

GENETIC HETEROGENEITY IN HUMAN ACATALASIA

遺伝学的にみた人間の無カタラーゼ症の異質性

HOWARD B. HAMILTON, M.D.
JAMES V. NEEL, M.D., Ph.D.

in collaboration with
共同研究

MUTSUMI MATSUSHIMA, M.D. 松島 睦
TAKAAKI YAMASHITA, M.D. 山下隆章

with the technical assistance of
技術的援助

KYOKO OZAKI 尾崎恭子
TAKAJI NISHIZAWA 西沢孝次



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

GENETIC HETEROGENEITY IN HUMAN ACATALASIA

遺伝学的にみた人間の無カタラーゼ症の異質性

HOWARD B. HAMILTON, M.D.¹

JAMES V. NEEL, M.D., Ph.D.²

in collaboration with

共同研究

MUTSUMI MATSUSHIMA, M.D.³ 松島 睦

TAKAAKI YAMASHITA, M.D.⁴ 山下隆章

with the technical assistance of

技術的援助

KYOKO OZAKI¹ 尾崎恭子

TAKAJI NISHIZAWA¹ 西沢孝次

ABCC Department of Clinical Laboratories¹ ABCC臨床検査部¹

Department of Human Genetics, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan²

Ann Arbor 市 Michigan 大学人類遺伝学教室²

ENT Service, Saeki Hospital, Hatsukaichi, Hiroshima Prefecture, Japan³ 広島県佐伯郡廿日市町佐伯病院耳鼻咽喉科³

ENT Service, Faculty of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan⁴ 広島大学医学部耳鼻咽喉科⁴



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of

U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL

and

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by

U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所

と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米原子力委員会、厚生省国立予衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による)

ACKNOWLEDGMENT

感謝の言葉

The authors are indebted to Dr. W. J. Schull for helpful discussion regarding some of the statistical problems involved.

本調査に関する統計学的問題について有益な討議をいただいた Dr. W. J. Schull に感謝する。

Presented in part at the 7th Annual Meeting of the Japanese Society for Human Genetics, Kyoto, Japan (Hamilton, *et al*, 1962)

本報告書の一部は、京都市で開催された第7回日本人類遺伝学会総会において発表した (Hamilton ら, 1962年)。

CONTENTS

目 次

Introduction	緒 言	Page 1
Methods	方 法	2
Results	結 果	3
Genetic Analysis	遺伝学的解析	7
Discussion	考 按	12
Summary	総 括	14
References	参考文献	15

TABLES AND FIGURES

挿入図表

Table 1.	kindred K _{cat} values	
表	家系の K _{cat} 値	Page 3
Figure 1.	kindred	
図	家系	4
2.	Distribution of K _{cat} values kindred	
	K _{cat} 値の分布: 家系	6
3.	Computed distribution of carrier K _{cat} values kindred	
	計算に基づく保因者の K _{cat} 値分布: 家系	9

GENETIC HETEROGENEITY IN HUMAN ACATALASIA

遺伝学的にみた人間の無カタラーゼ症の異質性

INTRODUCTION

A significant recent trend in the study of the many inherited biochemical defects now known in man has been the demonstration, in a number of instances, that what were once considered as single entities are in fact genetically heterogeneous. This communication will submit evidence for the heterogeneity of still another biochemical defect, acatalasia, an inherited deficiency of the enzyme catalase, originally recognized among the Japanese (Takahara and Miyamoto, 1948) and later in Koreans (Yata, 1959) and the Swiss (Aebi *et al*, 1961). Studies in 1958 *et seq* of catalase activity in the kindreds of several acatalasics showed a trimodal distribution of assay values, resulting in a clear distinction between normocatalasics or nonaffected homozygotes, hypocatalasics or presumed heterozygous carriers, and acatalasics or affected homozygotes, with no overlap between the 3 groups (Nishimura *et al*, 1959; Takahara *et al*, 1960). These investigations thus confirmed and extended the initial hypothesis that this form of acatalasia was transmitted by an autosomal recessive gene (Takahara *et al*, 1952), the extension being the recognition of a clearly defined carrier state. A kindred is described in which a gene responsible for acatalasia is segregating but where the heterozygote manifestations, clearly unlike those heretofore reported, are characterized by a considerable overlap with normal values. The problem of accurately defining carrier values under these circumstances will be explored by 2 different approaches.

緒言

人間にみられる多くの遺伝生化学的欠陥に関して、今まで一つの疾病と考えられていたものの中には、実は遺伝学的に異質のものがまじっていると立証されるものが多いことが最近しきりに気付かれてきた。この報告書では、その一つの生化学的欠陥である無カタラーゼ症、すなわち酵素カタラーゼの遺伝的欠乏を示す状態にも、遺伝的な異質性があることを示す証拠を提供している。本症は、最初に日本人(高原, 宮本1948年)について報告され、その後韓国人(矢田1959年)およびスイス人(Aebiら, 1961年)にも認められている。1958年以来、無カタラーゼ症数例の家族についてカタラーゼ活性の調査を行ってきたが、測定値に3つのピークをもつ分布が認められ、それによると正常カタラーゼの者すなわち罹病していない同型接合体、低カタラーゼの者すなわち異型接合の保因者と見做される者、および無カタラーゼの者、すなわち同型接合の病者3人の間に明瞭な区別があり、これらの間には測定値の重複は認められない(Nishimuraら, 1959年; 高原ら, 1960年)。この調査の結果により、この種の無カタラーゼ症は常染色体劣性遺伝子として遺伝するという最初の仮説(高原ら, 1952年)が確認され、さらにその上明らかな保因状態が立証された。ところが本書で報告する家系では、無カタラーゼ症の原因である遺伝子について分離はしているが、現在まで報告したものと明かに異なり、異型接合体における測定値が正常値とかなり重複していることが特徴である。このような場合において保因者の測定値を正確に定義するために次の2つの方法を探索することにした。

METHODS

The family was ascertained through an 18-year-old female. When, during a minor surgical procedure for chronic sinusitis, hydrogen peroxide was applied to the operation field, foaming failed to occur and the area turned black, a good indication that catalase was absent. Investigation of erythrocyte catalase activity was undertaken to obtain sufficient data from the immediate family to confirm the usual genetic pattern, but when several unexpected assay values were obtained it became apparent that a larger study was in order.

Many members of the extensive sibship reside in 1 of 3 more or less contiguous farming areas west of Hiroshima City in Central Japan. Most of the others live in the city or neighboring suburbs. The field investigation was performed by 1 of 2 trained laboratory personnel who interviewed all family members for pertinent genealogical data and obtained approximately 5 ml of heparinized blood which was transported as rapidly as possible to the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) clinical laboratory for ABO, MN, and Rh blood group determinations and assay of erythrocyte catalase activity (K_{cat} activity). The assay method has been described elsewhere (Takahara *et al*, 1960).

When the first unusual K_{cat} values were obtained in the present study, the assay method was checked using fresh blood samples from several of the family members as well as from other previously known normo- and hypocatalasic individuals. The average variation between paired determinations was 0.11 K_{cat} units, well within the limits of error of the determination, confirming previous studies here and elsewhere demonstrating the constancy of erythrocyte catalase activity in individuals over considerable time intervals (Richardson *et al*, 1953; Takahara *et al*, 1960; Wyngarden and Howell, 1960). Hence, the K_{cat} values reported below are considered representative of the true state of erythrocyte catalase activity and not spurious values caused by technical errors or laboratory 'drift'.

方 法

この家族は18才の少女を発端者として発見された。慢性副鼻腔炎の小手術中に過酸化水素を手術野につけた際に、泡沫の発生がなく、この部位が黒色になった。このことはカタラーゼが欠如していたことをはっきりと示している。その家族について赤血球カタラーゼ活性を調べて通常の遺伝形式をとるかどうかを確認した。その結果、数個の予期しない測定値が得られたので、より大規模な調査を行なうべきであると考えた。

この大きな家系に属している者の多くは、広島市西方に隣接する3つの農村地帯に住んでおり、その他の者の大部分は広島市内またはその近郊に住んでいる。熟練した検査技術員2人の中の1人が、野外調査にあたり、すべての家族員と面接して家系についての必要な資料とヘパリン加血液約5 mlを得た。血液標本はできるだけ早く原爆傷害調査委員会 (ABCC) 臨床検査部に送り届けてABO式、MN式並びにRh式血液型測定および赤血球カタラーゼ活性 (K_{cat} 活性) の判定を行なった。この検査法については別に報告してある (高原ら, 1960年)。

本調査において最初に異常な K_{cat} 値が得られた際に、この家族員数名並びにその他の既知の正常カタラーゼおよび低カタラーゼの者から採取した新鮮血液標本を使用してその検査法を検討した。同一標本について検査を2回実施したが、2つの測定値間の平均差は0.11 K_{cat} 単位で、これは十分に測定誤差の範囲内にある。同一人の赤血球カタラーゼ活性はかなりの間隔をおいて検査した場合でも一定であるというABCCおよびその他の研究機関における以前の調査結果を確認することができた (Richardsonら, 1953年; 高原ら, 1960年; Wyngarden および Howell, 1960年)。したがって、後述の K_{cat} 値は実際の赤血球カタラーゼ活性を表わすもので、検査上の誤差または検査上の“変動”のための間違った数値ではないと考えられる。

RESULTS

Table 1 gives the K_{cat} values and other pertinent data for each person from whom a blood sample was obtained. Figure 1 shows the pedigree for the entire kindred. K_{cat} values were determined for a total of 110 related individuals in the kindred, 58 males and 52 females, and from 6 unrelated spouses. The individuals designated as hypocatalasic on the pedigree all had K_{cat} values below 3.81; the range of normal in this laboratory is 3.90-7.50 units. ABO, MN, and Rh blood groups were not unusual and conformed to the expected inheritance patterns; there were no paternity exclusions.

結 果

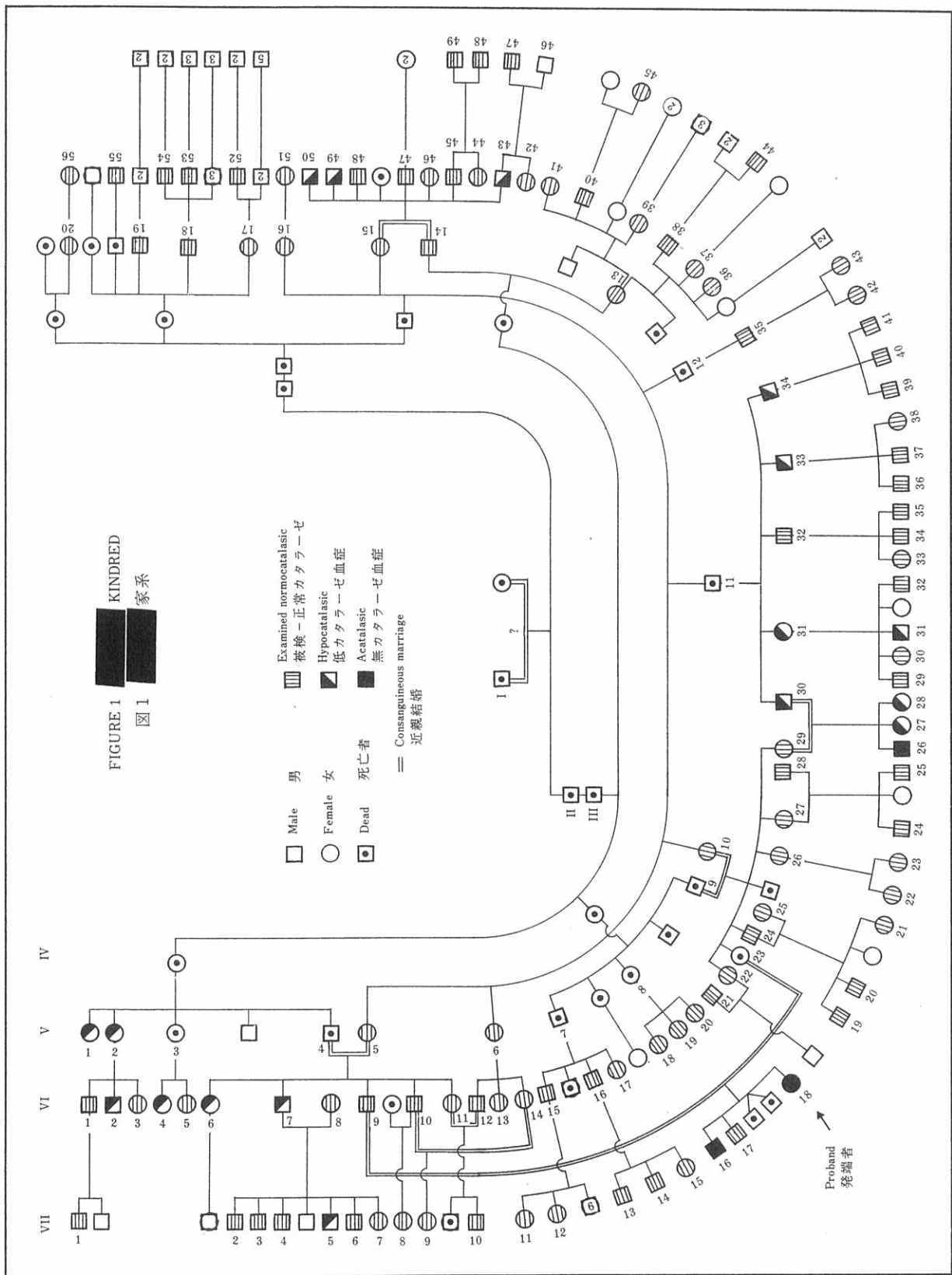
表1には採血を行なった者の K_{cat} 値およびその他の関係資料を示し、図1にはこの家族全体の家系を示している。この家系の中で血縁関係のある者合計110人（男性58、女性52）および血縁のない配偶者6人について K_{cat} 値を測定した。家系図上に低カタラーゼ症と推定された者は、いずれも K_{cat} 値が3.81以下であった。当検査室における正常範囲は3.90-7.50である。ABO式、MN式およびRh式血液型は普通で、予期される遺伝形式と一致しており、親子関係の否定されたものはなかった。

TABLE 1 ONO-HARA KINDRED K_{cat} VALUES

表1 大野-原家系の K_{cat} 値

Pedigree Position 家系上の位置	Sex 性	Age 年齢	K _{cat}	Pedigree Position 家系上の位置	Sex 性	Age 年齢	K _{cat}	Pedigree Position 家系上の位置	Sex 性	Age 年齢	K _{cat}	Pedigree Position 家系上の位置	Sex 性	Age 年齢	K _{cat}
V 1	F	92	3.65	17	F	37	5.20	47	M	32	4.80	Proband 18	F	18	0
2	F	83	3.23	18	F	54	4.45	48	M	29	4.93	発端者 19	M	15	5.83
5	F	86	4.31	19	F	51	4.35	49	M	26	2.93	20	M	13	5.92
6	F	82	4.18	20	F	46	5.85	50	M	23	3.06	21	F	9	5.09
10	F	79	5.46	21	M	56	5.33	51	F	27	5.71	22	F	15	5.76
13	F	71	4.14	22	F	47	5.85	52	M	56	5.74	23	F	12	5.42
14	M	74	4.62	24	M	42	5.56	53	M	41	5.53	24	M	11	5.80
15	F	63	4.53	25	F	39	4.97	54	M	37	6.12	25	M	7	5.51
16	F	61	6.16	26	F	41	6.73	55	M	37	6.23	26	M	11	0
17	F	78	4.64					56	F	42	4.21	27	F	9	2.99
18	M	73	4.73	VI 27	F	35	6.07					28	F	4	2.98
19	M	65	5.41	28	M	44	4.46					29	M	26	5.46
20	F	84	5.11	29	F	37	4.65	VII 1	M	16	5.28	30	F	24	4.45
				30	M	40	3.09	2	M	29	4.45	31	M	23	3.74
VI 1	M	60	5.15	31	F	51	3.64	3	M	28	5.05	32	M	14	5.05
2	M	57	3.56	32	M	48	5.31	4	M	23	5.29	33	F	16	5.95
3	F	50	4.78	33	M	46	3.75	5	M	20	3.80	34	M	14	5.50
4	F	60	3.65	34	M	44	3.47	6	M	17	4.83	35	M	12	6.22
5	F	55	5.14	35	M	40	5.04	7	F	13	5.00	36	M	18	6.13
6	F	65	3.50	36	F	49	5.30	8	F	15	5.64	37	M	14	4.41
7	M	62	3.34	37	F	47	5.58					38	F	11	4.70
8	F	55	5.15	38	M	45	5.45	VII 9	F	7	6.64	39	M	13	4.78
9	M	59	4.44	39	F	39	5.65	10	M	12	6.50	40	M	11	4.56
10	M	50	5.95	40	M	32	5.37	11	F	36	6.34	41	M	5	5.38
11	F	53	5.86	41	F	30	5.44	12	F	20	5.51	42	F	14	5.95
12	M	50	5.20	42	F	40	5.95	13	M	19	6.36	43	F	10	5.36
13	F	52	5.45	43	M	43	3.10	14	M	15	5.43	44	M	15	4.52
14	F	47	4.03	44	F	31	5.44	15	F	12	5.35	45	F	5	5.65
15	F	58	5.42	45	M	39	5.01	16	M	24	0	47	M	10	5.65
16	M	53	5.60	46	F	38	5.61	17	M	20	4.54	48	M	9	5.10
												49	M	6	6.65

Spouses related to other kindred members by marriage only. イタリック体：他の家族員と結婚でのみ関係のある配偶者を示す。



Three acatalasemic individuals ($K_{cat}=0$) were encountered, the 18-year-old female proband (VII-18), a male sibling (VII-16) and a male cousin (VII-26). None had ever experienced the oral gangrene that is reported to occur among about half the acatalasemic individuals thus far recognized (Takahara, 1962). The proband's parents are 1st cousins, the mother is dead. The K_{cat} for the father (VI-9) is not in the range of values of the earlier reported carriers, but falls within the range for normal individuals established by previous studies (Nishimura *et al*, 1959; Takahara *et al*, 1960; Hamilton *et al*, 1961). Two paternal sibs and a child of one have K_{cat} values below normal (VI-6, 7 and VII-5). The proband's paternal grandparents are 3rd cousins. The K_{cat} of the grandmother (V-5) is in the lower normal range; 2 sibs and a niece and nephew of the dead paternal grandfather (V-4) also have low K_{cat} values (V-1, 2 and VI-2, 4).

The acatalasemic cousin (VII-26) of the proband has 2 sibs with abnormally low K_{cat} values (VII-27, 28). Their parents are 1st cousins; the K_{cat} of the mother (VI-29), an aunt of the proband, is in the lower established range of normal while that of the father (VI-30) is below normal. Among the father's sibs are 3 with low K_{cat} values, 1 of whose children also has low catalase activity (VI-31, 33, 34 and VII-31). The maternal grandmother (V-10) of the 3 acatalasemics has K_{cat} well within the normal range, very close to the previously established normal mean of 5.38 (Hamilton *et al*, 1961). Her husband, the maternal grandfather (V-9), who is also her 3rd cousin, is dead; so far no unusual K_{cat} values have been found among the offspring of his sibs.

Further right on the pedigree are 3 individuals with low K_{cat} values (VI-43, 49, 50); the parents of these 3 are 3rd cousins and the K_{cat} values of both are within the *lower normal* range (V-14, 15). A paternal aunt (V-13) and all her offspring so far tested have normal K_{cat} values; similarly, a search among relatives of the maternal grandfather has not revealed abnormal K_{cat} values (eg: V-17 *et seq*).

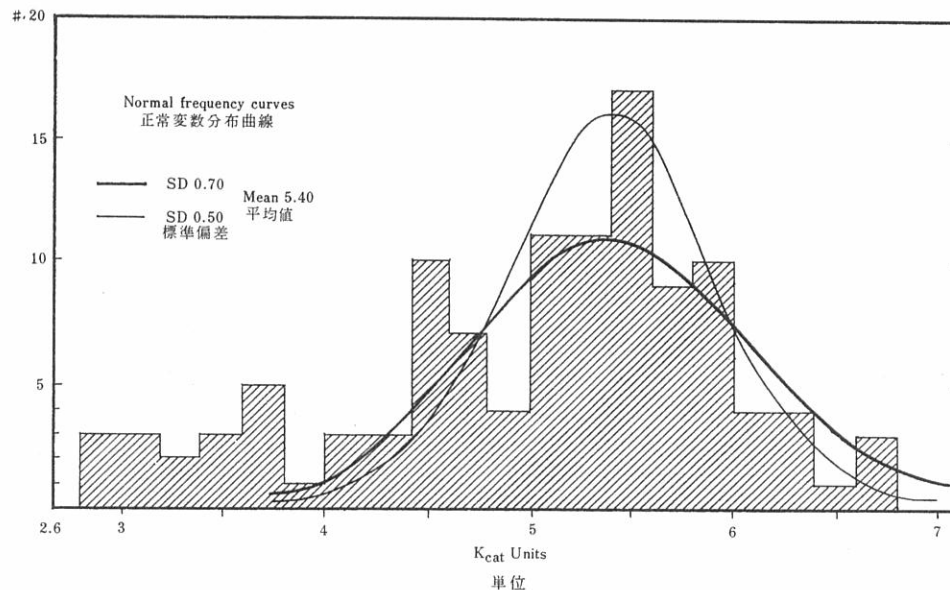
無カタラーゼ症を3例 ($K_{cat} = 0$), すなわち発端者である18才の少女 (VII-18), その兄の1人 (VII-16) および従兄1人 (VII-26) を発見した. 現在までに発見された無カタラーゼ症患者の約半数に発生すると報告されている口腔壊疽はこの3人にはいずれも認められたことがない (高原, 1962年). 発端者の両親はいとこ同士で, 母親は死亡しているが父親 (VI-9) の K_{cat} 値は, 以前に報告した保因者の数値の範囲内にはなく, 正常者の数値の範囲内にある (Nishimura ら, 1959年; 高原ら, 1960年; Hamilton ら, 1961年). 父親の同胞2人およびその中の1人の子供1人の K_{cat} 値は正常以下であることが分った (VI-6, 7 および VII-5). 発端者の父方の祖父母はまたまたいとこ同士である. 祖母 (V-5) の K_{cat} 値は正常範囲の下限界にある. 死亡した父方の祖父 (V-4) の同胞2人および姪1人と甥1人の K_{cat} 値も低い (V-1, 2 および VI-2, 4).

発端者のいとこである無カタラーゼ症患者 (VII-26) の同胞2人 (VII-27, 28) に異常に低い K_{cat} 値が認められた. その両親はいとこ同士で, 父親 (VI-30) の K_{cat} 値は正常以下であるが, 発端者の叔母にあたる母親 (VI-29) の K_{cat} 値は正常範囲の下限界にある. 父親の同胞の中には K_{cat} 値の低い者が3人あり, その中の1人の子供1人にもカタラーゼ活性が低いことが認められた (VI-31, 33, 34 および VII-31). この3人の無カタラーゼ症患者の母方の祖母 (V-10) の K_{cat} 値は, 正常範囲内にあり, 以前に報告された正常者の平均値5.38 (Hamilton ら, 1961年) に極めて近い. この祖母の夫, すなわち母方の祖父 (V-9) はまたまたいとこであり, 死亡しているが, その同胞の子孫の中には異常な K_{cat} 値は現在までのところ認められていない.

さらに, この家系図上の右側には, K_{cat} 値の低い者が3人ある. (VI-43, 49, 50). この3人の両親はまたまたいとこ同士で, その K_{cat} 値は正常範囲の下限にある (V-14, 15). 父方の叔母 (V-13) 1人 および現在まで検査を受けたその子孫全部の K_{cat} 値は正常である. 同様に, 母方の祖父の血縁者について行なった調査では (例えば V-17以降) 異常な K_{cat} 値は全く認められなかった.

FIGURE 2 DISTRIBUTION OF K_{cat} VALUES, [REDACTED] KINDRED

図2 K_{cat} 値の分布: [REDACTED] 家系



The pedigree shows three 3rd cousin marriages in generation V and four 1st cousin marriages in generation VI. Consanguinity was also said to have occurred in generation I, but the exact relationship is unknown.

Figure 2 shows the K_{cat} values arranged in order of magnitude. These data do not correspond to the non-overlapping trimodal distribution of K_{cat} values earlier reported in the families of acatalasemic individuals. Here, in contrast, is a broad continuum (zero values aside) ranging from the lowest, 2.98, to the highest, 6.73, with a distinct peak at 5.40-5.59, corresponding to the previously established mean of 5.38 for a group of randomly selected individuals. The lowest K_{cat} values in the present report (aside from those for the acatalasemics) are at the upper limit of values reported previously for hypocatalasemics (Nishimura *et al*, 1959; Takahara *et al*, 1960; Hamilton *et al*, 1961). The following tabulation summarizes these comparisons:

この家系では第V世代にまたまたいとこ結婚が3組あり、第VI世代にいとこ結婚が4組ある。なお第I世代に近親結婚があったそうであるが、その近親結婚の度合は不明である。

図2には、K_{cat} 値を大きさの順に配列した分布が示してある。この資料は、無カタラーゼ症患者の家族について以前に報告された K_{cat} 値の重複のない3つのピークをもつ分布とは一致していない。ここでは(数値0は別として)測定値は最低2.98より最高6.73までの広い範囲に亘って連続しており、しかも以前に任意に選択された者の一群について確定された平均値5.38に相当する5.40-5.59のところでも明らかに最大のピークを示している。本報告書で報告する最低の K_{cat} 値(無カタラーゼ症は別として)は、低カタラーゼ症について以前に報告された範囲の上限界にある(Nishimura ら, 1959年; 高原ら, 1960年; Hamilton ら1961年)。次の表はこれらの比較を要約したものである。

		No. 例数	Mean 平均値	Range 範囲
ABCC Clinic Controls	ABCC 受診者から 選んだ対照者	259	5.38	3.90-7.47
Hypocatalasia	低カタラーゼ症	37	2.51	1.94-2.98
Present Report	本報告書	113		2.98-6.73

GENETIC ANALYSIS

The genetic analysis of this extended kindred presents a number of interesting problems. In all previous studies on acatalasia in Japan, the catalase values in the heterozygous parents were clearly outside the normal range. However, in this kindred there are 2 instances of an acatalasic child whose (heterozygous) parent has a value in the normal range. It follows that other heterozygotes in the family may also have values in the normal range, thus creating difficulties in the evaluation of the carrier state in this kindred.

In this situation 2 alternatives are obvious. Each possible carrier could be assigned a weighted probability that he is in fact a carrier and a picture of the carrier state developed, based on this weighted probability and the catalase values observed for that individual. This method will be dealt with elsewhere (Hamilton and Hashizume in manuscript). An alternative approach will be pursued in this paper by attempting to reduce the observed distribution of catalase values in the kindred to 2 subdistributions. This may proceed in either of 2 ways. In the first, more empirical approach, the normal members of this kindred are assumed to have a distribution of catalase values similar to and perhaps identical with those encountered in previous studies of normal individuals. A further assumption which will be supported later is that no heterozygote has a catalase value exceeding the normal mean. The previously observed mean and standard deviation for normal individuals was 5.38 ± 0.73 units, in 1 series of observations (Takahara *et al*, 1960) and 5.30 ± 0.53 units in a 2nd series of observations (Hamilton *et al*, 1961). A 3rd set of normal values (Takahara *et al*,

遺伝学的解析

この大きな家系の遺伝学的解析には興味ある問題が幾つかある。日本における無カタラーゼ症に関して今まで行なわれているすべての調査では、異型接合体である両親のカタラーゼ値は明らかに正常範囲外にあった。しかし、この家系では無カタラーゼ症例の（異型接合体である）親に Kcat 値が正常範囲内にある者が2人おり、従ってこの家系には Kcat 値が正常範囲内にある異型接合体が他にもいるであろうと思われる。そこでこの家系について保因状態をその Kcat 値のみから評価することは困難であることが分った。

この状態については、2つの方法が考えられる。1つの方法は、保因者である可能性のある者全部についてそれぞれが保因者である加重確率を求め、この加重確率と観察されたカタラーゼ値に基づいて保因状態を考察することである。この方法は別の報告に述べる（Hamilton および橋爪、投稿中）。この家系について観察されたカタラーゼ値の分布をさらに細かく2つに分類しようとするのが本報告書で取り上げる方法である。これには2つの方法がある。まず第一の方法はより経験的な方法である。この家系の正常者のカタラーゼ値が以前の調査における正常者のカタラーゼ値と同様のあるいは、これと全く一致する分布を示すものと推定する。さらに異型接合体のカタラーゼ値は正常者の平均値を越えることはないと仮定する（これを裏付ける資料については後述する）。ある一連の観察（高原ら、1960年）で正常者について以前に観察された平均値および標準偏差は、 5.38 ± 0.73 単位で、別の一連の観察（Hamilton ら、1961年）において 5.30 ± 0.53 単位であった。第3回目の正常者の測定（高原ら、1960年）では $4.97 \pm$

1960) yielded an estimate of 4.97 ± 0.61 units, but these were obtained after some of the specimens had been stored for several days; it was pointed out at the time that these values were very likely too low; and subsequent experience has confirmed this impression. The present data (Fig. 2) show a sharp mode at 5.40-5.59 units, suggesting that in the normal members of this kindred the mean might be somewhat greater than 5.40. A certain measure of arbitrariness becomes necessary - 2 calculations will be made, 1 assumes a mean of 5.40 and a standard deviation of 0.70, and the 2nd assumes the same mean but a standard deviation of 0.50.

In the present data, 47 individuals fall above this assumed mean, all of whom are assumed to be normal. If a symmetrical distribution of normal values about the mean is assumed, then a similar number should fall below that value: Thus leading expectation of 94 normal individuals in the sample. Figure 2 plots the normal frequency curves for:

1. A sample of 94 individuals with a mean value of 5.40 and a standard deviation of 0.70.
2. A sample of the same size and with the same mean, but a standard deviation of 0.50.

That either set of assumptions is permissible is indicated by the fact that in neither case is there a significant difference between the observed values in the descending limb of the curve and the expected values (Case 1: $\chi^2 = 5.69$, $df=5$, $.3 < P < .5$; Case 2: $\chi^2 = 3.60$, $df=5$, $.5 < P < .7$). An estimated distribution of catalase values in heterozygotes may be derived in both cases by assuming that the excess of observation over expectation on the ascending limb of the curve is due to the heterozygous individuals.

A clear defect in this approach is that all entries in excess of expectation at any point on the ascending limb of the curve are assigned carrier status, whereas in fact some of this excess may be accounted for by random fluctuation, just as there are intervals in which a deficiency of entries is to be expected. With the 1st set of assumptions, 23 individuals are assigned carrier

0.61単位と推定したが、これは標本の一部を数日間貯蔵した後に検査を行なったもので、その際にこの数値は低過ぎるように思われると指摘されたが、その後の経験により、このことが確認された。今回の資料(図2)では5.40-5.59単位にはっきりしたピークが認められるので、この家系の正常者においては平均値は5.40よりもやや大きいと考えられる。ある程度独断的に事を運ぶために2通りの計算を行なうことにした。その1つは平均値5.40、標準偏差0.70とし、他の1つは平均値は同じで標準偏差0.50とした。

今回の資料では、47名がこの推定平均値以上の値を示し、その全部が正常であると考えられるし、もし平均値の前後に正常値が対称的に分布していると仮定するならば、すべてこの平均値以下にある筈である。従ってこの標本における正常者の期待値は94名になる。図2には次の標本についての正規度数分布曲線を示した。

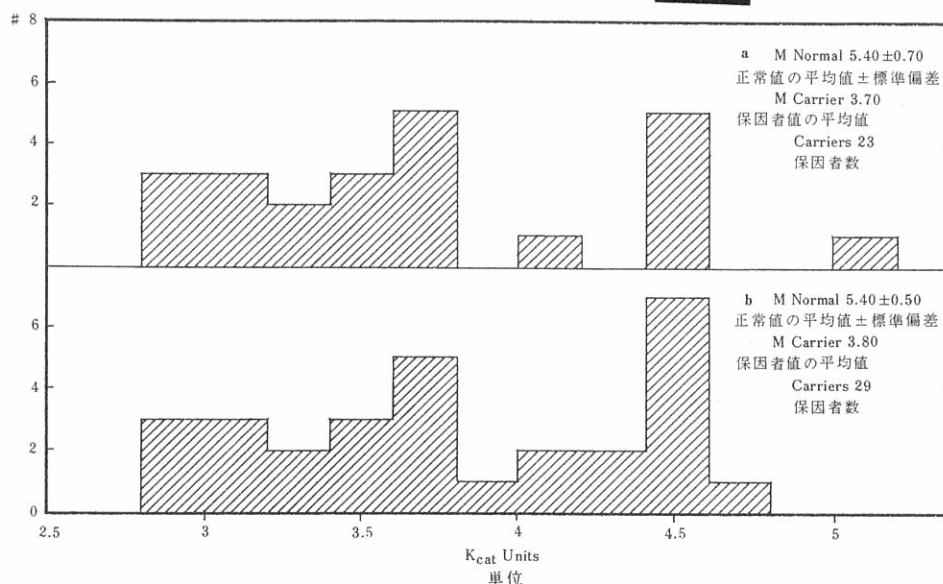
1. 平均値5.40、標準偏差0.70の94名の標本。
2. 観察例数および平均値は同一であるが、標準偏差が0.50の標本。

この曲線の下降脚での観察値と期待値との間に有意差がないことは、いずれの仮定でも差しつかえないことを示している(1の場合、 $\chi^2 = 5.69$, 自由度=5, $.3 < P < .5$; 2の場合、 $\chi^2 = 3.60$, 自由度=5, $.5 < P < .7$)。これらいずれの場合においても、曲線の上行脚に見られる観察値と期待値とのずれは、すべて異型接合体であると仮定することによって異型接合体でのカタラーゼ値の推定分布が得られる筈である。

この方法を用いておこる明らかな欠点は、この曲線の上行脚のいずれの部分でも期待値と観察値のずれがすべて保因者とされることである。すなわち例数の不足によると同じようにこのずれの一部は実は自由変動に基づくものであろうと考えられる。第1の仮定では、23名が保因者となり、これから得た

FIGURE 3 COMPUTED DISTRIBUTION OF CARRIER K_{cat} VALUES, [REDACTED] KINDRED

図3 計算に基づく保因者の K_{cat} 値分布: [REDACTED] 家系



status; the distribution thus derived is shown in Figure 3a. Figure 3b shows the similarly derived distribution on the 2nd set of assumptions, and 29 individuals are assigned carrier status. The mean of the values in Figure 3a is 3.70, while for those in 3b, it is 3.80. In the 1st case an interval of 0.30 catalase units separates the highest carrier value from the mean for normals, while in the 2nd case the interval is 0.70. The interval is sufficient to give some confidence in the original assumption that no carrier value was higher than the normal mean. Figure 3a has no entry in the 4.60-4.79 interval, even though a known (heterozygous) parent of an acatalasemic child was found to have a value of 4.65; this presumably results from a deficiency of noncarrier entries in this interval and represents another imperfection in the approach.

A 2nd approach to obtaining the distribution of carrier values stems from Rao's method for computing from a distribution assumed due to 2 overlapping normal frequency curves, the means and standard deviations of the 2 curves involved

分布を図3aに示す. 図3bには第2の仮定に基づいて同様に示された分布が示してある. ここでは29名が保因者である. 図3aに示してある数値の平均値は3.70であるが, 図3bの平均値は3.80である. 前者では, 保因者のうちの最高数値と正常者の平均値との差は0.30で, 後者ではその差は0.70である. この差は明らかに大きいので, 保因者の値が正常者の平均値よりも高くないという最初の仮定はある程度裏付けられたことになる. 無カタラーゼ症例(異型接合体である)の親の数値が4.65であるが, 図3aでは4.60-4.79のところには症例はない. このことは恐らくこの部分に保因でない者の数が少ないために, こうしたことがおこるものと思われ, この方法でのもう1つの欠点があることを示唆している.

互いに重複する2つの正規度数分布曲線によると推定される分布から, その2つの曲線の平均値および標準偏差を算出するRao氏法に基づいて第2の

(Rao, 1952). This method assumes the 2 distributions to have the same standard deviation. Inasmuch as inspection suggests the carrier curve to be more platykurtic than the curve of normals, this assumption may not be entirely warranted. Furthermore, the total number of observations represents the bare minimum consistent with the application of this method. Be this as it may, this method yields estimates of the 2 means of 3.76 and 5.46, while the estimates of the population standard deviation (both populations) is 0.54. Furthermore, the proportion in the carrier category is estimated to be 0.25, or 28.1 individuals. The agreement between these figures and those resulting from the 2nd set of assumptions in the 1st method pursued (which also yielded the better fit to the observed distribution) is striking.

In the earlier study of the carrier state (Takahara *et al*, 1960), a mean value of 2.17 ± 0.35 units was observed. This value was probably too low, due to loss of catalase activity with storage. A subsequent study (Hamilton *et al*, 1961), using fresher blood (corresponding to the conditions of the present observations), yielded carrier values of 2.51 ± 0.27 units. A comparison of the results of these earlier studies with the carrier values derived in the present study shows the latter to have a flatter distribution curve which exhibits no clear modal value, a higher mean value, a greater range, but no single value falling below the previously observed mean value for carriers.

Although numerous explanations of the unusual findings in this kindred can be invoked, 2 possibilities would appear to warrant particularly serious consideration:

Hypothesis 1.

The findings are best explained by the occurrence in this kindred of 2 different but allelic genes for acatalasia, one the previously described gene, the other new. With this hypothesis the presence of a previously unrecognized gene is indicated from the observed high catalase values in 2 proven carriers. Against the additional presence of the previously described gene is the fact that no carrier value in this kindred falls below the mean of the previously observed carrier value, whereas

方法が行なわれた (Rao, 1952年). この方法では, 2つの分布には同じ標準偏差があると仮定する. 保因者の曲線は一見正常者の曲線よりもピークの中が広く, この仮定は適当ではないようである. その上観察総数がこの方法を適用するには少し少ないようである. それはとにかく, この方法によれば, 両対象集団の標準偏差は0.54で, 平均値はそれぞれ3.76および5.46と推定される. さらに, 保因者と分類される者の割合は0.25, すなわち28.1名と推定される. これらの数値と第1の方法で推定した第2の仮定の結果得られる数値(観察値の分布とよりよく一致する)とは明らかに一致する.

保因状態に関して以前の調査(高原ら, 1960年)では平均値は 2.17 ± 0.35 であった. 貯蔵することによりカタラーゼ活性の低下がおこったため, この数値は恐らく低めに出たものであろう. その後の調査(Hamilton ら, 1961年)では, より新鮮な血液(今回もこれと同様の状態で行なった)を使用すると保因者の数値は 2.51 ± 0.27 単位であった. 以前の調査の結果と今回の調査において得られた保因者の数値とを比較すると, 今回は度数分布曲線はもっと平坦で明らかなピークはなく, 平均値も高く, 範囲も広がっているが, 以前に観察した保因者の平均値以下にある数値は1つも認められない.

この家系で認められた異常所見に対しては色々の原因が考えられるが, 中でも次の2つの可能性については特に注意深く検討を加える必要がある.

仮説 1

この家系の中に無カタラーゼ症に対して同一座位に2種類の対立遺伝子が現われていると考える. すなわちその1つは既知の遺伝子, 他の1つは新しい遺伝子であるとすればこの所見は容易に説明される. この仮説によれば, 保因者2例に認められた高いカタラーゼ値は以前に報告されていない新しい遺伝子の存在を示すことになる. しかし, 既知の遺伝子の存在を否定するには, この家系の保因者の中には以前に観察された保因者の平均値以下の者がいないことが立証されねばならない. もし計算によって保

if, say, some 8 of the calculated 23 to 29 carriers (a conservative estimate) possessed the previously recognized gene, 4 should have values below that mean. Since, furthermore, the frequency of carriers for the previously recognized gene is by actual survey only 1 per 1000 individuals in the Hiroshima area (Hamilton *et al*, 1961), it would be most unlikely that this gene was also present. This improbability is underscored by the fact that both of the sibships in which homozygotes are found are the issue of 1st cousin marriages, and the mothers of these 2 sibships are sisters and the fathers 1st cousins.

Hypothesis 2

The findings are best explained by the presence of a previously undescribed gene, which may or may not be allelic to that already described, and with manifestations apparently somewhat more sensitive to modifying influences than the previously characterized mutant. The complex pattern of consanguineous marriage in this family provides ample pathways for all the parents of the 2 segregating sibships to possess the same gene. Further, 5 of the 6 lowest values are observed in 2 sibships, VI, 43-50, and VII, 26-28. While the impossibility of identifying with certainty individual carriers precludes an analysis of the variance between and within sibships, the above observations strongly suggest significant intra-sibship similarities. The postulate of 1 gene subject in its expression to important modifying influences thus appears quite reasonable.

The nature of these modifying influences is obscure. The 'peaking' on the upper end of the distribution curve of carrier values raises the possibility of a rather sharply segregating, modifying mechanism, if the mechanism is indeed genetic. In the present state of our knowledge, a number of hypotheses are tenable regarding this mechanism. Thus, 1 postulation is that this particular allele, as compared with the usual form of the mutant gene, is more sensitive to the action of genetic modifiers, which might be termed 'partial suppressors'. Or, these variations might be attributed to the effect on gene expression of segregating isoalleles of the normal gene, comparable to the 'cubitus interruptus' situation

因者と考えられた23-29人の中で例えば8人が既知の遺伝子を持っているとすると、ごく内輪に見積って4人の数値は平均値以下になる筈である。さらに既知の遺伝子に対する保因者の頻度は、実地調査によれば広島地区では1000人に1人の割にすぎないので (Hamilton ら, 1961年), この遺伝子も存在しているようには考えられない。同型接合体が認められる2家族はいずれもいとこ結婚であり、しかもこの2家族における母親は姉妹で、父親はいとこ同士であるのでこの可能性はますます少なくなる。

仮説 2

既知の遺伝子と同一座位または別の座位に今までに報告されていない新しい遺伝子が存在し、それが以前の突然変異体よりも変更因子の影響を受け易いとすれば、この所見は容易に省ける。この家系では複雑な血族結婚が行なわれているので、分離の認められる2家族の両親のいずれにも同一の遺伝因子が伝わる可能性は十分にある。さらに、最低値6つの中5つはこの2つの家族 (VI, 43-50 および VII, 26-28) に認められる。個々に確実に保因者を確認することができないので、同胞間および同胞内の分散の解析はできないが、前述の観察は同胞内には明らかに相似性があることを強く示唆している。従って、変更因子の影響を受け易い遺伝子を仮定することは全く合理的であるように思われる。

これらの変更因子による影響の性質は明らかでないが、もしこの機序が実際に遺伝的のものであるならば、保因者の度数分布曲線の上端にある“ピーク”はかなり著しい分離を生ずる変更因子のメカニズムが作用している可能性を示している。我々の常識からしてもこの機序について幾つかの仮説を考えることができる。従って、普通の突然変異遺伝子と比べて、この特定の対立遺伝子は、“部分的な抑制因子”ともいべき変更遺伝子の作用に対してより影響を受けやすいと仮定することができる。一方、これらの変異はショウジョウバエにおける“Cubitus interruptus”の状態 (Stern および Schaeffer,

in *Drosophila* (Stern and Schaeffer, 1943). In man, a similar mechanism has been invoked to explain variations in the amount of the abnormal hemoglobins (Itano, 1953) or of pseudocholinesterase (Kalow and Staron, 1957; Kalow, 1962; Liddell, Lehmann, and Silk, 1962).

Neither of these suggestions satisfactorily accounts for the higher mean values in these heterozygotes compared to those previously studied. One postulate might be, in this connection that the regulation of catalase production normally involves feedback inhibition, which is decreased in the case of this new mutant. More specifically, it might be postulated that the usual (first recognized) mutant gene results in the production of a protein which although unable to discharge its normal enzymatic functions, can, like the normal gene, regulate by feedback inhibition the amount of enzyme-protein produced. However, in the case of this new mutant, it could be that either no catalase protein is produced or the enzymatically inactive protein which is produced exercises its regulatory qualities in a variable manner. While this is an attractive hypothesis, it appears to be compromised by the immunologic and electrophoretic evidence suggesting that in the (usual) acatalasemic, catalase-type protein either may be absent or somewhat reduced in amount (Takahara *et al.*, 1962). Further speculation must await additional biochemical studies on all the types of acatalasia.

DISCUSSION

Data from the present kindred appear to establish the fact that there are at least 2 forms of acatalasia in Japanese. In addition, data presented in an earlier report suggest that there may be yet another variant: a single male acatalasemic was found, all 3 of whose offspring had catalase values well within the normal range, suggesting completely recessive inheritance (Hamilton *et al.*, 1961). Complete paternity exclusion studies were not done. For these 3 offspring the mean value was 4.95 units, which, while insignificantly below the normal mean, is well

1943年)のように正常遺伝子に対する同種対立遺伝子の分離によって影響を受けるためかも知れない。人間については、異常血色素(板野, 1953年)またはプソイドコリンエステラーゼ (Kalow and Staron, 1957年; Kalow, 1962年; Liddell, Lehmann and Silk, 1962)の量的な差を説明するために同様の機序が考えられている。

以前の調査と比較して、今回の異型接合体の平均値が高いことはいずれの説によっても十分に説明できない。この点については、正常者ではカタラーゼ産生の調節にはフィードバックのメカニズムによる抑制が関係しているのに対して、この新しい突然変異体の場合にはこの抑制作用が減少しているのであろうと仮定できる。さらに具体的にいえば、通常の(最初に認められた)突然変異遺伝子によって産生される蛋白は、正常な酵素機能を果し得ないが、正常な遺伝子と同様にフィードバックのメカニズムによる抑制により、酵素蛋白の産生量を調節し得るのであろうと仮定し得る。しかし、この新しい突然変異体の場合には、カタラーゼ蛋白が産生されないかまたは酵素的に不活性の蛋白が産生されてそれが種々の程度の調整を行なうのであろうと考えられる。これは全く興味深い仮説であるが、(通常の)無カタラーゼ症患者の免疫学的研究および電気泳動法研究においては、カタラーゼ型蛋白が欠如しているかまたはその量が幾分減少していると認められているので、この可能性は少ない(高原ら, 1962年)。これ以上の推察を行なうため、すべての種類の無カタラーゼ症についてさらに生化学的検査が必要であろう。

考 按

この家系から得た資料は、日本人には少なくとも2種の無カタラーゼ症がある事実を立証すると考えられる。尚、以前の報告書で示した資料によると、さらにもう一つの種類があるように思われる。すなわち、無カタラーゼ症男性1人においてその子供3人はすべて正常範囲内のカタラーゼ値を持っており、これは完全劣性遺伝(Hamiltonら, 1961年)を思わせる。しかし完全な親子鑑定調査は行なわなかった。この3人の子孫の平均値は4.95単位で正常値以下であるが有意差はなく、本書における保因者の数

above the carrier values of the present paper. Such limited data do not exclude the possibility that this is an extreme (normal) manifestation of the heterozygous state described in the present paper, but it is thought unlikely. There are thus already grounds for suspecting 3 genetic types of acatalasia in Japan. The apparent variability in the manifestations of the carrier state in the Swiss kindreds segregating for a 'recessive' gene resulting in acatalasia, and the overlap of carrier values with normal (Aebi *et al*, 1962/1963), would seem to relate the Swiss gene more closely to the one described in the present communication than to the more usual Japanese gene. Plainly, without detailed family investigation, the various genetic types cannot be distinguished one from another.

Because many carriers of the acatalasia variant reported here would be missed with current screening technics, and, of course, carriers for the completely recessive type if it exists, would not be detectable at all, the figures in an earlier paper (Hamilton *et al*, 1961) concerning the frequency of the carrier state in Japan are minimal. However, the number of undetected (because undetectable) carriers is unlikely to be sufficiently great to upset the principal conclusion of that paper, namely, the very uneven distribution of carriers throughout Japan.

The methods utilized here to arrive at an approximation to the mean enzymatic values in carriers would seem to have a rather general applicability where carrier and normal values overlap and a rare trait is involved. Only a sample of normals and a group of segregating kindreds are necessary. Possibly the most important practical consideration is that all determinations be done in the same laboratory with the same technique.

Further refinements in the biochemical definition of these diseases are necessary before the differences between the variants can be characterized more precisely. The assay methods give a quantitative measurement of catalase activity in the blood, but no information with respect to qualitative differences. Electrophoretic studies of partially purified blood extracts from the most common type of acatalasia, with the readily

値よりも高い. このように極く限られた資料では, これが本書に述べた異型接合状態の極端な(正常な)表現型を示すという可能性を否定されることはできないが, 少ないように思われる. 従って, 日本人には3種の遺伝的無カタラーゼ症があると考えられる. 無カタラーゼ症の原因となる“劣性”遺伝子について分離しているスイス人の家系では, 保因状態の表現型に差があり, 保因者の数値が正常値と重複しているので (Aebi ら, 1962, 1963年) このスイス人の遺伝子は日本人における普通の遺伝子よりも本書で報告した遺伝子とより密接な関係があるように思われる. 明らかに綿密な家族調査を行わなければ, 各種の遺伝型の区別をすることができない.

本書に報告した種類の無カタラーゼ症保因者の多くは, 現在の探知検査法では発見できない. 勿論完全劣性遺伝型が存在するならば, 全然発見できないであろう. 従って, 日本における保因者の頻度に関する以前の報告 (Hamilton ら, 1961年) に記載した数値は最小のものである. しかし, 探知不可能のために発見されない保因者の数は, その報告の主な結論, すなわち日本における保因者の分布が不均一であることをくつがえす程多くはないように考えられる.

保因者の平均酵素活性値の近似値を求めるために, ここで用いた方法はあるまれな形質について保因者と正常者の数値が重複しているような場合に, 一般的に応用できる. この場合正常者の人口標本と分離している家系が幾つかあれば良い. 実際面で最も重要なことは, 検査はすべて同じ方法によって同じ検査室において行なうことであろう.

本症の各型の間の差についてより正確に知るためには, 精度の高い生化学的な判定法が必要である. 現在の検査法によって血液中のカタラーゼ活性の定量的測定を行なうことはできるが, 定性的な差についての資料は得られない. 異型接合体の確認が容易である通常型の無カタラーゼ症について部分的精製を行なった血液標本の電気泳動による検査では遺伝

identified heterozygote, have so far not demonstrated unequivocally a genetically altered protein (Takahara *et al*, 1962). The results of immunochemical studies do not permit one to differentiate between the total absence of the catalase protein and its alteration to the point where immunologic specificity is lost (Kajiro, 1958; Otani, 1960), nor do these studies permit a distinction between carriers and normals (Nishimura *et al*, 1961). Methods used in such studies apparently are not sufficiently sensitive to make these distinctions but other more refined immunochemical technique may demonstrate differences hitherto undetected (Higashi *et al*, 1960; Hirai *et al*, 1961). Cell cultures have been developed from skin biopsies donated by an acatalasic of the previously described variety and a hypocatalasic relative.

Catalase assay of sonicates from these lines indicate that the 3 phenotypes are distinguishable even after the cells have grown *in vitro* for long periods of time (Krooth, Howell and Hamilton, 1962). The ability to study the defect in autonomously replicating cells under a variety of conditions adds a new dimension to the characterization of catalase abnormalities. When the above and other techniques are used to investigate further the kindred presented here, differences between this and the more common variant may be found that will help to elucidate the as yet unknown fundamental defect in acatalasia.

SUMMARY

Catalase values have been determined on the blood of 116 members of an extensive kindred in which 2 sibships are segregating for acatalasia. In contrast to previous studies, in which a clear distinction was observed between the values in heterozygous carriers of the gene and normal individuals, in this kindred carrier values overlapped with normal. To obtain an estimate of the distribution of carrier values two methods were employed. The best estimate appears to be a mean of 3.70-3.80 catalase units (as contrasted to a normal value of 5.40) with a range from 2.90-4.70 or, less likely, 5.10 units.

的变化を示す蛋白はまだ明確に証明されていない (高原ら, 1962年). 今までの免疫化学的研究では, カタラーゼ蛋白が完全に欠如している場合と免疫学的特異性が失われるほどの変化が生じている場合とは鑑別できないし (上代, 1958年; 大谷, 1960年) 保因者と正常者とを区別することもできない (Nishimura ら, 1961年). このような研究で用いた方法は, この区別を行なうには不十分であるが, 別のより精度の高い免疫化学的検査法によって現在までに発見されていない差が証明されるかも知れない (東ら, 1960年; 平井ら, 1961年). 以前に認められた種類の無カタラーゼ症患者および低カタラーゼ症を有する血縁者から得た皮膚組織片を使用して細胞培養を行なった.

これらの細胞系統の超音波処理物についてカタラーゼ測定を行なったところ, 細胞の長期間体外培養を行なった後でも3つの表現型を区別できることが報告された (Krooth, Howell および Hamilton, 1962年). 色々の状態の下で体外培養した細胞についてこの欠陥を調べることができるようになったので, カタラーゼ異常の特性について新しい研究分野が開かれた. 本書に報告した家系について上記およびその他の検査法を使用してさらに調べるならば, この病型と最も普通の型の無カタラーゼ症との間にまだ不明の無カタラーゼ症の根本的欠陥を解明するのに役立つ差が発見されるかも知れない.

総 括

無カタラーゼ症について分離している2家族を含む大きな家系を調査し, 116名の血液についてカタラーゼ測定を行なった. 以前の調査では, この遺伝子に対する異型接合の保因者のカタラーゼ活性と正常者における測定値との間に明瞭な差が認められたのに対し, この家系では, 保因者の数値は正常値と重なっていた. 保因者の数値の分布を推定するために2つの方法を使用した. 最善の推定では, 平均値は3.70-3.80カタラーゼ単位 (正常値5.40) となり, その範囲は2.90-4.70, あるいはその可能性は少ないが5.10単位に至ると考えられる.

REFERENCES 参考文献

1. AEBI H, HEINIGER JP *et al*: Two cases of acatasemia in Switzerland. *Experientia* 17:466-7, 1961
(スイスにおける無カタラーゼ血症の2例)
2. AEBI H, JEUNET F *et al*: Observations in two Swiss families with acatalasia. *Enzymol Biol Clin* 2:1-22, 1962/1963
(無カタラーゼ症のスイス人2家族についての観察)
3. HAMILTON HB, HASHIZUME A: Genetic Heterogeneity in Human Catalase Deficiency. A Probability Analysis. In Preparation
(人間のカタラーゼ欠乏における遺伝的異質性. 確率解析. 準備中)
4. HAMILTON HB, MATSUSHIMA M *et al*: Genetic heterogeneity in human hereditary acatalasemia. 7th Annual Meeting of the Japanese Society for Human Genetics, Kyoto, Japan, October, 1962
(人間における遺伝病無カタラーゼ血症の遺伝的異質性)
5. HAMILTON HB, NEEL JV *et al*: The frequency in Japan of carriers of the rare 'recessive' gene causing acatalasemia. *J Clin Invest* 40: 2199-208, 1961
(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)
6. HIGASHI T, YAGI M, HIRAI H: Immunochemical study of catalase. *J Biochem (Tokyo)* 47:696-8, 1960
(カタラーゼの免疫化学的研究)
7. HIRAI H, SEKINE K *et al*: Some chemical and immunological analyses of proteins of rat ascites hepatoma. *J Biochem (Tokyo)* 49:628-92, 1961
(ネズミの腹水肝癌蛋白の化学. 免疫学的分析)
8. ITANO HA: Qualitative and quantitative control of adult hemoglobin synthesis -- a multiple allele hypothesis. *Am J Hum Genet* 5:34-45, 1953
(成人における血色素合成の質量的抑制: 複対立因子仮説)
9. 上代皓三: 無カタラーゼ症の免疫学的研究. 昭和33年度文部省研究費による研究報告集録 - 医学および薬学編.
東京, 日本学術振興会1959. p 184
(KAJIRO K: Immunological study of acatalasia, Annual Report of the Co-operative Research, Ministry of Education - Medicine, 1958, Tokyo, Japan Science Promotion Society, 1959)
10. KALOW W, STARON N: On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers. *Canad J Biochem* 35:1305-20, 1957
(ジブカイン数が示す異型人血清コリンエステラーゼの分布および遺伝について)
11. KALOW W: Pharmacogenetics. Philadelphia, W B Saunders 1962. pp vi and 231
(薬物遺伝学)
12. KROOTH RS, HOWELL RR, HAMILTON HB: Properties of acatalasic cells growing in vitro. *J Exp Med* 115:313-28, 1962
(体外培養における無カタラーゼ細胞の性質)
13. LIDDELL J, LEHMANN H, SILK E: A 'silent' pseudocholinestrase gene. *Nature* 193:561-2, 1962
('不顕性' プソイドコリンエステラーゼ遺伝子)
14. NISHIMURA ET, HAMILTON HB *et al*: Carrier state in human acatalasemia. *Science* 130:333-4, 1959
(人間における無カタラーゼ血症の保因状態)
15. NISHIMURA ET, KOBARA TY *et al*: Immunologic evidence of catalase deficiency in human hereditary acatalasemia. *Lab Invest* 10:333-40, 1961
(人間の遺伝性無カタラーゼ血症におけるカタラーゼ欠乏の免疫学的知見)
16. 大谷昭久: 無カタラーゼ症の免疫学的研究. *生化学* 32:216-20, 1960
(OTANI A: Immunological investigation of catalasia. *Seikagaku- J Jap Biochem Soc*)
17. RAO CR: Advanced Statistical Methods in Biometric Research. New York, Wiley, 1952. pp xvi and 370
(生体測定学における高等統計学的方法)
18. RICHARDSON M, HUDDLESON IF *et al*: Study of catalase in erythrocytes and bacteria. 2 catalase activity of erythrocytes from different species of normal animals and from normal humans. *Arch Biochem* 42:124-34, 1953
(赤血球および細菌のカタラーゼの研究. II. 各種の正常動物および正常人から得た赤血球のカタラーゼ活性)
19. STERN C, SCHAEFFER EW: On wild-type iso-alleles in *Drosophila melanogaster*. *Proc Nat Acad Sci, US* 29:361-7, 1943
(キイロショウジョウバエの野性型同種対立形質について)

20. TAKAHARA S, HAMILTON HB *et al*: Hypocatalasemia: a new genetic carrier state. J Clin Invest 39:610-9, 1960
(低カタラーゼ血症: 新しい遺伝的保因状態)
21. 高原滋夫, 宮本久雄: 家族的に見られた歯性壊疽性顎骨炎の三例. 日本耳鼻咽喉科学会々報 51:163-4, 1948
(TAKAHARA S, MIYAMOTO H: Three cases of progressive oral gangrene due to lack of catalase in the blood. Nippon Jibi Inkoka Gakkai Kaiho-J Oto-Rhino-Laryngol Soc Jap)
22. TAKAHARA S, OGATA M *et al*: The 'catalase' protein of acatalasemic red blood cells: an electrophoretic and immunologic study. Lab Invest 11:782-90, 1962
(無カタラーゼ血症者赤血球の 'カタラーゼ' 蛋白: 電気泳動的免疫学的検査)
23. TAKAHARA S, SATO H *et al*: Acatalasemia 3. On the heredity of acatalasemia. Proc Japan Academy 28:585-8, 1952
(無カタラーゼ血症Ⅲ. 無カタラーゼ血症の遺伝について)
24. WYNGAARDEN JB, HOWELL RR: Acatalasia. In the Metabolic Basis of Inherited Disease, ed. by J.B. Stanbury, New York, McGraw-Hill, 1960, pp. 1398-414
(無カタラーゼ症. 代謝の面からみた遺伝病)
25. 矢田晴次: 稀有なる無カタラーゼ血液症の一症例. 日本歯科評論 204:7-10, 1959
(YATA H: A rare case of acatalasemia: Nippon Shika Hyoron-Nippon Dent Rev)