

# DNA 鑑定による法医学的個人識別の確率・統計学的背景

青木康博

岩手医科大学医学部法医学講座

Statistical and Probabilistic Bases of Forensic DNA Testing

Yasuhiro AOKI

Department of Legal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine,  
Morioka, Japan

(初出：岩手医学雑誌 2002; 54: 81-94)

## I. はじめに

法医学的個人識別には同一性の問題 (personal identification) と、血縁関係 (kinship testing) に関わる問題とがある。この両者は、遺伝標識を用いる場合類似あるいは同一の検査手法が用いられ、互いに密接に関連しているが、確率論的背景の共通性に関してはわが国ではあまり意識されて来なかった。前者が主として刑事事件、後者が民事事件に関わる問題を扱っていたという事情もある。しかし近年定着した DNA 多型の鑑定への導入はこのような状況に大きな変化をもたらした。第 1 に、識別力が高く陳旧試料からも型判定が可能であるため、身元不明死体と候補者の対照試料との照合により特定個人の識別が可能になり、さらには候補者の血縁者の試料を対照として同定を行うことが試みられている<sup>1,2)</sup>。この意味において、近年では特定個人の識別と血縁鑑定との境界は不鮮明になってきた。一方、血縁鑑定においては、従来断定的な結論を下せなかったような血縁関係について、かなりの確度をもって推定できるようになり、その種の鑑定がやはり頻繁に行われるようになった<sup>3)</sup>。このような変化に伴い、鑑定において算出すべき数値あるいはその評価について若干の混乱も生じている。算出法やその理論的根拠は基本的に集団遺伝学や遺伝統計学の知見に基づくものであるが、刑事・民事事件において個人の権利に関わるという、法医鑑定特有の問題もあるため、若干の修正を要するとされる部分もある。本稿ではまず遺伝統計学の基礎となる、多型を示す座位の評価に関わる基本的事項について述べ、さらにその法医学的展開について言及することとする。なお、本稿で扱う多型は互いに連鎖のない常染色体上の座位のそれに限定し、連鎖の問題や、性染色体およびミトコンドリア DNA については割愛する。

法医学領域における DNA 型検査は 1985 年の Jeffreys et al.<sup>4)</sup> による DNA フィンガープリント法にその端緒を求めることができる。その後多型性に富むミニサテライトが繁用されていたが、次第に扱いやすく微量あるいは変性・断片化した DNA であっても増幅・判定可能な STRP (short tandem repeat polymorphism: マイクロサテライト) による検査が主流となった。法医学で採用される STRP は 4 塩基反復のものが多く、多型性はミニサテライトに劣るが、STRP10 座位以上を組合わせて、増幅・泳動を行う簡便なマルチプレックスキットが市販されており、国際的にも広く利用されている。なお、わが国の警察鑑識活動においては、科学警察研究所が独自に定める指針にしたがい統一的な基準で鑑定がなされているが、やはり市販キットを使用している<sup>\*1</sup>。

\*1 2004 年に指針が変更になり STRP による検査が採用された。

## II. ハーディ・ワインバーグ平衡および遺伝子頻度

遺伝子型をもとに行う法医学鑑定において、検査を行って同一性や血縁関係を否定できれば、それ以上の評価を行う必要はない。否定できない場合には確率計算が必要になり、その値を判断の目安にすることになる。この場合、検査対象となる座位について集団がハーディ・ワインバーグ平衡 (HWE) にあることが前提となる。HWE は淘汰・移住・突然変異などの要因がなく、任意交配が成立しており、個体数が十分に大きい集団において成立するものであるが、端的にいうと、ある座位の各アリルが互いに独立に分布していることを意味し、これにより各アリルの遺伝子頻度から各遺伝子型の頻度が算出でき、それに基づいた確率的考察が可能となる。逆に、HWE は遺伝マーカーの遺伝子頻度調査データの妥当性、いいかえると (法医学的調査に限らず) 調査を行う際に抽出した標本が母集団を代表しているかどうかを評価するのに有用な指標でもある。集団およびマーカーが上述の条件を満たし、HWE が成立している限り、適切に抽出された標本であれば HWE の状態にあることが期待できるわけである。

HWE の検定法は大別すると適合度検定と exact test があり、それぞれさまざまな方法が提唱されてきている。前者に属するものとしては Pearson の  $\chi^2$  検定、尤度比検定、homozygosity test 等がある。Pearson の  $\chi^2$  検定はこの場合、大きな集団での各遺伝子型の観察値 ( $O$ ) と期待値 ( $E$ ) の差の 2 乗を期待値で除したものの総和が、自由度を遺伝子型数 - アリル数とする  $\chi^2$  分布に近似できることから、

$$X^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (\text{ただし } n \text{ は遺伝子型数, } O_i, E_i \text{ は } i \text{ 番目の遺伝子型の 観察値および期待値})$$

により求められた  $X^2$  を  $\chi^2$  値として扱い、その  $\chi^2$  値により、HWE にあるという帰無仮説を検定する。このことは  $\chi^2$  値の定義に照らして正当といえるが、経験的には全体の 8 割の遺伝子型の期待頻度が 5 以上であることなどが必要であり<sup>5)</sup>、これを満たしていない場合には隣接するアリルをまとめてグループ化しなければならない。したがって標本数が少ないと後述する識別力等の低下を招くことになるが、多型性の高い座位においてはかなりのサンプルサイズをとってもまれなアリルを含む遺伝子型の度数が 5 に満たないという事態がしばしば生ずる。このため本法は多型性の高い座位の検定法としては必ずしも適当ではないと考えられている。

Pearson の  $\chi^2$  検定は頻度の適合性検定として従来広く利用されてきたが、理論的には尤度比検定の方がすぐれており、統計学上標準的な検定法であるとされている。尤度比とは互いに排反な 2 つの仮説にもとづいてある事象が起こる確率 (尤度) の比であり、一方の仮説の他方に対する優越性を示す指標となるものである。尤度比法における帰無仮説も「集団が HWE にある」であるが、より具体的には、

$H_0$ : 得られた遺伝子型の頻度分布は HWE にある母集団から抽出したものである。

$H_1$ : 得られた遺伝子型の頻度分布は (HWE にない) 母集団の遺伝子型の頻度分布をそのまま反映しているとしている\*2。

それぞれの尤度を  $L_0, L_1$  \*3 とすると、その尤度の比の 2 乗の自然対数をとった、

$$G = 2 \ln \frac{L_1}{L_0}$$

が、大きい標本においては遺伝子型数 - アリル数を自由度とする  $\chi^2$  分布に近似できる。したがってこの検定法においても各遺伝子型の期待頻度が少ない場合 (一般にはもっともまれな遺伝子型の期待頻度が 5 以下の場

\*2 この対立仮説 ( $H_1$ ) は完全なものとはいえず、この他にももしそれらに対して検定を行ったならば棄却できないであろう仮説が存在しうる。

\*3 サンプル数を  $n$ , 各遺伝子型の観察度を  $f_{ij}$ , 各アリルの観察度を  $f_i$  とすると、いずれも多項分布に従うので、

$$L_0 = k \prod_i \prod_{j>i} \left( \frac{f_i}{2n} \right)^{2f_{ii}} \left( \frac{2f_i f_j}{(2n)^2} \right)^{f_{ij}} = k \cdot 2^{\sum f_{ij}} \prod_i \prod_{j>i} \frac{f_i^{2f_{ii}} (f_i f_j)^{f_{ij}}}{(2n)^{2(f_{ii}+f_{ij})}} = k \cdot 2^{\sum f_{ij}} \prod_i \left( \frac{f_i}{2n} \right)^{f_i}$$

$$L_1 = k \prod_{i,j} \left( \frac{f_{ij}}{n} \right)^{f_{ij}}$$

合)には隣接する型をプールして検定を行うか、後述の exact test を採用するべきであるとされる。ただし、近年では少数標本であっても、各アレルの観察頻度を用いてモンテカルロ法などを用いたコンピュータ・シミュレーションにより集団を数千～数万組発生させ、各集団の G 値を求め、実際に観察された集団の G 値がどのあたりに位置するかを直接求めるといった方法もとられている<sup>6)</sup>。

ところで集団内にいくつかの subgroup が存在し、互いの交流が少ない場合は全体として任意交配が成立せず、結果としてホモ接合頻度は上昇する。これを Wahlund principle という。この点に着目した検定法が homozygosity test であり、すべてのホモ接合体の観察頻度と期待頻度とを用いて自由度 1 の  $\chi^2$  分布に近似させ適合度試験を行う。サンプル数を  $n$ 、ホモ接合体の観察頻度を  $H$ 、期待頻度を  $h$ 、各アレルの頻度を  $p_i$  とすると、

$$X^2 = \frac{n(H-h)^2}{\sum_i p_i^2 - 2\sum_i p_i^3 + (\sum_i p_i^2)^2}$$

として計算される<sup>7)</sup>\*4 有名な Castro's case で法廷での議論の対象ともなるなど<sup>8)</sup>、欧米諸国では subgroup の問題は重要視されており、この検定法がよく用いられているが、この方法単独で集団が HWE にあるか否かを検定することは適切とはいえない。

適合度検定が HWE における遺伝子型の期待頻度と観察頻度を比較する検定法であるのに対し、exact test は観察された遺伝子頻度のもとで任意交配が起こった場合(すなわち HWE が成立する場合)に、観察された遺伝子型頻度の分布がどの程度の確率で起こり、その確率値はどの程度高いのかを評価する検定法であり、permutation (順列) test などとも呼ばれる。この方法は膨大な計算が必要なため、従来はアレル数、標本数ともに少ないデータに対して採用されてきた。最近では尤度比検定の項で述べたのと同様に、多数のシミュレーション集団を発生させて各集団の出現確率を求め観察された集団の値と比較する方法が提唱されている<sup>9)</sup>。

標本数を  $n$ 、各アレルの観察度数を  $f_i$ 、遺伝子型の観察度数を  $f_{ij}$ 、ヘテロ接合体の観察度数を  $h$  とすると、観察された遺伝子型分布データを得られる確率は、

$$P = \frac{2^h n! \prod_{i=1} f_i!}{(2n)! \prod_{i < j} f_{ij}!}$$

となり<sup>10)</sup>\*5、この値が全部の組合わせの確率のうち、どの位置にあるかで評価する。シミュレーションの場

\*4  $X^2$  を型通り計算すると

$$X^2 = \frac{n^2(H-h)^2}{nh} + \frac{n^2(H-h)^2}{n(1-h)} = \frac{n(H-h)^2}{h(1-h)}$$

となるが、この右辺の分子と分母の HWE 下での期待値を求めると、各アレルの頻度を  $p_i$  として、

$$E(n(H-h)^2) = \sum_i p_i^2 - 2 \sum_i p_i^3 + (\sum_i p_i^2)^2$$

$$E(h(1-h)) = \sum_i p_i^2 (1 - \sum_i p_i^2)$$

となり、分子は分母に等しいか小さくなるため、このままでは  $\chi^2$  分布に乗らない。そこで、分母、分子をそれぞれ期待値で割って(分母は 1 になる)、 $X^2$  値を補正している。

\*5 アレル数を  $m$ 、各アレル頻度を  $q_i$  とすると、多項定理より、

$$P = \frac{n!}{\prod_{i < j} f_{ij}!} \prod_{i=1}^m q_i^{f_{ii}} \prod_{i < j} (2q_i q_j)^{f_{ij}} = \frac{n! 2^h}{\prod_{i < j} f_{ij}!} \prod_{i=1}^m q_i^{f_i}$$

となる。ここで、 $q_i$  は未知なので、観察度数  $f_i$  を一定として確率を計算すると、求める確率  $P$  は観察された  $f_i$  により生じうる全ての  $f_{ij}$  の組合わせのうち、観察された  $f_{ij}$  が出現する確率であるので、

$$P = \frac{\frac{n! 2^h}{\prod_{i < j} f_{ij}!}}{\sum' \frac{n! 2^h}{\prod_{i < j} f_{ij}!}}$$

合、観察された集団の  $P$  値を各シミュレーション集団のそれと比較するが、近年パーソナル・コンピュータ上でも実施可能な方法となった。

以上に挙げた検定法の取捨選択につき勝又ら<sup>11)</sup>は、日本人集団における頻度調査および検定を行った実証的研究において、少なくとも少数標本例では exact test をベースにするとしても尤度比検定も併用することを推奨し、両者をシミュレーションを用いて行っている。一方、Guo and Thompson<sup>9)</sup>は自らが提唱したシミュレーションによる exact test は基本的には標本数の多い例に対する適合度検定に置き代わるものではないとしながら、座位や標本の性質が若干でも適合度検定になじまないと考えられる場合などには exact test を採用することを奨めている。ただし一般的な  $\chi^2$  分布近似を用いないという意味では、勝又らが示した尤度比検定は一種の "exact test" であると考えてもよい。理論的には、期待値を用いないという点で permutation test の方がより直接的な検定と考えられるが、permutation test といっても、シミュレーション法であればそれ自体が近似であるということも考慮されねばなるまい。また乱数を用いたシミュレーションで集団を発生させた場合、複数の計算法を採用することには、手数を増やすことなくより確実な結論がえられるという現実的な利点がある。

### III. 多型の指標

検査する座位の適切な選択は効率的な個人識別を行うために不可欠である。一般的に多型に富み、遺伝子頻度のばらつきがよい座位が望ましいが、あまりに高多型であると、検査法の複雑化や判定の困難さを招くことがあり、またデータベースの信頼性についても問題が生ずるので、実際には 8~10 前後のアリルを有する STRP が繁用されるのは前述の通りである。多型性の指標としては異型接合度 (heterozygosity: HZ), 多型情報含有値 (polymorphic information contents: PIC) が一般に知られているが、この他法医学分野でよく採用されるものに識別能 (power of discrimination: PD), 親子鑑定における平均排除率 (mean exclusion chance: MEC) などがある。

異型接合度は元来集団の多様性を示す尺度と考えられているが、当然座位の多型性の尺度ともなり、以下の式で定義される。

$$HZ = 1 - \sum_{i=1}^n p_i^2 \quad (\text{ただし } p_i \text{ は } i \text{ 番目のアリル頻度, } n \text{ はアリル数。以下同じ。})$$

これは「集団においてヘテロ接合体を有する者の割合」であり、「集団から任意の 2 つのアリルを取りだした場合、その 2 つが異なる確率」である。疾患関連遺伝子などの連鎖解析では、各遺伝子型がヘテロ接合である場合に有用な情報が得られるので、ヘテロ接合度が高いことが望ましいことはいうまでもない。

多型情報含有値は、ある座位において子の 2 つのアリルがそれぞれどちらの親に由来するのかを結論できる確率であり、

$$PIC = 1 - \sum_{i=1}^n p_i^2 - \sum_{j>i}^n 2(p_i p_j)^2$$

---

と表わすことができる。ところで、この分母は  $\left(\sum_{i=1}^m t_i\right)^{2n}$  を展開することにより得られ、

$$\left(\sum_{i=1}^m t_i\right)^{2n} = \left(\sum_{i=1}^m t_i^2 + 2 \sum_{i<j} t_i t_j\right)^n = \sum' \frac{n! 2^h}{\prod_{i \leq j} f_{ij}!} \prod_{i=1}^m t_i^{f_{ii} + \sum_{i \leq j} f_{ij}}$$

となる。そこで、 $f_{ii} + \sum_{i \leq j} f_{ij} = f_i$  より、

$$\sum' \frac{n! 2^h}{\prod_{i \leq j} f_{ij}!} = \frac{\prod f_i!}{(2n)!} \quad P = \frac{\prod f_i!}{(2n)!} \cdot \frac{n! 2^h}{\prod_{i \leq j} f_{ij}!}$$

が導出できる。

となる\*6。PICが高いことが家系調査による疾患関連遺伝子の解析においては有利となる。また法医学領域においてPICは、特に当該座位の血縁鑑定に対する有用性の指標と理解されている。

識別能は任意の2人が異なる遺伝子型を有する確率であり、

$$PD = 1 - \sum_{i=1}^m P_i^2 \quad (\text{ただし } P_i \text{ は } i \text{ 番目の遺伝子型頻度, } m \text{ は遺伝子型数})$$

により算出される。アリルを用いて表現すると

$$PD = 1 - \sum_{i=1}^n p_i^4 - \sum_{j>i}^n 4(p_i p_j)^2$$

となる。この値は当該座位の特定個人の識別に対する有用性を示す指標であり、また

$$1 - \prod_{i=1}^n (1 - PD_i)$$

により、 $n$ 個の座位を用いた検査システム全体の評価が可能である。

平均排除率はある座位を用いた定型的な親子鑑定、すなわち母子と男(擬父)のトリオ間での鑑定において、母子の型の組み合わせから父権を否定できる男の、一般集団における頻度の平均値をいう。これは

$$MEC = \sum_{i=1}^n p_i(1-p_i)^2(1-p_i+p_i^2) + \sum_{i>j} p_i p_j (p_i+p_j)(1-p_i-p_j)^2$$

により算出される\*7。この値も

$$1 - \prod_{i=1}^n (1 - MEC_i)$$

により検査システム全体の評価に用いられる。一例として現在われわれがDNA多型のみで血縁鑑定を行う場合に検査対象とする座位の各数値を表1に示す。

なお「排除率」という語は次項に述べるようにそれぞれの事例における否定確率(probability of exclusion)という意味にも用いられている。

#### IV. 肯定・否定の確率

検査を行って同一性や血縁関係が否定できない場合に算出される数値は大別して、1)他人であれば否定される、あるいは他人であるのに偶然に否定されない可能性を示す数値と、2)本人(当該血縁者)であることがどの程度確からしいかを示す数値とがある。前者には排除率(または偶然の一致率)が用いられ、後者は尤度を用いた計算がなされる。

##### 1. 排除率

他人であれば否定される可能性を示す値が排除率(Probability of exclusion: PE)であり、 $1-PE$ により他人であるのに否定されない、すなわち個人識別であれば、他人であるのに型が偶然一致する確率が算出できる。

$PE = 1 - (\text{試料の型の遺伝子型頻度})$  であるので、連鎖のない複数の座位の検査結果から総合排除率(APE)は

$$APE = 1 - \prod_{k=1}^n P_k \quad (\text{ただし } P_k \text{ は試料の } k \text{ 番目の座位の遺伝子型の頻度, } n \text{ は検査した座位数})$$

\*6 右辺の第2項は任意の者(子)がホモ接合体である確率、第3項は任意の2人(父母)が同型のヘテロ接合体で、かつ子がヘテロ接合体である確率である。これらの場合、子のアリルの由来を決定することができない。

\*7 右辺の第1項は、父親から*i*番目のアリル( $a_i$ )を受け取る母子の各組み合わせの出現頻度  $p_i(1-p_i+p_i^2)$  に  $a_i$  をもたない男の出現頻度  $(1-p_i)^2$  を乗じたものの総和、第2項は母子が同型のヘテロ接合体( $a_i a_j$ )である確率  $p_i p_j (p_i+p_j)$  に  $a_i, a_j$  のいずれももたない男の出現頻度  $(1-p_i-p_j)^2$  を乗じたものの総和である。

表 1. 親子鑑定検査システムにおける各座位の多型指標のデータ (例)

locus	alleles	HZ	PIC	PD	MEC
CSF1PO	9	0.733	0.96	0.889	0.507
TH01	8	0.713	0.662	0.867	0.464
TPOX	9	0.658	0.597	0.822	0.399
vWF	10	0.797	0.766	0.928	0.598
D5S818	10	0.790	0.757	0.922	0.587
D13S317	9	0.810	0.783	0.937	0.622
D7S820	8	0.770	0.735	0.912	0.558
D16S539	7	0.775	0.740	0.915	0.563
D1S80	29	0.886	0.867	0.977	0.770
HLADQA	6	0.740	0.704	0.897	0.522
LDLR	2	0.252	0.220	0.409	0.110
GYPA	2	0.492	0.371	0.621	0.186
HBBG	2	0.435	0.340	0.586	0.170
D7S8	2	0.470	0.360	0.609	0.180
GC	3	0.628	0.557	0.791	0.344
accumulated PD:				$1 - 1.25 \times 10^{-13}$	
accumulated MEC:				0.99993	

CSF1PO ~ D16S539 は STRP, D1S80 はミニサテライト, その他は配列多型。

となる。一方定型的な親子鑑定の際に算出される排除率は、母子の型の組み合わせから決定される父たりえない遺伝子型の頻度の和であり\*8, 各座位の  $1 - PE$  の値の積を 1 から減じたものが総合排除率となる。

## 2. 尤度比

尤度比 (LR) は HWE の項でも述べたように、2 つの排反な仮説のもとである事象が起こる確率の比である。特定個人の識別、たとえば事件現場にあった血痕が被疑者のものであるか否かの鑑定における、互いに排反な仮説は、

$H_0$ : 血痕は被疑者のものである。

$H_1$ : 血痕は被疑者とは関係がない。

であり、検査を行って現場血痕と被疑者の型が一致した場合、それぞれの尤度は

$P(H_0)$ : 血痕が被疑者のものであるので型が一致した確率。

$P(H_1)$ : 血痕が被疑者とは無関係であるので型が一致した確率。

となる。 $P(H_0)$  はいうまでもなく 1 であり、 $P(H_1)$  は偶然一致したということであるので、一般集団における当該遺伝子型の頻度  $P$  に等しい。したがって

$$LR = \frac{P(H_0)}{P(H_1)} = \frac{1}{P}$$

\*8 \*6 に示したように、母子の型の組み合わせによって  $(1 - p_i)^2$  または  $(1 - p_i - p_j)^2$  となる。

であり、互いに連鎖のない  $n$  個の座位の検査結果から得られる総合尤度比 (ALR) は

$$ALR = \frac{1}{\prod_{k=1}^n P_k}$$

となる。 $1 - P$  は排除率であるので、この場合尤度比と排除率の関係は

$$LR = \frac{1}{1 - PE}$$

と表わされる。すなわち、候補者自身の対照試料を用いた個人識別においては、尤度比と排除率とは互いに一方より他方を導出することが可能であって、換言すれば両者のもつ情報量は等しいといえる<sup>\*9</sup>。

一方定型的親子鑑定においてはこの両者は若干異なる意味をもつ値となる。ここでの対立する 2 つの仮説は  
 $H_0$  : 擬父は子の父である。

$H_1$  : 擬父は子とは無関係である。

となる。Essen-Möller<sup>12)</sup> および小松<sup>13)</sup> はこれらの仮説をもとに、後述の父権肯定確率をそれぞれ異なる観点から算出している。

Essen-Möller は、擬父の型が真の父親たりうる者の集団および無関係の者の集団のそれぞれにおいてどの程度の頻度で出現するかを比較した。すなわち  $H_0, H_1$  の尤度をそれぞれ  $X, Y$  とすると、

$X$  : 真の父親たりうるものの集団における擬父の型の出現頻度。

$Y$  : 一般集団における擬父の型の出現頻度。

の両者の比較である<sup>\*10</sup>。

一方小松は問題の子が母と擬父の間に生まれる ( $H_0$ ) 確率と、母と擬父ではない他の誰かとの間に生まれる ( $H_1$ ) 確率を検討するという方法をとった。 $P(H_0), P(H_1)$  をそれぞれ  $p_0, p_1$  とすると、

$p_0$  : 母と擬父から子の型と同型の子が生まれる確率。

$p_1$  : 母と任意の男から子の型と同型の子が生まれる確率。

<sup>\*9</sup> 具体例でいうと、 $LR = 1000$  は  $PE = 0.999$  と同じことを意味することになる。言葉で表現すれば  $LR = 1000$  は「得られた一致は、試料が候補者由来である場合の方が候補者と無関係の者由来の場合よりも 1000 倍の頻度で生ずる」ことを意味し、 $PE = 0.999$  は「無関係の者の型が、その試料の型と一致しない確率は 0.999 である」ことを意味する。

<sup>\*10</sup>  $H_0, H_1$  をそれぞれ、

$H_0$  : 擬父が子の真の父であるため、擬父の型が当該型になった。

$H_1$  : 擬父が子とは無関係であるため、擬父の型が当該型になった。

と読み変える。子と無関係であるということは誰でもいいということであるので、擬父は一般集団の任意の者と同義になり、 $Y$  は、表記の表現になる。

一方  $X$  は、たとえばアリル  $A, B$  の遺伝子頻度がそれぞれ  $a, b$ 、母・子・擬父の遺伝子型がそれぞれ  $AA \cdot AB \cdot BB$  であったとすると、

$$X = \frac{\text{母 } AA \text{ 型, 子 } AB \text{ 型, 父 } BB \text{ 型の組の出現頻度}}{\text{母 } AA \text{ 型, 子 } AB \text{ 型の組の出現頻度}}$$

となる。この式の分子を「父母子結合確率」、分母を「母子結合確率」と呼ぶ。分母 (母子結合確率) は結局「一般集団のなかで、1 組の母子を任意に選んだ場合、母が  $AA$  型かつ子が  $AB$  型である確率」に等しい。母を無作為に選んだ場合  $AA$  型である確率は  $a^2$  である。一方、 $AA$  型の母から  $AB$  型の子が生まれる確率は、母から確率 1 で  $A$  を引き継ぎ、任意の男から  $B$  を引き継ぐので、 $1 \times b = b$  となる。

一方分子は「ある父母子 1 組を無作為に選んだ場合その型の組み合わせが母  $AA$  型、子  $AB$  型、父  $BB$  型である確率」ということになる。これはまず夫婦を 1 組選んで、その夫婦の型が妻  $AA$  型、夫  $BB$  型である確率を求め、それにその夫婦から  $AB$  型の子が生まれる確率を乗ずることにより求められる。 $BB$  型の遺伝子型頻度は  $b^2$ 、妻  $AA$  型、夫  $BB$  型の夫婦から  $AB$  型の子が生まれる確率は 1 である。したがって

$$X = \frac{a^2 \times b^2 \times 1}{a^2 \times b \times 1} = b$$

となる。 $Y = b^2$  であるので、尤度比は

$$LR = \frac{X}{Y} = \frac{b}{b^2} = \frac{1}{b}$$

となる。

ということができる。これらの値から尤度比は

$$LR = \frac{X}{Y} = \frac{p_0}{p_1}$$

により求められる<sup>\*11</sup>。また複数座位を検査した場合の総合尤度比 (ALR) は各座位の尤度比の積  $\prod_{k=1}^n LR_k$  により算出される。実務においては母 - 子, 擬父 - 子間で当該遺伝子が引き継がれる確率などを算出するための論理式を含むプログラムやファイルを用いて尤度比を計算している<sup>14)</sup>。なお, 擬父 - 子間における父権尤度比のことを特に paternity index (PI) という。

### 3. 肯定確率

前項で述べた Essen-Möller および小松の考察は元来, Bayes の事後確率の定理<sup>\*12</sup> を用いた, 父権肯定確率 (Probability of paternity) 算出のためになされたものであった。親子鑑定の場合, 特段の事情がなければ擬父が真の父であるかないかの事前確率はそれぞれ 0.5 として計算するので, Essen-Möller および小松の記号を用いて表現するとそれぞれ

$$W = \frac{X}{X + Y}, \quad \pi = \frac{p_0}{p_0 + p_1}$$

となる。ここで算出される W および  $\pi$  が父権肯定確率であり, 両者は同じ値をとる。尤度比との関係は

$$W = \frac{LR}{1 + LR}$$

となり, 尤度比と肯定確率は互いに変換可能であるが, 尤度比はとかく議論の対象となる事前確率を設定する必要がなく, 遺伝的証拠 (当事者の型と遺伝子頻度) のみから算出され, オッズで示される。そのため, 父親らしさの指標としては尤度比を示すのがより中立的であり, 肯定確率を示す際には, 事前確率を明記すべきであるとされている。また現在では, 定型的親子鑑定においては高い父権肯定確率が得られるので, 事前確率が計算に与える影響が小さくなっており, 事前確率について議論する実際上のメリットはあまりない。このことも肯定確率でなく尤度比を採用する理由となっている<sup>15)</sup>。

ところで一般に親子鑑定においては尤度比ないし父権肯定確率は排除率にまさる, あるいは少なくとも優先される指標と考えられている。これにはいくつかの理由があるが, たとえば母子 2 者のデータのみで算出される値 (排除率) と母子擬父 3 者のデータを用いて算出される値 (尤度比) との間には情報量に明らかな差があるということが挙げられる<sup>16)</sup>。また, 尤度比は「父であるか」「他人であるか」をいわば公平に比較しているのに対し, 排除率は「他人の空似」でない確率の表現であるにすぎず, 一面的な数値であるとも主張される。

### 4. 非定型的血縁鑑定における尤度比

血縁関係の有無をめぐる紛争は, ささまざまな複雑なケース, あるいは関係の遠いケースにおいても生じうる。DNA 多型検出法の導入は当事者死亡例などの鑑定についてもかなり高い確度で結論を下すことを可能にし, 実際そのような鑑定は近年増加している。ここではいくつかの例を挙げるが, あくまで 2 つの仮説のもっともらしさの比較であること, 当事者の型のデータが得られない時は一般集団のデータを用いるか, 血縁者のデータから確率的に推定することが基本となる。これらの非定型的血縁鑑定における確率計算についても, マクロやスプレッドシートなどが考案されている (図 1)<sup>14)</sup>。

<sup>\*11</sup> \*9 の例では, 母と擬父から AB 型の子が生まれる確率は 1, 母と任意の男との間に AB 型の子が生まれる確率は b であるので,

$$LR = \frac{p_0}{p_1} = \frac{1}{b}$$

となり,  $\frac{X}{Y} = \frac{p_0}{p_1}$  が成立する。

<sup>\*12</sup> ここでいう Bayes の定理とは, 「互いに排反である原因 A, B があって, その各々が生ずる確率をそれぞれ a, b とする。一方, ある事象 C が, 原因 A, B により生ずる確率をそれぞれ p, q とする。この時, 事象 C が A, B のいずれか一方の原因で起こったとすると, A が原因で C が生じた確率 P は  $\frac{ap}{ap + bq}$  である。」というものである。原因 A, B がそれぞれの仮説に相当する。また a, b がいわゆる事前確率であり, それぞれ 0.5 とすると, 上式の a, b は相殺され  $P = \frac{p}{p + q}$  となる。



多型名	No.	gene	freq.	No. of input
1	1	a	0.19	3
2	2	b	0.22	3
3	3	c	0.08	3
4	4	d	0.15	3
5	5	e	0.19	3
6	6	f	0.18	3
7	7	g	0.01	2
8	8	h	0.08	2

Fx	0.25
Fy	0.04
PP	0.882084

図1 擬父が死亡している場合の父権肯定確率計算用のスプレッドシート (Microsoft Excel<sup>®</sup>)。各人の遺伝子型を F5:G22 に入力すると, J7 に父権肯定確率が示される。

母の試料が得られない状態で擬父 - 子間の父子鑑定をする場合には, 小松の尤度を応用し,

$p'_0$ : 任意の女と擬父から子の型と同型の子が生まれる確率。

$p'_1$ : 任意の女と任意の男から子の型と同型の子が生まれる確率。

と考える<sup>\*13</sup>。また両親 - 子鑑定, たとえば赤ちゃん取り違えが疑われる子や長期間行方不明の子と, 両親との間の血縁鑑定においては,

$p''_0$ : 擬母と擬父から子の型と同型の子が生まれる確率。

$p''_1$ : 任意の女と任意の男から子の型と同型の子が生まれる確率。

となる<sup>\*14</sup>。

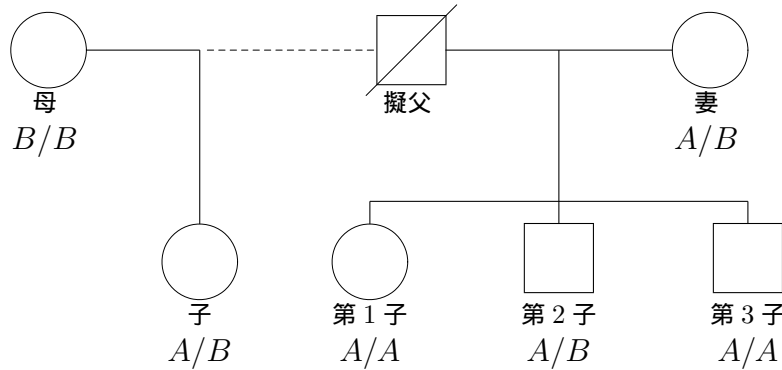


図2 擬父が死亡している親子鑑定の一例。擬父の妻子の型から擬父の型を確率的に推定した上で, 子との間で父権尤度比 (肯定確率) を算出する (表2 参照)。

一方, 図2のように擬父が死亡していて, 擬父の血縁者や配偶者の型のデータが得られる場合にはそれらのデータから擬父の遺伝子型を確率的に推定する。一般的には擬父の型を親・同胞 (兄弟) のそれから推定する場合, 妻および嫡出子から推定する場合, その両者から推定する場合とに大別される<sup>14)</sup>。擬父の親・同胞が

\*13 \*9 の例で母親のデータが得られない, すなわち擬父 BB, 子 AB の場合,  $p'_0$  は, 擬父から確率 1 で B が伝わり任意の女から確率 a で A が伝わるので  $1 \times a$ ,  $p'_1$  は AB の遺伝子型頻度に等しい。よって,  $LR = \frac{p'_0}{p'_1} = \frac{1}{2b}$ 。

\*14 \*9 の例を擬母 AA, 擬父 BB, 子 AB の場合と読み変えると,  $p''_0$  は定型的親子鑑定の際の  $p_0$ ,  $p''_1$  は注 12 の父子鑑定の際の  $p'_1$  と等しいので,  $LR = \frac{1}{2ab}$  となる。

表 2. 図 2 において  $A, B$  の遺伝子頻度をそれぞれ  $p_a, p_b$  として, 擬父の型を確率的に推定する方法

擬父	事前確率	妻 $AB$	生まれる確率			積	× 事前確率	事後確率
			子 1 $AA$	子 2 $AB$	子 3 $AA$			
$AA$	$p_a^2$		1/2	1/2	1/2	1/8	$p_a^2/8$	$p_a^2/8P$
$AB$	$2p_ap_b$		1/4	1/2	1/4	1/32	$p_ap_b/16$	$p_ap_b/16P$
$AC$	$2p_ap_c$		1/4	1/4	1/4	1/64	$p_ap_c/32$	$p_ap_c/32P$
計	1						$P$	1

ら推定する場合は, まず擬父の両親の型の組み合わせを確率的に推定することになる。表 2 には擬父の妻子から推定する方法の 1 例を示す。このような鑑定には多型性の高さが特に有効で, 擬父の型が一義的に決定されるチャンスが増大することになる。

同胞 (兄弟) 鑑定は, いわゆる中国残留孤児に関する血液鑑定などでよく知られている。常染色体の座位のみの検査では通常血縁関係を否定できない (排除率 = 0) が, 10 座位前後の STRP を検査すれば, 多くの場合全同胞か無血縁者かは比較的容易に推定できる<sup>17)</sup>。また, 鑑定内容が, 「全同胞か無血縁か」「全同胞か半同胞か」「半同胞か無血縁か」の 3 種にわたることが考えられるが, この場合もそれぞれの仮説の尤度を比較することになる<sup>\*15</sup>。なお, 同胞関係の有無の調査は遺伝学の分野では, 罹患同胞対解析 (affected sib pair test) や, それらに伴う家系矛盾検出などのためになされているが, 一般的には共有対立遺伝子数 (確率) に着目した解析方法がとられている。

#### V. 血縁鑑定による個人識別

DNA 鑑定の導入以来, 身元不明死体の個人識別の際に死体および候補者の親族の遺伝子型等によって血縁関係の鑑定を行い, その結果をもとに身元を特定するという方法がしばしばとられるようになった。たとえば身元不明男性の型と, 候補者の妻子の型の 3 者により, 身元不明男性が子の父として矛盾するか否かを検査し, その結果父子関係が否定されなければ父権尤度比を算出する。この父権尤度比がそのまま身元の同一性に関する尤度比となる<sup>2)</sup>。すなわち身元不明者と候補者の同一性の検討における 2 つの排反な仮説は,

$H_0$ : 身元不明者はその候補者自身である。

$H_1$ : 身元不明者はその候補者とは無関係である。

であるが,  $P(H_1)$  は一般集団の中の任意のヒトの型が身元不明者の型と一致する確率なので, 一般集団における身元不明者の型の出現頻度に等しい。したがって身元不明者を擬父とした際の Essen-Möller の式の  $Y$  に

\*15 たとえば問題の 2 人の子がともに  $AA$  型である場合の尤度について考える。全同胞の場合, 片方の子が  $AA$  (遺伝子頻度:  $aa$ ) であることから, その両親はともに  $A$  アリルを 1 個以上持つことになる。この時各親が  $AA$  である確率は  $a$ , ヘテロ接合体である確率は  $1 - a$  であり, 親が  $AA$  であれば子に  $A$  が引き継がれる確率は 1, ヘテロ接合体であれば 1/2 である。そこで, この両親から  $AA$  型の子が生まれる確率は

$$a^2 \times 1 + \frac{(1-a)^2}{2^2} + \frac{2 \times a(1-a)}{2} = \frac{(a+1)^2}{4}$$

となる。

半同胞においては, 片親 (すなわち共有する親) が  $A$  を 1 個以上有し,  $AA$  型である確率は  $a$ , ヘテロ接合体である確率は  $1 - a$  である。半同胞はもう一方の  $A$  を一般集団から確率  $a$  で受けとるのであるから,  $AA$  型の子に  $AA$  型の半同胞が生まれる確率は,

$$a^2 + \frac{(1-a)a}{2} = \frac{a(a+1)}{2}$$

となる。また (片方の子の) 無血縁者が  $AA$  である確率は  $a^2$  である。この 3 つの値の比が, 全同胞・半同胞・無血縁者間の尤度比となる。

等しくなる。一方  $P(H_0)$  は身元不明者の型が候補者の型と一致する確率であるが、その候補者の型は明らかでないので、妻子の型から確率的に推定することになる。そうすると、

$P(H_0)$ : 妻子の型から推定される候補者の型と身元不明者の型とが一致する確率。

となり、結局

$P(H_0)$ : 妻子の型から推定される、その子の父として矛盾しない型をもつ男の集団の中で、身元不明者の型が出現する確率。

であるので、身元不明者を擬父とした際の Essen-Möller の式の  $X$  に等しくなる。

## VI. 遺伝子頻度の補正

特に刑事事件では被告人（被疑者）の遺伝子型の頻度を被疑者が属する集団における真の値よりも低く算出すると、被告人に著しい不利が生ずることになり、裁判の原則にも抵触する可能性がある。これを避けるために遺伝子頻度の観察値に補正を加えることがある。このような問題が生ずるのは主として被告人の型がホモ接合体である場合と、まれなアリルを含む場合である。

ある種の VNTR のようなヘテロ接合体（double band pattern）がホモ接合体（single band pattern）に誤判されるおそれのあるシステムでは、遺伝子型  $aa$  の頻度を十分控えめ（高め）に見積もって  $2p_a$ （ただし  $p_a$  は  $a$  の遺伝子頻度）とすることがアメリカ合州国 National research council (NRC) により提唱されていた<sup>15)</sup>、<sup>\*16)</sup>。また HWE はあくまで理想状態であり、多くの集団では通常ホモ接合体の観察値が期待値を上回る傾向にある (Wahlund principle)。このような場合には近交係数に相当する値を用い

$$P_{ii} = p_i^2 + p_i(1 - p_i)\bar{\theta}$$

によりホモ接合体頻度を補正する。 $\bar{\theta}$  はデータからも算出されるが、経験的にヒトの場合最も高い集団で 0.05、アメリカ合州国ではデータベースがしっかりしていれば控えめな値として 0.01 を採用してよいとしている<sup>15)</sup>。わが国においては具体的な数値を上げた報告はないが、集団の均一性の観点からみて、合州国よりも低い値であると考えられ、この補正のもつ影響はさらに小さいと推測される。そもそも近交係数（あるいはそれと等価な値）を用いて補正するということは、対象集団において HWE を想定せず、むしろ HWE からのずれを考慮するということであるが<sup>15)</sup>、日本人集団において實際上 HWE からのずれを補正する必要があるとは考えられていない。

一方まれなアリルの存在は DNA 鑑定において強力な証拠となりうるが、限られた標本での調査ではまれなアリルの正確な頻度を推定することは困難である。不当に低い頻度の採用を防ぐ方法として、ある値以下の頻度のアリルはその値を遺伝子頻度として用いる、というものがある。NRC もかつて、subgroup の問題に関連してアリル頻度の下限を 0.05 とする ceiling principle を推奨した。しかしこれには批判も多く、1996 年の改訂ではデータベースの蓄積が既になされたとして ceiling principle を採用せず、この場合にも近交係数を用いてホモ接合体の頻度を補正することを提唱している<sup>15)</sup>。また、この両者のより高い方の数値を用いるというような手段も採用されている<sup>18)</sup>。ただし、このような補正は被告人の利益を重視する刑事事件においては意味があるが、互いの利益が交錯する民事事件に適用するのは公平・中立性という点から必ずしも推奨されない<sup>11,15)</sup>。

## VII. 突然変異の扱い

\*16) ホモ接合体と判定されたものも実はヘテロ接合体である可能性があるとする、試料の型は  $aX$  (ただし  $X$  は任意のアリル) となる。これらの型の遺伝子型頻度の和は  $p_a^2 + 2p_a(1 - p_a) = 2p_a - p_a^2$  となり、 $2p_a$  よりも小さくなる。なお、ヘテロ接合体の場合は元来観察値よりも期待値が高いので、あえて補正する必要はないとされている。

従来より親子鑑定では1つの遺伝型質(座位)でのみ血縁関係に矛盾がある結果がでて、否定という結論は下さないとされてきた。これはサイレント・アリルや突然変異の可能性を考慮してのことである。ところが一般に多型性の高さは突然変異率の高さの反映であると考えられており、その意味で多型性の高い座位を鑑定に用いれば、突然変異の影響を受けることがある程度避けられなくなる。STRPについては平均すると0.2%、すなわちのべ250座位に1アリルの割合で突然変異が起こるとの報告があるが<sup>19)</sup>、Brinkmann et al.<sup>20)</sup>のデータをもとに突然変異率を指数近似して行ったわれわれのシミュレーションにおいても、STRP8座位の検査を行ったところ、真の父子10,000組中248組において1座位で矛盾が見られ、3組では2座位で矛盾が見られた(変異率0.32%)<sup>21)</sup>。一方偽の父子でも2座位矛盾が779組、1座位矛盾が176組あり、26組では矛盾が見られなかった。実際にはこのような場合、検査座位を追加してさらに検討を行うことになる(実際の親子鑑定では15座位前後の検査を行っている)が、いずれにしても2座位以内において一見矛盾するデータが得られた場合、これを無視するよりも突然変異率を組み込んだ確率計算を行うべきであると考えられる。われわれは、実際報告されたデータからの近似により one step mutation (反復配列数が1つ増減する変異)が起こる確率 $\mu$ をその座位の平均反復配列数 $n$ の関数とし、

$$\mu = 4.3 \times 1.4^n \times 10^{-5}$$

により求め、

$$LR = \frac{\mu}{4p_m}$$

(ただし $p_m$ は変異によって生じたと考えられたアリルの遺伝子頻度)<sup>\*17</sup>

として計算している<sup>20)</sup>。Brenner<sup>22)</sup>は突然変異率を一定( $\bar{\mu}$ )にした上で、反復配列の増減数の関数とし

$$LR = \frac{\bar{\mu}}{4p_m \cdot 10^{s-1}}$$

(ただし $s$ は反復配列の増減数)

という計算法を提唱している。これは、反復配列の増減数が1増えるごとに、それが起こる確率が1/10になるという仮説に基づいており、 $s=1$ の時にはわれわれの用いている式と等しくなる。一方Gjerston<sup>23)</sup>は突然変異はランダムに起こる、あるいは少なくとも個々の突然変異の起こりやすさは不明との立場をとっており、

$$LR = \frac{\bar{\mu}}{APE}$$

として確率計算に加えるべきとしている。突然変異の起こりやすさに差があり、一定の法則があるだろうことは推測されているが、その確率を正確に求めることは少なくとも現状では困難であるので、一律に平均値を用いるというのも一つの選択であると考えられる。

## VIII. 尤度比の評価

これらの検査および計算によって得られた尤度比の評価、すなわちどの程度高い値が得られれば積極的な結論を下せるかということに対しては明確な基準はない。親子鑑定においては尤度比や父権肯定確率のHummelの評価<sup>24)</sup>が有名であり、事前確率を0.5としたときの父権肯定確率0.998、すなわち尤度比499をもって「父と判定してよい(父権は事実上証明された)」としている。この値は要するに「得られた検査結果は、真の父子においては無血縁者間においてより499倍の頻度で発現する」あるいは「この検査結果を有する1000組を集めれば、998組は父子で2組は無血縁者である」ということを意味していて、感覚的には受け入れやすい値ではあるが、それ以上の根拠があるものではない。またこの評価はDNA鑑定導入以前に提唱され

<sup>\*17</sup> 4で除しているのは、父から子に片方のアリルが伝わる確率が1/2、それが変異した場合、繰り返し数が少ない方に変異するか多い方に変異するかの確率がそれぞれ1/2であるからである。

たものであり、現在の技術水準からいえば少なくとも定型的親子鑑定では甘い数値である。わが国の現在の検査・鑑定における目標値としては尤度比 10,000～100,000 程度が実際的といえよう。一方刑事鑑定における特定個人の識別ではもっと高い値を要求される。また同じ鑑定内容であっても、一般に民事裁判における事実認定は刑事裁判における「合理的疑いをいれない確信」より低い程度の心証で足りるとされているようなので、両者間で尤度比の評価が異なるということはあるだろう。元来 DNA 型検査は実験室における一つの課題ないし方法であって、事実を明らかにするための検査の一部にすぎず、事実認定は他のデータとの対比、またそれぞれのデータをもたらした方法の能力および限界についての理解に基づかなければならない。DNA 鑑定についても技術的な限界とともに遺伝子頻度として表わされた値を計算に利用することに内包されている限界と、確率計算によって得られた値のもつ意味に関する正確な理解が要求されていると言えよう。

#### 文 献

- 1) 中村茂基, 永井智紀, 松井秀和, 他: 身元確認を目的とした親子鑑定例. DNA 多型 7, 39-43, 1999.
- 2) 青木康博, 三枝 聖: 身元確認を目的とする血縁鑑定における尤度比および肯定確率が有する個人識別の指標としての意味. 法医学の実際と研究 43, 39-43, 2000.
- 3) 那谷雅之, 青木康博, 橋谷田真樹, 他. 擬母死亡例の母子鑑定についての推計学的考察. 日法医誌 51, 6-10, 1997.
- 4) Jeffreys AJ, Wilson V and Thein SL: Hypervariable 'minisatellite' region in human DNA. Nature 314, 67-73, 1985.
- 5) Cochran WG: Some methods for strengthening the common  $\chi^2$  test. Biometrics 110, 417-451, 1954.
- 6) Chakraborty R, Pornage M, Guegue R, et al.: Population genetics of hypervariable loci: Analysis of PCR based VNTR polymorphisms within population. In "DNA fingerprinting: Approaches and applications" eds by Burk T et al, pp. 127-43, Birkhauser, Berlin, 1991.
- 7) Barker JSF, East PD and Weir BS: Temporal and microgeographic variation in allozyme frequencies in a natural population of *Drosophila buzzatii*. Genetics 577-611, 1986.
- 8) Lander ES: DNA fingerprinting on trial. Nature 339, 501-505, 1989.
- 9) Guo SW and Thompson EA: Performing the exact test of Hardy-Weinberg Proportion for multiple alleles. Biometrics 48, 361-372, 1996.
- 10) Levene H: On a matching problem arising in genetics. Ann Mathemat Stat 20, 89-94, 1947.
- 11) 勝又義直, 水谷正樹, 野沢秀樹, 他: 日本人集団におけるハーディ・ワインベルグ平衡の検定法について. 日法医誌 53, 218-26, 1999.
- 12) Essen-Möller E: Die Beweiskraft der Ähnlichkeit im Vaterschaftsnachweises. Theoretische Grundlagen. Mitt Anth Ges Wien 68, 9-53, 1938.
- 13) 小松勇作. 血液型による父権の判定について. 犯罪学雑誌 13, 485-494, 1939.
- 14) 青木康博, 橋谷田真樹, 森岡あずさ, 他: パーソナル・コンピュータ用市販アプリケーションソフトウェアを用いた父権肯定確率計算用スプレッドシート作成の試み - 当事者死亡例および highly polymorphic marker への対応 -. 日法医誌 51, 196-204, 1997.
- 15) Committee on DNA Forensic Science: An Update, Commission on DNA Forensic Science: An Update, National Research Council. The Evaluation of Forensic DNA Evidence. pp. 89-165, National Academy Press, Washington DC, 1996.
- 16) Brenner CH: Calculation of paternity index. In "Inclusion Probabilities in Paternity Testing", ed by Walker R, pp. 632-638, American Association of Blood Banks, Arlington, 1983.
- 17) Aoki Y, Nakayama Y, Saigusa K, et al.: Comparison of the likelihood ratio and identity-by-state scoring methods for analyzing forensic sib-pair test cases: A study using computer simulation. Tohoku J Exp Med 194, 241-250, 2001.
- 18) Evett IW, Gill PD, Scrantage JK, et al.: Establishing the robustness of short-tandem-repeat statistics for forensic applications. Am J Hum Genet 58, 398-407, 1996.
- 19) Weber JL and Wong C. Mutation of human short tandem repeats. Hum Mol Genet 2, 1123-1128, 1993.
- 20) Brinkmann B, Klitschar M, Neuhuber F, et al.: Mutation rate in human microsatellites: influence of the structure and length of the tandem repeat. Am J Human Genet 62, 1408-1415, 1998.
- 21) 青木康博, 三枝 聖, 金武 潤, 他: 身元確認を目的とした血縁鑑定における肯定確率(尤度比)が有する個人識別の指標としての意味: シミュレーションによる検討. DNA 多型 9, 321-325, 2001.
- 22) <http://dna-view.com/mudisc.htm>

- 23) Gjerston DW: The effect of an isolated single-locus inconsistency in the statistical evaluation of paternity. In "Parentage testing. Accreditation requirements manual, 3rd ed", eds by Walker RH et al., pp. 98-99, American Association of Blood Banks, Bethesda, 1999.
- 24) Hummel K: Beweis der Vaterschaft. Springer, Berlin, 1981.