15	3.3	9.3	15.8
VSD	0.15	1.7	5.7	11.2
CDH	2.31	10.5	19.8	26.9
STEV	0.13	2.1	6.1	11.3
CIH	0.78	6.0	12.6	18.8

^a 頭字略語については表 2.5 参照

^b 集団リスクと同じ

表 2.8 単独先天異常の血縁者のリスクに対する発端者の性の影響 (Czeizel と Tusnady, 1984)

先天異常 ^a	発端者の性	性別有病率 (%)	発端者の兄弟		発端者の姉妹	
			%	増加分 ^b	%	増加分 ^b
ASB	男	0.22	1.0	4	2.3	11
	女	0.36	2.4	7	2.3	6
CL±CP	男	0.13	11.2	86	—	—
	女	0.08	1.3	16	4.5	56
CPS	男	0.22	4.2	19	5.3	75
	女	0.07	20.0	286	3.0	—
VSD	男	0.14	0.8	6	1.8	11
	女	0.16	2.1	15	2.5	15
CDH ^c	男	1.20	16.0	13	15.9	13
	女	3.90	6.9	2	19.9	5
CDH ^d	男	0.81	9.1	11	33.3	41
	女	5.06	6.7	1	18.7	4
STEV	男	0.17	6.6	39	1.7	10
	女	0.08	6.9	86	10.0	125
CIH	男	1.89	12.9	7	1.8	1
	女	0.25	5.7	23	7.7	31

^a 頭字略語については表 2.5 参照

^b 集団の有病率に対する増加

^c ブタベスト調査

^d ベーケー郡調査

(22) しかしこのような状況は他のいくつかの先天異常では得られていない (表 2.8 参照)。例えば、口唇裂±口蓋裂では女性 (0.08%) よりも男性 (0.13%) で発生率が高いが、罹患男性の兄弟で約 11%、一方罹患女性の兄弟ではわずか約 1% でしかない (Czeizel と Tusnady, 1984)。(集団における出産時頻度の性差が小さい) 心室中隔欠損では、罹患女性のきょうだいのリスクは罹患男性のきょうだいのリスクに比べて高い (1.5 ないし 2 倍)。Nora ら (1991; 表 4~5) がまとめたいくつかの調査からのデータでは、この傾向 (女性の子どもにより高いリスク) は、心室中隔欠損だけでなく、心・血管奇形にも見られる。

2.4. 先天異常の発生率に対する医学の進歩の影響

(23) Czeizel (1994) は、過去十何年かの間に医学の進歩によりある種の先天異常に苦しんでいる人達の生存や生殖がいかにか改善されたかを、ハンガリーの単独異常のデータについて分析した。この分析からの知見は選抜差を推定する際に関連がある (リスク推定モデルに関する第 8 章で考察する)。

(24) 例えば先天性肥厚性幽門狭窄はラムステッド手術（幽門筋切開術）が1920年代初期に導入される以前は、致命的異常であった。今日ではこの病気に対してごくわずかしか、あるいはまったく選択がない。先天性股関節脱臼の出産時頻度は1940年代ではかなり高く（女性学童のほぼ1%にこの異常があった）、そのような女性は結婚する機会が少なく、したがって選択がほとんど完全に働いた。新生児の整形外科的スクリーニングの導入後、出産時発生率の推定値は非常に高くなった（1970年代の数値は約3%の程度；表2.5参照）が、これはどちらもわからない症例の過剰診断がおそらく原因と思われる。近年のより厳しい診断基準を使うことで、もっと低い出産時頻度（約1.4%）となった。この異常の発症についての易罹病性の早期診断と早期治療による、第2次予防の進展は相当なものであった。

(25) 現在、先天性心・血管奇形はハンガリーにおける主要な公衆衛生上の問題の1つとなっている（全出産時頻度ほぼ10.5/1000）。外科矯正が行われる以前は、早期死亡率は約80%と非常に高かった。現在は約30%でしかない。男性生殖器官の先天異常—主に単純な尿道下裂と停留睾丸—はハンガリーでは増える傾向にある（出産時頻度は1970年代の2.2/1000から、1980年代の3.3/1000と増加）。これと平行して、精液の質（精子の濃度と運動性）が低下し、精巣がんの発生率が増えている（3~4倍）。単純な尿道下裂の再発リスクは約5%であるが、過去においては不妊のため検出されなかった。同じ状況が停留睾丸でもいえる。これら2つの異常の効果的治療は妊性を向上させ、多くが子どもを持つようになった。

(26) 神経管欠損（無脳症、脳ヘルニア、（のう胞性/開放性）二分脊椎）は頻度も高く重篤な先天異常のグループである。有病率は全出産の約3/1000である。1950年代末までは、無脳症と脳ヘルニアの新生児すべてとこのう胞性二分脊椎の新生児の98%が死亡した。1960年代の始めに、早期外科手術と積極的な治療法が二分脊椎と脳ヘルニアに導入され、著しい成績を収めた。約60%の症例で命が救われたが、多くの生存者は多発性の複合的な長期健康障害を示した。1980年代に、羊水 α フェトタンパク質とその他の検査に加えて、母親の血清 α フェトタンパク質検査及び超音波診断の導入とその有効性は、相当の効果をあげた（罹患胎児の人工流産による第2次予防）。1990年代には受胎前後の複合ビタミン剤／葉酸の投与の導入によって、神経管欠損の第1次予防が可能となった（ほぼ50%の減少）（例えばMRC, 1991；CzeizelとDudas, 1992；Czeizelら, 1993；Czeizel, 1995）。

(27) 以上から明らかなように、過去において早期死亡により除かれるか先天異常が個体の生殖前死亡の原因であった数多くの先天異常の選択圧が、医学の進歩により今やかなり弱まってきている。

2.5. 要 約

(28) 先天異常は発生の誤りの結果として生じ、出産時に観察される。よく管理された調査研究によると、その出産時頻度は6~7%の程度と推定される。それらの病因はさまざまである。遺伝要因及びそれと共に働く環境要因の両方がその素因として重要であるが、これらの要因の本質と含まれる機構は解明されないままである。これらの属性（患者の血縁者における再発リスクが一般集団のそれよりも高いこと、一卵性ふたごの一致率は二卵性ふたごの一致率より高いが100%よりずっと低いこと、発生率に性差のあること、出産時頻度の季節変動があること、など）は、単純なメンデル性遺伝様式を基にして簡単に説明することはできないことを示している。過去何十年かの間が生じた医学の進歩は、一部の先天異常に悩まされた人達の生存と生殖を改善した。

3. 多因子性疾患の遺伝モデル

(29) この章では、第2章の先天異常と(第4章から第6章において考察する)慢性疾患の遺伝様式を説明するために用いた考えとモデルについて若干くわしく論じる。これには少なくとも3つの理由がある：

- ・これらのモデルは、量的遺伝学の学者によって、これらの疾患の遺伝的基礎についての知識なしに、得られた情報すなわち集団と血縁者における出現頻度のみを用いて開発された；
- ・多くの疾患についてこの状況はいまだに変わりなく、これらの考えの多くは遺伝相談で現在も用いられている；
- ・したがってリスク推定に当たっては、これらの考えやモデルに拠る他今のところ方法がない。

(30) 単純なメンデル遺伝しない(先天異常と慢性疾患のような)疾患にとっての基本的問題は、その原因における遺伝要因と環境要因の相対的な重要度の算定の問題である。このように考えると、これは Fisher (1918) によって最初に理論的基礎が確立された量的遺伝学の問題として扱える。その論文で Fisher は特に、それぞれの効果が非常に小さい多数のメンデル性遺伝因子と非遺伝因子による量的変異を示す形質について、血縁者間の相関を求め、また遺伝因子と非遺伝因子による変異の成分を推定する方法を示した。

(31) 血縁者間の量的形質の相関で遺伝と非遺伝の環境因子の相対的役割を調べるため、Wright (1921, 1934, 1960, 1968) は標準化変数についての1つの構造線形回帰分析ともいふべき‘経路分析’法を導入した。説明変数と原因変数の原因—結果の関係(これは経路図とも呼ばれる構造を決める)を指定することによって、経路分析の目的は2つになる：つまり、与えられた一群の変数(例、家族員の量的表現型)の相関構造の内的整合性を説明することと、ある1組の変数(遺伝要因と環境要因)に影響する様々な原因の相対的重要度を評価することである。

(32) ある特定の遺伝モデルでは、血縁者間の相関は(標準化)変数の積の期待値をとることによって、あるいは簡単な追跡法のセット(Li, 1974)で経路図から直接導くことができる。つまり、経路分析の方法は、これらのモデルに基づく相関と観察データとを比較することにある。初期の経路分析(Wright, 1921, 1968; Li, 1974)はこれらの比較をする上で独創的であったが、このようなモデルへの適合の形式的な統計推測法は Rao ら(1974; 推測法のより最近の総説については Rao, 1985, 1991 を参照されたい)によって始められた。

(33) 経路分析の応用によって、環境要因が家族特有である場合でも、遺伝要因と環境要因の役割決定について相当の洞察ができるようになった。それでもこの方法は原因と効果との

関係のあらかじめ考えた階層を仮定し、その階層が正しいという仮定に対する原因変数の寄与を推定していることに留意すべきである。更に、遺伝要因の重要性がいったん確立されると、この方法では遺伝要因の‘微細構造’を更に描き分けるのに更なる前進はない（例えば、遺伝子の数、対立遺伝子の頻度、対立遺伝子の効果はこの分析から予測されない）。

3.1. 標準多因子しきい値モデル（MT モデル）

(34) 幽門狭窄症の遺伝を説明し、罹患男性と罹患女性の血縁者のリスクに観察された差異を解釈する試みの中で、Carter (1961) は多因子性疾患の基にある仮想的な変数を考え、それにしきい値²があることを提唱した。その後、Falconer (1965) は病気の易罹病性の多因子しきい値モデル（以下 MT モデルと略記）を発展させることによってこの考えを定量的に形式化した。

² 病気の易罹病性の多因子しきい値モデルに用いられるしきい値の概念を、放射線防護で用いる確定的影響の‘しきい線量’と混同してはならない。後者の詳細については ICRP (1991) を参照。

(35) Falconer は病気が（先天異常の場合のように）‘全か無か’の性質であって扱い難いことを克服するため、‘罹患の程度や健常の等級尺度’をイメージできるように、疾患の‘易罹病性’という考えを取り入れた。この前提の下に、ある値以上の個人はすべて病気の徴候を示し、その値以下の者はそうでないことを期待することができるであろう。このアイデアを量的に展開するためには、易罹病性は集団において正規分布をすると仮定する必要がある。別の言い方をすれば、分布が単一モードでかつ連続であれば、それを正規分布に変換することができる。この考えを用いて‘しきい値形質’について開発された量的遺伝学の通常の方法を、発生率の形のデータが分類に準拠する状況に拡張できるようになった。

(36) MT モデルの詳細については広くに論じられている（例えば、Falconer, 1965, 1967; Edwards, 1969; Smith, 1971, 1975; Curnow, 1972; Smith と Mendell, 1974; Curnow と Smith, 1975; Carter, 1976; Fraser, 1976, 1981; Bulmer, 1980; Czeizel と Tusnady, 1984; Bishop, 1990）。MT モデルの簡単な説明の仮定は：

- ・すべての環境要因と遺伝要因は‘易罹病性’と呼ばれるそのままでは測定不可能な単一の連続変数にまとめることができる；
- ・易罹病性は多数の遺伝要因と環境要因の組合せで決まり、各々の易罹病性への寄与は小さく、ドミナンスもエピスタシス³もなく相加的に働く。易罹病性は正規分布をする、
- ・病気を発症した個人は易罹病性がしきい値を超えた人である。易罹病性分布としきい値を図 3.1 に示す。

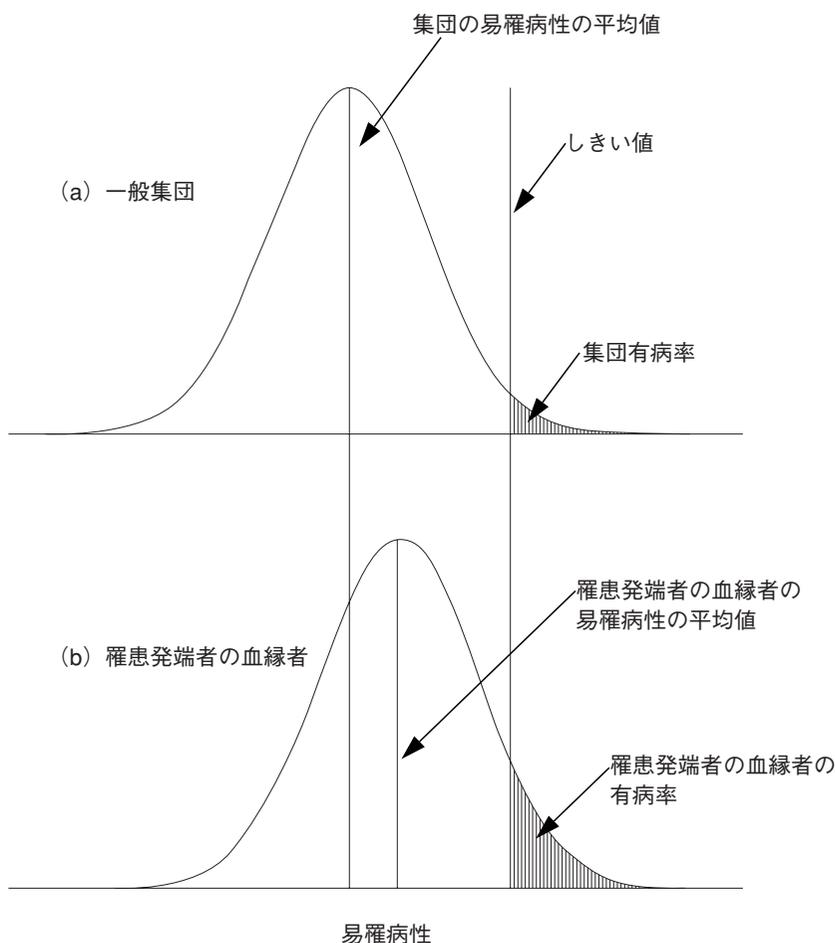


図 3.1 多因子しきい値モデルによる一般集団と血縁者での易罹病性の分布

- 3 エピスタシスという用語は、ある遺伝子が他の遺伝子によりその発現を抑えられたり、変えられたりすること、すなわち異なる遺伝子座間の non-allelic な相互作用をいう（訳者注、ドミナンスは対立遺伝子間の相互作用を表す）。

3.1.1. MT モデルによる予測と経験に基づく発見

(37) MT モデルからいくつもの予測ができるが、それらの幾つかを以下に述べる。第1に、(一般集団に比べて) 発端者の血縁者の相対リスクは、疾患の集団出現頻度が高くなるのにつれて絶対値としては大きくなるが、比例的には小さくなることが予測される；この状況は、集団出現頻度が高いと疾患遺伝子が集団全般に行き渡り、したがってしきい値を越える尤度が高くなることによって起こる；(反対に) 集団中の出現頻度が低い集団では、血縁者だけが

きなリスクを持つ。表 2.6 を見ると全体としてこの予測が満たされていることが分かる。

(38) 第 2 に、(単因子形質の通常の場合とは対照的に) 多因子形質の場合には、家族ごとの遺伝的構成が異なるため血縁者のリスクは家族ごとに異なるであろう。しかし、家族の一員がすでに罹患者であると、再発リスクは増大すると考えられる；発端者の症状がより重症であると、共有する遺伝子型の尤度がより高いため（一般集団と比べて）血縁者のリスクはより高くなるであろう。表 2.7 と表 2.8 に示す経験的なデータ、(後の章で論じる) 糖尿病、本態性高血圧、及び冠動脈性心疾患について議論した推定値はこの予測と矛盾しない。

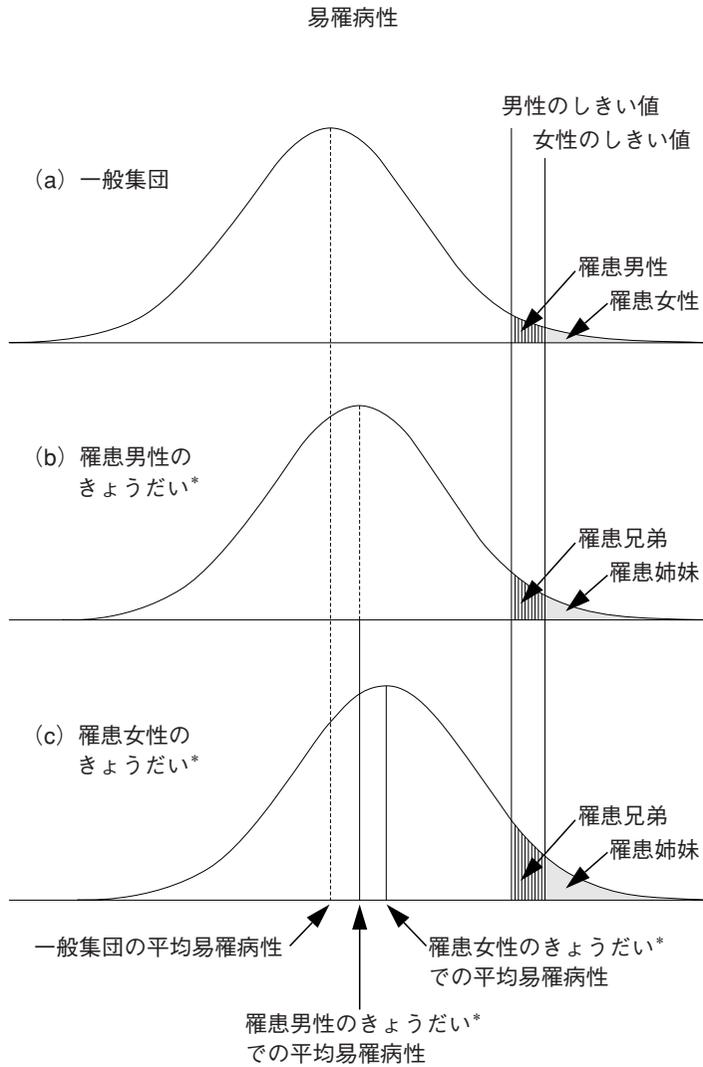
(39) 第 3 に、有病率に著しい性差のある疾患については、両性においてしきい値が異なるとする仮定を加えて (図 3.2)、MT モデルは、Carter (1961) が幽門狭窄症で最初に示したように、頻度のより少ない性の (患者の) 血縁者における相対リスクが高いことを予言する。思い出されるように (表 2.8)、この疾患は女性よりも男性で多く、再発リスクは女性発端者の子どもの方が男性発端者の子どもより高い。女性の場合しきい値が男性よりも平均値からもっと離れて (分布の上端で、より右寄り) いるという仮定から、罹患女性は罹患男性よりも平均して疾患感受性遺伝子をより多く保有するに違いないと言える。女性患者の血縁者はしたがって男性患者の血縁者より多くの疾患感受性遺伝子 (それに応じて高いリスク) を受け取ることになる。

3.1.2. 血縁者間の易罹病性の相関

(40) MT モデルは、集団におけるある多因子形質の発生率 (P) と発端者の血縁者における発生率 (q) の情報を、血縁者間の易罹病性の相関の推定値に変換することができ、それから易罹病性の遺伝力 (h^2) を推定することができる。

(41) 血縁者間の易罹病性の相関を推定するため、Falconer (1965) は当初正規曲線のパラメータを利用して回帰と選択法を使った。その際易罹病性の分散は血縁者でも一般集団でも同じであると仮定した。しかし、Edwards (1969) 及び Smith (1970) により指摘されたように、(しきい値を超えた) 罹患者は集団の一部を形作っていてその分布は歪んでいるから、罹患者の血縁者における易罹病性の分散は一般集団のそれと同じではないし、更に分布も正規分布ではないかもしれない。Edward のモデル (Edward, 1969) では、2 人の血縁者間の遺伝子型値の 2 変数分布は 2 変数正規分布であり、2 変数の平均値と分散、及び血縁者間の相関 (r) により定義される、というのが基本的仮定である；一般に n 度の血縁者間で $r = (1/2)^n$ である。Falconer のモデルと同じく、しきい値があって、それを超えると罹患者となる。

(42) Edward は正規確率密度関数の既知の関係をを用いて、 r 、 P 及び k ($k = q/P$ は血縁者の相対的易罹病性 [Penrose, 1953]) の関係をプロットした。そして表現型相関が遺伝相関よりいくぶん小さいのが合理的であると認めるならば、しきい値モデルはかなりよく適合



(*) きょうだい=兄弟姉妹 (性別は問わない) — 訳者注

図 3.2 多因子しきい値モデルによる多因子性疾患の発生率に性差があるときの一般集団と罹患者血縁者群における易罹病性の分布の比較

するらしいことを示した。特に、 P が 0.16 より小さければ、第一度血縁者に対する $q = \sqrt{P}$ (これは表現型相関が 0.5 であることに相当する; Edwards, 1960) という近似は、多くの多因子性疾患についての利用可能なデータと整合する。さらに Edwards (1969) は、Falconer (1965) の最初の方法から得られる h^2 の推定値はおよそ 10% ほど低めに出ることを明らかにした。

(43) Smith (1970) はこの問題に異なったアプローチを用い、Falconer (1965) のモデルについての Edwards の結果を確かめ、そして MT モデルに若干の修正を行った。彼は易罹

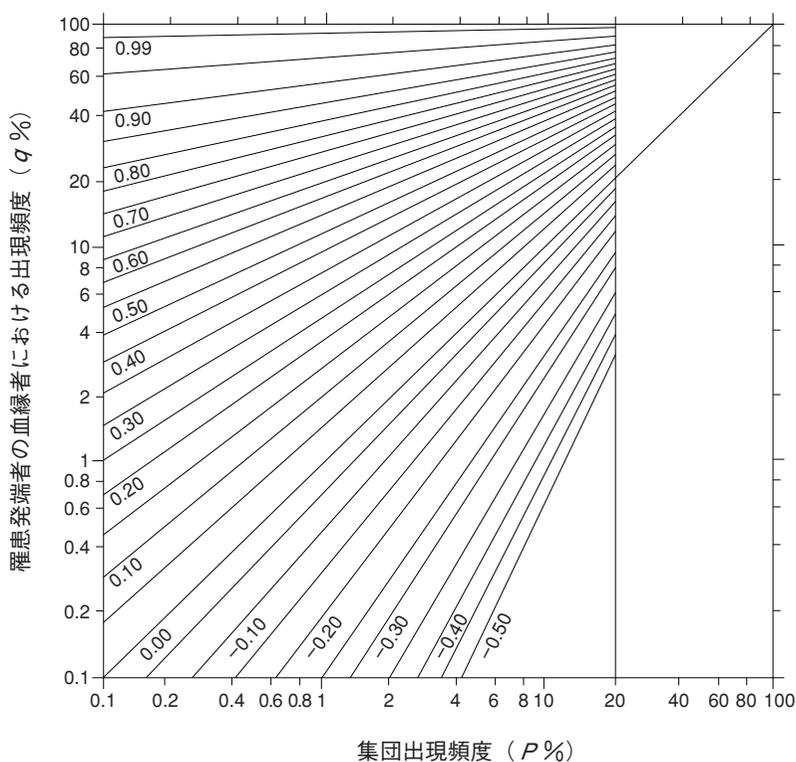


図 3.3 (X軸の) 集団出現頻度を $P\%$, (Y軸の) 罹患者の血縁者における出現頻度を $q\%$ としたときの、血縁者間の易罹病性の相関係数 r を表すグラフ

病性は正規分布に従い、家庭環境が易罹病性あるいは表現型に影響しないと仮定し、血縁者間の易罹病性の相関係数 (r) は2つの数量の積になることを示した。すなわち

$$r = Rh^2 \quad (1)$$

ここで、 R は血縁者間の近縁係数 (これは関与する遺伝子座数によらない)、 h^2 は易罹病性の遺伝力である。 R の値は遺伝的關係に依存して変わる (一卵性ふたごでは1; 親子, 二卵性ふたご, きょうだいでは0.5; おじとめいは0.25; いとこでは0.125)。

(44) Smith (1970) のノモグラム (図 3.3) は3つの数量: r , P , q 間の関係を示すものである。したがって、 P と q がわかれば r はノモグラムから直接読み取ることができる。こうして、口唇裂±口蓋裂の場合には、出産時頻度を0.1%, 患者の一卵性ふたご, 第一度血縁者, 第二度血縁者, 第三度血縁者が罹患する割合をそれぞれ40%, 4%, 0.7%, 0.25% と仮定すると, Smith のノモグラムからの r 値はおよそ0.90, 0.45, 0.20 と0.09である。これらの値は, 易罹病性が相加的なポリジーン性遺伝によるとしたときに期待される理論的相関

係数 1.0, 0.5, 0.25 と 0.125 と比較することができよう。

3.1.3. 易罹病性の遺伝力

(45) 遺伝力は、表現型変異の全体のうちで（子に）伝わる遺伝効果の相対的重要性を表す、量的遺伝学でよく使われる統計量である。これは分散比であって、実際の表現型値の比ではない。この推定値はあらゆる成分の分散の大きさに依存する（以下参照）ので、これらのどの1つが変化しても影響を受けるであろう。したがって、同じ形質でも集団が違えば遺伝力は異なることがある。

(46) 表現型は遺伝要因と環境要因に由来するので、分散分析においては、表現型分散の合計を通常、遺伝と環境の二成分に分ける。全分散を V_P 、遺伝子型分散を V_G 、環境分散を V_E とすると、遺伝子型の効果と環境の効果が互いに独立（すなわち、相関がない）であるという仮定の下で、

$$V_P = V_G + V_E \quad (2)$$

と表せる。比 V_G/V_P は表現型値の決定要因としての遺伝子型の相対的重要性を測る尺度である。この比を‘広義の遺伝力’あるいは遺伝決定度と言い、 h_B^2 で表す。

(47) 遺伝子型分散 V_G は、配偶子平衡⁴を仮定すると、相加的成分 (V_A) と相加性からのずれの成分とに分けられる。相加的遺伝分散は個々の対立遺伝子の平均効果による成分で、その一つひとつは配偶子を通じて（次世代に）伝えられる。比 V_A/V_P は両親に表れた表現型が子どもに伝わる程度を表すもので、したがってこの比は血縁者間の相関の大きさを表す。この統計量を‘狭義の遺伝力’と言い h_N^2 で表す。‘非相加的’遺伝分散は二倍体の遺伝子型が組み合わせられたときに対立遺伝子の効果に更に加わる効果のドミナンス (V_D)、異なった座位の遺伝子間の相互作用 (V_I) (エピスタシス) 及び選択交配 (V_{AM}) から成る。遺伝分散にこれらの原因がなければ $h_N^2 = h_B^2$ となる。

⁴ 2 遺伝子座のそれぞれに一对の対立遺伝子があるとする。この (2 座位の) 対立遺伝子間の関連がランダムであると、任意交配集団では各配偶子タイプの頻度は含まれる対立遺伝子の頻度の積に等しくなる。これを配偶子平衡という。

3.1.4. 易罹病性の遺伝力と形質の遺伝力との関係

(48) これまで議論したように、標準の MT モデルは易罹病性という根底にある変数を仮定している。この変数は集団で正規分布をし、遺伝要因と環境要因の両者の和である。易罹病性が x の個人は、 x の値があるしきい値 T より大きい（すなわち、 $x > T$ ）と罹患する。罹患の状態をこのように定義すると、形質は（確率 P 、すなわち集団での患者の割合で）1 及び

(確率 $1-P$, すなわち, 集団での非患者の割合で) 0 の値をとる 2 値変数 (ϕ) となる。そうすると, 標準の MT モデルでは, 易罹病性の平均値は 0, 形質の平均値は P , 易罹病性の分散は $(V_G + V_E)$, また形質の分散は $[P(1-P)]$ となる。

(49) この連続モデルにおいて, 形質の遺伝的分散の合計は

$$V_G = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi h_x^2}} \exp\left[-\frac{x^2}{2h_x^2}\right] \left\{ \int_{-t}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi(1-h_x^2)}} \exp\left[-\frac{(y-x)^2}{2(1-h_x^2)}\right] dy \right\}^2 dx - P^2 \quad (3)$$

また形質の広義の遺伝力は:

$$h_B^2(\phi) = V_G / [P(1-P)] \quad (4)$$

形質の相加的遺伝分散は $V_A \cong z^2 h_x^2$ で近似できる。ここで z はしきい値 T に対応する標準正規偏差である (Dempster と Lerner, 1950)。したがって, 形質の狭義の遺伝力は

$$h_N^2(\phi) = [z^2 h_x^2] / [P(1-P)] \quad (5)$$

(50) 表 3.1 は, 広義と狭義の形質の遺伝力が形質発生率 (P) と易罹病性の (広義の) 遺伝力 (h_x^2) によってどう決まるかを数値的に評価したものである。気付かれるように, 易罹病性が 1 である特別の場合を除いて, 形質の遺伝力は常に易罹病性の遺伝力より小さい。

表 3.1 形質の発生率 (P) と易罹病性の遺伝力 (h_x^2) のいろいろな値についての, しきい形質の狭い意味の遺伝力 [$h_N^2(\phi)$] と広い意味の遺伝力 [$h_B^2(\phi)$] との関係

$P =$	0.001		0.005		0.01		0.05	
$T =$	3.090		2.576		2.326		1.645	
$z =$	0.003		0.014		0.027		0.103	
h_x^2	$h_N^2(\phi)$	$h_B^2(\phi)$	$h_N^2(\phi)$	$h_B^2(\phi)$	$h_N^2(\phi)$	$h_B^2(\phi)$	$h_N^2(\phi)$	$h_B^2(\phi)$
1.0	0.011	1.000	0.042	1.000	0.072	1.000	0.224	1.000
0.9	0.010	0.440	0.038	0.506	0.065	0.537	0.202	0.618
0.8	0.009	0.263	0.034	0.334	0.057	0.371	0.179	0.469
0.7	0.008	0.159	0.029	0.224	0.050	0.259	0.157	0.360
0.6	0.007	0.094	0.025	0.148	0.043	0.179	0.134	0.274
0.5	0.006	0.053	0.021	0.095	0.036	0.121	0.112	0.204
0.4	0.004	0.029	0.017	0.058	0.029	0.077	0.090	0.146
0.3	0.003	0.014	0.013	0.033	0.022	0.046	0.067	0.098
0.2	0.002	0.006	0.008	0.016	0.014	0.024	0.045	0.058
0.1	0.001	0.002	0.004	0.006	0.007	0.009	0.022	0.026

3.2. その他のモデル

(51) MT モデルは家族集積性や家族員における過剰リスクを理解するのに引き続き役立つ

つし、根底にある機構が不確かでもよい予測が得られる。しかし、遺伝様式の違いを区別するにはよい解析的な手段とはいえない (Smith, 1971, 1975)。MT モデルで区別できないということから、仮想上の多因子形質で観察される家族集積性をメンデル遺伝モデル (浸透率⁵, エピスタシス及びドミナンスを適切に選択して) あるいは主要遺伝子とポリジーンモデルとの組み合わせで適合させる試みがなされている。いくつかの例を以下で議論する。

⁵ 浸透率は、ある決まった一定の環境条件のセットの下で予測された表現型を現すある指定された遺伝子型の個人の割合であると定義される。例えば、ある優性突然変異遺伝子の保因者すべてが突然変異表現型を現すものとするれば、その突然変異は完全浸透を示すという。

3.2.1. 単一座位モデル

(52) Kurnit ら (1987) は、家族内の先天異常群発を、もしも偶然が異常表現型発現の主な役割を持つと仮定すると、異常表現型を生じ易くするが常に生じるとは限らない1個の異常遺伝子のメンデル遺伝を基礎にして説明できるという見解を推し進めた。彼らは心中隔欠損を例として、確率過程モデルにより MT モデルと同じような結果が得られることを、コンピュータシミュレーションで示した。単一座位モデルを提唱するにあたって、同一遺伝子座が患者すべてで原因となっているのではなく、むしろ、単一座位の突然変異が特定の家族内で、ある特別の影響を受け易くする原因となるのかもしれない、という点を強調している。

3.2.2. 混合モデルと少数遺伝子モデル

(53) Elston と Stewart (1971) はポリジーン及び主要座位遺伝子の働く場合の一般化として‘混合モデル’を論じた。Morton と MacLean (1974) の‘混合モデル’は主要遺伝子効果、ポリジーン効果、それに(共有と偶然の)環境効果を取り込んでいる；これによると核家族標本について測定された量的形質についての遺伝仮説を検定することができ、またこのアプローチは離散データについてしきい値も含めて扱うことができることから、症状の程度の違いを説明することができる。

(54) (混合モデルにおける再発リスクを含む) Lalouel ら (1977) が論じた方法は、多数遺伝子座遺伝の特別な場合である。Kendler と Kidd (1986) の‘少数遺伝子しきい値モデル’は MT モデルの近似であって、多くの(無限大の)座位の代わりに(例えば5~10座位の)有限個の座位の相加的効果を仮定している。彼ら是对立遺伝子頻度を変化させると易罹病性の分布が変化し、そのことによって血縁者の再発リスクが有意に変わり得ることがあることを示した。

3.3. 要 約

(55) この章では、多因子性疾患にみられる遺伝様式を説明し、血縁者のリスクを推定するために提案されたモデルを、病気の易罹病性の多因子しきい値モデル（MTモデル）に特に着目して、簡単に解説した。このモデルは次のことを仮定している、

- ・形質は多数の遺伝要因と環境要因とに由来し、易罹病性という尺度へのそれぞれの寄与は小さい；
- ・集団における易罹病性は正規分布をする；そして
- ・易罹病性があるしきい値を超えた個人が病気になる。

(56) MTモデルからいくつかの予測（例えば、患者の血縁者におけるリスク、集団発生率に性差がある場合の患者のきょうだいにおける再発リスクなど）を引き出すことができる。更に、集団におけるある多因子形質の発生率についての情報を、血縁者間の易罹病性の相関推定値に変換することができる。この情報から遺伝力という有用な統計量を導くことが可能である。遺伝力の推定値は表現型変異の全体に対する遺伝要因の相対的寄与を表すものである。

(57) MTモデルに加えて別のモデル（メンデル性又は主要座位とポリジーンモデルの組み合わせ）も、多因子形質の遺伝様式を説明するために提案されている。1969年にEdwardsが作った複雑形質を説明するモデルについての一般的な結論は今日でも適切である。彼は次のように述べている：「…要因が非常に沢山あり、個々には非常にわずかな効果しかなくて、正規曲線の滑らかで扱い易い快適さを産むのに‘中心極限’定理を適用できる多因子モデルと、1つの要因の影響が非常に大きくて、他の要因はすべて取るに足らないと見なせる単因子モデルは、現実はその間にあるに相違ない両極端の解釈である…このように、いろいろなパラメータがいろいろな仮定に基づいて推定できる一方で、これらのパラメータは（発症）機構に関係した構造的パラメータでは決してなく、むしろいくつもの数を1つに変換するか、又は変動性の収支表の便利な監査を可能にするまとめの指標である。」

4. 慢性多因子性疾患の一般的属性と疫学的側面

4.1. メンデル性疾患と多因子性疾患の考え方の相違

(58) メンデル性疾患の古典的な考え方は遺伝子突然変異が特定の病気の原因であるとするものである。実際の病気の経過は他の遺伝子のみならず環境の影響を受けるかもしれないが、ヘテロ接合（優性）又はホモ接合（劣性）のいずれにおいても突然変異遺伝子が病気を起こすのに十分であると考えるのが普通である。しかし、最も普通にみられる慢性多因子性疾患では、遺伝的感受性とリスク因子の考えがより適切である。日常的な疾患の遺伝的基礎は、ほかの遺伝子、食事、運動、環境への暴露などの諸因子との相互作用によって、病気になるかあるいはならないかもしれない、遺伝的感受性の高い個人が存在することである（King ら、1992）。

(59) 単一突然変異遺伝子による日常的な病気のグループ [例えば家族性高コレステロール血症の常染色体優性型を引き起こす低密度リポタンパク質受容体 (LDLR) の突然変異] があるが、多くの日常的な病気では、感受性は遺伝的に異質的で（すなわち、違う遺伝機構が同じ臨床症状を示すことがある）、したがってさらに複雑である。ある疾患は複数の遺伝子（オリゴジーンやポリジーン）に2つ以上の突然変異が同時に存在することが必要である。それらの疾患は、その特異的な結果によって測定される離散形質として分類される [例えばインスリン依存型糖尿病 (IDDM) の発症や心筋梗塞による死亡] か、個々の量的形質座位の複合作用でそのレベルが決まる連続変数で測られる量的形質 [例えば拡張期血圧、食前グルコース濃度、又は免疫グロブリン E (IgE) タイター] に分けられる。離散形質は、複数の遺伝子の影響を受けたその基になるどれかの量的変数がある限界となるしきい値を超えるしきい効果か、いくつかの突然変異がそれぞれ同時に共同して作用する必要のあるしきい効果であろう (Falconer, 1965, 1967)。

(60) 図 4.1 は慢性疾患の遺伝子型—表現型の複雑な関係をまとめた作業モデルで、Sing と Moll (1989) の論文から引用したものである (Zebra と Sing, 1993; Sing ら, 1996 も参照)。遺伝子突然変異 (レベル I) とそれが産物 (レベル II)、生物学的リスク因子形質の量的変異に関わる環境効果 (レベル III) を経由して、最終的に疾患という結果 (レベル IV) を結ぶ4つのレベルが区別されている。レベル I においては2種類の遺伝子が区別される: ‘ポリジーン’⁶⁾ は個々には小さいが中位の効果をリスク因子形質に対して持つ突然変異対立遺伝子 (図 4.1 の A, B, Z で示される) で、これに対し ‘主要遺伝子’ は ‘大きい’ 効果を示す突然変

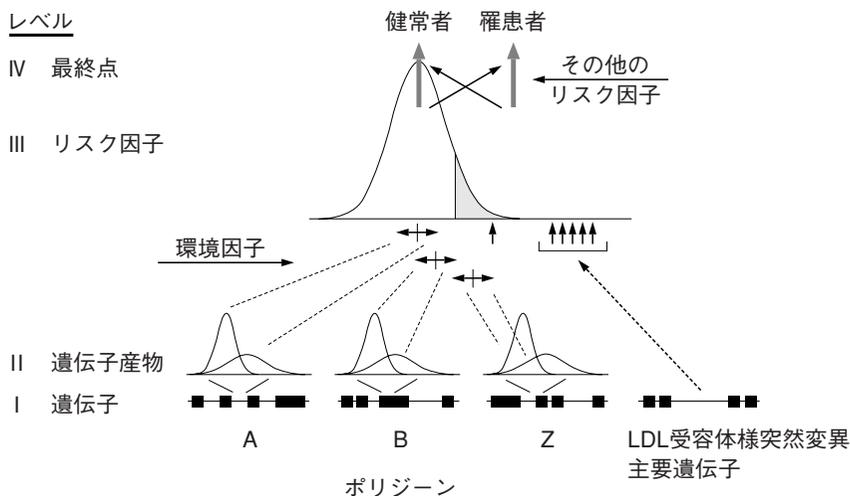


図 4.1 慢性多因子性疾患の病因となるポリジーンと主要遺伝子、及び環境因子の役割を表す一般的なモデル (Sing と Moll, 1989 による。著者及び出版社の許可済)。この図はレベル I の遺伝的変異 (ポリジーンは A, B, Z で、主要遺伝子は右の LDLR の突然変異で例示してある) が、遺伝子産物の変更 (レベル II, 分布の移動で示した) とそれらの間及び環境因子との相互作用を經由して、生物学的なリスク因子 (レベル III) の変異に、そして最終的には疾患という結果に (レベル IV) どのように寄与するかを示している。生物学的リスク因子の変異に対するポリジーン変異の寄与は、主要遺伝子の寄与に比べてはるかに大きいことに注意されたい。いろいろな遺伝子についてレベル I に示した '黒い四角' とそれらをつなぐ線は、それぞれ任意の数のエクソン (コード配列) とイントロン (非コード配列) である。

異対立遺伝子である。

- 6 ポリジーンは言葉どおりには 'たくさんの遺伝子' の意味である。多くの座位で同時に分離する対立遺伝子による変異をポリジーン変異という。ポリジーンと主要遺伝子との区別は、他の要因による変異の大きさと比べたときのそれら効果の大きさの違いにある。

(61) 多くの座位における多様な対立遺伝子と環境要因が、集団一般におけるある特定のリスク因子形質 (例えば、冠動脈性心疾患の患者の血清コレステロール値) に寄与するとき、個人の疾患のリスクはこれら遺伝子座の日常的な (多型を示す) 対立遺伝子のある決まった組み合わせで決まることが期待されることになる。これらの遺伝子の産物はリスク因子形質のレベルを決める生理学的な過程に参与している。遺伝子型が同じ個人間のリスクの変動は、環境要因の効果に基づくものである。ポリジーン変動は一般的であるから、集団一般におけるリスク因子形質の変動の全体に寄与している。

(62) 対照的に、主要遺伝子の突然変異は、各々が病気発症の個別のリスクを持つ個別の表現型の範ちゅうに関わるものであり、環境の効果はずっと少ない [例えば、低密度リポタンパク質受容体遺伝子 (*LDLR*) の突然変異は常染色体優性型の家族性高コレステロール血症をもたらす]。このように慢性疾患を生じる単一遺伝子の突然変異はまれである。この遺伝子突然変異はその保因者に強い影響を持つことがあるが、集団レベルにおける量的リスク因子形質の変動性には小さな寄与があるにすぎない。

(63) メンデル性疾患の場合とは異なり、日常的な慢性多因子性疾患の感受性を予測するため遺伝情報を利用しようとするとは幾つかの独特の問題に直面する。例えば、遺伝的異常を有することは、病気を持つこととは同等ではない；病因の多因子性と、それに遺伝子型と環境の避け難い相互作用は予測をいつも混乱させるであろう。したがって、日常的な多因子性疾患を遺伝的に‘解剖’することは、遺伝医学への大きな課題となっている (Lander と Schork, 1994 ; Weissman, 1995 ; Boerwinkle ら, 1996)。病気の定義をせばめ、あるいは患者集団を限定することにより、遺伝様式がメンデル性により近い、つまりより同質的なある疾患の一部について研究することがしばしば可能であった。これが日常的な多因子性疾患の感受性遺伝子を同定する際にとる主なアプローチの1つであった。

4.2. 慢性多因子性疾患の全有病率と疫学的特徴

(64) ハンガリーと世界の他の地域における幾つか選んだ (全部ではないが) 日常的な多因子性疾患の疫学的特長の概要を表 4.1 に示す (Czeizel ら, 1988)。ハンガリーのあらゆる年齢層で集団の全有病率はおよそ 65% である。個々の病気の推定値はハンガリー国民の年齢構造を考慮して計算されており、したがって年齢調整値である。例えば、成人集団 (15 歳以上) についての有病率が必要なら、ハンガリー全国民のうち 0~14 歳の年齢層が 21% であるから表の数値を 21% 減じる。この数字を求めるに当たって性差は無視されている。括弧内の数値 (第 3 欄) は、Unoka (1973) がハンガリーの一行政単位 ($n=3,707$) における 15 歳以上の住民を調査した推定値である；この標本はその行政単位の全人口の 96% であり、表示したさまざまな疾患をスクリーニングしたものである。

(65) 世界の他の地域における推定値の範囲は文献に公表されたデータから求めたものである。これらの値は、常に年齢情報が得られるとは限らないので、年齢調整値ではない。一見して、65% というハンガリーの全有病率は他の国々のそれ (つまり、個々の病気の的中位推定値の総計値) とよく一致している。表 4.1 ではっきりしないのは、同じ個人を 2 回以上数えることを除く易しい簡単な方法がないため、一部に 2 つ以上の病気の個人がいるかもしれないし、また実際にいるという事実である。この点に関して (表 4.1, 第 3 欄), Unoka (1973)

表 4.1 選択した幾つかの通常の慢性多因子性疾患の疫学的特徴と遺伝力の推定値 (Czeizelら, 1988)

ICD コード 番号	疾患名	生涯有病率/10 ⁴ 人当たり				発症年齢 (年) ^a		年齢 分布	性比 (男:女)	易罹病性 の遺伝力 ^c (h ²)
		ハンガリー	他の諸国		平均	範囲				
			中位値	範囲						
242.0	グレーブス病 (中毒性びまん性甲状腺腫/バセドウ氏病)	65(70) ^d	100	25~500	43	11~70	I	1:4	0.47	
250.0	糖尿病 (成人型; NIDDM)	407(291)	480	190~1600	58	26~70	I	1:2	0.65	
250.1	糖尿病 (若年型; IDDM)	20	20	8~56	11	1~25	N	1:1	0.30	
274	痛風	18(-)	30	13~37	25	18~55	I	15:1	0.50	
295	統合失調症	85(10)	100	70~200	21	15~45	N	1:1	0.80	
296.0-1	情緒性精神病: 一極性	500(10)	430	40~2000	38	15~70	I	1:2	0.60	
296.2-5	情緒性精神病: 二極性	100	100	7~150	30	20~60	I	1:1	0.90	
340	多発性硬化症	4(-)	5	1~13	33	10~50	N	1:2	0.58	
345	てんかん	60(56)	170	33~429	4	0~70	D	1:1	0.50	
365.1-2	緑内障 (解放性隅角緑内障と原発性隅角緑内障)	160(-)	160	80~220	45	20~70	I	1:1	0.32	
401	本態性高血圧	850(642)	600	200~1000	58	10~70	I	1:1	0.63	
410-411	急性心筋梗塞と他の急性及び亜急性虚血性心疾患	359(582)	500	200~1500	50	30~70	I	3:1	0.65	
454	下肢静脈瘤	1250(607)	600	200~3560	30	20~70	I	1:3	0.70	
477	アレルギー性鼻炎 (枯草熱)	360(-)	400	300~1000	25	5~50	N	1:1	0.43	
493	喘息 (外因性及び内因性)	249(86)	500	50~900	35	1~70	B	1:1	0.70	
531-532	消化性潰瘍 (胃及び十二指腸)	460(458)	500	150~900	45	30~60	N	2:1	0.65	
556	特発性大腸炎 (潰瘍性大腸炎を含む)	3(-)	5	4~10	35	20~60	N	1:3	0.60	
574	胆石症	94(36)	100	40~120	35	25~70	I	1:3	0.63	
579.0	セリアック病 (小児脂肪便症)	13(-)	12	3~25	1	1~10	I	1:1	0.80	
592.0	腎臓結石 (腎結石症)	90(94)	60	10~250	45	30~60	I	2:1	0.70	
691.8	アトピー性皮膚炎 (湿疹)	60(94)	70	50~80	18	10~25	N	1:1	0.50	
696.1	乾癬	39(16)	200	10~400	20	10~60	N	1:1	0.75	
710.0	全身性エリテマトーデス	4(-)	4	2~7	34	13~45	N	1:9	0.90	
714.0	慢性関節リウマチ	131(602)	270	50~500	40	35~64	N	1:2	0.58	
720.0	強直性脊椎炎	19(-)	18	5~23	23	18~35	N	5:1	0.79	
732.0	脊椎性若年性変型性骨軟骨症 (シュエルマン病)	1100 ^e	900	400~1500	12	8~18	N	1:2	0.56	
737.3	青年期特発性脊椎側弯症	41(86)	33	13~64	13	10~18	N	1:1	0.88	
	合計	6541 (3740)	6367							

^a 発症の平均年齢はハンガリーのデータ、年齢の範囲は文献に報告されているものに基づく。

^b I: 年齢とともに増加 (高年齢側に片寄る); N: 正規分布; B: 二峰性; D: 年齢とともに減少 (若年齢側に片寄る)

^c 易罹病性の狭義の遺伝力の推定値。ハンガリーのデータによる。

^d (ハンガリーの有病率の次の) 括弧内の数字はハンガリーの一行政区域において行われた集団スクリーニングからの値で、14歳以上の3,707名、全住民の96%を含む (Unoka, 1973)

^e X線撮影によるスクリーニング; およそ5%のみが臨床的に罹患していた。

の集団の完全調査が役に立つ。調べられた合計 3,707 人のうち 618 人 (17%) はスクリーニングした疾患をどれも持っていなかった；残りの 3,089 人は合計 10,097 種類の疾患を持っていた。したがって集団全体の平均は 1 人当たり 2.7 (10,097/3089) 種類の疾患である。

(66) インスリン依存型糖尿病、てんかんなどの少数の疾患（あるいはその亜型）は別として、表 4.1 に含まれる疾患の大部分の平均発症年齢は中年期である。年齢分布が二峰性（すなわち、若年と中高年にピークが 2 つある）喘息を例外として、ほとんどの病気の発症年齢は正規分布、すなわち、若年層の有病率は低く、中年層で高く、高年層では低下する。幾つかの疾患（例えば、糖尿病、てんかん、本態性高血圧）には著しい性差がみられないが、他の幾つかの疾患では男性又は女性のいずれかが大勢である。最後に、易罹病性の遺伝力 h^2 （第 3 章参照）の推定値は 0.30~0.90 までの広い範囲にわたっている。

(67) これらの慢性疾患の多くは発症が中年か高年である（すなわち、生殖期間以降）という事実は、これらがダーウィン（生殖）適応度にほとんど影響しないことを意味する。換言すれば、個人が持ついかなる‘欠陥’遺伝子の組合せも、疾患を発症する以前に既に（子どもに）伝えられてしまっている。さらに、今日の多くの人間社会では、家族の大きさは生殖適応度で決まるのではなく、社会的及び個人的事情で決まるので、自然選択の役割はもっと小さくなる。

(68) 以下の第 5 から第 7 章で、3 つの慢性多因子性疾患（糖尿病、本態性高血圧、及び冠動脈性心疾患）の疫学的及び遺伝学的側面を検討する。それは以下の事実を考慮して行われている：

- ・これらは公衆衛生の観点から最もかかわりの深い疾患である；
- ・他の多因子性疾患よりも多くの調査研究がなされている；
- ・（遺伝決定因子を抱えている）糖尿病と本態性高血圧は冠動脈性心疾患のリスク因子であり、これらの疾患の複合性や相互関係は他の慢性疾患において何が予測されるかを例証し、したがって、多因子性疾患の放射線リスクの評価がなぜ難しいのかを認識させることができる。
- ・これらの疾患の調査研究から得られた考え方は、われわれがリスク評価モデルの開発を試みる上における有用な出発点になる。

4.3. 要 約

(69) メンデル性疾患と多因子性疾患のあいだには、考え方の上で数多くの違いがある。メンデル性疾患では、ホモ接合の状態あるいはヘテロ接合の状態にある突然変異遺伝子が病気の原因として一般に十分である。しかし、多因子性疾患では遺伝的感受性とリスク因子の考えがより適切である。突然変異遺伝子を保有することは、病気であることとは同等ではない。

(70) 多因子性疾患の遺伝的基礎は現在2つのタイプの遺伝子、すなわち（個々の遺伝子効果が小さい）ポリジーンと（個々の効果が大きい）主要遺伝子にあると理解されている。ポリジーン変異は普通にみられるから、集団一般における生物学的リスク因子の変異に大部分が寄与している。対照的に、（個々の突然変異が疾患を生じる個別のリスクを与える）大きな効果を伴う遺伝子は、それらがまれなため、集団レベルでのこの変異への寄与はずっと少ない。遺伝的変異と最終的な疾患という結果との間の関係は複雑で、因果関係の階層的体系中の複数のレベルにおける多くの要因の相互作用がかかわっている。

(71) 慢性多因子性疾患の全有病率は、ハンガリー集団においては約65%である。これらには糖尿病、本態性高血圧、冠動脈性心疾患、アレルギー、喘息、てんかん、などの疾患が含まれる。これらの多くは中高年層で発症する。あるものは有病率に著しい性差がある。これらの疾患に対する易罹病性の遺伝力 (h^2) の公表された推定値は、およそ30~90%の範囲にある。

5. 糖 尿 病

5.1. 疫学的側面と臨床的側面

(72) 糖尿病は遺伝的には非均質疾患の集まりであるが、血糖（ブドウ糖）値の高いことが共通の特徴である。一括して糖尿病は最も日常的な慢性疾患の1つで、西洋では5~10%もの人々が罹患している。幾つかのデータソースによると、米国では800万人以上の人々が糖尿病にかかっていると推定されている（Harris, 1985；Rotterら, 1992）。糖尿病には、無症状性から急性糖尿病性ケト酸性症や慢性の微細血管合併症（腎症や網膜症）や大血管の合併症（アテローム性動脈硬化症）まで、様々な臨床所見がある。

(73) 観察された臨床表現型に基づき、糖尿病は4つの主要な型に分類される：すなわち、I型（インスリン依存性）糖尿病（IDDM, 従来の若年性あるいは若年発症糖尿病）；II型（非インスリン依存性）糖尿病（NIDDM, 従来の成人発症糖尿病）；妊娠糖尿病；それ以外の疾患による二次性糖尿病（NDDG, 1979；WHO, 1980；Hitmanら, 1994；Raffelら, 1994）である。

(74) IDDMは[インスリン分泌細胞（膵臓のランゲルハンス小島の β 細胞）の、最終段階における完全な破壊の結果としての]血中インスリンレベルの低下あるいは欠失、膵臓小島抗体とケト酸性症の発作で特徴づけられる慢性自己免疫疾患である。患者の生存にはインスリンの投与が不可欠である。

(75) NIDDMでは通常ある程度のインスリン分泌がある；インスリンレベルは低いことはあるが、多くの患者はインスリン産生が正常か、なかには高い場合すらある。NIDDMの中にはYoungの成人型糖尿病（MODY）と呼ばれている特別のグループがある。これは成人期の初めに発症し、多くの場合常染色体優性遺伝をする。妊娠糖尿病ではグルコース不耐性が妊娠中に最初認められるが、出産後に消失するのが普通である（Raffelら, 1994）。この節ではI型糖尿病とII型糖尿病に注目する。

(76) 患者の罹患率と死亡率の主な原因はこの病気の合併症である。長期糖尿病患者の35~45%が臨床腎症を発生すると推定され、この腎症はいずれの型の糖尿病にも現れることが知られている（例えばVibertiとWalker, 1988）。高血圧は腎症とは別に独立したリスク因子である；糖尿病患者では非糖尿病患者と比べて有病率は2倍である（例えばNHBPEPWG, 1994；Gilbert, 1995）。糖尿病性網膜症は糖尿病の合併症である（例えばRosenstockとRaskin,

1988)。臨床糖尿病は大血管疾患の独立したリスク因子として古くから知られており、後者は糖尿病患者の死亡の少なくとも 50% を占める（例えば Laakso ら, 1988）。

5.2. I 型糖尿病 (IDDM)

5.2.1. 疫学

(77) IDDM の臨床所見は生涯を通じてみられるが、ほとんどの調査は小児期(0~14 歳)若しくは 30 歳前に診断された症例に限られている。米国では、全糖尿病の約 5~10% が I 型と推定されている（すなわち、0~16 歳の子ども 100,000 人当たり約 12~14 人である）。有病率は世界人口の約 2% についてしか正確に知られていない。推定された有病率は低い日本の子ども < 1/100,000 からスカンジナビアの 25/100,000 以上の範囲にわたっている。フィンランドの値は約 35/100,000 と高い。有病率の推定値の多くは 6~15/100,000 の範囲である (Keen と Ekoe, 1984 ; Rotter ら, 1992 ; Karvonen ら, 1993)。

5.2.2. リスク因子

(78) IDDM のはっきりした主要リスク因子は遺伝的感受性である。しかし、以下に述べるように、一卵性ふたごでの一致率が 50% 以下という観察から、環境要因が重要かもしれないことが示唆される。IDDM の自然発症経過は潜在的に長い時間、特定の環境要因の役割を明らかにすることは困難である。患者はインスリン欠損の徴候を示すが、これに至る病理学的過程は臨床所見よりも 10~15 年先行することがある。環境要因は開始因子（結局は IDDM となる病因的な過程の開始もしくは継続）あるいは、（前臨床糖尿病を臨床的にはっきりしたものにする）促進因子として作用するのかもしれない。しかし、これらの因子が遺伝的感受性のある個人に作用して IDDM を発症させる働きをしているのに相違ないことは明らかである (Rotter ら, 1992)。

5.2.3. 家族とふたごの調査

(79) 初期の調査研究では IDDM と NIDDM のはっきりとした区別は行われておらず、臨床糖尿病を規準として用いていた (総説, Rich, 1990 ; Rotter ら, 1992)。これらの調査の多くは少ない標本数に基づいたものであるが、次のことが示されている：(i) 血縁者（両親、きょうだい等）における臨床患者である個人の有病率は 10~30% の範囲であり、これに対して非糖尿病患者の血縁者における有病率は 1~6% である。(ii) 一致率は一卵性ふたごで一般に 45~96% の間にあり、二卵性ふたごにおいては 3~37% の間にある。

(80) もっと最近の調査においては、家族集積性の問題とふたごにおける一致率は IDDM

と NIDDM に区別して取り扱われている (Barneu ら, 1981 ; Rich, 1990 ; Kaprio ら, 1992 ; Lorenzen ら, 1994 ; Kyvik ら, 1995)。IDDM 患者の多くはこの病気の家族歴がなく, IDDM 患者のわずか 10~15% において血縁者に患者がいた。しかし IDDM を発症するリスクは, 家族の一員が患者である家系において明らかに高い。多くのこのような調査に基づいて, Rotter ら (1992) は, IDDM 患者のきょうだいの経験的再発リスクはおよそ 5~10% 位, 子孫におけるリスクはおよそ 2~5% と推定している。さらに, IDDM 父親の子孫におけるリスク (4~6%) は, IDDM 母親の子孫におけるリスク (2~3%) のおよそ 2 倍である。

(81) 英国の一卵性ふたごの調査において, Barnett ら (1981) は 147 組のうち 80 組 (54%) が一致して IDDM であることを見出した。フィンランドの調査 (n=109) で Kaprio ら (1992) は一致率が二卵性ふたごより一卵性ふたごで高いことを見出している。同様な発見がデンマークの若いふたごの集団調査 (n=20,888) から Kyvik ら (1995) によって報告されている。家族調査, 特にふたごの調査研究からの一般的な結論は, IDDM の遺伝的素因のある個人のすべてが必ずしも発症するわけではないということである。一卵性ふたごの一致率が比較的低い (約 20~50%) ことは, 一卵性ふたごの 50~80% は, 2 人が同じ遺伝的バックグラウンドを持つにもかかわらず病気になるのだから, 1 つ若しくはそれ以上の環境要因がかかわっていることを強く示唆している。

5.2.4. 原因遺伝子と候補遺伝子

(82) IDDM の遺伝学については次の総説がある (例えば, Rotter ら, 1992 ; Hitman ら, 1994 ; Merriman と Todd, 1995 ; Sanjeevi ら, 1995 ; Julier ら, 1996 ; Tisch と McDevitt, 1996)。白人の患者においては HLA 領域の遺伝子と IDDM (NIDDM ではない) の間の強い一貫した関連がかなり前から知られており, 現在も盛んな研究領域になっている。HLA クラス II 領域には少なくとも 3 つの遺伝子座, すなわち *HLA-DR*, *HLA-DQ*, 及び *HLA-DP* があり, そのそれぞれが若干異なる糖タンパク質をコードしている。これらは高度に多型で, 多数の対立遺伝子が知られている (総説, Rotter ら, 1992 ; Hitman ら, 1994)。IDDM は *HLA-DRB*, *-DQA*, 及び *-DQB* の対立遺伝子と関連がある。

(83) *DR3* と *DR4* の両方の対立遺伝子を持つ個人は, *DR3* 又は *DR4* 対立遺伝子いずれかのホモ接合よりも IDDM の相対リスクが高い。幾つかの統計的方法を用いた集団調査における *DR* 及び *DQ* 座位の分析から, *DR4* は *DQ8* よりリスクが低く, *DR3* は *DQ2* よりリスクが高いことがわかっている (Kockum ら, 1993)。白人では, *DQ8* は最も頻度の高いハプロタイプ⁷⁾であり, スウェーデンの患者においては 74%, 次いで *DQ2* の 52% となっている (Sanjeevi ら, 1995)。*DR2* ハプロタイプは IDDM と強い負の関連を示す (Reijonen ら, 1994)。

⁷ 「ハプロタイプ」とは一本の（父方あるいは母方由来の）染色体に連鎖した座位で見つかる一連の対立遺伝子のことである。この用語は一倍体遺伝子型 (*haploid genotype*) を簡略化したもので、主要組織適合性座の対立遺伝子の組み合わせを記載するのに最初用いられた。

(84) あらゆる HLA 関連の調査研究から、(現在 *IDDM 1* と呼ばれている) 推定上の HLA 連鎖遺伝子座は *IDDM* への強い感受性を与えることがわかっているが、これは疾患への遺伝的寄与をすべて説明するのに十分ではない。したがって、最近では、家族性で感受性のある 75% を占める HLA と連鎖していない遺伝子座の *IDDM* の成立病理への寄与の評価に関心が向けられている。

(85) 以前から *IDDM* と 11 番染色体 (11 p 15.5) のインスリン遺伝子 (*INS*) の 5' 隣接領域の多型との関連が知られていた (例えば, Bell ら, 1984)。この多型は 14 塩基対配列 (14 b) の反復コピー数の違い (VNTR) によるものである。しかし、いくつかの研究で (19 kb の) *INS* 遺伝子領域が遺伝的感受性の重要な遺伝子座を含んでいることは事実であるにもかかわらず、家系調査において *IDDM* とこれらの遺伝子座の連鎖を証明することはできなかった (例えば, Julier ら, 1991; Bain ら, 1992)。これは部分的には、推定した疾患関連対立遺伝子の一般集団における頻度が高いためであると考えられた。

(86) Lucassen ら (1993) はフランス白人の *IDDM* 患者群と対照群について、*INS* 遺伝子領域の主要なハプロタイプの配列を詳しく比較した。そして感受性領域を *INS* 遺伝子と関連した 5' VNTR 領域間を含む 4.1 kb の DNA セグメントに絞り込んだ。彼らはこの領域内において 10 個の多型が互いに強い連鎖不平衡⁸にあること、それらが *INS* 遺伝子とそれに対して 365 塩基対 5' 側にある VNTR に及んでいることを示すことができた。この領域における推定上の座は *IDDM 2* と命名され、家族集積性の約 10% を占めるかもしれないことが示唆された。この「突然変異」は今日 VNTR そのものの内部にマップされている (Bennett ら, 1995; Kennedy ら, 1995)。最後に、*IDDM* 感受性遺伝子の全ゲノムにわたる探索 (Davies ら, 1994; Merriman と Todd, 1995; Todd, 1995) や他の研究 (Hitman ら, 1994) から、(家族集積性のうち主な割合を占める) *IDDM 1* と *IDDM 2* に加えて、少なくとも 10 遺伝子座が 9 本の染色体上にあることがわかってきた。

⁸ 連鎖不平衡とは、連鎖した座における対立遺伝子の関連で、ランダムでない状態をいう。同じ染色体上の遺伝子座の物理的位置を指す連鎖とは異なる (訳者注, 座位間の距離があまり大きくない場合である。くわしくは、2 座位間の乗換率が 50% 以下の距離のとき 2 つの座位は連鎖しているという)。

5.3. II 型糖尿病 (NIDDM)

(87) 前に述べたように、NIDDM 患者では体内で産生するインスリンが常にいくらかあ

り、多くの人で血中インスリンレベルは正常か高めですらある。患者は正常な状態でインスリン依存あるいはケトン症を生じ易いということはない。高インスリン血症とインスリン抵抗性が一部の患者に特徴的にみられる (Rotter ら, 1992)。NIDDM は通常 (全部ではないが) 40 歳以上の人でみられる。患者の約 60% が肥満である。

5.3.1. 疫学

(88) NIDDM は白人集団ではかなり日常的なタイプの糖尿病である。米国では毎年 500,000 から 600,000 もの人々が糖尿病にかかると推定されている。NIDDM は中年を過ぎた初老の人々における失明の最大の原因の 1 つで、腎不全の重要な原因でもあり、また下肢切断手術の最も多い原因でもある。さらに、NIDDM 患者は心筋梗塞や脳卒中のリスクがたいへん高い (O' Rahilly, 1997)。

(89) 有病率では、20~74 歳の米国人口の 4~5% が NIDDM であり、更に 4~11% が耐糖能異常 (IGT) である (Rotter ら, 1992)。アメリカインディアン原住民のグループは NIDDM の有病率が非常に高いことが示され (例えば、35 歳以上で 39% もの高さである ; West, 1974, 1978 a, b), そしてこのことはアリゾナ州のピマインディアンで最も詳しく記録されている (典型的な白人集団 (ミネソタ州ロチェスター市) より 19 倍も高い) (Knowler ら, 1978)。アメリカ原住民を先祖に持つ (メキシコ系アメリカ人のような) 混血グループでは、アメリカ原住民の先祖の血の濃さと糖尿病の割合が比例することが示されている (例えば, Hanis ら, 1983, 1986, 1991 ; Gardner ら, 1984 ; Weiss ら, 1984)。

(90) メキシコ系アメリカ人の主要な健康リスクが NIDDM である事実は実証されている。Hanis ら (1983) の報告によると、テキサス州全体で NIDDM による死亡率は 1970~1981 年には 1,000 死亡当たり 2.5~52.0 の範囲であり、死亡率の最高はスペイン系の先祖が 75% を超える集団のいる郡部で一般に見られる ; 同時期のテキサス州における糖尿病全体による死亡は 1,000 死亡当たり 18.2 であった。(メキシコ国境リオグランデ川沿いの 14 郡の 1 つ) テキサス州スター郡では 97% の住民がメキシコ系アメリカ人である。この集団の当時の遺伝子プールの 31% がアメリカ原住民との混血に由来すると推定されている (Hanis ら, 1991)。

(91) テキサス州スター郡の人口の 14% (2,492 人) について行われた NIDDM の調査では、男性の年齢調整有病率は 0% (15~24 歳) から 17.6% (>75 歳) の範囲であることが示された。女性における有病率は 0.4% (15~24 歳) から 19.0% (55~64 歳) の範囲であった。両性とも、有病率は 35 歳以下では比較的低いが、45~54 歳で急に増え、更に年をとると高率となる。一般の米国人集団とスター郡との有効率の比較をすると、スター郡は 2~5 倍リスクが高いことが示される (Hanis ら, 1983)。

(92) そのような集団では NIDDM のインパクトは遺伝のみならず社会経済的考察でも

計り知れないものがある。例えば、テキサス州スター郡のメキシコ系アメリカ人の35歳以上の人のうち、2人に1人は糖尿病かもしくは将来糖尿病になるか、あるいは糖尿病の第一度血縁者であるので、この病気は保健衛生の観点から非常に大きな経済的意味合いがある。後に議論するが、この集団におけるNIDDM遺伝子のゲノム全体にわたっての探索から、NIDDMと有意な連鎖を示す推定上の遺伝子（*NIDDM 1*と呼ばれる）が最近同定された。

(93) 英国では、中年から熟年の少なくとも3%はNIDDMである（Perryら、1995）。その率は老年とともに増える。有病率の一番低い（成人の<2%）のはエスキモー、アラスカ・アタバスカインディアン、日本人、中国人、インドネシア人などであり、最も高い有病率で知られているのはピマインディアン、他のアメリカ原住民グループや太平洋諸島の人々である（60%程度と高い）（Knowlerら、1978；KeenとEkoe、1980；Rotterら、1992）。NIDDMが白人と比べてアフリカ系アメリカ人でより高い有病率であることを示唆する報告がある（例えば、Brancatiら、1996とそこで引用されている文献）。

(94) （福岡県）久山町の日本人（40～79歳の男性1,077人、女性1,413人）についての集団調査において、Ohmuraら（1993）は、男性の12.7%、女性の8.4%がNIDDM、男性の19.6%、女性の18.4%が耐糖能異常であることを見出した。彼らはこれらの数値がこれまでに報告されているいくつかの日本の地域に対する値よりもずっと高いと指摘している。

5.3.2. 家族調査とふたごの調査

(95) 家族とふたごの調査の結果、NIDDMに対する感受性には強い家族性があることは早くから示唆されていた。公表されたデータによると、Rotterら（1992）は、NIDDMの第一度血縁者の経験的再発リスクは臨床的NIDDMでは10～15%のオーダー、耐糖能異常では20～30%であると推定している。このリスクの増加はNIDDMに限られているようであり、IDDMでのリスク増加はない。常染色体優性疾患である多くのMODY糖尿病患者の場合は、きょうだいと子どもにおけるリスクは50%である。

(96) ふたご調査において、一卵性ふたごのNIDDM一致率は高い（55～100%）（Pyke、1979；Barnettら、1981）ことが示されているが、それよりも一致率が低い報告も記録されている（Kaprioら、1992）。いずれにせよこれらの有病率はIDDMに対する値よりも高い。しかし、移民や発展途上国における集団調査から、環境や西洋化に伴う生活習慣の変化が遺伝的感受性のある人々をNIDDMにかかり易くしていることが示された（Rotterら、1992）。IDDMと同じく、NIDDMも遺伝的に多様であるというのが、今日の見解である。

5.3.3. 候補遺伝子と多型

(97) I型糖尿病（IDDM）とは異なり、多くの集団においてNIDDMはHLA領域の遺

伝子と関連を示さない(Bell ら, 1987; Rotter ら, 1992)。NIDDM のまれな亜型である MODY は、常染色体優性形で (25 歳以前の) 早期発症であるが、家族員の発症はもっと後年のようである (Fajans, 1990; Bennett ら, 1995)。フランスで調査された白人の NIDDM 家族のおよそ 13% が MODY 患者であることが見出された (Froguel ら, 1993)。

(98) (グルコース代謝の中心的役割をするという理由で調べられた染色体 7p の *GCK 1*, 以下参照) グルコキナーゼの遺伝子領域が、より日常的な NIDDM においては重要なかもしれないという幾つかの証拠がある。*GCK 1* 遺伝子の 3' 側およそ 10 kb に単純な直列反復多型がある。NIDDM の有病率が比較的高いアフリカ系アメリカ人において、Chiu ら (1992 a) は NIDDM と PCR 法により明らかにされた対立遺伝子の 1 つに統計的に有意な関連があることを見出した。このことは、症例のある割合では '通常' の NIDDM に *GCK* 領域が関与していることを示唆している。しかしながら遺伝子のコード領域には突然変異は見つかっていない (Chiu ら, 1993)。他の 3 集団—モーリタニアのクレオール人, 南部インディアン及びフィンランドの男性高齢者—において, *GCK* は NIDDM と正の関連があった (Chiu ら, 1992 b; McCarthy ら, 1993, 1994)。しかし他の集団では, そのような関連は認められなかった (Hitman ら, 1994)。

(99) Hanis ら (1996) はテキサス州スター郡における (170 のきょうだいから 330 の患者きょうだい対を含む) 408 人のメキシコ系アメリカ人について行われた NIDDM 遺伝子の全ゲノム探索の結果を報告している。(474 個の常染色体性と 16 個の X 連鎖の) 合計 490 の分子マーカーを用いた。重要な発見は 1 つのマーカー, 第 2 染色体の (バンド 2q37) *D 2 S 125* が NIDDM との連鎖の有意な証拠を示した; この遺伝子座は *NIDDM 1* と名づけられた。著者の推定では, 用いられたモデルによって観察された家族集積性の 21~30% がこの遺伝子座で説明でき, *NIDDM 1* がこの集団における主要感受性座であるかもしれないことを示唆している。*D 2 S 125* と NIDDM との有意な連鎖は, 同じ集団中の第 2 の 110 患者きょうだい対グループにおいて確かめられた。しかし, (非スペイン系白人と日本人の) 他の 2 つの集団における *D 2 S 125* (及び別の第 2 染色体マーカー) を用いたスクリーニングからは, NIDDM と *D 2 S 125* の連鎖の証拠は得られず, もう 1 つのマーカーと NIDDM とでは弱い連鎖の証拠があった。他のゲノム探索の詳細については Elbein (1998) を参照されたい。

(100) 既に述べたように, インスリン抵抗性は NIDDM 成立病理の成分因子で, 肥満, 高血圧及び, アテローム性動脈硬化症などのさまざまな他の疾患と関連がある。これら自体は, その病因に遺伝的成分があり, 冠動脈性心疾患のリスク因子である (例えば, Jarrett と Shipley, 1981; Frayn ら, 1993; Kahn, 1995; Perry ら, 1995)。このように, NIDDM は炭水化物代謝の病気であるばかりでなく, 脂質及びタンパク質の代謝の病気でもある。したがって, 幾つかの調査研究が行われインスリン抵抗性の基礎と NIDDM 及び冠動脈性心疾患に共通したり

スク因子との関係が調べられている (Sparks と Sparks, 1993 ; Uusitupa ら, 1993 ; Despres ら, 1994)。

(101) インスリン抵抗性における脂血異常の成分には次のものがある：すなわち，超低密度リポタンパク質(VLDL)に関連したトリグリセリドの上昇，高密度リポタンパク質(HDL)の低下，HDLのサブクラスの組成変化，粒形の小さい高密度LDLの増加，それに食後の高脂血症である。次のことを示唆する証拠が存在する：(i) 高インスリン血症は高年齢における高トリグリセリド血症の発生とアテローム性のリポタンパク質症に成り易いことを予言し，(ii) 内因性高トリグリセリド血症患者の家族はインスリン抵抗性とNIDDMにかかるリスクが高い。Taskinen (1995) が指摘しているように，これらの関係の複雑なネットワークにおいては，高インスリン血症とインスリン抵抗性は‘むしろニワトリであってタマゴではないようである’。

5.3.4. 糖尿病と関連のあるメンデル性症候群とミトコンドリア突然変異

(102) グルコース不耐性やある場合には臨床糖尿病と関連のある60以上のメンデル性症候群といくつかのミトコンドリア突然変異が報告されている (Ballinger ら, 1992 ; Rotter ら, 1992 ; Oka ら, 1993, 1995)。メンデル性症候群の約1/3がIDDMあるいはグルコース不耐性と関連しており，残りはNIDDM又はインスリン抵抗性と関連している。表5.1はO’Rahilly (1997) の論文からの引用で，NIDDMの亜型となるよく調査されたメンデル性疾

表5.1 インスリン非依存型糖尿病の亜型になる単一遺伝子疾患 (O’Rahilly, 1997)

遺伝子	遺伝様式	高血糖症の分子的基础	特徴
インスリン	優性	無効果タイプのインスリンの産生	非常にまれ；この突然変異インスリンの患者の多くは糖尿病でない。
インスリン受容体	優性又は劣性	インスリンシグナルの障害	劣性患者の多くは通常他の重度インスリン抵抗性の臨床所見を呈す。
グルコキナーゼ	優性	インスリン分泌の障害	中程度で比較的安定な若年発病型疾患(MODY2)
肝細胞核因子1 α (HNF1 α) ^a	優性	インスリン分泌の進行性障害(β 細胞の漸次消失による?)	進行性の若年発病型疾患(MODY3)
肝細胞核因子4 α (HNF1 α) ^b	優性	インスリン分泌の進行性障害(β 細胞の漸次消失による?)	非常にまれ；進行性の若年発病型(MODY1)
ミトコンドリアゲノム	母性	インスリン分泌の障害(主に)	NIDDM症例の1%までが1つのtRNA突然変異で占められているかもしれない。しばしば別の異常を伴う。例えば，聾

^a Yamagata ら (1996 a), ^b Yamagata ら (1997 b)

患の現在の知見がまとめられている。

(103) 遺伝的研究は、MODYが単一の遺伝でない(異質的である)ことを示している(Elbein, 1998による総説あり)。フランスのMODYの中では最も多いと思われるGCK1遺伝子の突然変異は56%の家族に観察される(Froguelら, 1993; Vaxillaireら, 1995; Stoffelら, 1992も参照)。更に米国のMODYの大きな一家系とフランスの一家系においては、MODYがADA遺伝子(染色体20pのアデノシンデアミナーゼ)と連鎖していることが示された(Bellら, 1991)。Yamagataら(1996)は、別のMODY座(TCF1, ステロイド/甲状腺ホルモン受容体超ファミリーの一員)とその遺伝子のいくつかのエキソンの突然変異を同定した。MODYと関与すると考えられるほかの遺伝子(TCF2, IPF1, 及び β -2アドレナリン作動性受容体の遺伝子)についての詳細はElbein(1998)を参照されたい。

(104) 高血糖症, 高インスリン血症がありながら, 外因性インスリンに正常に応答するNIDDM患者の小亜群で, INS(インスリン)遺伝子の(活性が大きく低下した異常インスリンが分泌される)常染色体優性点突然変異が発見されている(総説は, McKusick, 1994にある)。ここで注意しておきたいことは, この種のインスリン突然変異はスクリーニングしたNIDDM患者集団の0.5%以下で見つかるにすぎないということである(Sanzら, 1986)。

(105) インスリン受容体遺伝子(染色体19p13.3のINSR)の欠損は知られているが, 低頻度で, 重症のインスリン抵抗性のまれな症候群と関連している(McKusick, 1994の総説がある)。そのうちの1つは妖精症あるいはドノウ症候群として知られているまれな常染色体劣性の遺伝病である(Wertheimerら, 1993)。それは, 機能的なインスリン受容体の四量体の α か β サブユニットが変質もしくは欠損しているINSR遺伝子の突然変異によることが最も多い。

(106) ミトコンドリアのロイシンtRNAをコードする遺伝子の突然変異(塩基対3243)が母性遺伝の糖尿病と神経性聾を分離することが, 最近の研究で幾つかのヨーロッパの家族で確かめられている(Alcoladoら, 1995)。日本の研究者はこの部位における突然変異を報告しており, それは, 最終的にはI型にゆっくりと進行する型のII型糖尿病である。Ballingerら(1992)は, 7人の子どもに母性遺伝を介して伝えられたミトコンドリアDNAの10.4kb欠失が原因のNIDDMと聾を伴う珍しい症候群を報告している。これらの報告とここでは触れなかった他の研究は, ミトコンドリアDNAの突然変異が糖尿病の家族歴のある患者のNIDDMとIDDM患者の一部を占めるかもしれないことを示唆している。

5.4. 要 約

(107) IDDMは, おそらく遺伝的感受性の高い個人が何らかの環境因子に暴露した結果

生じる異質な疾患の一グループである。IDDM は、主として免疫を介した（自己免疫）機構による膵臓のインスリン産生 β 細胞の破壊の結果である。主たる規定リスク因子は遺伝的感受性である：（*HLA* 複合体に連鎖する）*IDDM 1* と（インスリン遺伝子領域の）*IDDM 2* は別として、もし突然変異が生じると IDDM 感受性を生じる少なくとも 10 個の他の遺伝子が関与している。

(108) NIDDM はかなり日常的な病気で、その有病率は集団によって異なる。その主要な決定因子は遺伝的感受性である。IDDM と比べて、一卵性ふたごの一致率と第一度血縁者のリスクがより高い。早期発症の MODY 亜型という例外はあるが、多くは中年若しくは晩年発症である。有病率の地理的変異が知られていることや移民集団の調査から、環境要因もまた重要であるかもしれないことが示唆される。

(109) NIDDM の感受性の原因となる突然変異に幾つの遺伝子が関与しているかはこれまでのところまだ明らかでない。1 つの推定上の主要遺伝子座が最近メキシコ系アメリカ人について同定され、他にも幾つかの候補遺伝子が現在調べられている。入手可能なデータの示すところによれば、一部の遺伝子はインスリン抵抗性及びインスリンの分泌能低下の遺伝感受性を通じて働いている。まれなタイプは（MODY のように）優性突然変異によるが、更にまれなタイプはインスリン遺伝子そのものの突然変異による異常インスリンの産生によるものである。最後に、糖尿病の一部にはミトコンドリアゲノムの突然変異に起因するものがある。

(110) NIDDM と冠動脈性心疾患は幾つかのリスク因子を共有している。高トリグリセリド血症と高尿酸血症のようにインスリン抵抗性に関連した心・血管のリスク因子から NIDDM が予測される。このことは、NIDDM と冠動脈性心疾患のリスク因子の間に関連のあることを示唆する。

6. 本態性高血圧

(111) 高血圧は血圧 (BP) 値の病的な上昇である。測定を繰り返し、収縮期血圧 (SBP) が 140 水銀柱 mm (mm Hg) 以上、あるいは拡張期血圧 (DBP) が 90 水銀柱 mm 以上のとき、人は高血圧と診断される。血圧は連続的に分布する形質で、その尺度に決まった上限はない。米国 (JNC V, 1993) において勧告されている最近改訂されたシステムでは、最適の血圧は収縮期血圧が <120 mm Hg, 拡張期血圧が <80 mm Hg とされている; 血圧に応じた分類を表 6.1 に示した。

(112) 高血圧の 4 段階のうち、第 1 段階が最も普通 (80%) で、第 4 段階は最も少ない (Whelton, 1994 a)。高血圧と判定するのに用いられるカットオフ値には特に定めがあるわけではなく、臨床現場のやり易いように選ばれており (すなわち、心臓血管系疾患と腎臓病のリスクが憂慮される血圧のレベルを定め、治療上の意思決定や予防処置を容易にするため)、高血圧と正常血圧との間の明瞭な生物学的区別を反映したものではない。

(113) 高血圧が臨床において重要なのは、それが心臓血管系疾患及び腎臓病、特に脳卒中、アテローム性動脈硬化症と冠動脈性心疾患、鬱血性心不全、及び腎不全の大きなリスク因子だからである (Kannel, 1974; WHO, 1978; Childs, 1983; Kannel と Belanger, 1991; Burke と Motulsky, 1992; Alexander, 1995)。高血圧患者の少数約 5% は高血圧の原因となるはっきり決められた病気 (普通は腎臓病) を持っている。そのような患者を ‘二次性高血圧’ を持つという。これらの中には高血圧とは無縁のはっきりした臨床所見のある単一遺伝子病の人も幾らかいる。こうした患者はまれで、高血圧患者の 0.5% 以下である (Burke と Motulsky, 1992)。

表 6.1 18 歳以上の成人の血圧の分類^a

分類	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
最適血圧	<120	<80
正常血圧	120~129	80~84
高いが正常血圧	130~139	85~89
高血圧		
段階 1	140~159	90~99
段階 2	160~179	100~109
段階 3	180~209	110~119
段階 4	≥210	≥120

^a 抗高血圧の薬物治療中の者あるいは現実に患者である者を除いて、2 回あるいはそれ以上の機会に 2 回あるいはそれ以上測定した平均値に基づく。平均値が収縮期血圧と拡張期血圧の異なった分類に入った場合は、高い値の方に分類した (JNC V, 1993)。

残りは原因が同定できないので、‘本態性高血圧’ (EHYT) という。

6.1. 疫 学

(114) 集団における本態性高血圧の有病率の推定値は、選ばれたカットオフ値と測定方法によってかなり変動し、また年齢、性別、人種、それに社会経済的地位のような集団の特性の影響を受ける (Epstein と Eckoff, 1967; Marmot, 1984)。工業化社会の調査は、一般集団における本態性高血圧の有病率はおよそ 10% から 25% のオーダーであることを示している (Burke と Motulsky, 1992 の表 10-2 を参照)。JNC V (1993) の規準を用いると、米国の一般集団における有病率は 1988~1991 年の国民健康栄養診断調査 (WGPPH, 1993; Bennet, 1994) の期間中、18~29 歳における 4% から 80 歳以上における 65% まで変化している。年齢に依存して血圧が上昇するという全般的なパターンは、工業国における数多くの集団調査で見出されている (Epstein と Eckoff, 1967; Whelton, 1994 a)。

(115) 男女別に本態性高血圧の有病率を調べた調査によると、ある調査では特に高齢の女性で有病率が高いという結果がある一方で、他の調査は特に若年の男性で有病率が高いことを示しており、この差は通常 2 倍以内である。Burke と Motulsky (1992) は次のように述べている、‘…年齢別にグループ化した注意深い分析がなされれば、大半の調査において、男性は若年の女性より有病率が高く、女性は高年の男性に比べて有病率が同じか高いことが確かめられる…。しかし疫学データを全体としてみると、高血圧の有病率に著しい性差があることを示唆する確かな証拠はない。’

(116) いろいろな国における本態性高血圧の有病率調査で見られたひとつの驚くべき観察は、本態性高血圧が實際上存在しない (マレーシア人、ポリネシア人、オーストラリア原住民、中南米インディアン、エスキモーなどを含むさまざまな民族背景をもつ) いくつかの集団があることである (Epstein と Eckoff, 1967; Page, 1978; Marmot, 1984; Carvalho ら, 1989)。さらに、これらの集団においては、工業国の集団で見られる年齢依存性の‘正常’な血圧上昇もない。血圧の民族差はアフリカ系アメリカ人と北ヨーロッパ由来の白人に関して、精力的な調査がおこなわれている：前者のグループはすべての年齢群でもまた血圧の範囲にわたって血圧値が高いことが明らかである。これらのデータについては総説がある (Burke と Motulsky, 1992; Matsunaga ら, 1993; Kaplan, 1994)。

6.2. リスク因子

(117) 本態性高血圧の発生とその結果には、遺伝要因と多くの環境要因の両方が重要な

役割を果たしている（例えば、Whelton, 1985, 1994 ; Burke と Motulsky, 1992 ; Marmot と Poulter, 1992）。これは、各人の血圧値が心血管系、内分泌系、神経系、それに腎系の多数の機能や構造特性によって決まるのであるから、別に驚くには当たらない（Genest ら, 1983）。これらの形質における受け継がれた遺伝的変異が一般集団中に観察される血圧値の個人差の1つの根拠である。さらに、血圧値の恒常性を調節する生化学的、生理学的及び解剖学的形質の多くは（例えば細胞の電解質輸送系のような）遺伝的変異と血圧の個人差を結びつける中間的な表現型も含む一環境状態の影響を受けて更に血圧値の個人間差を生じる原因となる。

(118) 環境要因としては、（それ自身が遺伝決定である）重い体重と体幹部肥満、生理的に必要以上の食塩摂取、大量の飲酒、運動不足、及びストレスのような日常生活習慣関連因子がある。さらに、グルコース、インスリン、及びリポタンパク質の代謝異常が本態性高血圧の患者に普通にみられる。これらの代謝異常は多くの患者において本態性高血圧の成立病理と合併症の両方に役割を演じているかもしれない、という仮説が立てられている（Reaven ら, 1996）。

6.3. 家族調査とふたご調査

(119) 1950年代に行われた家族内及び家族間における血圧値の分布に関する調査から、血圧値は集団全体において量的形質として遺伝するという確実な証拠が既に得られていた（Miall と Oldham, 1955, 1958 ; Miall, 1956）。その後様々な集団におけるいくつかの調査から、あらゆるレベルの血圧値も、またあらゆる年齢層にわたる血圧値も家族集積性を示した（Childs, 1983 ; Williams ら, 1984 ; Sing ら, 1986 ; Camussi と Bianchi, 1988 ; Burke と Motulsky, 1992）。このデータから集団における血圧の変異の約60%もが遺伝によることが示唆され、ふたごのデータから得られた遺伝力 (h^2) の推定値は家系分析から得られた値よりも高いことが示された（Miller と Grim, 1984 ; Grim と Robinson, 1994）。多くの場合、これらの調査は生物学的な血縁の程度に従って、症例群と対照群との間で血圧値の相関を推定している（Burke と Motulsky, 1992 の表 10-4 参照）。一般的に、生物学的な血縁度が高いほど相関は高い。

(120) 成人の代表値の幾つかを表 6.2 に示す。相関は拡張期血圧より収縮期血圧の方がわずかに高いことに注意されたい。調査によって相関の値が広い範囲にわたるのは、部分的には、遺伝的異質性及び、血圧に影響する数多くの環境要因に基づくものかもしれない。表現型分散を構成する遺伝成分と環境成分の相対的寄与を定量化するのに用いられている生物測定的調査は、収縮期血圧の個人間の変異の20~30%は、小さな効果を示す複数の遺伝子の対立遺伝子の変異によるかもしれないことを示唆している（例えば、Annest ら, 1979 ; Morton ら, 1980 ; Longini ら, 1984 ; Perusse ら, 1989）。表には示されていないが、一卵性ふたごにおけ

表 6.2 家族調査で報告された成人血圧の相関係数の推定値の例^a

血縁関係	集団	個体数	相関係数		文献
			収縮期血圧	拡張期血圧	
母-子	サウス・ウェルズ, 連合王国	319	0.31	0.30	(1)
	テクムシー, 米国	1464	0.13	0.06	(2)
	フラミンガム, 米国	1495	0.16	0.14	(3)
	ポーランド	183	0.28	0.15	(4)
	台湾	955	0.11	0.18	(5)
	ポリネシア	535	0.14	0.16	(6)
父-子	サウス・ウェルズ, 連合王国	273	0.25	0.14	(1)
	テクムシー, 米国	1464	0.16	0.08	(2)
	フラミンガム, 米国	1495	0.14	0.15	(3)
	ポーランド	183	0.02	0.13	(4)
	台湾	955	0.18	0.23	(5)
	ポリネシア	425	0.21	0.17	(6)
親-子	サウス・ウェルズ, 連合王国	538	0.24	0.16	(1)
	テクムシー, 米国	1066	0.12	0.12	(2)
	エバンス郡, 米国	545	0.13	0.14	(7)
きょうだい	サウス・ウェルズ, 連合王国	1088	0.30	0.25	(1)
	テクムシー, 米国	1232	0.17	0.12	(2)
	フラミンガム, 米国	953	0.18	0.18	(3)
	エバンス郡, 米国	545	0.20	0.17	(7)
	ポリネシア	1082	0.17	0.13	(6)

^a (1)Miall ら(1967), (2)Johnson ら(1965), (3)Havlik ら(1979), (4)Wolanski(1969), (5)Tseng(1967), (6)Ward ら(1979), (7)Hayes ら(1971)

る相関係数は 0.55~0.72 の範囲, 二卵性ふたごにおいては 0.25~0.27 の範囲であるという知見がある。後者はきょうだいで見つかった値の範囲内であり, 明らかに一卵性ふたごで見つかった数値よりも低い (Feinleib ら, 1977)。

(121) 易罹病性の遺伝力 (h^2) の公表された推定値は, 血圧値の変異のうちのかなりの割合 (集団収縮期血圧に関しては 13~43%, 拡張期血圧については, 15~39%) が遺伝要因によるものであることを示している (Weinberg ら, 1979; Krieger ら, 1980; Morton ら, 1980; Ward ら, 1980; Moll ら, 1983; Longini ら, 1984)。実子と養子のいる家族における血圧値の集積度を調べたデータは, 家庭内の共有環境が子どもの血圧値の変異の 1/3 を占める影響を及ぼしているという見解を支持している (Biron と Mongeau, 1978; Annett ら, 1979; Mongeau ら, 1985)。

6.4. 候補遺伝子と多型

(122) その生物機能から血圧の恒常性の論理的な候補（遺伝子）あるいはマーカーとなる多くの遺伝子が、近年調べられている（総説は Herrera と Ruiz-Opazo, 1994 ; Lifton 1995 ; Thibonnier と Schork, 1995）。これらの中に、レニン-アンギオテンシン系 [RAS ; 関与する座位は *REN*, *ACE*, *AGT*, 及び *AT1* ; この系は腎臓機能と腎臓の恒常性（したがって血圧の調節）に極めて重要な役割を演じ、また抗高血圧薬の標的系でもある], ナトリウム-水素交換体アイソフォーム 1 (*NH1*), カリクレイン (*KLK1*), エストロゲン受容体 (*ESR*) 及び *SAH* 遺伝子（ラットの高血圧に関連した遺伝子のホモログ）がある。*REN*, *ACE*, *AT1*, 及び *SAH* 遺伝子についての高血圧のきょうだい間の連鎖研究は、すべてが否定的であった（すなわち、高血圧のきょうだい間でこれらの対立遺伝子を共有する頻度の増加する証拠はなかった）が、別の研究において以下に論ずる一部興味ある結果が得られている。

6.4.1. RAS 系 : ACE 座位

(123) 白人における調査からは、血圧値への影響に *ACE* 遺伝子座（アンギオテンシン変換酵素）の変異型が役割を果たす可能性は、否定的であるかあるいははっきりしない（総説, Soubrier と Cambien, 1994 ; Thibonnier と Schork, 1995）。これはラットで調べられた結果と対照的である（Hilbert ら, 1991 ; Jacob ら, 1991 ; O'Sullivan と Harlap, 1995）。同様に、*ACE* 遺伝子第 16 イントロンの挿入/欠損 (I/D) 多型が循環血中の *ACE* のいろいろなレベルと関連していることが見つかった。D/D 遺伝子型は I/I 型に比べて *ACE* レベルは 2 倍で、一方 I/D 型ではそれらの中間のレベルであった（Tiret ら, 1992）が、この相違と血圧値のレベルとの相関はなかった（Jeunemaitre ら, 1992 a）。

(124) しかし、52 人の高血圧例と 37 人の正常血圧例のアフリカ系アメリカ人コホートで、*ACE* 欠損対立遺伝子の頻度が正常血圧者よりも高血圧者で高いことがわかった（Duru ら, 1994）。さらに、高血圧者を年齢別に分けてみたところ、年齢とともに *ACE* D/D 遺伝子型の頻度が著しくかつ選択的に減少していることが明らかになった（Morris ら, 1994）。

(125) ある *ACE* 座位の遺伝子型が心筋梗塞のリスクを高めるかもしれないという証拠（Cambien ら, 1994 ; Ludwig ら, 1995）があるが、そのような関連はないとする報告が少なくとも 1 つある（例えば Berg ら, 1994 ; Lindpainter ら, 1995）。血縁関係のない 316 人の NIDDM 患者群（このうち 132 人は心筋梗塞かはっきりした冠動脈狭窄がある）の調査で、D 対立遺伝子が冠動脈性心疾患の強いリスク因子であることがわかった（Ruiz ら, 1994）。心筋梗塞における *ACE* 座位の遺伝子型の役割は到底決着したものとは言えない。

6.4.2. AGT 座位

(126) 前述の調査研究とは対照的に、(レニン基質アンギオテンシノーゲンをコードする) *AGT* 座位の変異体の本態性高血圧における役割についての証拠はもっとしっかりしたもののである。(合計 379 対のきょうだいを含む) 白人の高血圧きょうだい対の 2 つの大きなコホート (パリとソルトレイクシティ) 調査から、Jeunemaitre ら (1992 b) は *AGT* 遺伝子の 3' 側隣接領域の GT ジヌクレオチド多型と本態性高血圧が連鎖している証拠を得た。この観察によって、本態性高血圧の成立病理における原因であるかもしれない *AGT* 遺伝子の分子変異体の検索が促進された。2 つのそのような変異体、すなわち Thr 1746 Met と Met 2356 Thr が、すべての高血圧症例において正常血圧のコントロールよりも有意に高い頻度で生じていることがわかった。出現頻度は次のとおりである：Thr 1746 Met：対照群，9%；全発端者，14%；重症発端者，17%。Met 2356 Thr：対照群，36%；全発端者，47%；重症発端者，51%。

(127) Met 2356 Thr 変異体は日本人患者でも本態性高血圧患者と関連があることがみつけられた (Hata ら，1994)。Met 2356 Thr 変異体と子癇前駆症 (妊娠誘発高血圧) との有意な関連が白人と日本人の妊婦でみつきり (Arngrimmson ら，1993；Ward ら，1993)，*AGT* 座位の本態性高血圧における役割について更に証拠が得られている。

(128) *AGT* 座位変異体と本態性高血圧の関係を示唆する別のデータがフッター派 (Hutterites) (Thr 1746 Met と収縮期血圧との関連；Hegele ら，1994) 及び別のヨーロッパ白人の多数を含む家系調査 (本態性高血圧と前述の GT ジヌクレオチド多型との関連，しかし Thr 1746 Met あるいは Met 2356 Thr とはいずれも関連がない；Caulifield ら，1994) から得られている。ミネソタ州ロチェスター市の 60 歳までに本態性高血圧と診断された 104 人と、マッチした正常血圧の 196 人から成る集団標本から、Fornage ら (1995) は Met 2356 Thr 多型と本態性高血圧との間に統計的に有意な関連を見出すことはできなかった。さらに Met 2356 Thr 対立遺伝子数の相違は単独若しくは他の予測変数と共に解析を行っても、本態性高血圧である確率を予測するのに十分ではなかった。

(129) 本態性高血圧に及ぼす Thr 1746 Met と Met 2356 Thr の寄与の民族差を示唆する 2 つの研究からのデータがある：Rutledge ら (1994) の研究では 109 人のアフリカ系アメリカ人の高血圧患者群を調査し、Thr 1746 Met 突然変異は 4.6%，Met 2356 Thr 突然変異のそれは 86.7% であった (つまり、前述した白人における報告とは異なる)。148 人の白人と 62 人の黒人の正常血圧の子どもの比較調査では、Bloem ら (1995) は黒人での Met 2356 Thr 突然変異の頻度 (81%) が白人の子どものそれ (42%) と比べて高いことを確かめている。

6.4.3. AT1 遺伝子

(130) 白人 206 人の高血圧例と 298 人の正常血圧例の症例対照研究で、Bonnardeaux ら

(1994) は *AT1* 遺伝子配列に 5 つの多型を同定した。2 つはコード領域内, 3 つは 3' 側非翻訳領域内である。A 11666 C ヌクレオチド変異体の対立遺伝子頻度だけが高血圧患者で高いことが認められた (36% 対 28%)。

6.4.4. 本態性高血圧に関連したメンデル性疾患

(131) 現在のところ, ヒト高血圧に関連したまれなメンデル性症候群が 4 つ知られている: すなわち, グルココルチコステロイド治療可能アルドステロニズム (GRA), リドル症候群 (偽アルドステロニズム), 及び偽低アルドステロニズム II 型 (ゴードン症候群), 及びミネラルコルチコイド過剰症候群 (AME) である。これらの症例は当初電解質処理の異常を伴う早発性の高血圧のため, 研究が行われた。これらのうち 3 つに関しては, 分子的基础が分かっている。

(132) GRA はミネラルコルチコイド受容体を介して生じる高血圧が特徴の, 常染色体優性形質であり, 臨床的には, これらの患者ではアルドステロンレベルが上昇し, 血漿レニン活性が抑えられ, 尿における 2 種類の異常ステロイドレベルが高くなる。今日ではこれは新たな '突然変異' —アルドステロン合成酵素遺伝子とステロイド 11- β -水酸化酵素遺伝子の間における不等乗換えによるキメラ様遺伝子融合である (ステロイド 11- β -水酸化酵素遺伝子の近位配列にアルドステロン合成酵素遺伝子の遠位配列が融合 (Lifton ら, 1992 a, b))。わずか 51 症例が世界で報告されているに過ぎない。

(133) リドル症候群も常染色体優性型の高血圧であるが, 低カリウム血症, 血漿レニン活性及びアルドステロン分泌低下を特徴とする若年性発症の高血圧である。この症候群は上皮ナトリウムチャンネルをコードする遺伝子の β あるいは γ サブユニット (*SCNN2*, *SCNN3*) の突然変異によるものである (Shimkets ら, 1994)。最近日本人の一家系で報告されたこのチャンネルの γ サブユニットにおける突然変異でもチャンネルの構成的活性化が見られ, リドル症候群を呈する (Hansson ら, 1995)。リドル症候群のすべての型はまれである; 世界中で, 黒人の 2 症例を含めてわずか 50 から 60 症例が報告されているに過ぎない (Warnock と Buebien 1994 ; Gadallah ら, 1995)。

(134) ミネラルコルチコイド過剰症候群 (AME) は常染色体劣性の疾患で, 既知のミネラルコルチコイドレベルが亜正常値であるにもかかわらず, 低レニン高血圧と低カリウム代謝性アルカローシスという特徴がある。Mune ら (1995) は 11- β -水酸化ステロイド脱水素酵素の腎臓のアイソザイム機能欠損を生じる突然変異が AME の原因であることを明らかにした。この疾患は極めてまれのものである; わずかに約 25 症例が世界で報告されているに過ぎない。

6.5. 高血圧と脳卒中及び冠動脈性心疾患（CHD）のリスク

(135) 脳卒中は異質的な疾患で、脳梗塞（虚血性脳卒中；最も多いタイプ）、脳内出血、それに蜘蛛膜下出血を含む。40～69 歳の人々の年齢調整死亡率は、高い国々（例えばブルガリアの 24.0/10,000（男性）と 14.4/10,000（女性））から低い国々（スイスでは 2.9/10,000（男性）と 1.8/10,000（女性））へと 10 倍も差がある（Bonita ら, 1990）。脳卒中は米国では冠動脈性心疾患とがんに次いで、3 番目の死因である。脳卒中は、毎年約 500,000 例生じ、そのうち 150,000 例が致命的である（Bonita, 1992；Bronner ら, 1995）。米国や多くの国々では、脳卒中による死亡率はこの何年か減少の傾向にある。対照的に、ブルガリア及びハンガリーのような国では脳卒中による死亡率が過去 20 年の間に増加している。

(136) 疫学調査は繰り返し、本態性高血圧が脳卒中と冠動脈性心疾患との重要でかつ独立なリスク因子であるという命題に対する証拠を示してきた（例えば、Dunababin と Sandercock 1990；Bonita, 1992；Marmot と Poulter, 1992；PSC, 1995）。男性 350,977 人をスクリーニングし、6 年間にわたって追跡した複合リスク因子介入試行（MRFIT）では、死亡の主なリスク因子が脳卒中であった；脳卒中の約 40% が収縮期血圧 >140 mm Hg によるとすることができるかもしれない（Rutan ら, 1988；Iso ら, 1989）—表 6.3 参照。

表 6.3 年齢 35～57 歳の男子 350,977 名の調査（MRFIT）における、脳卒中で死亡した者、及び、生存しているかあるいは他の原因で死亡した者のベースラインの特徴。Rutan ら（1988）に基づく Marmot と Poulter（1992）から引用

	脳卒中なし (n=350,747)	脳卒中あり		
		クモ膜下出血 (n=55)	大脳内出血 (n=83)	非出血性 (n=92)
年齢(標準偏差)	45.8(6.4)	47.4(5.6)	49.9(5.7) ^b	50.5(5.1) ^b
収縮期血圧 mmHg(標準偏差) ^a	129.9(15.8)	137.9(15.5)	146.2(23.6) ^b	149.7(26.1) ^b
拡張期血圧 mmHg(標準偏差)	83.9(10.6)	89.2(12.5)	93.9(14.9) ^b	94.0(15.9) ^b
拡張期血圧 ≥90 mmHg(%)	27.9	50.9	51.8 ^b	62.0
血清コレステロール値 mM/l (標準偏差) ^d	5.6(1.0)	5.5(1.0)	5.5(1.1)	6.0(1.2)
喫煙者(%)	36.8	63.6	50.6 ^c	60.9 ^b
アフリカ系アメリカ人(%)	6.4	10.9	19.3 ^b	13.0 ^c

^a 収縮期血圧を調べた集団は、脳卒中なし 342,520、クモ膜下出血 45、脳内出血 79、出血を伴わない脳卒中 85 を含む

^b P<0.001；脳卒中で死亡しなかった男子と比較したときの値

^c P<0.01；脳卒中で死亡しなかった男子と比較したときの値

^d mg/100 ml への換算には 38.5 を乗じる

(137) MacMahon ら (1990) は年齢 25~70 歳の成人合計 418,343 人についての 9 つの前向き観察調査のデータをまとめた。調査開始のときには冠動脈性心疾患や脳卒中の既往歴を持った人はなく、平均約 10 年の追跡がなされた。拡張期血圧の最高値群 (105 mmHg) と最低値群 (76 mmHg) の階層の差はわずかに 30 mmHg に過ぎなかった。しかし、この狭い範囲の中ですら、追跡期間中の平均拡張期血圧最高値群は最低値群と比較して、脳卒中のリスクは 10 倍、冠動脈性心疾患のリスクは 5 倍も高かった。このデータから、拡張期血圧のレベルが 5~6 mm Hg 低ければ冠動脈性心疾患の発生リスクが 20~25% 低くなることが示唆された。

(138) もう 1 つの調査 (PSC, 1995) では、血中コレステロール値と拡張期血圧、及びその後の脳卒中率との関連が調べられた。それは 450,000 人からなる 45 の前向き観察コホートを 5~30 年にわたって追跡した結果である (平均 16 年, 合計 7.3 百万人・年)。この期間中 13,497 人の調査参加者に脳卒中があったと記録された。年齢を調整したところ、おそらくスクリーニング当時 45 歳以下の者は別として、血中コレステロール値と脳卒中とは関連が見られなかった。この関連の欠如は性、拡張期血圧、冠動脈性心疾患の既往歴、民族について調整しても変わりがなかった。著者は ‘…脳卒中の型が集約できなかったため全体として関連が見つからなかったことが、梗塞性脳卒中との正の関連と出血性脳卒中との負の関連とが全体として関連をなくしたのかもしれない’ と結論している。

(139) 表 6.4 は複合リスク介入試行 (MRFIT) でスクリーニングされた 347,978 人の調査開始時の収縮期血圧とその後の冠動脈性心疾患死亡についてのデータをまとめたものである (Stamler ら, 1993)。これから分かるように、冠動脈性心疾患による死亡リスクは収縮期血圧が漸次高くなるほど増加する: 収縮期血圧レベルの最低の階層 (<110 mmHg) と比べて、最高の階層 (>180 mmHg) の人々は 5.65 倍もリスクが高い。さらに、コホートの 1/4 (n=82,347) 以下が高血圧症であるが、このグループは過剰収縮期血圧に関係する冠動脈性心疾患死亡の過剰リスクの 2/3 以上を占めている。本態性高血圧段階 2~4 (>160 mm Hg) の人は全体の 5% に過ぎないが、過剰リスクの 1/4 を占める。さらに、高血圧症の人のうち 80% (65,812/82,324) 近くは高血圧の段階 1 であり、この段階 1 は高血圧に関係した集団の過剰リスクの約 2/3 を占める。

6.6. 高血圧症と鬱血性心不全及び末期腎臓病のリスク

(140) フラミンガム心臓研究コホートの 34 年間にわたる追跡で、Kannel と Belanger (1991) は調査の最初において血圧値が調査集団の上位 20% に含まれる人は下位 20% に含まれる人よりも鬱血性心不全のリスクが 2~4 倍高いことを見い出した。同じく、複合リスク介入試行 (MRFIT) でスクリーニングされた 361,639 人の平均 15.3 年間の追跡調査において、

表 6.4 複合リスク因子介入試行 (MRFIT) でスクリーニングした男性の収縮期血圧のベースラインと冠動脈性心疾患 (CHD) の死亡率。Stamler ら (1993) に基づく Whelton (1994) から引用

収縮期血圧 (mm Hg)	個体数 ^a (%)	CHD 死亡数 ^b (1,000,000 当たり)	相対リスク ^b	CHD 過剰死亡数 (%) ^c
<110	21,379(6.1)	197(9.8)	1.00	
110~119	66,080(19.0)	712(11.1)	1.12	77(1.3)
120~129	98,834(28.4)	1,349(12.9)	1.32 ^d	319(9.9)
130~139	7,308(22.8)	1,587(17.0)	1.76 ^d	669(20.7)
140~149	44,388(12.8)	1,328(22.8)	2.35 ^d	755(23.4)
150~159	21,477(6.2)	938(30.5)	3.14 ^d	631(19.5)
160~169	9,308(2.7)	470(34.0)	3.41 ^d	328(10.1)
170~179	4,013(1.2)	286(47.6)	4.30 ^d	221(6.8)
180	3,191(0.9)	283(57.2)	5.65 ^d	232(7.2)

^a 年齢, 人種, 血清コレステロール値, たばこ/日, 糖尿病薬の使用, 及び収入について補正した。平均追跡年数は 11.6 年

^b 年齢, 人種, 血清コレステロール値, たばこ/日, 糖尿病薬の使用, 及び収入については比例ハザード回帰を用いて補正した。

^c 11.6 年間の追跡調査中でのベースライン収縮期血圧<110 mmHg のクラスと比べた過剰死亡の推定数。最初に, 年齢, 人種, 血清コレステロール値, たばこ/日, 糖尿病薬の使用, 及び収入に基づくリスク値の十分位数で予測死亡数を計算し, それからこれらの推定値を各血圧群でのリスク値の十分位数にわたって合計し, この数を観測死亡数から差し引いて過剰死亡数を導いた。

^d P<0.001

他の付随変数 (年齢, 民族, 喫煙, 血清コレステロール濃度, 糖尿病の治療, 心筋梗塞の前歴, それに収入) について調整した後, Whelton ら (1994 a) は収縮期血圧レベルが 10 mmHg 高いと末期腎臓病のリスクは 1.65 になると報告している。

6.7. 要 約

(141) 本態性高血圧は日常的な多因子性疾患で, 工業国の人々の 10~25% が罹患している。その臨床的意義は, それが心臓血管系疾患と腎臓病, 特に脳卒中, 冠動脈性心疾患及び末期腎臓病の主要なリスク因子の 1 つであるという事実による。本態性高血圧における遺伝要因の役割は, 血圧値との相関を調べた家族調査から明らかである。しかしながら, これらの相関の範囲と大きさに変動があるということは, 他の環境要因も重要な役割をしており, その役割が個人間及び集団間においても変わり得ることを示唆している。

(142) 本態性高血圧と関連するメンデル性疾患はまれで, グルココルチコステロイド治療可能アルドステロニズム (GRA), リドル症候群, 及びミネラルコルチコイド過剰症 (AME) がある。過去 5 年ほどの間に, 連鎖と関連調査から少なくとも 3 つの遺伝子座 (*AGT*, *AT1*,

及び ACE) があり, そこでの多型が本態性高血圧にかかわっているかもしれないことが示された。しかし, これらのそれぞれが占める集団における高血圧例の割合はまだ決められていない。

7. 冠動脈性心疾患

(143) 心臓血管疾患は世界の多くの工業国で、罹病率及び死亡率統計の第1位を占める。そのうち冠動脈性心疾患は心血管死全体のおおよそ半分を占める際立ったグループである。‘冠動脈性心疾患’ (CHD), ‘虚血性心疾患’ (IHD), 及び ‘冠動脈疾患’ (CAD) という用語は、多かれ少なかれ同義語である；それらはいずれも、心筋に栄養を補う冠状動脈に血管閉塞が生じたときの、動脈網の血流停止、アテローム性動脈硬化の結果である。冠動脈性心疾患の臨床症状は：鬱血性心不全、伝導障害、不整脈、狭心症及び心筋梗塞である。

(144) 冠動脈性心疾患は公衆衛生上の重要な問題なので、臨床、疫学、生化学及び遺伝の各分野で研究が行われ、また続けられている。これらの研究から積み重ねられた膨大なデータがときどきレビューされている (例えば, Berg, 1983, 1987; Shaper, 1983; Smith と Tungstall-Pedoe, 1984; Castelli ら, 1986; Humphries ら, 1987; Rose, 1987; Sing と Boerwinkle, 1987; Utermann, 1987, 1989; Breslow, 1988, 1989, 1991; Davignon と Gregg, 1988; WHO, 1988; Higgins と Luepker, 1989; Boerwinkle と Hixson, 1990; Galton と Thompson, 1990; Sing と Moll, 1990; Woolf, 1990; Nora ら, 1991; Motulsky と Brunzell, 1992; Ross, 1993; Goldbourt ら, 1994; Humphries と Talmud, 1995; Maher と Brown, 1995)。

7.1. 疫学

(145) 冠動脈性心疾患による死亡率とその年次変化は世界の地域によって大きく変動する (例えば, Smith と Tungstall-Pedoe, 1984; WHO, 1988; Higgins と Luepke, 1989)。1960年代までの冠動脈性心疾患の死亡率は一般に工業国で上昇傾向を示しており、男性における方が女性におけるより顕著であった。1960年代と1970年代では、多くの国々で頂点に達し、その後下降傾向に転じた。しかしポーランドやハンガリーなど一部の国では過去の10年間でも増加が記録されている。

(146) 米国では、10万人当たり300人以上の死亡が1960年代中頃に観察された。それ以降、死亡率は年当たり2~3%の割合で減少しているが、近年では減少率が小さくなってきている。1980年代後半は、死亡の27%が冠動脈性心疾患によるものであり、現在でも主たる死因である。冠動脈性心疾患死亡率は、フィンランドが最高、日本が最低である。1977年の冠動脈性心疾患死亡率はフィンランドの男性35~74歳における $878/10^5$ から日本人男性の $103/10^5$ までの範囲にあった (Stamler, 1989)。報告された数値は一般に‘西洋式食事’をと

る国々で高く、脂肪やコレステロールの消費が少ない習慣の国々では低い (Stamler, 1979; Mann ら, 1988)。

(147) 環境因子が重要なことは移民調査でも示されている。日本からハワイ諸島へ移住した日本人においては、冠動脈性心疾患死亡率が2倍となり、米国本土への移住では3倍になった (Robertson ら, 1977)。同様の変化がボストンに移住したアイルランド移民にも観察されている (Kushi ら, 1985)。様々な移民で、死亡率は10~20年の間に移住先の国々の値とほぼ同じになっている。

7.2. リスク因子

(148) アテローム性動脈硬化は大動脈及び大きな動脈の壁の疾患で、血管の管腔に並ぶ細胞の動脈内膜層の傷害から始まると考えられている。疾患の進行は、血管壁への脂質の浸潤、そしてアテローム性斑点と呼ばれる線維組織の形成が特徴である。アテローム性動脈硬化の臨床症状は、典型的には50歳から60歳で、管腔の半分以上が斑点で詰まる(塞がれる)までは起こらないのが普通である。したがって、血漿脂質が健康及び冠動脈性心疾患発症に及ぼす役割についての研究が長年にわたって研究の主要部分を占めてきた。

(149) 現在知られている証拠は、家族歴がある、低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロールレベルが高い、高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロールレベルが低い (それぞれ単独でも組み合わせでも)、apoB (LDL粒子の主要タンパク質分画) レベルが高い、Lp (a) (リポタンパク質 (a)) レベルが高い、血漿フィブリノゲン濃度が高い、高血圧、糖尿病、高脂肪食、肥満、運動不足、ストレス、喫煙が重要なリスク因子であるという前提を裏付けている (例えば, Berg, 1983, 1987; Wilhelmsen ら, 1984; Meade ら, 1986; Humphries ら, 1987; Kannel ら, 1987, 1990; Utermann, 1987, 1989; Rees ら, 1990; Sing と Moll, 1990; Nora ら, 1991; Green ら, 1993; Dotewall ら, 1994; Boever ら, 1995; Marian, 1998)。最近、動脈の硬さが心臓血管疾患の独立のリスク因子として浮かび上がっており、これは高コレステロール血症、内皮(細胞)機能障害、高血圧及び脳卒中の間に関連づけるかもしれない (Wilkinson と Cockcroft, 1998; また Duell と Malinov, 1997 も参照のこと)。

7.3. 家族調査とふたご調査

(150) 冠動脈性心疾患の家族集積性は長らく知られている (Slack と Evans, 1966; 総説 Berg, 1983; Motulsky と Brunzell, 1992)。罹患者の第一度血縁者はマッチした対照群よりも罹患リスクが約2~6倍高い。家族集積性は罹患者の年齢が低いほど増加する。女性の冠動

脈性心疾患の頻度は男性のそれよりも低いが、発端者が女性の場合の方が発端者が男性の場合よりも第一度血縁者のリスクが高い。

(151) フィンランドにおける早発性の冠動脈性心疾患（56歳以前に起きる冠動脈性心疾患と定義される）の調査の示すところによると、男性冠動脈性心疾患症例の兄弟のリスクは（一般集団のそれと比べて）およそ3.5倍と高く、彼らの姉妹のリスクは2倍である。発端者の兄弟におけるリスクは発端者の発症年齢が低いほど高い（55歳以下の発端者で相対リスク RR = 11.4, 46~50歳で8.3, 51~55歳男性で1.3）（Rissanen と Nikkila, 1977, 1979; Rissanen, 1979 a, b）。冠動脈性心疾患の家族集積性は血管造影により診断された冠動脈性心疾患発端者についての調査でも観察された（Hamby, 1981; Shea ら, 1984）。コロラド州における55歳以下の心筋梗塞患者200人以上の調査では、19種類のリスク因子のうち最大のリスクは虚血性心疾患の‘家族歴あり’に関連する因子であった（Nora ら, 1980）。

(152) ふたご調査（総説, Berg, 1983）から、一卵性ふたごにおける一致率の方が二卵性ふたごにおけるよりも高いことが示された。デンマークの一卵性ふたご（MZ）と二卵性ふたご（DZ）における推定値は、男性では39%と29%、女性では44%と14%であった。スウェーデンのMZ, DZのふたご対についての対応する数値は48%と28%であった。ノルウェーの調査では、狭心症及び/又は心筋梗塞の一致率は一卵性ふたご対では0.65, 二卵性ふたご対では0.25であった；60歳以前に生じた早発性冠動脈性心疾患のふたごに限ってみると、これらの数値はそれぞれ0.83, 0.22となった。家族調査とふたご調査のオッズ比の代表的なデータの一部を表7.1.にまとめてある。

7.4. 集団における全コレステロールレベルの変動性とその冠動脈性心疾患との関係

(153) 今ではよく知られていることだが、第1に、ある集団におけるコレステロール濃度の表現型変異は遺伝と環境の両方の因子によって決められ、全血漿コレステロールレベルの平均と“正常範囲”は集団によって変わる。第2に、集団全体において観察される範囲全域で全コレステロール濃度が上昇するにつれて、冠動脈性心疾患の発症リスクが顕著に増加する。つまり大部分の冠動脈性心疾患は集団平均近くに分布するコレステロールレベルを持つ人に起こり、冠動脈性心疾患のリスクはしきい値のないゆるい勾配の連続値となる；コレステロールレベルが変動性のいわゆる“正常範囲”から並はずれて高い冠動脈性心疾患患者の割合は小さい。図7.1はこれらの諸点を例示したものである（例えばSing と Boerwinkle, 1987; Sing と Moll, 1990）。

表 7.1 冠動脈性心疾患 (CHD) の家族集積性

文献	年齢	調査法	標本数	オッズ比 ^a	P 値
Phillips ら (1974)	≥45	症例対照法	6,509	父:2.5 母:1.09 兄弟:1.37	<0.05 NS NS
Rissanen ら (1979 b) ^b	成人	症例対照法	1,375	父:6.0 母:2.0 兄弟:3.5 姉妹:2.0	<0.01 <0.05 <0.001 =0.09
Thordarson ら (1979)	≤70	症例対照法	3,207	父:1.71 母:1.58 兄弟:1.36 姉妹:1.32	NS NS NS NS
Hunt ら (1986)	成人	経歴コホート	94,292	第一度血縁者:≥3.3	<0.05
Marenberg ら (1994)	成人	コホート(ふたご)	男子ふたご 一卵性ふたご:3,298 二卵性ふたご:5,964 女子ふたご 一卵性ふたご:4,012 二卵性ふたご:7,730	8.1(2.7~24.5) ^c 3.8(1.4~10.5) ^c 15(7.1~31.9) ^c 2.6(1.0~7.1) ^c	
Rotimi ら (1994) ^b	≥45	症例対照法	親子 :1,420	5.30(2.51~11.23) ^c	

^a 対照群と比較したときの罹患者の血縁者の相対リスク

^b アフリカ系アメリカ人

^c 信頼区間 (訳者注)

7.4.1. コレステロール, 血漿脂質, 及びリポタンパク質

(154) コレステロールエステルの沈着であることが判明したアテローム性斑点に関するごく初期の研究は, 血漿脂質の代謝に注意が向けられていた。その後, 疫学調査が, 性, 年齢, 及び喫煙に次いで, 臨床的に正常な人において測定された全血漿コレステロールレベルがその後の冠動脈性心疾患発症に最もかかわりが深いことを立証した (Kannel と Gordon, 1970)。多くの調査において, 興味の内容は高い全コレステロールレベルと冠動脈性心疾患のリスクとの関係に向けられているが, 低コレステロールも健康障害に関連しているという仮説を支持する証拠もある。血漿コレステロール濃度とがん, 特に結腸がんとの間には負の関連があるのではないかと以前から疑われている。集団に基づくコホート調査と国際協同疫学調査の両方から, ベースラインの血漿コレステロールレベルと幾つかの悪性腫瘍に負の関係があることが報告されている (Feinleib, 1981)。

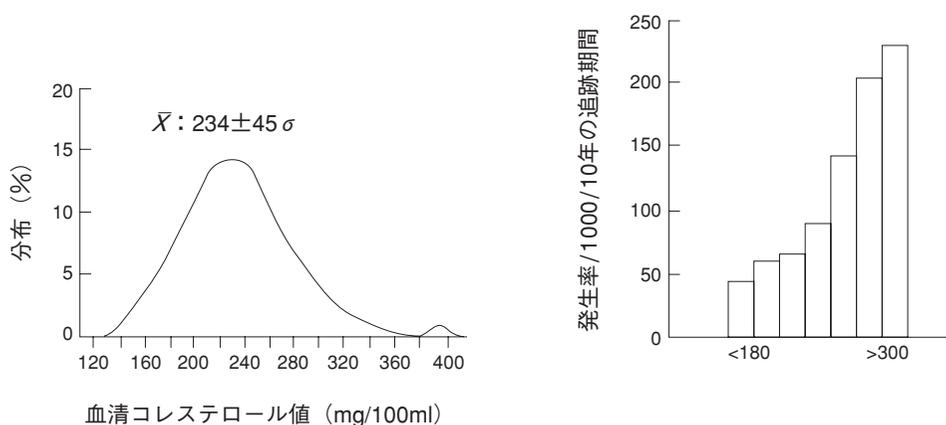


図 7.1 フラミンガム調査 (Sing と Boerwinkle 1987, 著者と出版者の許可済) で集められたデータから推定した, 男子における全血清コレステロール値の分布 (左側のグラフ) と冠動脈性心疾患の発生率 (右側のグラフ) との関係。調査開始の時点での男子の年齢は 30~39 歳であった。

(155) 血漿脂質の主成分はコレステリルエステルとトリグリセリドである。コレステロールは (コレステリルエステルの加水分解によって生じ) 細胞膜合成, 特定のステロイド産生器官におけるステロイドホルモン合成, 及び肝臓における胆汁酸合成に用いられる一方, トリグリセリドはエネルギーと筋肉及び脂肪組織における貯蔵に使用される。コレステロールとトリグリセリドは疎水性分子なので, それ自身親水性の血液には溶けない。血漿脂質はリポタンパク質と呼ばれる他の脂質とタンパク質の複合体として輸送される。リポタンパク質は球状の粒子で, 主としてリン脂質とタンパク質からなるアポリポタンパク質の外被と, トリグリセリドとコレステリルエステルを様々な割合で含む核からなる。

(156) 冠動脈性心疾患の病因で特に関心の持たれているアポリポタンパク質の主なものは, カイロミクロン, VLDL (超低密度リポタンパク質), IDL (中密度リポタンパク質), LDL (低密度リポタンパク質), 及び HDL (高密度リポタンパク質) である。これらの名称は浮遊密度と超遠心のプロフィールに基づいている (Breslow, 1988, 1991 に総説)。これらの性質の一部及び関連するアポリポタンパク質を表 7.2 にまとめてある。この表に示されていないのが, [Lp (a)] と呼ばれるリポタンパク質の仲間である。これはもともと Berg (1963) により, ヒト LDL で免疫したウサギの異種抗体を用い発見されたものである。定量的免疫化学的方法を用いたその後の研究で, Lp (a) 濃度は個人間で大きく違い得る (0 近くから 1,000 mg/dl を超える) 量的遺伝マーカーであることが示された (Harvie ら, 1970; Sing ら, 1974)。

(157) Lp (a) 粒子はほとんど LDL と同一の脂質組成を持ち, LDL のように 1 個のアポリポタンパク質 B-100 のコピーが含まれている。しかし, LDL とは異なり, さらに apo(a) と

表7.2 主なヒト血漿リポタンパク質及び関連するアポリポタンパク質の分類 (Zannis と Breslow, 1985 ; Breslow, 1988, 1991 による)

分類	密度 (g/ml)	電気泳動移動度 ^a	関連するアポリポタンパク質
カイロミクロン	<0.94	原点	A1, A4, B48 ^b , C1, C2, C3, E
超低密度リポタンパク質	0.93~<1.006	Bの前	B100, C1, C2, C3, E
中密度リポタンパク質	1.006~1.019	幅広いB	B100, C1, C2, C3, E
低密度リポタンパク質	1.0019~<1.063	β	B100
高密度リポタンパク質	1.063~1.210	α	A1, A2, C1, C2, C3, D, E

^a アガロースゲル電気泳動による血漿 α-, β-グロブリンの移動度に基づく。

^b apoB 48 タンパク質は apoB100 タンパク質のアミノ末端の半分に相当する; どちらのタンパク質も単一遺伝子 *apoB* の産物である。

呼ばれる糖タンパク質も含んでいる。これらのタンパク質はリポタンパク質内で1個ないしそれ以上のS-S結合でつながっている (Utermann と Weber, 1983 ; Flessら, 1987 ; Gaubatzら, 1987 ; Reesら, 1990)。Lp(a) はプラスミノーゲンと高い相同性があり, 後者は線維素溶解と血液凝固系を調節するプロテアーゼにより構成されるタンパク質スーパーファミリーの一員である (Eatonら, 1987 ; McLeanら, 1987)。

7.4.2. リポタンパク質の遺伝学とその他の脂質関連の遺伝子

(158) リポタンパク質のレベルは, リポタンパク質の合成, 相互変換及び異化作用を調節するタンパク質をコードする遺伝子によって決まる (例えば, Breslow, 1988, 1991 ; Lusis, 1988)。これらには以下のものが含まれる。:

- ・アポリポタンパク質: A1, A2, A4, B, C1, C2, C3, D, E, 及び apo(a) ;
- ・リポタンパク質プロセッシングタンパク質: リポタンパク質リパーゼ, 肝性トリグリセリドリパーゼ, レシチンコレステリルアシルトランスフェラーゼ [LCAT], 及びコレステリルエステル転移タンパク質; 及び
- ・リポタンパク質受容体: LDL受容体, カイロミクロンレムナント受容体, 及びスカベンジャー受容体。

これらの遺伝子のほとんどが, 単離され, 配列が決められ, ヒトゲノムにマップされている (表7.3)。

(159) 上に述べた遺伝子の突然変異はリポタンパク質代謝の経路の1つ又はそれ以上で障害を起こし, その結果高リポタンパク血症あるいはあまり多くはないが低リポタンパク血症の原因となるかもしれない。これら疾患の一部は早発性アテローム性動脈硬化症を生じる。これらの疾患は大きく分けて2つのグループ, すなわち効果の大きいまれな単一遺伝子の突然変異による疾患 (主要遺伝子効果) と, それぞれが微弱な効果をもつ若干の異なる遺伝子の突

表 7.3 アポリポタンパク質とその他の脂質関連遺伝子の位置と機能 (Breslow 1988, Lusis 1988 による)

遺伝子	染色体上の位置	機能
アポリポタンパク質遺伝子		
Apo-A 1	11 q 23-qter	組織コレステロール外向フラックス, LCAT 活性化, HDL 形成
Apo-A 2	1 q 21-q 23	HDL の構造タンパク質
Apo-A 4	11 q 23-qter	LACT 活性化
Apo-B	2 p 23-p 24	カイロミクロン, VLDL, IDL, LDL 形成, LDL 受容体のリガンド
Apo-C 1	19 q 12-q 13.2	LCAT (適度の) 活性化
Apo-C 2	19 q 12-q 13.2	リポタンパク質リパーゼ活性化
Apo-C 3	11 q 23-qter	リパーゼ阻害
Apo-D	3 p 14.2-qter	コレステロール移送
Apo-E	19 q 12-q 13.2	apo-E と LDL 受容体のリガンド
その他の遺伝子		
Apo (a)	6 q 26-q 27	Lp (a) 粒子形成
LDL 受容体 (LDLR)	19 p 13.2	LDL 粒子の取り込み
HDL 受容体 (HDLR)	?	コレステロールの選択的取り込み
リポタンパク質リパーゼ (LPL)	8 p 22	リポタンパク質脂質の加水分解
肝性トリグリセリドリパーゼ (HL)	15 q 21	リポタンパク質脂質の加水分解
LCAT ^a	16 q 22	コレステリルエステル化
コレステロールエステル移送タンパク質 (CETP)	16 q 12-q 21	コレステロールエステルとリン酸脂質リポタンパク質の移送を促進する。

^a レシチンコレステロールアシル転移酵素

然変異 (多型) による疾患がある。

(160) **主要遺伝子効果** 高脂血症における主要遺伝子効果の古典的な例が家族性高コレステロール血症 (FH) である。これは常染色体優性の形質で、集団におけるヘテロ接合体の頻度は 1/500 である。Goldstein と Brown (1977), Goldstein ら (1985), Brown と Goldstein (1986) による先駆的研究により、基礎的欠損は LDL 受容体に関与することが立証された。ただ 1 個の突然変異対立遺伝子を持つ家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体は正常人の 2 倍の血中 LDL レベルを持ち、これらの人々では 30 歳という若年から心筋梗塞が始まる。ホモ接合体の血中 LDL レベルは正常レベルの 6~10 倍である。このような遺伝子の突然変異はその保因者個人にとっては重大であるが、集団全体ではそれほど重要性はない。

(161) 第 2 の例は家族性の Apo-B-100 欠損による高脂血症で、これも常染色体優性の形質である。これはリガンドの欠損を生じる突然変異によって生じるもので、apoB の LDL 受容体への結合を阻害する。突然変異は apoB 遺伝子のコドン 3500 (CGG→CAG; アルギニン→グルタミン) にあり、受容体結合ドメインに顕著な影響を及ぼす (正常の 3~5%)。罹患者は

ヘテロ接合体で、*LDLR* 突然変異による家族性高コレステロール血症の場合とは異なり、ホモ接合体はまだ見出されていない。米国とヨーロッパの白人における調査は、家族性高コレステロール血症の頻度と似た 1/500 から 1/700 の頻度を示唆している。(Soria ら, 1989; Innerarity ら, 1990)。

(162) Utermann (1990) は (個々の集団有病率が $1/10^6$ 以下の) 15 のまれな常染色体劣性の異常脂血症のリストを作った。この中で、次のものが早発性冠動脈性心疾患と関連する (Motulsky と Brunzell, 1992 も参照のこと)。(i) コレステリルエステル貯蔵症 (リソソーム酸性コレステリルエステル加水分解酵素の欠損) ; (ii) 肝性リパーゼ欠損症 (肝性トリグリセリドリパーゼ欠損) ; (iii) レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症 ; (iv) (*apoA 1* の突然変異の) 黄色腫を伴う HDL 欠損症, (v) アポリポタンパク質 A 1-C 3 欠損症 (*apoA 1-C 3* 領域の DNA 逆位) ; (vi) 脳-腱黄色腫 (ステロール-27-水酸化酵素遺伝子の突然変異による胆汁酸合成の欠損) である。

(163) **多型** このグループは集団で多型を示す多くの遺伝子による病気を含んでおり、それに対する個々の対立遺伝子の効果は微弱である。このような多型座位の全遺伝的変異への寄与は大きく、これらと環境要因の間の相互作用がおそらく集団における高脂血症の一番多い原因であろう。そのうちで、*apoE* 座位の多型のコレステロールレベルに対するインパクトが最も精力的に研究されている (総説が Davignon ら, 1988; Utermann, 1990 にある)。

(164) *ApoE* 多型及びそのコレステロールレベルとの関係。*ApoE* は強力なアテローム形成作用のある *apoB* を含むリポタンパク質の代謝を調整する上で鍵となるタンパク質である。*apoE* 遺伝子には多型があり、*e4*, *e3*, *e2* と呼ばれる 3 種の日常的な対立遺伝子が 6 種類の遺伝子型を決めている。すなわち 3 種のホモ接合体 (*e4/e4*, *e3/e3*, *e2/e2*) と 3 種のヘテロ接合体 (*e4/e3*, *e3/e2*, *e4/e2*) である。対応する血漿の表現型は相互優性様式で遺伝し、*E4/4*, *E3/3*, *E2/2*, *E4/3*, *E3/2*, *E4/2* と命名されている。*apoE* 対立遺伝子の相対頻度と *apoE* タンパク質, 全コレステロールレベル, HDL コレステロールレベル, トリグリセリドレベル, *apoB* レベルに及ぼすその影響が数多くの集団で調べられている (Davignon ら, 1998 の表 1, 及びそこに引用されている文献)。その結果は、‘標準の’ *e3* 対立遺伝子頻度は集団によって約 0.72 から 0.79 の範囲にあることを示している。対応する *e2* の範囲は 0 から 0.13 で、*e4* では 0.06 から 0.23 である。全体の平均は 0.783 (*e3*), 0.073 (*e2*), 及び 0.143 (*e4*) である (合計 $N=6,976$ 人)。

(165) ここでの関係上特に重要な上記及び他の諸調査からの所見は次のとおりである：

- ・ *e2* 対立遺伝子の保因者は *apoE* レベルが高く、*e4* 対立遺伝子の保因者は *apoE* レベルが低い。
- ・ *e2/e2* 遺伝子型は最も低い *apoB* レベルに関連し、*e4/e4* 遺伝子型は最も高い *apoB* レベ

ルに関連している；さらに最も重要なことは、

- ・ $e2/e2$ 遺伝子型は全コレステロールの平均レベルが最も低く、一方 $e4/e4$ の個人は平均レベルが最も高い；これらの遺伝子型の平均の順位はどの研究でも $e2/e2 < e3/e2 < e3/e3 < e4/e4$ の順番である。平均して、1個の $e4$ 対立遺伝子は全コレステロールレベルを約 $7 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ 高め、 $e2$ 対立遺伝子はそれに対して約 $14 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ 低める（表 7.4，図 7.2）。

(166) 任意の個人における血漿コレステロールレベルへの平均的な効果は *apoE* 遺伝子型からおおよその予測ができ、かなりの効果になる。例えば Nancy（フランス）での一連の調査で、 $e2/e2$ ホモ接合体の平均コレステロールレベルは $199 \text{ mg}/\text{dl}$ で、 $e4/e4$ 遺伝子型では $240 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ であった。最も高い $e4$ 対立遺伝子頻度 (0.226) が、コレステロールレベルと冠動脈性心疾患死亡率が最も高いことで知られているフィンランドで観察されている。つまり、全コレステロールレベルの変動性のうち小さいがはっきりとした割合 (6% から 14% まで) が *apoE* 多型に基づくものとするができる。したがって基本的には *apoE* が関係したコレステロールレベルの違いは冠動脈性心疾患の出現頻度のかなりの違いを説明することができるかもしれないが、一部の集団では *apoE* 遺伝子型は冠動脈性心疾患の割合と完全には相関していなかった（詳細と文献については Davignon ら，1988 と Motulsky と Brunzell，1992 を参照）。

(167) *ApoE* 多型とアルツハイマー病。すでに論じた *apoE* 多型は晩発性家族性アルツハイマー病 (FAD) の重要なリスク因子であることも示されている。重要な所見は、 $e4$ ヘテロ接合体が晩発性家族性アルツハイマー病発症リスクを 3 倍も増加させ、 $e4$ ホモ接合体は 75 歳までに (ほとんど確実に) 発症リスクを 8 倍も増加することである (Corder ら，1993, 1994；Strittmatter ら，1993 a, 1993 b, 1994)。晩発性家族性アルツハイマー病の場合、それぞれの $e4$ 対立遺伝子は平均発症年齢を 7~9 年早め、晩発性家族性アルツハイマー病の平均発症年齢は $e4$ が 0 個で 84.3 歳，1 個で 75.5 歳，2 個で 68.4 歳になると報告されている (Corder ら，1993)。晩発性家族性アルツハイマー病と $e4$ 対立遺伝子との関連は、家族調査、一連の臨床症例、及び一連の集団に基づく調査によって確かめられている。少なくとも一部の調査では、 $e2$ 対立遺伝子が疾患発生のリスクの減少と、発症年齢の遅延に関連があるのかもしれないという証拠がある (Hardy，1995；Schellenberg，1995 に総説)。

(168) *ApoB* 多型とコレステロールレベル。*apoB* は LDL コレステロール (LDL-c) の主成分であるから、全コレステロールレベル、LDL-c 及び *apoB* との間に強い相関がある (Albers ら，1989)。家族性 *apoB*-100 欠損の原因である *apoB* 遺伝子のまれな突然変異についてはすでに触れた。最近の多くの *apoB* 関連調査 (それと初期の調査の多く) は DNA 制限酵素による多型 (RFLP) を利用しており、Chamberlain と Galton (1990)，Motulsky と Brunzell (1992)，

表 7.4 ApoE 多型と全コレステロール値へのその影響 (Motulsky と Brunzell, 1992)

対立遺伝子*	遺伝子産物	典型的な頻度	全コレステロール値 (mg/dl) への対立遺伝子の平均効果
$\epsilon 2$	E 2	0.109	-14
$\epsilon 3$	E 3	0.760	-0.16
$\epsilon 4$	E 4	0.131	+7

* (訳者注：本文中では $e 2$, $e 3$, $e 4$ としている．引用した表 7.4, 図 7.2 では原著の $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ をそのまま用いている)

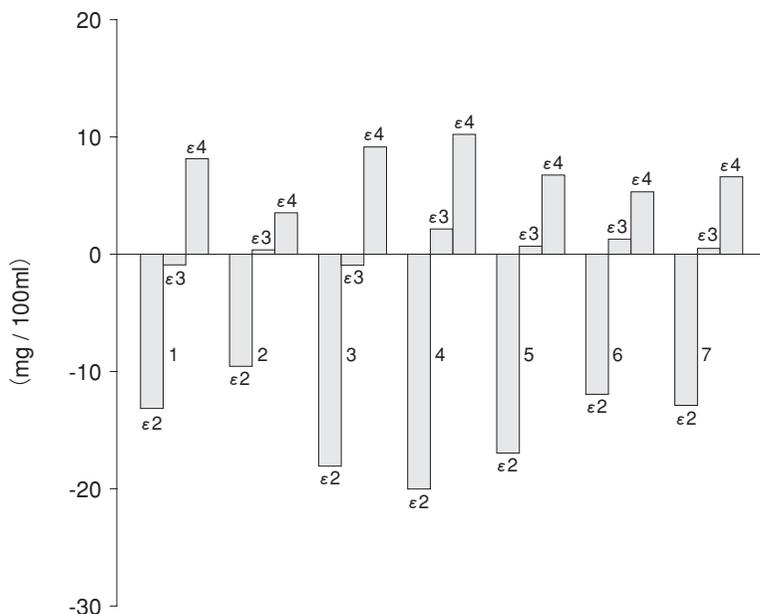


図 7.2 7つの異なる集団における全血清コレステロール値への *apoE* 対立遺伝子の平均効果 (Davignon ら, 1988, 著者と出版社の許可済)。異なる集団には下向きのヒストグラムに1から7の番号が付してあり, 次のとおりである: [1] Ottawa, カナダ (正常脂血症者 102 人); [2] Asahikawa, 日本 (健康な互いに非血縁者ボランティア 132 人); [3] Helsinki, フィンランド (健康な非血縁者ボランティア 207 人); [4] Nancy, フランス (予防クリニックの非血縁者参加者 233 人); [5] Marburg, ドイツ (健常者 551 人); [6] Münster, ドイツ (正常脂血症者工場従業員 1,000 人); 及び [7] Framingham, 米国 (地域調査の 1,209 人)。各集団は3つのヒストグラムから成り, 3つの対立遺伝子 ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$)*それぞれが全血清コレステロール濃度に及ぼす平均的効果をまとめてある。注意すべきは, $\epsilon 2$ 対立遺伝子はコレステロール濃度減少の原因となるが, $\epsilon 4$ 対立遺伝子は増加の原因となっている。詳細は Davignon ら (1988) を参照のこと。

* (訳者注：本文中では $e 2$, $e 3$, $e 4$ としている．引用した表 7.4, 図 7.2 では原著の $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ をそのまま用いている)

及び Humphries と Talmud (1995) による総説がある。例えば, *apoB* 座位 [*apoB* 遺伝子の3'末端のコドン 2488 番目 (ACC→ACT)] の RFLP は制限酵素 *XbaI* を用いて検出可能である。*XbaI* 部位のない対立遺伝子 (X-対立遺伝子) は, 全コレステロール, 低密度リポタンパク質, *apoB*, それにおそらくトリグリセリドのレベルを下げることに関連していることが見出されている。

(169) 矛盾するようだが, 同じ対立遺伝子が対照群と比べて, 心筋梗塞の生存者, 冠動脈性心疾患患者, 及び末梢血管障害の人において頻度が高いという報告がある (総説が Boerwinkle と Hixson, 1990; Bohn と Berg, 1994 にある)。Bohn と Berg (1994) は, X-X-遺伝子型は心筋梗塞のリスクを高めるが, これはおそらく脂質やアポリポタンパク質を介しているのではなく, また脂質レベルの多型の影響とは関係はないと結論している。

(170) *ApoA 1-C 3-A 4*. すでに述べたように, 低 HDL-c は冠動脈性心疾患の強いリスク因子である。*ApoA 1* 遺伝子の産物が HDL 形成とその機能に主要な役割をしているという事実から考えて, 多くの研究が遺伝機構の問題に向けられた。いくつかの疫学調査は, HDL-c と *apoA 1* の両方のレベルは冠動脈性心疾患の発生率と重症度とに負の相関があり, 独立に冠動脈性心疾患のリスクを予言できると報告している (Lusis, 1988; Reichl と Miller, 1989)。

(171) 血漿 HDL-c レベルに影響を与える様々な環境因子が同定されている。それらはステロイドホルモン, アルコール摂取, ストレス, 感染, 運動量, 体格指数 (BMI), ある種の (β -ブロッカーなどの) 薬物療法, それに喫煙などである。環境因子のこの大きな寄与にも関わらず, HDL-c と *apoA 1* の遺伝力は 0.43 から 0.66 の範囲である (Hasstedt ら, 1984)。HDL-c と *apoA 1* レベルへの強い遺伝的影響がふたごの調査や家族調査により立証されている (Hamsten ら, 1987; Austin ら, 1993)。最近の証拠は, 肝リパーゼ活性の遺伝的変異が血漿 HDL-c レベルを決定する主因かもしれない可能性を指摘しており (Guerra ら, 1997), これに関してはこの節で後に述べる。

(172) トリグリセリドを含むリポタンパク質と HDL コレステロール粒子との間には強い代謝上の関係があるため, 一般集団内の個人においては血漿トリグリセリドレベルと HDL コレステロールレベルに負の相関がある; この関係があるため, 血漿トリグリセリド値の上昇をまねく遺伝的変異は, 低い HDL コレステロールレベルと関連があり, そして高トリグリセリド血症の患者は低い HDL レベルを持つ傾向がある。トリグリセリドが冠動脈性心疾患を助長するのかもしれないことは生物学的にはもっともらしいが, トリグリセリドレベルの上昇と冠動脈性心疾患との因果関係に対するこの事例が証明されたとは考えられない (Marmot, 1993; Garber と Lavins, 1994)。

(173) 3つの遺伝子 *ApoA 1*, *C 3*, 及び *A 4*, は 11 番染色体の長腕に集積しており, お

よそ4 kbにわたっている。ゲノムのこの部分の領域に沿って10以上の日常的な制限酵素切断片長多型が見つかったが、それらはイントロン、エキソン、遺伝子間配列、それに隣接配列中に存在するこのクラスタ領域中にある。数多くの調査において、これらの多型の一部の遺伝子型と、健常人と患者の脂質レベルとリポタンパク質レベルの変異との間に関連があることが見出されている (Humphriesら, 1988, 1994; ChamberlinとGalton, 1990; MehrabianとLusis, 1992; TalmudとHumphries, 1997に総説がある)。一般に、高トリグリセリド血症患者に、あまり多くないDNA変異体が高頻度(0.11~0.22)で観察された。いくつかの調査では、冠動脈性心疾患の患者にもこの関連が観察された;例えば、スコットランドの調査(Deebら, 1987)では、冠動脈性心疾患と用いたマーカーとの関連は家族歴のある冠動脈性心疾患患者にのみ見出すことができた。全体としてこれらのデータは、HDLレベルを下げ、トリグリセリドレベルを上げ、また冠動脈性心疾患の素因となる突然変異遺伝子が *apo 1-C 3-A 4* クラスタ領域に存在することを支持するものである。

(174) 肝リパーゼ遺伝子(LIPC)多型と高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール。

Cohenら(1994)は、74家系の459人について血漿HDL-cレベルを決定する遺伝因子を調べ、血漿HDL-cの全分散の56.5%を遺伝的変異が占め、また、血漿コレステロールの変異の25%をLIPC座位の対立遺伝子の変異が占めると推定した。Guerraら(1997)はLIPC遺伝子の5'隣接領域の多型が原因かもしれないことを示唆する証拠を挙げている:関連性についての調査は、まれな対立遺伝子のヘテロ接合性が、男性のHDL-cとapo-A1のレベルの若干の増加と関連するか、女性ではそうでないことを示した。さらに、まれな対立遺伝子のホモ接合性は、HDL-cレベルとapo-A1レベルの著しい増加と関連があった。著者らはLIPC多型とHDL-cレベルの間の連鎖を別の独立に確かめられた(若年性冠動脈硬化症患者の男性血縁者441人からなる)標本を用いて確かめることができた。

(175) 全血清コレステロール濃度に対する遺伝因子と環境因子との相対的寄与に関するいろいろの研究の結果をまとめ(どの調査研究も全部の遺伝子座の寄与を同時に推定していないことに注意して)、Davignonら(1988)は以下の結論を導き出している。すなわち、(i)全コレステロール濃度の表現型変異のほぼ60%が遺伝である(例えばLDLRのような)その突然変異がコレステロール代謝に含まれることが知られている主要遺伝子と遺伝子マーカー研究の両方を含む);(ii)集団全体においては、この約半分は脂質代謝に関係する多くのタンパク質のうちわずか3つ(apoE, apoA4, apoB)の寄与による。このことは、集団全体におけるコレステロールの変動性に対してポリジーン分散は、それぞれが小さい相加的な効果を持つ非常に多くの座位を含む古典的な生物測定的モデルで一般に仮定されているよりも、中程度の効果を持つもっと数の少ない座位に帰せるかもしれない、という見解を高めるものである。

(176) Apo(a), Lp(a)の血漿レベルが個人により大きく違うという観察や、Lp(a)が冠

動脈性心疾患の重要な（多分独立した）リスク因子かもしれないという可能性には既に触れた。白人の20%がそうである30 mg/dlより高い血漿Lp(a)レベルは、冠動脈性心疾患の相対リスクはおよそ2倍である（Sundellら、1989）。更にLDLレベルとLp(a)レベルが共に高い場合には、冠動脈性心疾患の相対リスクの増加はおよそ5倍になると推定されている（総説はReesら、1990を参照）。しかし、興味を引く1つの例外がある：それは、ヒューストンの黒人はLp(a)レベルの平均が対照となる白人よりも2倍高いにもかかわらず、白人より冠動脈性心疾患の率が低いことである（Guytonら、1985）。

(177) Lp(a)がプラスミノゲン（これからフィブリン血液凝塊を溶かす酵素プラスミンが組織のプラスミノゲン活性化因子によって放出される）と高度に相同であるという発見と、血漿Lp(a)レベルを決めるapo(a)座位の同定（McLeanら、1987）から、一方では血漿脂質とアテローム形成、他方では血栓形成との概念がつながった。apo(a)座位の対立遺伝子のヘテロ接合性の程度は高く、20以上の一般的な対立遺伝子が同定されている（Kambohら、1991；Lacknerら、1991）；各対立遺伝子はKringle 4遺伝子（デンマークのケーキKringleを彷彿させる独特な‘プレッツェル様’構造）のユニークコーディング配列中の直列繰り返し配列数を決めている。apo(a)遺伝子の大きさはLp(a)反復の大きさと相関があり、Lp(a)タンパク質の大きさが小さいほど、Lp(a)レベルは高くなる。

(178) Lp(a)に関する多くの調査についてのレビューで、Berg（1994）は、全ての注意深く行われた後ろ向き調査と前向き調査は、高Lp(a)レベルが冠動脈性心疾患に関する独立のリスク因子、すなわち家族性高コレステロール血症の冠動脈性心疾患患者における追加のリスク因子であり、脳血管疾患は（間欠性）跛行を伴う末梢血管疾患の病因に関連することを確かめたと結論した。彼は次のように警告している、“…Lp(a)リポタンパク質を定量する技術あるいは試薬の信頼性が記録されておらず、また恐らく有効でない少数の研究に由来する混乱を引き起こす結果のために、多数の調査研究によるLp(a)リポタンパク質の高い値は冠動脈性心疾患の遺伝リスク因子である（DjurovicとBerg、1997も参照）という数多くの圧倒的なメッセージから注意をそらすべきではない”。

(179) Armstrongら（1986）は血清Lp(a)レベルと脈管造影法から算定した冠血管動脈硬化との関連を、Lp(a)レベルの高い(>30 mg/dl)患者と低い(<3 mg/dl)患者に分けて調べた。Lp(a)レベルの高い患者と低い患者における冠動脈疾患に関わるオッズ比はLDL-cレベルの強い関数であることが分かった。これはLp(a)が有害な作用を果たすためには同時にLDL-cが高値を示すことが大切なことを示唆している。ヒトのapo(a)遺伝子を持つトランスジェニックマウスを用いた研究で、Lawnら（1992）は、これらのマウスはコレステロールの豊富なアテローム形成食で飼育されたときにのみ動脈硬化を発生し、通常の飼料ではしないことを見出した。MaherとBrown（1995）は上述の証拠や数多くの症例対照研究をレビュー

して、Lp(a) の病因性のそのような変更はある種の文献に報告された矛盾した結果の素地の一部分になっているかもしれないが、この相互作用の機序についてはまだ解明されていない、と結論している。

7.5. 高脂血症以外の遺伝的リスク因子

(180) 冠動脈性心疾患の‘古典的な’リスク因子と考えられる高脂血症に加えて、冠動脈性心疾患の成立病理における、血液凝固とフィブリン溶解系、ホモシステイン及びパラオキソナーゼ (PON) などの他の潜在的なリスク因子の役割が取り上げられている。以下簡単にこれらの研究に触れる。

7.5.1. フィブリノゲン座位における変動性、血漿フィブリンノゲンレベル、喫煙及び冠動脈性心疾患リスク

(181) いくつかの前向き調査は、高い血漿フィブリンノゲンレベル (血液凝固に関与する分子) とその後の冠動脈性心疾患の発生との間の直接的な関連を示している (Meade ら, 1986; Humphries ら, 1987; Cook と Ubben, 1990; Ernst, 1990; Humphries, 1994)。これらの研究の一部では、フィブリンノゲン—冠動脈性心疾患の関連はコレステロールレベルと冠動脈性心疾患の間の関連と同じくらいに強かった。紙たばこ喫煙は血漿フィブリンノゲンレベルを高めるから、喫煙と冠動脈性心疾患の関連の一部は血漿フィブリンノゲン系を介しているのかもしれない (例えば, Wilkes ら, 1988)。

(182) 血漿フィブリンノゲンレベルとフィブリンノゲン遺伝子クラスター (4番染色体における α , β , γ 遺伝子) の遺伝的多型との関連調査は、 β 座位の変異が血漿フィブリンノゲンレベルにかかわりがあるかもしれないことを示している (Thomas ら, 1991)。しかし、これは一部の他の調査においては確認されていない。Green ら (1993) は、スウェーデンにおける 123 人の若年心筋梗塞経験者と 86 人の対照群について、 β フィブリンノゲン遺伝子の 5' 隣接領域中 455 番での G→A 置換による多型を調べた。その結果、以下のことが見出されている：

- ・血漿フィブリンノゲンレベルの平均値は患者の方が対照群よりも有意に高い、
- ・対照群において、関連は喫煙者に限られおり、A₋₄₅₅ 対立遺伝子を少なくとも 1 つ持つ喫煙者は G₋₄₅₅ 対立遺伝子のホモ接合体喫煙者より血漿フィブリンノゲンレベルの平均値が有意に高い、
- ・患者群では、血漿フィブリンノゲンレベルの平均値は、G/A₋₄₅₅ と A/A₋₄₅₅ の方が G/G₋₄₅₅ の人々よりも高い。

7.5.2. 第Ⅶ因子

(183) Northwick Park 調査 (Meade ら, 1986) でも, 第Ⅶ因子を心臓血管疾患の1つの潜在的リスク因子として調べている。その理由は, この因子が凝固の最初の段階で決定的な役割を果たすからである。第Ⅶ因子活性のベースライン値の増加は, 追跡期間中の虚血性心疾患の発生率の有意な増加と関連があり, (発生率の) 予測値は最初の5年間で最大であった。フィブリノゲンと同様, 第Ⅶ因子レベルの上昇と冠動脈性心疾患との間の因果関係は確立されていない。

7.5.3. プラスミノゲンアクチベーター抑制因子

(184) プラスミノゲンアクチベーター抑制因子 (PAI-1) はフィブリン溶解系の1つの主要な調節因子である。心筋梗塞, 冠動脈硬化症, 及び脈管血栓症における PAI-1 の潜在的な役割を調べたいろいろな研究は互いに矛盾があり, 確たる結論を導くことはできない (Fay と Ginsberg, 1994)。

7.5.4. 高ホモシステイン血症

(185) 高ホモシステイン血症⁹が心筋梗塞, 脳卒中, 及び末梢血管疾患の独立したリスク因子であることを示唆する証拠が今日次第に増えている (McCully, 1996 ; Duell と Malinow, 1997)。(ホモシステインの血漿濃度が $15\sim 16\mu\text{mol}/\ell$ より高い) 中等度の高ホモシステイン血症が, これら血管合併症の患者の 20~40% に確認されている。ヨーロッパ共同対策プロジェクトの研究者達 (Graham ら, 1997) も, 血漿全ホモシステインレベルの上昇は喫煙のリスクや高脂血症のリスクと同様に, 血管疾患の独立したリスクになると結論している。ホモシステインがアテローム形成に寄与するかもしれない機構には, 血小板活性化の促進と凝固性の亢進, 平滑筋細胞増殖の亢進, 細胞障害, 内皮の機能障害の誘発並びに LDL 酸化の刺激がある (Duell と Malinow, 1997)。

⁹ ホモシステインは血漿中には幾つかの形で存在するメチオニン代謝の過程で生じる1つの中間体化合物である;ここでホモシステインと呼んでいる全血漿ホモシステインの濃度は, チオールアミノ酸ホモシステインと酸化ジスルフィドのホモシステイニル残基, ホモシステイン及びホモシステインシステイン濃度の合計を指す (Malinow, 1995)。

7.5.5. パラオキシナーゼ遺伝子多型, 冠動脈性心疾患及び酸化損傷仮説

(186) 酸化 LDL はアテローム性動脈硬化症の初発に重要な役割を果たしていると信じられている。いくつかの研究から, まず一連の事象に反応して脂肪酸の条斑形成が起こり, 次いで酸化 LDL を背負った単球 (LDL 自身でなく) が動脈の内膜に移動することが示唆されてい

る (Navab ら, 1996)。HDL は LDL の酸化を生体内 (Klimov ら, 1993) 及び生体外 (Mackness ら, 1993) で防ぐことが示されている。HDL の成分であるパラオキシナーゼと LDL 酸化との関連が証明され、アテローム性動脈硬化におけるこの酵素の役割に大きな関心が集まった。そして、心筋梗塞 (McElveen ら, 1986), 糖尿病, 及び家族性高コレステロール血症 (Mackness ら, 1991) の患者においてパラオキシナーゼ (PON) 活性が低いことを示すデータがある。PON 1 及び PON 2 遺伝子多型が冠動脈疾患のリスク増加と関連しているかもしれないという事例が現在蓄積されているところである (Heinecke と Lusic, 1998 ; Sanghera ら, 1998)。Heinecke と Lusic (1998) は、PON 座位多型を冠動脈性心疾患に寄与するかなりの証拠がある他の遺伝子座も簡単なリストに加えるべきだと示唆している。

7.6. 要 約

(187) 冠動脈性心疾患は日常的な多因子性疾患で、ほとんどの工業国において主たる死亡原因の 1 つである。冠動脈性心疾患死亡率は過去 20 年間に米国や他の幾つかの国で有意に減少している。この疾患は冠動脈の動脈硬化性閉塞に起因する。その基になる病理学的損傷は、脂質によって浸潤された線維性斑点である。

(188) 家族調査とふたご調査は、冠動脈性心疾患に遺伝因子が重要な役割を果たしていることを示している。早発性冠動脈性心疾患 (60 歳未満に発症) の家族歴のあること自体が強いリスク因子である。多くの遺伝因子と環境因子が組み合わさって働き、冠動脈性心疾患の個人間リスクの変動性を決定する。疫学調査、臨床的相関、遺伝性高脂血症などから得られた証拠は、脂質が冠動脈性心疾患の成立病理のかぎの役割を握っていることを示している。既知の脂質関連リスク因子には：高レベルの低密度リポタンパク (LDL) コレステロール、低レベルの高密度リポタンパク (HDL) コレステロール、高 apoB レベル (低密度リポタンパク粒子の主なタンパク分画)、及び高 Lp(a) リポタンパクレベル、が含まれる。脂質と関連のないリスク因子には：高レベルのホモシステイン、パラオキシナーゼ活性低下、そして多分血漿フィブリノゲンレベルの上昇がある。これに加え、高血圧、糖尿病、及び肥満 (これらはそれ自身が遺伝で決定される) が重要なリスク因子である。

(189) 血漿コレステロールの変動のうち約 60% が遺伝性である。少数の主要遺伝子が同定されていて、その対立遺伝子は大きな効果を持つ (例えば、LDLR, 家族性 apoB-100 欠損) 一方で、ほとんどの家族における個人間のコレステロールレベルの変動は、多くの遺伝子の多型的 (機能的) 対立遺伝子の変動のみならず環境要因の影響を受けている。したがって、ほとんどの家族で冠動脈性心疾患は単一遺伝子の対立遺伝子変異によって分離しない。この変異の一部は apoE 座位にあるコレステロールレベルをそれぞれ高める対立遺伝子 (e4) と低

める対立遺伝子 (e2) の2つで占められる。*apoB* 遺伝子 (*XbaI*) の多型も同様な効果があるが、恐らく脂質を介したものではない。

(190) HDL コレステロールレベルは遺伝的に影響を受けており、*apoA1* と肝リパーゼ (*LIPC*) 遺伝子機能と関係がある。*apo A 1* 遺伝子の突然変異はまれで、HDL コレステロールレベルにおける *LIPC* 遺伝子若しくはそれとリンクした対立遺伝子の役割を示唆するデータがある。*apoA 1-C 3* 座位の多型はしばしば高グリセリド血症と関連している。*Lp(a)* をコードする *apo(a)* 遺伝子は高度な多型を示し、それぞれの対立遺伝子は *Kringle 4* として知られたユニークなコーディング配列の直列反復配列の特定の数を決める。遺伝子の大きさは *Lp(a)* タンパク質の大きさと相関がある。*Lp(a)* タンパク質の大きさが小さいほど、*Lp(a)* レベルが高い。

(191) 高ホモシステイン血症は心筋梗塞、脳卒中、それに末梢血管症のリスク因子であるが、この関連の正確な性質と相関の強さ、関与する生化学的機構、それに環境因子の役割は完全には明らかにされていない。最近、パラオキシナーゼをコードする遺伝子の多型を冠動脈性心疾患の遺伝的リスク因子のリストに加える必要があるかもしれないと示唆されている。高血漿フィブリノゲンレベル (HDL コレステロールレベルも下げる喫煙によって悪化する) が冠動脈性心疾患のもう1つのリスク因子であるかもしれないという示唆もある。

8. 集団における多因子形質の維持についての機械論的モデル

(192) 第3章で論じた多因子しきい値モデル (MT モデル) は、観察された多因子性疾患の遺伝様式の説明と、これらの疾患の集団出現頻度から血縁者のリスクの予測を可能にする記述モデルである。しかし MT モデルは、集団内にこれらの疾患が維持される機構を考慮していないので、そのままでは放射線に被ばくした集団における多因子性疾患のリスク推定に用いることはできない。

(193) この機構についてのいくつかの有用な洞察が、進化やポリジーン/量的形質の変動性の維持についての理論的研究から得られ、多くの文献がある (例えば, Fisher, 1922; Wright, 1931, 1937; Crow と Kimura, 1964, 1979; Kimura, 1965; Kimura と Crow, 1978; Latter, 1970; Buhner, 1971 a, b, 1972, 1973, 1980, 1989; Land, 1976, 1977, 1980; Land と Arnold 1983; Kingman, 1978; Felsenstein, 1977; Fleming, 1979; Karlin, 1979; Gillespie, 1984; Turelli, 1984, 1985, 1986; Bürger, 1988; Barton と Turelli, 1989; Narain, 1990; Narain と Chakraborty, 1987; Chakraborty, 1990; Chakraborty と Nei, 1982; Sankaranarayanan ら, 1994 の総説)。

(194) この章の目的は、これらのモデルを手短に考察し、特にメンデル性疾患の原因となる単一の変異遺伝子の集団動力学を説明するために用いられる、突然変異と選択のバランスの存在の考え (平衡理論) が多因子性疾患の放射線リスク推定のモデル開発に使用できるかを調べることである。

8.1. Crow と Kimura のモデル

(195) 量的形質の遺伝的変動性に関する動力学とその維持は、Fisher (1922) 及び Wright (1931, 1937) の初期の仕事以来、集団遺伝学者によって研究されてきた。これらの研究では、量的形質は、個々の座位に2個の対立遺伝子がある多数の遺伝子座によって制御されていると仮定された。Crow と Kimura (1964) は、量的形質の遺伝的変動性の源として繰り返し生じる突然変異を考慮したモデルを提唱した。仮定は次のとおりである：

- ・形質の発現は一連の可能な対立遺伝子によって決められる；
- ・新しい対立遺伝子が突然変異により絶えずつくられ、新しい対立遺伝子の効果は親の対立遺伝子の効果とわずかしか変わらない；
- ・遺伝子は形質への効果に関しては相加的 (すなわち、ドミナンスやエピスタシスがない) で、

形質は安定化選択（中間形質が最適である選択）に従う；
 ・ 適応度の対数は最適値からのずれの2乗で減少する。

これらの仮定の下では、形質は正規分布をすると予測された。

(196) Kimura (1965) は突然変異と安定化選択の1座位、複数対立遺伝子モデルの解析を行った。彼は連続世代（モデル）と偏差2乗適応度関数を用いて、対立遺伝子の効果の平衡状態での分布は最適の効果を平均値とする正規分布にはほぼ従うことを示した。この導出は1遺伝子座の場合に適用されるが、選択が弱ければ、この結果はまた相加的な複数の座位についても近似的に成り立つ。

8.2. Lande と Turelli のモデル

(197) Lande (1976, 1977, 1980) のモデルは複数の相加的座位、不連続世代、及びガウス適応度関数を仮定し、連鎖と連鎖不平衡の効果を考慮に入れたものである。その結果（及び発表されたデータからのパラメータの経験的に求めた推定値）に基づいて、Lande は、強い安定化選択があるときでも、大量の遺伝的変異がポリジーン形質に関与する突然変異で維持され得ることを提言した。連鎖は維持される相加的遺伝分散の大きさにほとんど影響しないことが分かった。

(198) Lande が用いた仮定の一部は Turelli (1984, 1985, 1986) によって批判された。特に、選択が非常に弱い場合又は、遺伝子座当たりの突然変異率が極端に高い、すなわちおおむね 10^{-4} 以上でない限り、平衡時の分散は Lande が推定した値より相当小さく、したがって、‘…個々の遺伝子座での遺伝的効果についてよく用いられるガウス（正規）近似は適用できない…’ ことを彼は見出した。‘…このことは、自然集団で観察される相加的ポリジーン分散の多くが突然変異-安定化のバランスで説明できるとする提言に疑問を投げかける…’ と彼は結論している (Turelli, 1984)。

(199) Turelli (1986) は、遺伝子座当たりの突然変異率がより低い場合に適用される別の近似（非ガウス関数）を提唱し、その予測結果をガウス解析で得られたものと比較した。しかし、Turelli 自身も気付いているように、彼のモデルにも難点がないわけではない：すなわち、彼のモデルはかなりの相加的遺伝分散が突然変異-安定化選択のバランスで維持されるかもしれないという Lande の結論を論破していない一方で、その妥当性が選択の強さと量的形質の突然変異率のデータが追加されて初めて決まるからである。

8.3. 他のモデル

(200) 量的表現型に最適な中間値があるとする突然変異-選択のバランスの問題は, **Burger** と **Hofbauer** (1994) によっても取り上げられ, 集団における突然変異の負荷への選択系のインパクトを調べることが可能である。**Rose** (1982) は, 多面発現的に結ばれた形質に対する相反する2方向への選択もまた変異を維持し得ることを主張した。**Gillespie** (1984) のモデルは, 量的形質の遺伝的変異はなにも突然変異による必要はなく, むしろ表現型に影響する対立遺伝子の多面発現的效果から生じる平衡選択の結果であると主張している。

(201) これらのモデルとは対照的に, **Chakraborty** と **Nei** (1982) は, 量的形質の進化で突然変異の効果と遺伝子頻度の変化を直接測定できる特定の遺伝モデルによる, 量的形質の進化動力学の研究を始めた。この‘離散型対立遺伝子の効果モデル’は, **Narain** と **Chakraborty** (1987) によって無限大集団における最適選択機構により維持されている量的形質の集団動力学を評価するのに用いられた。**Narain** (1990) は表現型の進化についての他のモデルとの関係を調べて, このモデルの予測性についての比較分析を行った。この種のモデルは, 突然変異圧と選択圧のパラメータの関数として進化動力学の評価ができる特徴の他に, 集団が定常状態にあるときでも, ガウス型でない表現型分布があるかもしれない理由と根拠を示してくれる。

(202) **Smouse** と **Chakraborty** (1993) は, 適応度に関係した量的形質の遺伝的変異を維持する根拠になる進化圧としての超優性選択¹⁰の役割について解析した。その解析の結果, 平衡集団では適応度形質の遺伝分散がすべてドミナンス成分(別の研究者, 例えば **Falconer** (1960) が直感として述べている結果)によるものであり, したがって相加的成分のみを検出するように計画された研究は形質の遺伝的制御に関する情報を与えないことが確かめられた。

¹⁰ ヘテロ接合性が有利となる選択のこと

(203) さらに, 実用的なレベルでの(超優性)選択強度は, ドミナンス偏差の程度は一般に小さく, したがって遺伝分散の全表現型分散への寄与分は十分小さくなる。したがって, 形質の遺伝力が低いことは必ずしも量的表現型の遺伝的制御の欠如を示すものではない。**Chakraborty** (1990) が指摘しているように, ヒトにおいて臨床的に意味のある多くの量的表現型とともに, 非特定のなポリジーン寄与に加えて, 重要な主要遺伝子効果が知られ(及び/又は発見されつつある); 主要遺伝子が関与する場合には, 非正規性の形質分布は例外ではなく, むしろ一般的な定則であり得る。

(204) **Bulmer** (1989) は各遺伝子座に2個の(明瞭な対立遺伝子の効果を有する)対立遺伝子が分離しているとする有限個遺伝子座を持つモデルを提案した。表現型は, すべての座位における対立遺伝子の相加的效果に加え環境効果から成ると仮定し, また選択は(中間型の)

最適表現型に関し2乗で適応度を減らすと仮定した。このモデルは突然変異-選択のバランスとの関係という点で興味を引く。なぜなら、対立遺伝子の相加的効果と連鎖平衡という仮定の下で、寄与する遺伝子座の対立遺伝子頻度の変化とその平衡値に対し反復法が与えられているからである。換言すれば、彼のモデルでは形質の遺伝分散を（表現型値の範囲で）あらかじめ定めた定義による疾患の有病率に置き換えることができる。これによって次に、集団中で突然変異率及び/又は選択の強さが変化したとき、疾患発生率の短期的及び長期的な変化の予測ができる。

(205) 上に述べたモデルの大部分は、突然変異の存在下での表現型変動（性）におけるある種の安定化選択の効果に関わるものである。しかし、多因子性疾患の有病率及び、病気に関する突然変異率変化のインパクト測定との関連では、他の選択体系を援用しなければならないかもしれない。多因子しきい値遺伝様式では、異常表現型を罹病性分布の極値として表すので、方向性選択¹¹の方がより適切なのかもしれない。

¹¹ 定方向性選択はある特定形質の極端な発現に対する選択のこと。これに対して、安定化選択は中間型最適値に対する選択である。

(206) 切断選択¹²は選択の最も有効な形式であることが知られている。なぜなら、この選択形式では選択形質へのある遺伝子の効果に対する遺伝子頻度の変化を最大とするからである。KimuraとCrow(1978)、CrowとKimura(1979)は表現型形質への対立遺伝子効果の平均効果で切断選択の有効性を定量化した。彼らはまた、同じ理論が、わずかな変更によって、遺伝子型値の相対値で測った切断選択でも有効性に成り立つことを示した(KimuraとCrow, 1978)。ショウジョウバエの生存力低下をもたらす突然変異体のデータを用いて、CrowとKimura(1979)は切断選択が高い突然変異率にもかかわらず、突然変異による荷重を実際に減少するかもしれないことを示した。さらに重要なことは、彼らの分析が、カットオフ(切断)点はきちんとした、すなわち、遺伝的荷重を小さくする性質が維持されるには、切断点より上か下かで有か無かの選択である必要のないことを示している点である。

¹² 切断選択は方向性選択の1つの形で、ここではしきい値と同じ意味の切断点と呼ばれるあるカットオフ点以上の選択をいう。

8.4. 結 論

(207) もともと、これらのモデルで研究された突然変異-選択のバランスの動力学はたいへん複雑で、容易に人の状況に適用することはできない。いくつもの要因がその難しさに関わっている。第1に、大部分のモデルはあまりにも多くのパラメータで決められており、これらのモデルはいずれもモデルによる予測という点で独自の感度を持っている。第2に、これらのモデルでは選択は、個人の到達年齢を考慮しない数学的関数を用いて指定されている；これ

に対して、これまでの章で論じられた多くの複雑な疾患では、適応度は年齢に依存している。第3に、これらのモデルでは世代は離散的なものとして取り扱われているが、ヒト集団は3世代以上の重畳する世代により構成されている。その上、多くの集団遺伝学モデルにおけるように、集団の（有効）サイズ、選択の強さ、などのようなパラメータが世代にわたって一定であると仮定している。

(208) これらのモデルの主要目的は、集団における形質変異の遺伝成分を予測することと、定常状態における平均適応度を調べることにある。しかしながら、多因子性疾患のリスク推定の関連では、適応度にそれほど関心があるのではなく、むしろ疾患発生率への誘発突然変異率のインパクトにある。突然変異の効果はこれらのモデルの基礎的なパラメータ（例えば、ある特定のしきい値を超えた個人が罹患者となる）として得ることはできるが、そのようなモデルは当面の目的のために修正なしでは使えない。突然変異と選択を組み込み、突然変異率の変化に対する多因子性疾患の応答性を評価し得るしきい値モデルが定式化された。次の章でこれについて論じる。

8.5. 要 約

(209) この章では、数学的モデルを用いて集団内のポリジーン変異の進化と維持を簡潔に述べた。細部に相違が有ろうが、すべて平衡理論によっている。すなわち、突然変異と選択の相反する作用がポリジーン形質の変異の維持と進化の原動力である。モデルを多因子性疾患のリスク推定に適用するのは容易ではない。しかし、多因子性疾患の遺伝の基礎モデルに突然変異と選択の考えを取り入れること、つまり多因子しきい値モデルから、突然変異率の変化に対するこれらの疾患の応答性の問題、したがって多因子性疾患の放射線リスクの問題に取り組む方法が導かれる。

9. 多因子性疾患の研究から得られる一般的結論とリスク推定との関連

(210) この報告書で検討した多因子性疾患は、発生の誤りの結果として起こり、出産時にみられる日常的な先天異常（第2章）と、よく調査研究されている3つの慢性疾患、すなわち、糖尿病、本態性高血圧、それに冠動脈性心疾患（第5～7章）である；後者は主として成人期で発病する。先天異常は生産児のおよそ6%、3種の慢性疾患は合計して集団の約16%にみられる。

(211) これらすべての疾患は病因論上異質である。疾患のほんの一部がメンデル性遺伝様式に従うが、大部分はそうでなく、遺伝要因と環境要因との共同作用に起因するものとみられている。この病因には因果関係の階層的体系における複数レベルでの多くの因子の相互作用が含まれているため、遺伝子型と表現型の関係は複雑である。集団全般において、多因子性疾患に対する感受性は、基にある遺伝的変異、その結果としての生化学的、生理学的過程の変化、及び環境要因との相互作用の反映である。

(212) これらの疾患の調査研究から得られた1つの主要な結論は、生物学的リスク因子の変動に、小さな効果から中等度の効果を示す有限個の遺伝子座の対立遺伝子変異（多型）が、大きな効果を示す単一遺伝子の突然変異よりはるかに大きく寄与している、ということである。

(213) 糖尿病の一亜型、すなわち全糖尿病症例の約5～10%を占めるインスリン依存性糖尿病は、膵臓のインスリン産生 β 細胞の破壊から生じる自己免疫疾患である。10個を十分上回る遺伝子がインスリン依存性糖尿病への感受性を与える突然変異として同定されている。もともとずっと日常的なインスリン非依存性糖尿病では、推定された主要遺伝子座1つがメキシコ系アメリカ人集団において同定されている；常染色体優性遺伝子やミトコンドリア突然変異によるいくつかのまれな型が知られており、いくつかの重要な多型に関する研究が現在も行われている。

(214) 血圧の病的上昇（及び心臓血管系と腎臓の疾患の主要なリスク因子）である本態性高血圧では、主要遺伝子は同定されていないが、3種の遺伝子座における多型の役割を解明する多くの研究が行われている。冠動脈性心疾患では、血漿コレステロールレベルが成立病理に非常に重要な役割を果たしており、コレステロールレベルの変動の約60%が遺伝因子によるという結論を支持する多くの証拠がある。コレステロールレベルへの大きな効果を生じる少数の主要遺伝子突然変異が同定されているが、コレステロール値変動のより多くの割合は小さな効果から中等度の効果を示す幾つかの遺伝子座の対立遺伝子によるものと考えられる。

(215) 遺伝子型と表現型の関係の複雑性を考慮すると、これらの疾患いずれにおいても、放射線被ばくのないシナリオにおいてさえ、リスク予測は気の遠くなる努力が必要で、放射線のあるシナリオの場合は言うまでもない。それでもこれらの疾患について得られたデータ、多因子しきい値モデルの基となる考え（第3章）、それに集団中の多因子形質の維持についての他の考え（第8章）をまとめて考察すると、集団における多因子性疾患出現頻度への放射線誘発突然変異のインパクトのおおよその展望を得るために必要なモデルの開発に役立つ枠組みが得られる。この目的のため課題グループが開発したモデルを第11章で議論することにする。

10. 遺伝性疾患の突然変異成分の考えと突然変異率の増加に対するメンデル性疾患の応答性推定へのその適用

10.1. 背景

(216) 倍加線量法による放射線リスクの推定において、誘発され得る遺伝性疾患のリスクは、(ベースライン発生率を超える) その遺伝性疾患の予測症例の数で表すのが慣例である。これにはまず倍加線量¹⁴と呼ぶ量を推定し、その逆数が単位線量当たりの相対突然変異リスクである。(疾患頻度が突然変異率に近似的に比例する) 常染色体優性疾患の場合、リスクは2つの量、すなわちこのような疾患のベースライン発生率 (P ; ヒトの疫学的データから推定される) と (マウスのデータから推定される) 相対突然変異リスクの積として推定することができる。

$$\text{単位線量当たりのリスク} = P \times (1/DD) \quad (5')$$

¹⁴ 倍加線量 (DD) は1世代に自然に起こる突然変異率と同じ割合の突然変異を起こすのに必要な放射線の量である。それは、ある遺伝子群における平均自然突然変異率を、同じ遺伝子群における平均誘発突然変異率で割ることによって推定される。この量 $1/DD$ は単位線量当たりの相対突然変異リスクである。DD が大きいと相対突然変異リスクは低く、DD が小さいと相対突然変異リスクは高くなることに注意されたい。放射線誘発生殖細胞突然変異についてのヒトのデータがないので、リスク推定で現在使われている DD (低 LET, 緩照射, 低線量の条件で 1 Gy) はマウスのデータに拠っている (例えば, UNSCEAR 1993)。

(217) この式の基礎は平衡理論と呼ばれる集団遺伝学の理論である。そこでは、集団内の疾患発生率の安定性は2つの相反する作用力、すなわち毎世代に生じる自然突然変異率とそれを除く自然選択との間のバランスの結果であることと仮定している。換言すれば、式(5')の P は平衡状態での発生率を表し、これは突然変異率に直接比例する。突然変異率が例えば毎世代の放射線被ばくの結果高くなると、その集団は (多くの世代後に) 突然変異と選択の新しい平衡に到達すると仮定する。

(218) 常染色体優性疾患では、突然変異率が $x\%$ 増えれば新しい平衡状態での疾患発生率はそれを反映して $x\%$ 増えるであろう。大切なことは、 P に $1/DD$ を乗じることによって、新しい平衡状態での疾患頻度の合計の増分が予測され推定できることである。被ばく後第1世代、第2世代 (又はその後のいずれの世代) に対する推定値も、新しい平衡状態の推定値

から‘逆算’して求められる。次節で述べるが、そのような計算には本章の主題である突然変異成分の考えを用いる。

(219) 集団が1世代だけ被ばくしたのであれば、被ばく後の第1世代の突然変異頻度が一時的に増え、その後の何世代かで漸次減少し、‘元’の平衡状態に戻るであろうことは、直観的にも明らかである。突然変異率の増加に対するX連鎖劣性疾患の応答は、上に述べた常染色体優性疾患の応答とほぼ同じであるが、常染色体劣性疾患は少々複雑である。それは劣性突然変異が直接には劣性疾患と結びつかないからである。多因子性疾患では、突然変異と疾患とに単純な関係がないから、状況はもっと複雑である。

(220) 突然変異率増加に対するこれらの疾患の応答性の評価を可能とするため、アメリカ国立科学アカデミーの1972 BEIR 報告 (NAS, 1972) は‘突然変異成分’ (MC) と呼ばれる考えを導入した。この報告書では、遺伝性疾患の突然変異成分は‘突然変異率に直接比例する発生率の一部分’と定義されている。多因子性疾患全体としては、突然変異成分は低くて5%、高くて50% になり得るかもしれないと示唆された。

(221) その後、1980 BEIR 報告 (NAS, 1980), Crow と Denniston (1981, 1985) 及び Denniston (1983) はこの考え、及びそれと遺伝力との関係を入念に検討して、その関係をどのようにしてリスク推定の問題に利用できるかを示した。これらの定式化は、多因子性疾患の放射線リスクの当面の推定値を提供する上で有用であった (ICRP 1991 ; NAS 1990)。

(222) リスク式 (式 (5')) に突然変異成分を取り入れて、改訂された式が得られる：

$$\text{単位線量当たりのリスク} = P \times (1/DD) \times MC \quad (6)$$

上に述べたように、突然変異成分の考えは本来は多因子性疾患を取り扱うために開発されたのであるが、メンデル性疾患にも同じく適用できる。後述するが、この節で与えた突然変異成分の明確な表現により、最近まで行われていた新しい平衡状態の値を最初に推定することをせずに、問題となる任意の世代の (毎世代あるいは1世代の被ばく後における) 疾患頻度への突然変異率増加のインパクトを直接評価することができる。

10.2. 突然変異成分の考え

(223) リスク推定の目標は、(突然変異率増加の原因となる) 少量の放射線の影響を、集団へのインパクト (疾患発生率、負荷あるいは影響を測るその他の尺度) として測ることである。この報告書では、疾患発生率をインパクトの尺度として用いる。 P を突然変異率が増える以前の疾患発生率、 ΔP を突然変異率 m の変化分 Δm による疾患発生率の変化分とする。数学的な恒等式

$$\frac{\Delta P}{P} = \frac{\Delta m}{m} \cdot \frac{\Delta P/P}{\Delta m/m} \quad (7)$$

が形式的な突然変異成分の定義である。この式で、 $\Delta P/P$ は疾患発生率の相対的变化分で、 $\Delta m/m$ は突然変異率の相対的变化分であるから、突然変異成分の形式的な定義は次のようになる：

$$MC = \frac{\Delta P/P}{\Delta m/m} \quad (8)$$

ことばで表すと、突然変異成分は突然変異率の単位相対的变化当たりの疾患発生率の相対的变化である。前述したように、ヒトデータは乏しいので、 $\Delta m/m$ の推定値は慣例としてマウスデータから求め、ヒトでの状況に適用し得ると仮定する。

(224) ここで以下の事を強調しておくべきである。

- ・ 突然変異成分という考えは突然変異率の変化があるときにだけ適用できる；
- ・ 突然変異成分は疾患の遺伝成分と同じではない；むしろ突然変異成分は突然変異率の増加に対する疾患の遺伝成分の応答性を定量化するものである；
- ・ 疾患原因の一部だけが遺伝によるものであるとき、遺伝成分だけが突然変異率の増加に応答するから、そのような疾患の突然変異成分は完全に遺伝による疾患のそれより小さくなる；
そして
- ・ 疾患の原因がすべて環境に原因があるときは、突然変異成分の考えは適用されない。

(225) 式 (7) は、リスク推定に倍加線量法を用いた基本のリスク式 (式 6) と同じであることを注意されたい。したがって、 m が $m(1+k)$ に増えたならば疾患発生率は P から $P(1+k \cdot MC)$ に増える。

10.3. 常染色体優性疾患の突然変異成分

(226) 突然変異成分 (の値) の推定手順とそのリスク推定での使用は常染色体優性疾患に関連づけた説明がわかり易く、Chakraborty ら (1998) に詳細に考察されている。定式化の要点を以下に述べる。

10.3.1. 被ばく前の集団

(227) ハーディー・ワインベルグ平衡¹⁵にある大きなランダム交配集団で、2対立遺伝子のある1遺伝子座を考え、3遺伝子型 (AA , Aa , aa) の適応度をそれぞれ $1-s$, $1-s$, 1 で表すことができると仮定する。選択以前に数えられる接合体頻度はこの3遺伝子型でそれぞれ p^2 , $2pq$, q^2 である。ここで p は優性対立遺伝子 (A) の頻度、また $q=1-p$ は正常対

立遺伝子 (a) の頻度である。安定な遺伝子プールでは、対立遺伝子 a が A に突然変異する割合を世代当たり m として、逆突然変異を無視すると、新しく疾患の原因となる対立突然変異遺伝子として世代当たり mqs 量が供給される。安定な遺伝子プールでは、これは選択で除かれる対立遺伝子の大きさ $pqs + p^2s$ と釣り合うであろう。平衡状態ではこの2つの量は等しいから、 A の対立遺伝子の平衡頻度 (\hat{p}) は次の式を満足する、

$$m\hat{q} = \hat{p}s \quad (9)$$

又は

$$\hat{p} = \frac{m}{m+s} \approx \frac{m}{s} \quad (10)$$

これは、一般に突然変異率 (m) は選択係数 (s) より小さいからである。平衡状態での優性疾患の出現頻度はしたがって

$$\hat{p}^2 + 2\hat{p}\hat{q} \approx 2\hat{p} \quad (11)$$

で予測される。

15 ハーディー・ワインベルグ平衡は、交配がランダム、選択や移動あるいは突然変異がない、無限大の有性支配をする集団においては、遺伝子頻度と遺伝子型頻度のどちらもが多世代にわたって一定であるとする考えを指す。

10.3.2. 1回の放射線被ばく（‘バースト’）の突然変異成分

(228) 安定集団で突然変異率が [m から $m(1+k)$ へ] 1回増えると、次の世代での突然変異対立遺伝子の頻度は

$$p_1 = (1-s)\hat{p} + m(1+k)(1-\hat{p}) \approx \hat{p} + mk = \hat{p}(1+ks) \quad (12)$$

ここで

$$m \approx \hat{p}s \quad (13)$$

(式 (10) を参照) である。これは必然的に第1世代での突然変異対立遺伝子の頻度の増分が^s

$$e = p_1 - \hat{p} = ks\hat{p} \quad (14)$$

であることを表す。その後の世代で被ばくがない（突然変異率は元の値 m に戻る）なら、第2世代での突然変異対立遺伝子の頻度は

$$p_2 \approx p_1 + m + sp_1 = m + (1-s)p_1 = \hat{p} [1 + ks(1-s)] \quad (15)$$

ここで p_1 については式 (12) を, m については式 (13) を代入した。

(229) 同様にして, 1 回突然変異率が増えた後の t 世代後 ($t=1, 2, 3, \dots$) の突然変異対立遺伝子の頻度は

$$p_t \approx \hat{p} + km(1-s)^{t-1} = \hat{p} [1 + ks(1-s)^{t-1}] \quad (16)$$

(突然変異率の 1 回の倍加) $k=1$ のとき, この式は

$$p_t = \hat{p} [1 + s(1-s)^{t-1}] \quad (17)$$

となる ($t=1, 2, 3, \dots$)。

(230) t 番目の世代での疾患出現頻度 P_t は近似的に $2p_t$ であるから, 突然変異成分の形式的な定義 (式 (8) を参照) から

$$MC_b(t) = s(1-s)^{t-1} \quad (18)$$

となる。突然変異成分は突然変異率が増えた後の第 1 世代で最大値 s となるが, それから世代当たり $1-s$ の割合で減少する。例えば $s=0.8$ ならば, 1 回の突然変異率の倍加により第 1 世代での突然変異遺伝子の頻度は 1.8 倍に増えるが, 5 世代以内でこの増分は集団から無くなる。疾患の頻度は, それと平行して, 第 1 世代で一時的に増えた後に, 世代当たり 20% の率で元の平衡値に戻っていく。

10.3.3. 毎世代放射線被ばく条件下での突然変異成分 (突然変異の恒常的増加)

(231) 前の状況とは対照的に, 集団がある一定の線量を毎世代被ばくし続けると, 突然変異率は m から $m(1+k)$ に増加し, その後のすべての世代ではこのレベルで一定になる。突然変異対立遺伝子の頻度 p_t はこの変化後の第 t 世代では

$$p_t = \hat{p} [1 + k \{1 - (1-s)^t\}] \quad (19)$$

となり, これから, 突然変異率が恒常的に変化した後の第 t 世代後の突然変異成分は次のように推定できる,

$$MC_b(t) = [1 - (1-s)^t] \quad (20)$$

式 (18) と (20) は突然変異率の増加についてのこの 2 つのシナリオの効果が示す興味ある性質を示している。突然変異率の 1 回あるいは恒常的な増加は, いずれも増加後の第 1 世

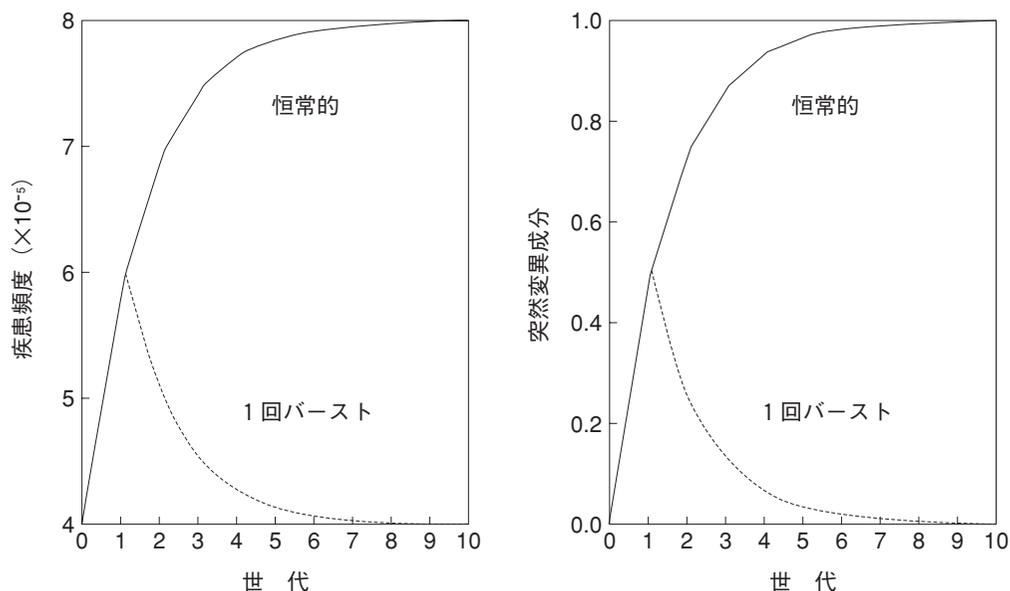


図 10.1 仮想的な常染色体優性疾患に対する，突然変異率 m の 1 回 (破線) あるいは恒常的 (実線) 増加 ($1 \times 10^{-5} \rightarrow 2 \times 10^{-5}$) 後の世代 (X軸) における，疾患頻度 (P ，左の図の Y 軸) と突然変異成分 (MC ，右の図の Y 軸) の変化。突然変異率が倍加する前の疾患の最初の出現頻度 P は 4×10^{-5} ，また選択係数 s は 0.5 と仮定する。

代での突然変異成分への影響は同じである。すなわち，増加後の第 1 世代での突然変異成分は $MC_0(1) = MC_p(1) = s$ である。しかし，その後の世代では，第 1 のシナリオでは突然変異成分は世代当たり $(1-s)$ の率で減少するが，第 2 のシナリオでは (世代当たり $(1-s)$ の率で) 次第に増加し平衡時の $MC_p(t) = 1$ に近づく (このとき疾患頻度は被ばく前の $1+k$ 倍となる。訳者注)。

(232) 突然変異率の 1 回あるいは恒常的倍加後の変化の様子を図 10.1 に描き，表 10.1 に示した。図 10.1 の左側は，突然変異率 (m) が 1×10^{-5} から 2×10^{-5} へと，1 世代内 (バースト，点線で示した) あるいは恒常的 (実線) に増えた時の仮想的な優性疾患の集団内出現頻度の (世代で表した) 時間変化を示したものである；突然変異率が 2 倍になる前の最初の疾患の頻度 (P) は 4.0×10^{-5} ，選択係数は $s=0.5$ と仮定した。右側は同じ条件での突然変異成分の変化を示した。

10.3.4. 結 論

(233) 突然変異率の増加を起こすのが 1 世代の放射線被ばくの場合，常染色体優性疾患

表 10.1 ある仮想的な常染色体優性疾患に対する、突然変異遺伝子頻度 (p)、疾患出現頻度 (P)、突然変異成分 (MC) への突然変異率の 1 回あるいは恒常的倍加の影響。計算に用いた値は次のとおりである：突然変異率 $m=1\times 10^{-5}$ ；選択係数 $s=0.5$ ；最初の遺伝子頻度 $p=m/s=2\times 10^{-5}$ 、及び最初の疾患頻度 $P\approx 2p=4\times 10^{-5}$

世代	恒常的倍加			1 回倍加		
	p	P	MC	p	P	MC
最初の状態	0.000020	0.000040	0.0000	0.000020	0.000040	0.0000
1	0.000030	0.000060	0.5000	0.000030	0.000060	0.5000
2	0.000035	0.000070	0.7500	0.000025	0.000060	0.2500
3	0.000038	0.000075	0.8750	0.000023	0.000045	0.1250
4	0.000039	0.000078	0.9375	0.000021	0.000043	0.0625
5	0.000039	0.000079	0.9688	0.000021	0.000041	0.0313
新しい平衡状態	0.000040	0.000080	1.0000	0.000020	0.000040	0.0000

突然変異率が m から $m(1+k)$ へと増加したときの一般式

世代 t で	恒常的増加	1 回増加
遺伝子頻度, p_t	$P_0\{1+k[1-(1-s)^t]\}$	$P_0[1+ks(1-s)^{t-1}]$
疾患出現頻度, P_t	$2p_t$	$2p_t$
突然変異成分, MC	$1-(1-s)^{t-1}$	$s(1-s)^{t-1}$

の突然変異成分は第 1 世代で一時的な増加を示す；この世代において、その大きさは選択係数に等しい。その後の世代では、突然変異成分は次第に減少し、平衡時でゼロとなる。疾患頻度の変化も同様なパターンである。第 1 世代で一時的に増え、その後の世代では次第に減少して元の平衡状態の値に近づく。

(234) 集団が毎世代放射線に被ばくし続け、突然変異率が恒常的に上昇すると、突然変異成分は次第に増加して平衡時に 1 となる；しかし、第 1 世代ではその値は 1 回の放射線被ばくのとときと同じである。これに平行して、疾患の頻度は新しい平衡状態に到達するまで増え続ける。新しい平衡で予測される増加分とそれに到達するまでの時間（世代で表す）は突然変異率の増加の大きさと選択係数の大きさとに依存する。図 10.1 と表 10.1 で用いた選択係数 0.5 では、突然変異率の恒常的倍加 (1×10^{-5} から 2×10^{-5}) は 4 世代ないし 5 世代目にすでに疾患頻度の倍加 (4×10^{-5} から 8×10^{-5}) をもたますが、そのときまでに突然変異成分はほとんど 1 に近づいている。

10.4. 常染色体優性疾患の突然変異成分への孤発症例の影響

(235) これまでは、突然変異成分の評価において疾患はすべて遺伝が原因である（すな

わち、すべての症例は生殖細胞突然変異による)と仮定してきた。疾患原因の一部だけが遺伝による(すなわち、ここで孤発症例と呼ぶ、生殖細胞突然変異によらない症例が存在する)場合、(被ばく後)問題となるどの世代においても突然変異成分は上で評価された値より小さくなる。

(236) 疾患の頻度 P が平衡状態で $P=A+Bm$ の形をとるものと仮定する。ここで A , B は定数, m は自然突然変異率である。この式で、第2項 (Bm) だけが突然変異率の増加に伴う疾患頻度の増加原因であり、第1項 (A) は突然変異の影響を受けない。突然変異の放射線量依存性は線形、すなわち $m = \alpha + \beta D$ であると仮定する。この m の形を P の式に代入すると

$$P=A+B\alpha + \beta BD \quad (21)$$

その結果、 $\Delta P/P = \beta BD / (A+B\alpha)$, また $\Delta m/m = \beta D / \alpha$ となる。したがって、

$$MC=B\alpha / (A+B\alpha) \quad (22)$$

(237) これから、 B/A の値に依存して、孤発症例の存在する疾患の突然変異成分は1より小さくなる(すなわち孤発症例の割合が多くなると、 B/A 比と突然変異成分は小さくなる)。この定式化は、形質の出現頻度が突然変異率の一次関数であるという仮定に決定的に依存する。これが近似であることは認められている。しかしこの近似は、単一遺伝子疾患で、特に突然変異率が増えた後の最初の世代では、妥当であるとみられる (Crow と Denniston, 1981)。したがって孤発症例が疾患頻度に寄与している場合、(表 10.1 の) 数値例で示した突然変異成分の推定値は、過大評価である。

(238) 過大評価の程度を小児期の眼のがんの1つである、網膜芽腫 (RB) のデータで説明しよう。RB の子どもの多くの割合 (40%) が $RB 1$ 遺伝子の対立遺伝子の一方に生殖細胞突然変異を持ち、これらの 85% は両眼に多病巣性の腫瘍を生じる (両側性腫瘍)。RB の子どもの残りの 60% は単一病巣性の腫瘍で、わずか 15% の確率で $RB 1$ の生殖細胞突然変異を持つに過ぎない; 残りは両方の $RB 1$ 対立遺伝子に影響を及ぼす体細胞突然変異によるものである (Vogel, 1979; Vogel と Motulsky, 1996)。したがって、RB の全症例のうち、約 43% のみが $RB 1$ 遺伝子の生殖細胞突然変異率の増加に多分応答するのであろう。換言すれば、RB の平衡状態での突然変異成分は 0.43 を超えない。

10.5. X連鎖劣性疾患と常染色体劣性疾患の突然変異成分

(239) X連鎖劣性疾患と常染色体劣性疾患の突然変異成分の推定は常染色体優性疾患よ

り複雑であり、Chakraborty ら (1998) により詳しく論じられている。主な結論は次のとおりである：

- ・突然変異率が1回増える場合、X連鎖疾患での被ばく後第1世代での突然変異成分は選択係数に等しい（したがって常染色体優性疾患と同じである）が、X染色体の1/3だけが男性にあるという事実を考慮して調整する。常染色体劣性疾患では第1世代の突然変異成分は常染色体優性疾患のそれに比べてかなり小さい。その後の世代では突然変異成分は次第に減少し、ゼロに近づく。
- ・突然変異率が恒常的に増える条件下では、X連鎖劣性疾患と常染色体完全劣性疾患¹⁶の突然変異成分は漸次増えて平衡状態で1に到達する。常染色体不完全劣性疾患¹⁷の突然変異成分は平衡状態で1より大きくなり得る。平衡状態に近づく速度はX連鎖疾患と常染色体劣性疾患では異なり、選択と放射線被ばく後の時間（世代で表す）で決まる。
- ・突然変異成分と疾患の発生率への突然変異率の恒常的増加の影響を比べると、これらの影響は常染色体優性で最も明らかで、次いでX連鎖劣性疾患、常染色体劣性疾患の順になる。放射線誘発の劣性遺伝疾患のリスクが、特に最初の世代で非常に小さいという一般的な結論は、Chakraborty ら (1998) の方法と異なる方法を用いて Searle と Edwards (1986) が得た結論と同じである。

¹⁶ 疾患はホモ接合体でのみ臨床的に発症する。ヘテロ接合体は正常ホモ接合体と同じ適応度を持つ。

¹⁷ 疾患はホモ接合体でのみ臨床的に発症するが、ヘテロ接合体の適応度は下がる。

10.6. 要 約

(240) この章では、1972年に放射線遺伝学の文献に初めて導入された突然変異成分の考えについて、メンデル性疾患との関連で議論し解説した。突然変異成分は、突然変異率が増えたときのある疾患の遺伝成分の応答性を数量化したもので、突然変異率の単位相対的变化当たりの疾患発生率の相対的増加と定義される。したがって、それは疾患の遺伝成分と同じではなく、またこの考えは突然変異率に変化があるときに限って適用できる。

(241) 常染色体優性疾患の突然変異成分を推定する明確な代数式が2つのシナリオについて導かれている：突然変異率が1回増える結果を与える1回の集団の被ばくと、突然変異率が恒常的に上昇する毎世代の集団の被ばくである。どちらのシナリオでも被ばく後の第1世代の突然変異成分は同じで、選択係数に等しいことが示された。

(242) 集団が1世代だけ被ばくした場合、第1世代での一時的な増加後、突然変異成分はその後の世代で次第に減少してゼロになる。同じシナリオで疾患の発生率は一時的に増え、その後の世代で元の平衡状態の値へ次第に減少する。集団の被ばくが毎世代続くと、突然変異

成分は次第に増えて平衡状態での値1に到達する。換言すれば、放射線被ばくが毎世代で突然変異率の倍加をもたらすなら、予測される新しい平衡状態での疾患の頻度も元の平衡状態の2倍になる。

(243) X連鎖劣性疾患では、放射線（被ばく）の2つのシナリオとも、突然変異成分と疾患発生率の変化のパターンは常染色体優性疾患のそれと基本的には同じである。常染色体劣性疾患では、突然変異率の1回あるいは恒常的な増加の条件下では、最初の数世代の突然変異成分は非常に小さく、疾患の発生率へのインパクトは取るに足りない。しかし、連続被ばくの条件下で、多数の世代後に到達する新しい平衡状態での突然変異成分は、突然変異対立遺伝子がヘテロ接合体で選択的不利となるかどうかによって依存して、1あるいはそれより大きくなることさえある。

11. 多因子性疾患の突然変異成分を推定するための有限遺伝子座位しきい値モデル

(244) これまでのリスク推定では、主としてメンデル性疾患に注意の大部分が向けられてきた。これは一部、集団遺伝学のモデル（第10章）が長い間利用され、それをこれらの疾患の発生率への（放射線被ばくによる）突然変異率増加の影響を予測するのに使えたからである。しかし、多因子性疾患については、これまでそのようなモデルは定式化されていなかった。前のいくつかの章で述べたように、多因子性疾患の遺伝的基礎はまだ完全に明らかにされていない。しかし

- ・それらの病因に遺伝因子が関与していることは疑いの余地はない；
- ・それらの遺伝様式は多因子しきい値モデル（MTモデル）と整合性がある；そして
- ・多因子形質（第8章）の維持についての機械論的モデルは、突然変異-選択のバランスという考えが多因子性疾患にも十分適用できるという見解を支持する。

(245) 多因子性疾患のリスク推定のアプローチを始めるに当たって、これらの考えをいかに上手に用いるかを課題グループで討議した結果、今後‘有限遺伝子座位しきい値モデル’（FLTモデル）と呼ぶモデルを選択することにした。FLTモデルはしきい値の考えを用い（MTモデルと同様であるが、座位数を有限とし適切に再定義し）、更に突然変異と選択の2つの追加のパラメータを取り入れた。それは、易罹病性の広義の遺伝力（ h_i^2 ）（第3章参照）と‘突然変異成分’（MC；決められた一定の条件下での突然変異率の変化に対する多因子性疾患の応答性）との関係を調べることを可能にし、多因子性疾患の放射線リスクの有意義な評価に一步近づける。

(246) 標準的なMTモデルの代わりにFLTモデルを選ぶにこととしたのは、主に次の考察の結果である。第1に、ほとんどのよく研究されている多因子性疾患（冠動脈性心疾患、本態性高血圧及び糖尿病）では、遺伝子座位数を基本的に無限大と仮定した標準MTモデルを現在支持することができない；これらの疾患の生物測定学的、分子的研究によると、基になる座位数は恐らく少なく、それぞれ中等度の効果を持つという見解を信じざるを得ない。さらに、座位数を有限と仮定すると、FLTモデルではその分析において突然変異と選択の効果を直接取り込むことができる。一方MTモデルでは突然変異と選択の合同のインパクトのいかなる評価もはるかにずっと困難である。

(247) 第2に、多くの多因子性疾患についての遺伝的基礎の正確な知識がないので、有限座位モデルは有用な出発点を提供する。なぜなら、このモデルを用いると、突然変異率と選

相関係数を反映するパラメータの意味を、単一遺伝子欠損のパラメータとして量的に評価できるからである；さらに、遺伝子座位数が多い場合でさえ、臨床的表現型に大きく寄与するのは(第7章で述べたある種の多型の) 小さいか中等度の効果を持つ少数の座位の突然変異対立遺伝子であるのが普通である。

(248) 最後に、しきい値の考えは臨床医学では暗黙裡に容認されている。例えば、(冠動脈性心疾患のリスク因子の) コレステロール濃度が5.2 から 6.5 mM/ℓ¹⁸ の範囲にある人に食餌療法が勧められており、より厳しい食餌の勧告と一部薬剤療法が6.5 から 7.8 mM/ℓの範囲で、また7.8 mM/ℓ以上のレベル(それと LDL コレステロールレベルが4.9 mM/ℓ以上)の人々には積極的な個人別治療が行われる。本態性高血圧に対する状況も同様である。

¹⁸ 2.6 mM/ℓ=100 mg/100 ml

11.1. 有限遺伝子座位しきい値モデル

11.1.1. 仮定と明細

(249) 有限遺伝子座位しきい値モデル (FLT モデル) の仮定と明細、及びそれを多因子性疾患の突然変異成分 MC の評価にどう用いるかは、Denniston ら (1998) により論じられている。一般的に言えば、有限遺伝子座位しきい値モデル (FLT モデル) は、易罹病性への遺伝的寄与が離散的で、環境因子の寄与は連続的であると仮定している。常染色体上の有限の座位数 (n) の対立遺伝子がそれぞれの座位に2個 (又は正常と突然変異の2群) ある場合を考えてみよう。易罹病性への遺伝的寄与の離散性はこれら n 座位の突然変異遺伝子の総数 (遺伝子型にある突然変異対立遺伝子の数の確率変数 g として定義された) で決められる。環境因子の連続的効果は、平均 0, 分散 V_e のガウス分布を持つ確率変数 e で表される。

(250) したがって全体の易罹病性は次の2つの成分から成る：(i) 一個人の n 座位遺伝子型にある突然変異遺伝子の数の関数 $[f(g)]$ と、(ii) 正規分布をする環境効果 e 。このモデルのしきい値の特徴は、易罹病性がしきいレベル T を超える個人はこの疾患に罹患し、その適応度は $1-s$ であり、しきい値を超えない個人は正常で、適応度は1であると仮定して記述されている¹⁹。これらや他のパラメータすべての説明を表 11.1 に示した。

¹⁹ 集団遺伝学で使用する用語「適応度」あるいは「ダーウィン適応度」は、ある遺伝子型の人が生存し、その人が遺伝子を次の世代に伝える相対的能力をいう。

11.1.2. FLT モデルの遺伝的負荷、孤発症例、及び突然変異成分

(251) 以上のように定式化された FLT モデルでは、多因子性疾患の有害効果は患者に対する選択で測定される (健常者の適応度を1としたとき、その相対的な適応度を $1-s$ とする)。

表 11.1 有限遺伝子座位しきい値モデルのパラメータ記号とその説明

記号	説明
n	= 座位数
g	= 1 遺伝子型にある突然変異遺伝子の数
e	= 平均 0, 分散 V_e の正規分布に従う確率変数
x	= $f(g) + e$, 易罹病性
$f(g)$	= $g + [g(g-1)/2]syn$, ここで syn はエピスタシスとドミナンスの強さの尺度; $syn = 0$ ならば易罹病性のレベルにおいて相加的モデルである。
T	= しきい値, $x \geq T$ ならばその人は罹患者である。
Φ	= ‘形質’の指示変数, 個人が健常者ならば 0, 患者ならば 1 の値をとる。
s	= 選択係数, 適合度は健常者を 1 とし, 罹患者は $1-s$ である。
m_j	= 座位 j における突然変異率
k	= 突然変異率の増加を表すパラメータ。例えば m から $m(1+k)$ となる。
y_j	= 二進法表記が j に等しい一倍体遺伝子型の配偶子頻度 例えば, 5 座位モデルで, 正常対立遺伝子を大文字のアルファベットで, また突然変異対立遺伝子を小文字で表すとすると, 配偶子 $ABcdE$ の二進法表記は 00110 で, これは十進法では 5 であるから, 配偶子頻度は y_5 となる。
q_j	= j 個の突然変異対立遺伝子のある配偶子の頻度 例えば, 2 座位モデルについては, 配偶子 AB では $q_0 = y_0$; 配偶子 Ab, aB では $q_1 = y_1 + y_2$; 配偶子 ab では $q_2 = y_3$ である。3 座位モデルについては, 配偶子 ABC では $q_0 = y_0$; 配偶子 Abc, AbC, aBC では $q_1 = y_1 + y_2 + y_4$; 配偶子 Abc, aBc, abC では $q_2 = y_3 + y_5 + y_6$; 配偶子 abc では $q_3 = y_7$ である。
P_g	= $\sum_{j=0}^g q_j q_{g-j} = g$ 個の突然変異対立遺伝子のある (二倍体) 遺伝子型の頻度; $j < 0, j > n$ では $q_j = 0$ であることに注意
Q_g	= g 個の突然変異対立遺伝子のある遺伝子型がしきい値 T を超える易罹病性をもつ確率
P	= $\sum_{g=0}^{2n} P_g Q_g =$ しきい値 T を超える人の集団頻度
a	= 集団中の孤発症例の出現頻度
P_T	= $a + (1-a)P =$ 孤発症例を含めた集団中の罹患者の合計頻度
W_g	= $1 - sQ_g = g$ 個の突然変異対立遺伝子がある遺伝子型の適応度; $g = 1, 2, \dots, 2n$
$E(x)$	= $\sum_{g=0}^{2n} P_g f(g) =$ 集団の平均易罹病性
V_G	= $\sum_{g=0}^{2n} P_g Q_g^2 - P^2 =$ 形質の遺伝分散
$V(x)$	= $V_G + V_e =$ 集団中の易罹病性の分散
$E(\Phi)$	= p , 形質の集団頻度
$v(\Phi)$	= $P(1-P) =$ 形質の分散
h_x^2	= 易罹病性の広義の遺伝力
h_Φ^2	= 形質の広義の遺伝力

したがって、当面かかわりのある2つの考えが生じる。第1は、一部の人の適応度は他の人と比べて低くなるため、集団の平均適応度は考え得る最大値より小さくなる。そのような適応度の減少に対する遺伝的変異の潜在的負荷を評価するため、Muller (1950) は遺伝的負荷の考えを提案した。これは、集団に遺伝的変異があるため、考えられる最大値からの集団適応度の減少分と定義される。一部の人（例えば非罹患の人）の最大適応度を1とすると、遺伝的負荷 (L) は $L=1-\bar{W}$ で表される。ここに \bar{W} は（突然変異と選択の相反する効果あるいは非遺伝的因子により維持される遺伝的因果関係によって）患者を作り出すいくつかの原因を考慮してその集団に対して計算できる。

(252) 遺伝的負荷の理論は主に単一遺伝子（メンデル性）疾患との関係で議論されているが、FLT モデルでは、患者の遺伝的構成から遺伝的負荷を評価する。一部の個人は遺伝子型にかかわらず病気になるかもしれないので、異なる原因の寄与を突然変異成分 MC と遺伝的負荷 L とに分けて割り当てることができる。さらに、形質にかかわる n 座位のいずれかに突然変異がなくても、環境の寄与 e の値が大きいのでそれらの人々の易罹病性がしきい値を超えることもある。

(253) 第2の考えは、常染色体優性疾患の突然変異成分に関し第10章で既に述べた孤発症例の考えである。多因子性疾患での孤発症例の考えは、例えば素因となる（感受性）遺伝子型を持たない個人でも冠動脈性心疾患あるいは本態性高血圧を発し得ることを意味する。すなわち、疾患の中のある割合は遺伝素因とは別個に環境あるいはストレスによって誘発されることがある。

(254) 集団中の孤発症例の頻度を a とする。前述のように、個人がしきいレベル (T) を超える易罹病性 (x) を持つ頻度を P とすると、孤発症例を含めた罹患者の全頻度 P_T は、 $P_T = a + (1-a)P$ になる。したがって、FLT モデルでは、適応度の減少（すなわち負荷）は次の3つの原因いずれによっても起こる可能性がある：

L_S = 集団に孤発症例があることによる負荷（孤発症例の患者は、彼らの遺伝子型にかかわらずその形質を持つが、易罹病性がしきい値を超えた人と同程度に適応度は減少すると仮定している）；

L_T = 形質を支配する n 座位のいずれにも突然変異遺伝子がないが（例えば、環境因子による影響のため）、易罹病性がしきい値を超える人が存在することによる負荷；

L_U = 1つ以上の n 座位において突然変異遺伝子があることによる負荷。

(255) 表 11.2 は上記の3つの原因の複合効果による負荷を示したもので、それぞれ L_{ST} , L_{TU} , L_{STU} で表している（例えば、 L_{ST} は孤発症例と突然変異遺伝子がないのに易罹病性が T を超えた個人による負荷、など）。突然変異成分は、既に定義したように、突然変異にかかわるだけであるから、 L_U , L_{TU} , L_{STU} のみに適用される。この関連で用いられる適応度の最大値(=1)

表 11.2 いろいろな原因による突然変異成分及びそれらに対応する適応度と遺伝的負荷

適応度を下げる原因	最大適応度	平均適応度	負荷		
孤発症例	1	$1-as$	$L_s=as$		
孤発症例としきい値	$1-as$	$1-[as+(1-a)sQ_0]$	$L_T=$ $\frac{(1-a)sQ_0}{1-as}$	$L_{ST}=as+$ $(1-as)sQ_0$	
孤発症例, しきい値と突然変異	$1-[as+(1-a)sQ_0]$	$1-[as+(1-a)sP]$	$L_U=$ $\frac{(1-a)s(P-Q_0)}{1-as-(1-a)sQ_0}$	$L_{TU}=$ $\frac{(1-a)sP}{1-as}$	$L_{STU}=as+$ $(1-a)sP$
それぞれに相当する突然変異成分	—	—	$MC_U=$ $\frac{P-P}{P-Q_0} \cdot \frac{1}{k}$	$MC_{TU}=$ $\frac{P'-P}{P} \cdot \frac{1}{k}$	$MC_{STU}=$ $\left(1-\frac{a}{P_T}\right) \cdot \frac{P'-P}{P} \cdot \frac{1}{k}$

は突然変異率ゼロを意味する。換言すれば、表 11.2 で示した負荷の計算は、形質の基となるすべての遺伝子座位で突然変異のない人について行っている。(突然変異のない表現型の) 相対値として適応度を測ることによって、突然変異のない人が集団中で必ずしも最大の絶対適応度を有することを意味するものではない。

(256) FLT モデルに関して重要となる 3 つの突然変異成分 (MC_U , MC_{TU} 及び MC_{STU}) を表 11.2 の最後の列にまとめた。ここで、量 ($P'-P$) は、全突然変異率が m から $m(1+k)$ に増えたことによるしきい値を超える人の頻度変化である。 k は突然変異率の相対的増加分である。

(257) これらの計算から、突然変異成分の 3 つの異なる原因による相互の関係を次のように確定することができる。まず、 Q_0 は個人が n 座位のいずれにも突然変異対立遺伝子を持たないにもかかわらず、易罹病性 $>T$ である確率を表すことを想起されたい (表 11.1)。したがって突然変異遺伝子による突然変異成分 MC_U は

$$MC_U = \frac{P'-P}{P-Q_0} \cdot \frac{1}{k} \quad (23)$$

となる。

突然変異遺伝子の効果と、突然変異遺伝子を持たないが易罹病性がしきい値を超える人が存在する複合効果による突然変異成分 MC_{TU} は、次式で与えられる、

$$MC_{TU} \left(1 - \frac{Q_0}{P}\right) \cdot MC_U \quad (24)$$

これは疾患発生率に帰せられる MC_P に等しい。最後に、負荷 L_{STU} に寄与するあらゆる原因

の複合効果による突然変異成分は

$$MC_{STU} = \left(1 - \frac{a}{P_T}\right) \cdot MC_{TU} \quad (25)$$

であるから、負荷全体の突然変異成分 (MC_{STU}) は次のように表すこともできる。

$$MC_{STU} = [1 - (a/P_T)] \cdot [1 - (Q_0/P)] \cdot MC_U \quad (26)$$

(258) このように式 (26) は直観的にもあきらかな結果を定量化している。すなわち、孤発症例 (a) と、遺伝子型に突然変異遺伝子がないのにしきい値を超える個人 (Q_0) との存在は、どちらも突然変異成分を減少させる。遺伝力が大きく、したがって Q_0 が小さいときは、 $MC_{TU} \approx MC_U$ となる。さらに、もし孤発症例がなければ、 $MC_{STU} = MC_{TU} \approx MC_U$ となる。

(259) 以上の定式化から、いろいろな原因による突然変異成分を計算するには、はっきりとした公式が誘導できない量 P_T , P , P' 及び Q_0 を、選択係数 (s)、突然変異率 (m)、しきい値 (T) 及び座位数 (n) の関数として FLT モデルで評価する必要がある。そこでコンピュータシミュレーションを実行した。その詳細は Denniston ら (1998) にある。

(260) 次に、シミュレーションに用いるパラメータ値の選択基準は、FLT モデルの下で突然変異—選択のバランスにより維持され得る遺伝的負荷の程度によって決められる。前に述べた遺伝的負荷のいろいろな成分を用いて、King (1966) の式を発生率 (P)、突然変異率 (u /座位/世代) 及び選択係数 (s) の任意の組み合わせに対して、次節で述べるように、しきい値形質の基礎となる遺伝子座位数の予測に使うことができる。

11.1.3. FLT モデルでの突然変異による負荷と King の公式、及び遺伝子座位数の予測

(261) まず、単一の常染色体座位に 2 対立遺伝子があり、遺伝子型、頻度、適応度が次のように表される場合を考えてみよう：

遺伝子型	AA	Aa	aa
頻度	p^2	$2pq$	q^2
適応度	w	$w(1-hs)$	$w(1-s)$

そうすると、平均適応度は $\bar{W} = w[1 - 2hspq - sq^2]$ となり、したがって、負荷は $L = 2hspq + sq^2$ である (h はドミナンスの尺度であることを注意されたい。例えば、 $h=1$ ならば A 対立遺伝子は完全優性である)。

(262) A 対立遺伝子が世代当たり u の割合で a に突然変異すると仮定する。そうすると、次の世代で突然変異対立遺伝子の頻度 (q') は次のようになる。

$$q' = \frac{w[q - hspq - sq^2 + u(1-q)]}{\bar{W}} \quad (27)$$

(263) 遺伝子型当たりの a 対立遺伝子の数を $X=2q$ あるいは $X'=2q'$ と定義する。これから、量 $2hspq + 2sq^2$ は $n_{Aa}L_{Aa} + n_{aa}L_{aa}$ と表せる。これはその遺伝子型にある突然変異対立遺伝子の数で重みづけしたそれぞれの遺伝子型による負荷への寄与分の和である。これは $N \cdot L = (n_{Aa}L_{Aa} + n_{aa}L_{aa}) / (L_{Aa} + L_{aa})$ と書ける。ここで、 N は遺伝的死当たり除かれる突然変異対立遺伝子の平均数(すなわち、選択により除かれる個人が持つ突然変異対立遺伝子の平均数)である。最後に、 $2u(1-q)$ は突然変異で現れる新しい突然変異対立遺伝子の数を表す。したがって次式が得られる、

$$X' = \frac{w[X - N \cdot L + 2u(1-q)]}{\bar{W}} \quad (28)$$

(264) $\bar{W}/w = 1 - L$ だから、突然変異と選択の間の平衡状態 ($X' = X$) では、遺伝的負荷は

$$L = \frac{2u(1-q)}{N - X} \quad (29)$$

となる。

相互に作用する複数の遺伝子座位がある場合、この公式は拡大して

$$L = \frac{2U(1-q)}{N - X} \quad (30)$$

となる。ここで、 $X = 2\sum q_i$ は接合体当たりの突然変異対立遺伝子の平均数； $U = \sum u_i$ はゲノム当たりの突然変異率；そして $q = \sum u_i q_i / \sum u_i$ は (座位特異的な突然変異率で重みをつけた) 突然変異対立遺伝子頻度の加重平均である。この式を最初に導いたのは King (1966) であり、その意味するところは、突然変異による負荷は配偶子突然変異率の2倍を、選択で除かれた個人群と選択前の個人群との間の突然変異対立遺伝子の平均数の差で割った値にはほぼ等しい。より正確には、突然変異による負荷は $L = L_x / (1 + L_x)$ で与えられる (Kondrashov と Crow, 1988 参照)。

(265) FLT モデルでは、突然変異と定方向選択のバランスを仮定すると、負荷は sP に等しい。ここで、 s はしきい値を超えた人に対する選択を測るもので、 P は罹患者の頻度である。FLT モデルでの負荷の近似は、形質の遺伝力が極端に低くなければ成り立つ。さらに、遺伝的負荷は疾患の原因が遺伝でないものがある (FLT モデルの定式化では暗黙に容認) と小さくなるから、次の不等式が得られる、

$$sP \leq \frac{2U(1-q)}{N - X} \quad (31)$$

あるいは

$$P \leq \frac{1}{s} \cdot \frac{2U(1-q)}{N-X} \leq \frac{2U}{s} \quad (32)$$

(266) この研究に関連して、上の不等式は、突然変異率 (u) と選択係数 (s) のどんな組み合わせについても疾患発生率 (P) を説明するのに必要な遺伝子座位数の最小値を決めることができるという点で重要である。換言すれば、この不等式は、FLT モデルが生物学的に妥当な多因子性疾患の数学モデルであるためのパラメータ値 (s , u , P , n) の組み合わせの指針を与える。

(267) u を座位当たりの突然変異率、 n を座位数として $2U = 2nu$ であることに注意すると、この不等式 (32) は、表現型に対する選択が強くと、発生率が 10^{-3} のオーダーである日常的多因子性疾患を説明するには、座位数が多いことが必要であることを予測させる。例えば、発生率のオーダーが 10^{-3} の先天異常では、座位当たりの突然変異率をおよそ 10^{-6} 、また選択係数を $s=0.5$ と 0.2 と仮定して、この不等式から予測される座位数はそれぞれ 250 と 100 である。 $s=0.05$ であれば、この数は 25 に過ぎない。そのほか、この不等式を用いたときの数値例が表 11.3 に示されている。

(268) 突然変異率が非常に高い ($>10^{-6}$ /座位から 10^{-5} /座位) か、選択係数が表 11.3 で用いた値よりもっとずっと小さいか、あるいは両者の組み合わせとなる時だけ、相当の発生率を示す多因子性疾患が FLT モデルで説明できることが明らかである。多因子性疾患の原因遺伝子の突然変異率が単純なメンデル性疾患の遺伝子突然変異率に比べて高いとする先験的根拠はない。大部分の多因子性疾患についての選択係数は表 11.3 で用いた値よりずっと小さくなりそうである。

(269) 第 2 章で述べた知見、すなわち少なくともここ何十年間に多くの先天異常に対する選択が緩和されてきており、そして多くの慢性疾患 (第 5 章から第 7 章) の発病年齢が中年あるいは晩年 (すなわち、当人の子どもが生まれた後) であるという事実は、選択係数が恐らくたいへん小さいであろうという見解と矛盾しない。これらに基づき、差し当たり、この報告書で開発した有限遺伝子座位しきい値モデルは、多因子性疾患の発生率への誘発突然変異のインパクトを推定するのに適切な近似を与えると考えられる、と結論できる。

11.2. コンピュータシミュレーション：一般的手順及び遺伝力と突然変異成分との関係についての結果

(270) FLT モデルでは、多因子性疾患に関しては突然変異率の 1 回あるいは恒常的变化に対して突然変異成分への影響を単一の式で表すことができないので、課題グループはこのモ

表 11.3 いろいろの大きさの突然変異率 (u /座位/世代) と罹患者の選択係数 (s) について、特定の発生率 (P) を説明するのに必要な最少座位数

P	$u=10^{-5}$ /座位			$u=10^{-6}$ /座位		
	$s=0.05$	$s=0.20$	$s=0.50$	$s=0.05$	$s=0.20$	$s=0.50$
0.0001	1*	1	2	2	10	25
0.001	2	10	25	25	100	250
0.01	25	500	250	250	1000	2500
0.1	250	5000	2500	2500	10000	25000

* $\frac{sP}{2u} < 1$ では値 1 を用いる。

デルの予測を反復計算で評価するコンピュータプログラムを開発した。使用した数値計算のアルゴリズムと手法の詳細は、Denniston ら (1998) の論文に述べられているので、ここでは触れず、次のことを指摘するにとどめる。最初に、入力パラメータのある特定のセットを用いて、突然変異と選択が平衡状態になるまでプログラムをコンピュータ上で走らせる。平衡状態になったら、突然変異率を 1 回あるいは恒常的に変化させる。新しい突然変異率で (他のパラメータは最初に用いた値のまま) コンピュータを動かし、突然変異率が増加後の各世代での突然変異成分の変化とその遺伝力との関係を調べる。

(271) この節で述べる結果はすべて自由組換え (すなわち、どの座位も連鎖していないと仮定) で、5 座位 (各座位の突然変異率は同じ) とし、考慮した突然変異率の変化は 10^{-6} から 1.15×10^{-6} (15% 増) である。さらに、易罹病性のレベルでエピスタシスもドミナンスもなく、また孤発症例もないと仮定する。各シミュレーションは最初の世代での配子頻度を等しいとして開始した。遺伝力は使用した入力パラメータの複合結果であるから、 s 、 V_e 及び T の様々な値を用いて突然変異成分と遺伝力との関係を調べた。ここでの遺伝力は易罹病性の広義の遺伝力を指していることに注意されたい。

11.2.1. 遺伝子の相互作用がなく、孤発症例がないときの、平衡状態における突然変異成分への突然変異率の恒常的増加の影響

(272) 遺伝子効果が相加的である (いろいろな遺伝子座位の突然変異対立遺伝子間にエピスタシス相互作用がない) とき、FLT モデルの結果は、個人の n 座位遺伝子型の突然変異対立遺伝子数として定義された遺伝子型値 $f(g)$ から数値的に評価することができる。このケースはパラメータ $syn=0$ に相当する (表 11.1 参照)。まずこの結果について述べよう。

(273) 図 11.1 に易罹病性の遺伝力 (h_s^2) と平衡状態での突然変異成分 MC_U (上の図) 及び MC_{TU} (下の図) との関係を示す。これは座位数が 5 のモデルで、突然変異率は恒常的に 15% 増え (10^{-6} から 1.15×10^{-6} /座位/世代へ)、選択係数は $s=0.2$ 、 0.8 とした場合のもので

ある。 MC_U は突然変異による負荷への突然変異率の変化に対するインパクトの尺度、 MC_{TU} は疾患発生率への対応するインパクトである(表 11.2)。 MC_U はそれ自体疾患発生率への突然変異増加のインパクトを示すものではないが、選択による突然変異対立遺伝子数の除去効果を調べるために MC_U の数値結果も含めている；これは、突然変異による負荷は配遇子の突然変異率の2倍なので、選択の効果から生き残る人々の突然変異の数で調整されているからである(式 29)。

(274) 図 11.1 に示す結果は、平衡状態で遺伝力が10%以上なら MC_{TU} は0.8以上、それが>40%ならば MC_{TU} は本質的に1であることを示している。遺伝力が非常に小さいときにのみ(例えば、<5%)、 MC_{TU} は実質的にもっと小さい(例えば、<0.6~0.7)。例えば、遺伝力が約10%ならば、突然変異率が15%恒常的に増加しても、平衡状態での疾患の発生率は12%(=0.8×15%)の増加に過ぎない。しかし、遺伝力が $\geq 40\%$ ならば、疾患発生率の増加は突然変異率の相対的増加に等しくなる(すなわち、 $MC_{TU}=1$)。

(275) 突然変異率の増加は個人に新しい突然変異を生じ、また、 $s>0$ であるから、それらのすべてが疾患頻度を増加させるわけではない。したがって、新しい平衡状態では、選択の効果から生き残った人の突然変異遺伝子の平均数は増加するであろう；この増加分の大きさは MC_U から予測することができる。図 11.1 (上の図) に示した MC_U 値は本質的に1である。ただし、 $h_x^2 < 10\%$ の場合それは0.8へと下がる。換言すれば、遺伝力が非常に小さい(例えば<10%)ときを除き、ほとんどすべての誘発突然変異は選択の効果から生き残り(すなわち、 $MC_U=1$)、突然変異率の15%増加は平衡状態で疾患頻度の15%増加を生じるという結論になる。

(276) これまでに述べた推定値は5座位モデル($n=5$)についてであったが、これらの定性的な結論は n の値が変わっても変わらない。例えば、 $n=3$ 、 $n=4$ あるいは6でも(データは示さないが)、 h_x^2 と2つの突然変異成分との関係は図 11.1 の2つの図に示したものと本質的に同じである。

11.2.2. 遺伝子相互作用がなく、孤発症例がないときの、最初の数世代における突然変異成分への突然変異率の恒常的増加の影響

(277) 図 11.2 は、突然変異率が同じく恒常的に(1.15倍で)増加した後の、最初の何世代か(1, 5, 10世代)での MC_U 値(上の列の図)と MC_{TU} 値(下の列の図)を示している。明らかに、早い世代ではどちらの突然変異成分とも常に非常に小さい(図 11.2 のY軸の目盛と比べて、図 11.1 のそれに注意のこと)が、遺伝力(h_x^2)が極端に小さい(例えば、<5%)ときは例外である。

(278) 前にも触れたように、 h_x^2 は用いたアルゴリズムの直接の入力ではない。事実、(平

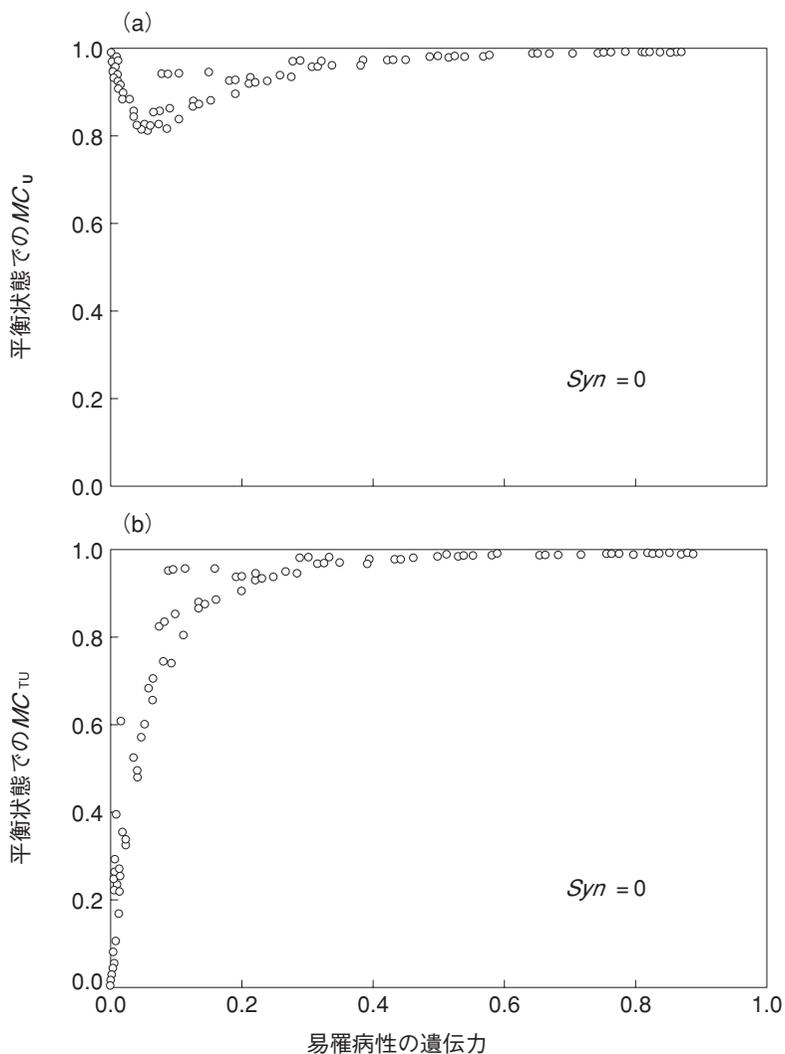


図 11.1 遺伝子相互作用がない（すなわち $syn = 0$ ）5 座位モデルで、突然変異率が 10^{-6} /座位/世代から恒常的に 1.15×10^{-6} /座位/世代に増加する条件下での、平衡状態における突然変異成分（Y軸）と易罹病性の遺伝力（X軸）との関係。（上の図の） MC_U は突然変異遺伝子による突然変異成分，（下の図の） MC_{TU} は有限遺伝子座位しきい値モデルによる突然変異遺伝子の突然変異成分である。 MC_U は、易罹病性の遺伝力が $< 10\%$ である場合を除き、ほとんど 1 に等しいことと、 MC_{TU} も易罹病性の遺伝力が $> 30\%$ の値に対して 1 に等しいことに注目されたい。

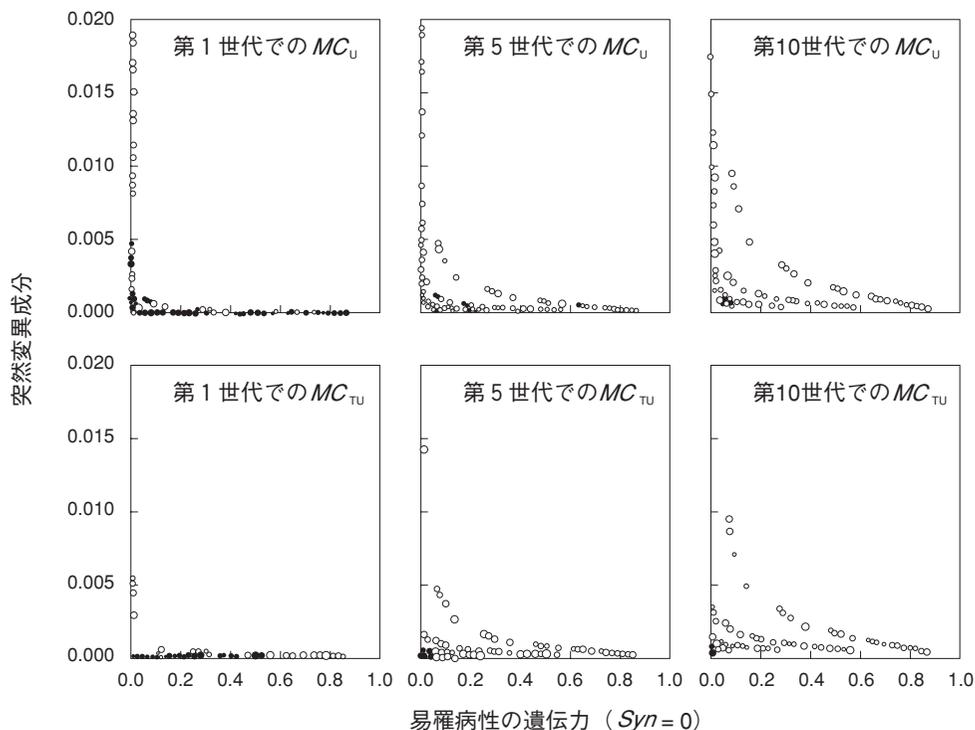


図11.2 遺伝子間相互作用がない（すなわち $syn=0$ ）5座位モデルで、突然変異率が 10^{-6} /座位/世代から恒常的に 1.15×10^{-6} /座位/世代に増加する条件下での、第1、5及び10世代における突然変異成分（Y軸）と易罹病性の遺伝力（X軸）との関係。上の3つの図は MC_U 値、下の3つの図は MC_{TU} 値を表す。Y軸のスケールに注目すると、 MC_U と MC_{TU} の値は両方とも、初期の世代では易罹病性の遺伝力の値の広い範囲にわたって非常に小さいことが見られる。

衡状態も含めて）任意の世代での h_x^2 値はパラメータ n 、 m 、 s 、 $\sqrt{V_e}$ 及び T の値の組み合わせから決まるので、その結果図11.2のそれぞれの図に示す h_x^2 値のばらつきはこれらのパラメータ値を変化させることによって得られる。

(279) これらのパラメータへの h_x^2 の依存度とそれに伴う MC_{TU} への影響については後で考察する。しかし、 h_x^2 を小さくする1つのやり方は、しきい値 T を分布のずっと左側にずらすことである。これは、疾患を生じるのに多数の有害遺伝子を要しないので、そのようになる。 T が小さいと、遺伝力も小さくなるが、他のパラメータにも依存して、誘発突然変異に対する応答は非常に不安定になる。これは新しい平衡状態への接近がかなり速くなるためである。例えば、 $T=1$ という最も極端な場合（有害遺伝子がまったくない1遺伝子型を除き、その他のすべての遺伝子型は致死である）、平衡状態 $MC_U=1$ には1世代で到達する。したがって、

図 11.2 のすべての図に示した MC_U と MC_{TU} との h_x^2 への依存度の傾向は、実際は、 h_x^2 値が大きくなると 2 つの突然変異成分は小さくなることをそれぞれが示す、いろいろな個々の傾向の複合像である。

11.2.3. 突然変異率の恒常的増加後の、最初の数世代におけるパラメータ値への易罹病性の遺伝力 h_x^2 の依存度

(280) いろいろなパラメータの値がどのように h_x^2 に影響するか、そしてその結果 MC_{TU} にどのような影響があるかについての結果を図 11.3 に示す。個々のパラメータ（他のパラメータは一定にして）への h_x^2 の依存度の傾向を明らかにするため、この計算では突然変異率が $(10^{-6}$ から 2×10^{-6} へ) 倍加したとわざと仮定した。図 11.3 の個々のデータ点は、それぞれ s （選択係数）、 T （しきい値）、及び se ($=\sqrt{V_e}$, 環境標準偏差) のそれぞれの値をつけて表示した。プロットされている結果は、突然変異率を恒常的に倍加した後の、いろいろな世代でのコンピュータプログラムの出力から取っており、違った記号で識別してある。

(281) この計算から、環境分散 V_e が大きくなると、予想のとおり h_x^2 が小さくなることわかる。他のパラメータを一定とした場合、一般に V_e の値が増加すると、 MC_{TU} の値は減少する。しかし、 T が減少すると、 h_x^2 は減少するが、他のパラメータを一定に保つと MC_{TU} は増加する。最後に、 s の減少は h_x^2 を増加させる傾向があり、それに対応して MC_{TU} は減少する結

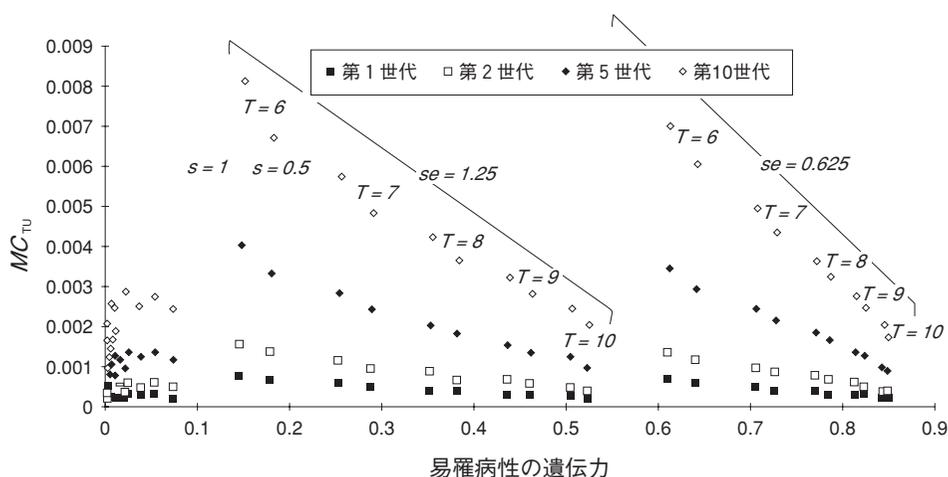


図11.3 遺伝子間相互作用がない（すなわち $syn=0$ ）5座位モデルで、突然変異率が 10^{-6} /座位/世代から恒常的に 1.15×10^{-6} /座位/世代に増加する条件下での、第1, 2, 5, 及び10世代での MC_{TU} (Y軸) と易罹病性の遺伝力との関係。いくつかの s , T , se の値についてプロットした。 se (環境分散の標準偏差) が0.625から1.25に大きくなると、易罹病性の遺伝力が減少することに注意されたい。

果となる。

(282) これらの計算は、遺伝力の推定値が個々のパラメータ値の変化にたいへん敏感であることを示している。しかし、突然変異率の増加の疾患発生率へのインパクトを調査研究する目的でこの h_x^2 の‘微調整’を行っても一般的な結果には影響しない。すなわち、突然変異成分は遺伝力の減少関数であり、遺伝力が非常に小さくなければ、突然変異率の恒常的増加直後の世代での突然変異成分は非常に小さい。

11.2.4. 孤発症例がないときの突然変異成分への遺伝子相互作用（エピスタシス）の影響

(283) エピスタシス遺伝子相互作用 ($syn \neq 0$) があっても、上記の結果は基本的には変わらない。この結論を得るために、 $syn = 1$ と仮定して、遺伝子型値すなわち易罹病性 x の $f(g)$ 成分 (表 11.1 参照) を変えてシミュレーションを行った。これは‘相乗的’な遺伝子作用のある場合を表し、 n 座位遺伝子型の 1 個人の突然変異対立遺伝子の数を g とすると、 $f(g) = [g(g+1)]/2$ となる。前と同じく、孤発症例はなく、突然変異率が 15% 増えた (10^{-6} から 1.15×10^{-6}) と仮定する。図 11.4 に示す (MC_U は上の図、 MC_{TU} は下の図) ように、平衡状態での突然変異成分の値はこの場合も 1 に近い。

(284) 同様に、突然変異率が恒常的に増加したときの最初の数世代において、2 つの突然変異成分の値も、 h_x^2 の中等度の値に対してさえ、2% 以下である (図 11.5)。この結果は 3 座位、4 座位、及び 6 座位モデルでも本質的な相違はない (データは示していない)。

(285) 最後に、図 11.6 は突然変異率が恒常的に増加したときの平衡状態での MC_{TU} と第 10 世代での MC_{TU} との比較を示したものである。この図で斜線で網掛けした領域はリスク推定で関心のある領域で、遺伝力の値が 30~80% の範囲を表している。この計算により主要な定性的結果は補強される。すなわち、突然変異率の 15% 増加に対して、平衡状態での MC_{TU} は 1 に近い (つまり、突然変異率の 15% の増加は平衡状態での疾患発生率を 15% 増加させる) が、第 10 世代においてさえ、それに相当する値はまだ非常に小さい。

11.2.5. 突然変異率が 1 回増えるときの影響

(286) 突然変異率が 1 回増えた結果 (すなわち、突然変異率は 1 世代で増加し、その後のすべての世代で元の値に戻ったとする; これは集団が 1 回放射線に被ばくし、その後の世代では被ばくがない状況に相当する) を調べるに当たっても数値アルゴリズムを用いた。予想どおりに、最初の世代の突然変異成分の値は図 11.2 ($syn = 0$) と図 11.4 ($syn = 1$) に示す (恒常的増加の場合) の値と同じである。この後、孤発症例がなくても突然変異成分の値は次第にゼロへ減少して行く。第 1 世代の MC_U と MC_{TU} のどちらも比較的小さな値であり、詳しい計算をしても生物学的になんら新しい意味づけも得られないので、図を示さなかった。

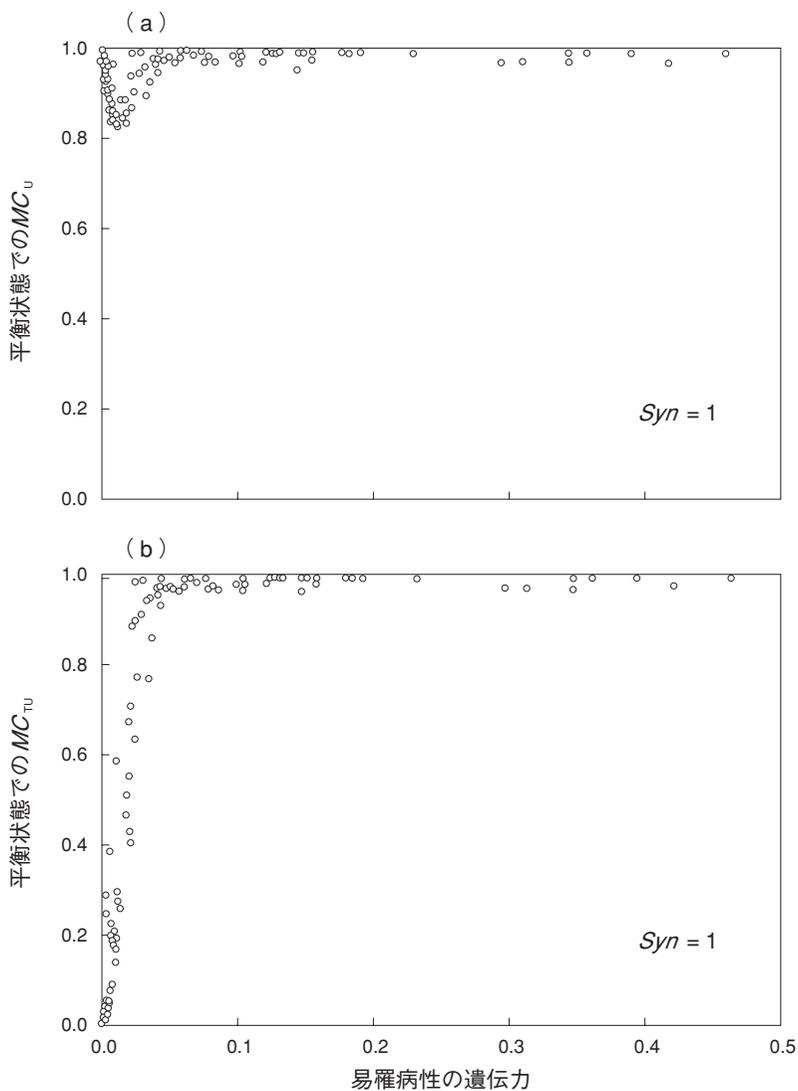


図11.4 遺伝子間相互作用がある ($syn=1$) 5座位モデルで、突然変異率が 10^{-6} /座位/世代から恒常的に 1.15×10^{-6} /座位/世代に増加する条件下での、平衡状態における2つの MC_U と MC_{TU} (Y軸)と易罹病性の遺伝力(X軸)との関係。(上の図の) MC_U は突然変異遺伝子による突然変異成分、また(下の図の) MC_{TU} は有限座位しきい値モデルでの突然変異遺伝子による突然変異成分である。パターンは遺伝子相互作用が仮定されていない場合に図11.1に似ていることに注意されたい。

11.3. モデルの頑健性と潜在的限界及びその他の考察

(287) 前節で述べた数値結果は、遺伝子相互作用を調べるため $syn=0$ と $syn=1$ を用い、基になる5座位それぞれでの突然変異率が任意に15%増加した(図11.3を除く)ときに得られたものである。遺伝力の取り得る範囲を求めるために他のパラメータ (s , T , 及び V_e) の値を変化させたので、 h_x^2 に基づいて突然変異成分の予測が可能であった。さらに、選択モデルは切断選択(すなわち、易罹病性がしきい値 T を超えた個人に対して選択が作用する)に相当し、突然変異率の増加が突然変異-選択の平衡状態にある集団に作用した。突然変異率の増加が起きると、その結果がどう変わるかを次の状況について調べることは有益である、

- ・突然変異-選択の平衡状態に到達していない集団において；
 - ・切断選択に対して均衡選択の場合；
 - ・完全な相乗効果と異なる遺伝子間の相互作用(すなわち、 $syn \neq 0$ は必ずしも $syn=1$ を意味しない)があるとき；
- そして
- ・孤発症例があるとき。

11.3.1. 非平衡状態の集団における突然変異率増加の影響

(288) 課題グループで取り上げたモデルでは、突然変異率の増加が起こる時点で、集団は突然変異-選択の平衡状態にあると仮定した。しかし、過去2, 3世代の間の医学と公衆衛生の進歩による選択の緩和で、現在の集団が突然変異-選択の平衡状態にないことはまず確実である。したがって、集団が選択の緩和の後の新しい平衡状態への‘途上’にある集団で、突然変異率の増加が起こった場合、突然変異成分の予測がどう変わるのかは、放射線リスクにおいて関心のある問題である。

(289) 孤発症例のない単純な常染色体優性形質では、突然変異成分はかなりの過小評価となろう。なぜなら選択の緩和があると、新しい平衡状態への途上にある集団では更に罹患者が発生し、生き残るからである。そして、これは突然変異率の放射線誘発による増加がなくても起こるのであろう。しかし、しきい値形質の突然変異成分は、恐らく重大な過小評価にはならないであろう。これは特に、選択の緩和の前後で罹患者に対する選択(生殖前死亡又は適応度の減少で測った)が小さい慢性疾患に言える。

(290) 易罹病性の遺伝子型値が主に人の複数の遺伝子座位における突然変異対立遺伝子数で決まる場合、選択の緩和の効果は主に最初の数世代に蓄積する。したがって、放射線誘発の突然変異率の増加が選択の緩和が起こると正確に同じ世代に起こるのでなければ、突然変

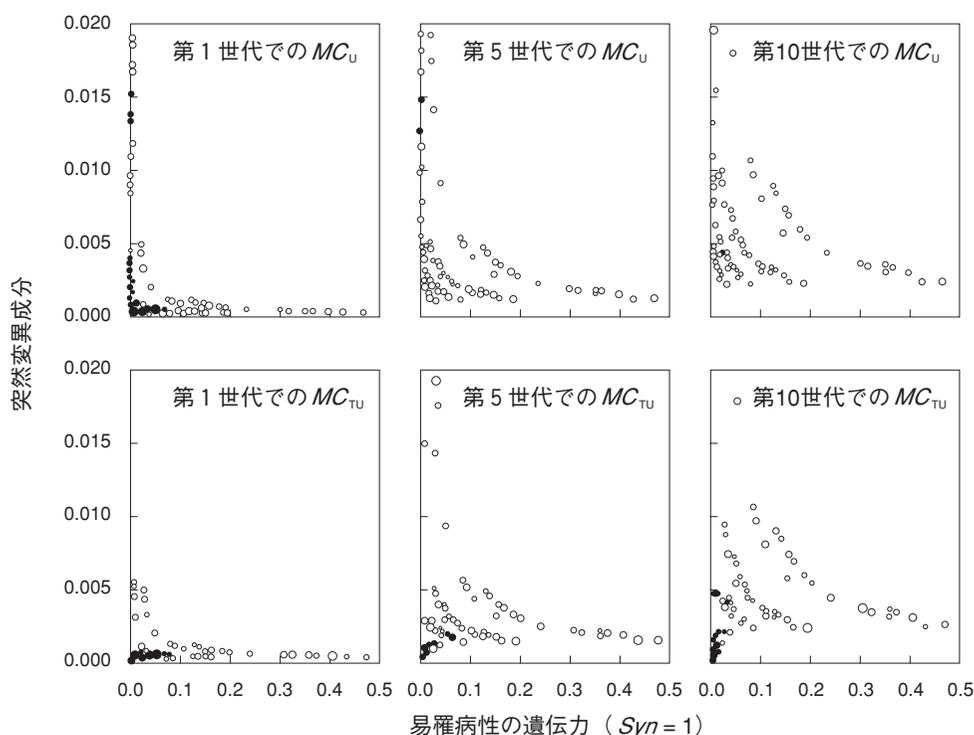


図11.5 遺伝子間相互作用がある（すなわち $syn=1$ ）5座位モデルで、突然変異率が 10^{-6} /座位/世代から恒常的に 1.15×10^{-6} /座位/世代に増加する条件下での、第1、5及び10世代での突然変異成分（Y軸）と易罹病性の遺伝力（X軸）との関係。上の図は MC_U 値、下の図は MC_{TU} 値である。パターンは遺伝子間相互作用を仮定しない図11.2に似ている。

異-選択の平衡の仮定による突然変異成分の過小評価が大きくなるとは予想されない。

11.3.2. 切断選択に対する平衡選択における突然変異率の変化のインパクト

(291) FLT モデルでは、突然変異は（野生型から有害対立遺伝子への）一方向的で、選択はあるしきい値を超えた人に作用すると仮定した。しかし、選択が易罹病性の分布の両端で作用することもあり得る。（ヘテロ接合体がどちらのホモ接合体よりも適している）平衡選択での単純な遺伝形質では、突然変異遺伝子の頻度は（したがって疾患の頻度も）選択係数だけで決まる。（この場合）突然変異率の大きさは選択強度よりオーダーがずっと小さいと予想されるので、突然変異遺伝子頻度への突然変異率の変化による影響は無視できるであろう。

(292) 求心性選択（すなわち中間最適値になる選択）の多因子形質について、Bulmer (1989) は、形質の頻度がやはり易罹病性の変異の遺伝成分で決まることを示した。その上限

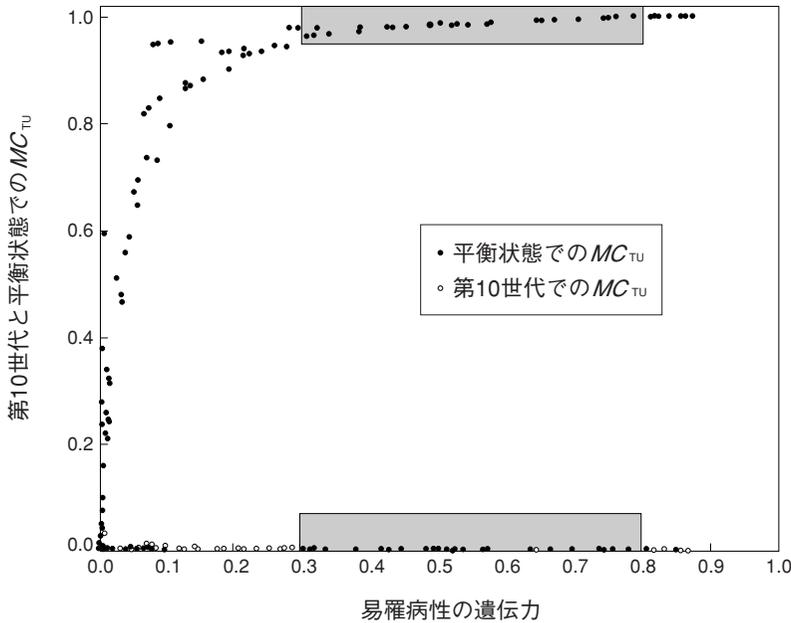


図11.6 遺伝子相互作用がない（すなわち $syn = 0$ ）5 座位モデルで、突然変異率が 10^{-6} /座位/世代から恒常的に 1.15×10^{-6} /座位/世代に増える条件下での、平衡状態（●）と第 10 世代（○）での MC_{TU} と易罹病性の遺伝力（X軸）との比較。（0.3 から 0.8 にわたる）易罹病性の遺伝力の斜線で網掛けした部分はリスク推定で関心のある領域である。この（斜線）範囲内で、突然変異成分は平衡状態では 1 に近いが、第 10 世代においてもまだ（ $\ll 0.2$ と）非常に小さいことに注意されたい。

値は選択強度と突然変異率の積で決まる。結果として $MC=1$ という一般的な結果が平衡状態で成立し、初期の世代における突然変異率上昇によるインパクトはやはり選択強度で決まる。

(293) 選択が分布の‘一方の端’にだけ作用するという仮定は突然変異成分を強調し過ぎることと同じである。さらに、易罹病性の分布の両端が健康を損なう場合も、これら両端での表現型は違うかもしれない。したがって、突然変異率の変化に応答する集団での表現型頻度の計算には、易罹病性分布の片側だけを考慮すればよい。

11.3.3. 遺伝子相互作用が存在するときの突然変異率増加のインパクト

(294) 多因子性疾患の易罹病性レベルにおける遺伝子間相互作用の効果はいろいろで、簡単にそれらをモデル化することはできない。しかし、本章で示した結果の中に、遺伝子間相互作用のいくつかの効果をパラメータ syn を導入して説明した。 $syn=1$ なら、遺伝子型値は g の代わりに $g + [g(g-1)]/2$ で指示される。したがって、ある意味で、図 11.3 と図 11.4 に

示した数値計算は遺伝子間相互作用の効果のほぼ上限を示している。結果の示すところでは、このシナリオでさえも、初期の世代における MC_{TU} 値は広い範囲の遺伝力の値 ($h^2 > 0.10$) に対して取るに足りないほど小さい。

11.3.4. 孤発症例の存在の影響

(295) 前述したように、すべての数値計算で疾患の孤発症例はないと仮定した。孤発症例の影響は、突然変異成分の推定値を単に $[1 - (a/P_T)]$ を乗じた分だけ減少させる (式 (25) 参照)。この報告書では触れないが、血縁者間の相関も孤発症例がある場合には同じように減少する (Denniston ら, 1998 参照)。

11.3.5. その他の考察

(296) FLT モデルの定式化において、座位当たりに分離する対立遺伝子数を 2 と仮定した。これは過度の簡略化であるが、多分非現実的ではない。その理由は、われわれのモデルは 2 つのグループの対立遺伝子、すなわち 1 つは多くの正常なイソ対立遺伝子群からなり、もう 1 つはそれぞれの平均効果がモデル中ではっきりと考察されている突然変異対立遺伝子群と実際には等価であるからである。後者の仮定は、大部分の劣性対立遺伝子が相互に中間型優性を示す事実で正当化されるが、一方 (正常のイソ対立遺伝子に関して) 優性突然変異を 1 つのクラスにプールすることは更にもっと妥当である。

(297) FLT モデルにおいて、疾患の原因遺伝子すべてで突然変異率が指示されたように増えると仮定した。放射線生物学の知識が示すところでは、いくつかの特定の遺伝子について突然変異率が同時に増加するようなことは、低線量放射線被ばくでは起こりそうにない。これは、この報告書で示した突然変異成分の推定値は放射線誘発突然変異に対する多因子性疾患の応答性を恐らく過大に評価していることを意味する。

(298) 課題グループは、モデルを多因子性疾患の観察データに適合させることを、次の理由で試みなかった：そのようなモデル適合には、(i) 過去に作用して、さまざまな多因子性疾患の現在における平衡状態での発生率と血縁者のリスクをもたらしに違いない、突然変異率と選択係数の推定 (=再構築), 及び (ii) いろいろな選択係数を持つ突然変異率の増加の結果を調べるための出発点としてこれらの推定値の使用が含まれる。この研究から得られた結果に照らして、課題グループは、そのような努力をしてもこれ以上の精度を上げる結論は得られそうにもないと考え、その試みは行わなかった。

11.4. 結 論

(299) この報告書で開発した有限遺伝子座位しきい値モデルと提示した数値的評価から、放射線被ばくの結果としての突然変異率の増加に対する多因子性疾患の応答性、したがって多因子性疾患のリスクについての、若干の一般的な予測ができるようになった。

a) 一般に、突然変異成分は突然変異率、選択、しきい値、環境分散、組換え、及び突然変異率の増加分の大きさ、の関数である。ここで開発した FLT モデルはこの依存関係を直接関数の形で明確に与えていないが、突然変異率が増加した後の初期の世代並びに平衡状態での突然変異成分の値は、易罹病性の遺伝力についての知識からだけでもおおよそ予測できた。

b) 孤発症例がなく、突然変異率の恒常的増加（すなわち、集団が毎世代継続して放射線に被ばくする）という条件下で、（最終的な）平衡状態での突然変異成分は 1 になる（すなわち、突然変異率が $x\%$ 増加すると疾患発生率も $x\%$ 増加する）。ただし、易罹病性の遺伝力が小さい（例えば、 $h_i^2 < 10\%$ ）ときは別であるが、そのような場合はここで問題になるほとんどの多因子性疾患には恐らく該当しないであろう。

c) 突然変異率が恒常的に増加した後の、初期の世代（例えば、最初の 5 ないし 10 世代）での突然変異成分は、しきい値が易罹病性の分布のかなり左側にある（すなわち、平均値に近い）場合を除いて、一般に 2% 以下である。事実数値計算の結果から、突然変異率の増加後の初期の世代における突然変異成分は、しきい値の値が座位数より大きいと、常に 2% 以下であることが示されている。

d) 突然変異率の増加後の初期の世代における突然変異成分が約 2% の程度（しばしばこれ以下）であるという結論は、パラメータ値のさまざまな組み合わせ（切断点、選択係数、座位数、環境分散、自然突然変異率、突然変異率の増加分、遺伝子‘相互作用’のレベル、など）で成立するので、比較的頑健であると考えることができる。しかし、この結論はある一組の仮説から演繹したもので、経験的データから帰納したものでないことを認識すべきである。したがって、型どおりの統計的信頼区間をこの 2% 値につけることはできない。

e) 本章で述べた結果は、選択係数の値 $s = 0.2 \sim 0.8$ を使用したが、それは多くの多因子性疾患に対して恐らく高過ぎる値である。他の値をすべて一定にして s を小さくすると、一般的な効果としては、初期の世代での遺伝力が大きくなり、その結果突然変異成分が小さくなるようである（図 11.3）。平衡状態での突然変異成分に対する微弱な選択のインパクトは無視できる（すなわち、平衡状態での突然変異成分はやはり 1 に近い）。

f) 表 11.3 に示した結果と式 (31) 及び式 (32) から、 $s = 0.2 \sim 0.8$ のとき FLT モデルは、突然変異率が大きくない限り日常的な多因子性疾患を説明するのに多数の遺伝子座位を必

要とする（発生率 P が座位当たり世代当たりの突然変異率 u より大きい）日常的な疾患では、そのほとんどが微弱な選択を通して集団中に維持されると仮定するのが合理的であろう。原因となる座位で突然変異率が高いとするのは、そのような状況は新しい突然変異体が集団中に（1名が罹患している家系図から）かなり多く見付かるに相違ないことを予測させるから、妥当ではない。実際は、そうであるようには思えない。したがって多くの多因子性疾患では選択係数 s は恐らくもっと微弱で、突然変異率が増加したときの突然変異成分の値は更にもっと小さいであろう。

g) 孤発症例があると、突然変異成分 MC は平衡状態でも突然変異率増加後の初期の世代でも、小さくなるようである。数値結果を変化させる因数はほぼ $[1 - (a/P_T)]$ であり、これは集団中における罹患者の総数のうちの孤発症例が占める相対的割合の補数である。

h) 最後に、突然変異成分の予測は、突然変異-選択のバランス下にある集団で突然変異率の増加が生ずるという切断選択モデルによっているが、別の選択形式（例えば、平衡選択）や非平衡状態の集団で起こる誘発突然変異が突然変異成分を劇的に増加させるということはないようである。対照的に、FLT モデルの数値評価に使用した諸仮定から得られた突然変異成分は、ほとんどの日常的多因子性疾患において期待される実際の突然変異成分の過大推定と見なしてよい。

11.5. 要 約

(300) 本章では、多因子性疾患の易罹病性の遺伝力と突然変異成分との関係を研究するため、有限遺伝子座位しきい値モデルを提示し、突然変異率の増加に対する多因子性疾患の応答性の1つの尺度を提供している。後者は集団の放射線被ばくの結果起こると仮定されている。このモデルは (i) (標準的多因子しきい値モデルと同じ) しきい値の考え方をを用いているが、座位数が有限であるという仮定を考慮に入れて再定義されている；また (ii) 突然変異と選択を2つの追加パラメータとして含めている。

(301) 遺伝力と突然変異成分との関係は1つの式の形で表すことができないので、この関係を研究するため放射線被ばくの2つのシナリオについてコンピュータシミュレーションを実行した：集団の (i) (突然変異率の恒常的な増加をもたらす) 毎世代の放射線被ばく、又は (ii) (突然変異率の一時的な増加をもたらす) 1世代だけの放射線被ばく。

(302) その結果から、突然変異率の恒常的な増加では（すなわち、集団が毎世代に放射線被ばくする場合）、被ばく後の最初の数世代における突然変異成分は非常に小さく、（多くの多因子性疾患で推定されているほぼ30~80%の）遺伝力の広い範囲にわたって、2%を超えないことが示された。

(303) このような放射線被ばくの条件下で、(多くの世代を経過した後に到達する) 突然変異と選択の新たな平衡状態において、突然変異成分は、病因に非遺伝性の成分(孤発症例と呼ばれる)がない限り1となる; 孤発症例があると、突然変異成分は新しい平衡状態で1より小さいであろう。突然変異成分が1ということは、突然変異率の $x\%$ の増加で疾患頻度が $x\%$ 増加することを意味する。

(304) 突然変異率の1回増加では、第1世代の突然変異成分は突然変異率の恒常的増加を含む条件下で推定された第1世代の突然変異成分に等しい。しかし、前者では突然変異成分は漸次減少してゼロとなる。

(305) コンピュータシミュレーションのすべての結果において、5座位モデルが用いられた。多因子性疾患の原因となる遺伝子座位の数の問題(及び、突然変異成分を推定するための有限遺伝子座位しきい値モデルの生物学的な妥当性)について、遺伝的負荷の理論を用いて取り組んだ。この調査からの主要なメッセージは、多因子性疾患の原因となる遺伝子の突然変異率が、(他に考えられる先験的根拠がないので)メンデル性疾患の原因遺伝子のそれと同じオーダーであるならば、これらの疾患に対する選択が微弱(現今のヒト集団の大部分の多因子性疾患で成り立つとみられる)である場合、このモデルで現行の多因子性疾患の発生率を説明することができるということである。したがって、当面のところ、有限遺伝子座位しきい値モデルは、多因子性疾患の突然変異成分の推定についての適切な枠組みを提供していると結論できよう。

12. 放射線防護との関連

12.1. はじめに

(306) 自然発生の遺伝性疾患は罹病率と死亡率にかなり寄与する。そのうちメンデル性疾患（すなわち、簡単に予測できる遺伝様式を持つもの）には生産児の約2.4%、多因子性疾患（先天異常と慢性疾患）には集団のおよそ71%の人々が罹患する。放射線被ばくの遺伝リスクの推定において、これらの疾患とその頻度は、予測されるリスクが無視できる大きさなのか、わずかなのか、あるいは無視できないほどなのかを調べる基準として好都合な枠組みである。

(307) 突然変異と疾患の間に直接の関係がみられるメンデル性疾患の場合には、リスクの推定手順は比較的簡単である。それがこれまでこの分野でこれらの疾患のリスクに重点が置かれてきた理由である：すなわち、集団における突然変異遺伝子の動力学とマウス放射線研究の誘発突然変異のデータとについて長い間に確立された集団遺伝学理論とをこの目的のために用いることができた。これとは対照的に、多因子性疾患については、突然変異と疾患との関係が複雑なことから、適切な理論、それらの遺伝的基礎、及び集団におけるそれらの維持機構の知識、それに観察データ等が不十分であるため、リスク推定の進展は非常に限られていた。現今の多因子性疾患の調査研究においてなされつつある進展に照らして、本課題グループは上記の問題に関していま何ができるのかを探索する課題を与えられた。

(308) 課題グループがとったやり方は、疾患の易罹病性の（ただし遺伝子座の数を有限とするように修正した）多因子しきい値モデル（MTモデル）と突然変異-選択の平衡の考えを取り入れた機械論的モデルを開発し、それからこのモデルを用いて集団中の多因子性疾患の頻度に対する（放射線被ばくの結果として）突然変異率が増加したときのインパクトの問題に答えることにあった。（第3章から）回顧すれば、MTモデルは多因子性疾患の遺伝様式の観察パターンを説明するためと、これらの疾患の集団中の頻度から血縁者のリスクを予測するために用いられた。突然変異-選択のバランス（すなわち平衡理論）の考えが、集団のポリジーン形質/量的形質の変動の進化と維持（第8章）やリスク推定の倍加線量法（第10章と12.2節）を説明するための多くのモデルの基になっている。

(309) ここで‘有限遺伝子座位しきい値モデル’（FLTモデル）と呼ぶ機械論的モデルから次のことが可能となる：(i) 突然変異率の単位当たり相対的増加の疾患発生率の相対的

増加を表す（相対的な増加はそれぞれ自然突然変異率及び疾患自然発生率についてである）突然変異成分（MC）という量の大きさを推定する；そして（ii）広義の遺伝力（表現型変異全体に対する継世代遺伝的効果の相対的重要性を表す量，第3章参照）と突然変異成分の関係を明らかにする。文献に見られる通常の多因子性疾患に対する広義の遺伝力の推定値はおよそ30～80%の範囲にある（表4.1参照）。

(310) 前述したFLTモデルを多因子性疾患の突然変異成分の推定に適用すると，2つの主要な結論が得られる（第11章）。第1に，易罹病性の遺伝力の値の広い範囲（ $h_B^2 > 0.10$ ）にわたって，わずかであるが恒常的な突然変異率の増加に続く最初の数世代で，突然変異成分の値はわずか1～2%のオーダーである。第2に，同様に突然変異率の増加が生じるがそれが1世代だけであるとき，突然変異成分は最初の数世代で小さく（1～2%），その後の世代ではゼロに向かって減少していく。これらの結論を放射線防護のリスク推定との関連で調べるためには，遺伝リスクの推定値がどのようにして求められ，放射線防護にそれをどのように用いるかについて，まず簡単にレビューするのが有益である。

12.2. リスク推定に倍加線量法を用いる背景

(311) 電離放射線に被ばくした集団の遺伝性疾患（メンデル性疾患と多因子性疾患の両方）の放射線リスクを推定するには倍加線量法が用いられる。この目的のため，第10章に示した式(6)を用いる：

$$\text{単位線量当たりのリスク} = P \times (1/DD) \times MC \quad (6)$$

ここで， P は調査される疾患の疾患分類のベースライン発生率， $1/DD$ は単位線量当たりの相対突然変異リスク，そして MC は突然変異成分である。倍加線量法は，毎世代に生じる疾患原因となる自然突然変異率とそれを除く選択とのバランスが存在する結果，集団内の遺伝病頻度が比較的安定していると仮定する平衡理論に基づいている。換言すれば，リスク式(6)中の量 P は被ばく以前の平衡状態における疾患分類の発生率を表す。

(312) 第10章で述べたように，倍加線量（DD）は1世代で自然に生ずる突然変異（率）と同じ大きさの突然変異（率）を起こすのに必要な放射線量である。それは，一群の座位での平均自然突然変異率を同じ座位群での単位線量当たりの平均誘発突然変異率で割ることによって推定される。倍加線量の逆数（ $1/DD$ ）は単位線量当たりの相対突然変異リスク（RMR）である。DDが大きいほどRMRは小さいことは明らかで，その逆も言える。最近まで使われてきたDDの推定値は低LET低線量放射線照射での1 Gyであり，主としてマウスの特定位法から得たデータに基づいている（NAS, 1990；UNSCEAR, 1993）。突然変異成分の考え

についてはすでにこの報告書で詳しく述べた（第 10, 11 章）。

(313) 集団が毎世代放射線に被ばくすると、新しい突然変異が遺伝子プールに加わり、そして選択の作用を受ける；そして最終的に突然変異と選択との間の新しい平衡状態に到達する。新しい平衡状態では、突然変異頻度（したがって疾患頻度）がより高くなる。集団が新しい平衡状態に到達するまでに要する時間（世代で表す）は、新しい突然変異が遺伝子プールに入る速度と選択の大きさに依存する。放射線被ばくが 1 世代だけで起きる場合には、突然変異率の増加は一過性であり、その後減少し、多世代を経過して‘元’の平衡状態の値に戻る。

12.3. UNSCEAR 1993 における遺伝リスク推定値

(314) 常染色体優性疾患と X 連鎖疾患について、ごく最近までは、毎世代放射線被ばくの条件下で、新しい平衡状態におけるリスクをまず求めていた。例えば、集団が世代当たり 0.01 Gy の割合で放射線に被ばくすると仮定して、UNSCEAR (1993) は新しい平衡状態でのこれらの疾患のリスクを 0.01 Gy 当たり 100 症例/ 10^6 生産児と推定した。計算に用いた P , $1/DD$ 及び MC の値は、 $P=10,000/10^6$, 0.01 Gy に対し $1/DD=1/100$, それに $MC=1$ である。

(315) 被ばく後第 1 世代のリスクは、新しい平衡状態でのリスクから‘逆算’して、0.01 Gy 当たり 10^6 生産児当たり 15 症例とした。ここでは、第 1 世代における選択係数は突然変異成分に等しく、その値を 0.15 と仮定している。常染色体劣性疾患については、推定値は新しい平衡状態で 0.01 Gy 当たり約 15 症例/ 10^6 生産児とし、(第一世代で) 0.05 症例/ 10^6 生産児/0.01 Gy としたが、これらの値に到達した詳細は示されていない。これらの推定値はすべて UNSCEAR 1988 報告書 (UNSCEAR 1988) の推定値と同じであることを注意されたい。

12.4. 多因子性疾患に対する ICRP (*Publication 60*) のリスク推定値

(316) メンデル性疾患について、*Publication 60* (ICRP 1991) にある主委員会のリスク推定値は UNSCEAR 1988 年報告書と同じであった。しかし、すべての遺伝的影響についてのリスク係数を推定する目的から、主委員会は多因子性疾患についても少なくとも暫定的なリスク推定値を与えることが重要であると考えた。リスクの式で用いられた数値は次のとおりである：(i) 先天異常と慢性疾患について $P=710,000/10^6$ ；(ii) $1/DD=1/100$ (0.01 Gy 当たり)；そして (iii) 平衡状態において $MC=0.05$ 。得られた新しい平衡状態でのリスク推定値は $355/10^6/0.01$ Gy (すなわち $710,000 \times 10^{-6} \times 0.01 \times 0.05 = 355/10^6$) であった。

(317) 多因子性疾患のリスク係数を計算するに当たり、多因子性疾患の多くは中年あるいは晩年に発症し、したがってメンデル性疾患より重篤度は低いと考えてよいという事実を勘

案して、ICRPは上記の推定値を‘補正’する必要があると考えた。主委員会は、多因子性疾患の重篤度はメンデル性疾患の1/3であると恣意的に判断した。重篤度をこのように補正すると、多因子性疾患のリスク係数は生殖年齢期集団で1.2%/Gy（すなわち、 $[355/10^6] \times [1/3]$ をGy当たりのパーセントで表すと1.2%）となった。（すべての年齢の）一般集団については、1.2%/Gyの推定値に更に0.4（平均余命を75歳、平均生殖年齢を30歳と仮定すると、 $30/75=0.4$ ）を乗じて下方修正し、0.5%/Svとなった。ここで繰り返し強調するが、これらの推定値はすべて、集団での突然変異率が恒常的に増加して平衡状態になったときの予測リスクに当たる。

(318) *Publication 60*において、重篤度を取り入れる理論的根拠は次のとおりであった（B 153項）：

‘…出生時あるいは幼児期に判明した常染色体優性の障害は全有病率0.9%のうちのわずかな部分を占めるのみで、より一般的な障害は成人になって初めて現れる。先天異常は出生時にみられる。その他の一般的な多因子性障害は成人期に発病する。知られているすべての自然発生の遺伝性障害の約1/3から1/2が重篤で、致死がんに等しい重篤度とみなされる。なぜならばそれらの障害は幼若時に発現するか、または成人の致命的な疾病と同じくらい有害であると考えられるからである（たとえばハンチントン病）。’

(319) 多因子性疾患についての論法は、次のように概説されていた（B 158項）。

‘…有病率を約70%、突然変異成分をそのうちの5%、（一応”合理的”な値）、倍加線量を1 Gy（他の遺伝する疾病について得られた値）と仮定すると、全集団の1人あたり全世代にわたる発生確率は約 $1.4 \times 10^{-2} \text{Gy}^{-1}$ ($3.5 \times 10^{-2} \text{Gy}^{-1} \times 30/70$)である。多因子性疾患の中にはB 153項に述べた障害に比べて有害でないものもあるので、この確率は、その影響の重篤度に関して重みづけをしないでそのまま加えるべきでない。この重みづけはある程度恣意的にならざるをえない。この確率を $0.5 \times 10^{-2} \text{Gy}^{-1}$ に減らすこと、すなわち約1/3の重みづけをすることが提案されている。’

12.5. *Publication 60* の結論と課題グループの結論

12.5.1. 突然変異成分の推定値

(320) 課題グループの目標は、多因子性疾患についての現行の知識を用いて、集団中のこれらの疾患の頻度に対する（放射線被ばくによる）突然変異率増加のインパクトの評価を可能にする適当なモデルを開発することであった。この目標は達成された：すなわち、課題グループが開発した有限遺伝子座位しきい値モデルとコンピュータプログラムによって、ここで突然変異成分（MC）と呼ぶものを推定し、それと易罹病性の遺伝力との関係を定めることがで

きた。

(321) 突然変異成分は突然変異率の（自然突然変異率に対しての）単位の相対的増加当たりの疾患頻度の（すなわちベースライン頻度に対しての）相対的増加率の尺度を提供するものである。その大きさは（1回の一過性の突然変異率の増加の原因となる）一世代だけの被ばく後、あるいは（突然変異率の恒常的な増加の原因となる）毎世代の被ばく後、関心のある任意の世代について予測することができる。

(322) コンピュータシミュレーションによる研究の結果は次のとおりである：

- ・ 1回の突然変異率の増加では、突然変異成分は小さく、被ばく後の最初の世代で約2%を超えることはない。その後の世代で被ばくがなければ、突然変異成分は次第に減少してゼロになる。
- ・ 突然変異率の増加が恒常的な条件下では、被ばく後の最初の数世代の突然変異成分はやはりおよそ2%である。これは、突然変異率の恒常的な増加が15%（この報告書でモデルの予測を例示するのに用いられている値）のとき、ベースラインと比べた疾患頻度の増加は15%の2%であることを意味する。
- ・ 被ばく条件が同じなら、突然変異と選択の新しい平衡状態（突然変異率と選択係数の大きさに依存して、多くあるいは数十の世代後に到達する）で、MC値は1になり得る。これは、突然変異率の15%増加が恒常的であるなら、新しい平衡状態での疾患頻度が15%増加することを意味する。

(323) 突然変異成分を推定するのに用いるモデルの仮定の1つは、放射線被ばくにより多因子性疾患のもとになる遺伝子すべての突然変異率が同時に増加するとしていることを、ここで強調しておくべきである。この仮定はしかし、低線量では生物学的に非現実的である。したがって、実際の突然変異成分は、特に初期の世代では、モデルで予測されるものより小さいであろう。

(324) 第2に、このモデルから、（突然変異率の恒常的な増加のシナリオでは）平衡状態でのそれを含めて、被ばく後の任意の関心のある世代の突然変異成分（したがって間接的にはリスク）の大きさを理論的に予測できるとはいえ、課題グループは、リスクの予測（多因子性疾患についてもあるいはメンデル性疾患についても）を先の見える将来、すなわち第1又は第2世代に限るのが慎重なやり方であると信ずる。これは、新しい平衡状態でのリスク予測は非現実的で検査不可能な以下の仮定を含むという推論からである。すなわち (i) ヒト集団の状況（例えば人口動態と健康管理）が非常に長い期間一定である、そして (ii) 突然変異成分の推定に用いた様々なパラメータ値とリスク式中の他の量（例えば P と $1/DD$ ）が人の何十何百世代の間変わらない、とする仮定である。

(325) *Publication 60* (ICRP, 1991) は、突然変異率の恒常的な増加の条件下で、新しい

平衡状態での多因子性疾患の突然変異成分 MC は約 5% のオーダーであると仮定した。この突然変異成分の値は先天異常に対する誘発突然変異のインパクトを推定するため BEIR V 報告 (NAS, 1990) で用いられた平衡状態での突然変異成分の値 (5~35%) の範囲の下限である。Publication 60 と BEIR V 報告の中でこの値が過小推定で間違いであることは今では明らかである。

12.5.2. 突然変異成分とリスク推定

(326) 課題グループは多因子性疾患の突然変異成分 (MC) の推定値を提供することに成功したが、突然変異成分だけでリスクが決まるのではないことを理解すべきである。これは、リスク式 (すなわち単位線量当たりのリスク = $P \times [1/DD] \times MC$) には 2 つの量、すなわち P 、ベースライン頻度、と $1/DD$ 、単位線量当たりの相対突然変異リスクが含まれているという事実による。これまで用いられてきた値は ; $P=710,000/10^6$ と $1/DD=1/100$ (0.01 Gy 当たり) (倍加線量の推定値 1 Gy に基づく) である。これらの値がまだ有効であるかどうかは調べる必要がある。今のところ上記の P の推定値の妥当性を疑う説得力のある根拠はない。しかし以下で簡単に議論するように、

- ・倍加線量 (DD) の推定についての基本となる考え方と DD 値そのものの大きさについて疑問が提出されている ;
- ・誘発遺伝性疾患の観点から関心の向けられるヒト遺伝子の大部分は、誘発遺伝疾患の観点から、生きて産まれる範ちゅうに入る誘発突然変異として、対応していそうにもないことを示唆する議論が提示されている。また、
- ・若干の選ばれた遺伝子の突然変異よりも、多系統発生異常、成長障害、それに精神遅滞が、量的により重要な人の放射線誘発遺伝的損傷の悪影響の中にありそうだと、今や信じるに足る根拠がある。

いずれわかることだが、これらすべてはリスク推定の問題へのアプローチとリスクを表現する方法に重大な影響を持つはずである。

12.5.3. 倍加線量計算の基本となる考えと倍加線量の大きさ

(327) リスク推定でこれまで用いられている倍加線量の推定値 1 Gy は、自然及び誘発突然変異率を劣性表現型への突然変異について少数の遺伝子群で調べた、もっぱらマウスのデータに基づいている。最近の再評価は、人の誘発遺伝性疾患のリスクを推定するのに、マウスのデータだけからの倍加線量を用いるのは、考え方として欠陥があることを示唆している (Sankaranarayanan, 1998)。

(328) これについての 1 つの重要な理由は、人の自然突然変異率には性による差があり、

また父親の年齢と共に増加することである；マウスではこの2点についてはっきりした証拠がない。第2の理由は、最近発表された自然発生のモザイク突然変異とそれに由来するクラスター突然変異についてのマウスデータは、倍加線量の計算に用いてきたマウスの自然突然変異率の推定値に対して疑問と不確かさを投げかけていることである。

(329) その結果、1972 BEIR 報告書 (NAS, 1972) で行われたように、倍加線量 DD の計算で人の自然突然変異率とマウスの誘発突然変異率を用いる方が望ましいと示唆されるようになった (Sankaranarayanan, 1998)。人の自然突然変異率とマウス誘発突然変異率についての情報の注意深い分析が、人の遺伝性疾患のリスク推定に適用できる倍加線量 DD を推定する前に必要であるというのがそのメッセージである。そのような調査研究が現在行われている；改訂された DD は約 1.5 Gy のオーダーになりそうだというのがその見通しである (Sankaranarayanan, 未発表)。倍加線量の再評価は、メンデル性疾患と多因子性疾患の両方のリスク推定にかかわる全般的な問題である。

12.5.4. 人の生産児の疾患原因となる放射線誘発突然変異の回復度

(330) 初期には、マウスの誘発突然変異の研究に用いる遺伝子の選択は、人の遺伝性疾患との関係によるのではなく、むしろ簡単に見付かる突然変異表現型と放射線で変異し易いこと（すなわち、十分な数の突然変異の子どもの回復度）によって決められていた。振り返ってみると、これらの遺伝子の多くは生存に必須でなく、また欠失しても生存力が失われないゲノム領域に位置していることが今や明らかである。これらの機能的及び構造的属性は、この点に関して研究された大部分のヒト遺伝子によって共有されているように思われない。関与する遺伝子のうち誘発突然変異のある割合だけが生産児となり、したがって‘回復可能’となると推測される。同様に後者は、人の遺伝性疾患のリスクはマウスの‘回復した’突然変異のデータに基づいて予測したリスクより小さいかもしれないことを意味している (Sankaranarayanan, 1993, 1995, 1998, 1999)。

(331) 現在のところ、人のリスク推定にマウスの突然変異データを用いる以外に替わるものはないから、マウスの誘発突然変異と人の遺伝性疾患リスクとの間のギャップを埋める必要がある。より明確には、疾患の観点から重要なヒト遺伝子のどの位の割合が生産児になる放射線誘発突然変異に対応するかを調べる必要がある。自明なことであろうが、これもまたメンデル性疾患と多因子性疾患の両方のリスク推定に関する全般的な問題でもあり、現在研究が進められている (Sankaranarayanan, 未発表)。

12.5.5. 人の放射線誘発遺伝損傷の潜在的‘疾患表現型’

(332) 人の放射線誘発遺伝損傷の潜在的表現型の問題は、これまでリスク推定であまり

注意が払われてこなかった。リスク式すなわち単位線量当たりのリスク $=P \times (1/DD) \times MC$ を用いるとき、その誘発突然変異が社会的かかわりを持つ (P の推定値に含めて) 問題の遺伝子が回復可能な誘発突然変異に相当し、それらは既知の表現型によって同定できると仮定している。放射線は細胞内にエネルギーをランダムに沈着することによって遺伝損傷を誘発するから、遺伝損傷を誘発する確率はゲノム全領域で同じと仮定することができる。しかし、(大部分が複数座位の欠失であることが知られている) 誘発損傷のほんのわずかの割合が生きて産まれることと両立する (それと、まだ調べられていないゲノム領域で起こり得る) ので、これらの回復可能な欠失の表現型がどのようなものかを確認する必要がある。

(333) 放射線誘発の複数座位欠失の潜在的表現型についてのある程度の洞察は、臨床表現型として同定された自然発生の人の微小欠失の研究から得られている。それらは異なる染色体にあるにもかかわらず、その多くは成長遅延、精神遅滞、それに多系統発生異常などいくつかの共通の属性を共有している。発生過程に関与する遺伝子は数多くまたゲノム全体に分布しているという事実、それに、全ゲノムが放射線効果の標的である事実を考えると、多系統発生異常が少数の選ばれた遺伝子の突然変異よりも人の放射線誘発遺伝損傷の量的にもっと重大な悪影響の一部であるらしいと結論するのは当を得ている (Sankaranarayanan, 1999)。このことから、リスク推定の焦点を既知の遺伝性疾患から拡大してこれらの発生への悪影響を含める必要がある。放射線誘発の先天異常、発生遅延、骨格異常などのマウスの実験データはこの点で有益である。

(334) これらの発生への悪影響の多くが回復可能な欠失あるいはゲノムに誘発された他の大きな変化と関連しているところで仮定され、それらは全体として常染色体優性遺伝の様式を示すと予測されることを注意すべきである。したがって、それらの遺伝的基礎は多因子性起源であると解釈されている自然発生の先天異常と同じではない。含みとして、先天異常は慢性多因子性疾患とは別に考える必要がある。この問題に関する研究は現在進行中である (Sankaranarayanan, 未発表)。

12.6. 主委員会の遺伝リスク推定値の改訂はいま正当化されるか?

(335) 前節で述べた進展に照らして、主委員会による遺伝リスク (メンデル性疾患と多因子性疾患) 推定値の正式な改訂には、現在行われている研究の更なる考察が必要である、というのが課題グループの見解である。その間、ICRP *Publication 60* にある現在の遺伝リスク推定値を放射線防護で用いることは適切であり、リスクの過小評価にはなりそうにない。

(336) 実際ここで勧告されている多因子性疾患の突然変異成分の値の下方修正は、遺伝リスク全般の倍加線量が大きくなるらしいことと合わせて、放射線による遺伝リスクの将来の

推定値は現在用いられている値よりも小さくなることを暗示している。しかし、遺伝性疾患の自然有病率と考慮すべき世代数に関する判断が将来導かれるリスク推定値に影響するであろうことを注意することも重要である。

12.7. 要 約

(337) この章では、倍加線量法による電離放射線の遺伝リスク推定について簡単にレビューし、多因子性疾患の突然変異成分（放射線被ばくの結果としての突然変異率の増加に対するこれら疾患の応答の尺度）の推定について課題グループが得た主な結論の意義を評価した。上に言及した結論は次のとおりである；

- ・ 集団が有限な率で毎世代放射線被ばくをすると、被ばく後の最初の数世代での突然変異成分は小さく、約2%のオーダーか多くの場合それより低い。これは、突然変異率が $x\%$ 増加したとき、疾患発生率の予測される増加は $x\% \times 2\% \times P$ (P はベースライン発生率である)であることを意味する。
- ・ 放射線の条件が同じであれば、(突然変異率の増加分と選択係数によるが、たくさんあるいは数十世代後に到達する)新しい平衡状態での突然変異成分の値は1に到達しうる。これは、毎世代の突然変異率の $x\%$ の増加が疾患発生率の $x\%$ の増加(すなわち、 P の $x\%$)として反映されることを意味する。ICRP *Publication 60* (1991) で用いられた多因子性疾患全体についての平衡状態での突然変異成分を5%とした仮定は、現在では誤りであったと判断される。
- ・ 放射線被ばくが一世代だけに起きたのであれば、被ばく後の第1世代の突然変異成分はやはり約2%であるが、それはその後の世代で次第に減少しゼロとなる。

(338) 課題グループの作業は多因子性疾患の突然変異成分の解明にあった。これはリスク式(すなわち単位線量当たりのリスク $=P \times (1/DD) \times MC$ 中の3つの量(P =疾患発生率, $1/DD$ =相対突然変異リスク, それに MC =突然変異成分)の3つの量についてだけである。目下進展中なのは:倍加線量 DD の計算とその大きさに関するデータソース, ヒト遺伝子のどの位の割合が回復可能な放射線誘発突然変異に相当しそうなのかの問題, それに人の放射線誘発遺伝損傷の表現型, についてである。これらの諸事実を勘案し, この報告書では従来のICRP リスク推定値の改訂は行わない。

文 献

- Albers, J.J., Brunzell, J.D., Knopp, R.H., (1984) Apolipoprotein measurements and their clinical implications. *Clin. Lab. Med.* 9, 137-152.
- Alcolado, J.C., Thomas, A.W., (1995) Maternally-inherited diabetes mellitus. The role of mitochondrial DNA defects. *Diabetes Med.* 12, 102-108.
- Alexander, R.W., (1995) Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial response: a new perspective. *Hypertension* 25, 155-161.
- Anderson, T.W., Baird, P.A., Lowry, R.B. et al., (1987) The incidence of genetic disorders in children and young adults. Research Report prepared for the Canadian Atomic Energy Control Board, Ottawa. INFO-(0255)
- Annest, J.L., Sing, C.F., Biron, P. et al., (1979) Familial aggregation of blood pressure and weight in adoptive families. II. Estimation of the relative contribution of genetic and common environmental factors to blood pressure correlations between family members. *Am. J. Epidemiol.* 110, 492-503.
- Armstrong, V.W., Cremer, P., Eberle, E. et al., (1986) The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 62, 249-257.
- Arngrimmson, R., Purandare, S., Connor, M. et al., (1993) Angiotensinogen a candidate gene involved in preeclampsia? *Nature Genet.* 4, 114-115.
- Austin, M., Newman, B., Selby, J.V. et al., (1993) Genetics of LDL subclass phenotypes in women twins. Concordance, heritability and comingling analysis. *Arterioscler. Thromb.* 13, 687-695.
- Bain, S.C., Prins, J.B., Hearne, C.M. et al., (1992) Insulin-gene-region encoded susceptibility to type 1 diabetes is not restricted to HLA-DR4-positive individuals. *Nature Genet.* 2, 212-215.
- Baird, P.A., Anderson, T.W., Newcombe, N. et al., (1988) Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am. J. Hum. Genet.* 42, 677-693.
- Ballinger, S.W., Shoffner, J.M., Hedaya, E.V. et al., (1992) Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nature Genet.* 1, 11-15.
- Barnett, A.H., Eff, C., Leslie, R.D.G. et al., (1981) Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 20, 87-93.
- Barton, N.H., Turelli, M., (1989) Evolutionary quantitative genetics: how little do we know? *Ann. Rev. Genet.* 23, 337-370.
- Bell, G.I., Horita, S., Karam, J.H., (1984) A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 31, 176-183.
- Bell, G.I., Xiang, K-S, Horita, S. et al., (1987) The molecular genetics of diabetes mellitus. In: Bock, G., Collins, G.M. (Eds.), *Molecular Approaches to Human Polygenic Disease*. Ciba Foundation Symposium 130, John Wiley and Sons, NY, pp 167-183.
- Bell, G.I., Xiang, K-S, Newman, M.V., (1991) Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity onset diabetes of the young sub-type) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 88, 1484-1488.
- Bennet, N.C., (1994) Hypertension in the elderly. *Lancet* 344, 447-449.
- Bennett, S.T., Lucassen, A.M., Gough, S.C.L. et al., (1995) Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nature Genet.* 9, 84-292.
- Berg, K., (1963) A new serum type system in man- the Lp system. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 59, 369-382.
- Berg, K., (1983) Genetics of coronary heart disease. Chapter 2. In: Steinberg, A.G. et al. (Eds), *Prog. Med. Genet.* Vol.5, Saunders, Philadelphia, pp 35-90.
- Berg, K., (1987) Genetics of coronary heart disease and its risk factors. In Beck, G., Collins, G.M. (Eds), *Molecular Approaches to Human Polygenic Disease* Ciba Foundation Symposium 130, John Wiley, Chichester, UK, pp 14-33.
- Berg, K., (1994) Confounding results of Lp(a) lipoprotein measurements with some test kits. *Clin. Genet.* 46, 57-62.
- Berg, K.E., Bohn, M., Berg, K., (1994) DNA polymorphism at the locus for angiotensinogen I-converting enzyme in Norwegian patients with myocardial infarction and controls. *Clin. Genet.* 46, 102-104.

- Biron, P., Mongeau, J.-G., Bertrand, D., (1976) Familial aggregation of blood pressure in 558 adopted children. *Can. Med. Assoc. J.* 115, 773–774.
- Biron, P., Mongeau, J.-G., (1978) Familial aggregation of blood pressure and its components. *Pediatr. Clin.* 25, 29–33.
- Bishop, D.T. (1990) Multifactorial Inheritance. Chapter 12. In: Emery, A.E.H., Rimoin, D.L., (Eds), *Principles and Practice of Medical Genetics*. Second Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 165–174.
- Bloem, L.J., Manatunga, A.K., Tewsbury, D.A. et al., (1995) The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J. Clin. Invest.* 95, 948–953.
- Boerwinkle, E.A., Ellsworth, D.L., Hallman, D.M. et al., (1996) Genetic analysis of atherosclerosis: a research paradigm for the common chronic diseases. *Hum. Mol. Genet.* [Review] 5, 1405–1410.
- Boerwinkle, E., Hixson, J.E., (1990) Genes and normal lipid variation. *Curr. Opin. Lipidol.* 1, 151–159.
- Boever, E. de Bacquer, D., Braeckman, L. et al., (1995) Relation of fibrinogen to lifestyles and to cardiovascular risk factors in a working population. *Int. J. Epidemiol.* 24, 915–921.
- Bonita, R., Stewart, A.W., Beaglehole, R., (1990) International trends in stroke mortality. *Stroke* 32, 989–992
- Bonita, R., (1992) Epidemiology of stroke. *Lancet* 339, 342–344.
- Bonnardeaux, A., Davies, E., Jennemaitre, X. et al., (1994) Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 24, 63–70.
- Brancati, F.L., Whelton, P.K., Kuller, L.H., et al., (1996) Diabetes mellitus, race and socioeconomic status, a population-based study *Ann. Epidemiol.* 6, 67–73.
- Brent, R.L., (1986) The complexities of solving the problem of human malformations. In: Brent, R.L., Beckman, D.A. (Eds.), *Clinics in Perinatology* Vol.13., W.B. Saunders, Philadelphia, pp 491–503.
- Breslow, J.L., (1988) Apolipoprotein genetic variation and human disease. *Physiol. Rev.* 68, 86–132.
- Breslow, J.L., (1989) Genetic basis of lipoprotein disorders. *J. Clin. Invest.* 84, 373–380.
- Breslow, J.L., (1991) Lipoprotein transport gene abnormalities underlying coronary heart disease susceptibility. *Ann. Rev. Med.* 42, 357–371.
- Bronner, L.L., Kanter, D.S., Manson, J.E., (1995) Primary prevention of stroke. *New. Engl. J. Med.* 333, 1392–1400.
- Brown, M.S., Goldstein, J.L., (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232, 34–47.
- Bulmer, M.G., (1971a) The effect of selection on genetic variability. *Amer. Naturalist* 105, 201–211.
- Bulmer, M.G., (1971b) The stability of equilibria under selection. *Heredity* 27, 157–162.
- Bulmer, M.G., (1972) The genetic variability of polygenic characters under optimizing selection, mutation and drift. *Genet. Res. (Camb)* 19, 17–25.
- Bulmer, M.G., (1973) The maintenance of genetic variability of polygenic characters by heterozygous advantage. *Genet. Res. (Camb)* 22, 9–12.
- Bulmer, M.G., (1980) *The Mathematical Theory of Quantitative Genetics*. Clarendon Press, Oxford.
- Bulmer, M.G., (1989) Maintenance of genetic variability by mutation-selection balance: a child's guide through the jungle. *Genome* 31, 761–767.
- Burger, R., (1988) Quantitative genetics and evolution. The maintenance of genetic variation: A functional analytic approach to quantitative genetic models. In: De Jong, G. (Ed.) *Population Genetics and Evolution*, Springer-Verlag, Berlin, pp 63–72.
- Burger, R., Hofbauer, J., (1994) Mutation load and mutation-selection balance in quantitative traits. *J. Math. Biol.* 32, 193–214. 124
- Burke, W., Motulsky, A.G., (1992) Hypertension. Chapter 10. In: King, R.A. et al. (Eds.), *The Genetic Basis of Common Diseases*, Oxford Univ. Press, NY, pp 170–191.
- Byrne, J., Rasmussen, S.A., Stenhorn, S.C. et al., (1998) Genetic disease in the offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 62, 45–52.
- Cambien, F., Costerousse, O., Tiret, L. et al., (1994) Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 90, 669–676.
- Camussi, A., Bianchi, G., (1988) Genetics of essential hypertension: from the unimodalbimodal controversy to molecular technology. *Hypertension* 12, 620–628.

- Carter, C.O., (1961) The inheritance of pyloric stenosis. *Brit. Med. Bull.* 17, 251–254.
- Carter, C.O., (1976) Genetics of common single malformations. *Brit. Med. Bull.* 32, 21–26.
- Castelli, W.P., Garrison, R.J., Wilson, P.W.F. et al., (1986) Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *JAMA* 256, 2835–2838.
- Carvalho, J.J.M., Baruzzi, R.G., Howard, P.F. et al., (1989) Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study. *Hypertension* 14, 238–246.
- Caulfield, M., Lavender, P., Farral, M. et al., (1994) Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 330, 1629–1613.
- Chakraborty, R., (1990) Evolutionary changes of quantitative traits. In: Bahadur, R.R. (Ed), *Proc. R.C. Bose Symposium on Probability, Statistics and Design of Experiment Delhi, 27–30 Dec 1988*, Wiley Eastern, New Delhi, pp 183–192.
- Chakraborty, R., Nei, M., (1982) Genetic differentiation of quantitative characters between populations or species. *Genet. Res. (Camb)* 39, 303–314.
- Chakraborty, R., Yasuda, N., Denniston, C. et al., (1998) K. Ionizing radiation and genetic risks. VII. The concept of mutation component and its use in risk estimation for mendelian diseases. *Mutation Res.* 400, 541–552.
- Chamberlin, J.C., Galton, D.J., (1990) Genetic susceptibility to atherosclerosis. *Brit. Med. Bull.* 46, 917–940.
- Childs, B., (1983) Causes of essential hypertension. Chapter 1. In: Steinberg, A.G. et al. (Eds.), *Progress in Medical Genetics, Vol.5, Genetics of Cardiovascular Diseases*, W. B. Saunders, Philadelphia, pp 1–34.
- Chiu, K.C., Province, M.A., Permutt, M.A., (1992a) Glucokinase gene is genetic marker for NIDDM in American Blacks. *Diabetes* 41, 843–849.
- Chiu, K.C., Province, M.A., Dowse, G.K., (1992b) A genetic marker at the glucokinase gene locus for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Mauritian Creoles. *Diabetologia* 35, 632–638.
- Chin, K.C., Tanizawa, Y., Permutt, M.A., (1993) Glucokinase gene variants in the common form of NIDDM. (1993) *Diabetes* 42, 579–582.
- Cohen, J.C., Wang, Z., Grundy, S.M. et al., (1994) Variation at the hepatic lipase and apolipoprotein AI/CIIIh/AIV loci is a major cause of genetically determined variation in plasma HDL cholesterol levels. *J. Clin. Invest.* 94, 2377–2384.
- Cook, N.S., Ubben, D., (1990) Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular diseases. *Trends. Pharm. Sci.* 11, 444–451.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmayer, W.J. et al., (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261, 921–923.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J. et al., (1994) Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer's disease. *Nature Genet.* 7, 180–184.
- Crow, J.F., Denniston, C., (1981) The mutation component of genetic damage. *Science* 212, 888–893.
- Crow, J.F., Denniston, C., (1985) Mutation in human populations. In Harris, H., Hirschhorn, K., (Eds.), *Advances in Human Genetics Vol.12*, Plenum Press, N. Y., pp 59–123.
- Crow, J.F., Kimura, M., (1964) The theory of genetic loads. In: Geerts, S.J. (Ed.), *Proc. XI Int. Cong. Genet.*, Vol.3, Pergamon Press, Oxford, pp 495–506.
- Crow, J.F., Kimura, M., (1979) Efficiency of truncation selection. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 76, 396–399.
- Curnow, R.N., (1972) The multifactorial model for the inheritance of liability to disease and its implications for relatives at risk. *Biometrics* 28, 931–946.
- Curnow, R.N., Smith, C., (1975) Multifactorial model for familial diseases in man. 3. *Roy. Stat. Soc. A138*, 131–169.
- Czeizel, A.E., (1994) Personal communication to the Task Group.
- Czeizel, A.E., (1995) Congenital abnormalities are preventable. *Epidemiology* 6, 205–207.
- Czeizel, A.E., Dudás, J., (1992) Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* 327, 1832–1835.
- Czeizel, A.E., Intody, Z., Modell, B., (1993) What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *Brit. Med. J.* 306, 99–503.
- Czeizel, A., Sankaranarayanan, K., (1984) The load of genetic and partially genetic disorders in man. I. Congenital anomalies: estimates of detriment in terms of years of life lost and years of impaired life. *Mutation Res.* 128, 73–103.

- Czeizel, A., Sankaranarayanan, K., Losonci, A. et al., (1988) The load of genetic and partially genetic diseases in man, II. Some selected common multifactorial diseases: Estimates of population prevalence and of detriment in terms of years of lost and impaired life. *Mutation Res.* 196, 259–292.
- Czeizel, A., Telegdi, L., Tusnady, G., (1988b) Multiple Congenital Abnormalities Akademiai Kiado, Budapest.
- Czeizel, A., Tusnady, G., (1984) Aetiological Studies of Isolated Common Congenital Abnormalities in Hungary. Akademiai Kiado, Budapest.
- Davies, J.L., Kawaguchi, Y., Bennett, S.T. et al., (1994) A genome-wide search for human type I diabetes susceptibility genes. *Nature* 371, 130–136.
- Davignon, J., Gregg, R.E., Sing, C.F., (1988) Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 8, 1–21.
- Deeb, S., Failor, A., Brown, B.G. et al., (1987) Molecular genetics of apolipoproteins and coronary heart disease, (1987) *CSHSQB.* 51, 03.
- Dempster, E.R., Lerner, I.M., (1950) Heritability of threshold characters. *Genetics* 35, 212–236.
- Denniston, C., (1983) Are human studies possible? Some thoughts on the mutation component and population monitoring. *Env. Health. Persp.* 52, 41–44.
- Denniston, C., Chakraborty, R., Sankaranarayanan, K., (1998) Ionizing radiation and genetic risks: VIII. The concept of mutation component and its use in risk estimation for multifactorial diseases. *Mutat. Res.* 405, 57–79.
- Despres, J.P., Marette, A., (1994) Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr. Opin. Lipidol.* 5, 274–289.
- Djurovich, S., Berg, K., (1997) Epidemiology of Lp(a) lipoprotein: its role in atherosclerotic/thrombotic disease. *Clin. Genet.* 52, 281–292.
- Dotewall, A., Johansson, S., Wilhelmsen, L., (1994) Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women: results from the Goteborg MONICA Survey. *AEP* 4, 369–374.
- Duell, P., Malinow, M.R., (1997) Homocyst(e)ine, an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 8, 8–34.
- Dunababin, D.W., Sandercock, P.A.G., (1990) Preventing stroke by the modification of risk factors. *Stroke* 21 (Suppl. IV), 36–39.
- Duru, K., Farrow, S., Wang, J. et al., (1994) Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 7, 759–762.
- Eaton, D.L., Hess G.M., Kohr, W.J. et al., (1987) Partial aminoacid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 84, 3224–3228.
- Edwards, J.H., (1960) The simulation of Mendelism. *Acta Genet. (Basel)*. 10, 63–70.
- Edwards, J.H., (1969) Familial predisposition in man. *Brit. Med. Bull.* 25, 58–64.
- Elbein, S.C., (1998) An update on the genetic basis of type 2 diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 5, 116–125.
- Elston, R.C., Stewart, J., (1971) A general model for the genetic analysis of pedigree data. *Am. J. Hum. Genet.* 31, 62–69.
- Epstein, F.H., Eckoff, R.D., (1967) The epidemiology of high blood pressure- geographical distributions and aetiological factors. In: Stamler, J., Stainler, R., Pullman, T.N. (Eds.), *The Epidemiology of Hypertension*, Grune and Stratton, NY, pp 155–166.
- Ernst, E., (1990) Plasma fibrinogen—an independent cardiovascular risk factor. 3. *Int. Med.* 227, 365–372.
- Fajans, S.S., (1990) The scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care* 13, 49–64.
- Falconer, D.S., (1960) *Introduction to Quantitative Genetics*. Oliver and Boyd, Edinburgh.
- Falconer, D.S., (1965) The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann. Hum. Genet. (London)* 29, 51–76.
- Falconer, D.S., (1967) The inheritance of liability to diseases with variable age of onset with particular reference to diabetes mellitus. *Ann. Hum. Genet.* 31, 1–20.

- Fay, W. P., and Ginsburg, D., (1994) Fibrinogen, factor VII and plasminogen activator. Chapter 9 In: Goldbourt, U., de Faire, U., Berg, K. (Eds.), Genetic factors in coronary heart disease, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, pp 125-138.
- Feinleib, M., (1981) On a possible inverse relationship between serum cholesterol and cancer mortality. *Am. J. Epidemiol.* 114, 5-10.
- Feinleib, M., Garrison, R.J., Fatsitz, R. et al., (1977) The NHLBI twin study of cardiovascular risk factors: methodology and summary of results, (1977) *Am. J. Epidemiol.* 106, 284-295.
- Felsenstein, J., (1977) Multivariate normal genetic models with a finite number of loci. In: Pollak, E., Kempthorne, O., (Eds.), *Proc. Int. Conf. Quantitative Genetics*, Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa, pp 227-246.
- Fisher, R.A., (1918) The correlation between relatives on the supposition of Mendelian Inheritance. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh* 52, 399-433.
- Fisher, R., (1922) On the dominance ratio. *Proc. Roy. Soc. Edi.* 42, 321-341.
- Fleming, W.H., (1979) Equilibrium distributions of continuous polygenic traits. *SIAM J. Appl. Math* 36, 148-168.
- Fless, G.M., Rolih. C.A., Scanu, A.M., (1984) Heterogeneity of human plasma lipoprotein(a). *J. Biol. Chem.* 259, 11470-11478.
- Fornage, M., Turner, S.T., Sing, C.F. et al., (1995) Variation at the M235T locus of the angiotensinogen gene and essential hypertension: a population-based case-control study from Rochester, Minnesota, (1995) *Hum. Genet.* 96, 295-300.
- Fraser, F.C., (1976) The multifactorial threshold concept- uses and misuses. *Teratology* 14, 267-280.
- Fraser, F.C., (1981) The genetics of common familial disorders: major gene or multifactorial? *Canad. J. Genet. Cytol.* 23, 1-8.
- Frayn, K.N., (1993) Insulin resistance and lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 4, 97-204.
- Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N. et al., (1993) Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 328, 697-702.
- Gadallah, M.F., Abreo, K., Work, J., (1995) Liddle's syndrome, an underrecognized entity: a report of four cases, including the first report in Black individuals. *Am. J. Kidney Dis.* 25, 829-835.
- Galton, D.J., Thompson, G. R. (Eds.), (1990) *Lipids and Cardiovascular Disease*. *Brit. Med. Bull.* 46, 865-1090.
- Garber, A.M., Lavins, A.L., (1994) Triglyceride concentrations and coronary heart disease. *Brit. Med. J.* 309, 2-3.
- Gardner, L., Stern, M.P., Haffner, S. et al., (1984) Prevalence of diabetes in Mexican Americans: relationship to percent of gene pool derived from native American sources. *Diabetes* 33, 86-92.
- Gaubatz, J.W., Heideman, C., Gotto, A.M. et al., (1983) Human plasma lipoprotein(a): structural properties. *J. Biol. Chem.* 258, 4582-4589.
- Genest, O., Kuchel, O., Hamel, P. et al., (1983) *Hypertension: physiopathology and treatment*, 2nd edition. McGraw-Hill, NY.
- Gilbert, R.E., Jerums, O., Cooper, M.E., (1995) Diabetes and hypertension: prognostic and therapeutic considerations. *Blood Pressure* 4, 329-338.
- Gillespie, J.H., (1984) Phenotypic overdominance and the maintenance of genetic variation in polygenic characters. *Genetics* 107, 321-330.
- Goldstein, J.L., Brown, M.S., (1977) The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.* 46, 897-930.
- Goldstein, J.L., Brown, M.S., Anderson, R.G.W. et al., (1985) Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Ann. Rev. Cell. Biol.* 1, 1-39.
- Graham, I.M., Daly, L.E., Refsum, H.M. et al., (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project, (1997) *JAMA* 277.
- Green, E. L., (1968) Genetic effects of radiations on mammalian populations. *Ann. Rev. Genet.* 2, 87-120.
- Green, F., Hamsten, A., Blombäck, M. et al., (1993) The role of β -fibrinogen genotype in determining plasma fibrinogen levels in young survivors of myocardial infarction and healthy controls of Sweden. *Thrombosis and Haemostasis* 70, 915-920.
- Guerra, R., Wang, J., Grundy, S.M. et al., (1997) A hepatic lipase (LIPC) allele associated with high plasma concentrations of high density lipoprotein cholesterol. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 94, 4532-4537.

- Guyton, J.R., Dahlen, G.H., Patsch, W. et al., (1985) Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arteriosclerosis* 5, 265-272.
- Hamby, R.I., (1981) Hereditary aspects of coronary artery disease. *Am. Heart J.* 101, 639-649.
- Hamsten, A, Iselius, L., Dahlen, G. et al., (1987) Genetic and cultural inheritance of serum lipids low and high density lipoprotein cholesterol and serum apolipoproteins AI, AII, and B, (1987) *Atherosclerosis* 60, 199-208.
- Hanis, C.L., Boerwinkle, E., Chakraborty, R. et al., (1996) A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes gene reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nature Genet.* 13, 161-174.
- Hanis, C.L., Chakraborty, R., Ferrell, R.E. et al., (1986) Individual admixture estimates: disease associations and individual risk of diabetes and gall bladder disease among Mexican-Americans in Starr county, Texas. *Am. J. Phys. Anthropol.* 70, 433-441.
- Hanis, C. L., Ferrell, R. E., Barton, S.A. et al., (1983) Diabetes among Mexican Americans in Starr county, Texas. *Am. J. Epidemiol.* 118, 659-672.
- Hanis, C.L., Hewett-Emmett, D., Bertin, T.K. et al., (1991) Origin of US Hispanics: implications for diabetes. *Diabetes Care* 16, 82-89.
- Hanson, J.W., (1990) Teratogenic agents. Chapter 14. In: Emery, A.E.H., Rimoin, D.L. (Eds.), *Principles and Practice of Medical Genetics Vol.1.* Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 183-213.
- Hansson, J.H., Nelson-Williams, C., Suzuki, H. et al., (1995) Hypertension caused by a truncated epithelium sodium channel (subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nature Genet.* 11, 76-82.
- Hardy, J., (1995) Apolipoprotein E in the genetics and epidemiology of Alzheimer's disease. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatric Genetics)* 60, 456-460.
- Harris, M.L., Hadden, W.C., Knowler, W.C. et al., (1985) International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 8, 562-567.
- Harvie, N.R., Schultz, J.S., (1970) Studies of Lp lipoprotein as a quantitative genetic trait. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 66, 99-103.
- Hasstedt, S.J., Albers, J.J., Cheung, M.C. et al., (1984). The inheritance of high density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-1 and A-2. *Atherosclerosis* 51, 21-29.
- Hata, A.C., Namikawa, C., Sasaki, M. et al., (1994) Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J. Clin. Invest.* 93, 1285-1287.
- Havlik, R.J., Garrison, R.J., Feinleib, M. et al., (1979) Blood pressure aggregation in families. *Am. J. Epidemiol.* 110, 304-312.
- Hayes, C.G., Tyroler, H.A., Kassel, J.C., (1971) Family aggregation of blood pressure in Evans County, Georgia *Arch. Int. Med.* 128, 965-975.
- Hegele, R.A., Brunt, H., Connely, P.W., (1994) A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in a genetic isolate. *Circulation* 90, 2207-2212.
- Herrera, V.L.M., Ruiz-Opazo, N., (1994) Beyond genetic markers: hypertension genes. *J. Hypertens.* 12, 847-856.
- Higgins, M.W., Luepker, R.V. (Eds), (1989) Trends and Determinants of Coronary Heart Disease Mortality: International Comparisons. *Int. J. Epidemiol.* 18 (suppl. 1): 232 pp.
- Hilbert, P., Lindpainter, K., Backmann, J. et al., (1991) Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature* 353, 521-529.
- Hitman, G.A., Fennessy, M., Metcalf, K., (1994) Diabetes: from phenotype to genotype and back to phenotype. Chapter 12. In: Humphries, S.E., Malcolm, S., (Eds.), *From Genotype to Phenotype*, Bios Sci. Publ. Oxford, pp 233-248.
- Humphries, S.E., (1988) DNA polymorphisms of the apolipoprotein genes—their use in the investigation of genetic components of hyperlipidemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 72, 89-108.
- Humphries, S.E., (1994) Coronary artery disease and the variability gene concept. Chapter 13. In: Humphries, S.E., Malcolm, S. (Eds.), *From Genotype to Phenotype*. Bios Sci. Publ. Oxford, pp 249-272.
- Humphries, S.E., Cook, M., Dubowitz, M. et al., (1987) Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. *Lancet* 329, 1452-1455.

- Humphries, S.E., Talmud, P.J., (1995) Hyperlipidaemia associated with genetic variation in the apolipoprotein gene. *Curr. Opin. Lipidol.* 6, 215–222.
- Humphries, S.E., Talmud, P.J., Kessling, A.M., (1987) Use of DNA polymorphisms of the apolipoprotein genes to study the role of genetic variation in the determination of serum lipid levels. In: Beck, G., Collins, G.M. (Eds.), *Molecular Approaches to Human Polygenic Disease Ciba Foundation Symposium 130*, John Wiley, Chichester, UK, pp 128–149.
- Hunt, S.C., Williams, R.R., Barlow, G.K., (1986) A comparison of positive family history definition for defining risk of future disease. *J. Chr. Dis.* 39, 809–821.
- ICRP, (1991) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60, *Annals of the ICRP* 21(1–3).
- Innerarity, T.L., Mahley, R.W., Weisgraber, K.H. et al., (1990) Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J. Lipid. Res.* 31, 1337–1349.
- Iso, H., Jacobs, D.R., Wentworth, D. et al., (1989) Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350, 77 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *New Eng. J. Med.* 320, 904–910.
- Jacob, H.J., Lindpainter, K., Lincoln, S.E. et al., (1991) Genetic mapping of a gene causing hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Cell* 67, 213–224.
- Jarrett, R.J., Shipley, M.J., (1988) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease—putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia* 31, 737–740.
- Jeunemaitre, X., Lifton, R., Hunt, S.C. et al., (1992a). Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human hypertension, (1992a) *Nature Genet.* 1, 72–75.
- Jeunemaitre, X., Soubrier, F., Kotelevstev, Y.V. et al., (1992b). Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71, 169–180.
- JNC V, (1993) Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, (1993) *Arch. Intern. Med.* 153, 154–183.
- Johnson, B.C., Epstein, F.H., Kjelsberg, M.O., (1965) Distributions and familial studies of blood pressure and serum cholesterol levels in a total community—Tecumseh, Michigan. *J. Chr. Dis.* 18, 147–160.
- Julier, C., Hyer, R.N., Davies, J. et al., (1991) Insulin-IgF2 region on chromosome 11p encodes a gene implicated in HLA-DR4-dependent diabetes susceptibility, (1991) *Nature* 354, 155–159.
- Kadowaki, T., Kadowaki, H., Morn, Y. et al., (1994) A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *New Engl. J. Med.* 330, 962–968.
- Kahn, C.R., (1995) Causes of insulin resistance. *Nature* 373, 384–385.
- Kalter, H.J., Warkany, J., (1983) Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. *New Eng. J. Med.* 308, 424–431 and 491–497.
- Kamboh, M.I., Ferrell, R.E., Kottke, B.A., (1991) Expressed hypervariable polymorphism of apolipoprotein(a). *Am. J. Hum. Genet.* 49, 1063–1074.
- Kannel, W.B., (1974) Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 17, 5–24.
- Kannel, W.B., Belanger, A.J., (1991) Epidemiology of heart failure. *Am. Heart J.* 121, 951–957.
- Kannel, W.B., D'Agostino, R.B., (1990) Update of fibrinogen as a major cardiovascular risk factor: The Framingham study. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 15, 156A
- Kannel, W.B., Gordon, T., (1970) Section 26. Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death: Framingham study, 16-year follow-up. Washington, DC, US Govt. Printing Office.
- Kannel, W.B., Wolf, P.A., Castelli, W.P. et al., (1987) Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study *JAMA* 258, 1183–1186.
- Kaplan, N.M., (1994) Ethnic aspects of hypertension. *Lancet* 344, 450–452.
- Kaprio, J., Thomilehto, J., Koskenvuo, M. et al., (1992) Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 35, 1060–1067.
- Karlin, S., (1979) Models of multifactorial inheritance. I–IV, (1979) *Theoret. Pop. Biol.* 15, 308–438.

- Karvonen, M., Tuomilehto, J., Libman, I., (1993) A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36, 883–892.
- Keen, H., Ekoe, J.M., (1984) The geography of diabetes mellitus. *Brit. Med. Bull.* 40, 359–365.
- Kendler, K.S., Kidd, K.K., (1986) Recurrence risks in the oligogenic threshold model: the effects of alterations in allele frequency. *Ann. Hum. Genet. (Lond)* 50, 83–91.
- Kennedy, G.C., German, M. S., Rotter, W. J., (1995) The minisatellite in the diabetes susceptibility locus IDDM 2 regulates insulin transcription. *Nature Genet.* 9, 293–295.
- Kimura, M., (1965) A stochastic model concerning the maintenance of genetic variability in quantitative traits. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 54, 731–736.
- Kimura, M., Crow, J.F., (1978) Effect of overall phenotypic selection on genetic change at individual loci. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 75, 6168–6171.
- King, J.L., (1966) The gene interaction component of the genetic load. *Genetics* 53, 403–413.
- King, R.A., Rotter, J.I., Motulsky, A.G., (1992) The approach to genetic bases of common diseases. Chapter 1. In: King, R.A. et al. (Eds.), *The Genetic Basis of Common Diseases*. Oxford Univ. Press, Oxford, pp 3–18.
- Kingman, L.F.C., (1978) A simple model for the balance between selection and mutation. *J. Appl. Prob.* 15, 1–12.
- Kockum, I., Wasmuth, R., Holmberg, E. et al, (1993) HLA-DQ primarily confers protection and HLA-DR susceptibility in type 1 (insulin-dependent) diabetes studied in a population-based affected families and controls. *Am. J. Hum. Genet.* 53, 150–167.
- Kondrashov, A.S., Crow, J.F., (1988) King's formula for the mutation load with epistasis. *Genetics* 120, 853–856.
- Knowler, W.C., Bennett, P.H., Herman, R.F. et al., (1978) Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am. J. Epidemiol.* 108, 497–505.
- Krieger, H., Morton, N.E., Rao, D.C. et al., (1980) Familial determinants of blood pressure in north-eastern Brazil. *Hum. Genet.* 53, 415–418.
- Kurnit, D.M., Layton, W.M., Matthyse, S., (1987) Genetics, chance and morphogenesis. *Am. J. Hum. Genet.* 41, 979–995.
- Kushi, L.H., Lew, R.K., Stare, F.J. et al., (1985) Diet and 20-year mortality from coronary disease. The Ireland-Boston diet-heart study. *New Engl. J. Med.* 312, 811–818.
- Kyvik, K.O., Green, A, Beck-Nielsen, H., (1995) Concordance rates of insulin dependant diabetes mellitus. *Brit. Med. J.* 311, 911–917.
- Laakso, M., Ronnema, T., Pyorola, K. et al., (1988) Atherosclerotic vascular disease and its factors in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects in Finland. *Diabetes Care* 11, 449–463.
- Lackner, C., Boerwinkle, E., Leffert, C.C. et al., (1991) Molecular basis of apolipoprotein(a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis. *J. Clin. Invest.* 87, 2077–2086.
- Lalouel, J.M., Morton, N.E., MacLean, C.J. et al., (1977) Recurrence risks in complex inheritance with special regard to pyloric stenosis. *J. Med. Genet.* 14, 408–414.
- Lande, R., (1976) The maintenance of genetic variability by mutation in a polygenic character with linked loci. *Genet. Res. (Camb)* 26, 221–235.
- Lande, R., (1977) The influence of the mating system on the maintenance of genetic variability in polygenic characters. *Genetics* 86, 485–498.
- Lande, R., (1980) The genetic covariance between characters maintained by pleiotropic mutations. *Genetics* 94, 203–215.
- Lande, R., Arnold, S.J., (1983) The measurement of selection on correlated characters. *Evolution* 37, 1210–1226.
- Lander, E.S., Schork, N.J., (1994) Genetic dissection of complex traits. *Science* 265, 2037–2048.
- Latter, B.D.H., (1970) Selection in finite populations with multiple alleles. II. Centripetal selection, mutation and isoallele variation. *Genetics* 66, 165–186.
- Li, C.C., (1974) *Path analysis—A Primer*. Boxwood Press, Pacific Grove, CA, 631 pp.
- Lifton, R.P., (1995) Genetic determinants of human hypertension. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 92, 8545–8551.

- Lifton, R.P., Dluhy, R.G., Powers, M. et al., (1992a) A chimeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene cause glucocorticoid-remediable aldosteronism and hypertension. *Nature* 355, 262–265.
- Lifton, R.P., Dluhy, R.G., Powers, M. et al., (1992b) Hereditary hypertension caused by chimeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nature Genet.* 2, 66–74.
- Lindpainter, K., Pfeiffer, M.A., Krentz, R. et al., (1995) A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischaemic heart disease. *New Engl. J. Med.* 332, 706–711.
- Leck, I., (1976) Descriptive epidemiology of common malformations. *Brit. Med. Bull.* 32, 45–52.
- Leck, L., (1977) Congenital malformations and childhood neoplasms. *J. Med. Genet.* 14, 321–326.
- Longini, I.M., Higgins, M.W., Hinton, P.C. et al., (1984) Environmental and genetic sources of familial aggregation of blood pressure in Tecumseh, Michigan. *Am. J. Epidemiol.* 120, 131–144.
- Lorenzen, T., Pociot, F., Hougaard, P. et al., (1994) Long-term risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 37, 321–327.
- Lucassen, A. M., Julier, C., Beressi, J.P. et al., (1993) Susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus maps to a 4.1 kb segment of DNA spanning the insulin gene and associated VNTR. *Nature Genet.* 4, 305–310.
- Ludwig, E., Cornell, P.S.L., Anderson, J.L. et al., (1995) Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction and not with development of coronary stenosis. *Circulation* 91, 2120–2124.
- Lusis, A.J., (1988) Genetic factors affecting blood lipoproteins. The candidate gene approach. *J. Lipid Res.* 29, 397–429.
- MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J. et al., (1990) Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335, 765–774.
- Maher, V.M.G., Brown, B.G., (1995) Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 6, 229–235.
- Mailnow, M.R., (1995) Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a minireview. *Clin. Chem.* 41, 173–176.
- Mann, J.I., Lewis, B., Shepherd, J. et al., (1988) Blood lipid concentrations and other cardiovascular risk factors: distribution, prevalence and detection in Britain. *Brit. Med. J.* 296, 1702–1706.
- Marenburg, M.E., Risch, N., Berkman, L.F. et al., (1994) Genetic susceptibility in death from coronary heart disease in a study of twins. *New Eng. J. Med.* 330, 1041–1046.
- Marian, A.J., (1998) Genetic risk factors for myocardial infarction. *Curr. Opin. Cardiology* 13, 171–178.
- Marmot, M.G., (1984) Geography of blood pressure and hypertension. *Brit. Med. Bull.* 40, 380–386.
- Marmot, M.G., (1993) Hypertriglyceridaemia and vascular risk. *Epidemiology of triglycerides and coronary heart disease. Lancet* 342, 781–782.
- Marmot, M.G., Poulter, N.R., (1992) Primary prevention of stroke. *Lancet* 339, 344–347.
- Matsunaga, A.K., Jones, J.J., Pratt, H., (1993) Longitudinal assessment of blood pressures in black and white children. *Hypertension* 22, 84–89.
- McCarthy, M.I., Hitchins, M., Hitman, G.A. et al., (1993) Positive association in the absence of linkage suggests a minor role for the glucokinase gene in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus among South Indians. *Diabetologia* 36, 633–641.
- McCarthy, M.I., Human, G.A., Hitchins, M. et al., (1994) Glucokinase gene polymorphisms: a genetic marker for glucose intolerance in a cohort of elderly Finnish men. *Diabet. Med.* 11, 198–204.
- McCully, K.S., (1996) Homocysteine and vascular disease. *Nature Medicine* 2, 386–389.
- McKusick, V.A., (1994) Mendelian Inheritance in Man, Vols 1 and 2, 11th edition. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- McLean, J.W., Tomlinson, I.E., Kuang, W.J. et al., (1987) cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 300, 132–137.
- Meade, T.W., Mellows, S., Brozovic, M. et al., (1986) Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 328, 533–537.
- Mebrabian, B., Lusis, A.J., (1992) Genetic markers for studies of atherosclerosis and related risk factors. In: Lusis, A. et al. (Eds.), *Molecular Genetics of Coronary Artery Disease*, S. Karger, Basel.

- Merriman, T.R., Todd, J.A., (1995) Genetics of autoimmune disease. *Curr. Opin. Immunology* 7, 786–792.
- Miall, W.E., (1956) Follow-up study of arterial pressure in the population of a Welsh mining valley. *Brit. Med. J.* ii. 1204–1208.
- Miall, W.E., Oldham, P.D., (1955) A study of arterial blood pressure and its inheritance in a sample of the general population. *Clin. Sci.* 14, 459–488.
- Miall, W.E., Oldham, P.D., (1958) Factors influencing arterial blood pressure in the general population. *Clin. Sci.* 17, 409–444.
- Miall, W.E., Heneage, P., Khosal, T. et al., (1967) Factors influencing the degree of resemblance in arterial pressure of close relatives. *Clin. Sci.* 33, 271–283.
- Moll, P.P., Harburg, E., Burns, T.L. et al., (1983) Heredity, stress and blood pressure, a family set approach. The Detroit project revisited. *J. Chr. Dis.* 36, 317–328.
- Mongeau, J.G., Biron, P., Sing, C.F., (1985) The influence of genetics and household environment on the variability of normal blood pressure: the Montreal adoption study. In: Filer, L.J., Latter, R.M. (Eds.), *Children's Blood Pressure*, Ross Laboratories, Columbus, Ohio, pp 55–62.
- Morris, B.J., Zen, R.Y.L., Schrader, A.P., (1994) Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals. *J. Clin. Invest.* 3, 1085–1089.
- Morton, N.E., (1967) The detection of major genes under additive continuous variation. *Am. J. Hum. Genet.* 19, 23–34.
- Morton, N.E., Gulbrandsen, C.L., Rao, D.C. et al., (1980) Determinants of blood pressure in Japanese American families. *Hum. Genet.* 53, 261–266.
- Morton, N.E., MacLean, C.J., (1974) Analysis of family resemblance. III. Complex segregation of quantitative traits. *Am. J. Hum. Genet.* 26, 489–503.
- Motulsky, A.G., Brunzell, J.D., (1992) The genetics of coronary atherosclerosis. Chapter 9. In: Motulsky, A.G. et al. (Eds.), *The Genetic Basis of Common Diseases*, Oxford Univ. Press, Oxford, pp 150–169.
- MRC, (1991) Medical Research Council Vitamin Study Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 338, 131–137.
- Muller, H.J., (1927) Artificial transmutation of the gene. *Science* 66, 84–87.
- Mulvihill, J.J., (1990) Sentinel and other mutational effects in the offspring of cancer survivors. In: Mendelsohn, M.L., Albertini, R.I., (Eds.), *Mutation and the Environment Part C*, Wiley-Liss, New York, pp 179–186.
- Mune, T., Rogerson, F.M., Nikkila, H., (1995) Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Nature Genet.* 10, 394–399.
- Myriantopoulos, N.C., Chung, C.S., (1974) Congenital malformations in singletons: epidemiologic survey. *Birth Defects Original Article Series* 10: No. 11, 1–58.
- Narain, P., (1990) Genetic models of evolution for polygenic traits. In: Baladur, R.R. (Ed.), *Proc. R. C. Bose Symposium on Probability, Statistics and Design of Experiments*, Wiley Eastern, New Delhi, pp 527–549.
- Narain, P., Chakraborty, R., (1987) Genetic differentiation of quantitative characters between populations or species. II. Optimal selection in infinite populations. *Heredity* 59, 199–212.
- NAS, (1972) *The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of ionizing Radiation*. The BEIR Report Nat. Acad. Sci.-Nat. Res. Council, Washington, DC.
- NAS, (1980) *BEIR III Report. The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. Nat. Acad. Sci.- Nat. Res. Council, Washington, D.C.
- NAS, (1990) *BEIR V Report. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. Nat. Acad. Sci.- Nat. Res. Council, Washington, D.C.
- NDDG, (1979) National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28, 1039–1047.
- Neel, J. V., Schull, W. I., Awa, A.A. et al., (1990) The children of parents exposed to atomic bombs: estimates of the gametic doubling dose of radiation to humans. *Am. J. Hum. Genet.* 46, 1053–1072.
- Neel, J.V., Schull, W.J. (Eds.), (1991) *The Children of Atomic Bomb Survivors: A Genetic Study* Nat. Acad. Press, Washington, D.C., 1991, 518 pp.

- NHBPEPWG, (1994) National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Working Group Report on hypertension and diabetes. *Hypertension* 23, 145-158.
- Nora, J.J., Berg, K., Nora, A.H. (Eds.), (1991) Cardiovascular diseases: Genetics, Epidemiology and Prevention. Oxford Monographs on Medical Genetics 22: 189 pp.
- Nora, J.J., Lortscher, R.H., Spangler, R.D. et al., (1980) Genetic-epidemiological study of early-onset ischaemic heart disease. *Circulation* 61, 503-508.
- Ohmura, T., Ueda, K., Kiyohara, Y. et al., (1993) Prevalence of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the Japanese general population. *Diabetologia* 36, 1198-1203.
- Oka, Y., Katagiri, H., Yazaki, Y. et al., (1993) Mitochondrial gene mutation in islet-cell-antibody-positive patients who were initially non-insulin-dependent diabetics. *Lancet* 342, 527-528.
- Oka, Y., Katagiri, H., Ishihara, T. et al., (1995) Mitochondrial diabetesmellitus-glucose-induced signaling defects and beta-cell loss. *Muscle and Nerve (Suppl.3)*, S 131-S 136.
- Opitz, J., (1982) The developmental field concept in clinical genetics. *I. Pediat.* 101, 805-809.
- O'Sullivan, J.B., Harlap, S.B., (1995) Resetting blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 25, 162-165.
- O'Rahilly, S., (1997) Diabetes in midlife: planting genetic time bombs. *Nat. Med.* 10, 1080-1081.
- Otake, M., Schull, W.J., Neel, J.V., (1990) Congenital malformations, stillbirths and early mortality among the children of atomic bomb survivors: a re-analysis. *Radiat. Res.* 122, 1-11.
- Page, L.B., (1978) Hypertension and atherosclerosis in primitive and acculturating societies. In: Hurt, J.C. (Ed.), *Hypertension Update Health Learning Systems, Inc., Boomfield, N. J.* pp 1-11.
- Penrose, L., (1953) The genetical background of common diseases. *Acta. Genet. (Basel)* 4, 257-265.
- Perry, I.J., Wannemethe, S.G., Walker, M.K. et al., (1995) Prospective study of risk factors for development of non-insulin-dependent diabetes in middle-aged British men. *Brit. Med. J.* 310, 560-564.
- Perusse, L., Rice, T., Bouchard, C. et al., (1989) Cardiovascular risk factors in a French-Canadian population: resolution of genetic and familial environmental effects on blood pressure by using extensive information on environmental correlates. *Am. J. Hum. Genet.* 45, 240-251.
- Phillips, R.L., Lilienfeld, A.M., Diamond, E.L., Kagan, A., (1974) Frequency of coronary heart disease and cerebrovascular accidents in parents and sons of coronary heart disease index cases and controls. *Am. J. Epidemiol.* 100, 87-100.
- PSC, (1995) Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 346, 1647-1653.
- Pyke, D.A., (1979) Diabetes: the genetic connections. *Diabetologia* 17, 333-343.
- Rao, D.C., Morton, N.E., Yee, S., (1974) Analysis of family resemblance. II. A linear model for familial correlation. *Am.J. Hum. Genet.* 26, 331-359.
- Rao, D.C., (1985) Application of path analysis in human genetics. In: Krishnaiah, P.R. (Ed.), *Multivariate Analysis VI, North-Holland, Amsterdam*, pp 467-484.
- Rao, D.C., (1991) Statistical considerations in application of path analysis in genetic epidemiology. In: Rao, C.R., Chakraborty, R.(Eds.), *Handbook of Statistics, vol.8: Statistical Methods in Biological and Medical Sciences, Amsterdam*, pp 63-84.
- Rao, D.C., Laskarzewski, P.M., Morrison, J.A. et al., (1982) The Cincinnati lipid research and family study: cultural and biological determinants of lipids and lipoprotein concentration. *Am. J. Hum. Genet.* 34, 888-903.
- Reaven, G.M., Lithell, H., Landberg, L., (1996) Hypertension and associated metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl. J. Med.* 334, 374-381.
- Rees, A., Bishop, A., Morgan, R., (1990) The Apo(a) gene: structure/function relationships and the possible link with thrombotic atheromatous disease. *Brit. Med. Bull.* 46, 873-890.
- Reichi, D., Miller, N.E., (1989) Pathophysiology of reverse cholesterol transport: insights from inherited disorders of lipoprotein metabolism. *Arteriosclerosis* 9, 785-797.
- Reijonen, H., Ilonen, J., Åkerblom, H. et al., (1994) Multilocus analysis of HLA class H genes in DR2 positive IDDM haplotypes in Finland. *Tissue Antigens* 43, 1-6.
- Rich, S.S., (1990) Perspectives in diabetes. Mapping genes in diabetes. *Genetic epidemiological perspective. Diabetes* 39, 1315-1319.

- Rissanen, A.M., (1979a) Familial occurrence of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 44, 60–66.
- Rissanen, A.M., (1979b) Familial occurrence of coronary heart disease in a high incidence area (North Karelia, Finland). *Brit. Heart J.* 42, 294–303.
- Rissanen, A.M., Nikkila, E.A., (1977) Coronary heart disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. *Brit. Heart J.* 39, 875–883.
- Rissanen, A.M., Nikkila, E.A., (1979) Aggregation of coronary risk factors in families of men with fatal and non-fatal coronary heart disease. *Brit. Heart J.* 42, 373–380.
- Robertson, T.L., Kato, H., Rhoades, G.G. et al., (1977) Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 39, 239–243.
- Rose, G., (1987) Implications of genetic research for control measures. In: Beck, G., Collins, G.M. (Eds.), *Molecular Approaches to Human Polygenic Disease*, Ciba Foundation Symposium 130, John Wiley, Chichester, UK, pp 247–256.
- Rose, M.R., (1982) Antagonistic pleiotropy, dominance and genetic variation. *Heredity* 48, 63–78.
- Rosenstock, J., Raskin, P., (1988) Diabetes and its complications. *Diabetes Metab. Rev.* 4, 417–435.
- Ross, R., (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362, 801–808.
- Rotimi, C., Cooper, R., Cao, G. et al., (1994) Familial aggregation of cardiovascular diseases in African-American pedigrees. *Genetic Epidemiol.* 11, 397–407.
- Rotter, J.I., Vadheim, C.M., Rimo, D.L., (1992) Diabetes mellitus. Chapter 21. In: King, R.A. et al. (Eds.), *The Genetic Basis of Common Diseases*, Oxford Univ. Press, Oxford, pp. 413–481.
- Ruiz, J., Blanche, H., Cohen, N. et al., (1994) Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 91, 3662–3665.
- Rutan, G.H., Kuller, L.R., James, P.H. et al., (1988) Mortality associated with hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Hypertension* 7, 504–514.
- Rutledge, D.R., Browe, C.S., Kubilis, P.S. et al., (1994) Analysis of two variants of the angiotensinogen gene in essential hypertensive African-Americans. *Am. J. Hypertens.* 7, 651–654.
- Sanjeevi, C.B., Kockum, I., Lernmark, L., (1995) The role of major histocompatibility complex in insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 2, 3–11.
- Sankaranarayanan, K., (1993) Ionizing radiation, genetic risk estimation and molecular biology: impact and inferences, (1993) *Trends Genet.* 9, 9–84.
- Sankaranarayanan, K., (1995) Re-evaluation of genetic radiation risks. In: Hagen, U. et al. (Eds.), *Radiation Research 1895-1995. Proc. 10th Int. Cong. Rad. Res. Vol.2, Congress Lectures. 10th ICRR, Wurzburg, Germany*, pp. 1138–1142.
- Sankaranarayanan, K., (1998) Ionizing radiation and genetic risks. IX. Estimates of the frequencies of mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations: a 1998 perspective. *Mutat. Res.* 411, 129–178.
- Sankaranarayanan, K., (1999) Ionizing radiation and genetic risks. X. The potential 'disease phenotypes' of radiation-induced genetic damage in humans: perspectives from human molecular biology and radiation genetics. *Mutat. Res.* 429, 45–83.
- Sankaranarayanan, K., Yasuda, N., Chakraborty, R. et al., (1994) Ionizing radiation and genetic risks. V. Multifactorial diseases: a review of epidemiological and genetic aspects of congenital abnormalities in man and of models of maintenance of quantitative traits in populations. *Mutat. Res.* 317, 1–23.
- Sanz, N., Karam, J.H., Hortia, S. et al., (1986) Prevalence of insulin gene mutations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng. J. Med.* 314, 1322.
- Schellenberg, G.D., (1995) Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 92, 8552–8559.
- Schinzel, A.A., (1983) Cardiovascular defects associated with chromosomal aberrations and malformation syndromes, (1983) In: Steinberg, A.G. et al. (Eds.), *Progress in Medical Genetics*, W. B. Saunders, Philadelphia, Vol.V, pp. 303–379.

- Schull, W.J., (1995) *Effects of Atomic Radiation: A Half-century of Studies from Hiroshima and Nagasaki*. Wiley-Liss, NY, 397pp.
- Schuster, H., Rauh, G., Kormann, B. et al, (1990) Familial defective apolipoprotein B-100: comparison with familial hypercholesterolemia in 18 cases detected in Munich. *Arteriosclerosis* 9, 577–581.
- Searle, A.G., Edwards J.H., (1986) The estimation of risks from the induction of recessive mutations after exposure to ionizing radiation. *J. Med. Genet.* 23, 220–226.
- Shaper, A.G., (1984) Geographic variations in cardiovascular mortality in Great Britain. *Brit. Med. Bull.* 40, 366–373.
- Shea, S., Ouman, R., Gabrieli, C. et al., (1984) Family history as an independent risk factor for coronary artery disease. *JACC* 4, 793–801.
- Shimkets, R.A., Warnock, D.G., Bositis, C.M. et al., (1994) Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 79, 407–414.
- Sing, C.F., Boerwinkle, E.A., (1987) Genetic architecture of interindividual variability in apolipoprotein, lipoprotein and lipid phenotypes. In: Beck, G., Collins, G.M. (Eds.), *Molecular Approaches to Human Polygenic Disease*, Ciba Foundation Symposium 130, John Wiley, Chichester, UK, pp. 99–127.
- Sing, C.F., Boerwinkle, E., Turner, S.T., (1986) Genetics of primary hypertension. *Clin. Exp. Hypertens. [A]* 8, 623–651.
- Sing, C.F., Havilland, M.B., Reilly, S.L., (1996) Genetic architecture of common multifactorial diseases. In: Chadwick, D., Cardew, G. (Eds.), *Variation in the Human Genome*, Ciba Foundation Symposium 197, pp 211–233.
- Sing, C.F., Moll, P.P., (1989) Genetics of variability of CHD risk. *Int. J. Epidemiol.* 18, No. 3 (Suppl. 1), S183-S195.
- Sing, C.F., Moll, P.P., (1990) Genetics of atherosclerosis. *Ann. Rev. Genet.* 24, 171–187.
- Sing, C.F., Kaprio, J., Perusse, L. et al., (1990) Genetic differences in risk of disease within and between populations. *World Review Nutr. Diet* 63, 220–235.
- Sing, C.F., Schultz, J.S., Shreffler, D.C., (1974) The genetics of Lp antigen II. A family study and proposed models of genetic control. *Ann. Hum. Genet. (Lond)* 38, 47–56.
- Slack, J., Evans, K.A., (1996) The increased death from ischaemic heart disease in first-degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease. I. *Med. Genet.* 3, 239–257.
- Smith, C., (1970) Heritability of liability and concordance in monozygotic twins. *Ann. Hum. Genet. (Lond)* 34, 85–91.
- Smith, C., (1971) Recurrence risk for multifactorial inheritance. *Am. J. Hum. Genet.* 23, 578–588.
- Smith, C., (1975) Quantitative Inheritance. In: Fraser, G., Mayo, O. (Eds.), *Text Book of Human Genetics*, Blackwell Scientific Publications, London, pp. 382–441.
- Smith, C., Mendell, N.R., (1974) Recurrence risks from family history and metric traits. *Ann. Hum. Genet. (Lond)* 37, 275–286.
- Smith, W.C., Tunstall-Pedoe, H., (1984) European regional variation in cardiovascular mortality. *Brit. Med. Bull.* 40, 374–379.
- Smouse, P.E., Chakraborty, R., (1993) Some theoretical predictions for electrophoretic polymorphisms maintained by balancing selection. In: Sing, C.F., Hamus, C.L. (Eds.), *Genetic Variability in Human Diseases: Cells, Individuals, Families and Populations*, Oxford Univ. Press, N. Y., pp. 201–212.
- Soria, L.F., Ludwig, E.H., Clark, H.R.G. et al., (1989) Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 86, 57–59.
- Soubrier, N., Canibien, F., (1994) The angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism: implications in hypertension and myocardial infarction. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2, 25–29.
- Sparks, J.D., Sparks, C.E., (1993) Hormonal regulation of lipoprotein assembly and secretion. *Curr. Opin. Lipidol.* 4, 77–186.
- Stadler, L.J., (1928a) Mutations in barley induced by X-rays and radium. *Science* 68, 186.
- Stadler, L.J., (1928b) Genetic effects of X-rays in maize. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 14, 69–75.
- Stamler, J., (1979) Population studies. In: Levy, R.I. et al. (Eds.), *Nutrition, Lipids and Coronary Heart Disease: A Global View*, Raven Press, NY. pp 25–88.

- Stamler, J., (1989) Opportunities and pitfalls in international comparisons related to patterns, trends and determinants of CHD mortality, (1989) *Int. J. Epidemiol.* 18 (Suppl. 1), S3-S18.
- Stamler, I., Stamler, R., Neaton, J.D., (1993) Blood pressure, systolic and diastolic and cardiovascular risks: US population data. *Arch. Intern. Med.* 153, 598-615.
- Stevenson, A.C., Johnston, H.A., Stewart, M.I.P. et al., (1966) Congenital Malformations. A Report of a Study of a Series of Consecutive Births in 24 Centres, WHO, Geneva.
- Stoffel, M., Patel, P., Lo, Y.-M.D. et al., (1992) Missense glucokinase mutations in maturity onset diabetes of the young and mutation screening in late onset diabetes. *Nature Genet.* 2, 153-156.
- Strittmatter, W.J., Saunders, A.M., Schmechel, D. et al., (1993a) Apolipoprotein E: high avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late onset familial Alzheimer's disease. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 90, 1977-1981.
- Strittmatter, W.J., Weisgraber, K.H., Huang, D. et al., (1993b) Binding of human apolipoprotein E to beta/A4 peptide: isoform-specific effects and implications for late onset Alzheimer's disease. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 90, 8098-8102.
- Strittmatter, W.J., Weisgraber, K.H., Goedert, M. et al., (1994) Hypothesis: microtubule assembly and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp. Neurol.* 125, 163-171.
- Sundell, I.B., Nifison, T.K., Hallmans, G. et al., (1989) Interrelationships between plasma levels of plasminogen activator inhibitor, lipoprotein(a) and established risk factors in a North Swedish population. *Atherosclerosis* 80, 9-16.
- Talmud, P.J., Humphries, S.E., (1997) Apolipoprotein CIII gene variation and dyslipidaemia. *Curr. Opin. Lipidol* 8, 154-158.
- Taskinen, M.R., (1995) Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 6, 153-160.
- Thibonnier, M., Schork, N.J., (1995) The genetics of hypertension. *Curr. Opin. Genetics. Develop.* 5, 362-370.
- Thodarson, O., Fridriksson, S., (1979) Aggregation of deaths from ischaemic heart disease among first and second degree relatives of 108 males and females with myocardial infarction. *Acta. Med. Scand.* 205, 493-500.
- Thomas, A., Kelleher, C., Green, F. et al., (1991) Variation in the promoter region of the β -fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen levels in smokers and non-smokers. *Thromb. Haemost.* 58, 487-490.
- Tiret, L., Rigat, B., Visvikis, S. et al., (1992) Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the angiotensinogen I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am. J. Hum. Genet.* 51, 197-205.
- Tisch, R., McDevitt, H., (1996) Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* 85, 291-297.
- Todd, J.A., (1995) Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 92, 8560-8565.
- Trimble, B.K., Doughty, J.H., (1974) The amount of hereditary disease in human populations. *Ann. Hum. Genet. (Lond)* 38, 199-223.
- Tseng, W.P., (1967) Blood pressure and hypertension in an agricultural and a fishing population of Taiwan. *Am. J. Epidemiol.* 86, 513-525.
- Turelli, M., (1984) Heritable genetic variation via mutation-selection balance: Lerch's zeta meets the abdominal bristles. *Theoret. Population Biology* 25, 138-193.
- Turelli, M., (1985) Effects of pleiotropy on predictions concerning mutation-selection balance for polygenic traits. *Genetics* 111, 165-195.
- Turelli, M., (1986) Gaussian versus non-gaussian genetic analysis of polygenic mutation-selection balance. In: Karlin, S., Nevo, E. (Eds.), *Evolutionary Processes and Theory*, Academic Press, New York, pp. 607-628.
- Unoka, I., (1973) The survey of chronic diseases by specialists' complex screening. *Nepegeszsegugy* 54, 147-153.
- UNSCEAR, (1972) Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly, with Annexes. Vol.1. II: Effects. UN Publication Sales No. E.72.IX.18. United Nations, New York, NY, USA.
- UNSCEAR, (1977) Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1977 Report to the General Assembly with Annexes. UN Publication Sales No. E77.IX.1. United Nations, New York, NY, USA.

- UNSCEAR, (1988) Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1988 Report to the General Assembly, with Annexes. UN Publication Sales No. E.82.IX.8. United Nations, New York, NY, USA.
- UNSCEAR, (1993) Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1993 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. UN Publication Sales No. E.94.IX.2. United Nations, New York, NY, USA.
- Utermann, G., (1987) Apolipoproteins, quantitative lipoprotein traits and multifactorial hyperlipidemia. In: Bock, G., Collins, G.M. (Eds.), *Molecular Approaches to Human Polygenic Disease*, Ciba Foundation Symposium 130, John Wiley, Chichester, UK, pp. 52–69.
- Utermann, G., (1989) The mysteries of lipoproteins. *Science* 246, 904–910.
- Utermann, G., (1990) Coronary heart disease. Chapter 72 in: Emery, A.E.H., Rimoin, D.L. (Eds.), *Principles and Practice of Medical Genetics*, Vol.2, Churchill Livington, Edinburgh, pp 1239–1262.
- Utermann, G., Weber, W., (1993) Protein composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. *FEBS Lett.* 154, 357–361.
- Uusitupa, M.L.J., Niskanen, L.K., Siltonen, O. et al., (1993) Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic groups. *Diabetologia* 36, 1175–1184.
- Vaxillaire, M., Boccio, V., Philippi, A. et al., (1995) A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nature Genet.* 9, 418–423.
- Viberti, G.C., Walker, J.D., (1988) Diabetic nephropathy: etiology and prevention. *Diabetes Metab. Rev.* 4, 147–162.
- Vogel, F., (1979) Genetics of retinoblastoma. *Human Genetics* 52, 1–54
- Vogel, F., Motulsky, A.G., (1996) *Human Genetics Problems and Approaches* 3rd edition, Berlin and Tokyo, Springer
- Ward, K., Hata, A., Jeunemaitre, X. et al., (1993) A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nature Genet.* 4, 59–61.
- Ward, R.H., Chin, P.G., Prior, I.A.M., (1979) Genetic epidemiology of blood pressure in a migrating isolate: prospectus. In: Sing, C.F., Skolnick, M.H. (Eds.), *Genetic Analysis of Common Diseases*, Alan Liss, N. Y., pp 675–709.
- Ward, R.R., Chin, P.G., Prior, I.A.M., (1980) The effect of migration on the familial aggregation of blood pressure. *Hypertension* 2, 143–154.
- Warnock, D.G., Bubien, J.K., (1994) Liddle syndrome: clinical and cellular abnormalities, *Hosp. Pract.* 29, 95–105.
- Weinberg, R., Shear, C.L., Avet, L.M. et al., (1979) Path analysis of environmental and genetic influences on blood pressure. *Am. J. Epidemiol.* 109, 588–596.
- Weiss, K.M., Ferrell, R.E., Hannis, C.L., (1984) A new world syndrome of metabolic diseases with a genetic and evolutionary basis. *Yearbook Phy. Anthropol.* 27, 153–178.
- Weissman, M., (1995) Genetic bases for common polygenic diseases. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 92, 8543–8544.
- Wertheimer, E., Lu, S.-P., Backellauw, P.F. et al., (1993) Homozygous deletion of the human insulin receptor gene results in leprechaunism. *Nature Genet.* 5, 71–73.
- West, K.M., (1974) Diabetes in American Indians and other native populations of the New World. *Diabetes* 23, 841–855.
- West, K.M., (1978a) Diabetes in American Indians. *Adv. Metab. Dis.* 9, 29–48.
- West, K.M., (1978b) Epidemiology of Diabetes and its Vascular Lesions. Elsevier, N. Y.
- WGPPH, (1993) Working Group on Primary Prevention of Hypertension. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on Primary Prevention of Hypertension. *Arch. Intern. Med.* 153, 186–208.
- Whelton, P.K., (1994a) Epidemiology of hypertension. *Lancet* 344, 101–106.
- Whelton, P.K., Klag, M.J., Neaton, J.D. et al., (1994b) Blood pressure and incidence of ESRD: a prospective study. *J. Hypertension (Suppl.3)*: 961 (abstract).
- WHO, (1977) World Health Organization, International Classification of Diseases, Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death. Volumes 1 and 2, WHO.

- Geneva.
- WHO, (1978) World Health Organization. Arterial hypertension, Report of a WHO Expert Committee, World Health Organization Technical Report Series 628, WHO, Geneva.
- WHO, (1980) World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report on diabetes mellitus. Technical Report Series 646. WHO, Geneva.
- WHO, (1988) World Health Organization. Geographical variations in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35–64 years. The WHO MONICA Project Wld. 111th. Statist Quart. 41, 115–140.
- Wimelmsen, L., Svårdsudd, K., Korsan-Bengsten, K. et al., (1984) Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 311, 501–505.
- Williams, R.R., Dadone, M.M., Hunt, S.C. et al., (1984) The genetic epidemiology of hypertension: a review of past studies and current results for 948 persons in 48 Utah pedigrees. In: Rao, D.C. et al. (Eds.), *Genetic Epidemiology of Coronary Heart Disease*, Alan R. Liss, N.Y., pp 419–442.
- Wilkes, H.C., Kelleher, C., Meade, T.W., (1988) Smoking and plasma fibrinogen. *Lancet* 331, 307–308.
- Wilkinson, I.B., Cockcroft, J.R., (1998) Cholesterol, endothelial function and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 9, 237–242.
- Wolanski, N., (1969) An approach to the problem of inheritance of systolic and diastolic arterial pressure. *Genet. Pol.* 10, 263–268.
- Woolf, N., (1990) Pathology of atherosclerosis *Brit. Med. Bull.* 46, 960–985.
- Wright, S., (1921) Correlation and causation. *J. Agric. Res.* 20, 557–585.
- Wright, S., (1931) Evolution in mendelian populations. *Genetics* 16, 97–159.
- Wright, S., (1934) The method of path coefficients. *Ann. Math. Stat.* 5, 161–215.
- Wright, S., (1937) The distribution of gene frequencies in populations. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 23, 307–320.
- Wright, S., (1960) Path coefficients and path regressions: alternative or complementary concepts? *Biometrics* 16, 189–202.
- Wright, S., (1968) *Evolution and the Genetics of Populations. Vol.1. Genetic and Biometric Foundations.* Univ. Chicago Press, Chicago.
- Yamagata, K., Oda, N., Kaisaki, P.J. et al., (1996a) Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature* 384, 455–458.
- Yamagata, K., Furuta, H., Oda, N. et al., (1996b) Mutations in hepatocyte nuclear factor 4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 1). *Nature* 384, 458–460.
- Yoshimoto, Y., Neel, J.V., Schull, W.J., et al., (1990) Malignant tumors during the first two decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. *Am. J. Hum. Genet.* 46, 1041–1052.
- Zannis, V.I., Breslow, J.L., (1985) Genetic mutations affecting human lipoprotein metabolism. *Adv. Hum. Genet.* 14, 125–215, 383–386.
- Zerba, K.E., Sing, C.F., (1993) The role of genome type-environment interaction and time in understanding the impact of genetic polymorphisms on lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 4, 152–162.

ICRP Publication 83
多因子性疾患のリスク推定

定価 (本体8,700円+税)

2004年 9月13日 初版第1刷発行

©2004

翻 訳 社 団
及 び 法 人 日 本 ア イ ソ ト ー プ 協 会
発 行

〒113-8941 東京都文京区本駒込二丁目28番45号

電 話 代 表 (03) 5395-8021

出 版 (03) 5395-8082

FAX 出 版 (03) 5395-8053

振 替 00180-4-614865

発 売 所

丸 善 株 式 会 社

印刷・製本 (株) 恵友社

ISBN4-89073-161-X C3347