

3-4-1-5 Hardy-Weinberg Disequilibrium が疾患 phenotype(s)と関連して認められた場合にどうするか

簡単に言えば：

- 1 2×3 分割表検定による分布差が認められれば、追及する価値がある。
- 2 HWE からの逸脱の理由を説明する [3-4-1-2](#)、[3-4-1-3](#) 参照

その解説

HWE からの著しい逸脱は原則として、アッセイ系などの系統的な原因に起因し、疾患との関連を丁寧に追及することが適さないことが多いと予想され、本資料集でもそのような立場からアプローチすること(しないこと)を勧めている。

しかしながら、triallelic SNPs の場合や、SNP を含む領域に large deletion もしくは large insertion がある場合には、3 番目のアレル(insertion 及び deletion もアレルとみなす)はこの HWE からの逸脱をもたらしたアッセイ系によっては検出することが出来ず、それが理由で homozygote-excess を生じさせてしまうことは 3-4-1-2 及び 3-4-1-3 で述べた。このような第 3 のアレルが疾患 phenotype と関連している事例も知られていることから、その参考文献([Human Hypertension Caused by Mutations in WNK Kinases. FH Wilson et al. Science 293:1107-1112,2001](#))を提示するとともに、第 3 の検出不能アレルの存在を仮定した尤度比検定を行うためのエクセルファイル([3-4-1-6 検出不能な第 3 アレルを仮定した尤度比検定のエクセルファイル](#))を紹介する。

このエクセルはあくまでも隠れた第 3 のアレルの存在を予想するためのものであり、実在するかいなかには他の方法で確認する必要があることはもちろんである。

また、疾患 phenotype 間で genotype 分布に差が無ければ、追求することに意味が無いので、疾患関連 hidden 3rd allele の検討は、疾患 phenotype による分割表検定を行って有意であるかどうかを先に調べる必要がある。

このときに用いるべき分割表は 2×3 分割表である。なぜならば、それ以外の分割表(アレル別 2×2 分割表、優性・劣性遺伝形式 genotype 別 2×2 分割表)はそれぞれ、biallelic markers の場合に生物学的な意味を持つことから、集計して作成された表であり、biallelic でない場合には集計すること自体が無意味である。そのような場合には、生のデータである 2×3 分割表の観測度数分布が比較 phenotype 群間で差があるかどうかを検定することが先決である。

疾患 phenotype 関連 hidden 3rd allele の存在が示唆されたら、3rd allele の存在を確認し、さらに、それを含めたアレル検出系を用いて、新たな分割表を phenotype 別に作成して関連の有無を調べる必要がある。