

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K11189

研究課題名(和文) 遺伝・疫学・臨床データへの統計解析アプローチと対象集団へのフィードバック

研究課題名(英文) Statistical approach and feedback for genetic, epidemiological or clinical data.

研究代表者

富田 誠 (Tomita, Makoto)

横浜市立大学・データサイエンス学部・教授

研究者番号：20399025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子多様性解析の研究では大量なデータへと膨大な情報を扱うようになり、疫学や精神保健データの研究でも大規模で、空間的に膨大な情報を扱うようになってきた。前者は単純に統計解析するだけではなく、この分野での独特の遺伝的アプローチがあり、後者は空間集積性を考える上では計算量の膨張や現実的な計算時間の制限などからも適用できる手法が限られている。

データサイエンスを活用した状況については、ECDA2022(Naples, Italy)で招聘の口頭発表を行い、ゲノムデータ解析の統括としてまとめた論文がWIREs Computational Statisticsに採択され、2023年に掲載される運びとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

データサイエンスを活用した状況については、ECDA2022(Naples, Italy)で招聘の口頭発表を行い、ゲノムデータ解析の統括としてまとめた論文がWIREs Computational Statisticsに採択され、2023年に掲載される運びとなった。前者は、本研究より大きな枠組みとなるデータサイエンスやヘルスデータサイエンスの潮流や最新情報を含むものであり、後者はゲノムデータ解析にまつわるデータ検証やデータ構造、解析アプローチなどを総合的に紹介しており、分野に専門・非専門を問わず有用な知識と情報を寄与できるものとなった。

研究成果の概要(英文)：In recent years, studies of genetic diversity analysis have moved toward larger and larger data sets, and studies of epidemiology and mental health data have also begun to deal with large, spatially sampled, and vast amounts of information. The former is not simply a matter of statistical analysis, but has a unique genetic approach in this field, while the latter is also limited in its applicability due to computational expansion and practical limitations in computing time when considering spatial agglomeration.

Regarding the status of the use of data science, he gave an invited oral presentation at ECDA 2022 (Naples, Italy), and his paper summarized as an overview of genomic data analysis was accepted by WIREs Computational Statistics and will be published in 2023.

研究分野：生物統計学

キーワード：ゲノムデータ解析 空間集積性 データサイエンス学部 ヘルスデータサイエンス研究

1. 研究開始当初の背景

遺伝子多様性解析の研究では近年、より大規模で大量なデータへと膨大な情報を扱うようになり、疫学や精神保健データの研究でも大規模で、かつ空間的にサンプリングされた膨大な情報を扱うようになってきた。前者は単純に統計解析するだけではなく、この分野での独特の遺伝的アプローチがあり、後者は空間集積性を考える上では計算量の膨張や現実的な計算時間の制限などからも適用できる手法が限られている。提案する独自のアプローチやほぼ唯一の解決となる手法を、これらの大規模・大量データへと適用することで、今までに他では得られない知見・有効な結果が得られた。これらの結果や統計的手法を比較し、再検討することにより、さらに統計解析を適用してリスクを算出・評価を行い、対象者・研究者へ還元することを最終的な目標としていた。

2. 研究の目的

まずは遺伝子型データを把握することから始まるが、場合によっては膨大な座位数の遺伝子型データであることも多い。座位数が多いか否かに関わらず、遺伝子型の情報を絞り込むために、LD ブロック構造というものを把握することが、この遺伝解析分野での定石である。その際、Haploview と呼ばれるソフトウェアを用いた研究発表は数多く見かけられた。連鎖不平衡 (LD) の2次元的な構造を把握する方法を Tomita, et al. (2008) など、新しい方法を他にも我々はいくつか提案し、有効であることを示した。

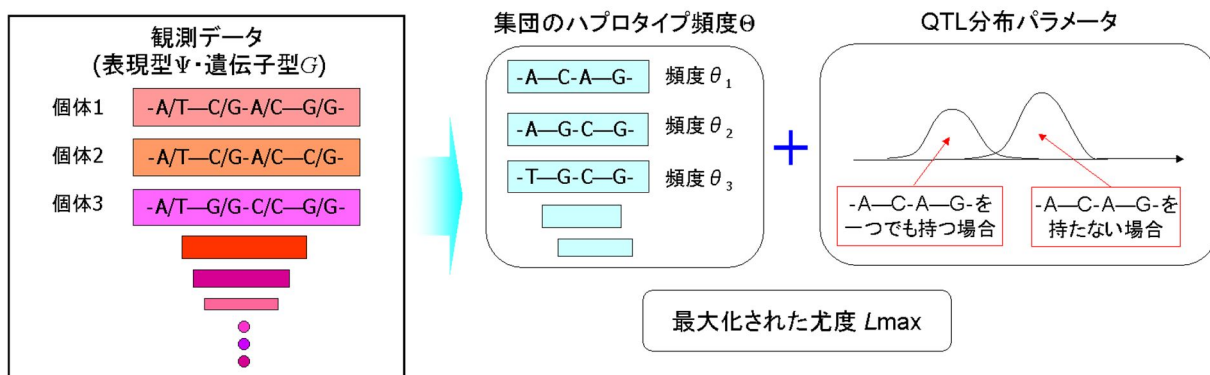


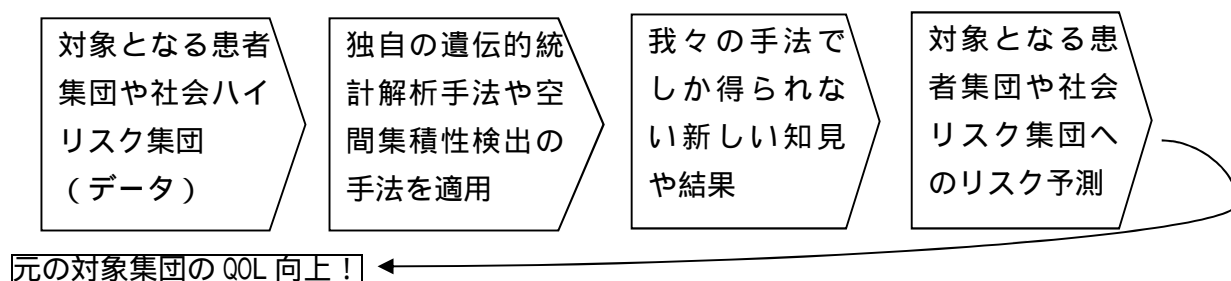
図 1. 発見モデルのイメージ

このように絞り込まれたブロック領域に対して、ハプロタイプ・ディプロタイプ形という集団・個体に対する推定(図1の真ん中を参照)を行い、あるターゲットとなるハプロタイプを持つ群とそうでない群(統計解析でいうところの case-control study に近い)について、尤度比検定(単変量の場合、図1の右部分を参照)を行い、そのターゲットが検出されるか否かを判断する。この流れは遺伝を熟知している研究者でも数少ない者しか実践できていない現状であり、統合的な分析環境の構築は、たとえば病因遺伝子探索を目的とする研究チームにとって渴望されるものである。我々は多変量量的変量での解析を構築し、Tomita et al. (2011)として公開した。本研究では更に応用し、患者個々のリスク推定・評価する方法を提案し、QOL (Quality of Life)向上へと導くこと、とした。

3. 研究の方法

本研究では検出されたハイリスク領域への対応を目的とする。

まとめると下図のように問題発見、独自の手法適用、新しい知見・結果、対象集団のリスク評価(還元)となる流れであり、サイクルが繰り返される度にリスクが低減されていき、統計科学からの寄与となることを期待している。



4. 研究成果

2020年に発表したものであるが、統計解析の実績内容としては基礎研究よりも臨床研究は80%を超え、そのうち介入研究は30%を占めた(残りは観察研究)。各年の累計件数の推移を示し、医学部や診療科など、初期から統計コンサルティングを受けていた部門が特に増えてきていることがわかった。データサイエンスを活用した状況については、ECDA2022(Naples, Italy)で招聘の口頭発表を行い、またゲノムデータ解析の統括としてまとめ、タイトルを Data validation and statistical issues such as power and other considerations in genome wide association study(GWAS)とした論文がWIREs Computational Statisticsに採択され、2023年に掲載される運びとなった。この論文では統合的な統計分析の諸問題について、いくつかのテーマを挙げているが、例として挙げると以下の図2のようにゲノムワイド関連解析ではオッズ比とサンプルサイズを条件として minor allele relative frequency (MAF) を与えたときの検出力 (Power) の振る舞いを示している。

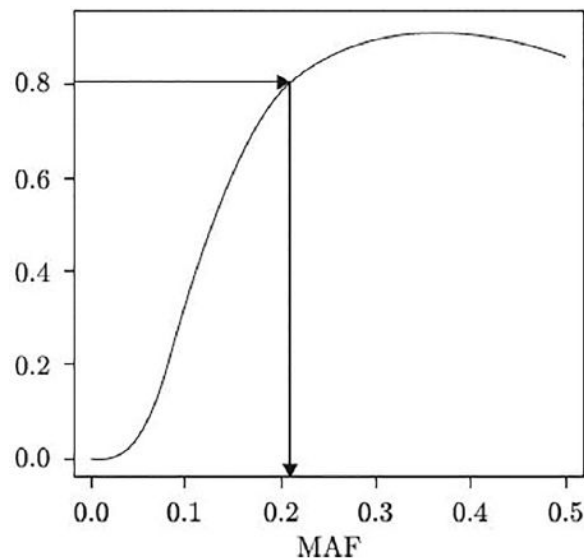


図2. オッズ比3.0, サンプルサイズ300, 50万SNPsにおける検出力(上辻, 2009)

他にも、民族集団の違いによりゲノムワイド関連解析で得られるp値の振る舞いをq-qプロットで検討する問題(図3)など、重要な統計的諸問題を議論することができた。

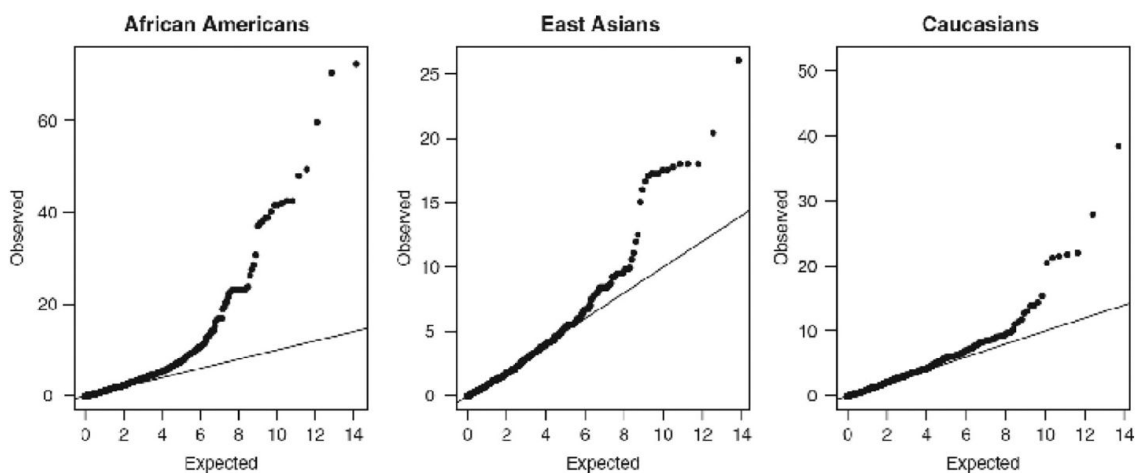


図3. アフリカ系アメリカ人, 東アジア人, 欧米人によるp値の期待値と実測値(Weir, et al.2004)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sekiya Ichiro, Katano Hisako, Mizuno Mitsuru, Koga Hideyuki, Masumoto Jun, Tomita Makoto, Ozeki Nobutake	4. 巻 11
2. 論文標題 Alterations in cartilage quantification before and after injections of mesenchymal stem cells into osteoarthritic knees	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93462-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Tsukinaga Akito, Mihara Takahiro, Takeshima Teppei, Tomita Makoto, Goto Takahisa, Yamanaka Takeharu	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of melatonin and melatonin agonists on postoperative sleep quality in adult patients: a protocol for systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e047858 ~ e047858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-047858	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Miura Yugo, Ozeki Nobutake, Katano Hisako, Aoki Hayato, Okanouchi Noriya, Tomita Makoto, Masumoto Jun, Koga Hideyuki, Sekiya Ichiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Difference in the joint space of the medial knee compartment between full extension and Rosenberg weight-bearing radiographs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 1429 ~ 1437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-021-08253-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ono Takashi, Goto Hiroshi, Sakai Tsutomu, (中間省略), Tomita Makoto, The Japan VKH Disease Treatment Study Group	4. 巻 66
2. 論文標題 Comparison of combination therapy of prednisolone and cyclosporine with corticosteroid pulse therapy in Vogt Koyanagi Harada disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 119 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00878-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takase Hiroshi, Goto Hiroshi, Namba Kenichi, Mizuki Nobuhisa, Okada Annabelle A, Ohguro Nobuyuki, Sonoda Koh-Hei, Tomita Makoto, Keino Hiroshi, Kezuka Takeshi, Kubono Reo, Mizuuchi Kazuomi, Shibuya Etsuko, Takahashi Hiroyuki, Yanai Ryoji, Mochizuki Manabu	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical Characteristics, Management, and Factors Associated with Poor Visual Prognosis of Acute Retinal Necrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ocular Immunology and Inflammation	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09273948.2020.1789179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanzawa Satoshi, Tateishi Tomoya, Ishizuka Masahiro, Inoue Yukihiisa, Honda Takayuki, Kawahara Tatsuo, Tomita Makoto, Miyazaki Yasunari	4. 巻 58
2. 論文標題 Changes in serum KL-6 levels during short-term strict antigen avoidance are associated with the prognosis of patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis caused by avian antigens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 457 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.05.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Utsunomiya Masako, Dobashi Hiroaki, Odani Toshio, Saito Kazuyoshi, Yokogawa Naoto, Nagasaka Kenji, Takenaka Kenchi, Soejima Makoto, Sugihara Takahiko, Hagiwara Hiroyuki, Hirata Shinya, Matsui Kazuo, Nonomura Yoshinori, Kondo Masahiro, Suzuki Fumihito, Nawata Yasushi, Tomita Makoto, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole?trimethoprim for Pneumocystis prophylaxis: results of 52-week follow-up	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology Advances in Practice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rap/rkaa029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimozono Hisashi, Nawa Nobutoshi, Takahashi Makoto, Tomita Makoto, Tanaka Yujiro	4. 巻 9
2. 論文標題 A cognitive bias in diagnostic reasoning and its remediation by the "2-Dimensional Approach"	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MedEdPublish	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15694/mep.2020.000123.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuroki Hidehito, Arai Hirokuni, Srisont Smith, Oi Keiji, Tomita Makoto, Mizuno Tomohiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Corrugated Sheet of Unsintered Hydroxyapatite Poly-L-Lactide for Sternal Fixation: A Preclinical Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 40 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5761/atcs.oa.19-00250	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nukui Yoshihisa, Yamana Takashi, Masuo Masahiro, Tateishi Tomoya, Kishino Mitsuhiro, Tateishi Ukihide, Tomita Makoto, Hasegawa Takehiro, Aritsu Takashi, Miyazaki Yasunari	4. 巻 14
2. 論文標題 Serum CXCL9 and CCL17 as biomarkers of declining pulmonary function in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0220462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0220462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shimozono Hisashi, Takahashi Makoto, Tomita Makoto, Takada Kazuki, Tanaka Yujiro	4. 巻 8
2. 論文標題 “ The 2-Dimensional Approach ” : a novel tool to help learners organize their knowledge and improve their clinical reasoning skills.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MedEdPublish	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15694/mep.2019.000134.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Tsuyoshi, Inose Hiroyuki, Shoichi Ichimura, Yasuaki Tokuhashi, Hiroaki Nakamura, Masatoshi Hoshino, Daisuke Togawa, Toru Hirano, Hirotaka Haro, Tetsuro Ohba, Takashi Tsuji, Kimiaki Sato, Yutaka Sasao, Masahiko Takahata, Koji Otani, Suketaka Momoshima, Ukihide Tateishi, Makoto Tomita, Ryuichi Takemasa, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Comparison of Rigid and Soft-Brace Treatments for Acute Osteoporotic Vertebral Compression Fracture: A Prospective, Randomized, Multicenter Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 198 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8020198	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishibashi Tomoko, Toyama Satoshi, Miki Kazunori, Karakama Jun, Yoshino Yoshikazu, Ishibashi Satoru, Tomita Makoto, Nemoto Shigeru	4. 巻 In press
2. 論文標題 Effects of propofol versus sevoflurane on cerebral circulation time in patients undergoing coiling for cerebral artery aneurysm: a prospective randomized crossover study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Monitoring and Computing	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10877-018-00251-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Katano Hisako, Koga Hideyuki, Ozeki Nobutake, Otabe Koji, Mizuno Mitsuru, Tomita Makoto, Muneta Takeshi, Sekiya Ichiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Trends in isolated meniscus repair and meniscectomy in Japan, 2011-2016	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 676~681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2018.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Higashi Miwa, Ozaki Kokoro, Hattori Takaaki, Ishii Takashi, Soga Kazumasa, Sato Nozomu, Tomita Makoto, Mizusawa Hidehiro, Ishikawa Kinya, Yokota Takanori	4. 巻 387
2. 論文標題 A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 187~195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.02.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Makoto Tomita
2. 発表標題 Summary of bio-statistical consultation for clinical research support in Japan
3. 学会等名 62nd ISI World Statistics Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto TOMITA
2. 発表標題 Genetic and Statistical Problems for Genome Association Study
3. 学会等名 7th German-Japanese Symposium at TU Dortmund University (Dortmund, Germany) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------