

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

計畫名稱：(中文) 近期融合族群中的染色體範圍傳遞不平衡檢定

(英文) Chromosomewide Transmission/Disequilibrium
Testing in Recently Admixed Populations

計畫編號：NSC 89-2314-B-002-371-

執行期限：89/08/01~90/07/31

主持人：李文宗 台大公共衛生學院流行病學研究所

計畫參與人員：張晉豪、何彥儀研究生 台大公衛學院流行病學所

TEL: (02) 23123456-8357

FAX: (02) 23511955

E-Mail: wenchung@ha.mc.ntu.edu.tw

一、中文摘要：

在近期融合族群中，使用「傳遞不平衡檢定」進行全基因體初步掃描，可推測出含有致病基因座的候選染色體。然而，如此之作法將會面臨「多重檢定」的問題。傳統上，係使用 Bonferroni 法校正顯著水準以解決此問題。但是這樣的校正法會使統計檢定過於保守並且降低檢力。本研究以來源族群的標記基因頻率，整合相同染色體上的標記基因座的資訊而進行一次連鎖檢定，稱之為「染色體範圍傳遞不平衡檢定」。此新法即可避開多重檢定的問題。電腦模擬的結果顯示，在近期融合族群中，「染色體範圍傳遞不平衡檢定」

的檢力較使用 Bonferroni 校正的檢力為高。縱使錯估來源族群標記基因頻率，新法的檢力仍然較高，而且型 I 誤差也未因使用錯誤的先驗資訊而變高。本研究提之新方法僅需粗略估計的先驗資訊，即可得到較高之檢力。其資料型態相較於「罹病配對手足」(手足中至少兩人罹病的家庭)的資料型態而言，亦較為容易收集。在近期融合族群中，欲以全基因體初步掃描以找出致病基因的初步定位時，可考慮採用此方法。

關鍵字：病例雙親對照研究法、遺傳流行病學、全基因體掃描、連鎖分析、連鎖不平衡、連鎖不平衡檢定

二、緣由與目的

由於遺傳統計的分析方法有相當的進展加上近年來已發現非常多的標記基因，因而使得複雜疾病之致病基因座定位愈來愈受到重視。複雜疾病基因座定位的方法中，以「傳遞不平衡檢定 (TDT)¹⁻⁵」法受到較多的迴響與討論。

許多 TDT 的議題當中有一項係討論 TDT 在近期融合族群中的應用。由於近期融合族群會使兩較遠距離的基因座仍可能存在頗強的連鎖不平衡⁶⁻¹⁰，所以無法精確定位疾病基因座。但是 McKeigue (1997)⁶認為可藉由此項特點，在進行全基因體掃描時，拉大標記基因座的距離^{6,7}以節省成本，進一步找出候選染色體。實際的作法就是針對各標記基因座個別進行 TDT 分析，達統計顯著性之標記基因座所座落的染色體，即可能為疾病基因座的候選染色體。由於多重檢定的原因，傳統上使用 Bonferroni 法校正顯著水準。然而這樣的校正方法在統計上可能會過於保守。

有鑑於此，本研究發展出在近期融合族群中全基因體掃描的新方法。此法係針對同一染色體上的多個標記基因座進行一次整合的 TDT 檢定，可判斷疾病基因座是否與某染色體連鎖，吾等將之稱為「染色體範圍傳遞不平衡檢定 (TDT_{CW})」。

三、結果與討論

為瞭解 TDT_{CW}、個別 TDT 以及 Bonferroni 法校正顯著水準的多重 TDT (TDT_{MT}) 等三種方法的統計性質，我們以模擬試驗比較。模擬條件如下：假設 X 與 Y 均為長期穩定之族群（疾

病基因座與標記基因座達平衡），並且以 3 : 2 的比例融合而成近期融合族群。假設疾病基因座有兩對偶基因 A 與 a，基因型外顯率 (penetrance) 為 $P_{AA}=0.8$ ， $P_{Aa}=0.2$ ， $P_{aa}=0.05$ 。A 基因頻率在 X、Y 兩族群分別為 0.8 及 0.2。

我們以一條染色體上之標記基因座以簡化模擬。假設此染色體上共有 10 個等距的標記基因座（每個標記基因座皆為二元），而相鄰的兩兩標記基因座之互換率均為 0.1。此外假定有 200 組病例及其雙親的資料，顯著水準訂為 0.05，模擬次數為 10,000 次。

模擬結果發現，三種方法的型 I 誤差均在 0.05 附近。近期融合族群中的 TDT 掃描雖可檢定連鎖，但較無基因精確定位的能力。TDT_{CW} 的檢力明顯高於 TDT_{MT}，即使先驗資訊有誤差的情形下，亦是如此。

四、計畫成果自評：

遺傳學上的基因定位，常以「罹病配對手足連鎖分析」(ASP) 進行全基因體掃描，找到疾病基因座的初步可能範圍，再使用其他細部定位¹¹的方法進行基因定位。本研究發展出的「染色體範圍傳遞不平衡檢定」是全基因體初步掃描的新方法，它可用來尋找含有致病基因座的染色體。本法的收案條件比起 ASP 而言較為寬鬆，其適用於只要有一個罹病小孩的家庭，不像 ASP 需要至少有兩個罹病小孩的家庭。此種收案特性對於低外顯率基因的複雜性疾病應有助益。由本研究的結果可發現，在近期融合族群中，「染色體範圍傳遞不平衡檢定」對疾病基因座初步定位的研究有其價值。

五、參考文獻

1. Spielman RS, McGinis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 1993, 52:506-516
2. Spielman RS, Ewens WJ. The TDT and other family based tests for linkage disequilibrium and association. *Am J Hum Genet* 1996, 59:983-989
3. Schaid DJ. Transmission disequilibrium, family controls, and great expectations. *Am J Hum Genet* 1998, 63:935-941
4. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex diseases. *Science* 1996, 273:1516-1517
5. Risch N, Merikangas K. Genetic analysis of complex disease. *Science* 1997, 275:1329-1330
6. McKeigue PM. Mapping genes underlying ethnic differences in disease risk by linkage disequilibrium in recently admixed populations. *Am J Hum Genet* 1997, 60:188-196
7. Kaplan NL, Martin ER, Morris RW, Weir BS. Marker selection for the transmission/disequilibrium test, in recently admixed populations. *Am J Hum Genet* 1998, 62:703-712
8. Stephens JC, Briscoe D, O'Brien SJ. Mapping by admixture linkage disequilibrium in human populations: limits and guidelines. *Am J Hum Genet* 1994, 55:809-824
9. Para EJ, Marcini A, Akey J, et al. Estimating African American admixture proportions by use of population specific alleles. *Am J Hum Genet* 1998, 63:1839-1851
10. Lauterberger JA, Stephens JC, O'Brien SJ, Smith MW. Significant admixture linkage disequilibrium across 30 cM around the FY locus in African Americans. *Am J Hum Genet* 2000, 66:969-978
11. Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum L, Maclean JE. Genetics of autism: overview and new directions. *J Autism Develop Disor* 1998, 28:351-368

ABSTRACT

The ‘transmission/disequilibrium test (TDT)’ is a promising new tool for genome-wide scanning in recently admixed populations. It can identify the candidate chromosome that includes a disease-susceptibility gene. However, it performs one test at a time for one locus. This creates a multi-testing problem which leads to inflation of significance level. The conventional Bonferroni correction is conservative in this scenario and could jeopardize the statistical power as well. We present a new method: integrating the information of all marker loci in the same chromosome and performing an overall simultaneous TDT. We refer to this new method as the ‘chromosome-wide TDT’ (TDT_{CW}). The TDT_{CW} obviates the need for multiple-testing correction. The

computer simulation shows that TDT_{CW} is more powerful than conventional TDT with Bonferroni correction in the admixed population, even with inaccuracy priori knowledge, and that the type I error is not inflated. The ascertainment scheme of this method is easier to achieve as compared to the affected sib-pair method which ascertains those families with at least two affected sibs. The TDT_{CW} is a promising alternative for initial genomewide scan in recently admixed populations.

Keyword: case-parental control study, genetic epidemiology, genomewide scan, linkage analysis, linkage disequilibrium, transmission/disequilibrium test