

## 1. 一般的事項

本ガイドンスにおいて血縁鑑定とは、複数の人物に由来するゲノムから検出された DNA 多型の型判定結果を比較し、生物学的に期待される血縁関係がメンデルの遺伝法則に照らして矛盾しないか、矛盾しないならば、どの程度その血縁関係が尤もらしいか数理的評価を加えて判定を進めていく方法をよぶ。親子、同胞、祖父祖母と孫、叔父叔母と甥姪、半同胞、いとこ等が実際に調べられる血縁関係で、双生児の卵性診断もある。

常染色体は男女の区別無く遺伝するため、常染色体上の多型マーカーについて型判定を行い、メンデルの法則に従った遺伝形式を調べていくのが基本である。血縁鑑定においては、原則として、常染色体上のマーカーを対象として判定を進めていく。さらに、Y 染色体、X 染色体、ミトコンドリアゲノムの多型解析を追加する場合もある。男性を介した系統の血縁関係の確認には Y 染色体が、女性を介した系統の血縁関係の確認にはミトコンドリアゲノムが利用できる（表 1）。X 染色体は父-娘間のケース等に応用できる。対象者間の型判定結果が遺伝様式に矛盾がない場合に、尤度比（排除率、肯定確率等の併用も可能）を計算し、血縁の存在の確実性を評価する。

血縁鑑定の場合、生体から直接採取した資料であれば、解析に十分な量の DNA を得られるので、微量な資料や変性した資料に関する問題点を考慮する必要はない。しかし、白骨化した死体から得た DNA を用いて検査を行う場合などは、微

量な資料の PCR 増幅における問題点に準じた注意が必要となる。

## 2. 型判定

### 2.1. 利用される多型

PCR 法を用いて増幅された部分的な DNA 断片を利用することが一般的で、数 100 塩基対以下の比較的短い DNA フラグメントの解析を行う。局所的に認められる主な多型としては、一塩基置換 (single nucleotide polymorphism, SNP)、繰り返し配列 (short tandem repeat, STR)、挿入/欠失 (insertion/deletion, indel) がある。いずれも血縁関係の検査に利用可能であるが、歴史的には、ローカス当たりのアレル数が多く、比較的安定で確実な検出を行うために、単純な 4 塩基の配列の繰り返し構造である STR 多型が頻用されてきた。特に、PCR の 1 反応内で多数の STR ローカスを同時に増幅できるマルチプレックスキットが市販され、様々な目的で広く利用されている現状を考えた時に、優先されるべき検査方法といえる。このマルチプレックスキットは、米国 FBI が定めた CODIS (combined DNA index system) と呼ばれる 13 座位 (CSF1PO, FGA, TH01, TPOX, VWA, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11) を共通して含むものとなっている [1]。さらに、2017 年には CODIS は 20 座位に拡張されている。

一方で、ゲノムワイドの多型解析から、検体間の共有度を元に血縁関係を推定するような方法もある。現在までに様々な方法が開発されているが、普及するには及んでいない。

### 2.2. 変異

STR の変異は、滑り現象 (slippage) の機序により繰り返し構造に 1 回分だけ増減がおこるのが一般的である。変異率はローカスにより異なり、概ね 0.01～

0.28%程度とされている。例えば、親子間で一ローカスのみに矛盾があった場合（孤立否定）に、親と子の型で1回繰り返しの増減が想定されたとするならば、減数分裂時に変異が起こった可能性が高い。STRの変異は時々観察されるものなので、変異を考慮した判定法も開発されており、利用すべきである。一方で、SNPの変異率は、 $2 \times 10^{-8}$ /塩基・世代程度と極めて低く[2, 3]、変異が検出されることは稀である。

### 3. 評価法

#### 3.1. 尤度比

血縁関係推定の進め方は、対立する二つの仮説をたて、それぞれの仮説が真の場合に得られた検査結果 ( $E$ ) となる確率 (尤度) を計算し、それらの比をとり、どちらがより尤もらしいか判断の根拠とする。この比は尤度比 (Likelihood Ratio : LR) と呼ばれる。対立する二つの仮説については、排反する場合は望ましいが、排反しないものでもかまわない。例えば、男性と子供の二者間で親子関係を調べるとするならば、対立する仮説は以下のようになる。

仮説 1 ( $H_1$ ) : 男性はこの子供の父親である。

仮説 2 ( $H_2$ ) : 男性とこの子供は非血縁関係にある。(矛盾がないように見えても、偶然の一致である)

そして、尤度比は以下の式で表される。

$$LR = P(E/H_1) / P(E/H_2)$$

具体的な計算式として、母親、子供と擬父の 3 名のデータから行うトリオ解

析の場合（表 2）、男性と子供の父子解析の場合（表 3）、兄弟姉妹間における同胞解析の場合（表 4）を示す。基本的に、共有されるアレルの集団内における頻度を該当する式に代入してゆく。父子鑑定の場合には父権指数 (paternity index, PI) と呼ばれる。また、同胞関係の場合には、両親ともに異なるアレルのヘテロ接合の場合に、同胞間でアレルを共有していないローカスが出現しうる。その場合の尤度比は、共有アレルはなく、0.25 (1/4) となる。

また、集団内におけるアレル頻度については、十分に大きな母集団に対して実施された調査研究で、ハーディ・ワインベルグ平衡を満たしたデータに基づく必要がある。

### 3.2. 積の法則

二つの事象が独立して起こる場合に、二つが同時に起こる事象は、それらの場合の数を掛け合わせればよいという法則で、積の法則 (product rule) ないし乗法原理とよばれる。例えば、「ある場合が a 通り、別のある場合が b 通りあるときに、それらが同時に起こる場合は a・b 通りある」となる。血縁関係推定においても、調べた二つのローカスが別の染色体上に位置している場合には、積の法則が成り立ち、二つの尤度比を掛け合わせたものが総合尤度比であり、父子解析の場合には総合父権指数 (combined paternity index, CPI) と呼ぶ。また、二つのローカスが同一染色体上にある場合でも、50 cM (センチモルガン) (おおむね 50 Mb に相当) 以上離れている場合に、減数分裂時の組み換え (recombination) により独立した事象として扱うことができる。ただし、実際には 50 cM 以内に位置し連鎖が想定される 2 ローカスを独立した事象として扱ったとしても、1 回の減数分裂での関係を調べる限り、判定結果に影響を与えることはないと報告されている 2 ローカスの組み合わせも存在する [4, 5]。

$$\text{CPI} = \prod_{i=1}^n \text{LR}_i$$

すべての尤度比を掛け合わせた総合尤度比として 100 が得られたとするならば、仮説 1 が真であると仮定した場合、仮説 2 が真であると仮定した場合よりも得られた検査結果となる確率は 100 倍高くなると表現できる。この数値に対して、さらに定性的な評価として、数値を具体的な言葉で表すことも行われており、言語的表現 (verbal expression) と呼ばれる (表 5) [6]。評価において認識しておかねければならない大切な点は、全く同じ型を持った人が世界のどこかに存在する確率はゼロではないので、100%絶対ということはありません。あくまで、評価の目安に過ぎないことを承知の上で、利用すべきである。

### 3.3. 解析ツール

ウェブ上で利用可能な解析ツールが公表されている。ソフトウェアにより原理が多少異なり、結果に差異が生じる可能性もある。原理等の詳細が論文で公開され、手順も十分に説明された実績のあるツールを利用する必要がある。主なものを以下に挙げる。

- DNA View (<http://dna-view.com/dnaview.htm>)
- Familias (<https://familias.no/english/>)

### 3.4. その他の評価法

古典的には、トリオ解析において、ベイズの定理から導きだされる父権肯定確率がある。その数値の評価として、フンメル基準が知られている。ただし、事前確率を設定しておく必要がある点において批判も多い。父権肯定確率は、血液

型等に検査項目が限られていた時代の方法で、DNA 多型解析から総合尤度比が十分に高い数値を得られる現在においては、利用する価値は低くなっている。その他、父権否定確率も計算できる。

#### 4. 倫理的および人権上の配慮

血縁関係検査を実施する際には、対面で説明の上、被検者から書面にて同意を得ておく必要がある。また、必要な時に、結果に対して遺伝カウンセリングを実施できる体制が望ましい。一方で、犯罪の犯人捜査において、データベースの中から血縁関係を頼りに犯人を同定しようとする試みを familial search と呼ぶが、国や州によっては規制を受けたり、禁止されている[7]。このような試みの実施には、人権上の配慮などが必要で、十分な議論を経る必要があるだろう。

#### 参考文献

- [1] J.M. Butler. Genetics and genomics of core short tandem repeat loci used in human identity testing. *J Forensic Sci.* 51 (2006) 253-265.
- [2] J.M. Butler, D.J. Reeder. STRBase, National Institute Standards and Technology, (<https://strbase.nist.gov/mutation.htm>)
- [3] L. Séguérel, M.J. Wyman, M. Przeworski. Determinants of mutation rate variation in the human germline. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 15:47-70, 2014.
- [4] K.L. O'Connor, C.R. Hill, P.M. Vallone, J.M. Butler. Linkage disequilibrium analysis of D12S391 and vWA in U.S. population and paternity samples. *Forensic Sci Int Genet.* 5 (2011) 538-540.
- [5] K.L. O'Connor, C.R. Hill, P.M. Vallone, J.M. Butler. Corrigendum to

“Linkage disequilibrium analysis of D12S391 and vWA in U.S. population and paternity samples” *Forensic Sci Int Genet.* 5 (2011) 541-542.

[6] Association of Forensic Science Providers (AFSP). Standards for the formulation of evaluative forensic science expert opinion. *Science & Justice.* 49 (2009) 161-164.

[7] C.N. Maguire, L.A. McCallum, C. Storey, J.P. Whitaker. Familial searching: a specialist forensic DNA profiling service utilising the National DNA Database to identify unknown offenders via their relatives--the UK experience. *Forensic Sci Int Genet.* 8 (2014) 1-9.

表1 血縁関係によるゲノムの共有

血縁関係	ゲノム 共有度 (%)		Y 染色体共 有	ミトコンドリ アゲノム共有
親子	50	母と子	—	+
		父と女の子	—	—
		父と男の子	+	—
同胞		兄弟	+	+
		その他	—	+
祖父母-孫		母方の祖母と孫	—	+
		父方の祖父と男の孫	+	—
		その他の祖父母と孫	—	—
叔父母-甥姪	25	母方の叔父母と甥姪	—	+
		父方の叔父と甥	+	—
		その他の叔父母と甥 姪	—	—
半同胞		異父の同胞	—	+
		異母の兄弟	+	—
		その他の異母の同胞	—	—
いとこ	12.5	母同士が姉妹のいと こ	—	+
		父同士が兄弟の従兄 弟	—	—
		父同士が兄弟の従兄 弟	—	—
		その他のいとこ	—	—

---

一卵性双生児 100

+ (男の +  
み)

---

表2 トリオ計算表

母	子	擬父	尤度比
AA	AA	AA	1 / a
AB	AA	AA	
BB	AB	AA	
BC	AB	AA	
AB	AB	AA	1 / (a + b)
AB	AB	AB	
AB	AB	AC	1 / 2 (a + b)
AA	AA	AB	
AB	AA	AB	
AB	AA	AC	
BB	AB	AB	
BB	AB	AC	
BC	AB	AB	
BC	AB	AC	
BD	AB	AC	

a と b は、A と B アリルの集団における出現頻度

表3 母親資料のない父子関係

子	擬父	尤度比
AA	AA	$1 / a$
AA	AB	$1 / 2a$
AB	AA	$1 / 2a$
AB	AB	$(a + b) / 4ab$
AB	AC	$1 / 4a$

表 4 同胞関係

対象者	擬同胞	尤度比
AA	AA	$(1 + a)^2 / 4a^2$
AA	AB	$(1 + a) / 4a$
AB	AB	$(1 + a + b + 2ab) / 8ab$
AB	AC	$(1 + 2a) / 8a$
AA	BB	0.25
AA	BC	
AB	CD	

表 5 言語的表現の例 (二通り表示してある)

総合尤度比	言語的表現
1 - 10	<p>値は仮説2に対して仮説1をわずかに支持する。(slight support)</p> <p>検査結果は仮説2より仮説1の方がわずかに起こりうる。</p>

	(slightly more probable)
10 - 100	<p>値は仮説2に対して仮説1を中程度に支持する。(moderate support)</p> <p>検査結果は仮説2より仮説1の方が中等度に起こりうる。(more probable)</p>
100 - 1000	<p>値は仮説2に対して仮説1を中程度に強く支持する。</p> <p>(moderately strong support)</p> <p>検査結果は仮説2より仮説1の方が相当程度より起こりうる。</p> <p>(appreciably more probable)</p>
1000 - 10,000	<p>値は仮説2に対して仮説1を強く支持する。(strong support)</p> <p>検査結果は仮説2より仮説1の方がかなりより起こりうる。</p> <p>(much more probable)</p>
10,000 - 1,000,000	<p>値は仮説2に対して仮説1を非常に強く支持する。(very strong support)</p> <p>検査結果は仮説2より仮説1の方が非常により起こりうる。(far more probable)</p>
1,000,000 以上	<p>値は仮説2に対して仮説1を極めて強く支持する。(extremely strong support)</p> <p>検査結果は仮説2より仮説1の方が極めてより起こりうる。</p> <p>(extremely more probable)</p>

---