

**THE FREQUENCY IN JAPAN OF CARRIERS
OF THE RARE 'RECESSIVE' GENE CAUSING ACATALASEMIA**

まれな '劣性' 遺伝病無カタラーゼ血症の遺伝子保因者の日本における頻度

HOWARD B. HAMILTON, M.D.
JAMES V. NEEL, M.D.
THOMAS Y. KOBARA, B.A.
KYOKO OZAKI 尾崎恭子



THE ABCC TECHNICAL REPORT SERIES

A B C C 業績報告集

The ABCC Technical Reports provide a focal reference for the work of the Atomic Bomb Casualty Commission. They provide the authorized bilingual statements required to meet the needs of both Japanese and American components of the staff, consultants, advisory councils, and affiliated governmental and private organizations. The reports are designed to facilitate discussion of work in progress preparatory to publication, to record the results of studies of limited interest unsuitable for publication, to furnish data of general reference value, and to register the finished work of the Commission. As they are not for bibliographic reference, copies of Technical Reports are numbered and distribution is limited to the staff of the Commission and to allied scientific groups.

この業績報告書は、A B C Cの今後の活動に対して重点的の参考資料を提供しようとするものであって、A B C C職員・顧問・協議会・政府及び民間の関係諸団体等の要求に応ずるための記録である。これは、実施中で未発表の研究の検討に役立たせ、学問的に興味が限定せられていて発表に適しない研究の成果を収録し、或は広く参考になるような資料を提供し、又A B C Cにおいて完成せられた業績を記録するために計画されたものである。論文は文献としての引用を目的とするものではないから、この業績報告書各冊には一連番号を付してA B C C職員及び関係方面にのみ配布する。

**THE FREQUENCY IN JAPAN OF CARRIERS
OF THE RARE 'RECESSIVE' GENE CAUSING ACATALASEMIA**

まれな '劣性' 遺伝病無カタラーゼ血症の遺伝子保因者の日本における頻度

HOWARD B. HAMILTON, M. D.¹

JAMES V. NEEL, M. D.²

THOMAS Y. KOBARA, B. A.¹

KYOKO OZAKI¹ 尾崎恭子

ABCC Department of Clinical Laboratories¹ and
Member, the Advisory Committee on the Atomic Bomb Casualty Commission, National
Academy of Sciences, Washington D.C. and Director, Department of Human Genetics,
University of Michigan, Ann Arbor²

ABCC臨床検査部¹ および米国学士院所属ABCC諮問委員会 (Washington D.C. 在) 委員,
Michigan 大学 (Ann Arbor 市在) 人類遺伝学教室主任教授²



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
Hiroshima - Nagasaki, Japan

A Research Agency of the
U.S. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
under a grant from

U.S. ATOMIC ENERGY COMMISSION
administered in cooperation with the
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH of the MINISTRY OF HEALTH & WELFARE

原爆傷害調査委員会
広島 - 長崎

厚生省国立予防衛生研究所
と共同運営される

米国学士院一学術会議の在日調査研究機関
(米国原子力委員会研究費に依る)

ACKNOWLEDGMENT

感謝の言葉

It is a pleasure to acknowledge the many ways in which Dr. S. Takahara of the Okayama University Medical School has been of assistance in this study. We also are indebted to Mr. H. Sadakane of the Department of Medical Sociology of the Atomic Bomb Casualty Commission for his aid in enlisting the cooperation of the families involved in this study. Dr. A. Kudo and Dr. W. J. Schull have been of invaluable assistance in certain aspects of this analysis.

本調査に対して岡山大学医学部高原滋夫博士から数々の御援助を頂いたことを深謝する。また、被検家族の協力を求めるに当ってABCC医科社会学部貞金博宣氏の尽力を感謝すると共に、本調査の解析について多大の御助力を頂いた工藤昭夫博士ならびにDr. W. J. Schullに厚く御礼を申上げる次第である。

TABLE OF CONTENTS
目次

	<i>Page</i>
List of Tables and Figures	1
挿入図表一覧表	
Introduction	1
緒言	
Methods of Study	2
調査方法	
Composition of the Population Sample	2
調査対象者の構成	
Assay Methods	3
検査方法	
Assay for Erythrocyte Catalase Activity	4
赤血球カタラーゼ活性検査	
Family Followup	6
家族の観察	
Results	6
結果	
Discussion	12
考按	
Summary	22
総括	
References	22
参考文献	

LIST OF TABLES AND FIGURES

挿入図表一覧表

	<i>Page</i>
Table 1. Screening test results for selected subjects, compared with K_{cat} values and hemoglobin concentrations 表 一連の被検者の中より選んだ探知検査の成績と K_{cat} 値および血色素量の比較	5
2. Results of six surveys, number examined and frequency of hypocatalasemia 6つの調査における被検者数と低カタラーゼ血症の頻度	7
3. Members of hypocatalasemic families, pedigree position, sex, age, and K_{cat} values 低カタラーゼ血症家族員の家系上の位置, 性, 年齢および K_{cat} 値	9
4. K_{cat} values for hypocatalasemic, acatalasemic, and control subjects by source of data 対照者, 低カタラーゼ血症家族および無カタラーゼ血症家族の被検者源別の K_{cat} 値	10
5. Calculations for q , the frequency of a rare recessive gene, in population models 1 and 2. 2つの対照的な人口集団の理論式からみたまれな劣性遺伝子の頻度 q の数値の比較	18
6. Calculations of consequences of first cousin and nonconsanguineous marriages in population models 1 and 2 2つの人口集団の理論式からみたいとこ結婚と非近親婚との結果の比較	21
Figure 1. Pedigrees of families with carriers (hypocatalasemic) for acatalasemia ☒ 無カタラーゼ血症の保因者 (低カタラーゼ血症) のいる家族の家系	8

THE FREQUENCY IN JAPAN OF CARRIERS OF THE RARE 'RECESSIVE' GENE CAUSING ACATALASEMIA

まれな '劣性' 遺伝病無カタラーゼ血症の遺伝子保因者の日本における頻度

INTRODUCTION

Although it is increasingly recognized that many rare 'recessive' genes have effects in the heterozygous state which can be detected by suitable laboratory tests, with the implication that such genes may make a significant contribution to subclinical departures from health, there is a real paucity of knowledge concerning the actual distribution in populations of such heterozygotes. The genetic formulas commonly employed for calculating heterozygote frequencies assume a uniform gene distribution within the units of population under study. This assumption, while obviously at variance with the natural history of most human populations, is useful because it provides an approximation to values not otherwise available. Until now it has not been possible to test the divergence between actual and estimated heterozygote frequencies for a rare 'recessive' gene with a simple, quick, and accurate method suitable for survey purposes.

It will be the object of this paper to describe such a method for detecting the heterozygous carriers of a particular rare 'recessive' gene. Survey data will be presented indicating significant local variations in gene frequency. The implications of such departures for certain basic genetic problems will be briefly explored.

The trait in question is acatalasemia, a recessively inherited condition which is characterized by the absence of detectable tissue catalase activity.¹ Heterozygotes

緒言

まれな '劣性' 遺伝子の中には、それが異型接合状態であっても、適切な臨床検査によって発見できるものが多いことが逐次認められ、それらの遺伝子は臨床的に現われない程度の健康障害をもたらす大きな誘因となり得ると考えられる。しかし、このような異型接合体が集団内で現実にはどのように分布しているかについては殆んど知られていない。一般に異型接合体の頻度の計算に用いられている遺伝式は、調査対象集団内では遺伝子の分布が均等であるという仮説に基づいている。この仮説が一般人類集団の実態とは一致しないことは明らかであるが、近似値を得るにはこれ以外によい方法がないので、この仮説が一般に用いられている。集団調査に利用できるような簡単、迅速かつ正確な方法によって、まれな '劣性' 遺伝子の異型接合体の実際の頻度を調べて推定頻度との開きを検定することは従来不可能であった。

本書では、特定のまれな '劣性' 遺伝子の異型接合体である保因者を発見する方法について述べる。ここに述べる調査成績は、遺伝子の頻度が地区によって有意な差異があることを示すが、このような差異が遺伝学上のある基本的な問題に対してどのような意義をもつかについても簡単に述べたいと思う。

ここで取りあげたのは、無カタラーゼ血症で、同型接合体の状態では身体組織中にカタラーゼ活性が全く認められないという形質である。¹ この遺伝子の異型接合体と考えられる個体は、正常値

for this gene have been shown to exhibit approximately half normal values of catalase activity.² In a previous paper, it was noted that the application of standard genetic formulas led to an estimate of 0.003 for q , the frequency of the gene responsible for the trait, from which the frequency of homozygotes was calculated to be 0.00002, and of heterozygotes, 0.006, i.e., 2 and 600 per 100,000 Japanese, respectively.³ The many assumptions which went into these calculations were discussed briefly, with the statement that in general the computations were of such nature as to result in inflated estimates of the gene frequency and the true frequency might well be of the order of 0.0015. It is now possible to pursue this point further.

METHODS OF STUDY

COMPOSITION OF THE POPULATION SAMPLE

Screening for hypocatalasemia was performed on all blood samples received in the Clinical Laboratories of the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) in Hiroshima and Nagasaki. Samples were derived from three sources:

Radiation exposed and nonexposed* individuals who are voluntarily participating in the ABCC Adult Health Study⁴

Children seen in the ABCC Child Health Study

Blood specimens referred to ABCC by local practitioners, where blood only was received with a request for laboratory determinations. This group constituted less than 5 per cent of the total number of specimens examined; catalase abnormalities never formed the basis for referral.

の約半分程度のカタラーゼ活性を示すことが認められている。² 以前の報告書において、この形質の原因となる遺伝子の頻度 q の推定値は標準遺伝式によると 0.003 となり、更にこれから同型接合体の頻度 0.00002, 異型接合体の頻度 0.006 を得た。すなわち日本人 100,000 人につき同型接合体は 2 名, 異型接合体は 600 名の割になることを述べた。³ これらの計算に用いた多くの仮説について簡単に述べたが、その中で、それらの計算では概して遺伝子の頻度の推定値が過大であり、実際の頻度は 0.0015 程度であろうと述べた。現在ではこの点について更に追究することが可能である。

調査方法

調査対象者の構成

広島と長崎の原爆傷害調査委員会 (ABCC) 臨床検査部で受付けたすべての血液標本について低カタラーゼ血症の探知検査を行なった。血液標本は次の 3 つのものから入手した。すなわち、

ABCC 成人健康調査に協力している被爆者と非被爆者*⁴

ABCC 児童健康調査で診察を行なった児童⁵

地元開業医師から血液検査のみの実施を希望して送付される血液標本。このような血液標本の本数は全標本数の 5% 以下であり、しかもカタラーゼ異常について検査を依頼されたものは皆無であった。

*Since it has been found that there is no difference between erythrocyte catalase activity among exposed and nonexposed individuals,³ possible radiation effects need not be considered.

被爆者と非被爆者の赤血球カタラーゼ活性には何等差異がないことが認められているので、放射線の影響の有無は考慮に入れる必要はない。³

Between 30 and 60 samples were screened daily in Hiroshima and approximately one third that number in Nagasaki over a period of about 15 months. No attempt was made at a rigorous exclusion of related individuals, but from the method of selection, it seems unlikely that related individuals (parent-offspring or sibling pairs) constituted more than 15 per cent of the sample. Blood specimens positive to the screening test were subjected to the more precise assay for erythrocyte catalase activity, as described below.

ASSAY METHODS

SCREENING METHOD. The 20 cu mm blood specimens were transferred to 20 ml of tap water, with care to wipe the outside of the pipet and flush it with the diluent. After gentle mixing, 1 ml of this solution was immediately pipetted into 5.0 ml of 0.01 N hydrogen peroxide in 0.01 M phosphate buffer, pH 6.8. After exactly 60 seconds, 2 ml of 2 N sulfuric acid was added, followed by 7 ml of 0.005 M potassium permanganate. The latter solution could be added to a row of tubes at any convenient time after addition of the acid which stopped decomposition of peroxide. If a pink color persisted after addition of the permanganate, catalase was present; if the solution remained colorless, catalase either was absent or in low concentration, provided the hemoglobin was within normal limits. This test was based on two premises:

That a given amount of catalase, in a given time interval, decomposes a fixed amount of hydrogen peroxide, the amount remaining in effect being measured by titration with permanganate. The concentration of permanganate chosen was such that only individuals with catalase activity less than three standard deviations below the mean catalase activity of a control population would show a positive reaction.

約15カ月間にわたって、広島ABCCでは1日30乃至60名の被検者について探知検査を行ない、長崎ではその $\frac{1}{3}$ 程度の検査を行なった。血縁者を厳重に除外するという事はしなかったが、抽出の方法から見ても血縁者（親と子もしくは兄弟姉妹の組合せ）が全標本数の15%以上にはならないと考えられる。探知検査の際、異常と認められた血液標本については、次に述べる如く、赤血球カタラーゼ活性について更に精密な検査を行なった。

検査方法

探知検査の方法。 血液20 mm³を水道水20 mlに移す。この場合ピペットの外側をよく拭いて希釈液で洗い出す。静かに攪拌した後、この溶液1 mlをピペットを用いてPH 6.8の0.01N過酸化水素および0.01M 磷酸緩衝液5.0 ml中に手早く入れる。正確に60秒計って、2 N 硫酸2 mlを添加し、次に0.005M過マンガン酸カリ溶液7 mlを加える。この過マンガン酸カリ溶液を硫酸の添加により過酸化水素の分解が停止した後、適時各試験管に加える。もし過マンガン酸カリ添加後に淡赤色が持続すれば、カタラーゼが存在していることになり、また溶液が無色となれば血色素が正常範囲内である限り、これはカタラーゼの欠如か、もしくは濃度が低いことを示す。この検査は次の2つの前提に立っている。

一定量のカタラーゼは、一定時間内に一定量の過酸化水素を分解し、その残余量は過マンガン酸カリを用いて滴定により測定される。カタラーゼ活性が対照集団の平均カタラーゼ活性よりも標準偏差の3倍以上低いものだけが陽性反応を示すように過マンガン酸カリの濃度を決めてある。

This, in turn, was based on the assumption that the hemoglobin in the blood sample was within normal limits, since it has been shown that there is a linear relationship between erythrocyte catalase activity and hemoglobin concentration.³

Thus, false positive results were to be expected in those instances where the hemoglobin concentration was low. Because this was primarily a screening test, adjusting the hemoglobin concentration was of necessity omitted, but the test was so designed that in the majority of instances only blood samples with a hemoglobin of less than 7.5 gms per cent would give false positive results. However, since hypocatalasemia was not necessarily ruled out in the presence of anemia, a precise assay for catalase activity was performed whenever the screening test was positive.

In this study it was customary to withdraw the 20 cu mm sample from a tube of heparinized or citrated venous blood. However, the method is equally applicable to fresh blood, drawn from a finger or earlobe prick into a hemoglobin pipet and immediately diluted with tap water as described. If it is inconvenient to carry all the reagents into the field, a heparinized pipet may be used, and the blood transported to the laboratory for the screening test. However, care should be taken to avoid unduly long intervals between obtaining the blood and screening, unless the sample is refrigerated. Further the latter method suffers from the disadvantage that in the case of positive results, where the precise assay is necessary, a second sample of blood must be obtained at a later time.

ASSAY FOR ERYTHROCYTE CATALASE ACTIVITY

The method for determining erythrocyte catalase activity (K_{cat} activity) already has been described.³ K_{cat} values for a control group of normal individuals ranged from 3.90 to 7.47, whereas those for a group with hypocatalasemia in several

赤血球カタラーゼと血色素濃度との間には直線的関係があることが証明されているので,³ 上記の仮定は血液標本の血色素が正常範囲内であることを前提としている。

従って血色素濃度が低い場合には偽陽性反応が出るのが予測される。この検査は探知検査なので、血色素濃度の修正は勿論行なわなかった。しかし検査としては、偽陽性反応の大部分が血液標本の血色素量が7.5g %以下の場合に限られるように計画した。しかし貧血がある場合には、低カタラーゼ血症は必ずしも除外できないので、探知検査成績が陽性のときは精密なカタラーゼ活性の測定を行なった。

今回の調査では通常、ヘパリンまたはクエン酸を添加した静脈血の入れてある試験管より20mm³の標本を取って検査した。しかしこの検査方法は指もしくは耳朶よりヘモグロビンピペットで採血し、前述の如く直ちに水道水で希釈した新鮮血を用いてもよい。実地調査などの場合、全部の試薬を持参することが不便ならば、ヘパリンを入れたピペットに採血して検査室まで運んで探知検査を行なってもよい。しかし血液を冷蔵しない場合には、採血から探知検査実施までの間に不当に長い時間をおかないように注意する必要がある。この場合に不利なことは反応が陽性で精密検査を必要とする時には更に重ねて採血を行なわねばならないことである。

赤血球カタラーゼ活性検査

赤血球カタラーゼ活性 (K_{cat} 活性) の測定方法については既に報告した。³ 正常者から成る対照集団の K_{cat} 値は3.90乃至7.47であるが、無カタラーゼ血症 (K_{cat} 値が0) の数家族における低カ

families in which a trait for acatalasemia (K_{cat} equals zero) is segregating ranged from 1.48 to 2.87, with no overlap in values between the two groups.

An attempt was made to determine the frequency with which false positives (positive screen with normal K_{cat}) and false negatives (negative screen with low K_{cat}) occurred. In a series of 120 *blind* tests, where both the screening and K_{cat} assay were performed on individual samples, there were no instances of false negatives; but false positives did occur, either because of a low hemoglobin level, as discussed above, or a combination of a K_{cat} value at the lower limit of normal and a somewhat lowered hemoglobin level. Table 1 shows selected examples of various combinations of screen results, K_{cat} values, and hemoglobin concentrations which were observed.

タラーゼ血症者ではその値が1.48乃至2.87となっており、この2つの集団の間に K_{cat} 値の重複はない。

偽陽性 (K_{cat} 値は正常であるが、探知検査が陽性) および偽陰性 (K_{cat} 値は低いが探知検査が陰性) の頻度を測定してみた。120本の標本について盲目検査を行ない、それぞれ探知検査と K_{cat} 検査を併せて行なった結果、偽陰性のもはなかったが、前述の如く、血色素量が低いためか、もしくは K_{cat} 値が正常の下限界であると同時に血色素量もやや低いという2つの事由の合併のために偽陽性のものが現われた。表1には探知検査の成績、 K_{cat} 値および血色素量の組合せをいくつか選んで例示した。

TABLE 1 SCREENING TEST RESULTS FOR SELECTED SUBJECTS, COMPARED WITH K_{CAT} VALUES AND HEMOGLOBIN CONCENTRATIONS

表1 一連の被検者の中より選んだ探知検査の成績と K_{CAT} 値および血色素量の比較

SUBJECT 被検者	SCREENING TEST RESULT 探知検査成績	K_{CAT} VALUE 値	HEMOGLOBIN CONCENTRATION 血色素濃度
SK	-	5.58	14.0
NA	-	5.46	21.8
IN	+	3.91	10.1
ST	+	5.12	7.4
IH†	+	2.31	13.8
KN‡	+	0	14.2

†Hypocatalasemic from family HA, III-8, Figure 1.

家族HAにおける低カタラーゼ血症者, III-8, 図1参照.

‡Acatlasemic from family NA, IV-2, Reference 3.

家族NAにおける無カタラーゼ血症者, IV-2, 参考文献3参照.

In this series, about 1 per cent of the screening tests gave false positive results. It would thus appear that in surveying a large population, false positive results can be minimized by determination of the hemoglobin values and performance of the K_{cat} assay, whereas false negative results (e.g. missed hypocatalasemia) occur rarely, if at all. In any case, where the positive test plus the precise assay indicated the presence of hypocatalasemia, relatives of such individuals were studied and in every

これらの例では、探知検査の約1%が偽陽性を示した。このような訳で大きな人口集団の調査では、血色素量の測定と K_{cat} 検査の実施とによって偽陽性を最少限度にいくとめることができそうであり、偽陰性(すなわち低カタラーゼ血症の見落とし)が出ることは滅多にないと考えてよい。いづれにせよ、探知検査が陽性で、しかも精密検査の結果が低カタラーゼ血症を示した場合には、それらの人々の血縁者たちを調査した。その結果、1家系を除いてすべての家系に保因者がほかにあ

instance save one, other members in the kindred were found to be carriers, evidence that would appear to indicate a high degree of reliability for the test when it is positive.

FAMILY FOLLOWUP

In all instances where a positive screening test followed by a K_{cat} assay revealed the presence of hypocatalasemia, a second sample of fresh blood was obtained at a later date and K_{cat} activity redetermined. In every case, the second result confirmed the first. At this second visit, a careful pedigree was obtained from the proband; subsequently other members of the family either came to ABCC or were visited in the home, blood samples were obtained, and K_{cat} analyses performed. In this way, individuals from ten families were studied in detail with respect to K_{cat} values.

RESULTS

Table 2 summarizes the survey findings in Hiroshima and Nagasaki together with those from several recently reported studies of Takahara.⁶ The probability of as great or greater difference in frequency between the two cities, if the expectation for both is the same, as evaluated by the exact method for 2 x 2 tables,⁷ is 0.28, clearly nonsignificant.

Figure 1 and Table 3 present the data obtained in studies on the kindreds of the eleven hypocatalasemic subjects encountered in the course of the survey. In Table 3, the column labeled **pedigree position** refers to the position of each individual in the pedigrees of the ten kindreds concerned, as shown in Figure 1. A roman numeral indicates generation and an arabic figure, position in that generation.

Means, ranges, and standard deviations of K_{cat} values for normal and hypocatalasemic subjects in this study and those previously

ることが判明した。これは検査の結果が陽性であった場合には、その検査の信憑性が極めて高いことを示す証左になると思う。

家族の観察

探知検査が陽性で、次いで行なった K_{cat} 検査で、低カタラーゼ血症の存在が認められた場合には全部あとでもう1度採血を行ない、 K_{cat} 活性を再測定した。いずれの例においても2回目の成績は最初の成績と同じことが確認された。この2回目の採血の際に、発端者からその家系について詳細な資料を聴取した。その後で、ABCCまたは自宅においてその家族の他の人々からも採血を行ない、それらの K_{cat} 値を測定した。このようにして10家族の人々の K_{cat} 値を詳細に調べた。

結果

表2は、広島と長崎で行なった調査の結果と、高原⁶の最近の数回の報告に記載された調査結果とを総括したものである。両市における頻度間に差を認めるが、両市の期待値が同じであるという仮定のもとに2×2表の精密法⁷により計算すればこのような、あるいはこれ以上の差を生ずる確率は0.28となり、明らかに有意の差を示さない。

図1および表3には、この調査実施中に発見した11名の低カタラーゼ血症者の家族について調べた結果を示す。表3の**家系上の位置**とある欄には、これら10家族の1人1人の家系上の位置を示し、図1の如く、ローマ数字は世代を、アラビア数字はその世代における位置を表わす。

今回の調査における正常な被検者と低カタラーゼ血症の被検者の K_{cat} の平均値、範囲および標準

reported³ are compared in Table 4. In the previous study, a significant difference was noted between the mean for normal control determinations performed on subjects being studied at the ABCC and the mean for presumed normal subjects in families with acatalasemic members. This was attributed to the fact that it was often necessary to store the specimens from the latter group for several days before it was feasible to perform catalase determinations, presumably with some loss of catalase activity. In the present study, where it was possible to perform determinations almost immediately after the blood was drawn, the normal values correspond very well with ABCC Clinic control values, thus corroborating the suggestion of loss of catalase activity with storage.

In the earlier report³, attention was directed to the fact that heterozygotes averaged only 44 per cent normal catalase activity. In the present, presumably superior data (because less time elapsed between sample collection and catalase determinations) that figure is slightly higher, namely, 47.4 per cent. As previously noted, the finding of a heterozygote

偏差と以前の報告³が表4において比較されている。以前の調査では、ABCCで検査を行なった正常対照者の平均値と無カタラーゼ血症のいる家族の中で正常と思われる人々の平均値との間には有意差が認められた。後者の場合には、カタラーゼ測定を行なうまで血液標本を数日間貯蔵しておかなければならないことが屢々あったので、その結果カタラーゼ活性が若干失なわれたためであろうと考えた。今回の調査のように採血後間もなく測定を行なうことができた場合には、それらの正常値はABCCで検査した対照者の値とよく一致しており、貯蔵によりカタラーゼ活性が幾分失なわれることを裏付けている。

以前の報告³で、異型接合体の平均カタラーゼ活性は正常値のわずか44%に過ぎないことを指摘しておいた。今回の調査では(採血からカタラーゼ測定に至るまでの時間がより少ないことのために)資料は一段と優れていると思われるが、その数値はやや高く、47.4%となっている。以前にも述べた如く、特定の酵素について正常の半分以下の活性しか示さない異型接合体が認められたこと

TABLE 2 RESULTS OF SIX SURVEYS, NUMBER EXAMINED AND FREQUENCY OF HYPOCATALASEMIA

表2 6つの調査における被検者数と低カタラーゼ血症の頻度

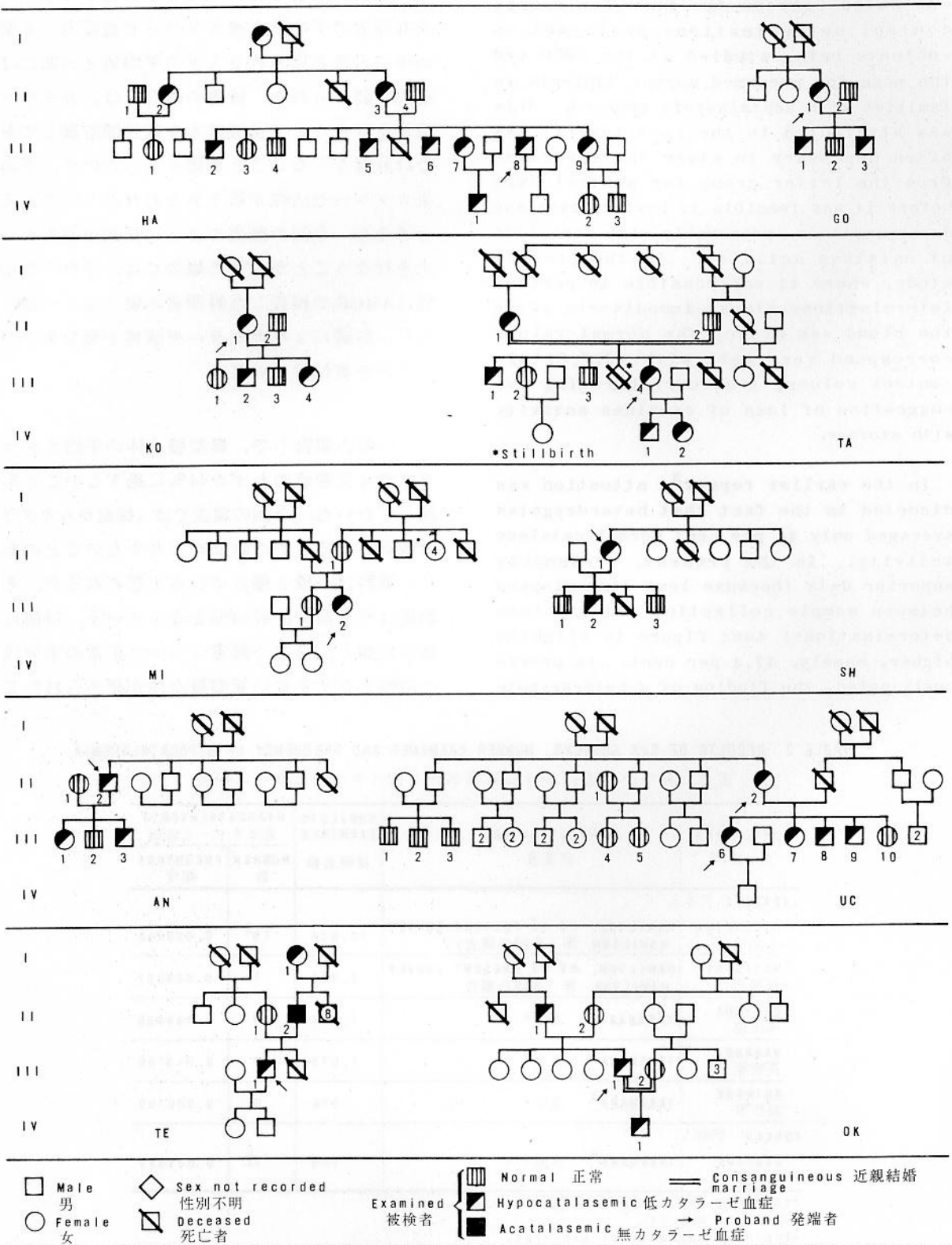
POPULATION 人口集団	INVESTIGATOR 研究者	SUBJECTS EXAMINED 被検者数	HYPOCATALASEMIA 低カタラーゼ血症	
			NUMBER 数	FREQUENCY 頻度
JAPANESE 日本人				
HIROSHIMA 広島市	HAMILTON, <i>et al</i> PRESENT SURVEY HAMILTON 等 (今回の調査)	10,679	10 [†]	0.000936
NAGASAKI 長崎市	HAMILTON, <i>et al</i> PRESENT SURVEY HAMILTON 等 (今回の調査)	2,968	1	0.000337
OKAYAMA 岡山市	TAKAHARA ⁶ 高原 ⁶	1,500	0	0.000000
NAGANO 長野県	TAKAHARA ⁶ 高原 ⁶	1,975	30	0.015190
SHIMANE 島根県	TAKAHARA ⁶ 高原 ⁶	618	6	0.009709
KOREAN 朝鮮人				
OKAYAMA 岡山市	TAKAHARA ⁶ 高原 ⁶	775	7 [‡]	0.009032

[†]Includes one mother-daughter pair.
母と娘の1組を含む。

[‡]Includes one pair of siblings.
同胞1組を含む。

FIGURE 1 PEDIGREES OF FAMILIES WITH CARRIERS (HYPOCATALASEMICS) FOR ACATALASEMIA

図1 無カタラーゼ血症の保因者（低カタラーゼ血症）のいる家族の家系



□ Male 男	◇ Sex not recorded 性別不明	◻ Examinated 被検者	◻ Normal 正常	◻ Consanguineous marriage 近親結婚
○ Female 女	◻ Deceased 死亡者	◻ Hypocatalasemic 低カタラーゼ血症	◻ Acatalasemic 無カタラーゼ血症	→ Proband 発端者

TABLE 3 MEMBERS OF HYPOCATALASEMIC FAMILIES, PEDIGREE POSITION, SEX, AGE, AND K_{CAT} VALUES

表3 低カタラーゼ血症家族員の家系上の位置、性、年齢およびK_{CAT}値

FAMILY 家族	PEDIGREE POSITION 家系上の位置	SEX 性	AGE 年齢	K _{CAT} VALUE 値	FAMILY 家族	PEDIGREE POSITION 家系上の位置	SEX 性	AGE 年齢	K _{CAT} VALUE 値
HA	I-1	F	76	2.64	GO	II-1	F	42	2.43†
	II-1	M	54	5.75		II-2	M	45	5.55
	II-2	F	50	2.32		III-1	M	10	2.54
	II-3	F	53	2.22		III-2	M	16	5.15
	II-4	M	55	5.10		III-3	M	19	2.52
	III-1	F	22	5.26	TA	II-1	F	61	2.71
	III-2	M	12	2.44		II-2	M	66	3.92
	III-3	F	14	5.55		III-1	M	25	1.94
	III-4	M	15	4.47		III-2	F	26	5.79
	III-5	M	21	2.49		III-3	M	29	5.40
	III-6	M	25	2.08		III-4	F	38	2.47†
	III-7	F	27	2.53		IV-1	M	5	2.54
	III-8	M	28	2.12†		IV-2	F	8	2.47
III-9	F	29	2.23	SH	II-1	F	51	2.23†	
IV-1	M	2	2.36		III-1	M	16	5.11	
IV-2	F	3	4.40		III-2	M	18	2.95	
IV-3	M	5	5.55		III-3	M	23	5.36	
KO	II-1	F	44	2.14†	UC‡	II-1	F	38	5.30
	II-2	M	49	6.28		II-2	F	46	2.73†
	III-1	F	7	5.66		III-1	M	22	4.88
	III-2	M	10	2.92		III-2	M	19	5.11
	III-3	M	12	5.71		III-3	M	12	5.16
III-4	F	20	2.93	III-4		F	17	5.15	
MI	II-1	F	67	5.30		III-5	F	14	6.33
	III-1	F	40	5.11		III-6	F	26	2.66†
	III-2	F	25	2.39†		III-7	F	22	2.72
AN	II-1	F	32	5.05		III-8	M	21	2.57
	II-2	M	41	2.35†	III-9	M	19	2.98	
	III-1	F	11	2.51	III-10	F	16	4.80	
	III-2	M	10	6.25	OK	II-1	M	63	2.21
	III-3	M	8	2.77		II-2	F	59	5.07
TE	I-1	F	80	2.83		III-1	M	35	2.37†
	II-1	F	56	5.73		III-2	F	30	5.33
	II-2	M	60	0		IV-1	M	8	2.96
	III-1	M	33	2.67†					

†Proband 発端者

‡The two probands, II-2 and III-6, were ascertained independently of one another.

II-2 および III-6 の2人の発端者はそれぞれ別々に発見された。

TABLE 4 K_{CAT} VALUES FOR HYPOCATALASEMIC, ACATALASEMIC, AND CONTROL SUBJECTS BY SOURCE OF DATA

表4 対照者, 低カタラーゼ血症家族および無カタラーゼ血症家族の被検者源別の K_{CAT} 値

SOURCE OF DATA 被検者源	SUBJECTS 数	MEAN 平均値	K_{CAT} VALUES 値	RANGE 範囲
			STANDARD DEVIATION 標準偏差	
ABCC CLINIC CONTROLS ³ ABCC受診者中の対照者 ³	259	5.38	0.73	3.90-7.47
ACATALASEMIC FAMILIES ³ 無カタラーゼ血症家族 ³				
NORMAL 正常者	55	4.97	0.61	3.96-6.47
HYPOCATALASEMIC 低カタラーゼ血症者	31	2.17	0.35	1.48-2.87
HYPOCATALASEMIC FAMILIES. PRESENT SURVEY 低カタラーゼ血症家族 (今回の調査)				
NORMAL 正常者	31	5.30	0.53	3.92-6.28
HYPOCATALASEMIC 低カタラーゼ血症者	37	2.51	0.27	1.94-2.98

with less than half normal activity for a particular enzyme is unusual and raises the possibility that the mutant gene in question is associated with an inactive form of the enzyme protein which, in competition for a limited substrate, is produced at a somewhat greater rate than the active form. On the other hand, the observed value does not depart significantly from 50 per cent, with the resultant possibility that the mutation in question simply results in total lack of production of catalase protein.

In kindred TE the father of a hypocatalasemic individual encountered in the course of the survey was found to be acatalasemic but, superficially at least, in satisfactory health. This provides limited substantiation of the earlier suggestion³ that a significant number of acatalasemic individuals may go through life without developing the necrotizing gingivitis which usually brings such individuals to medical attention.

The present data confirm in all respects the previously advanced hypothesis that hypocatalasemia and acatalasemia are related as heterozygote and homozygote, and, further, demonstrate that the present screening technique is highly efficient in the recognition of hypocatalasemia. Japanese investigators are now conducting surveys at widely scattered points in

は珍しいことである。このことは、問題の突然変異遺伝子がこの酵素蛋白の非活性型と関係があるであろうことを示すものであり、限られた基質を競い合うため活性型のものよりも非活性型がやや多く産出されるのではないかと思われる。しかし一方において、その突然変異が単にカタラーゼ蛋白産生の完全欠如を来す可能性もあって実際の観察値は50%からそんなにかけはなれてはいない。

家系TEの場合、今回の調査中に発見した低カタラーゼ血症者の父親が無カタラーゼ血症であることが判明したが、少なくとも外見上その父親の健康状態は良好であった。このことは、無カタラーゼ血症の中には医療を必要とするような壊疽性歯齦炎を一生おこさない者が案外多くいるのではなからうかという以前に述べた考え方³をある程度裏付けるものである。

今回の調査結果は、低カタラーゼ血症と無カタラーゼ血症がそれぞれ異型接合体と同型接合体という関係にあるという、以前述べた仮説を全面的に確認するものであり、また現在の探知検査の方法が低カタラーゼ血症の発見には非常に有効であることをも証明している。日本では、学者たち

Japan. The most advanced of these surveys are those of Takahara,⁶ some of the results of which have been reproduced in Table 2. Three areas have been studied, namely, Okayama, a city of some 236,000 individuals situated on the island of Honshu facing the Inland Sea, and parts of two semi-mountainous regions of central and western Honshu, Nagano and Shimane prefectures respectively, where several sibships with acatalasemic members have been encountered. The figures for Okayama Japanese (740 college students; 419 patients attending an otology clinic; and 341 randomly selected adults) are in satisfactory agreement with those for Hiroshima and Nagasaki since one would not expect to find carriers in the small group surveyed in Okayama. The figures for Nagano and Shimane are based on surveys of primary school children from the first through the sixth grades in several towns. The sample undoubtedly included some sibling pairs. Furthermore, consanguinity rates are relatively high, in Nagano, Kubota, *et al*⁸ reporting total values for different localities ranging from 9 to 28 per cent. Although consanguinity rates for Shimane have not been established, on the basis of reports for other widely separated rural areas in Japan,⁹ it is probably safe to assume that the frequency of consanguineous marriages corresponds to that of other similar sections of the country. Thus, it seems quite likely that there is a significantly greater portion of related individuals in these two samples than in those for the three cities studied thus far. These facts raise some theoretical difficulties in the interpretation of the usual tests for the significance of frequency differences, since a single extended kindred might be contributing most of the affected individuals in Nagano or Shimane.

The probability of observing a difference equal to or exceeding that between the combined observations in Hiroshima and Nagasaki and those in Nagano and Shimane, if the expectation for the areas were the same and all observations independent, as computed by any one of the several

が全国各地で調査を行なっているが、中でも高原⁶のが最も進んでおり、その成果のいくつかを表2に示した。高原はこれまでに3つの地区で調査を行なっており、その1つは瀬戸内海に面する人口236,000の岡山市で、あとの2つは本州の中央部と西部の山岳地帯にある長野、島根両県の一部であるが、それらの地区において無カタラーゼ血症のある数家系が発見された。岡山で調査したある集団では資料が少ないので保因者の存在が期待しがたいわけであるが、岡山地区の日本人被検者（大学生 740名、耳鼻科で加療中の患者 419名、および無作為抽出による成人 341名）の数值は広島、長崎の数值に接近している。長野と島根の数值はいくつかの町村の小学校で1年から6年までの児童について行なった調査によるものであるが、その調査対象には兄弟姉妹が幾人も含まれているのは勿論である。さらに窪田等⁸は長野における近親婚率は比較的高く、その数值は地区により9%乃至28%と報告している。島根における近親婚率は明らかでないが、日本全国におけるその他の田園地帯について調査した報告⁹によれば、島根における近親婚の頻度は日本の他の同じような地区とほぼ同程度と考えて恐らく差支えないと思う。従ってこれら2つの調査対象には、これまでに調査された3つの都市よりも血縁者の数が明らかに多いことはほぼ間違いないと思われる。長野と島根では、症例の大部分は1つの家系から出ていることもあり得るので、以上述べた事実は従来行なわれた頻度の有意差検定の解釈に若干論理上の困難を生じることになる。

各地域とも期待値が同じであり、またすべての症例が互いに関連のない者であるならば、広島、長崎を併せた観察値と長野、島根を併せた観察値との間にこの程度もしくはそれ以上の差が出るといふ確率は、数種の方法のいずれによって計算しても、極めて低く、普通の有意水準をはるかに上

methods, is very low, well beyond the usual significance levels. While allowance for the biological relatedness of some of the individuals in the sample would reduce this degree of significance of the difference, it could scarcely eliminate it. In round terms, the frequency of carriers in the Nagano and Shimane areas is thus some ten to fifteen times that in Hiroshima and Nagasaki.

The preliminary findings in persons of Korean descent residing in Okayama, also summarized in Table 2, are especially interesting. This group, composed of school boys from four districts in Okayama, was surveyed after acatalasemia was recently encountered in three Korean siblings in Tokyo.¹⁰ This was the first description of acatalasemia in non-Japanese. In a previous publication³ it was argued from the widespread distribution throughout Japan of the relatively few sibships with acatalasemic members that the responsible gene was one of considerable antiquity. The demonstration of the gene in Koreans can be regarded as reinforcement for that suggestion, since the principal route by which the Japanese reached their islands appears to have been by way of Korea¹¹⁻¹⁵ and in view of the history of Japanese-Korean relationships it seems more likely that the gene was introduced into Japan by way of Korea than that recent Japanese-Korean contacts have resulted in the introduction of the gene into Korea. On the other hand, the possibility of multiple independent origins of the gene, in both Korea and Japan, cannot be disregarded.

DISCUSSION

The results of the present surveys, combined with the studies of Takahara, make it clear that there are significant local variations in Japan in the frequency of heterozygotes for the acatalasemia gene. The fact that several homozygotes for the acatalasemia gene have been reported from the Nagano and Shimane areas thus is not

廻っている。この調査対象の中に生物学的なつながりがある者もあることを考慮に入れるならば、その差の有意性はやや低くなるが、全然なくなりはない。そのような訳で長野、島根における保因者の頻度は大ざっぱに言って広島、長崎の約10倍乃至15倍である。

同じく表2で総括してあるが、岡山在住の朝鮮人についての探知検査の成績は特に興味深いものがある。この集団は岡山の4つの地区の男子学童であるが、東京で3名の朝鮮人の同胞に無カタラーゼ血症が発見されてから、¹⁰ この集団の調査が行なわれた。これは日本人以外で無カタラーゼ血症が報告された最初の例である。以前の業績報告書³において、無カタラーゼ血症者のいる家系は比較的少ないが、その分布は日本全国にまたがっていることからその遺伝子は相当古くから伝わるものであることを述べた。日本人が日本列島に來住した主要経路は朝鮮経由である¹¹⁻¹⁵と思われるので、朝鮮人にこの遺伝子を証明したことは前述の考え方を一層強めるものといえる。また日本と朝鮮との歴史的関係からみると、この遺伝子は、近年における日本人と朝鮮人との接触によって朝鮮に入ったというよりも、その遺伝子が朝鮮から日本に入ってきたという公算の方が極めて大きいように思われる。他方また、朝鮮と日本の双方においてこの遺伝子が別々に多数発生した可能性も無視できない。

考 按

今回の調査結果と高原の調査したものとを総括してみると、日本では無カタラーゼ血症遺伝子の異型接合体の頻度は地方によって有意な差異があることが明らかである。従って、長野と島根地方に無カタラーゼ血症遺伝子の同型接合体の例がいくつか報告されていることは、ただ単にそのよ

solely a matter of the chance marriage of gene carriers, but also reflects a true difference between the gene frequency here and in other parts of Japan. The concept suggested by these data, of *pockets* wherein certain rare and *pathological* recessive genes are represented by unusually high frequencies, is of course not new,¹⁶ but previously the means of directly quantitating this concept have not been at hand.

The present data provide an unusual opportunity for comparison between actual carrier frequencies and those predicted with the aid of certain genetic formulas. Although a much larger body of data would be desirable for firm comparisons, a cautious exploration of the following question seems warranted: How does the gene frequency estimate obtained by pooling family data collected all over Japan compare with the observed facts? In a previous publication,³ the frequency in Japan of carriers of the gene for acatalasemia was estimated at 0.006. This estimate was based on the use of a well-known formula of Dahlberg¹⁷ namely,

$$q = \frac{c(1-k)}{16k - 15c - ck} \quad (1)$$

with the frequency of heterozygotes then calculated from the relationship,

$$\text{Heterozygotes 異型接合体} = 2q(1-q)(1-a) \quad (2)$$

where

q = the frequency of the recessive gene responsible for acatalasemia

c = the proportion of first cousin marriages in the population as a whole, assumed from previous studies in Japan^{18,19} to be 0.06

k = the proportion of first cousin marriages among the parents of

うな遺伝子保因者同士が偶然に結婚したというだけではなく、他の地区と比べて上記の地方は遺伝子の頻度そのものにはっきりした相違があることを反映している。これらの資料から、あるまれな病的劣性遺伝子が異常に高い頻度を示す地区があるという考え方は別に目新しいものではないが、¹⁶しかし以前にはこの考え方を直接定量化する方法がなかった。

今回の調査結果から、実際の保因者の頻度と遺伝式によって計算した推定頻度とを比較するまたとない機会が与えられたわけである。確実な比較を行なうためには更に多くの資料が望ましいが、日本全土から集めた家系資料を統合して得た遺伝子の推定頻度と実際の観察結果との間にどのような差があるかという問題について慎重に考究する必要があると思う。以前の業績報告で、³日本における無カタラーゼ血症の遺伝子保因者の頻度は0.006と推定した。この推定値はかの Dahlberg¹⁷の式、すなわち、

を用いて求めたのである。次に異型接合体の頻度は次の式によって計算した。

ただし

q = 無カタラーゼ血症の劣性遺伝子の頻度

c = 集団全体のいとこ結婚の割合で、以前日本で行なわれた調査^{18,19}によるとその推定値は0.06である。

k = 同型接合体の人々の両親のいとこ結婚の割合で、17家族の調査³から推定値は0.59となる。

homozygous individuals, assumed from the data³ on 17 sibships to be 0.59

α = the coefficient of inbreeding for the population, assumed from previous studies¹⁸ to be 0.004

Kimura²⁰ has provided a more general, maximum likelihood formula which utilizes all the data available concerning consanguinity in the parents of affected individuals, and in addition has derived the formula for the variance of the estimate, namely:

$$v_0 \sum_{i=0} \frac{u_i}{x + (1-x)f_i} - \frac{u_0}{x} = 0, \text{ and} \quad (3)$$

$$V_{\bar{x}} = \frac{\frac{1}{M} \left\{ \left(\frac{v_0 - 1}{x} \right)^2 u_0 + v_0^2 \left[\left(\frac{16}{1+15x} \right)^2 u_1 + \left(\frac{32}{1+31x} \right)^2 u_2 + \dots \right] \right\} + \frac{u_0^2 (1-v_0)}{v_0 x^2 N}}{\left\{ v_0 \left(\frac{u_0}{x^2} + \frac{15 \cdot 16 u_1}{(1+15x)^2} + \frac{31 \cdot 32 u_2}{(1+31x)^2} + \dots \right) - \frac{u_0}{x^2} \right\}^2} \quad (4)$$

where

x = the frequency of the recessive gene in question

f_i = the coefficient of inbreeding for the children of the sibship in which the recessive defect occurs ($f_0 = 0$ for unrelated parents, $f_1 = 1/16$ for first cousins, etc.)

m_i = number of sibships yielding recessive individuals in which a particular f_i obtains

M = total number of sibships in which the recessive trait has been reported ($= m_0 + m_1 + m_2 + \dots$)

$$u_1 = \frac{m_1}{M}$$

v_0 = the proportion of sibships resulting from nonconsanguineous marriages in the population at large.

α = この集団の近親結婚の係数で、以前の調査¹⁸ から推定値は0.004となる。

木村²⁰ は患者の両親の血縁関係について、入手し得るすべての資料を用いて更に一般的な最尤度式を与え、さらに推定値の分散に対する式を導入している。すなわち、

上の式で、

x = 問題の劣性遺伝子の頻度

f_i = 劣性ホモの生じた家系の子供たちの近交係数 (両親が血縁者でない場合 $f_0 = 0$, いとこの場合 $f_1 = 1/16$, 等)

m_i = 特殊な f_i をもつ劣性ホモの子供の出る家系の数

M = 劣性ヘテロが報ぜられている家系の総数
($= m_0 + m_1 + m_2 + \dots$)

$$u_1 = \frac{m_1}{M}$$

v_0 = 近親結婚でない結婚から生れた同胞の集団全体に対する割合

This equation may most conveniently be solved by an iterative procedure. For the data on acatalasemia,³ f assumes six values (0, 0.03125, 0.03906, 0.06250, 0.07031, and 0.07813) with corresponding frequencies (u) of 0.1176, 0.1176, 0.0588, 0.5882, 0.0588, and 0.0588. For the Japanese population at the time the marriages resulting in these acatalasemic individuals were contracted v_0 was assumed to be 0.90. For the initial value of x it will often be convenient to use that yielded by Dahlberg's formula. It is worth noting that in the iterative solution for this particular formula, Newton's method may lead to difficulties for certain values of q .

Although the English summary of Kimura's paper speaks of the affected individual as the unit of tabulation, it is apparent from the Japanese text that he uses the segregating sibship as the unit, and that practice has been followed in the example. With this method, the gene frequency is estimated at 0.00082, with a standard error of 0.0053. Thus, within the range of one standard error above and below the estimated gene frequency are to be found values from 0 to 0.0061, the latter corresponding to a carrier frequency of 0.0121. The estimate has so large an error as to encompass the value obtained with Dahlberg equation and also both the observed Nagasaki-Hiroshima and the Nagano-Shimane values, even though these two values differ significantly. Although with only 17 sibships on which to base the gene frequency estimate, a large error was to be expected. The actual magnitude of this error is sobering. It is clear that much more data must be collected before it will be possible to test with any precision how far the gene frequencies predicted for various regions in Japan and for the total area will depart from the frequencies which can be determined by suitable surveys. At a first approximation, it would appear that at least 100 additional sibships in which acatalasemia is segregating will be necessary to refine the gene frequency estimate to the point where comparisons

この方程式は反復法で解くのが最も便利である。無カタラーゼ血症の資料³では、 f は6つの値をとる(0, 0.03125, 0.03906, 0.06250, 0.07031 および0.07813)。それに対する頻度(u)は0.1176, 0.1176, 0.0588, 0.5882, 0.0588 および0.0588である。この日本人集団で、これら劣性ホモの無カタラーゼ血症者内で婚姻が成立した時の v_0 は0.90と推定した。最初の x の値はDahlbergの式により得たものを用いた方が便利な場合が多い。留意を要するのは、この式を反復法で解く場合、Newton法を用いると q の値の或るものについては困難が生じ得る点である。

木村の論文の英文概要では病者が集計の単位となっているが、日本語の原文によれば分離した家系を単位としていることが明らかで、例証は終始この行き方に従っている。この方法によれば、遺伝子頻度の推定値は0.00082となり、その標準誤差は0.0053となる。従って、遺伝子の推定頻度の前後1標準誤差の範囲に0から0.0061という値が得られ、後者の値は保因者頻度0.0121に相当する。この推定値の誤差は非常に大きいためDahlbergの式から得た値のみならず、非常な開きのある長崎、広島および長野、島根の値までも包括してしまう。何分にも僅か17家系に遺伝子頻度推定の基礎をおいているので、当所から相当の誤差がでるであろうことは予想されていた。しかし誤差が実際このように大きいことは面白くないことである。従って、日本の各地区別および全国に対する遺伝子頻度の予測値と適切な調査によって得られる実際の頻度との間にどのような開きがあるかを正確に検定するには、さらに多くの資料を集めなければならないことは自明の理である。観察値と予測値との比較が有意になるように遺伝子の推定頻度の精度を高めるためには、無カタラーゼ血症のあ

between observation and expectation becomes meaningful.

The importance of estimating the frequency of the carriers of a variety of recessive genes is such that a considerable expenditure of effort in pursuing this favorable test situation would be warranted if it promised to yield a critical evaluation of the usefulness of Dahlberg's and Kimura's formulas. However, there is now reason to suspect that human populations depart from the mathematical models on which the formulas are based to an extent which renders a close correspondence between prediction and observation unlikely. As is well known, the formulas are based on certain rather sweeping assumptions. Although geneticists have recognized for some years that these assumptions involve oversimplification of highly complex situations,^{3,17,18,21,22} it has appeared that the use of the formulas was nevertheless justified in that, in the case of rare recessive traits, they resulted in an approximation to a figure usually not otherwise available. The formulas are based on these assumptions:

That there is a uniform gene frequency throughout the total area under consideration, an assumption concerning whose incorrectness graphic evidence has already been demonstrated.

That the population is in genetic equilibrium, i.e., that the balance between mutation, selection, and population structure is such that the gene frequency has stabilized.

That the population constitutes one interbreeding unit. Patently, two individuals, one from Hokkaido and one from Kyushu, have much less opportunity of marrying than a pair from Honshu, but migration between the hierarchy of *isolates* (or neighborhoods) within *isolates* (or neighborhoods) which comprise a population is assumed to occur at a rate sufficient to result in a satisfactory approximation to the model.

る家系が少なくとも更に 100家系ほど必要であると思う。

各種の劣性遺伝子についてその保因者の頻度を推定することは極めて重要であるので、もし Dahlberg や木村の公式の有用性について厳重な評価ができる可能性があるようなら、本症におけるような有利な実験状態について相当の努力をすることは無意味ではない。しかし、現在ではこれらの公式の基礎となっている数式と実際の人口集団とは非常に異なるため予測値と観察値とが近似しないであろうことは考えられる。周知のごとく、これらの式はかなり大ざっぱな仮説に立っているのである。近年、遺伝学者たちは、これらの仮説では複雑きわまる事象を極端に単純化している点を認めているが、^{3,17,18,21,22} 一方において、まれな劣性遺伝子の場合には、これらの式によれば他の方法では求め得られないような近似値を得ることができるので、これらの式を用いることもやむを得ないとしているようである。これらの数式の基礎となる仮説は次のごとくである。

調査される全地区を通じて遺伝子の頻度は均一である。しかしこの仮説が正しくないことはすでに明確に立証されている。

人口集団が遺伝学的に平衡状態にある。すなわち突然変異、淘汰、集団構成が互いに平衡状態にあるので遺伝子の頻度は安定している。

人口集団自体が1つの交配単位として存在している。つまり、北海道の人が九州の人と結婚する機会には本州にいる人同士が結婚するよりも遥かに少ないが、ある人口集団を構成する隔離集団(又は隣接集団)内におけるある隔離(又は隣接)のグループの間の移動は、数式にかなり近い頻度で起るといふ仮説である。

That the disease is genetically homogeneous, i.e., that all affected individuals result from mutation at one and the same locus.

With respect to the latter three assumptions, it is clear that from present data it cannot be judged just how far human populations depart from them, or the manner in which these departures influence mathematical prediction. However, there are indicators that the departures may be very considerable. On the other hand, the data of this paper, plus the findings of Takahara, do give rather graphic insight into possible departures from the first assumption. It is clear that these departures may be of such magnitude as to have important implications not only for the use of these specific formulas but also for the manner in which data on consanguinity effects are utilized for a variety of genetic calculations.

Out of a multitude of possible illustrative models, two simple alternatives may be considered. These alternatives are certainly abstractions in that, while they represent a step toward biological reality they are still gross oversimplifications. Without these oversimplifications, however, the principal point could be buried in a mass of mathematical details.

First it is assumed that in a group of 10,000 individuals there occurs a completely neutral and completely recessive gene. This gene is limited to three extended kindreds; 10 members of each kindred possess it. This group of 10,000 moves into a new and favorable geographical area. Circumstances are such that the group immediately becomes divided into three subgroups or neighborhoods comprising respectively, 10, 20, and 70 per cent of the population, with differing rates of inbreeding and with no exchange of members. It may be assumed that at the time such a group first moves into an area and distributes itself to occupy the desirable portions of the new territory, biologically related individuals (kindreds) will tend to

最後は、その疾患が遺伝学的には均一性のものである。いいかえれば、すべての病者は同一座位における突然変異によって起るという仮説である。

この最後の3つの仮説についていえば、今回の資料では実際の人口集団とこれらの仮説との開きがどの程度のものであるか、乃至はその開きが数学的期待値にどのような影響を与えるかを判断できないことは明らかである。ここでは単にそれらの開きが非常に大きいことが示唆されているのみいえよう。他方、この論文の資料に高原の知見も加えると、第1の仮説との開きがどのようなものが可成り具体的になってくる。その開きが非常に大きいのでそれぞれの公式を用いることにおいてのみならず、血族結婚の影響に関する資料を各種の遺伝学的計算に利用する場合の方法においても重大な意味合いを持つ場合もあることが明らかである。

数多くの説明的な数式が考えられるが、その中で今までの代りに使える単純化したものを2つ取り上げてみよう。これはいずれも実際の生物学的状況に一步近づいたものではあるが、全体としてはやはり極めて単純化したものであるという点では抽象的であるとのそしりをまぬがれない。しかしこのような単純化を行なわなかったならば、肝腎な要点が尠大複雑な数学の魔術の中に見失われてしまうことにもなりかねない。

まず10,000人の人口集団中に完全中立、または完全劣性の遺伝子が生じたものと考えてみる。この遺伝子は3つの家系にのみ存在し、各家系とも10名ずつがこれを有するものとする。この10,000人は地理的条件のよい新しい土地に移住して、ここでもとの集団のそれぞれ10%、20%および70%に当る3つの小集団に分れ、それぞれの小集団内では近親婚率が相異なりまたその小集団の間に人

remain together. Secondly, it is postulated that in the smallest group, 10 per cent of all marriages involve first cousins ($c = 0.10$) while in the intermediate group the frequency of first cousin marriage is 5 per cent, and in the largest group, 1 per cent. All subgroups undergo a hundred-fold increase in numbers, so the total population becomes 1,000,000 with gene carriers increasingly proportionately.

Finally Formula (1) is used to explore the consequences for estimates of q from c and k , for two different models based on the location of the three kindreds carrying the hypothetical gene. In model 1 it is assumed that one of these kindreds finds a place in each of the three neighborhoods. In model 2, it is assumed that all three kindreds come to reside in the largest neighborhood. The differences which these accidents of distribution can introduce into estimates of q as calculated from the overall average of c and k are shown in Table 5. For each of the subpopulations, k has been derived by substitution of the given values of q and c into Formula (1). Then, as would be the case in most attempts to calculate gene frequencies, an average value of c and k for the entire population has been obtained. It is apparent that the

口の移動もないとする。このような集団が最初にある地区へ移住し、新しい地区で各自が都合のよい場所を占居するために分散するとき、生物学的に関連のある者たち(親族)はかたまる傾向があると仮定する。次に、最も小さい集団ではいとこ結婚の割合を婚姻全体の10% ($c = 0.10$), 中位の集団では5%, 最も大きい集団では1%とする。これらの小集団の人口はそれぞれ100倍に増加して総人口は1,000,000人になったとする。遺伝子保因者もその割合で増加する。

そこで、最初に仮定した遺伝子を持つ3家系がどこにあるかによって2つの数式について、式(1)を用いて c と k から q の推定値を求めてその影響を調べる。第1の数式では、3つの家系はそれぞれ3つの小集団に1家系ずつあるものとし、第2の数式では3つの家系が揃って一番大きい集団にあるものと仮定する。このような分布で、 c と k の全体の平均値から計算した q の推定値にどのような差が出るかを表5に示した。各小集団とも k の値は、与えられた q と c の数値を式(1)に代入して得た。次に、殆んどどの遺伝子頻度の計算で行なわれているように人口集団全体に対する c

TABLE 5 CALCULATIONS FOR q , THE FREQUENCY OF A RARE RECESSIVE GENE, IN POPULATION MODELS 1 AND 2

表5 2つの対照的な人口集団の理論式からみたまれな劣性遺伝子の頻度 q の数値の比較

MODEL 模型	PROPORTION OF POPULATION 人口の割合 %	FREQUENCY OF RECESSIVE GENE まれな劣性遺伝子の頻度 q	FIRST COUSIN MARRIAGES いとこ結婚の割合	
			IN POPULATION 一般集団 c	IN PARENTS OF HOMOZYGOTES 同型接合体の人々の両親 k
1	10%	0.0050	0.10	0.60
	20%	0.0025	0.05	0.58
	70%	0.000714	0.01	0.48
		$q_{av} = 0.0015$ $q_{calc} = 0.0012$	$c_{av} = 0.027$	$k_{av} = 0.59$
2	10%	0.0	0.10	-
	20%	0.0	0.05	-
	70%	0.00215	0.01	0.24

$$q_{av} = 0.0015 \quad c_{av} = 0.027 \quad k_{av} = 0.24$$

$$q_{calc} = 0.0060$$

estimates of q resulting from substitution of the average value of c and k in Formula (1) differ for the two models by a factor of 5. Although this particular example is perhaps somewhat extreme in the disparity in the degree of inbreeding in the subpopulations, as well as the rarity of the gene concerned, it is clear that lesser disparities, such as can even exist within a single Japanese city,¹⁹ can easily result in calculations differing by a factor of 2 or 3.

It should be reemphasized that these are vastly oversimplified models, chosen from a multitude of possibilities, but a variety of other models would serve to make the same point, of the influence of population structure on gene frequency estimates. Furthermore, only one of several ways in which populations may depart from the model have been considered here. Other possible disturbing influences include such factors as fertility differentials, recent relaxation of inbreeding, and assortative mating. As mentioned in the introduction, there is a growing list of 'recessively inherited' traits where heterozygous effects can now be recognized. Since such individual undoubtedly carries several -- of the order of 5 or perhaps 10 -- recessive genes, collectively these may have a significant impact on health, making a knowledge of the actual distribution of such genes in populations of more than theoretical importance. Fortunately, the increasing ability to detect a variety of heterozygous carrier states promises to substitute actual observations for the theoretical predictions of oversimplified statistical models, and at the same time may provide the insight to improve the models.

These simple models have some interesting implications for attempts to utilize inbreeding effects for a variety of computations.²³ Returning to the situation described above, assume that the trait associated with this hypothetical recessive gene is readily identifiable, so that it could (and would) be scored in studies on

と k の平均値を求めた。式 (1) に c と k の平均値を代入して得た q の推定値は 2 つの数式では 5 倍の差がある。この例では、この 2 つの小集団における近親結婚の度合およびその遺伝子の希少度の差がやや極端に過ぎるくらいはあるとしても、日本の 1 都市においてもこの種の差は存在する可能性があり、¹⁹ 計算の結果では 2 倍ないし 3 倍という開きになって現われることがあり得る。

ここで重ねて強調しておきたいことは、上述の 2 つの数式は、考えられる幾多の数式の中から選んで極端に単純化したものであるという点である。しかし、それ以外の色々な数式でも同様に集団構成が遺伝子頻度の推定に及ぼす影響が明らかになる。更にここでは集団と理論式との間に存在し得る種々な相違点の 1 つだけについて考えてみた。この他に煩わしい影響を与えると思われる要素に出生率の差、近年における近交度の減少傾向および選択交配などがある。緒論で述べたごとく今や異型接合体の影響が検出できるような '劣性遺伝' の形質がだんだん多くなってきた。人間は 1 人 1 人がそれぞれ数個 (5 乃至 10 個) の劣性遺伝子を有しているわけで、これらが集って健康上有意な影響を与えるかも知れないので、人口集団におけるこのような遺伝子の実際の分布についての知識はもはや理論上重要であるだけではない。さいわい、色々な異型接合体の保因状態を検出できるようになってきたので極端に単純化された統計学的数式からひき出された理論的予測値が次第に実際の観察値におき替えられることが期待され、また同時に数式の改善についての見通しも可能になるにちがいない。

これらの単純なモデルは、さまざまな計算に近親交配の効果を利用するのに興味ある意味合いを持っている。²³ さて、上述の例に戻るが、先に仮定したこの劣性遺伝子に関連のある形質は容易

inbreeding effects. Further, assume only two types of marriages in the two populations, namely, between first cousins or between unrelated individuals, and, for this generation, stability in population numbers. The frequency of appearance of affected individuals from the two types of marriages in the two models of population structure has been computed in Table 6. In Model 1, the ratio of proportion of affected from first cousin marriages to proportion affected from nonconsanguineous marriages is approximately 49, whereas in Model 2, it is approximately 10. Stated in terms of the ratio of the *inbred load* to the *randomly mating load* of Morton, *et al*,²³ these correspond to ratios of 763 and 151, respectively.

The significance of a knowledge of population structure for attempts to calculate *mutational vs segregation loads*, and the problems in the interpretation of observations on such loads, are thus obvious, but will not be discussed in detail at this time. However, it may be noted that this factor has been inadequately dealt with in some current treatments of the subject.^{23,24} It should also be apparent from the models that conclusions regarding the number of loci at which there may occur recessive genes with a given phenotypic effect (e.g. deaf mutism) which are based upon an apparent discrepancy between the observed frequency of the phenotype and the frequency of consanguinity among the parents of affected individuals may also be biased by this *neighborhood effect*. The bias can be of such a degree that for the present attempts to estimate on the basis of consanguinity data the number of recessive genes capable of producing a given phenotype, and the deductions drawn therefrom,²⁵ cannot be taken very seriously. If this fact is not already apparent on theoretical grounds, it would be suggested by the wide discrepancy between calculations based on the data of Stevenson and Cheeseman²⁶ from North Ireland and Lindenov²⁷ from Denmark.

に検出できると仮定する。そうすれば、近親交配の影響の研究の際にこれを用いることができるし、また実際に用いられるであろう。更にこの2つの集団では結婚の種類はいとこ結婚と血縁者でない者同士の結婚の2種類だけと考え、更にこの世代では集団の人口が安定しているものと仮定する。表6にはこの2つの人口構成の模型における2種類の結婚から生れる患者の出現頻度を算出したものを示した。第1の数式では、いとこ結婚により生れた患者の数とそうでない者同士の結婚から生れた患者の数との比が約49であるのに対し、第2の数式では約10となっている。Morton等²³のいう近親交配による荷重と任意交配による荷重との比について調べるとそれぞれ763と151に相当する。

分離による荷重と突然変異による荷重とを比較して計算するに当って人口構成を知ることが重要であり、またこのような荷重について行なった観察の解釈上の諸問題については上述の如く明白であるが、ここでは詳述を省くことにする。しかし現在この問題を扱っている研究の中にこの要素の扱い方が不相当である^{23,24}ものもあることを指摘したい。尚また、観察された表現型の頻度と病者の両親の近親結婚の頻度との明瞭な差異に基づいて、ある特定の表現型(例えば聾啞)を生ずる劣性遺伝子が持つ座位の数に関する結論もこの隣接効果によって影響を受けることがこの理論式からも明白な筈である。その偏りの程度はかなり大きいものであることもあり得るので、ある種の表現型を生ぜしめる劣性遺伝子の数を近親結婚の資料に基づいて推定したものや、そこから引き出された推論²⁵等はさしあたり余り重要視するわけには行かない。この事が理論的に納得できないならば、北アイルランドのStevenson - Cheeseman²⁶やデンマークのLindenov²⁷の資料から得た数値の差が大きいことを見れば頷けると思う。

TABLE 6 CALCULATIONS OF CONSEQUENCES OF FIRST COUSIN AND NONCONSAUQUINEOUS MARRIAGES IN POPULATION MODELS 1 AND 2

表6 2つの人口集団の理論式からみたいといと結婚と非近親婚との結果の比較

MODEL 1 数式 1

PROPORTION OF POPULATION 総人口の大きさ	FIRST COUSIN MARRIAGES いとこ結婚						MARRIAGES OF UNRELATED PERSONS 血縁でない者の結婚			TOTAL 計
	SUBPOPULATION 人口 n	q^F	$q^F n$	$q^2(1-F)$	$q^2(1-F)n$	$q^F n + q^2(1-F)n$ *	SUBPOPULATION 小集団 n'	q^2	$q^2 n'$ *	
10%	100,000x0.1 =10,000	(.005)(.06) =.00030	3.00	(.005) ² (.94) =.000024	.235	3.24	90,000	.000025	2.25	5.49
20%	200,000x0.05 =10,000	(.0025)(.06) =.00015	1.50	(.0025) ² (.94) =.00000588	.0588	1.56	190,000	.00000625	1.18	2.74
70%	700,000x.01 = 7,000	(.000714)(.06) =.0000428	.300	(.000714) ² (.94) =.000000479	.00335	.303	693,000	.00000510	.353	.656
TOTAL 計	27,000					5.10	973,000		3.78	

INCIDENCE, FIRST COUSINS 発生頻度(いとこ結婚) = $\frac{5.10}{27,000} = .0018889$

*Affected individuals 影響を受けた人

INCIDENCE, UNRELATED PERSONS 発生頻度(非血縁者) = .00000388

RATIO 両者の比 = $\frac{.0001889}{.00000388} = 48.68$

MODEL 2 数式 2

10%	10,000	0	0	0	0	0	90,000	0	0	0
20%	10,000	0	0	0	0	0	190,000	0	0	0
70%	7,000	(.00215)(.06) =.000129	.9	(.00215) ² (.94) =.00000434	.03	.93	693,000	.0000046225	3.2	4.13
TOTAL 計	27,000					.93	973,000		3.2	

INCIDENCE, FIRST COUSINS 発生頻度(いとこ結婚) = $\frac{.93}{27,000} = .00003444$

INCIDENCE, UNRELATED 発生頻度(非血縁者) = $\frac{3.2}{973,000} = 0.000003289$

RATIO 両者の比 = $\frac{.00003444}{.000003289} = 10.47$

- n and n' = size of subpopulations 小集団の大きさ
- q = gene frequency 遺伝子の頻度
- F = coefficient of inbreeding for first cousin marriages (0.06) いとこ結婚の近交係数 (0.06)
- $q^F + q^2(1-F)$ = frequency of homozygotes resulting from first cousin marriages (Column 3 + Column 5)
いとこ結婚から生じた同型接合体の頻度 (第3欄+第5欄)
- q^2 = frequency of homozygotes resulting from nonconsanguineous marriages (Column 9)
近親者でない結婚から生じた同型接合体の頻度 (第9欄)

SUMMARY

A rapid and simple method to detect the hypocatalasemic heterozygotes for the gene responsible for acatalasemia is described. A total of 13,647 blood specimens from individuals residing in Hiroshima and Nagasaki have been examined in this manner, and the frequency of hypocatalasemia found to be 0.09 per cent. Surveys in other parts of Japan have revealed frequencies of the order of 1.4 per cent. This unevenness in the distribution of a rare recessive gene, taken in conjunction with the known variation from locality to locality in the frequency of inbreeding, has important implications for the interpretation of data on inbreeding effects. Some of these implications are discussed.

総括

無カタラーゼ血症の遺伝子の異型接合体、すなわち低カタラーゼ血症を迅速、簡単に発見する方法について述べた。この方法によって広島、長崎両市の居住者から合計13,647個の血液標本を検査したが、低カタラーゼ血症の頻度は0.09%であった。日本の他の諸地区で行なわれた調査ではその頻度は大体1.4%程度となっている。地区により近親婚の頻度もまちまちであるという既知の事実も併せて考えると、このまれな遺伝子の分布が均一でないことは近親婚の影響に関する資料の解釈に重大な意味合いをもつことになる。それらの意味合いの若干についても述べた。

REFERENCES

参考文献

1. 高原滋夫, 宮本久雄: 家族的に見られたる齒科壊疽性顎骨炎の3例. 日本耳鼻咽喉科学会会報51: 163-164, 1948
(Takahara, S., and Miyamoto, H.: Three cases of progressive oral gangrene due to lack of catalase in the blood. *Nippon Jibi Inkoka Gakkai Kaiho, J. Otorhinolaryngological Soc., Japan.*)
2. Nishimura, T., Hamilton H.B., *et al*: Carrier State in Human Acatalasemia. *Science* 130:333-334, 1959.
(人間における無カタラーゼ血症の保因状態)
3. Takahara, S., Hamilton, H.B., *et al*: Hypocatalasemia; a new genetic carrier state. *J Clin Invest* 39:610-619, 1960.
(低カタラーゼ血症: 新しい遺伝学的保因状態)
4. Beebe, G.W., Fujisawa, H., and Yamasaki, M.: Adult Health Study; reference papers. A. Selection of the Sample. B. Characteristics of the Sample. ABCC Technical Report 10-60.
(成人健康調査付属参考書. A.標本の作成. B.標本の特徴)
5. Schull, W.J., and Neel, J.V.: The Child Health Survey, a genetic study in Japan. *Proc WHO Seminar on the Use of Vital and Health Statistics for Genetic and Radiation Studies*, in press.
(児童健康調査, 日本における遺伝学的研究)
6. 高原滋夫: 無カタラーゼ血液症 7: 488-492, 1961
(Takahara, S.: *Acatalasemia. Naika.*)

7. Fisher, R.A.: *Statistical Methods for Research Workers*. Edinburgh, Oliver and Boyd, 1946, p.96.
(研究者のための統計学的方法)
8. 窪田義信, 福田邦三等: 長野県上伊那地方における血族結婚について. 民族衛生17: 114-116, 1950
(Kubota, Y., Fukuda, K., et al: On the consanguineous marriage in the upper Ina valley. I. Overall frequency. *Minzoku Eisei-Race Hygiene*)
9. 田中克己: 基礎人類遺伝学. 東京裳華房1960年167頁
(Tanaka, K.: *Principles of Basic Human Genetics*. Tokyo, Shokabo, 1960.)
10. 矢田晴次: 希有なる無カタラーゼ血液症の一症例. 204: 7-10, 1959
(Yata, H.: A case of acatalasemia. *Nippon Shika Hyoron.*)
11. Munro, N.G.: *Prehistoric Japan*. Yokohama, 1908, pp.xvii and 705.
(先史時代の日本)
12. Brinkley, F.: *A History of the Japanese People*. New York: Encyclopedia Britannica Co., 1915.
(日本人の沿革史)
13. Murdoch, J.: *A History of Japan*. New York: Greenberg, 1926, 3 vols.
(日本の歴史)
14. Sansom, G.B.: *Japan; A Short Cultural History*. New York: D. Appleton Century Co., 1943.
(日本文化概史)
15. Beardsley, R.K.: *Japan before history; a survey of the archaeological record*. *Far Eastern Quart.* 14: 317-346, 1955.
(先史時代の日本: 考古学的記録調査)
16. Sjögren, T.: *Die Juvenile Amaurotische Idiotie*. *Hereditas*, 14: 197-425, 1931.
(若年性黒内障性白癡)
17. Dahlberg, G.: On rare defects in human populations with particular regard to inbreeding and isolate effects. *Proc Roy Soc Edinburgh*, Pt. 2, 58: 213-232, 1938.
(人類人口集団における希有欠陥. 特に血族結婚と隔離の影響について)
18. Neel, J.V., Kodani, M., et al: The incidence of consanguineous matings in Japan. *Amer J Hum Genet* 1: 156-178, 1949.
(日本における血族結婚の頻度)
19. Schull, W.J.: A note on consanguineous marriages in the cities of Hiroshima and Nagasaki. *Jap J Hum Genet* 3: 33-37, 1958.
(広島市と長崎市における近親婚について)
20. 木村資生: 近親婚についての集団遺伝学的理論. 人類遺伝学雑誌 3: 51-70, 1958
(Kimura, M.: Theoretical basis for the study of in-breeding in man. *Jap J Hum Genet* 3: 51-70, 1958.)
21. Dahlberg, G.: *Mathematical Methods for Population Genetics*. Basel, S. Karger, 1948.
(人類遺伝学における数学的方法)
22. Dunn, L.C.: The effects of isolates on the frequency of a rare human gene. *Proc Nat Acad Sci* 33: 359-363, 1947.
(人類のまれな遺伝子の頻度に及ぼす隔離の影響)

23. Morton, N.E., Crow, J.F., and Muller, H.J.: An estimate of the mutational damage in man from data on consanguineous marriages. Proc Nat Acad Sci Wash 42:855-863, 1956.
(近親婚の調査に基づく人間の突然変異性障害の推定)
24. Morton, N.E.: The mutational load due to detrimental genes in man. Amer J Hum Genet 12:348-364, 1960.
(人間における突然変異の有害遺伝子による荷重)
25. Chung, C.S., Robison, O.W., and Morton, N.E.: A note on deaf mutism. Ann Hum Genet 23:357-366, 1959.
(聾啞についての一考察)
26. Stevenson, A.C., and Cheeseman, E.A.: Hereditary deaf mutism, with particular reference to Northern Ireland. Ann Hum Genet 20:177-231, 1956.
(特に北アイルランド地方における遺伝的聾啞)
27. Lindenov, H.: The etiology of deaf-mutism with special reference to heredity. Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis, Vol 8. Copenhagen: E. Munksgaard, pp 268, 1945.
(聾啞の病因, 特にその遺伝的考察)