

THE FREQUENCY IN JAPANESE OF GENETIC VARIANTS OF 22 PROTEINS

日本人における22種類の蛋白質の遺伝的変異体の頻度

V. SUMMARY AND COMPARISON WITH DATA ON CAUCASOIDS
FROM THE BRITISH ISLES

JAMES V. NEEL, Ph.D., M.D., Sc.D.

NAOKI UEDA, M.D. 上田尚紀

CHIYOKO SATOH, Ph.D. 佐藤千代子

ROBERT E. FERRELL, Ph.D.

ROBERT J. TANIS, Ph.D.

HOWARD B. HAMILTON, M.D.



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人 放射線影響研究所

A cooperative Japan - United States Research Organization
日米共同研究機関

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

It is a pleasure to acknowledge our indebtedness to Dr. Peter Smouse and Dr. Warren Ewens for statistical consultations, but responsibility for the tentative interpretations is entirely our own.

統計上のご意見を頂いた Dr. Peter Smouse および Dr. Warren Ewens に謝意を述べたい。しかし暫定的な解釈の責任は、すべて著者らにある。

A paper based on this report was published in the following journal.

本報告に基づく論文は下記の雑誌に掲載された。

Annals of Human Genetics 41:429-41, 1978

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放射線影響研究所業績報告書集

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

放射線影響研究所業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。



THE FREQUENCY IN JAPANESE OF GENETIC VARIANTS OF 22 PROTEINS

日本人における22種類の蛋白質の遺伝的変異体の頻度

 V. SUMMARY AND COMPARISON WITH DATA ON CAUCASOIDS
 FROM THE BRITISH ISLES

 JAMES V. NEEL, Ph.D., M.D., Sc.D.¹; NAOKI UEDA, M.D. (上田尚紀)²;
 CHIYOKO SATOH, Ph.D. (佐藤千代子)²; ROBERT E. FERRELL, Ph.D.¹; ROBERT J. TANIS, Ph.D.¹;
 HOWARD B. HAMILTON, M.D.²

 Department of Human Genetics, University of Michigan^{1*}
 Department of Clinical Laboratories, Radiation Effects Research Foundation²

1. Michigan 大学人類遺伝学教室*

2. 放射線影響研究所臨床検査部

SUMMARY

The frequencies in Hiroshima and Nagasaki of rare variants (represented in less than 2% of the individuals surveyed) is summarized for a series of 23 proteins (25 polypeptides). The average number of persons examined for each protein was 3312. There are three pairs of homologous proteins in the series: PGM₁ and PGM₂, CA I and CA II, and hemoglobins A and A₂. Only for the first pair is there a significant difference between the two in the total frequency and number of different kinds of variants; it is suggested this may reflect differences in the mutation rates of the corresponding structural genes. For 23 of these polypeptides, comparable data are available for British Caucasoids. The average frequency of variants for loci in common in the two series is 2.0 per 1000 person determinations for Japanese and 1.6 per 1000 for Caucasoids. At two loci (PGM₁ & PHI) there were significantly more variants in Japanese than in British; these two loci account for the greater average frequency of variants in Japanese. However, a conservative comparison of number of different variants (electromorphs) encountered, using the θ statistic of Ewens yields no significant difference for any of the 23 possible

要約

広島および長崎における、23種類の蛋白質(25種のポリペプチド)に認められたまれな変異体(被検者の2%以下に認められるもの)の頻度を要約する。各蛋白質についての平均被検者数は3,312人であった。検査を行った蛋白質の中には3組の同族的な蛋白質、すなわち PGM₁ と PGM₂, CA I と CA II, およびヘモグロビン A と A₂ がある。このうち最初の1組だけに、種類の異なる変異体の合計頻度と種類の数に有意な差があった。この差は、相応する構造遺伝子の突然変異率に差があることを反映しているのではないかと推察されている。これらのポリペプチドのうち23種については、英国の白人に関する資料があって、我々の資料と比較できる。二つの調査に共通な遺伝子座における変異体の平均出現頻度は、日本人では被検者1,000人あたり2.0、白人の場合は1,000人あたり1.6である。日本人では、二つの遺伝子座(PGM₁およびPHI)において、変異体の数が英国人のそれよりも有意に多かった。これら二つの遺伝子座が、日本人において変異体の平均出現頻度が高い原因となっている。しかし、異なった変異体(電気泳動で同一の移動度を示す一群のもの)の種類について、Ewensの統計的パラメーター θ を用いて控え目な比較を行ったところ、比較し得る23組の対比のいずれについても有意な差は認められなかった。

*Financial support derived from Contract E (11-1)-1552, Energy Research and Development Administration, Washington, D.C.
 Washington, D. C. のエネルギー研究開発庁との契約E(11-1)-1552号に基づく支援研究費による。

contrasts. The potential usefulness of data of this type in reaching conclusions regarding comparability of mutation rates in two populations is discussed. For the present, the fact that one electromorph may shelter multiple different amino acid substitutions in a protein limits the inferences to be drawn from such contrasts.

INTRODUCTION

During the years 1972-75 some 4000 blood samples from residents of Hiroshima and Nagasaki participating in the Adult Health Study (AHS) of the Radiation Effects Research Foundation were electrophoretically screened for variants of 22 different proteins. The examinations were undertaken in the course of a study to establish the feasibility of an investigation of this type on children born to survivors of the atomic bombs. However, all of the participants in this pilot study were born prior to the atomic bombs, so that the question of induced genetic effects does not arise in considering these findings. The first four papers in this series have described the variants which were encountered.¹⁻⁴ The purpose of this paper is to compare these various systems with respect to the frequency of "rare" variants, and to contrast these findings with essentially comparable data on the Caucasoid inhabitants of the British Isles. Preliminary data are also available from this laboratory on rare variants of a twenty-third system, Esterase D and this will be included in the comparison.⁵ A total of 74,799 determinations is involved.

In this treatment we shall define a rare variant as one present in less than 2% of the population. This commonly employed definition of a "rare" variant is of course quite arbitrary, since there is a continuum in the frequency with which individual variants occur in populations, from very rare to common. A second arbitrary element in the definition derives from the fact that for the present, identity has been defined by electrophoretic behavior. As the evidence from the hemoglobinopathies so well demonstrates, a particular electrophoretic variant (gain of one charge, as in hemoglobin S) may be demonstrated to be due to any of some 30 different amino acid substitutions, when appropriate techniques are available. Although it is planned ultimately to apply to these variants the studies on kinetic parameters, physical characteristics, etc., which should permit further resolution of

二つの集団における突然変異率を比較することが可能か否かについて結論を導くに当たって、この種の資料の潜在的有用性について述べた。現在のところ、電気泳動で同一の移動度を示す蛋白質の中に多くの異なったアミノ酸置換を隠していることもありうるという事実は、このような対比から導きだされる推論を制限する。

緒言

放射線影響研究所(放影研)の成人健康調査の対象者である広島および長崎の住民から1972-75年の期間に採取された約4,000例の血液標本を用いて、22種類の蛋白質について電気泳動法によるスクリーニングを行い変異体を検索した。この検査の目的は原爆被爆者の子供を対象にこの種の調査が可能か否かを確定するためのものである。この試験的調査の対象者はすべて原爆投下以前に生まれているので、その結果を検討する際に、誘発性の遺伝的影響の介在を考慮する必要はない。この一連の報告のうちの最初の4編¹⁻⁴は、検出された変異体について述べたものであるが、本報告の目的は、これら各種蛋白質における"まれな"変異体の頻度を比較し、それらの所見を、英国の白人に認められたものと対比することにある。第23番目の蛋白質であるEsterase Dについても、当研究室には予備検査資料⁵があり、これも比較に用いることにする。検査総数は合計74,799件にのぼる。

本報告において、出現率が集団内の2%未満のものをまれな変異体と定義する。集団内に個々の変異体が発生する頻度は、きわめてまれなものから一般的なもので、頻度に幅があるので、この一般に用いられている"まれな"変異体という定義は、かなり任意なものである。この定義上の第2の任意な要素は、現時点では蛋白質を識別する方法として、電気泳動法しかないことに由来する。異常ヘモグロビン症において明白に認められているように、電気泳動法による特定な変異体(たとえば、ヘモグロビンSの場合のように、電荷1個を獲得したものは、適切な技法があれば、約30種の異なるアミノ酸置換のいずれかによって生じたものであることが証明されるかもしれない。これらの変異体について、反応速度のパラメーター、物理的特性などに関する研究を適用してこれらの表現型をさらに細かく分類することが計画されているが、

these phenotypes, this has not been possible up to now. Thus, the present analysis is clearly not definitive, but more in the nature of a beginning.

THE GENETIC NATURE OF THE VARIANTS

As noted in the preceding papers, limited genetic studies, sufficient to establish the presence of the variant in at least one other member of the family, were carried out where possible.¹⁻⁴ However, for such reasons as lack of cooperation or unavailability of other family members, family studies were not always possible. Furthermore, in several instances all the first-degree relatives who could be studied proved to be negative for the trait. Since we propose to use these data for normative purposes, it seems important to establish insofar as possible that the numbers are not inflated by persistent artifacts. A simple test for the genetic basis of what we have reported is provided by the expectation that if only the first of the first-degree relatives to be contacted is considered, 50% of them should show the trait if it is inherited in the usual co-dominant fashion. The occurrence of mutation should decrease the expectation below 50%, but presumably this is such a sufficiently uncommon event that this small bias may be ignored. In the preceding four papers in this series, in presenting the family data we have indicated by an asterisk the initial first-degree relative contacted.

In the total material, 121 family studies were undertaken, and of the 121 first-degree relatives through whom the family contact was initiated, 57 were affected ($\chi^2 = 0.407$, d.f. = 1, $0.50 < P < 0.70$). Of the 64 instances in which the initial first-degree relative contacted did not possess the trait, in 22 cases no other family members were available for study. Where additional family members were available, the trait was subsequently demonstrated in the family in 28 instances. With respect to the remaining 14 instances, in which the trait was not observed in the family, the mean number of first-degree relatives studied was only 2.6. We shall presume that all the variants reported in the preceding four papers were genetic in nature, even where confirmatory family data are lacking.

Inspection of the tables which summarize the family studies in the four preceding papers indicates that the examined first-degree relatives of the *propositi* include very few parents. It

現在までのところまだ可能ではない。したがって、今回の解析は明らかに最終的なものではなく、端緒となるものである。

変異体の遺伝的特性

これまでの報告¹⁻⁴に述べたように、家族構成員中の少なくとも他の1名中に変異体を認めればよいという限定された家族調査を可能な限り行った。しかし、他の家族員の非協力、あるいは不在などの理由で、変異体の全例に対して家族調査を行うことができたわけではなかった。その上、ある場合には、検査可能な一親等中に変異体を認めることができなかった。標準化のためにこれらの資料を用いるのであるから、得られた数値が人為的に誇張されていないことを証明することが必要である。ある形質が、通常の共優性の遺伝形式をとるものとすれば、一親等の中で最初に検査した者についてだけ考える時、その形質の出現する期待値は50%であり、このことから、我々が報告した変異体の遺伝的基礎に対して単純な検定を行うことができる。突然変異により、この期待値は50%以下に減少するはずであるが、この小さい偏差は無視しても差し支えないほどの全くまれな現象であろう。これまでに発表した4編の一連の報告書において、家族資料を示す場合には、検査した最初の一親等には星印を付した。

全体としては、121例の家族調査が行われており、家族のうちで最初に検査を行った121例の一親等のうち、57例に変異体が認められた($\chi^2 = 0.407$, d.f. = 1, $0.50 < P < 0.70$)。検査を行った最初の一親等に変異体が認められなかった64例のうち、22例では調査対象となる他の家族員がいなかった。その他の家族員が検査できた場合では、28例の家族に変異体が認められた。家族内に変異体が認められなかった残りの14例については、検査した一親等の平均例数はわずか2.6例であった。先に発表した4編で報告した変異体は、それを確認すべき家族資料がない場合でも、すべて遺伝的であったとみなす。

すでに発表された4編の報告書の家族調査の結果を要約した表に見られる通り、発端者の一親等で検査を受けた者としては、両親はごくわずかしかない。

contrasts. The potential usefulness of data of this type in reaching conclusions regarding comparability of mutation rates in two populations is discussed. For the present, the fact that one electromorph may shelter multiple different amino acid substitutions in a protein limits the inferences to be drawn from such contrasts.

INTRODUCTION

During the years 1972-75 some 4000 blood samples from residents of Hiroshima and Nagasaki participating in the Adult Health Study (AHS) of the Radiation Effects Research Foundation were electrophoretically screened for variants of 22 different proteins. The examinations were undertaken in the course of a study to establish the feasibility of an investigation of this type on children born to survivors of the atomic bombs. However, all of the participants in this pilot study were born prior to the atomic bombs, so that the question of induced genetic effects does not arise in considering these findings. The first four papers in this series have described the variants which were encountered.¹⁻⁴ The purpose of this paper is to compare these various systems with respect to the frequency of "rare" variants, and to contrast these findings with essentially comparable data on the Caucasoid inhabitants of the British Isles. Preliminary data are also available from this laboratory on rare variants of a twenty-third system, Esterase D and this will be included in the comparison.⁵ A total of 74,799 determinations is involved.

In this treatment we shall define a rare variant as one present in less than 2% of the population. This commonly employed definition of a "rare" variant is of course quite arbitrary, since there is a continuum in the frequency with which individual variants occur in populations, from very rare to common. A second arbitrary element in the definition derives from the fact that for the present, identity has been defined by electrophoretic behavior. As the evidence from the hemoglobinopathies so well demonstrates, a particular electrophoretic variant (gain of one charge, as in hemoglobin S) may be demonstrated to be due to any of some 30 different amino acid substitutions, when appropriate techniques are available. Although it is planned ultimately to apply to these variants the studies on kinetic parameters, physical characteristics, etc., which should permit further resolution of

二つの集団における突然変異率を比較することが可能か否かについて結論を導くに当たって、この種の資料の潜在的有用性について述べた。現在のところ、電気泳動で同一の移動度を示す蛋白質の中に多くの異なったアミノ酸置換を隠していることもありうるという事実は、このような対比から導きだされる推論を制限する。

緒言

放射線影響研究所(放影研)の成人健康調査の対象者である広島および長崎の住民から1972-75年の期間に採取された約4,000例の血液標本を用いて、22種類の蛋白質について電気泳動法によるスクリーニングを行い変異体を検索した。この検査の目的は原爆被爆者の子供を対象にこの種の調査が可能か否かを確定するためのものである。この試験的調査の対象者はすべて原爆投下以前に生まれているので、その結果を検討する際に、誘発性の遺伝的影響の介在を考慮する必要はない。この一連の報告のうちの最初の4編¹⁻⁴は、検出された変異体について述べたものであるが、本報告の目的は、これら各種蛋白質における"まれな"変異体の頻度を比較し、それらの所見を、英国の白人に認められたものと対比することにある。第23番目の蛋白質であるEsterase Dについても、当研究室には予備検査資料⁵があり、これも比較に用いることにする。検査総数は合計74,799件にのぼる。

本報告において、出現率が集団内の2%未満のものをまれな変異体と定義する。集団内に個々の変異体が発生する頻度は、きわめてまれなものから一般的なもので、頻度に幅があるので、この一般に用いられている"まれな"変異体という定義は、かなり任意なものである。この定義上の第2の任意な要素は、現時点では蛋白質を識別する方法として、電気泳動法しかないことに由来する。異常ヘモグロビン症において明白に認められているように、電気泳動法による特定な変異体(たとえば、ヘモグロビンSの場合のように、電荷1個を獲得したものは、適切な技法があれば、約30種の異なるアミノ酸置換のいずれかによって生じたものであることが証明されるかもしれない。これらの変異体について、反応速度のパラメーター、物理的特性などに関する研究を適用してこれらの表現型をさらに細かく分類することが計画されてはいるが、

these phenotypes, this has not been possible up to now. Thus, the present analysis is clearly not definitive, but more in the nature of a beginning.

THE GENETIC NATURE OF THE VARIANTS

As noted in the preceding papers, limited genetic studies, sufficient to establish the presence of the variant in at least one other member of the family, were carried out where possible.¹⁻⁴ However, for such reasons as lack of cooperation or unavailability of other family members, family studies were not always possible. Furthermore, in several instances all the first-degree relatives who could be studied proved to be negative for the trait. Since we propose to use these data for normative purposes, it seems important to establish insofar as possible that the numbers are not inflated by persistent artifacts. A simple test for the genetic basis of what we have reported is provided by the expectation that if only the first of the first-degree relatives to be contacted is considered, 50% of them should show the trait if it is inherited in the usual co-dominant fashion. The occurrence of mutation should decrease the expectation below 50%, but presumably this is such a sufficiently uncommon event that this small bias may be ignored. In the preceding four papers in this series, in presenting the family data we have indicated by an asterisk the initial first-degree relative contacted.

In the total material, 121 family studies were undertaken, and of the 121 first-degree relatives through whom the family contact was initiated, 57 were affected ($\chi^2 = 0.407$, d.f. = 1, $0.50 < P < 0.70$). Of the 64 instances in which the initial first-degree relative contacted did not possess the trait, in 22 cases no other family members were available for study. Where additional family members were available, the trait was subsequently demonstrated in the family in 28 instances. With respect to the remaining 14 instances, in which the trait was not observed in the family, the mean number of first-degree relatives studied was only 2.6. We shall presume that all the variants reported in the preceding four papers were genetic in nature, even where confirmatory family data are lacking.

Inspection of the tables which summarize the family studies in the four preceding papers indicates that the examined first-degree relatives of the *propositi* include very few parents. It

現在までのところまだ可能ではない。したがって、今回の解析は明らかに最終的なものではなく、端緒となるものである。

変異体の遺伝的特性

これまでの報告¹⁻⁴に述べたように、家族構成員中の少なくとも他の1名中に変異体を認めればよいという限定された家族調査を可能な限り行った。しかし、他の家族員の非協力、あるいは不在などの理由で、変異体の全例に対して家族調査を行うことができたわけではなかった。その上、ある場合には、検査可能の一親等中に変異体を認めることができなかった。標準化のためにこれらの資料を用いるのであるから、得られた数値が人為的に誇張されていないことを証明することが必要である。ある形質が、通常の共優性の遺伝形式をとるものとすれば、一親等の中で最初に検査した者についてだけ考える時、その形質の出現する期待値は50%であり、このことから、我々が報告した変異体の遺伝的基礎に対して単純な検定を行うことができる。突然変異により、この期待値は50%以下に減少するはずであるが、この小さい偏差は無視しても差し支えないほどの全くまれな現象であろう。これまでに発表した4編の一連の報告書において、家族資料を示す場合には、検査した最初の一親等には星印を付した。

全体としては、121例の家族調査が行われており、家族のうちで最初に検査を行った121例の一親等のうち、57例に変異体が認められた($\chi^2 = 0.407$, d. f. = 1, $0.50 < P < 0.70$)。検査を行った最初の一親等に変異体が認められなかった64例のうち、22例では調査対象となる他の家族員がいなかった。その他の家族員が検査できた場合では、28例の家族に変異体が認められた。家族内に変異体が認められなかった残りの14例については、検査した一親等の平均例数はわずか2.6例であった。先に発表した4編で報告した変異体は、それを確認すべき家族資料がない場合でも、すべて遺伝的であったとみなす。

すでに発表された4編の報告書の家族調査の結果を要約した表に見られる通り、発端者の一親等で検査を受けた者としては、両親はごくわずかしかない。

should be recalled that the individuals included in this investigation, drawn from the AHS, were all alive at the time of the atomic bombs (ATB). In Hiroshima their mean age ATB was 32.1 years for males and 30.6 years for females, while for Nagasaki the corresponding figures are 25.0 and 23.6.⁶ Given attrition in the 30-year interval since the bombs plus the increased mortality resulting from the bombs, it is clear why so few parents could be included in the family studies, but this fact renders the data of little value as a contribution to the question of what proportion of such variants can be attributed to mutation occurring in the preceding generation.

THE NUMBER AND FREQUENCY OF VARIANTS OF THE 23 PROTEINS

Comparisons across loci within a population are of limited value for a number of reasons: 1) the proportion of variants detected by the electrophoretic approach may not be the same for all loci, 2) the variants observed in a population are a complex function of mutation, selection, migration, and random loss, at least the first two of which may vary from locus to locus within a population, so that a difference in variant frequency between two proteins can reflect the action of a variety of parameters, and 3) the various proteins may differ in size and/or number of constituent polypeptides, to an extent where failure to correct for the number of nucleotide pairs in a cistron at risk of mutation may obscure basic similarities (or result in spurious differences).

There is, however, one situation wherein cross-locus comparisons have relative validity. This is in the case of structural genes which may be assumed to have arisen through duplication from a common precursor. In the present series, the genes responsible for the α , β , and δ polypeptides of hemoglobins A and A₂ and those responsible for carbonic anhydrase I and II (CA I & CA II) would clearly fall into this category.⁷ The case is less clear for phosphoglucosmutase 1 and 2 (PGM₁ & PGM₂), but the similarity in their molecular size and activity (Harris⁸) is such that following the suggestion of Hopkinson & Harris,⁹ we will consider them as products of a duplication, even though the structural genes are now located on separate chromosomes and the detailed chemical evidence concerning homologies in the two polypeptides is not yet

本調査の対象者は成人健康調査の対象者であり、すべて、原爆時に生存していたことに留意する必要がある。広島では、調査対象者の原爆時平均年齢は男32.1歳、女30.6歳であったが、長崎では男25.0歳、女23.6歳であった。⁶ 原爆以来30年間に生じた死亡に加えて、原爆による死亡率の増加があることから、家族調査中の両親数が少なくなる理由は明らかである。そのため、対象者よりも前の世代に生じた突然変異に由来する変異体の割合を解明する上で、本資料の価値は低い。

23種の蛋白質の変異体の数と頻度

一つの集団内で異なる遺伝子座について比較を行うことは、以下に述べるいくつかの理由により、限定された価値をもつのみである：1) 電気泳動法によって検出される変異体の比率は、すべての遺伝子座位について同じとはいえない。2) 集団に認められた変異体は、突然変異、選択、移住および無作為損失の複合関数であり、その内少なくとも突然変異と選択は、同じ集団内の遺伝子座位ごとに変化することもあるので、2種類の蛋白質間における変異体の頻度の差は、各種パラメーターの作用を反映しうる。3) 各種蛋白質はそれを構成するポリペプチドの大きさや数に差があり、したがって、シストロンを構成するヌクレオチド対の数も異なる。突然変異はこのヌクレオチド対に起こるので、この数の違いを考慮に入れて結果を補正することができない場合は、基礎的な類似性があってもそれがあいまいになる（または、見かけ上は差異があるという結果をもたらす）こともある。

しかし、遺伝子座位間の比較をすることが、比較的妥当な場合もある。それは共通の前駆物質の重複によって生成したと考えられる構造遺伝子の場合である。この一連の論文では、ヘモグロビンAおよびA₂の α , β , δ ポリペプチドを支配する遺伝子、carbonic anhydrase IおよびII (CA IおよびCA II)を支配する遺伝子は、明らかにこの範疇に入る。⁷ phosphoglucosmutase 1および2 (PGM₁およびPGM₂)の場合は、さほど明らかでないが、それらの分子の大きさおよび活性における類似性 (Harris⁸を参照)からしてHopkinson およびHarris⁹の提案に従い、重複の産物と考える。とはいえ、それらに対する構造遺伝子が現在別々の染色体に位置すること、また2本のポリペプチドの相同性に関する詳細な化学的証拠はまだない。しかし、これらの遺伝子座についてさえも

at hand. Even for these loci, however, one must be cautious in comparisons, since, for instance, the minor representation of hemoglobin A₂ as contrasted with A almost surely affects the relative ease of detection of variants of A₂.

Having now entered the usual caveats, we nevertheless proceed, in Table 1, to a summary comparison of the findings. Note that the results are now presented in terms of allele products examined (i.e., number of determinations \times 2). In our subsequent statistical treatment we shall neglect the fact that uniting gametes are not completely uncorrelated in Japan (as well as the fact there are a few siblings in our sample). For oligomeric proteins composed of nonidentical subunits, we list the subunits separately. Thus, data are available for 25 polypeptides. These data, like all electrophoretic data, represent minimal estimates of the frequency of amino acid substitutions or other genetic events resulting in a charge change in the molecule. It is apparent by inspection that there are large differences between these loci in the number of different variants encountered, and the representation of each. This of course comes as no surprise, being well established in the literature. What does seem noteworthy is the difference between the results for the hemoglobin polypeptides and for CA I and CA II, on the one hand, as contrasted, on the other hand, to the results for the two phosphoglucomutases. Our relatively limited data indicate comparability on the part of the hemoglobin polypeptides. Although the world literature on hemoglobins, including that from Japan, contains many more reports of variants of the β than of the δ chain (Dayhoff¹⁰), it is clear that much more effort has gone into detecting variants of the former, and one cannot take this finding alone as reflecting a real difference. There are in our series four individuals with a variant of CA I as contrasted to none of CA II in a sample of 3969, but all the variants of CA I have the same electrophoretic mobility and may well trace to the same mutation. The two phosphoglucomutases, however, exhibit a large difference, which cannot readily be attributed to differences in the ease of detection of variants of the two proteins. In the course of 1892 determinations, no variants of PGM₂ were encountered, but there were 14 rare variants of PGM₁, of 6 different electrophoretic types (as well as 2 genetic polymorphisms).

比較する場合には慎重でなければならない。なぜならば、たとえばヘモグロビンAと比較してヘモグロビンA₂は発色がよくないが、これはA₂の変異体検出の難易に影響を与えていると思われる。

以上で一般的な注意を述べたので、次に表1に示した所見の比較要約に触れる。結果は検査された対立遺伝子の産物、すなわち測定値 \times 2の数によって示してあることに注目されたい。今後の統計処理では、日本において接合配偶子の間に全く相関がないとはいえない事実(ならびに本調査対象群には2, 3例の同胞がいるという事実)を無視する。互いに異なるサブユニット1個以上で構成されている蛋白質については、それらサブユニットを別々に列記した。したがって、25種のポリペプチドに関する資料が見られる。電気泳動で得られる資料の常として、これらの資料は、分子の荷電変化をもたらすようなアミノ酸置換またはその他の遺伝的現象の頻度の最低推定値を示している。資料を点検すると、遺伝子座によって認められた変異体の種類およびその数に大差のあることが明らかである。これはもちろん、文献で十分に確かめられていることであり、驚くにはあたらない。ここで注目に値するのは、ヘモグロビンのポリペプチドならびにCA IおよびCA IIで得られた結果と、2種類のphosphoglucomutaseで得られた結果との差異である。我々の比較的限定された資料では、ヘモグロビンの異なるポリペプチド間で得られた結果は、ほぼ同一である。日本を含む世界のヘモグロビンに関する文献において、 δ 鎖よりも β 鎖の変異体の報告はるかに多い(Dayhoff¹⁰)、しかしながら、前者の変異体の探知に対してはるかに多くの努力が払われていることは明らかであり、その所見が、実際の差異を反映しているとみることにはできない。今回調査した3,969例中に、CA Iの変異体4例を認め、CA IIの変異体を1例も発見しなかったが、CA Iの変異体はいずれも電気泳動の移動度は同じであり、同じ突然変異に起因する可能性がある。しかしながら、2種類のphosphoglucomutase間には大きな差が認められる。この差は、これら2種類の蛋白質間に変異体を発見する上で難易があったためであるとは単純には考えられない。1,892例の調査で、PGM₂の変異体は認められなかったが、PGM₁のまれな変異体は電気泳動型として6種、総計14例あった。(さらに、遺伝学上では、多型とされる頻度の変異体も2種類あ

TABLE 1 A SUMMARY AND COMPARISON OF GENETIC VARIANTS OF 23 PROTEINS (25 POLYPEPTIDES)
IN JAPANESE AND BRITISH CAUCASOID POPULATIONS

表1 日本人集団および英国白人集団における23種類の蛋白質(25種のポリペプチド)の
遺伝的変異体の要約および比較

The data on the Japanese are from the preceding four papers in this series.¹⁻⁴ Data on British are from the summary of Harris et al.¹⁴ except as indicated by footnotes. With respect to the entry under "Variants", the first figure is the total number and the second figure, in parentheses, is the number of electrophoretically different variants. No appropriate data have been located for ceruloplasmin, or hemoglobin A₂. In comparing the number of determinations listed for the Japanese material with the data given in the earlier papers, bear in mind that untypable patterns are not included in the total.

日本人に関する資料はこのシリーズの報告のうち、先に発表した4編から引用した。¹⁻⁴ 英国人に関する資料は、脚注で示したものを除き Harris ら¹⁴の要約に拠った。"変異体"の欄の記入については、最初の数値は総例数で、次の括弧内の数値はそのうちの電気泳動上異なる変異体の種類数である。Ceruloplasmin または、ヘモグロビン A₂に関する適当な資料は入手し得なかった。この表の日本人の検査数と先の4編に示した資料とを比較するに当たっては、分類できないパターンは総数に含まれていないことに留意されたい。

System	Japanese			Caucasoid (British Isles)			χ^2
	Variants	Determinations × 2	Variants/ 1000 persons	Variants	Determinations × 2	Variants/ 1000 persons	
Albumin	10 (1)	8058	2.48	0	1496	0 ①	1.86
Ceruloplasmin	2 (2)	8052	0.50	—	—	—	—
Haptoglobin	2 (2)	6894	0.58	1	794	2.52 ②	—
Transferrin	84 (8)	8040	20.90	2 (2) ③	276	14.39	0.27
Carbonic anhydrase I	4 (1)	7938	1.00	3 (3) ④	20230	0.30	2.90
Carbonic anhydrase II	0	7938	0	0	868	0 ⑤	—
Lactate dehydrogenase: A subunit	0	8056	0	2 (1)	2030	1.97	—
B subunit	1 (1)	8056	0.25	0	2030	0	—
Malate dehydrogenase	1 (1)	8058	0.25	1 (1)	1032	1.94	—
Nucleoside phosphorylase	0	1476	0	2 (2)	3084	1.30	—
Triose phosphate isomerase	0	1476	0	2 (2)	3410	1.17	—
Hemoglobin: α -chain	0	8058	0	4 (3)	21942	0.36	1.47
β -chain	2 (2)	8058	0.50	10 (7) ⑥	21942	0.91	0.63
δ -chain	0	8058	0	—	—	—	—

Phosphoglucomutase-1	14 (6) ⑦	3784	7.40	12 (5)	20666	1.16	33.20***
Phosphoglucomutase-2	0	3784	0	7 (3)	20666	0.68	1.28
6-Phosphogluconate dehydrogenase	3 (3)	8030	0.75	1 (1)	9878	0.20	1.47
Adenylate kinase	0	4500	0	1 (1)	13520	0.15	--
Adenosine deaminase	0	8042	0	2 (2)	9596	0.42	--
Esterase D	0	1562	0	0	908	0	--
Phosphohexose isomerase	35 (5)	8054	8.69	1 (1)	3100	0.65	11.26***
NADP-isocitrate dehydrogenase	1 (1)	7986	0.25	4 (2)	1436	5.57	--
Peptidase A	6 (1)	8018	1.50	8 (6)	17596	0.91	0.87
Peptidase B	8 (2)	8056	1.99	15 (3)	14082	2.13	0.03
Acid phosphatase	0	5580	0	0	15774	0	--

① Cooke et al²² report no variants in "over 12,000 sera", but the method is not described. Cohen²³ found no variants in 748 sera using, like ourselves, starch gel electrophoresis.

Cooke ら²²は, "12,000以上の血清"に変異体が認められなかったと報告しているが, 用いられた方法については述べていない. Cohen²³は, 我々と同様, 澱粉ゲル電気泳動法を用いたが, 748例の血清に変異体を全く認めなかった.

② Data of Allison et al²⁴ and Harris et al²⁵. The single variant, reported by Harris et al, was of the Carlsberg type. Variants of this type have unusual features which suggest they may be due to somatic mosaicism.

Allison ら²⁴および Harris ら²⁵の資料. Harris らが報告したただ1例の変異体は Carlsberg 型のものであった. この種の変異体は異常な特徴をもち, それらが体細胞モザイクに起因していることを示唆する.

③ Data of Harris.²⁶ A later paper reports an additional variant found in a total of 500 determinations but does not update the series.²⁷

Harris²⁶の資料. その後の報告²⁷では, 合計500件の検査で1例の変異体が認められた. 過去の資料に新資料の追加を行っていない.

④ Data of Carter et al^{28,29} Carter ら^{28,29}の資料.

⑤ Data of Hopkinson et al.³⁰ Hopkinson ら³⁰の資料.

⑥ Data compiled by Harris.⁸ Harris ら⁸が編集した資料.

⑦ PGM₁ phenotypes 2 and 7 are excluded from this comparison; an additional electrophoretic variant seen in screening employing a different buffer system (histidine, pH 7.0) is not included in this tabulation (Sato et al³).

PGM₁の表現型2と7は, この比較の対象から除外した. 別の緩衝液(histidine, pH 7.0)を用いたスクリーニングで認められた1例の電気泳動上の変異体は, この集計に含まれていない(Sato ら³を参照).

Thus far other investigators have also failed to detect variants of phosphoglucomutase-2 in Japanese.¹¹

The significance of this difference has been evaluated by two different approaches, neither completely satisfactory. First, an expectation for each locus based on the pooled data has been calculated (\bar{p}) and then the following computed:

$$\frac{(a - N_1 \bar{p})^2}{N_1 \bar{p}} + \frac{(b - N_1 \bar{q})^2}{N_1 \bar{q}} + \frac{(c - N_2 \bar{p})^2}{N_2 \bar{p}} + \frac{(d - N_2 \bar{p})^2}{N_2 \bar{q}} \quad (1)$$

where

a = nonvariants of PGM_1
 b = variants of PGM_1
 c = nonvariants of PGM_2
 d = variants of PGM_2
 $N_1 = a + b$
 $N_2 = c + d$, and
 $\bar{q} = 1 - \bar{p}$

The sum is considered an asymptotic approximation to χ^2 with one degree of freedom, and a significance value assigned on this basis. This test in essence assumes the variants to be of independent origin. Since this is unlikely to be the case, this test exaggerates the significance of the difference between the two loci. For the $PGM_1 - PGM_2$ contrast, $\chi^2 = 15.030$, d.f. = 1, $P < 0.001$.

Ewens¹² has developed the basis for a second contrast. Under the assumptions that 1) the variants detected are neutral in their phenotypic effects, 2) mutation is nonrepetitive, 3) each electrophoretic class defines only one variant, and 4) the population is in equilibrium as regards mutation (i.e., no recent increase or decrease in mutation rates), he defines a parameter, θ , equivalent to $4N_e\mu$, where N_e is effective population number and μ is rate of mutation/locus/generation. The parameter θ can be estimated by iteration from the relationship

$$E(k) = \frac{\theta}{\theta} + \frac{\theta}{\theta + 1} + \frac{\theta}{\theta + 2} + \dots + \frac{\theta}{\theta + 2n - 1} \quad (2)$$

where $E(k)$ is taken to be the total number of different alleles detected in a population, and n

た.) これまで、ほかの研究者らも、日本人における phosphoglucomutase-2 の変異体を検出していない。¹¹

この差の有意性は2種の方法によって評価したが、いずれの方法も完全に満足なものではない。第1法では、収集されている資料に基づく各遺伝子座の期待値が算定されて(\bar{p})、次いで以下の計算が行われた。

ただし、

a = PGM_1 の非変異体
 b = PGM_1 の変異体
 c = PGM_2 の非変異体
 d = PGM_2 の変異体
 $N_1 = a + b$
 $N_2 = c + d$, および
 $\bar{q} = 1 - \bar{p}$

合計は自由度1をもつ χ^2 に対して漸近性の近似値を示すものと考えられ、これに基づいて有意値を定めた。本質的にこの検査では、変異体の起源は独立なものとして仮定されている。しかし、事実はそうでないように思われるので、この検定結果は、二つの座位間における差の有意性を過大視している。 $PGM_1 - PGM_2$ を対比した場合は、 $\chi^2 = 15.030$, d.f. = 1, $P < 0.001$ となる。

Ewens¹²は、第2の対比法の基礎を開発している。彼は、1) 検出された変異体が表現型に与える影響は中立的である、2) 突然変異は反復的でない、3) 電気泳動の移動度が同一のものは、ただ1種の変異体とする、4) 突然変異については集団は平衡状態である(すなわち、突然変異率には最近増減がない)との仮定のもとに、 $4N_e\mu$ に相当するパラメーター θ の定義づけを行っている。ただし、 N_e は有効集団数であり、 μ は突然変異/遺伝子座/世代の率である。パラメーター θ は、次の関係を基に反復して推定される。

ただし、 $E(k)$ は集団内で検出された異なった対立

is the number of individuals sampled; note the $2n$ of the final term so that here, as for the χ^2 , the presentation involves the number of allele products tested rather than the number of individuals.

Table 2 presents the θ values for all the loci included in this survey. Since k includes all the alleles at each locus, k will of course not agree with the number of rare variants at the locus given in Table 1. It is apparent from (2) that θ cannot be computed for a monomorphic locus (at which neither rare variants or genetic polymorphisms exist). Ewens¹² has also provided a method for computing a confidence interval for θ , and 95% confidence intervals have been computed for all these loci (including the monomorphic).

It is most unlikely that all the assumptions which underlie the calculation of θ are met by the Japanese population. However, one would expect that sister (duplication) loci would be affected sufficiently equally by any departures from the assumptions that a contrast between such loci is in general valid. In the case of the two PGM's, there is no overlap between the upper estimate of θ for PGM₂ and the lower estimate for PGM₁. In a problem of this nature we feel that conservative test criteria are indicated, especially since with so many tests of differences, by chance some may exceed conventional levels of significance, but at this point the difference between PGM₁ and PGM₂ as regards genetic variants seems secure.

The contrast employing θ is conservative because of the fact that one electromorph may, as the study of hemoglobin variants so well demonstrates, be the manifestation of a number of different alleles. Thus, the number of mutant alleles in the Japanese population for PGM₁ may well be higher than the number of variant electromorphs, whereas for PGM₂, since there are no variant electromorphs, the basis for concealed variability does not exist (we neglect for both loci the concealed variability within the normal electromorph). We conclude that the true level of significance of the difference between the two loci is to be found someplace between the results of these two tests.

In the case of a within-population difference such as is exhibited by the two PGM's, the most likely explanations are differences in mutation

遺伝子の総数であり、 n は対象者数である。ここで、最終項の $2n$ に注目されたい。 χ^2 の場合と同様に、得られた値は対象者数ではなくて検査された対立遺伝子生産物の数に関係する。

表2は、本調査に含まれるすべての遺伝子座の θ 値を示す。 k は各座における対立遺伝子のすべてを含むので、 k はもちろん表1に示した座位におけるまれな変異体の数とは一致しない。遺伝子型が1種のみ座位(まれな変異体も遺伝的多型を示す変異体も存在しない座位)に対する θ が算定できないことは、(2)項によって明らかである。Ewens¹² は、 θ の信頼区間の算定方法をも示しており、ここにあげた全遺伝子座(型が1種のみのもをも含む)の95%信頼区間が計算されている。

θ の算定の基礎となる仮定のすべてが日本人集団で満足されているとは考えにくい。しかし、姉妹(重複)座位に関しては、もし仮定から外れていても、それは両者ともに同じ程度の影響を受けると考えられるので、両者を比較することは妥当である。2種類のPGMの場合は、PGM₂ についての θ の上限推定値と PGM₁ についての下限推定値との重複はない。この種の問題では、控え目の検定基準が必要であると思う。というのは、特に差の検定があまり多くあるので、偶然に、若干のものは普通の有意水準を越えることがあるからである。しかし、現時点では、遺伝的変異体に関して PGM₁ と PGM₂ との差は確かなものであるように思われる。

θ を用いた場合の対比は控え目である。というのは、ヘモグロビン変異体の研究で明らかにされたように、電気泳動で1種類とみられる蛋白質もいくつかの互いに異なる対立遺伝子の産物であるかもしれないからである。したがって、PGM₁ の場合の日本人集団における突然変異対立遺伝子の数は、電気泳動で発見された変異体の種類数より多いであろうが、PGM₂ の場合は、電気泳動上の変異体がないので、ある変異体の中に種類の異なる他の変異体が隠されているということはない(いずれの座位についても、電気泳動で正常型を示すものの中にも変異が隠されているという可能性は無視した)。この二つの座位間の差の真の有意水準は、これら二つの検定結果の中間にあると結論する。

2種類のPGMに認められるような、集団内の差の場合には、その最も適切な説明としては、二つの座位

TABLE 2 SAMPLE SIZE (N), NUMBER OF DIFFERENT ALLELES (ELECTROMORPHS) RECOVERED (K), ESTIMATED θ -VALUES, AND 95% CONFIDENCE INTERVALS (θ_L , θ_U) FOR 25 POLYPEPTIDES IN JAPANESE AND BRITISH CAUCASOID POPULATIONS

表2 日本人および英国白人集団における25種のポリペプチドに関する検体数(N), 検出した異なる対立遺伝子(electromorph, 電気泳動で同一の移動度を示すもの)の数(K), θ - 推定値, ならびに95%信頼区間(θ_L , θ_U)

Genetic Locus	Japan					Caucasoid (British Isles)				
	N	K	θ_L	θ	θ_U	N	K	θ_L	θ	θ_U
Albumin	4029	2	.0256	.1063	.3969	748	1	.0000	—	.3935
Ceruloplasmin	4026	3	.0661	.2159	.6119	—*	—	—	—	—
Haptoglobin	3447	4	.1199	.3345	.8220	397	3	.0887	.2917	.8363
Transferrin	4020	9	.4685	.9284	1.7139	139	3	.1053	.3483	1.0082
Carbonic anhydrase I	3969	2	.0256	.1064	.3975	10115	4	.1069	.2974	.7283
Carbonic anhydrase II	3969	1	.0000	—	.3212	434	1	.0000	—	.4249
Lactate dehydrogenase: A subunit	4028	1	.0000	—	.4259	1015	2	.0300	.1249	.4684
B subunit	4028	2	.0256	.1063	.3969	1015	1	.0000	—	.4684
Malate dehydrogenase	4029	2	.0256	.1063	.3969	516	2	.0328	.1368	.5143
Nucleoside phosphorylase	738	1	.0000	—	.3942	1542	3	.0739	.2418	.6877
Triose phosphate isomerase	738	1	.0000	—	.3942	1705	3	.0730	.2388	.6789
Hemoglobin: α -chain	4029	1	.0000	—	.3207	10971	4	.1060	.2950	.7222
β -chain	4029	3	.0661	.2159	.6118	10971	8	.3478	.7161	1.3626
δ -chain	4029	1	.0000	—	.3207	—*	—	—	—	—
Phosphoglucomutase-1	1892	9	.6076	1.1668	2.1005	10333	7	.2829	.6123	1.2141
Phosphoglucomutase-2	1892	1	.0000	—	.3496	10333	4	.1066	.2968	.7267
6-Phosphogluconate dehydrogenase	4014	4	.1179	.3287	.8072	4939	2	.0250	.1040	.3881
Adenylate kinase	2250	1	.0000	—	.3425	6760	2	.0242	.1007	.3754
Adenosine deaminase	4021	1	.0000	—	.3207	4798	3	.0649	.2118	.5998
Esterase D	781	2	.0310	.1293	.4852	454	2	.0334	.1393	.5240
Phosphohexose isomerase	4027	6	.2435	.5617	1.1766	1550	2	.0285	.1185	.4438
NADP-isocitrate dehydrogenase	3993	2	.0256	.1064	.3972	718	3	.0815	.2675	.7639
Peptidase A	4009	2	.0256	.1063	.3971	8798	7	.2878	.6231	1.2362
Peptidase B	4028	3	.0661	.2159	.6118	7041	4	.1109	.3089	.7573
Acid phosphatase	2790	2	.0266	.1107	.4137	7887	2	.0239	.0991	.3695

*Not tested.

rates or selective pressure at the two loci; the other factors mentioned earlier as producing differences between loci should bear equally on loci originating through duplication, such as these. There are important differences in the catalytic properties of PGM_1 and PGM_2 .¹³ It is thus quite possible that the products associated with these two loci are subject to different selective pressures. However, while a role for selection in producing this difference cannot be excluded (in which case the calculation of θ is invalid), recourse to this explanation in the face of the present findings literally requires that all heterozygous variants of PGM_2 are quite deleterious by contrast with those of PGM_1 ; this seems most unlikely. Thus, the primary explanation would seem to be a difference in mutation rate at the two loci. Since $\theta = 4N_e\mu$, then the ratio $\theta_{PGM_1} : \theta_{PGM_2}$ is an expression of the relative rate of mutation at the two loci. Without a value for θ_{PGM_2} in Japanese we cannot actually derive this ratio, but, employing θ_U for PGM_2 as our estimate, the data are consistent with at least a three- to four-fold difference.

Harris et al¹⁴ observed in their review of rare variants in the British population an apparent bimodality in the distribution of heterozygosities for the 43 loci concerned, and pointed out the alternative explanation, namely, that there are two groups of loci as regards the intensity of the selection to which the phenotypes associated with alleles at these loci were subjected, or that the loci fell into two groups with respect to mutation rates. We did not observe such a bimodality in a much smaller body of data from Amerindians,¹⁵ nor is such a bimodality suggested when the present Japanese data are plotted in the same fashion. Thus, while we cannot support the findings which led them to their original alternative suggestions, we do support on a different basis the argument for locus differences in mutability.

The average rare variant frequency for all loci is 1.9 per 1000 person determinations. To prevent any one system from dominating the results simply because a large number of determinations have been made, we use an unweighted average. While this average is a useful index figure, clearly, because of the large differences between loci, it must be used with caution.

における突然変異率の差または選択圧の差がある。これら以外の前述したような因子は、 PGM_1 と PGM_2 のように重複によって生じたような座位では、各々に同じような影響を与えるであろう。 PGM_1 と PGM_2 の酵素としての触媒作用には重要な違いがある。¹³したがって、これら二つの座位によって合成される生成物が、異なった選択圧を受ける可能性が強い。選択がこのような差をもたらす役割は除外できない(その場合、 θ の計算は無効である)が、今回の所見のもとでこの説明に頼るとするならば、 PGM_1 の異型接合性変異体に比べて PGM_2 の異型接合性変異体のすべてが全く有害であることが文字通り必要である。このようなことは到底ありそうもない。したがって、主要な説明としては、二つの座位における突然変異率の差であると思われる。 $\theta = 4N_e\mu$ であるから、 $\theta_{PGM_1} : \theta_{PGM_2}$ の比率は、二つの座位における相対的な突然変異率である。日本人における θ_{PGM_2} の値がないので、実際にこの比率を算出することはできないが、推定値として PGM_2 の θ_U を用いれば、その値は少なくとも3倍ないし4倍の差といってよい。

Harris ら¹⁴は、英国人集団中のまれな変異体について検討を行い、関連する43の座位の異型接合体性の分布に二峰性を観察し、それに対して次のような説明を行った。すなわち、これらの座位の対立遺伝子に随伴する表現型に対して行われた選択の強度に関して、これらの座位は2群に分かれること、あるいは、突然変異率については座が二つの群に分けられることを指摘した。我々は、それよりはるかに小規模なアメリカインディアンに関する資料¹⁵にそのような二峰性を認めなかったし、今回の日本人に関する資料を同様な方法で図示した場合にも、そのような二峰性は示唆されていない。我々は、彼等をして上述のごとき考え方を抱かせるにいたったような事実を発見できなかったので、座位によって突然変異の起こりやすさに差異があるという見解を支持する。

すべての座位におけるまれな変異体の頻度の平均は、1,000人の検査に対して1.9である。単に多数の測定が行われているというだけの理由で、一つの蛋白質の結果が他を支配することを防ぐために、我々は加重平均値を用いる。この平均値は明らかに有用な指標の数値であるが、各座位間には大差があるので、慎重に用いる必要がある。

DIFFERENCES BETWEEN HIROSHIMA AND NAGASAKI IN TYPES AND FREQUENCY OF RARE VARIANTS

For three systems (TF, PHI, and PGM₁) rare variants occur in sufficient numbers that a statistical contrast between Hiroshima and Nagasaki has seemed appropriate. The pertinent data are presented in Table 3, where the contrast is again based on an actual gene count. Because of the small numbers in some categories, certain gene counts have been combined, as indicated. For two of the systems, PHI and PGM₁, the city differences are significant. Although not apparent from the table, a noteworthy feature with respect to the PGM₁ data was that whereas six persons with a 3-type variant were encountered in Nagasaki, none was encountered in Hiroshima. In addition whereas 15 persons with the PHI 4_{HIR} 1 variant were observed in Nagasaki, there were only 11 in Hiroshima in a sample approximately twice as large.

まれな変異体の種類および頻度に関する広島・長崎間の差

3種の蛋白質(TF, PHIとPGM₁)においては、発見されたまれな変異体の例数が多いので、これらについては広島・長崎間の統計学的な比較を行うことが適切と思われる。表3は関係資料を示したもので、比較は実際の遺伝子の算定に基づいて行った。変異体の種類によっては例数が少ないので、必要に応じて特定の遺伝子算定値を合計した。PHIおよびPGM₁の二つの蛋白質についての都市差は有意である。表からは明らかでないが、PGM₁資料についての注目すべき特徴は、長崎では3型の変異体を有する者が延べ6人認められたが、広島では1人も観察されなかったことである。その上、長崎ではPHI 4_{HIR} 1変異体を有する者が15人認められたが、広島ではその約2倍の大きさの集団にわずか11人が発見されたのみであった。

TABLE 3 A COMPARISON BETWEEN HIROSHIMA AND NAGASAKI WITH RESPECT TO THE TYPE AND FREQUENCY OF RARE VARIANTS OF THREE PROTEINS

表3 3種の蛋白質のまれな変異体の種類と頻度に関する広島・長崎間の比較

Type	Hiroshima	Nagasaki	Combined	χ^2 Test
PHI				
PHI ¹	5288	2731	8019	$\chi^2 = 10.67, d.f. = 2$ $P < .005$
PHI ⁴ HIR 1	11	15	26	
PHI ^{Other}	3	6	9	
PGM ₁				
PGM ₁ ^{1,2,7}	1739	2031	3770	$\chi^2 = 4.73, d.f. = 1$.025 < P < .05
PGM ₁ ^{Other}	1	13	14	
TF				
TF ^C	5224	2732	7956	$\chi^2 = 4.53, d.f. = 3$.10 < P < .25
TF ^D Chi	36	11	47	
TF ^B HIR 2	15	4	19	
TF ^B 3	6	3	9	
TF ^{Other}	7	2	9	

Kirk¹⁶ has recently emphasized the potential usefulness of rare variants in tracing rather major population movements. Obviously, as the characterization of specific populations with respect to the rare variants is intensified, they

Kirk¹⁶は最近、まれな変異体がどちらかといえば大規模集団の移動の追跡に有用でありうることを強調している。明らかに、まれな変異体についての特定集団の特性解明が強化されれば、それらも小規模集

may also be useful in unravelling minor population movements. Some of the rare variants which have a widespread but uneven distribution in specific civilized populations, and which are restricted to these populations may, during the tribal period of that population's history, have existed as "private" polymorphisms, comparable to the case of Albumin Yanomama-2 amongst the Yanomama Amerindians.¹⁷ Such traits would then be of greater value in reconstructing relatively localized population movements, as within Japan, than the common polymorphisms of worldwide distribution, whose origin may be assumed to be ancient. With respect to the transferrin variants, this line of reasoning suggests that the TF^D Chi, the TF^B 3, and the TF^B HIR 2 alleles are rather "old" variants (certainly true for the former in view of its widespread occurrence in Mongoloid populations). The same reasoning applies to the PGM_1^7 allele, a marginal polymorphism with equal frequencies in Hiroshima and Nagasaki. This deduction, like that based on TF^D Chi, is confirmed by the occurrence of this allele elsewhere in the Western Pacific area. On the other hand, on the basis of the present limited data, we may speculate that the PHI^4 HIR 1 allele arose somewhat later than the above-mentioned TF variants, and the PGM_1^3 allele, much later. Further studies on the distribution of these alleles in Japan will test this speculation.

A COMPARISON OF JAPANESE AND CAUCASOIDS

Although comparisons across nonhomologous proteins within a population are fraught with many difficulties, comparisons between the same protein across carefully chosen populations appear to be more valid. In Table 1, we also present for Caucasoid inhabitants of the British Isles sampled in roughly the same fashion as the Japanese, data on as many of the same proteins studied in Japanese as possible. The data on enzymes are for the most part drawn from the summary paper of Harris et al¹⁴ while the source of the data on serum proteins is indicated by the appropriate footnotes. By and large the isozyme techniques employed in Japan were patterned after those developed by Harris et al¹⁴ who defined a rare variant as one involving less than 1% of the population, pointing out at the same time how arbitrary any definition is. Since the usual (equally arbitrary) definition of a genetic polymorphism is a trait involving more

than one allele, it is possible that the rare variant defined by Harris et al¹⁴ is not a true polymorphism. The movement of the population may also be useful in unravelling minor population movements. Some of the rare variants which have a widespread but uneven distribution in specific civilized populations, and which are restricted to these populations may, during the tribal period of that population's history, have existed as "private" polymorphisms, comparable to the case of Albumin Yanomama-2 amongst the Yanomama Amerindians.¹⁷ Such traits would then be of greater value in reconstructing relatively localized population movements, as within Japan, than the common polymorphisms of worldwide distribution, whose origin may be assumed to be ancient. With respect to the transferrin variants, this line of reasoning suggests that the TF^D Chi, the TF^B 3, and the TF^B HIR 2 alleles are rather "old" variants (certainly true for the former in view of its widespread occurrence in Mongoloid populations). The same reasoning applies to the PGM_1^7 allele, a marginal polymorphism with equal frequencies in Hiroshima and Nagasaki. This deduction, like that based on TF^D Chi, is confirmed by the occurrence of this allele elsewhere in the Western Pacific area. On the other hand, on the basis of the present limited data, we may speculate that the PHI^4 HIR 1 allele arose somewhat later than the above-mentioned TF variants, and the PGM_1^3 allele, much later. Further studies on the distribution of these alleles in Japan will test this speculation.

日本人と白人との比較

一つの集団内の非同族の蛋白質を比較することには多くの困難が伴うが、慎重に選定した集団間で同一蛋白質を比較することはより有効であると思われる。表1では、日本人と大体において同じ方法で抽出した英国内の白人住民に関して、日本人について調べたものと同一のできるだけ多くの蛋白質について調べた資料を示した。酵素に関する資料は、大半を Harris ら¹⁴の総括論文から引用したが、血清蛋白質に関する資料の出所は適当に脚注で示してある。大体において、日本で用いられているアイソザイム検出の技法は、Harris らが開発した技法を利用したものであった。Harris ら¹⁴は、集団の1%未満に認められるような変異体を"まれな変異体"と定義しているが、同時に定義というものがいかに便宜的なものであるかを指摘している。遺伝的多型についての通常の定義(同様に便宜的なものであるが)では、調査集団

than 2% of the population, their definition leaves in limbo those traits affecting between 1% and 2% of the population. In this discussion we have defined a rare variant as one affecting 2% or less of the population, but in the preceding papers in this series the data have been presented in such a way that others can pursue their own definitions. It so happens this difference in definition will not affect our comparison. We will thus compare the findings in samples drawn in cities from two insular populations of roughly the same total population size and mobility, temperateness of climate, and geographic area. Furthermore, in the two countries the transition from a tribal society through feudalism to a mobile, highly industrialized society has occurred on a time span which from the genetic standpoint must be regarded as quite comparable. Unlike the earlier, within-population comparisons, now the amount of admixture with the surrounding populations is critical. The relative rates of immigration into the two sets of islands cannot be rigorously compared, but clearly the "original" inhabitants of both sets of islands have experienced major waves of invasion.

The significance of the observed differences between the two populations have been evaluated by the same type of χ^2 contrast employed earlier with respect to PGM_1 and PGM_2 and the result is presented in the final column of Table 1. Wherever expectation of number of variants is less than 1 for either the Japanese or the British populations, no χ^2 has been calculated. There are nine such contrasts, which pending the acquisition of further data, we will set aside. In addition, where possible θ and its 95% confidence interval have been calculated for the British data; these results are presented in parallel with the Japanese in Table 2. Of the 11 possible χ^2 contrasts, 2 are quite significant. In both cases (PGM_1 & PHI), variant frequency is higher in Japanese. As emphasized previously the PGM_1 system exceeds all others dealt with in these papers as regards apparent dependence on subtle factors for the demonstration of variants³; the possibility that technical factors play some role in this apparent difference must be kept in mind. That PGM_1 might exhibit greater variability in Japanese than in British was first suggested by Shinoda & Matsunaga,¹⁸ but the possibility of the other difference has not been previously recognized. With respect to the contrast based on θ , however, there is no

の2%以上を占める形質をいうのであるから、彼らの定義では、集団の1%—2%に影響を及ぼす形質はどっちつかずにおかれている。本報告では、変異体の頻度が集団の2%以下である場合に、まれな変異体と定義しているが、この一連の報告書のうちすでに発表した4編では、他の研究者が各自の定義を用いて検討できるように資料が提示されている。この定義上の差は、たまたま今回の比較には影響していない。したがって今回は集団全体の規模および移動度、気候の温暖性および地理的面積が大体同じである二つの島国の都市で抽出された集団の所見を比較する。その上、この両国とも遺伝学的観点からいえば全く匹敵できると考えられる時期に、部族社会から封建社会を経て流動的な高度に産業化された社会への推移が生じている。先に述べたような集団内での比較と異なり、今は周囲の集団との混合の程度が重要性を持つ。この二つの島国への相対的移住率は、厳密には比較できないが、両国の“原住民”が異民族侵入の大波を経験していることは明らかである。

二つの集団間に認められた差の有意性は、先に PGM_1 および PGM_2 に関して用いられたものと同じ χ^2 の比較によって評価されており、その結果は表1の最後の欄に示した。日本人集団または英国人集団のいずれかにおける変異体の期待数が1未満である場合は、 χ^2 の算定は行われていない。このような対比が9組あるが、さらに資料を入手するまではその対比は保留しておく。さらに、英国の資料について可能な限り θ およびその95%信頼区間を算定し、これらの結果は日本の資料と共に表2に示した。 χ^2 を用いて対比することの可能な11組のうち、2組には強い有意性が認められた。いずれの場合 (PGM_1 と PHI) も、変異体の頻度は日本人の方が高い。先に強調したように、我々の一連の報告書に記述されたすべての蛋白質の中で PGM_1 は、変異体の発見に関して微妙な因子に最も強く左右される。³ この見かけ上の差に技術的因子がある役割を演じている可能性について、留意する必要がある。 PGM_1 遺伝子が、英国人よりも日本人集団においてより高い変異性を示していることは、篠田および松永¹⁸ によって初めて示唆されたが、その他の差の可能性については、これまで認められていなかった。しかし、 θ に基づく比較につい

instance among the 23 possible contrasts in which the upper confidence limit for θ in one of these two populations fails to overlap with the lower confidence limit for the other. The conservative course is to regard the differences between the PGM_1 and the PHI loci in the two populations as not yet firmly established, but a possibility to be pursued.

DISCUSSION

The primary purpose of this series of five papers has been to develop a data base for the frequency of 'rare' variants (those not achieving the frequency of a genetic polymorphism) in the Japanese population, for a series of 25 polypeptides. It has been shown that the average frequency is 1.9 per 1000 determinations. For 23 of these polypeptides, comparable data are available for British Caucasoids.¹⁴ For these, the frequency of rare variants is 1.6 per 1000 in the British population and 2.0 in the Japanese.

Two specific questions concerning this variation have been raised in the present paper: 1) within the Japanese population, do three sets of proteins, the structural genes for which presumably arose through a genetic duplication, exhibit comparable patterns of rare variants, and 2) in a locus-by-locus contrast of Japanese and British with respect to rare variants in 23 polypeptides, are there significant differences between the populations? In either case, if differences do exist, how are they to be interpreted? Unfortunately, even with the large body of data available, it is clear that the present analyses are more notable for the questions they raise than for the answers they provide. On the other hand, there is every reason to expect the accumulation of substantially more data in the near future. Not only will studies projected by ourselves and others contribute to data of the type presently available but technical developments will greatly facilitate the necessary task of subdividing electrophoretic classes of variants into subtypes based on kinetic and physical properties.

With respect to the first of these questions, the most noteworthy observation is of a greater frequency of variants of PGM_1 (7.40/1000) than PGM_2 (0/1000) in the Japanese, an observation most readily explained by a difference in mutation rate at the two loci. By contrast with data on British Caucasoids, PGM_1

では、これら両集団で比較した23組の中で、一方の θ の信頼上限が他方の θ の信頼下限と重ならない組は1例もない。 PGM_1 および PHI 遺伝子座位に関して、両集団間に差があるということはまだ完全に確立されたとはいえないが、その可能性は今後追求する必要がある。

考 察

今回の5報にわたるこのシリーズの報告の主要目的は、日本人集団における25種のポリペプチドの“まれな”変異体(遺伝的多型を示すほどの頻度には至らないもの)の頻度に関して、基礎資料を得ることであった。得られた平均頻度は、1,000件の検査あたり1.9である。これらのポリペプチドのうち23種については、英国の白人についても、日本人のデータと比較し得るような資料が得られており、¹⁴ まれな変異体の頻度は英国人集団では1.6/1,000、日本人集団では2.0/1,000である。

本報告では、この変異に関して、二つの特別な質問が提起されている。すなわち、1) おそらく遺伝的重複によって生成したと考えられる構造遺伝子に支配されている3組の蛋白質は、日本人集団で、まれな変異体に関して、互いに比較し得るようなパターンを示しているか。2) 23種のポリペプチドに発見されたまれな変異体に関して、日本人と英国人の間で遺伝子座位ごとに比較した場合、集団間に有意な差があるか、というものである。どちらの場合でも、もし差があるとすればそれらはどのように解釈されるべきであろうか。残念ながら、大規模な資料が得られたにもかかわらず今回の解析では、それらによって得られる回答よりもそれらが提起する疑問の方が顕著である。一方では、近い将来一層多くの資料が蓄積されることを期待する理由が十分にある。我々自身や他の研究者らが計画した調査によって、現在入手可能な種類の資料が得られるばかりでなく、技術的な発達によって、電気泳動上は同一のクラスとして分類された変異体を、反応速度論上の特性や物理的特性に基づいて、さらに細かく分類するために必要な作業がきわめて容易になるであろう。

第一の設問に関して、最も注目し得る所見は、日本人集団では PGM_1 の変異体の頻度 (7.40/1,000) が PGM_2 のそれ (0/1,000) よりも大きいというものであるが、この所見は二つの座位における突然変異率の差によって最も容易に説明される。英国の白人に関する資料と比較するならば、日本人の PGM_1 で

in Japanese shows a greater frequency of all variants and relatively more different variants, whereas PGM₂ exhibits a lower frequency of variants (none, to be exact). Assuming this difference to be primarily mutational in origin, the data do not yet permit one to conclude whether the difference is due to a relatively low mutation rate at the PGM₂ locus, a relatively high rate at the PGM₁ locus, or some combination of these possibilities.

With respect to the second question, a locus-by-locus contrast across populations for the 11 proteins where a χ^2 -type contrast is possible, suggests that with respect to total number of variants, PGM₁ and PHI variants are significantly more common in Japanese. However, when the contrast is based on number of electrophoretically distinguishable variants, by use of the θ statistic of Ewens,¹² now among the 23 possible contrasts there is no single difference for which the 95% confidence intervals do not overlap. It is noteworthy that the somewhat greater average frequency of variants in Japanese than in British is entirely accounted for by the PGM₁ and PHI systems; if these are eliminated from consideration, then the average frequency for the 21 polypeptides for which data are available from the two populations is 1.5 per 1000 determinations in Japanese and 1.7 in British.

Earlier we have pointed out the broad historical parallelism between the inhabitants of the Japanese Islands and the British Isles, and we shall take the position that the likelihood of random loss of a mutation has been very similar in these two populations from prehistoric times. This is tantamount to the postulate that N_e has been quite similar in the two populations. The probability of introduction of mutants from the outside may be assumed to be about the same for the two populations. With respect to selection, given the generally low frequency of these variants, selection would have to be exercised against the heterozygote. Imperfect though our knowledge of selection is, it is difficult to visualize important differences between these two populations as regards selection against heterozygotes for enzyme variants. If these postulates are accepted, and if we also assume that the departures from equilibrium within these two populations have affected variant frequency equally, then, by the reasoning developed earlier, a contrast of number of variants or of θ across these two populations

はすべての変異体の頻度がより大きく、また比較的異なった種類の変異体が認められるが、PGM₂では変異体の頻度は低い(厳密にいうと、零である)。この差を主として突然変異に起因すると仮定する場合も、PGM₂座位における突然変異率が比較的低いためであるか、それともPGM₁座位における突然変異率が比較的高いためであるか、あるいはこれら両方があずかっているかどうかを、我々の資料を基に決定することはまだできない。

第2の設問については、 χ^2 の値の比較が可能であった11種の蛋白質について、両集団間で遺伝子座ごとに比較すると、変異体の総数という点では日本人にはPGM₁およびPHIの変異体が有意に多いことが示唆される。しかし、電気泳動法によって識別できた変異体の種類について、Ewens¹²の θ を統計上のパラメーターとして23組の蛋白質の比較を行うと95%信頼区間が重複しないような差はない。変異体の平均頻度が日本人では英国人よりもいくらか大きいという事実は、PGM₁およびPHIの変異体の頻度の高さによって完全に説明されることは注目に値する。これらを除外して考えると、両集団において、データの得られる21種のポリペプチドの変異体の平均頻度は、日本人では1,000件の検査あたり1.5、英国人では1.7である。

日本と英国の住民の間に広範囲な歴史的類似性のあることは先に指摘しておいたが、ここで我々は有史以前から突然変異が無作為に消失した確率は、両集団間でほとんど同じであるとみなす。これは、両集団における N_e が全く同様であったとする仮説に等しい。また国外から突然変異がもたらされた確率も、両集団ではほぼ等しいと仮定する。選択については、これらの変異体の頻度が一般に低いので、異型接合体に対して選択が行われたに違いない。選択に関する我々の知識は不完全ではあるが、両集団間で酵素変異体の異型接合体に対する選択に重要な差があったと想定することは難しい。これらの仮説が容認された場合、およびこれら両集団において平衡からの逸脱が変異体の頻度に均等に影響していると仮定した場合は、先に述べた論理によって、両集団間で変異体の数を比較し、または θ を比較することは、対応する遺伝子座における突然変異率の相似性を概算

can be seen as a very approximate test of similarity in mutation rate at corresponding loci.

Admittedly, each of the two tests employed (χ^2 , θ) is biased, but the biases are in opposite directions. With respect to comparative mutation rates, the question we are attempting to answer is whether the number of different variants at a given locus is the same for the two populations. The χ^2 test in this context carries the implicit assumption that each of the variants encountered is independent in its origin from the others, almost certainly untrue. On the other hand, the θ contrast assumes that each electromorph is a homogeneous entity, and this too is almost certainly untrue. Although the theory of population genetics permits a calculation of the number of different alleles with the same electrophoretic behavior these calculations demand a knowledge of N_e and the assumption of genetic equilibrium.^{19,20} For civilized populations such as we are considering here, the assumption is clearly violated, in part because of the relatively recent fusion of tribal populations, which latter development in any event makes an estimate of present-day N_e of little value.

Further refinement in contrasts of this type calls for studies on the thermostability and kinetic properties of the independently ascertained variants comprising a given electromorph, as a means of detecting heterogeneity. For certain proteins in the present battery (hemoglobin, albumin, carbonic anhydrase) it should also be feasible to proceed to 'fingerprinting' and amino acid sequence studies where indicated. These refinements in characterization are projected for the Japanese material. Pending the completion of such studies, we suggest only that whereas there is no reason to suspect differences in mutation rates between those corresponding loci in the two populations where neither the χ^2 or θ contrast yield significance, for two loci (PGM_1 & PHI) we may be suspicious that differences exist.

With reference to the material on British Caucasoids, it is of interest to examine with respect to total number of variants and θ the three pairs of homologous proteins previously contrasted for the Japanese. A comparison of hemoglobins A and A₂ is not possible because of the lack of data on A₂. The data on CA II are so scanty as to render a contrast with CA I of little value. However, there are abundant

検定することだと考えることができる。

実施した二つの検定 (χ^2 , θ) には、いずれも明らかに偏りがあるが、その偏りの方向は逆である。突然変異率の比較に関しては、我々が解明しようとしている問題は、ある特定の遺伝子座において、種類の異なる変異体の数は両集団とも同じであるかどうかということである。この場合の χ^2 検定は、認められた各変異体はそれぞれ起源が別々のものであるという仮定のもとに行われたが、これはほとんど全く真実とはいえない。一方、 θ の比較においては、電気泳動上の移動度が同一のものは、同一蛋白質であるということが仮定されているが、これもまたほとんど全く真実とはいえない。集団遺伝学の理論によれば、電気泳動で同じ移動度を示すものの中に異なった対立遺伝子を認め、その数を計算することができるが、^{19,20} これらの計算をするためには、 N_e を知ることと遺伝的平衡が前提となっていなければならない。我々がここで論じているような文明人集団の場合には、この前提は明らかに正しくない。理由の一つは、比較的最近における種族間の融合とその発展があったために、現在の N_e の推定値はほとんど無価値なものになっているからである。

この種の対比法をさらに改善するためには、電気泳動では同一の移動度を示す変異蛋白質のグループの中に、蛋白質としては異なった種類のものがあることを知る手段として、各々の変異体の熱安定性や反応速度論上の特性を研究することが必要となってくる。今回の調査における特定の蛋白質、すなわちヘモグロビン、アルブミン、carbonic anhydrase については、必要に応じてフィンガープリント法およびアミノ酸配列の研究に着手すべきである。今回の調査で日本人から得た検体について、このような特性を解明する計画がある。 χ^2 を比較しても θ を比較しても有意差がないような、両集団の相応する遺伝子座において、突然変異率に差があると考えられる理由はない。しかしながら PGM_1 および PHI の 2 遺伝子座については差があるのではないかと我々は考えているが、前述したような種類の研究が完成するまでは、ただこれを示唆するにとどめる。

英国の白人に関する資料についても、変異体の総数と θ に関して、先に日本人について比較を行った 3 対の同族性蛋白質を調べることは興味深いことである。ヘモグロビン A₂ に関する資料がないためヘモグロビン A と A₂ の比較はできない。CA II に関する資料はあまりにも少ないので、CA I と比較しても無駄である。しかし PGM_1 および PGM_2 を比較

data for a contrast of PGM₁ and PGM₂. Although the overall frequency of variants and the value of θ is again larger for PGM₁ than PGM₂, the pronounced difference present in the Japanese is not observed.

While analyses of the type just presented may ultimately permit tentative conclusions concerning relative mutation rates, they will not contribute in any important way to our knowledge of absolute rates. For the indirect approach to the latter in our material — which would be necessary in this instance because of the inability to examine both parents of affected *propositi* (see above) — it would be necessary to estimate the number of individuals in the population originally supporting the variants, the average number of variants per locus, and mean mutant survival time, and in addition reach some conclusions concerning the number of populations whose amalgamation resulted in the present population. While the necessary estimates of the first-mentioned parameters are possible for tribal populations, and have been utilized for indirect estimates of mutation rates of traits of this type (Neel²¹), such data are completely lacking for the populations under discussion. Furthermore, in view of the fact that many of the variants being detected have arisen many generations in the past, even direct estimates based on the current generations cannot with certainty be applied to the past, so that failure to detect differences between Japanese and Caucasoid populations in present mutation rates would not invalidate the thesis that the findings reflect past differences. Unfortunately, the collection of data for direct estimates of mutation at the protein level (the more desirable procedure) is sufficiently laborious that it will be many years before estimates for individual loci become available; in the meantime considerations such as the foregoing will remain pertinent to our efforts to understand locus differences in mutability.

するには豊富な資料がある。この場合も PGM₁ における変異体の総頻度および θ の値は、PGM₂ の場合よりも大きい、日本人において認められたほどの著明な差はない。

これまでに述べたような解析によって、最終的には相対的突然変異率に関して、暫定的な結論が得られるかもしれない。しかし、上記のような解析は絶対的な突然変異率に関する我々の知識に、重要な寄与をすることはないだろう。我々の資料を用いて後者を間接的に求めるためには——今回の調査では発端者の両親を検査できなかったために(上記参照)このような方法が必要となってくるが——集団内の対象者で最初から変異体を有した者の数、遺伝子座あたりの変異体の平均数および突然変異体の平均生存時間を推定し、同時に、集団の混交によって今回の対象集団が得られたと考えられるそのもとの集団数についてある程度の結論に到達することが必要となる。最初に述べた必須のパラメーターについては、各部族集団では推定可能であって、この種の形質の突然変異率の間接的な推定(Neel²¹を参照)にも用いられているが、現在問題としている集団については、そのような資料は皆無である。さらに、検出されている変異体の多くが過去数世代にもわたって発生している事実にかんがみ、現代について得られた直接的な推定値さえも過去の世代には、確信をもって適用することはできないので、現在の突然変異率に日本人集団と白人集団との間で差を発見できないからといって、所見は過去の差を反映するという命題が無効になることはない。残念ながら、蛋白質レベルにおいて突然変異を直接推定するために必要な資料の収集(より望ましい手法である)は全く困難なものであるから、個々の遺伝子座における推定値が得られるようになるまでには長い年月が必要である。その間においてもなお、突然変異の可能性に関する遺伝子座間の差を解明するための我々の努力に対しては、前述のような考慮が適切であろう。

REFERENCES

参考文献

1. FERRELL RE, UEDA N, SATOH C, TANIS RJ, NEEL JV, HAMILTON HB, INAMIZU T, BABA K: The frequency in Japanese of genetic variants of 22 proteins. I. Albumin, ceruloplasmin, haptoglobin, and transferrin. *Ann Hum Genet* 40:407-18, 1977 (RERF TR 3-76)
2. UEDA N, SATOH C, TANIS RJ, FERRELL RE, KISHIMOTO S, NEEL JV, HAMILTON HB, BABA K: The frequency in Japanese of genetic variants of 22 proteins. II. Carbonic anhydrase I, carbonic anhydrase II, lactate dehydrogenase, malate dehydrogenase, nucleoside phosphorylase, triose phosphate isomerase, hemoglobin A, and hemoglobin A₂. *Ann Hum Genet* 41:43-52, 1977 (RERF TR 4-76)
3. SATOH C, FERRELL RE, TANIS RJ, UEDA N, KISHIMOTO S, NEEL JV, HAMILTON HB, BABA K: The frequency in Japanese of genetic variants of 22 proteins. III. Phosphoglucomutase-1, phosphoglucomutase-2, 6-phosphogluconate dehydrogenase, adenylate kinase, and adenosine deaminase. *Ann Hum Genet* 41:169-83, 1977 (RERF TR 5-76)
4. TANIS RJ, UEDA N, SATOH C, FERRELL RE, KISHIMOTO S, NEEL JV, HAMILTON HB, OHNO N: The frequency in Japanese of genetic variants of 22 proteins. IV. Acid phosphatase, NADP-isocitrate dehydrogenase, peptidase A, peptidase B, and phosphohexose isomerase. *Ann Hum Genet* 41:419-28, 1978 (RERF TR 6-76)
5. YAMASHITA J, KIMURA Y, SATOH C: Polymorphisms of esterase D among residents of Hiroshima and Nagasaki. (Personal communication.)
6. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: The health of atomic bomb survivors: A decade of examination in a fixed population. *Yale J Biol Med* 46:284-96, 1973 (ABCC TR 9-71)
7. TASHIAN RE, CARTER ND: Biochemical genetics of carbonic anhydrase. In *Advances in Human Genetics*, Ed by K. Hirschhorn & H. Harris. New York, Plenum Press. 1976. pp 1-56
8. HARRIS H: The Principles of Human Biochemical Genetics. 2nd Edition. Amsterdam, North-Holland Publishing Co., 1975
9. HOPKINSON DA, HARRIS H: Red cell acid phosphatase, phosphoglucomutase, and adenylate kinase. In *Biochemical Methods in Red Cell Genetics*, Ed by J.J. Yunis, New York, Academic Press, 1969. pp 337-75
10. DAYHOFF MO: Table of abnormal hemoglobins. In *Atlas of Protein Sequence and Structure*, Vol. 5, Washington DC, National Biomedical Research Foundation, 1972
11. BLAKE NM, OMOTO K: Phosphoglucomutase types in the Asian-Pacific area; a critical review including new phenotypes. *Ann Hum Genet* 38:251, 1975
12. EWENS WJ: The sampling theory of selectively neutral alleles. *Theor Popul Biol* 3:87, 1972
13. QUICK CB, FISCHER RA, HARRIS H: A kinetic study of the isozymes determined by the three human phosphoglucomutase loci, PGM₁, PGM₂, and PGM₃. *Eur J Biochem* 42:511-17, 1974
14. HARRIS H, HOPKINSON DA, ROBSON EB: The incidence of rare alleles determining electrophoretic variants; data on 43 enzyme loci in man. *Ann Hum Genet* 37:237, 1974
15. NEEL JV: The circumstances of human evolution. *Bull Johns Hopkins Hosp* 138:233, 1976
16. KIRK RL: Isozyme variants as markers of population movement in man. In *Isozymes IV: Genetics and Evolution*. Ed by C.L. Markert. New York, Academic Press, 1975. pp 169-80.
17. TANIS RJ, FERRELL RE, NEEL JV, MORROW M: Albumin Yanomama-2, a 'private' polymorphism of serum albumin. *Ann Hum Genet* 38:179, 1974

18. SHINODA T, MATSUNAGA E: Studies on polymorphic types of several red cell enzymes in a Japanese population. *Jpn J Hum Genet* 15:133, 1970
19. CHAKRABORTY R, NEI M: Hidden genetic variability within electromorphs in finite populations. *Genetics* 84:385-93, 1976
20. NEI M, CHAKRABORTY R: Electrophoretically silent alleles in a finite population. *J Mol Evol* 8:381-5, 1976
21. NEEL JV: "Private" genetic variants and the frequency of mutation among South American Indians. *Proc Nat Acad Sci* 70:3311, 1973
22. COOKE KB, CLEGHORN TE, LOCKEY E: Two new families with bisalbuminaemia: An example of possible links with other genetically controlled variants. *Biochem J* 81:39, 1961
23. COHEN BL: Paucity of albumin variants. *Nature* 207:1109, 1965
24. ALLISON AC, BLUMBERG BS, AP REES W: Haptoglobin types in British, Spanish Basque, and Nigerian African populations. *Nature* 181:824, 1958
25. HARRIS H, ROBSON EB, SINISCALCO M: Genetics of the plasma protein variants. In *Biochemistry of Human Genetics*, Ed by G.E.W. Wolstenholme & C.M. O'Connor. London, J. & A. Churchill, 1959. pp 151-73
26. HARRIS H: *Human Biochemical Genetics*. Cambridge, Cambridge University Press. 1959
27. HARRIS H, PENINGTON DC, ROBSON EB, SCRIVER CR: A further genetically determined transferrin variant in man. *Ann Hum Genet* 24:327, 1960
28. CARTER ND, TASHIAN RE, HUNTSMAN RG, SACKER L: Characterization of two new variants of red cell carbonic anhydrase in the British population: CA 1e Portsmouth and CA 1e Hull. *Am J Hum Genet* 24:330, 1972
29. CARTER ND, TANIS RJ, TASHIAN RE, FERRELL RE: Characterization of a new variant of human red cell carbonic anhydrase I, CA 1f London (Glu-102→Lys). *Biochem Genet* 10:399, 1973
30. HOPKINSON DA, COPPOCK JS, MÜHLEMANN MF, EDWARDS YH: The detection and differentiation of the products of the human carbonic anhydrase loci, CA I and CA II, using fluorogenic substrates. *Ann Hum Genet* 38:155, 1974