

Kaksos- ja perhetutkimukset geneettisten ja ympäristötekijöiden vaikutuksen arvioimisessa

Kaksostutkimuksen avulla voidaan selvittää, kuinka yksilöiden väliset erot geneettisissä ja ympäristötekijöissä selittävät väestöllistä vaihtelua tutkittavassa ilmiössä. Yksilöiden välisten geneettisten erojen selittämää osuutta kokonaisvaihtelusta kutsutaan periytyvyysasteeksi. Periytyvyysasteen käsitettä ei voikaan soveltaa yksilöön, eikä siitä voi vetää suoraan johtopäätöksiä tekijöistä, jotka selittävät väestöjen välisiä eroja. Varhaiset kaksostutkimuksen menetelmät perustuivat pelkästään perimältään identtisten ja epäidenttisten kaksosten välisten korrelaatioiden vertailuun, mutta lineaariseen rakenneyhtälömallinnukseen perustuvat menetelmät syrjäyttivät nämä jo 1980-luvulla. Nykyään keskeisiä tutkimusongelmia kaksostutkimuksessa ovat esimerkiksi keskenään korreloivien muuttujien taustalla vaikuttavien yhteisten geneettisten tekijöiden arvioiminen sekä kehitysprosessien geneettinen dynamiikka. Vaikka kvantitatiivisessa genetiikassa onkin perinteisesti korostettu geneettisiä tekijöitä, ovat ne yhtä tärkeitä ympäristötekijöiden vaikutuksen arvioimisessa.

KARRI SILVENTOINEN, JAAKKO KAPRIO

JOHDANTO

Periytyvyys on ollut viime vuosisadan alusta saakka osa paitsi tieteellistä myös populaaria keskustelua. Kuitenkin viimeaikainen genetiikan nopea kehitys – tässä varmasti tunnetuin virstanpylväs on vuonna 2001 julkistettu alustava ja 2004 lopullinen koko ihmisen genomien kartoitus (International Human Genome ... 2004) – on lisännyt kysymyksiä myös käyttäytymis- ja yhteiskuntatieteissä genetiikan mahdollisesta vaikutuksesta omalle tieteenalalle.

Keskustelua genetiikan merkityksestä ja sovellutuksista haittaa kuitenkin se, että paitsi geneettisen tutkimuksen metodeista myös itse periytyvyyden käsitteestä vallitsee monesti epäselvyyttä. Voidaan esimerkiksi sanoa, että lapsi on perinyt isältään paitsi siniset silmät myös musikaalisuuden. Tässä kuitenkin viitataan kahteen hyvin erilaiseen periytyvyyden mekanismiin. Silmien väriä säätelee yksi tai korkeintaan hyvin harva geeni, kun taas musikaalisuus ei varmasti voi olla

yhden geenin säätelemää. Yhden geenin säätelemien piirteiden periytyvyys tunnetaan nykyään jo monesti niin hyvin, että kyseinen geeni on mahdollista paikallistaa kromosomissa. Keskeiset kysymykset liittyvätkin tällöin niihin biologisiin mekanismeihin, joiden kautta tämä geeni vaikuttaa ilmiösuun. Toisaalta *monitekijäisten piirteiden*, joihin vaikuttaa suuri joukko sekä geenejä että ympäristötekijöitä, kuten musikaalisuuden, tutkiminen on paljolti vielä aivan alussa.

Tässä artikkelissa käsittelemme niitä menetelmiä, joita kaksos- ja perhetutkimuksissa on käytetty monitekijäisten piirteiden tutkimiseen. Pyrimme myös kartoittamaan niitä sovellutuksia, joita kvantitatiivisen genetiikan tuottamalla tiedolla voi olla sosiaalilääketieteelliselle tutkimukselle. Tämän artikkelin puitteissa pystymme käsittelemään vain keskeisimpiä periaatteita ja eräitä yleisimmin käytettyjä malleja. Olemme kuitenkin antaneet viitteitä kirjallisuuteen, joissa kyseisiä asioita on käsitelty syvällisemmin.

VAIHTELUN JA YHTEISVAIHTELUN LÄHTEET

Havainto siitä, että lähisukulaiset muistuttavat toisiaan enemmän kuin toisilleen vieraat ihmiset, on varmasti yhtä vanha kuin ihmiskunta. Kuitenkin ensimmäinen tutkija, joka pystyi osoittamaan tämän samankaltaisuuden sopivan yhteen mendeelisen periytyvyyden kanssa, oli englantilainen tilastotieteilijä ja geneetikko Ronald Fisher (1880–1962). Vuonna 1918 julkaistussa artikkelissaan Fisher (1918) johti geneettisten korrelaatioiden odotusarvot eri sukulaisuustyyppien välille ja osoitti, että näiden korrelaatioiden perusteella oli mahdollista laskea se osa väestötasoisesta vaihtelusta, joka johtui yksilöiden välisistä geneettisistä eroista. Tämä teoreettinen työ loi perustan koko myöhemmälle kvantitatiiviselle geneetikalle.

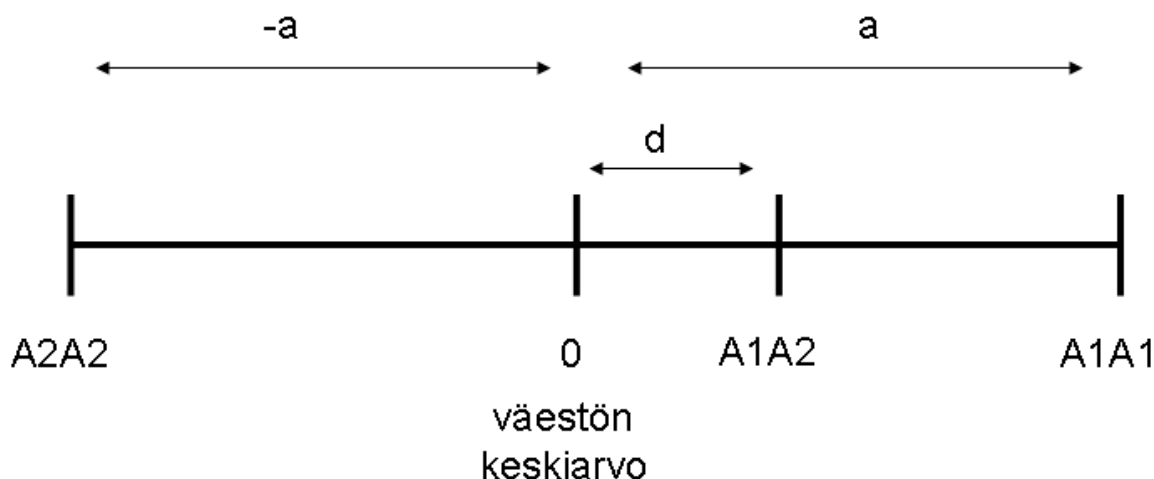
Ilmeinen kysymys lähisukulaisten tutkimisessa, johon jo Fisher kiinnitti artikkelissaan huomiota, ovat samat ympäristötekijät. On selvää, että jos lapset ovat kasvaneet samassa perheessä, he myös jakavat paljolti samoja ympäristötekijöitä, jotka myös voivat tehdä heidät samankaltaisemmiksi kuin toisilleen vieraat ihmiset. Kvantitatiivisessa genetiikassa tätä kutsutaan *samaksi ympäristöksi* (engl. common environment tai shared environment) erotuksena *erottavasta ympäristöstä* (engl. specific environment, unshared environment tai unique environment), joka tekee kunkin yksilön erilaiseksi. On huomattavaa, että sama ja erottava ympäristö ovat puhtaasti teknisiä käsitteitä, jotka perustuvat eriasteisten sukulaisten välisen korrelaatioiden vertailuihin, kun taas niille annetut tulkinnat perustuvat tutkijoi-

den käsitykseen itse ilmiöstä. Tällöin sama ympäristö tarkoittaa yksinkertaisesti kaikkia niitä ympäristötekijöitä, jotka tekevät samassa perheessä asuneet lapset samankaltaisiksi ja erottava ympäristö kaikkia niitä tekijöitä, jotka tekevät heistä erilaisia. Esimerkiksi perheympäristö voi olla sama ympäristötekijä, jos se muokkaa sisarukset samankaltaisiksi, mutta sisarukset voivat myös kokea perheensä eri tavalla, jolloin se kuuluu osana erottavaan ympäristöön. Sama ympäristö voi olla esimerkiksi myös yhteisten kavereiden vaikutusta nuoruudessa tai sisarusten ammatinvalinnan kautta samanlainen työympäristö. On huomattavaa, että monissa kaksostutkimuksen käyttämissä malleissa myös mittausvirhe sisältyy erottavaan ympäristökomponenttiin.

Yksilöiden välinen geneettinen vaihtelu voidaan myös jakaa kahteen osaan, additiiviseen ja dominanttiin geneettiseen vaihteluun. *Additiivinen vaihtelu* on se osa yksilöiden välisestä geneettisestä vaihtelusta, joka johtuu tarkasteltavaan piirteeseen vaikuttavien geenien *alleelien*, jolla tarkoitetaan saman geenin erilaisia muunnoksia, yhteenlasketusta vaikutuksesta. *Dominantilla vaikutuksella* tarkoitetaan puolestaan tilannetta, jossa toinen geenin alleeli dominoi toista niin, että *heterozygootilla* eli henkilöllä, jonka vastingeenit ovat erilaiset, kyseisten vastingeenin yhteinen vaikutus ilmiasuun poikkeaa kahden *homozygootin*, eli henkilön jonka vastingeenit ovat samanlaiset, keskiarvosta. Tätä kysymystä on selkeytetty kuviossa 1 tilanteessa, jossa on vain yksi geeni A, jolla puolestaan on vain kaksi alleelia A1 ja A2. Tällöin a kuvaa additiivista geneettistä vai-

Kuvio 1.

Additiivinen (a ja -a) ja dominantti (d) geneettinen vaikutus suhteessa väestön keskiarvoon yhden geenin (A) ja kahden alleelin (A1 ja A2) tapauksessa.



kutusta eli sitä, kuinka paljon kyseinen geeni vaikuttaa tutkittavaan ilmiöön, esimerkiksi pituuteen. Tämä vaikutus esitetään monesti suhteessa väestön keskiarvoon, jolloin se voi olla joko positiivinen (a) tai negatiivinen ($-a$). Kuten kuviosta ilmenee, geenin vaikutus heterozygootilla ($A1A2$) ei kuitenkaan ole 0 vaan lähempänä homozygoottia $A1A1$. Tämä erotus väestön keskiarvosta kuvaa dominanttia vaikutusta. Tämä on helposti ymmärrettävissä piirteessä, jonka taustalla on yhden geenin voimakas vaikutus. Esimerkiksi lapsella, jolla on sekä sini- että ruskeasilmäisyyden alleeli, sinisilmäisyyden alleelin vaikutus peittyi täysin, ja lapsen ilmiö on sama kuin jos hänellä olisi kaksi ruskeasilmäisyyden alleelia.

Useimmiten dominantti vaikutus, jos sitä esiintyy, ei kuitenkaan ole täydellistä, ja *monigeneettisesti* periytyvissä piirteissä siihen vaikuttaa määrätelmän mukaisesti suuri joukko genejä. Koska dominantin geneettisen vaihtelun voidaan osoittaa lisäävän myös additiivista geneettistä vaihtelua väestössä, lukuun ottamatta eräitä harvinaisia tilanteita, monigeneettisesti periytyvissä piirteissä ei käytännössä koskaan voi esiintyä pelkästään dominanttia geneettistä vaihtelua. Tämän takia tilanne, jossa geneettinen vaihtelu näyttäisi johtuvan kokonaan dominantista vaihtelusta, viittaa yleensä siihen, että tutkittavaan ilmiöön vaihtelun taustalla on muita lähteitä. Tällainen voi olla esimerkiksi sisarusten välinen kilpailu, jonka vaikutuksen voidaan osoittaa jäljittelevän dominanttia geneettistä vaihtelua. Tämän takia kaksos- ja perhetutkimuksissa onkin tärkeää aina testata mallin taustalla olevia oletuksia, joihin palataan myöhemmin tässä artikkelissa.

VAIHTELUN LÄHTEIDEN EROTTAMINEN

Edellä mainittujen eri vaihtelun lähteiden erottaminen ei ole mahdollista, jos meillä on käytössä vain yhdentyyppisiä sukulaisia. Esimerkiksi sisarusten välisestä korrelaatiosta (r) voidaan laskea

vain se osuus vaihtelusta, joka ei johdu additiivisten ja yhteisten ympäristötekijöiden vaihtelusta ($1-r$), edellyttäen, että dominanttia geneettistä vaihtelua ei esiinny, mutta ei erottaa näitä tekijöitä toisistaan. Fisherin teoreettinen työ auttoi kuitenkin myös tämän kysymyksen ratkaisemisessa. Vertailemalla sukulaisia, joiden geneettiset ja ympäristökorrelaatiot ovat erilaisia, on mahdollista selvittää kunkin vaihtelun lähteen suhteellinen osuus kokonaisvaihtelusta. Mitä enemmän erityyppisiä sukulaisia on mahdollista ottaa mukaan tutkimukseen, sitä tarkempaan vaihtelulähteiden erotteluun on mahdollista päästä.

Taulukossa 1 on esitetty kunkin neljän eri vaihtelunlähteen korrelaatiot erityyppisille, samaan sukupolveen kuuluville sukulaisille. Kaksos- ja perhetutkimukset antavat mahdollisuuden tutkia myös eri sukupolveen kuuluvia sukulaisia, useimmiten vanhempia ja lapsia. Tämän kysymyksen perusteellinen tutkiminen vaatii kuitenkin erityisiä malleja, jotka mahdollistavat esimerkiksi sosiaalisen periytyvyyden mallintamisen, emmekä käsittele niitä tässä artikkelissa (esimerkkinä persoonallisuuden ja sosiaalisten asenteiden geneettisestä ja sosiaalisesta periytyvyydestä katso esim. Eaves ym. 1999). Puolisoiden samankaltaisuutta käsittelemme myös vain siltä osin kuin valikoiva avioituvuus voi vaikuttaa kaksosmallinnuksen tuloksiin. Myös tähän kysymykseen kaksosmallinnus voi kuitenkin antaa paljon uutta tietoa (esim. Silventoinen ym. 2003).

Kuten taulukosta 1 huomataan, erottava ympäristökorrelaatio on määrätelmän mukaan aina 0 kun taas sama ympäristökorrelaatio on edelleen määrätelmän mukaan 1 samassa perheessä asuvilla ja 0 erillään asuvilla sisaruksilla. Perimältään identtisillä kaksosilla sekä additiivinen että dominantti geneettinen korrelaatio on 1, sillä he jakavat saman perimän. Epäidenttisillä kaksosilla ja muilla sisaruksilla additiivinen geneettinen korrelaatio on 0.5, sillä he jakavat keskimäärin puolet

Taulukko 1.

Geneettiset- ja ympäristökorrelaatiot samaan sukupolveen kuuluvien sukulaisten välillä.

	Additiivinen geneettinen vaikutus	Dominantti geneettinen vaikutus	Sama ympäristö	Erottava ympäristö
Sisarukset	0.5	0.25	1	0
Identtiset kaksoset	1	1	1	0
Epäidenttiset kaksoset	0.5	0.25	1	0
Eri perheisiin adoptoidut sisarukset	0.5	0.25	0	0
Eri perheisiin adoptoidut identtiset kaksoset	1	1	0	0
Adoptoitu lapsi ja hänen ei-biologiset sisarukset	0	0	1	0

niistä geneistä, joissa väestössä esiintyy vaihtelua. Dominantti geneettinen korrelaatio on puolestaan 0.25, koska on 25 prosentin todennäköisyys, että he jakavat molemmat samat kaksi heterozygoottista alleelia. Näiden oletusten valossa on mahdollista laskea tutkittavan piirteen odotettu yhteisvaihtelu (COVarianssi) erityyppisten sukulaisten välille. Esimerkiksi identtisten kaksosten välinen yhteisvaihtelu on $COV_{\text{additiivinen vaikutus}} + COV_{\text{dominantti vaikutus}} + COV_{\text{sama ympäristö}}$, kun taas epäidenttisillä kaksosilla odotettu yhteisvaihtelu on $0.5 * COV_{\text{additiivinen vaikutus}} + 0.25 * COV_{\text{dominantti vaikutus}} + COV_{\text{sama ympäristö}}$.

Kuten Taulukosta 1 voi päätellä, epäidenttisten kaksosten oletetaan muistuttavan toisiaan yhtä paljon kuin tavallisten sisarusten. Eräs tärkeä keino arvioida kaksostutkimuksen oletuksia onkin verrata epäidenttisten kaksosten korrelaatiota tavallisten sisarusten korrelaatioon. Lisäksi vertaamalla eri sukupuolta olevien epäidenttisten kaksosten korrelaatiota samaa sukupuolta olevien kaksosten korrelaatioon, voidaan päätellä onko osa geneettisestä vaihtelusta erityistä vain toiselle sukupuolelle. On huomattava, että ympäristö saattaa vaikuttaa myös geenien toiminnan kautta. On havaittu, että osa geneistä saattaa aktivoitua eri tavoin ja siten myös identtisillä kaksosilla on eroa geenien toiminnassa. Tätä geenien toimintaa, joka ei liity genomien emäsjärjestykseen, vaan DNA-molekyylin ulkopuolisiin rakenteisiin, kutsutaan *epigeneettiseksi periytyvyydeksi* (Feinberg 2007). Kaksosmallinnuksessa tämä mallinnetaan osana erottavaa ympäristöä tai jos yhteiset ympäristötekijät vaikuttavat epigeneettisten muutosten syntyyn, osana samaa ympäristöä.

KAKSOSTUTKIMUKSEN TAUSTAA

Tutkittaessa pelkästään samassa perheessä kasvaneita sisaruksia, ongelmana on, että geneettisten tekijöiden vaikutusta ei voida erottaa samojen ympäristötekijöiden vaikutuksesta, ja tämän takia tarvitaan informatiivisempia perheaineistoja. Geneettisesti informatiivisimpia ovat adoptio- ja kaksosaineistot. Adoptioaineistot ovat auttaneet selvittämään monien ominaisuuksien kuten lihavuuden periytyvyyttä (Sørensen ym. 2007). Adoptiotutkimusten ongelmana ovat kuitenkin aina olleet kysymykset adoptioon annettujen lasten väestöllisestä edustavuudesta, valikoiva sijoittaminen esimerkiksi saman sosiaaliluokan sisällä ja sen varmistaminen, että adoptiovanhemmat eivät ole sukua biologisille vanhemmille. Ny-

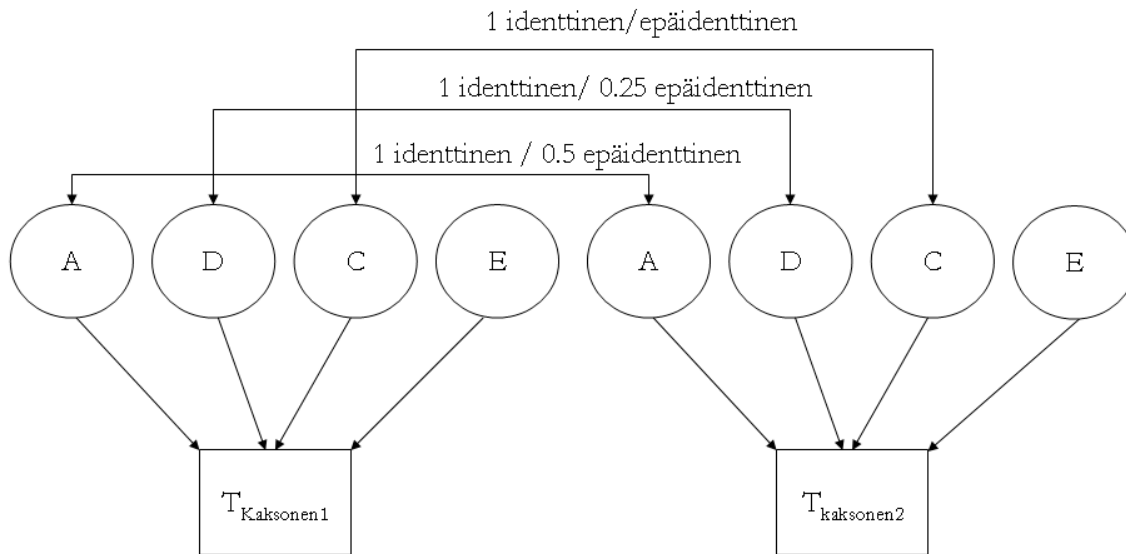
kyään adoptoitujen lasten pieni määrä, myöhäinen adoptioikä ja pyrkimys rohkaista lasten suhteita myös biologisiin vanhempiin tekee adoptiotutkimuksista vielä ongelmallisempia. Tämän takia kaksosaineistot, johon monesti nykyään otetaan mukaan myös kaksosten muita sisaruksia ja vanhempia, ovat tulleet geneettisen perhetutkimuksen tärkeimmäksi tietolähteeksi (kaksostutkimuksen tarjoamista mahdollisuuksista katso esim. Boomsma ym. 2002).

Kuten Taulukosta 1 huomataan, puhtaasti kaksosten välisten korrelaatioiden perusteella on mahdollista tehdä monenlaisia päätelmiä geneettisen vaihtelun osuudesta yksilöiden välisestä kokonaisvaihtelusta. Esimerkiksi perimältään identtisten kaksosten korrelaatiosta on mahdollista suoraan laskea erillisten ympäristötekijöiden osuus kokonaisvaihtelusta $(1-r)$. Vertaamalla identtisten ja epäidenttisten kaksosten korrelaatioita on puolestaan mahdollista laskea additiivisten geneettisten tekijöiden suhteellinen osuus oletuksella, että dominanttia geneettistä vaihtelua ei esiinny seuraavalla kaavalla: $2 * (r_{\text{identtiset kaksoset}} - r_{\text{epäidenttiset kaksoset}})$. Näitä menetelmiä käytettiin 30-luvulta saakka antamaan karkeita estimaatteja periytyvyysasteesta, mutta kehittyneemmät menetelmät syrjäyttivät ne jo 80-luvun aikana.

Erittäin tärkeällä sijalla modernin kaksostutkimuksen kehityksessä on ollut lineaaristen rakenneyhtälömallien kehittyminen. Aluksi modernissa kaksosmallinnuksessa käytettiin LISREL-ohjelmistoa, jonka ruotsalaiset tilastotieteilijät Karl Jöreskog ja Dag Sörbom olivat kehittäneet 70-luvulla lineaaristen rakenneyhtälömallien soveltamiseen. Vaikka LISREL:iä käytettiin vielä 90-luvulla yleisesti kaksostutkimuksissa, tässä ohjelmistossa on kaksostutkimuksen näkökulmasta monia ongelmia, eikä se mahdollista kuin yksinkertaisten mallien soveltamiseen. Tärkeä edistysaskel oli Mx-ohjelmisto, joka kehitettiin erityisesti kaksos- ja perhetutkimukseen (pääkehittäjänä Michael Neale), ja se hallitseekin edelleen kaksosmallinnusta. Mx-ohjelmiston rinnalle on tullut myös Mplus-ohjelmisto, jonka avulla voi mallintaa joitain asioita, joita ei voi mallintaa Mx-ohjelmistolla. Ensimmäinen kaksostutkimuksen metodologinen kurssi järjestettiin Leuvenissa Belgiassa 1987, ja sitä voidaan pitää alkuna modernin kaksostutkimuksen nousulle (Behavior Genetics 1989, vuosikerta 19, numero 1). Pian tämän ensimmäisen seminaarin jälkeen kaksostutkimuksen metodologisia kursseja alettiin järjestää myös Boulderissa Yhdysvalloissa. Näillä

Kuvio 2.

Latenttien komponenttien vaikutus tutkittavaan ilmiöön (T) kahdella kaksosella sekä näiden latenttien komponenttien korrelaatiot kaksosparin sisällä. Lyhenteet: A=additiiviset geneettiset tekijät; D=dominantit geneettiset tekijät; C=samat ympäristötekijät; ja E=erottavat ympäristötekijät.



kursseilla on käsitelty kattavasti paitsi tarvittavia ohjelmistoja myös kaksostutkimuksen ja laajemminkin geneettisen epidemiologian ja käyttäytymisgenetiikan menetelmien biologista ja tilastotieteellistä taustaa. Boulder on säilyttänyt paikansa kaksostutkimuksen metodologisessa opetuksessa, ja siellä järjestetään edelleen vuosittain kvantitatiivisen genetiikan kursseja, joihin monet suomalaisetkin ovat osallistuneet. Vastaavia kursseja on järjestetty muuallakin, muun muassa useita Suomessa.

Keskeisimpänä ajatuksena modernissa kaksosmallinnuksessa on jakaa havaittu tutkittavan ilmiön vaihtelu väestössä ja kaksosparin kaksosten välinen korrelaatio sen taustalla oleviin latentteihin komponentteihin. Tällöin mallissa selitettävänä (havaittuna) muuttujana on tutkittava ilmiö (esimerkiksi pituus) ja latentteina muuttujina vaihtelun lähteet eli sama ympäristö, erottava ympäristö, additiiviset geneettiset vaikutukset ja dominantit geneettiset vaikutukset. Verrattuna pelkästään korrelaatioiden vertailuihin jo pelkästään periytyvyysasteen estimoinnissa saavutetaan se etu, että estimaatille on mahdollista laskea luottamusvälit. Lineaariset rakenneyhtälömallinnuksen todelliset edut tulevat kuitenkin selvästi näkyviin tutkittaessa edistyneempiä kysymyksiä, kuten havaittujen muuttujien yhteisvaihtelun takana olevia tekijöitä, joita ei ole mahdollista tutkia pelkästään korrelaatioita vertailemalla (mo-

dernin kaksostutkimuksen metodologiasta katso esim. Posthuma ym. 2003).

Kuviossa 2 esitetään malli yhdelle havaitulle muuttujalle, joka voi olla fyysinen piirre kuten pituus tai psykologinen piirre kuten henkilön sijoittuminen persoonallisuusasteikolla. Tämän yksinkertaisimman kaksosmallin taustalla on siis oletus, että kahden kaksosen tai muun sisaruksen välinen samankaltaisuus johtuu taustalla olevista latenteista muuttujista, jotka korreloivat keskenään. Nämä korrelaatiot saadaan puolestaan Taulukosta 1. Kuten jo edellä todettiin, erityyppisten sukulaisten sisällyttäminen tutkimukseen tekee mahdolliseksi estimoida taustalla olevia vaihtelun lähteitä hienovaraisemmin. Normaalisti kaksosaineistosta, jossa ei ole mukana kuin samassa perheessä kasvaneita kaksosia, ei esimerkiksi voida arvioida samanaikaisesti sekä samaa ympäristövaikutusta että dominanttia geneettistä vaikutusta. Tämä johtuu siitä että kun sama ympäristö tekee epäidenttisistä kaksosista samankaltaisempia suhteessa perimältään identtisiin kaksosiin (korrelaatio molemmissa kaksosryhmissä 1), dominantti geneettinen vaikutus tekee epäidenttisistä kaksosista erilaisempia kuin identtisistä kaksosista verrattuna tilanteeseen, että kaikki geneettinen vaikutus olisi additiivista (dominantti geneettinen korrelaatio 1 identtisillä ja vain 0.25 epäidenttisillä kaksosilla). Tällöin jos identtisten kaksosten korrelaatio on enemmän kuin

kaksi kertaa suurempi kuin epäidenttisten kaksosten korrelaatio se viittaa dominanttiin geneetiseen vaikutukseen ja jos puolestaan vähemmän saman ympäristön vaikutukseen.

KAKSOSTUTKIMUKSEN TAUSTAOLETUKSIA

Kaksosmallinnuksessa tutkijat tekevät tutkittavasta ilmiöstä oletuksia, joista monien paikkansa pitävyyttä voidaan myös testata. Eräs keskeisimmistä oletuksista on, että tutkittavan piirteen keskiarvojen ja varianssien tulisi olla samoja ensimmäiseksi ja toiseksi syntyneillä kaksosilla, identtisillä ja epäidenttisillä kaksosilla sekä muilla sisaruksilla, jos heitä on mukana aineistossa. Tämä johtuu siitä, että kaksosmallinnuksessa oletetaan, että geneettisillä ja ympäristötekijöillä on sama vaikutus tutkittavaan ilmiöön sekä identtisillä että epäidenttisillä kaksosilla ja että kaikki sisarukset tulevat samasta perusväestöstä. Tällöin ainoa ero näiden kaksosryhmien välillä on erilainen geneettinen korrelaatio (katso Taulukko 1). Tämä johtaa eroihin kaksosten välisissä korrelaatioissa, mutta ei eroihin keskiarvoissa ja variansseissa näiden kaksosryhmien välillä. Erot keskiarvoissa voivat johtua esimerkiksi raskaudenaikeista tekijöistä, ja erot on yksinkertaista ottaa mallinnuksessa huomioon. Suuret erot variansseissa rikkovat kuitenkin selvästi kuviossa 2 esitetyn kaksosmallin oletuksia ja edellyttävät mallin muokkaamista. Eräs keskeinen tekijä, joka saattaa aiheuttaa varianssieroja, on kaksosten välinen vuorovaikutus, joka voi tehdä kaksosista joko samankaltaisempia (yhteistyö) tai erilaisempia (kilpailu). Tämän huomiotta jättäminen voi johtaa virheelliseen arvioon geneettisten ja ympäristötekijöiden osuudesta ilmiön väestötasoisesta vaihtelusta. Tämän takia kaikkia näitä oletuksia tulisikin testata ennen kaksosmallinnuksen aloittamista ja tarvittaessa ottaa ne mallinnuksessa huomioon.

Kaksostutkimusta tekevä tekee myös monia oletuksia, joiden vaikutusta ei voida puutteellisen aineiston tai muiden syiden takia testata ja siten tarvittaessa muuttaa mallia realistisemmaksi, mutta jotka voivat silti vaikuttaa tuloksiin. Eräs keskeisistä oletuksista on, että vanhempien avioituvuus on satunnaista tutkittavan ilmiön suhteen. Usein näin ei kuitenkaan ole, vaan puolisoiden ilmiö korreloi keskenään. Sen lisäksi, että ajan kuluessa puolisoiden jakama yhteinen ympäristö voi lisätä samankaltaisuutta esimerkiksi painossa, puolisoiden välinen korrelaatio voi johtua joko yhteisestä sosiaalisesta taustasta (engl. social ho-

mogamy) tai siitä, että ihmisillä esiintyy taipumusta valita itsensä kaltainen puoliso (engl. phenotypic assortment). Esimerkiksi pituudessa on havaittu yhteyksiä moniin tekijöihin, kuten asuinpaikkaan (esimerkiksi Itä-Länsi erot Suomessa) ja koulutusasteeseen, jotka vaikuttavat todennäköisesti myös puolisonvalintaan. Nämä taustatekijät voivat siis tehdä puoliset pituuden suhteen samankaltaisemmiksi, vaikka pituudella sinänsä ei olisikaan vaikutusta puolisonvalintaan. Toisaalta on luontevaa olettaa, että pituudella itselläänkin voi olla vaikutusta siihen, kenet ihminen valitsee puolisoikseen. Esimerkiksi pitkä nainen voi valita kumppanikseen mieluummin pitemmän kuin lyhyemmän miehen. Tämä jälkimmäinen vaikutus on merkittävä kaksosmallinnuksen oletusten kannalta, sillä se aiheuttaa geneettisen korrelaation puolisoitten välille ja siten nostaa todennäköisyyttä, että epäidenttiset kaksosten jakavat enemmän kuin keskimäärin puolet niistä tarkasteltavaan piirteeseen vaikuttavista geeneistä, joissa esiintyy vaihtelua väestön sisällä.

Valikoivan avioituvuuden huomioiminen mallissa edellyttää tietoa kaksosten puolisoista tai vanhemmista, mikä kuitenkin puuttuu monista kaksosaineistoista. Kaksostutkimuksessa tämän oletuksen huomiotta jättäminen johtaa siihen, että samojen ympäristötekijöiden selitysosuus väestötasoisesta vaihtelusta arvioidaan liian korkeaksi. Vaikka valikoivaa avioituvuutta esiintyykin monien ilmiöiden suhteen ja sitä ei yleensä voida ottaa mallinnuksessa huomioon, sen vaikutus käytännössä tuloksiin on kuitenkin yleensä melko vähäinen (keskustelua valikoivasta avioituvuudesta katso esim. Silventoinen ym. 2003).

Toinen tekijä, jolla on todennäköisesti vielä suurempi vaikutus kaksostutkimuksen tulosten tulkintaan, on *geenien ja ympäristön välinen yhdysvaikutus*. Tällä ymmärretään toisaalta sitä, että tietyn genotyypin omaavat ihmiset ovat herkempiä ympäristön vaikutukselle ja toisaalta sitä, että tietty ympäristö voi voimistaa tai tukahduttaa geenien vaikutusta tutkittavaan ilmiöön. Kasvien- ja eläinjalostuksessa geenien ja ympäristön yhdysvaikutus on ymmärretty jo pitkään, ja jalostuksen tavoitteena onkin monesti kehittää kasvi- ja eläinlajeja, jotka pystyvät täysimääräisesti hyödyntämään luonnonoloihin nähden suurta ravinteiden saantia. Toisaalta ihmisgenetiikassa tätä ilmiötä on alettu ymmärtää vasta viime vuosina (geeni-ympäristö yhdysvaikutusten mallintamisesta kaksosaineistoissa katso esim. Purcell 2002). Sosiaalitieteellisesti kiinnostavana esimerkkinä

tältä alueelta voi mainita tutkimuksen, jossa osoitettiin, että lapsilla, joilla oli matala-aktiivinen MAOA-geenin variantti, kokemus fyysisestä pahoinpitelystä oli voimakkaammin yhteydessä mielenterveysongelmiin kuin lapsilla, joilla oli korkea-aktiivinen variantti (Kim-Cohen ym. 2006). Tämä voi hyvin selittää sen, miksi jotkin lapset voivat selvitä hyvinkin traumaattisista oloista vain vähäisin henkisin vaurioin, kun toiset tarvitsevat pitkäaikaista tukea. Toisaalta jos lapsuudessa ei esiinny vakavia ongelmia, kyseinen geenivariantti ei selitä väestössä esiintyviä mielen-terveysongelmia.

Vaikka geenien ja ympäristön välistä yhdysvaikutusta ei monesti pystytäkään suoraan tutkimaan, sen mahdollisuus on tärkeä ottaa huomioon kvantitatiivisen genetiikan tulosten tulkin- nassa. Hyvin monissa psykologisissa ilmiöissä on havaittu, että samalla ympäristöllä ei ole vaikutusta tutkittavassa ilmiössä esiintyviin eroihin yksilöiden välillä, vaikka intuitiivisesti tuntuu selvältä, että lapsuuden perheellä on suuri vaikutus monien psyykkisten piirteiden muodostumiseen. Yksi selitys tähän voi olla juuri geenien ja yhteisen ympäristön välinen yhdysvaikutus, sillä useimmissa kaksosmalleissa sen vaikutus tulee osaksi geneettistä komponenttia. Lapsuuden ympäristöllä voi siis hyvinkin olla vaikutusta ilmiössä esiintyvään vaihteluun väestössä, vaikka samaa ympäristökomponenttia ei havaittaisikaan, mutta tuo vaikutus on ainoastaan geneettisten tekijöiden muovaamaa. Integroimalla spesifistä tietoa ympäristöstä kaksosmalleihin saadaan tarkemmin erotettua nämä vaihtelun lähteet toisistaan (katso esim. Dick ym. 2007).

Kaksostutkimukseen kohdistetaan myös kriittikkä, jota ei huolellisesta tutkimuksesta huolimatta ole voitu osoittaa toteen. Identtisten kaksosten muita kaksosia suuremman samankaltaisuuden on esitetty johtuvan siitä, että vanhemmat kohtelisivat heitä samankaltaisemmin kuin epäidenttisiä kaksosia. Tämä pitääkin jossain määrin paikkansa, mutta voidaan osoittaa, että se johtuu identtisten kaksosten samankaltaisuudesta, joka saa vanhemmissa aikaan samanlaista suhtautumista. Hyvä osoitus tästä on, että tutkittaessa identtisiä kaksosia joiden vanhemmat ovat luulle- olevan epäidenttisiä, heidän on havaittu kohdelleen näitä yhtä samankaltaisesti kuin yleensäkin vanhemmat kohtelevat identtisiä kaksosia. Toisaalta on väitetty, että raskaudenaikaiset olosuhteet vaikuttaisivat kaksosten samankaltaisuuteen. Tämä on yksi ajankohtaisista kysymyksistä

kaksostutkimuksissa, mutta toiseen suuntaan kuin yleensä väitetään. Kaikilla epäidenttisillä kaksosilla on oma istukka, mutta noin 60 prosentilla identtisistä kaksosista on sama istukka ja siten sama suonikalvo, mutta erilliset vesikalvot. Vain yhdessä prosentissa kaksosraskauksista kaksosilla on yhteinen vesikalvo (Hall 2003). Osassa tapauksista, joissa kaksosilla on sama istukka, esiintyy yhteistä verenkiertoa, joka voi heikentää toisen kaksosen kehitystä. Tällöin identtisten kaksosten kohdunaikaiset olosuhteet ovat todennäköisesti erilaisempia kuin epäidenttisillä kaksosilla ja siten kohdunaikaisten olosuhteiden tulisi pitemminkin aiheuttaa geneettisten tekijöiden aliestimointia. Tämä näkyy hyvin syntymäpainossa, jossa kaksostutkimukset antavat hyvin alhaisia arvioita geneettisten tekijöiden vaikutuksesta.

MITÄ PERIITYVYYSASTE ON JA MITÄ SE EI OLE?

Kuten jo artikkelin alussa todettiin, periytyvyysasteen käsitteeseen liittyy monia väärinkäsityksiä. Edellä on käynyt ilmi, että periytyvyysaste on nimenomaan kvantitatiivisen genetiikan käsite ja on siten sovellettavissa vain väestö- mutta ei yksilötasolla. Jos siis sanotaan esimerkiksi, että pituuden periytyvyysaste on 0.8, se tarkoittaa yksinkertaisesti sitä, että 80 prosenttia tietyssä väestössä havaittavista eroista pituudessa johtuu yksilöiden välisistä geneettisistä eroista. Sen sijaan ei voida sanoa, että jokin tietty osuus jonkun ihmisen pituudesta johtuisi geenien ja loppu ympäristön vaikutuksesta. Tämä olisi biologisestikin mahdoton ajatus, sillä sekä geenit että ympäristö vaikuttavat koko ihmisen kehityksen ajan, eikä niiden vaikutusta voida erottaa toisistaan.

Toinen yleinen väärinkäsitys koskee sitä, että jos jonkin piirteen periytyvyysaste on korkea, se tarkoittaisi samalla sitä, että siihen ei ole mahdollista vaikuttaa muutoksella ympäristötekijöissä. Jos siis esimerkiksi sanotaan, että lihavuuden periytyvyysaste on korkea, tämän voidaan ajatella tarkoittavan sitä, että jotkin ihmiset ovat pakosta lihavia. Näin ei kuitenkaan ole, vaan lihavuus johtuu aina siitä, että energian saanti ylittää pitkän ajan kuluessa energian kulutuksen. Kuuluista esimerkki tästä ovat Arizonan Pima-intiaanit. Aina 1900-luvun puoliväliin saakka he noudattivat perinteistä elämäntapaa ja sekä lihavuus että kakkostyyppin diabetes olivat hyvin harvinaisia heimon keskuudessa. Suuret muutokset Pima-intiaanien ympäristössä 1900-luvun jälkipuolella kuitenkin tuhosivat heidän maatalouteen perus-

tuneen perinteisen elämänmuotonsa ja ajoivat heidät riippuvaisiksi liittovaltion tuista. Tämä muutti ratkaisevasti perinteisen ravitsemuksen, jossa hiilihydraatit olivat olleet keskeinen energianlähde, hyvin rasvapitoiseen ruokavalioon. Seurauksena tästä oli sekä lihavuuden että kakkostyyppin diabeteksen nopea kasvu, ja nykyään yli puolet 35- vuotiaista ja sitä vanhemmista Pima-intiaaneista sairastaa kakkostyyppin diabetesta (Pratley 1998). Tämä osoittaa, että osalla näistä ihmisistä on voimakas geneettinen alttius lihomiseen ja kakkostyyppin diabetekseen, mutta tämä ilmenee vain, kun se yhdistyy länsimaiseen elämäntapaan.

Koska periytyvyysaste kuvaa ympäristötekijöiden vaihtelun suhteellista osuutta ilmiön kokonaisvaihtelusta väestössä, tilanteessa, jossa ympäristötekijöissä esiintyy vain vähän vaihtelua, myös periytyvyysaste on korkea. Sosiaalitieteellisesti kiinnostava esimerkki tästä voisi olla rikolliset taipumukset. Niiden periytyvyysaste voi olla hyvin korkea yksinkertaisesti siitä syystä, että yleensä vanhemmat suhtautuvat erittäin kielteisesti rikollisuuteen, minkä takia tässä suhteessa lasten kasvuympäristö on samanlainen perheestä riippumatta. Tästä ei seuraa, ettei tilanteessa, jossa rikollisuuteen suhtauduttaisiin jossain perheessä välinpitämättömästi, lapsilla voisi olla huomattavasti kasvanut riski syyllistyä rikokseen myöhemmin. Toinen esimerkki on, että persoonallisuudessa ei ole havaittu juuri todistetta saman ympäristön vaikutuksesta. Tämä havainto on täysin odotettu, sillä vanhemmat harvoin haluavat tai pystyvät muuttamaan lastensa persoonallisuutta, jonka takana vaikuttavat osin geneettiset tekijät, vaan saattavat jopa tukea ja vahvistaa sitä.

Kuten edellä kuvatusta voi päätellä, periytyvyysaste ei ole vakio, vaan voi vaihdella eri aikoina ja eri väestöjen välillä. Erityisesti ympäristön vaikutus moniin piirteisiin on voinut vähentyä yleisen elintason nousun myötä, kun vaihtelua aliravitsemuksessa ja taudeissa ei enää esiinny samassa mitassa kuin aikaisemmin. Esimerkkinä tästä on pituuden periytyvyysasteesta tapahtunut muutos Suomen väestössä. Ennen toista maailmansotaa syntyneissä kohorteissa pituuden periytyvyysaste oli huomattavasti alhaisempi kuin myöhemmin syntyneissä kohorteissa ja lisäksi yhteisillä ympäristötekijöillä oli huomattava vaikutus pituudessa esiintyneeseen vaihteluun (Silventoinen ym. 2000). Mahdollinen selitys tähän havaintoon voi olla se, että toisen maailmansodan jälkeen äärimmäinen köyhyys poistui Suomesta

yleisen elintason nousun myötä. Tämän takia perheiden välillä ei enää ollut ravitsemuksessa ja hygieniassa sellaisia eroja, jotka vaikuttaisivat eroihin lasten pituuskasvussa.

Toisaalta on myös tärkeää huomata, että periytyvyysaste viittaa aina ryhmien sisäiseen vaihteluun ja siitä ei voi vetää johtopäätöksiä ryhmien välisen vaihtelun syihin. Pituuden periytyvyysaste on korkea ja ennen toista maailmansotaa suomalaiset olivat selkeästi lyhyempiä kuin ruotsalaiset. Jos pituuseron syytä olisi pohdittu tuolloin, olisi varmasti ollut houkutus ajatella, että taustalla olisivat geneettiset syyt, esimerkiksi suomalaisten itäinen perimä. Ero kuitenkin tasoittui toisen maailmansodan jälkeen syntyneissä kohorteissa, mikä osoittaa selvästi, että eron taustalla olivat geneettisten tekijöiden sijasta erot ympäristötekijöissä eli todennäköisesti suomalaisten ruotsalaisia alhaisempi elintaso (Silventoinen ym. 2001). Paljon julkisuudessa esillä ollut kysymys ovat ryhmien väliset erot älykkyydessä. Vaikka älykkyydessä voidaan pituuden tavoin havaita melko korkea periytyvyysaste väestön sisällä, ei siitäkään voi vetää johtopäätöstä, että mahdolliset erot älykkyydessä väestöjen välillä johtuisivat geneettisistä tekijöistä (keskustelua älykkyyden periytyvyydestä katso Silventoinen ja Kaprio 2005).

MONIMUTKAISEMPIA KAKSOSMENETELMIÄ

Useimpien niin fyysisten kuin psykologisten piirteiden kohdalla periytyvyysaste alkaa olla jo tunnettu monessa väestössä, joten tämä kysymys ei yleensä ole enää tieteellisesti kovin kiinnostava. Kaksostutkimus antaa kuitenkin mahdollisuuden myös huomattavasti edistyneempien kysymysten tutkimiseen. Monet kiinnostavat kysymykset liittyvät nykyään useiden keskenään korreloivien muuttujien taustalla vaikuttaviin yhteisiin geneettisiin ja ympäristötekijöihin. Nämä voivat olla joko samanaikaisten, kuten koulutuksen ja älykkyyden, tai toisiaan seuraavien mittausten avulla tutkittavien asioiden taustalla. Esimerkkinä jälkimmäisestä voi esittää vaikkapa lasten itsetunnon eri ikäkausina.

Kuviossa 3 on esitetty Choleskyn hajotelma, joka on eräs yleisimmin käytetyistä menetelmistä analysoida keskenään korreloivien piirteiden taustalla olevia yhteisiä tekijöitä kaksosaineistossa. Kuviossa on esitetty ainoastaan additiivisten geneettisten ja erottavien ympäristötekijöiden vaikutus, mutta tarvittaessa voidaan lisätä sama ympäristökomponentti tai dominantti geneettinen

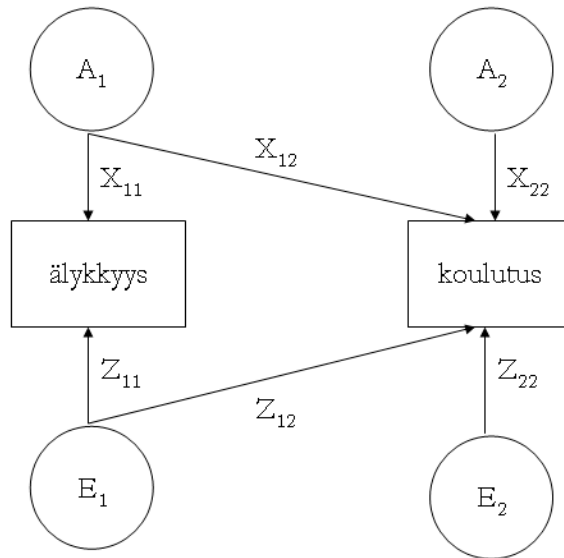
komponentti. Kuten kuviosta voidaan huomata, sama geneettinen (A_1) ja erottava ympäristökomponentti (E_1) vaikuttaa molempiin piirteisiin, tässä esimerkissä koulutukseen ja älykkyyteen. Näiden yhteisten komponenttien ajatellaan saavan aikaan havaitun yhteyden koulutuksen ja älykkyyden välille. Koulutukseen vaikuttaa kuitenkin myös omia geneettisiä (A_2) ja erottavia ympäristötekijöitä (E_2). Tämän menetelmän avulla on mahdollista laskea korrelaatiot näiden piirteisiin vaikuttavien geneettisten ja ympäristötekijöiden välille ja arvioida kuinka paljon ne selittävät näiden piirteiden korrelaatiosta väestössä. On myös mahdollista testata hypoteeseja esimerkiksi jättämällä pois yhteinen geneettinen komponentti (polku x_{12}) ja katsoa, onko sen vaikutus tilastollisesti merkitsevää.

Tutkittavien muuttujien määrää on Choleskyn hajotelmassa mahdollista lisätä periaatteessa rajatta, mutta tutkittavien muuttujien lisääntyessä tämän menetelmän mahdollisuus antaa mielekkäitä tuloksia vähenee nopeasti. Tähän keskeisenä syynä on se, että Choleskyn hajotelma ei ole varsinainen malli, eikä tee oletuksia korreloivien muuttujien taustalla olevasta geneettisestä rakenteesta, vaan ainoastaan jakaa kaiken havaitun vaihtelun ja yhteisvaihtelun keskenään korreloimattomiin tekijöihin. Choleskyn hajotelma onkin tilastomatematisesti pääkomponenttianalyysin laajennus geneettisesti informatiiviseen aineistoon. Niinpä jos muuttujia on paljon, myös estimoitavien parametrien lukumäärä kasvaa samassa suhteessa. Jos käytössä on useampia muuttujia, on syytä käyttää malleja, jotka tekevät voimakkaampia oletuksia taustalla olevista geneettisistä rakenteista (katso esim. Silventoinen ym. 2008a).

Choleskyn hajotelman muuttujien ei tarvitse olla mitattu samaan aikaan, vaan kyseessä voi olla myös pitkittäistutkimus, jossa sama muuttuja on mitattu samalta henkilöstä eri aikoina. Esimerkiksi suomalaisessa tutkimuksessa havaittiin, että 14- ja 17-vuotiaana mitattu lasten itsetunto korreloi voimakkaasti, ja tämän korrelaation taustalla olivat samat geneettiset tekijät, ja tytöillä myös yhteiset ympäristötekijät, jotka vaikuttivat lasten istuntoon kummassakin mittauspisteessä (Raevuori et al. 2007). Kun mittauspisteiden määrä kasvaa, Cholesky-hajotelmassa tulevat vastaan samat ongelmat kuin analysoitaessa poikileikkausaineistoa eli estimoitavien parametrien määrä kasvaa voimakkaasti. Tämän takia onkin usein parempi useiden mittausten tapauksessa

Kuvio 3.

Choleskin hajotelma kahdelle keskenään korreloivalle piirteelle (älykkyyden ja koulutus). Kuviossa esitetty additiiviset geneettiset (A_1 ja A_2) ja erottavat ympäristökomponentit (E_1 ja E_2) sekä näiden vaikutus tutkittavaan ilmiöön (X_{11} , X_{12} ja X_{22} geneettiset vaikutukset ja Z_{11} , Z_{12} ja Z_{22} erottavat ympäristövaikutukset).



harkita erityisesti pitkittäisaineiston analyysiin kehitettyjä malleja (katso esim. Silventoinen ym. 2008b).

KVANTITATIIVISEN GENETIIKAN MERKITYS SOSIAALILÄÄKETIETEELLE

On hyvin tärkeää, että genetiikan tarjoamia mahdollisuuksia ei yliarvioida. Monesti sekä julkisessa että tieteellisessä keskustelussa kuulee verhoituja lupauksia, kuinka geneettinen tutkimus avaa reitin kaikkien sairauksien voittamiseen, eivätkä geneetikot ole monestikaan olleet erityisen innokkaita poistamaan näitä harhakäsityksiä. Vielä vähemmän löytyy kuitenkin pohjaa peloille yhteiskunnasta, jossa geneettistä tietoa käytettäisiin seulomaan ihmiset jo syntymässä erillisiin luokkiin. Vaikka siis genetiikka ei mullistakaan yhteiskuntaa hyvässä eikä pahassa, sen tarjoama tieto on tärkeää ja voi auttaa selkeyttämään myös monia puhtaasti yhteiskuntatieteisiin liittyviä kysymyksiä.

Eräs pysyvempiä havaintoja kvantitatiivisessa genetiikassa on ympäristötekijöiden suuri merkitys. Esimerkiksi seurantatutkimuksessa suomalaisista kaksosista havaittiin, että geneettiset erot selittivät 63 prosenttia nuorten välisistä eroista

koetussa terveydessä 16 vuoden iässä. Tämä osuus laski tasaisesti iän myötä ja oli 25 vuoden iässä vain 22 prosenttia. Loppuosa vaihtelusta selittyi erillisillä ympäristötekijöillä (Silventoinen ym. 2007). Osa erillisestä ympäristövaihtelusta selittyy todennäköisesti raportointieroilla ja lyhytaikaisilla sairauksilla, mutta varmasti merkittävä osa siitä selittyy myös todellisilla eroilla nuorten ympäristössä. Sosiaalitieteellisesti kiinnostava kysymys olisikin nyt selvittää, mitkä tekijät nuorten ympäristössä perimästä riippumatta aiheuttavat eroja koetussa terveydessä ja miksi näiden tekijöiden osuus lisääntyy nuorten siirtyessä aikuisuuteen.

Kvantitatiivinen genetiikka voi auttaa myös antamaan vaihtoehtoisia selitysmalleja monille havainnoille. Esimerkiksi jos lapsuudenkodin ongelmien havaitaan olevan yhteydessä aikuisiän alkoholismiin, on tärkeää muistaa, että geneettisillä tekijöillä on suuri vaikutus alkoholismialttiuteen. Tulos ei siis välttämättä tarkoita sitä, että kodin ristiriidat aiheuttaisivat alkoholismia aikuisiässä suoraan, vaan taustalla saattaa olla puhtaasti se, että alkoholistiperheissä on enemmän ristiriitoja ja lapset perivät vanhemmiltaan geneettisen alttiuden alkoholismiin. Sama ajattelutapa sopii luonnollisesti myös positiivisiin ilmiöihin. On oletettavaa, että monen musikaalisen lapsen kodissa on ollut jokin musiikki-instrumentti, mutta pelkän pianon hankinta perheeseen tuskin kuitenkaan tekee kenestäkään lapsesta musikaalista. Musikaaliset vanhemmat siis siirtävät lapsilleen sekä geneettisen alttiuden musikaali-

lisuuteen, että myös musikaalisuutta tukevan ympäristön. Käyttäytymisgenetiikassa tätä ilmiötä, jossa tietyt geneettiset tekijät (tässä esimerkiksi musikaalisuuteen yhteydessä olevat geenit) ovat yleisempiä jonkin ympäristötekijän läsnä ollessa (tässä esimerkissä musiikki instrumentin omistaminen) kutsutaan *geeni-ympäristökorrelaatioksi* (geeni-ympäristökorrelaatioista ja erilaisista niihin johtavista prosesseista katso Jaffee ja Price 2007).

Kvantitatiivinen genetiikka tarjoaa monia mahdollisuuksia myös sosiaalitieteelliselle tutkimukselle. Monien puhtaasti yhteiskunnallisten tekijöiden, kuten esimerkiksi koulutuksen, taustalla on havaittu olevan myös geneettisiä tekijöitä. Toisaalta on syytä korostaa, että geenien vaikutus on vain yksi puoli kvantitatiivista genetiikkaa ja aivan yhtä tärkeä osa sitä on ympäristötekijöiden vaikutus tutkittavaan ilmiöön. Monesti genetiikassa kaksostutkimuksen tarjoamia tuloksia on pidetty ensimmäisenä askeleena geneettisen komponentin tunnistamiselle ja sitä on jatkettu yksittäisten kromosomialueiden ja ehdokasgeenien etsimisellä. Ei ole kuitenkaan mitään syytä, miksi vastaavaa logiikkaa ei voisi käyttää myös sosiaalitieteellisestä näkökulmasta. Tällöin kvantitatiivinen genetiikka loisi ensimmäisen portaan niiden ympäristötekijöiden löytämiseen, jotka vaikuttavat tutkittavaan ilmiöön. Holistinen näkökulma ihmisen käyttäytymisen, sairastavuuden ja muiden tekijöiden ymmärtämiseen edellyttääkin sekä perimän että ympäristön samanaikaista huomioonottamista.

Twin research is an important tool to analyze how variation in genetic and environmental factors explains the observed trait variation. The proportion of the observed variation in a population explained by genetic differences between individuals is called heritability. Thus heritability cannot be applied to individuals and direct conclusions cannot be drawn on reasons behind differences between populations. Using twins instead of ordinary siblings allows decomposition of the observed variation into additive genetic factors (the sum of the genetic effects over all relevant loci), dominance genetic effects (interaction effects between alleles in the same locus), environmental factors shared by co-twins and environmental factors unique to each twin individual.

Dominance, genetic and common environmental effects cannot be estimated simultaneously if only twins reared together are included. Early methods of twin research were based merely on the comparisons of monozygotic and dizygotic twin correlations, but more advantaged methods based on linear structural equations replaced them already in the 1980s. Currently important research questions in twin research include estimating common genetic factors behind correlated traits and genetic dynamics of developmental processes. Even when traditionally quantitative genetics has emphasized genetic variation, these methods are important in the study of environmental effects as well.

LÄHTEET

- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet* 2002;3:872–82.
- Dick DM, Viken R, Purcell S, Kaprio J, Pulkkinen L, Rose RJ. Parental monitoring moderates the importance of genetic and environmental influences on adolescent smoking. *J Abnorm Psychol* 2007;116:213–8.
- Eaves L, Heath A, Martin N, Maes H, Neale M, Kendler K, Kirk K, Corey L. Comparing the biological and cultural inheritance of personality and social attitudes in the Virginia 30,000 study of twins and their relatives *Twin Res* 1999;2:62–80.
- Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature* 2007;447:433–40.
- Fisher RA. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Transact Royal Soc Edinburgh* 1918;52:399–433. (artikkeli vapaasti ladattavista sivulta: <http://genepi.qimr.edu.au/staff/classicpapers.html>)
- Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003;362:735–43.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931–45.
- Jaffee SR, Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Mol Psychiatry* 2007;12:432–442.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, Moffitt TE. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006;11:903–913.
- Posthuma D, Beem AL, de Geus EJ, van Baal GC, von Hjelmborg JB, Iachine I, Boomsma DI. Theory and practice in quantitative genetics. *Twin Res* 2003;6:361–376.
- Pratley RE. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. *Proc Nutr Soc* 1998;57:175–181.
- Purcell S. Variance components models for gene-environment interaction in twin analysis. *Twin Res* 2002;5:554–571.
- Raeuori A, Dick DM, Keski-Rahkonen A, Pulkkinen L, Rose RJ, Rissanen A, Kaprio J, Viken, RJ, Silventoinen K. Genetic and environmental factors affecting self-esteem from age 14 to 17: a longitudinal study of Finnish twins. *Psychol Med* 2007;37:1625–33.
- Silventoinen K, Kaprio J. Geenit, ympäristö, älykkyyttä ei määräydy pelkästään geneistä. *Duodecim* 2005;121:125–126.
- Silventoinen K, Kaprio J, Lahelma E, Koskenvuo M. Relative effect of genetic and environmental factors on body height: differences across birth cohorts among Finnish men and women. *Am J Public Health* 2000;90:627–30.
- Silventoinen K, Kaprio J, Lahelma E, Viken RJ, Rose RJ. Assortative mating by body height and BMI: Finnish twins and their spouses. *Am J Hum Biol* 2003;15:620–627.
- Silventoinen K, Lahelma E, Lundberg O, Rahkonen O. Body height, birth cohort and social background in Finland and Sweden. *Eur J Public Health* 2001;11:124–129.

Silventoinen K, Magnusson PK, Tynelius P, Kaprio J, Rasmussen, F. Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: a study of one million Swedish men. *Genet Epidemiol* 2008a;32:341–9.

Silventoinen K, Pietiläinen KH, Tynelius P, Sørensen TIA, Kaprio J, Rasmussen F. Genetic regulation of growth from birth to 18 years of age: The Swedish Young Male Twins Study. *Am J Hum Biol* 2008b;20:292–298.

Silventoinen K, Posthuma D, Lahelma E, Rose RJ, Kaprio J. Genetic and environmental factors affecting self-rated health from age 16–25: a longitudinal study of Finnish twins. *Behav Genet* 2007;37:326–33.

Sørensen TIA, Rasmussen F, Magnusson PKE. Adoption studies teoksessa Clement K, Sørensen TIA. (toim.) *Obesity Genomics and Postgenomics*. Informa healthcare, New York London, 2007, 29–37.

KARRI SILVENTOINEN
FT, VTM, dosentti
Helsingin yliopisto
Kansanterveystieteen laitos

JAAKKO KAPRIO
LKT, professori
Kansanterveyslaitos
Mielenterveyden ja alkoholin tutkimuksen yksikkö

LIITE I

Kaksosmallinnuksesta ja Mx:stä (keskeisin kaksosmallinnukseen käytettävä ohjelmisto) on paljon tietoa internetissä. Ohessa valikoima keskeisiä sivustoja (sivustojen toimivuus varmistettu 19. elokuuta 2008).

<http://www.vcu.edu/mx/Mx> ohjelmiston kotisivu ylläpitäjänä Michael Neale. Ladattavissa viimeisimmät versiot Mx:stä sekä Mx-manuaalista. Hyvä valikoima erilaisia Mx-ohjelmia ja linkkejä.

<http://www.psy.vu.nl/mxbib/>
Systemaattinen valikoima Mx ohjelmia erilaisten ongelmien mallintamiseen ylläpitäjänä Free University of Amsterdam, Department of Biological Psychology.
Sivuston keskeinen rahoittaja on GenomeUtwinn projekti.

<http://statgen.iop.kcl.ac.uk/gxe/>
Valikoima Mx-ohjelmia geeni-ympäristö interaktioiden mallintamiseen erilaisissa tilanteissa ylläpitäjänä Shaun Purcell. Ladattavissa ohjelma geeni-ympäristö interaktioiden visualisointiin.

<http://www.qimr.edu.au/davidD/>
Paljon tietoa geneettisestä epidemiologiasta mukaan luettuna kaksosmallinnus ylläpitäjänä David Duffy.

<http://genepi.qimr.edu.au/staff/classicpapers.html>
Valikoima klassisia artikkeleita kvantitatiivisesta genetiikasta ja kaksostutkimuksesta ylläpitäjänä Nicholas Martin.

<http://statgen.iop.kcl.ac.uk/bgim/>
Interaktiivisia työkaluja kvantitatiiviseen genetiikkaan ylläpitäjänä Shaun Purcell.

<http://nitro.biosci.arizona.edu/zbook/book.html>
Quantitative Genetics kirjan verkkosivut. Hyvä valikoima linkkejä muille kvantitatiivista genetiikkaa käsitteleville sivustoille.