

2022年2月3日

天使病院遺伝医学セミナー

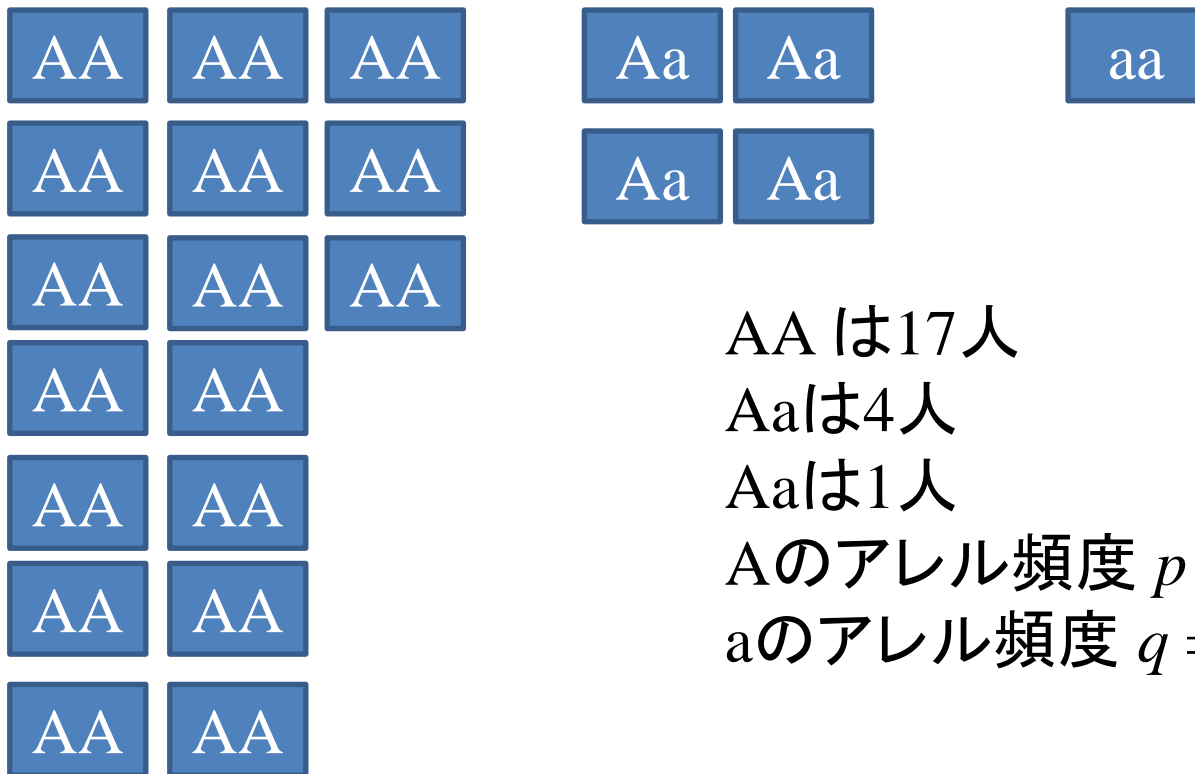
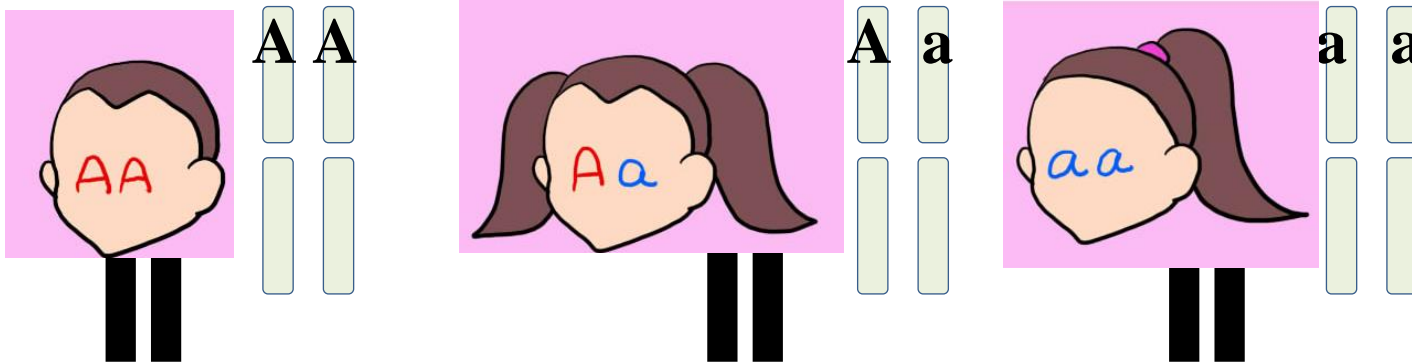
集団遺伝学・
DNAレベルの個体差

天使病院小児科 外木秀文



Hardy-Weinbergの法則

遺伝子頻度と言うよりアレル頻度と言おう



AA は17人

Aa は4人

Aa は1人

A のアレル頻度 $p = 38/44 = 0.864$

a のアレル頻度 $q = 6/44 = 0.136$

- Hardy-Weinbergの法則の成り立つ前提
 - 1 メンデル形質
 - 2 大きな集団
 - 3 ランダム交配
 - 4 時間の経過と共にアレルの頻度が不変
- Hardy-Weinbergの法則
ある常染色体上の遺伝子座に対立遺伝子 A と a がそれぞれ頻度 p と q であれば, $p+q=1$,
遺伝子型 AA , Aa , aa の頻度は
それぞれ p^2 , $2pq$, q^2 で与えられ, 一定である.

- CCR5:細胞表面のサイトカイン受容体をコードする常染色体上の遺伝子**
- HIVはCCR5を受容体として細胞に侵入する.**
- **Δ CCR5:CCR5の32塩基欠失変異アレル. 機能を持たないタンパク質をコードする. Δ CCR5のホモ接合体は細胞表面にCCR5が発現しないのでHIVに耐性になる.**

Hardy-Weinbergの法則の例: CCR5 cont'd

遺伝子型	人数	相対的遺伝子型 頻度の観察値
CCR5/CCR5	647	0.821
CCR5/ Δ CCR5	134	0.170
Δ CCR5/ Δ CCR5	7	0.009
合計	788	1.000

導き出されたアレル頻度

$$\text{CCR5} \quad 0.906 = p$$

$$\Delta\text{CCR5} \quad 0.094 = q$$

Hardy-Weinbergの法則から

CCR/CCR遺伝子型の頻度は $(0.906)^2 = 0.821$

788人の集団中では $0.821 \times 788 = 647$ 人

CCR5/ Δ CCR5遺伝子型の頻度は $2 \times 0.906 \times 0.094 = 0.170$

788人の集団中では $0.170 \times 788 = 134$ 人

Δ CCR5/ Δ CCR5遺伝子型の頻度は $(0.094)^2 = 0.009$

788人の集団中では $0.009 \times 788 = 7$ 人

Hardy-Weinbergの法則の例: PKU

- アイルランドではPKUの発生頻度は1/4,500
- 患者はほとんどがcompound heterozygote, 劣性のホモは少ない.
- 病原性変異アレルをまとめて1つのアレルとして扱い, その頻度を q とする.
- **保因者の頻度はどれほどか?**

Hardy-Weinbergの法則から

$$q^2 = 1/4,500 \text{ だから, } q \text{ の遺伝子頻度は } (1/4,500)^{1/2} = 0.015$$

従って, 優性野生アレルの頻度 p は $1 - 0.015 = 0.985$

従って, ヘテロ接合体(保因者)の頻度は $2pq = 2 \times 0.985 \times 0.015 = 0.030$ (約3%)

- **階層化stratification**: ランダム交配の障害
相対的に他の亜集団とは遺伝的に分離された状態: 米国における人種(白人, インディアン, 黒人, アジア系, ヒスパニックなど)
- **同類交配assortative mating**: ランダム交配の障害
言語・知的水準・身長・運動能力など形質に左右され交配相手を選択する傾向にある.
- **近親婚consanguinity**: ランダム交配の障害

階層化による遺伝子型頻度への影響

階層化によりランダム交配しない亜集団モデル

$$q_{min} = 0.05 \quad q_{maj} = 0$$

1万人 9万人



$$q_{min}^2 = 0.0025 \quad q_{maj}^2 = 0$$

→ **25人** → **0人**

1万人 9万人

ランダム交配モデル

$$q_{tot} = 0.005$$

10万人

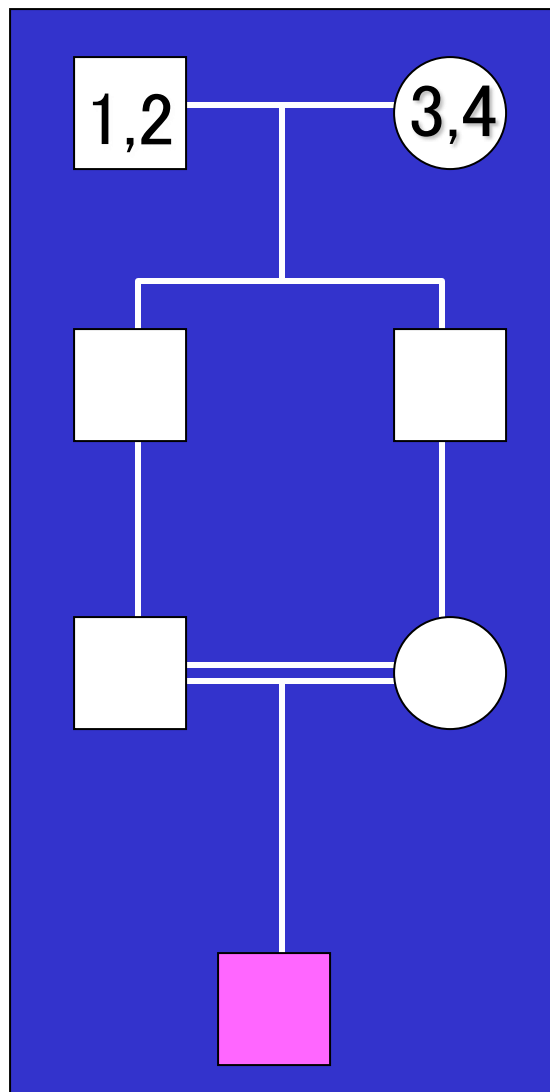


$$q_{tot}^2 = 0.000025$$

→ **2.5人**

10万人

近交係数の計算



■が1,1となる確率は $1/64$

■の近交係数 F は $1/16$

曾祖父・曾祖母の近交係数は0とする。

近親婚	近交係数 F
いとこ婚	$1/16$
またいとこ婚	$1/64$
いとこ半婚	$1/32$
二重いとこ婚	$1/8$

近親交配の影響

- ホモ接合体の頻度が増す。
任意交配に比べ, $1 + (p/q)F$ 倍増す。
(p 優性遺伝子頻度, q 劣性遺伝子頻度, F 近交系数)

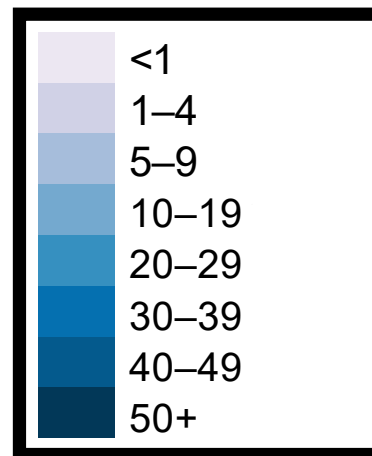
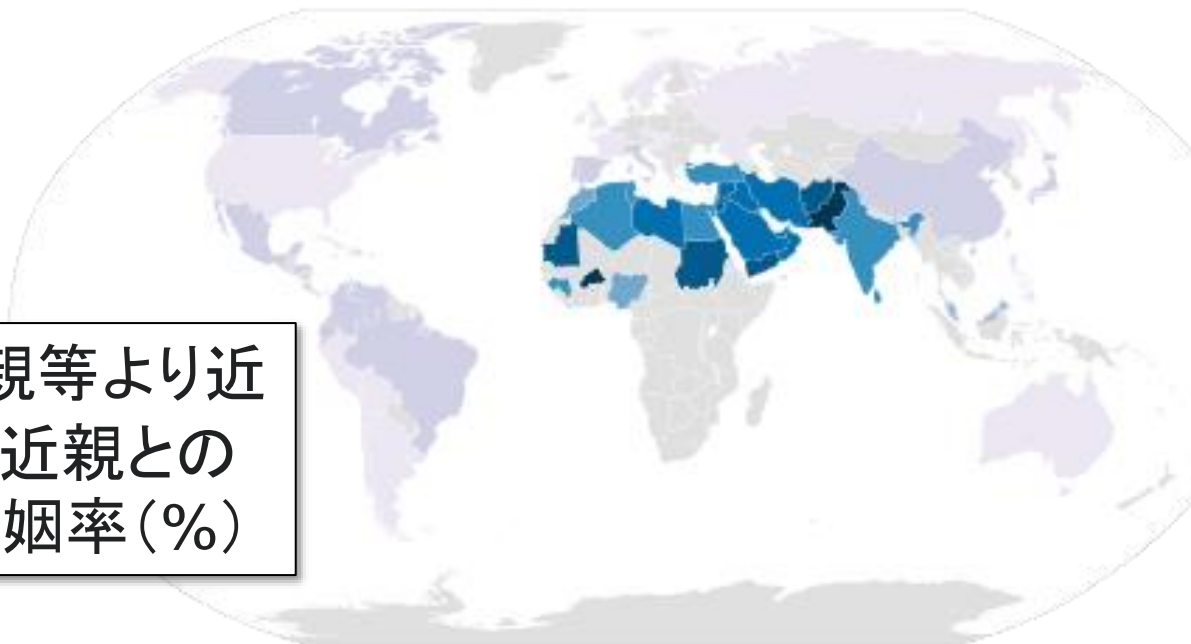
常染色体劣性遺伝病	いとこ婚から生まれた割合(%)	発表
フェニルケトン尿症	33	1966
色素性乾皮症	31-40	1977, 1949
全身白皮症	51	1981
Wilson病	33-55	1981, 1965

各国のいとこ婚と近交系数

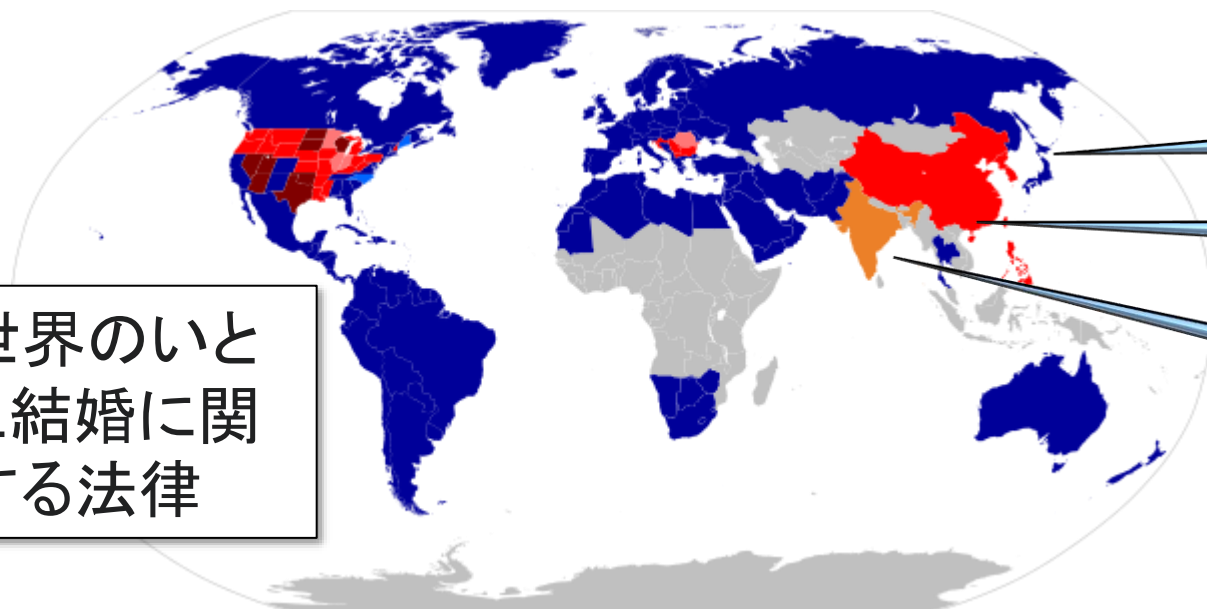
国	調査年	母集団 人口	いとこ婚率	F (1×10^{-5})
日本	1950	213,148	5.39	400
日本	1967-72	1,967	0.86	-
インド	1950-	26,042	24.58	2835
イスラエル	1955-	11,424	5.22	387
フランス	1956-58	530,000	0.22	23
イタリア	1956-60	1,646,612	0.77	70
米国	1958	133,228	0.11	8

世界の近親婚

6親等より近い近親との婚姻率(%)



世界のいとこ結婚に関する法律



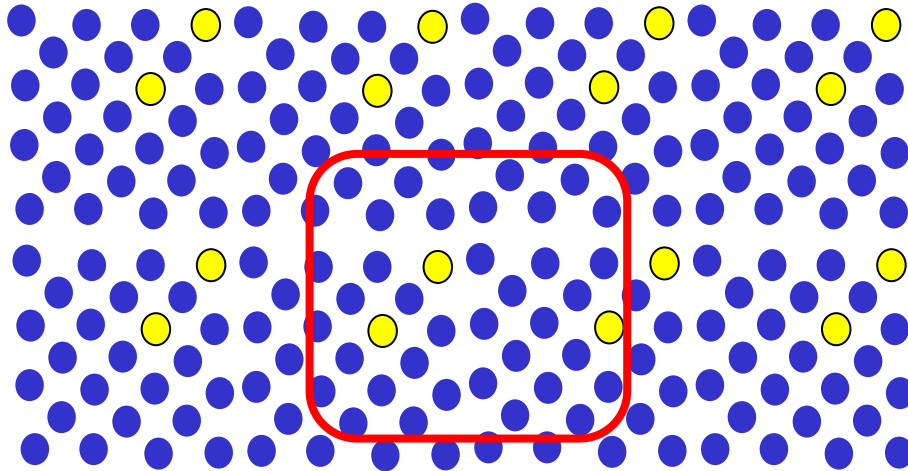
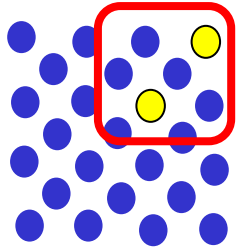
結婚が可能

法律上禁止

地域社会次第

- **遺伝的浮動genetic drift**: 小集団ではアレル頻度が偶然(ある変異を持つ保因者の生殖能力や生存率の増加など)によって世代間で変動しうる.
- **変異・選択selectionの影響**(変異アレルが集団内ですぐに消失するか, 安定して存在するか)は生殖適応度 f に影響する.
- **生殖適応度reproductive fitness (f)**: 生殖適応年齢まで生存した罹患者がもうける子の数を正常対象と比較した度数: 正常では $f = 1$ で死亡や不妊を引き起こすと $f = 0$ である.

遺传的浮動: 小集団から部分集団が選択されるとバイアスは強調される



常染色体劣性変異における選択

- 劣性遺伝疾患：選択が変異アレル頻度に与える影響は少ない。ホモ接合体が $f=0$ であっても、正常の適応度を持つヘテロによって維持される。
- 交配がランダムに起こる限り、劣性アレルのホモ接合体に対する選択があったとしても、AR疾患の遺伝子型はHardy-Weinbergの平衡に従う。

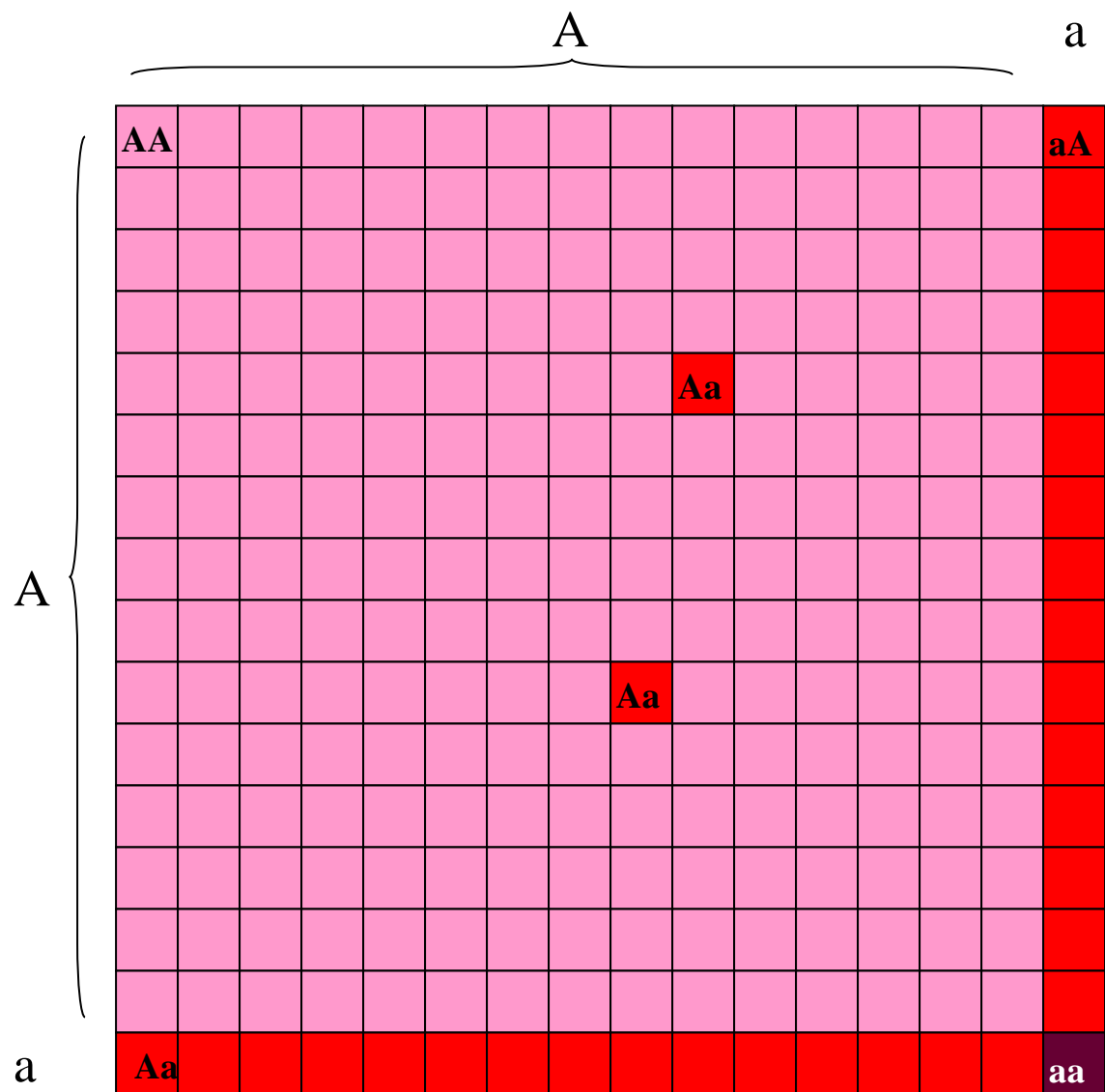
PKU:フェニルケトン尿症 多くの白人集団で $q = 0.01$

従ってヘテロの頻度は $2pq = 2 \times 0.99 \times 0.01 = 0.02$

$q^2 = 0.0001$ なので劣性遺伝子の1/100が発症する。

選択が非常に緩やかである。

Hardy-Weinbergの平衡状態にある劣性遺伝疾患



アレルaはホモ接合体aaが重症疾患を発症するため集団から除去される。その分は新規突然変異により補充される。除去と補充は平衡に達する。



常染色体優性変異における選択

- 優性遺伝疾患：選択が変異アレル頻度に与える影響は大きい。ヘテロ接合体が $f=0$ であれば、一世代で変異アレルは除去される。
- 従ってこのような $f=0$ の疾患では変異は親から伝わらず新規突然変異で発生する。
- 適応度が0ではないが低い疾患では新規突然変異と淘汰されるアレルのバランスがとれている。
世代あたりの変異率 $\mu = sq = (1-f)q$

軟骨無形成症 $f = 0.2$

従って80%がde novoの突然変異で生じる。

X連鎖劣性変異における選択

- X連鎖劣性疾患：劣性ヘミ接合男性が選択（淘汰）される ($f = 0$)。ヘテロ接合の女性は保因者で選択されない ($f = 1$)。
- 集団全体での変異アレルの1/3が男性に2/3が女性に保持される。
- 平衡状態にあるとすると選択は1/3の男性にヘミ男性にのみ作用するので、 $\mu = sq / 3 = (1-f)q/3$

DMD: $f = 0$ なので1/3はde novoで発症

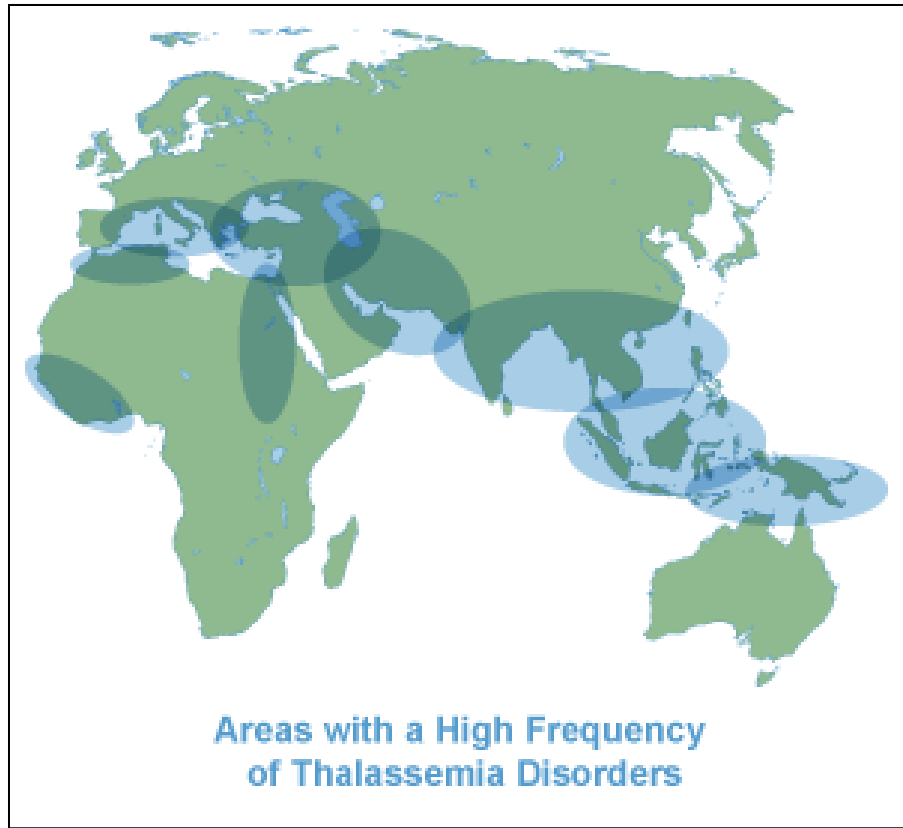
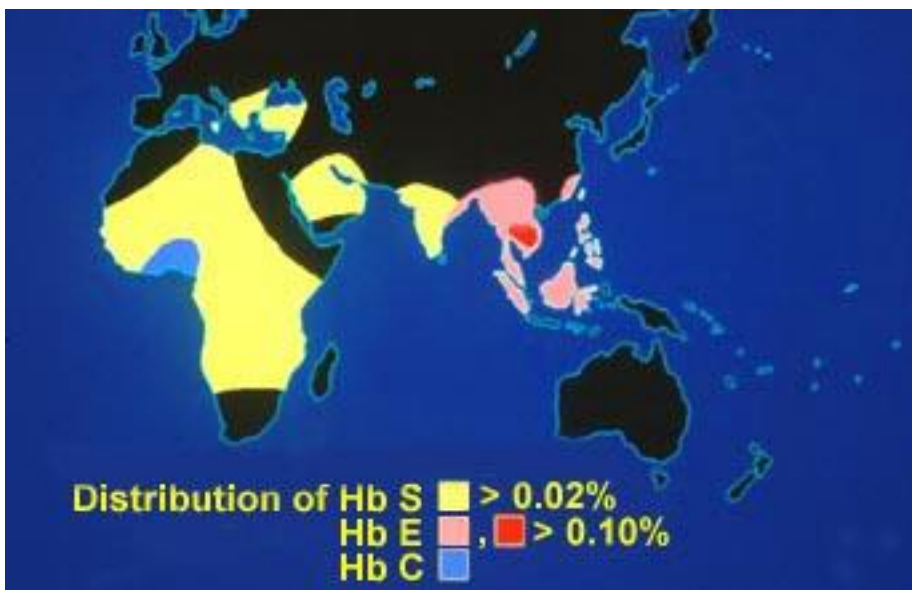
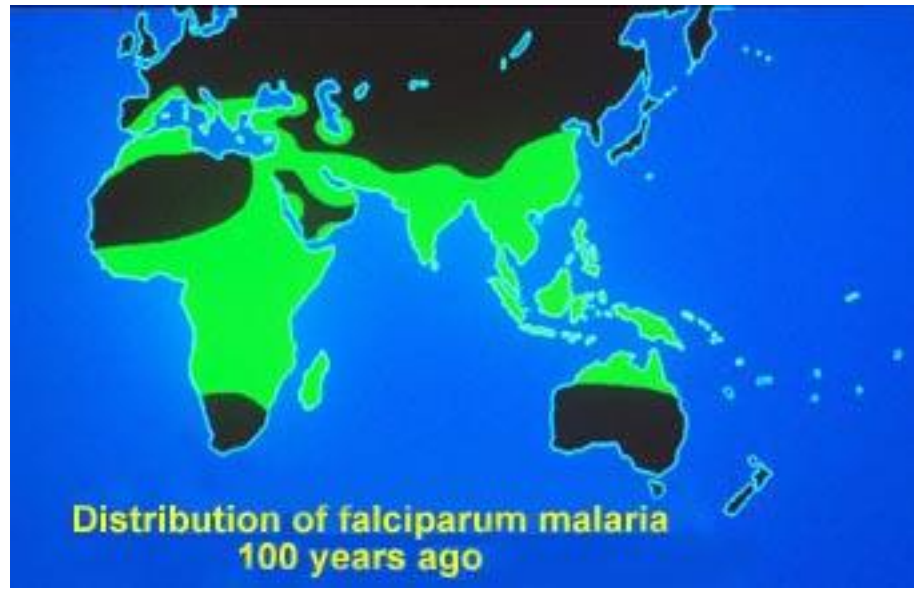
Hemophilia A: $f = \text{ca } 0.5$ で 15 %がde novoで発症する

遺传的平衡と突然変異率

- 生存に不利な突然変異を持った個体は淘汰される。
一方で新生突然変異があり遺传的平衡が保たれる。

	突然変異率 μ	μ : 突然変異率
常染色体 優性遺伝	$x(1-f)$	x : 患者の頻度
常染色体 劣性遺伝	$2x(1-f)$	f : 生殖適応度 (医療水準に左右される)
X連鎖 劣性遺伝	$x(1-f)/3$	

ヘテロ接合体の優位性: 多型が維持される血液疾患モデル



サラセミアの患者分布はマラリア発生地域に一致する。
異常ヘモグロビン症の遺伝子型は地域ごとに異なる。

鎌状赤血球症のヘテロ接合体の優位性

- ある種の疾患の変異アレルは、ホモ接合体では有害であるが、ある環境下ではそのヘテロ接合体の方が正常ホモよりも高い適応度を持つことがある。

例：鎌状赤血球症のヘテロ接合体のマラリア耐性

鎌状赤血球症：Hb β サブユニット Glu6Val変異

ホモ個体は溶血性貧血で予後不良

ヘテロ個体はマラリアに罹患しない。

西アフリカのマラリア流行地で変異アレル頻度は0.15

その地域の成人12,387人で

AA 9365人, AS 2993人, SS 29人

アレル頻度

$$p \text{ (A の頻度)} = (9365 \times 2 + 2993) / 12387 \times 2 = 0.877$$

$$q \text{ (S の頻度)} = (29 \times 2 + 2993) / 12387 \times 2 = 0.123$$

遺伝子型の期待値

$$AA: 0.877^2 \times 12387 = 9527$$

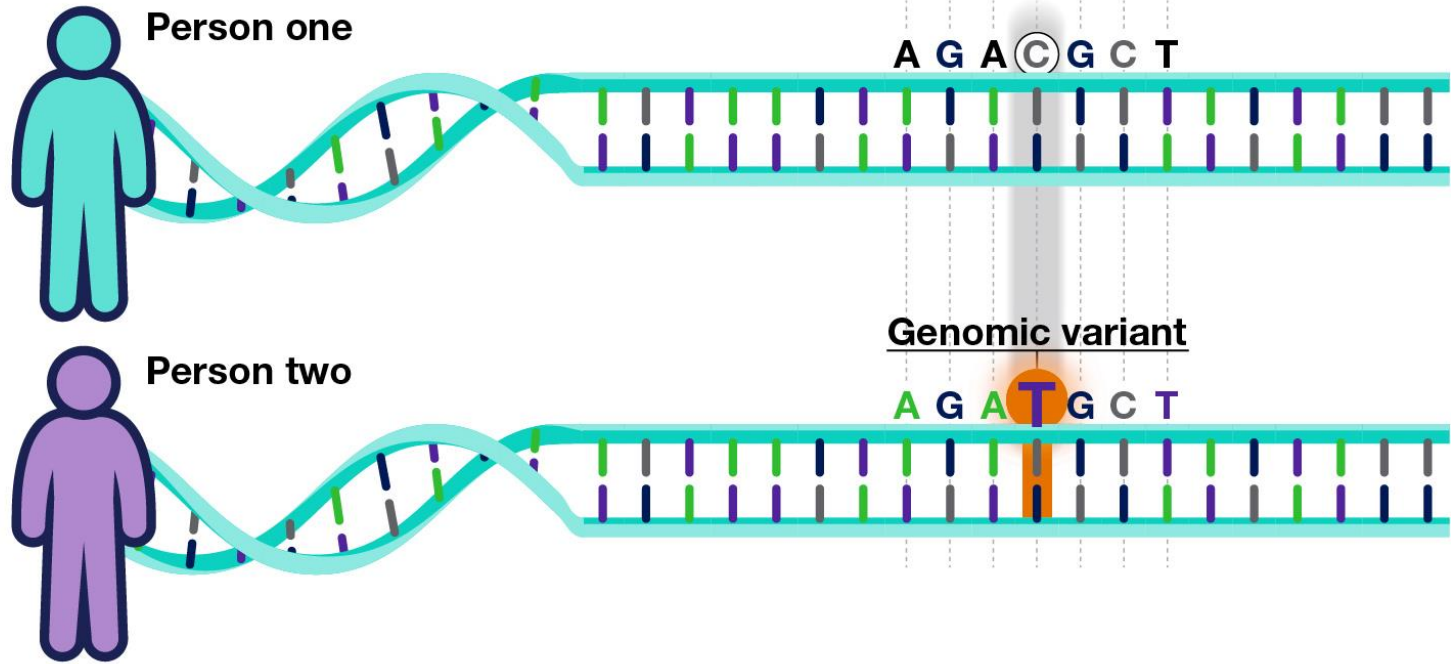
$$AS: 2 \times 0.877 \times 0.123 \times 12387 = 2672$$

$$SS: 0.123^2 \times 12387 = 187$$

遺伝子型	観察数	期待値	χ^2 値
AA	9365	9527	2.11
AS	2993	2672	8.31
SS	29	187	2.02
合計	12387	12387	12.44

遺傳的多様性の分子基盤

genetic variation: single nucleotide change

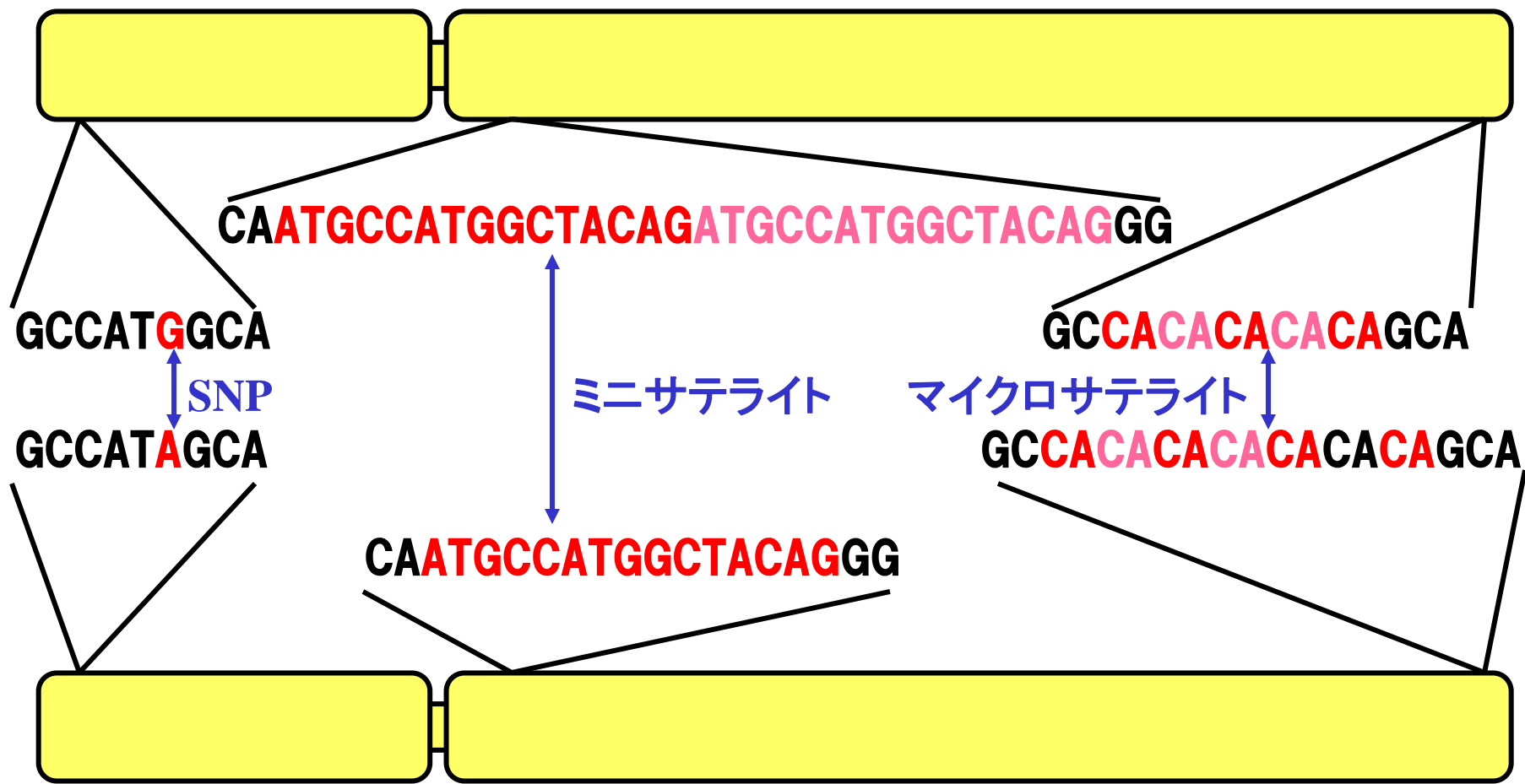


NIH National Human Genome Research Institute

様々なゲノム多型 (polymorphism)

- **スニップ** SNP single nucleotide polymorphism
1塩基の差異.
ヒトでは1,000 bpに1つの割合で存在.
全ゲノム中に150万個あり, その位置も確定している.
- **マイクロサテライト**
STR (short tandem repeat) : CA など2-4塩基の反復
2-10回程度の反復する領域
- **ミニサテライト**
VNTR (variable number tandem repeat)
20-500塩基の単位配列が様々な回数反復する領域
- **コピーナンバーバリエーション** (copy number variation)
CNV:1 Kb以上のゲノム領域のコピー数の多寡

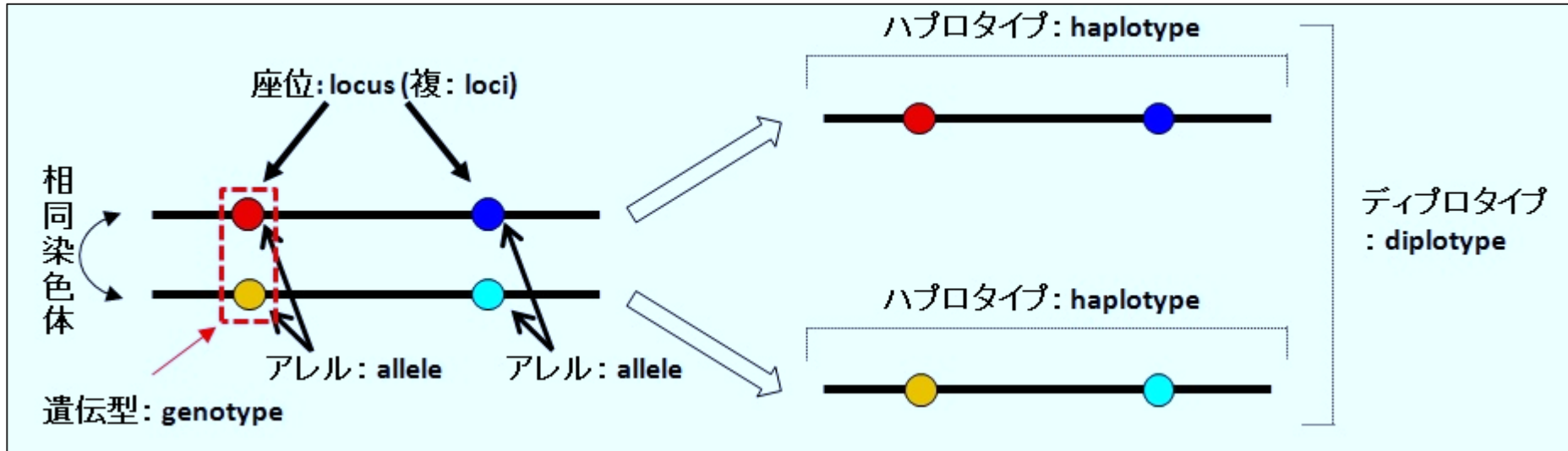
3つの代表的なDNA多型



- 表現型に影響しないvariationは保存される。
 - ➡集団の中で一定頻度存在する。
- 表現型に影響しても保存されるものもある(無害な変異あるいは有益な変異)
 - ➡集団の中で一定頻度存在する。
- 非常に珍しいvariationはpathogenicな可能性がある。
 - 各種の遺伝子産物の予想プログラム
 - ハプロ不全の効果スコア pLI
 - 既報変異かどうか？
 - 家系解析

ハプロタイプ haplotype

同一染色体上に隣接して存在する複数の遺伝子座のアレル型の組み合わせ.



同一染色体上に隣接して存在する複数の多型 (SNPあるいはCNV) の組み合わせ.

A B C D E

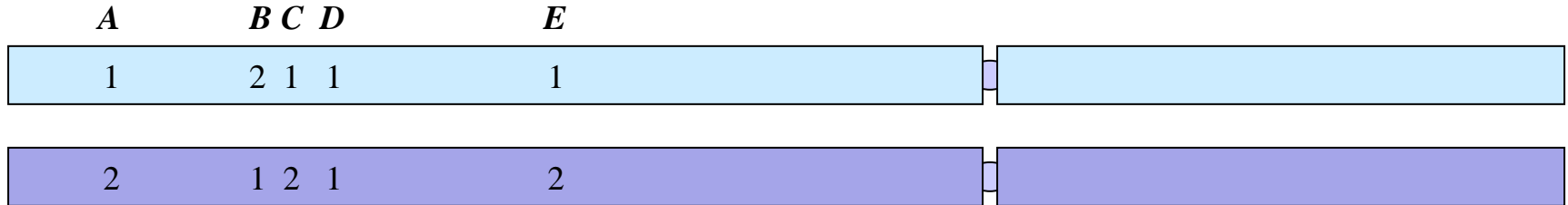
1 2 1 1 1

1 2 2 1 2

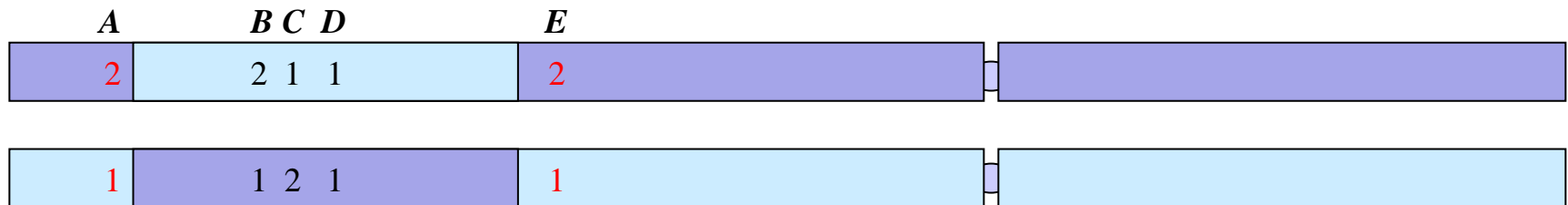
ハプロタイプと連鎖

ハプロタイプとは

同一染色体上に隣接して存在する複数の遺伝子座のアレル型の組み合わせ.



常染色体では1染色体あたり一世代へるごとに2-3か所で交叉組み換えが起こるから、遺伝子間距離が大きいほどハプロタイプは変化する.

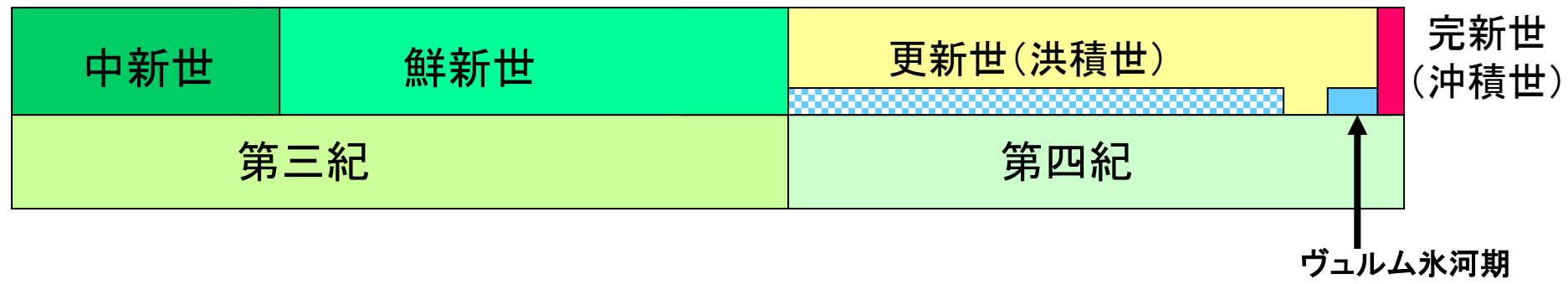
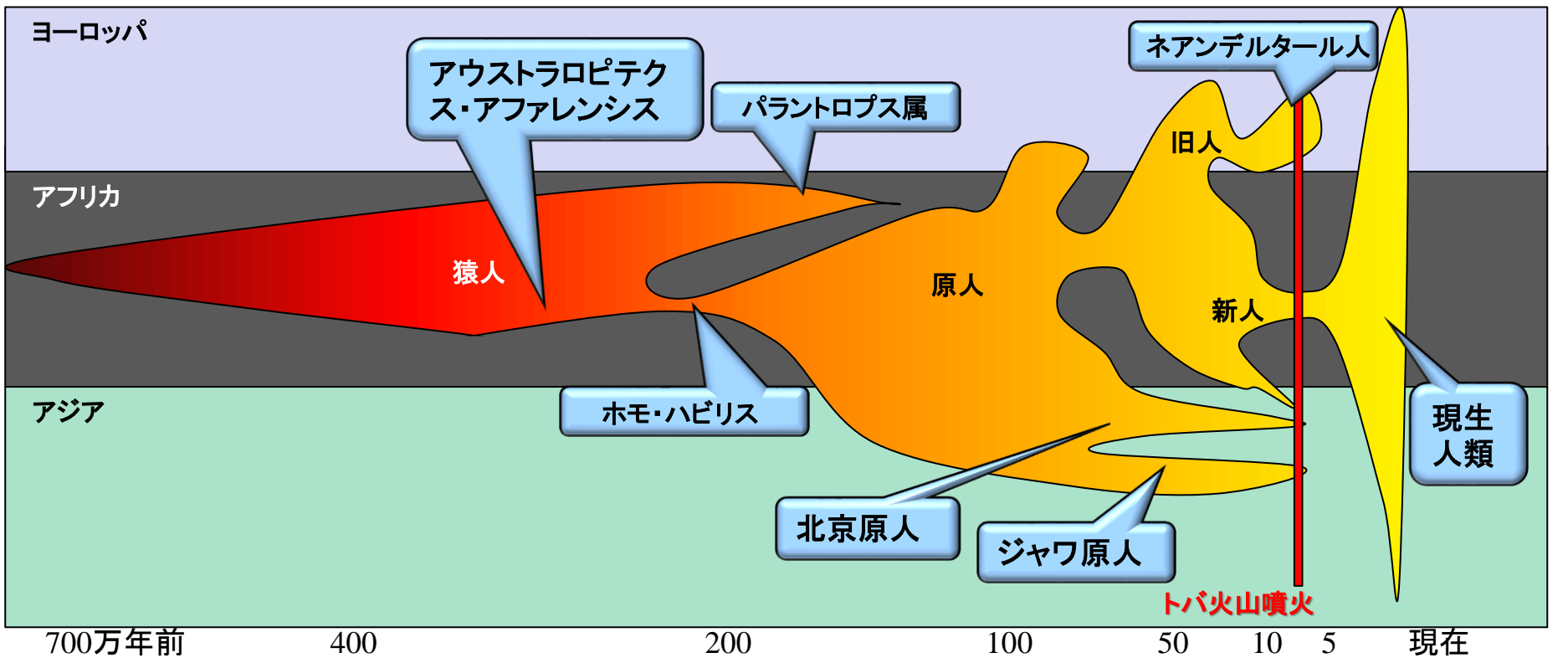


連鎖不平衡があるときは2遺伝子間の距離が近いことを意味する.

人類の遺伝的差異と多型



人類の発生と進化



種としてのヒト: 進化学上の位置

ヒト上科 Hominoidea	テナガザル科			
	オランウータン科			
	ヒト科 Hominidae	チンパンジー 亜科	ギガントピテクス属 Gigantopithecus	
			ゴリラ属 Gorilla	Gollira gorilla
			チンパンジー属 Pan	Pan troglodytes / Pan Paniscus
	ヒト亜科 Homininae		サヘラントロプス属 Sahelanthropus	S. tchadensis
			オロリン属 Orrorin	O.tugenensis
			アルディピテクス属 Ardipithecus	A. ramidus
			ケニアントロプス属 Kenyanthropus	K.pltyops
			アウストラロピテクス属 Australopithecus	A.afarensis A.africanus A.anamensis A.bahrelghazali A.galhi
パラントロプス属 Paranthropus			P.aethiopicus P.robutus P.boisei	
ヒト属 Homo			H.habilis H.rudolfensis H.ergaster	
			H.erectus	H.e.erectus / H.e.pekinensis
	H.antecessor H.heiderbergensis H.neanderthalensis H.rloresiensis			
		H.sapiens	H.s.idaltu / H.s.sapiens	

人類のアフリカ単一起源説

DNA分析によれば、**全人類の共通祖先**は遠くとも25万年前には存在していたとされる。人種間の遺伝的距離と、対象となる人種と、人種が居住する地理的距離は相関がある。つまり、人類誕生の地であるアフリカに住むネグロイドと各人種との遺伝的距離は各人種の住む地域のアフリカからの地理的距離が離れている程大きくなる。

人類のアフリカ単一起源説に基づけば、約25万年前以降に**出アフリカ**を果たした現生人類の祖先が各大陸に移住した後、ジブラルタル海峡・地中海・スエズ地峡・紅海・ヒマラヤ山脈・アラカン山脈・中央アジアの乾燥地帯・ベーリング海峡等の地理的障壁によって**遺伝子流動**が制限された結果、異なる遺伝的特徴を持った集団が成立したとされる。

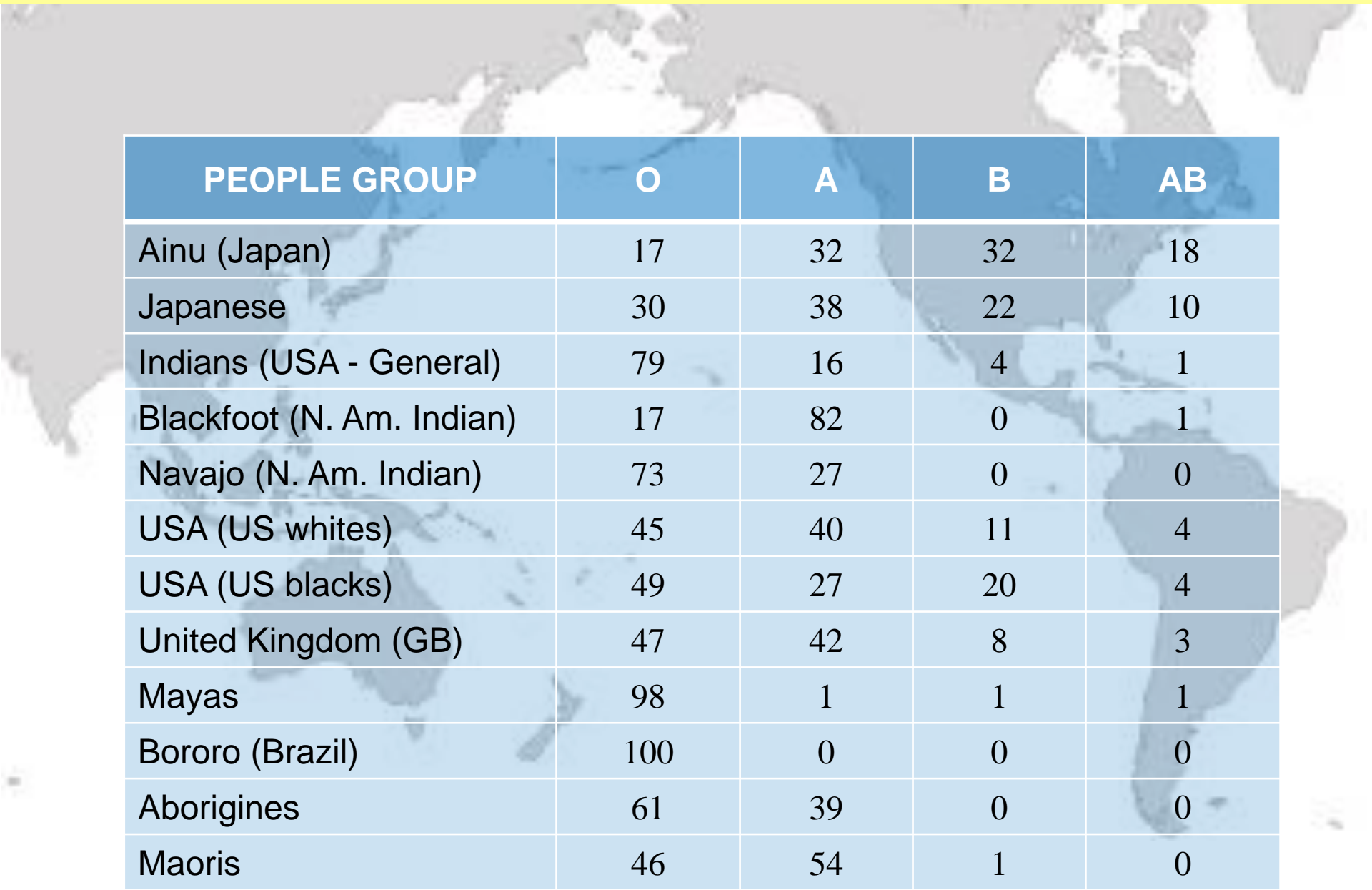
種としてのヒト: 人類と人種

- 現生する全ての人種を含む**現生人類**はヒト科ヒト亜科ヒト属の**ホモ・サピエンス**ただ一種である。
- 動物界・脊索動物門・脊椎動物亜門・哺乳綱・サル目(霊長目)・真猿亜目・狭鼻下目・ヒト上科・ヒト科・ヒト亜科・ヒト属・ヒト種。
- マイヤー(1942年) 生物学では最も一般に用いられている種概念を提唱:
同地域に分布する生物集団が自然条件下で交配し、子孫を残すならば、それは同一の種とみなす。
- 異なる地域に分布する集団からなる種では、種の内部で異なる形態的特徴を持つ地域集団が存在することがある。これを**亜種**と呼ぶ。
- 人種(Race)とは種(Species)ではなく、他の生物における地域個体群や亜種と同等のカテゴリーで、形態学的な特徴の中でも毛髪、目、皮膚の色、骨格など外部から容易に観察できる形質によってヒトという種を下位分類する概念である。
- 民族とは一定の文化的特徴を基準として他と区別される共同体をいう。土地、血縁関係、言語の共有(国語)や、宗教、伝承、社会組織などがその基準となる。

遺传的浮動

- **遺传的浮動 (random genetic drift)** : 集団が比較的小さいとき, 予想できない遺伝子頻度の偶発的変動が生じる.
- **ボトルネック効果 (bottle neck effect)** : 環境の激しい変化のため集団の個体数が一時的に減少し, その間に起きた遺传的浮動は個体数が回復してもそのまま集団に残る.
- **創始者効果 (founder effect)** : 少数の個体を元に新しい集団が形成される際に起きた遺传的浮動が累積していく効果.
- **遺传的流動 (genetic flow)** : 民族の移動交流による遺伝子頻度の変化

血液型に見る遺伝的浮動



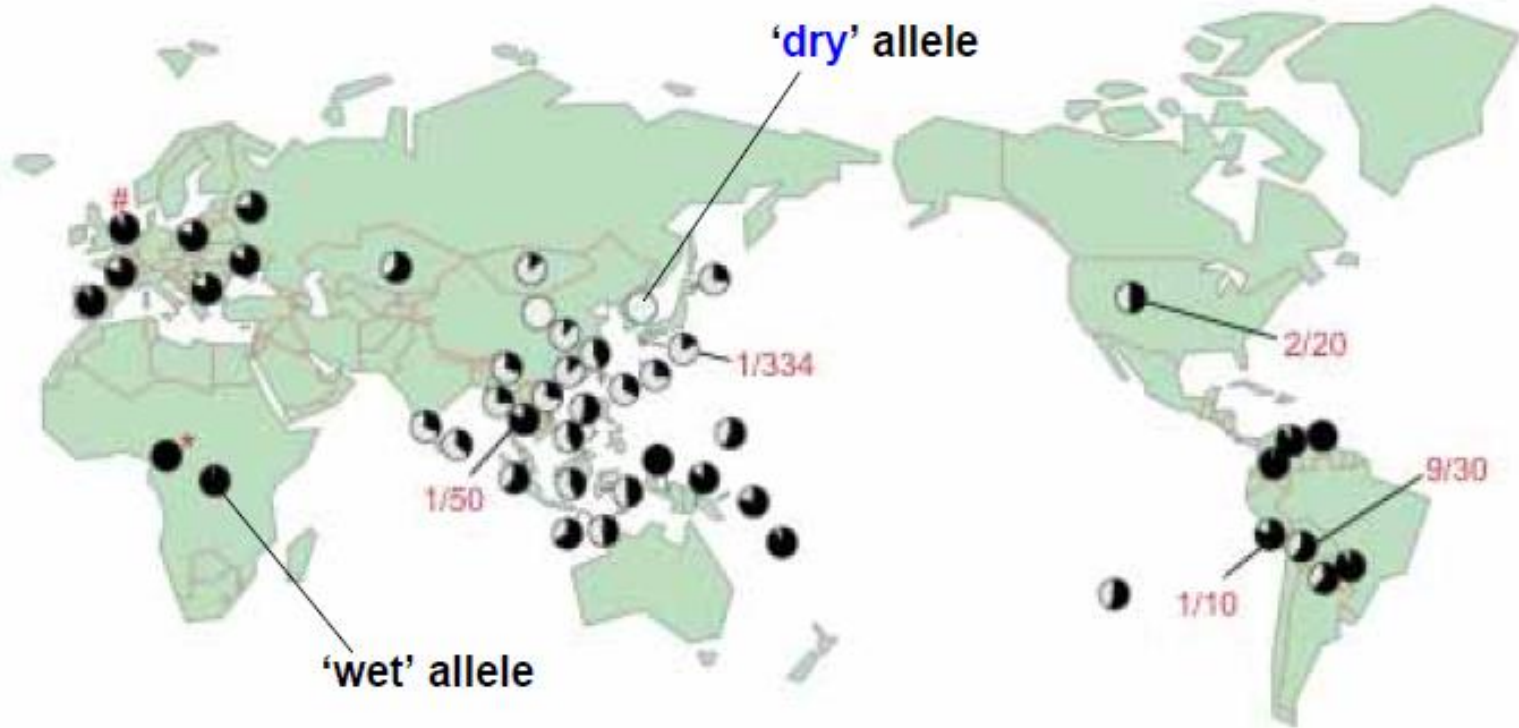
PEOPLE GROUP	O	A	B	AB
Ainu (Japan)	17	32	32	18
Japanese	30	38	22	10
Indians (USA - General)	79	16	4	1
Blackfoot (N. Am. Indian)	17	82	0	1
Navajo (N. Am. Indian)	73	27	0	0
USA (US whites)	45	40	11	4
USA (US blacks)	49	27	20	4
United Kingdom (GB)	47	42	8	3
Mayas	98	1	1	1
Bororo (Brazil)	100	0	0	0
Aborigines	61	39	0	0
Maoris	46	54	1	0

創始者効果

- **創始者効果 (founder effect)** : 大きな集団から分離した少数の個体を元に新しい集団が形成される場合, 遺伝子頻度は元の集団とは異なるかも知れず, 偶然に稀なアレルが高頻度で維持されるようになること.
- 例: ベネズエラ, マラカイボ湖地域におけるHuntington舞踏病が高頻度に発生する.
- 例: Old order Amishに多発するEllis-van Creveld病は他の民族にはみられない.
- 例: Quebec州Lac Saint Jean地区のtype I tyrosinemia

通常形質: 耳垢の性状を決めるABCC11遺伝子の分布

Wet アレル 優性
Dry アレル 劣性: モンゴル起源説



(腋臭の強弱にも関与、ATP結合性カセットトランスポーターのひとつ、薬剤排出、5-FUやddCへの薬剤耐性に関わる)

トバ噴火とボトルネック現象

今から7万2千年前に、インドネシア、スマトラ島にある**トバ火山**が大噴火を起こした。

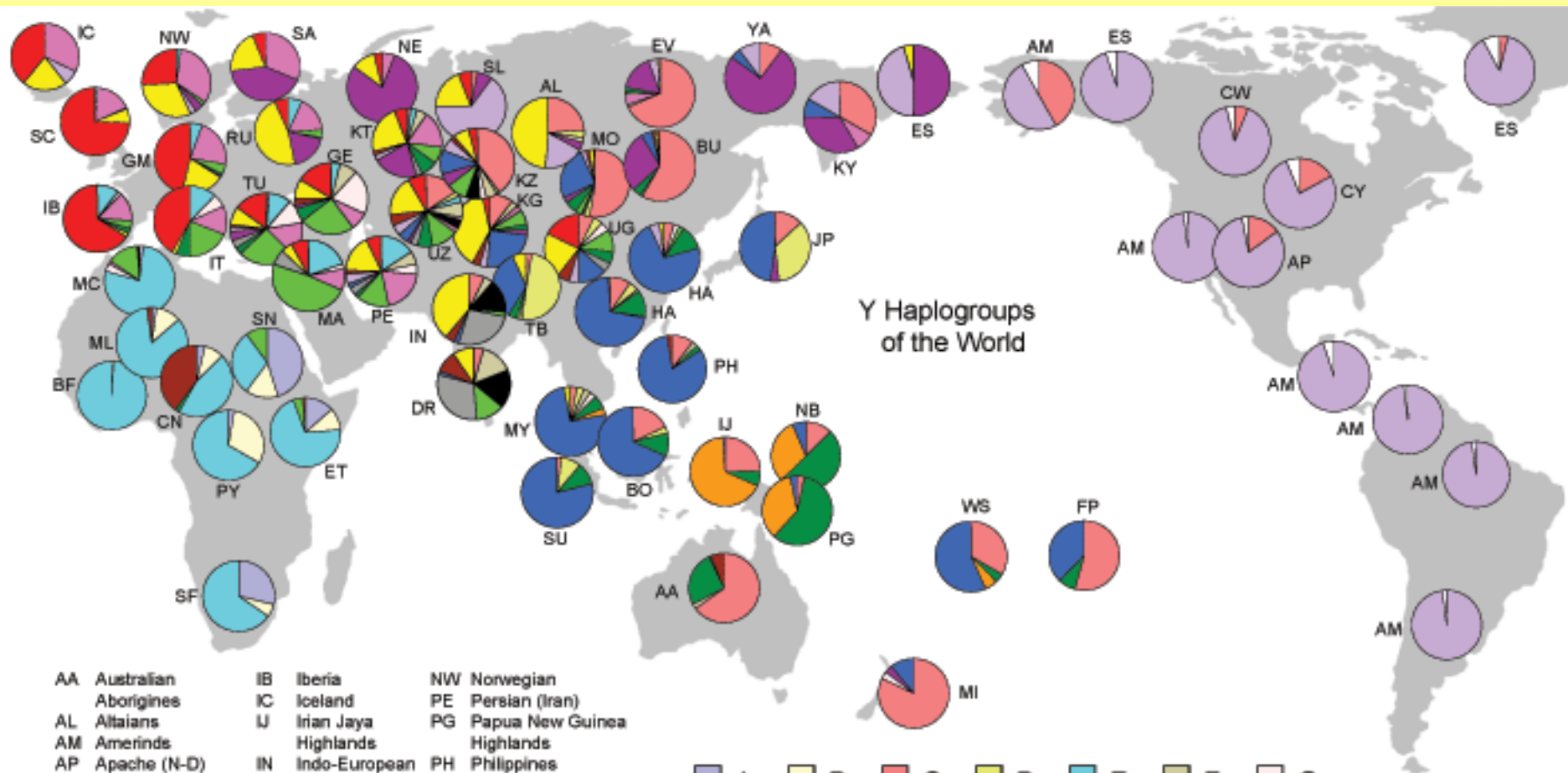


Wikipediaより

トバ噴火とボトルネック現象

- 今から7万2千年前に、インドネシア、スマトラ島にある**トバ火山が大噴火**を起こした。
- トバ火山爆発指数はカテゴリ-8で、放出されたエネルギーは1980年のセントヘレンズ火山の噴火のおよそ3000倍。大気中に巻き上げられた大量の火山灰が日光を遮断し、地球の**気温は平均5°Cも低下した**という。この劇的な**寒冷化はおよそ6000年間続き**、その後も気候は断続的に寒冷化するようになり、地球は**ヴェルム氷河期**へと突入する。
- この時期まで生存していたホモ属の傍系の種(ホモ・エルガステル、ホモ・エレクトウスなど)は絶滅した。トバ事変の後まで生き残ったホモ属はネアンデルタール人と現世人類(ホモ・サピエンス)のみである。現生人類も、トバ事変の気候変動によって総人口が1万人までに激減したという。
- かくうじて生き残った現生人類も人口減少によって**ボトルネック効果**が生じ、その遺伝的多様性は失われた。現在、人類の総人口は60億人にも達するが、遺伝学的に見て、現世人類の個体数のわりに遺伝的特徴が均質であるのはトバ事変のボトルネック効果による影響であるという。
- 遺伝子の解析によれば、現生人類は極めて少ない人口(1000組-1万組ほどの夫婦)から進化したことが想定されている。遺伝子変化の平均速度から推定された人口の極小時期はトバ事変の時期と一致する。この学説は6万年前に生きていた“**Y染色体アダム**”や14万年前に生きていた“**ミトコンドリア・イヴ**”を想定した学説とは矛盾しない。

種としてのヒト:世界の民族のY染色体ハプロタイプ分布図



- | | | |
|--------------------------|------------------|-------------------------------|
| AA Australian Aborigines | IB Iberia | NW Norwegian |
| AL Altaians | IC Iceland | PE Persian (Iran) |
| AM Amerinds | U Irian Jaya | PG Papua New Guinea Highlands |
| AP Apache (N-D) | IN Indo-European | PH Philippines |
| BF Burkina Faso | IT Italy | PY Pygmy |
| BO Borneo | JP Japan | RU Russia |
| BU Buryats | KG Kyrgyzstan | SA Saami |
| CN Cameroon | KT Kazan Tatar | SC Scotland |
| CW Chippeway (N-D) | KY Koryaks | SL Selkups |
| CY Cheyenne | KZ Kazakhstan | SF South Africa |
| DR Dravidian | MA Mideast Arabs | SN Sudan |
| ES Eskimos | MC Morocco | SU Sumatra |
| ET Ethiopia | MI Maori | TB Tibet |
| EV Evenks | ML Mali | TU Turkish |
| FP French Polynesia | MO Mongols | UG Uygurs |
| GE Georgia-Armenia | MY Malaysia | UZ Uzbek |
| GM Germany | NB New Britain | WS Western Samoa |
| HA Han Chinese | NE Nenets | YA Yakuts |

- | | | | | | | |
|---|---|---|----|-----|-----|-------|
| A | B | C | D | E | F | G |
| H | I | J | K | L | M | N |
| O | P | Q | R* | R1a | R1b | Other |

The data in this map is supposed to represent the situation before the recent European expansion beginning about 1500 AD. In some cases such as some Native American tribes and the Maori this can be done reliably because STR typing was done. In other cases, especially in America, it is guesswork. The "Other" sectors in America indicate this. Native American groups are labeled by language group as Amerind, Na-Dene (N-D), and Eskimo. F, K, L, and P are in some cases "catchall" groups because some researchers did not use enough markers for a full haplotype determination.

**D'où venons-nous ?
Que sommes-nous ?
Où allons-nous ?**

