

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19500240

研究課題名（和文） 分子疫学研究における因果推論に基づいた統計的手法の開発

研究課題名（英文） Development of Statistical Methods Based on the Causal Inference in the Molecular Epidemiologic Studies

研究代表者

和泉 志津恵 (IZUMI SHIZUE)

大分大学・工学部・准教授

研究者番号：70344413

研究成果の概要：

分子疫学的因子や生活環境因子が、がん等の疾病リスクにどのような影響を与えるかを調べるために、生活環境における曝露の寄与率を取り入れた因果推論モデルを構築し、寄与率の推定値のばらつきを考慮した手法を開発した。提案手法は、 $m$ 水準のカテゴリカルな曝露変数に対して、曝露群の症例を曝露由来のものとそうでないものに確率的に分類し、寄与率に基づくオッズ比により因果関係を推測する。実データに即した数値実験の結果、曝露由来でないとして分類された曝露群の症例によって、従来の方法において推測された因果関係の強さが過小評価されている可能性を示唆した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：医薬生物統計

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) 国内における研究背景

わが国の死亡原因の第1位であるがんについて、2004年度から第3次対がん10か年総合戦略が開始された。がんは、極めて複雑性に富んだものであり、発がんの要因やがんの生物学的特性など、その全貌が十分に解明されているとはいえない。これまでの研究により、がんは遺伝子の異常によって起こる病気であるという概念が確立し、新規のがん遺伝子、がん抑制遺伝子を発見する等、発がん機構の理解が遺伝子レベル・分子レベルでの基礎研究によって深まりつつあ

る。2006年には衆議院においてがん対策基本法が成立した。このような状況下で実施されるがん研究において観察される多様な情報を整理・解析・解釈するために、既存の統計的手法の再検討と新たな統計的手法の開発が急務である。

## (2) 他国での取り組み

米国では1971年に国家がん対策法を成立させたのを機に、がん対策が急速に進み、がん研究に対する数多くの統計的手法の論文が発表された。1990年代にはいり、がん対策の効果があらわれ始め、がんによる死亡率

は着実に低下した。この米国の取り組みをモデルにして、韓国においても 2003 年にがん対策法を成立させ、対がん戦略を次々と進めるなど成果をあげた。米国や韓国に比べると、同時期に日本の研究者が発表したがん研究に関する統計的手法の論文数は数少ない。そこで、国内における遺伝子・分子レベルのデータに用いられている統計的手法の問題点を掘り下げ、分子疫学データの特性を生かした新たな統計的手法の開発が望まれている。

## 2. 研究の目的

分子疫学データの特性を十分に理解した上で、分子疫学的因子や生活環境因子が、がん等の疾病リスクにどのような影響を与えるかを評価する統計的手法を、詳しく検討する。さらに、幅広い人々が提案手法を活用できるように、ITを利用して研究内容やアプリケーションに関する情報を発信する。

## 3. 研究の方法

(1) 既に発表された研究論文から抽出したサンプルデータを作成する。そして、分子疫学データの特徴を理解しまとめる。

(2) コホート内研究のデザインやその統計的手法に関してサーベイを行うことにより、既存の統計的手法の問題点を掘り下げる。

(3) コホート内研究における分子疫学的因子と生活環境因子の交互作用を推定するために、曝露の寄与率を取り入れた因果推論モデルを構築する。次に、サンプルデータを用いた数値実験により、提案するモデルの特性を検証する。さらに、その検証結果を元に、モデルを拡張し改良する。

(4) 提案手法のアプリケーションを開発する。そして、ITを活用して Web 上で研究内容やアプリケーションに関する情報を発信する。

## 4. 研究成果

(1) 原爆被爆者の分子疫学研究のサーベイを行い、がんにおける放射線感受性の違いを中心にして特徴をまとめた[雑誌 ]。さらに、がん組織を用いたパイロット研究において分子疫学データの特徴を調べ、初期のがん化の際に発生するマイクロサテライトの不安定性に放射線が関連する可能性を示唆した[雑誌 ; 学会 , , ]。そして、原爆被爆者の子供たちの疫学的研究のサーベイも行った[図書 ]。また、研究論文から抽出し

たサンプルデータを作成した。

(2) コホート内症例対照研究において、対照を抽出するデザインやそのデザインに応じた統計的手法に関してサーベイを行った[雑誌 ; 学会発表 ]。国内では実用例が少ないカウンターマッチングによる対照抽出のデザインに注目し、例題を用いてその基本的な考え方を解説した。他のデザインである無作為、マッチング、層別に比べて、カウンターマッチングの推定効率は低くはないが、対照を選ぶときのプロセスが煩雑になりがちであり、統計的手法の解釈も容易ではない。また、検出力の推定方法についても、あまり研究が進んでいない。従って、コホート内研究において、より柔軟な統計的手法の開発が期待される。

(3) 稀な疾病に対するコホート内研究における分子疫学的因子と生活環境因子の交互作用を推定するために、新たな因果推論モデルを構築した。まず、曝露変数と分子バイオマーカーの変数は、共に 2 値で独立とし、これらの変数の疾病リスクへの影響は基準リスクに乘法的に作用すると仮定した。曝露の寄与率をこの新たなモデルに取り入れることにより、曝露群の症例を曝露由来のものとそうでないものに確率的に分類しようと試みた。そして、曝露由来でないと分類された曝露群の症例によって影響されない、新たな寄与率に基づくオッズ比により、因果関係を推測する。そのオッズ比の値は、従来のものと同様に解釈することができる。母数の推定には最尤法を用い、仮説検定には尤度比検定を用いる。

サンプルデータを用いて、構築したモデルの特性を検証したところ、提案モデルのデータへの適合性が妥当であると示唆された。そして、曝露の寄与率が高くなれば、寄与率に基づく対数オッズ比の絶対値は従来のオッズ比のものより大きくなり、曝露群の症例の中で曝露由来として分類された症例の割合が高くなる特徴が分かった。

次に、分子疫学データの特性を考慮して、曝露変数が  $m$  水準のカテゴリをもち、複数の交絡変数の影響を調整することができるように、提案モデルを拡張した。そして、コホート研究や症例対照研究などから曝露の寄与率を得るため、推定値のばらつきを考慮した感度分析を取り入れ、提案手法を改良した。さらに、提案モデルの有用性を高めるために、単純な設定下において、尤度比検定の検出力の推定方法を検討した。

実データに即した数値実験を行った結果、 $m$  水準のカテゴリカルな曝露変数を含むサンプルデータに対しても、拡張したモデルのデータへの適合性が良好であると示唆された。

また、曝露の寄与率の推定値のばらつきを考慮した感度分析の結果は、曝露変数の影響の上限や下限を把握する上で有益な情報をもたらした。そして、曝露由来でないとして分類された曝露群の症例によって、従来の方法で推測された因果関係の強さが過小評価されている可能性が示唆された。従って、提案手法が、従来手法に比べて、因果関係の推測に関して付加的な情報をもたらす、交互作用を推定する上で汎用性も高いと考えられる。

研究成果は、研究論文[雑誌、]や研究発表[学会発表、]において報告を行った。本研究課題に間接的に関係するものとして、発がん機構モデル、構造方程式モデル、空間疫学モデルに関する成果[雑誌、; 図書、; 学会発表、]を含める。

(4) 統計処理ソフトウェア R ( <http://www.okada.jp.org/RWiki/> ) と EPICURE ( <http://www.hirossoft.com/> ) を用いてアプリケーションを作成し、研究成果の公開サイトを準備した。

本研究から得られた結果により、分子疫学分野でのコホート内症例対照研究が一層活用されると期待される。また、新たに構築した因果推論モデルは、生活環境因子と分子バイオマーカーの交互作用の新たな評価方法としても寄与するところが大きい。単純な設定下において検討された検出力の推定方法は、新たな分子疫学研究を立案する際に有用である。複雑な設定下における検出力の推定方法については、引き続き検討が必要な重要な課題である。さらに、提案手法の汎用性はアプリケーションの開発により高まっている。従って、生物統計学や分子疫学分野の研究が今後発展する上で、本研究の成果は意義深いと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 7 件 )

Nakachi K, Hayashi T, Hamatani K, Eguchi H, Kusunoki Y, Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: current progress in molecular epidemiology studies, Mutation Research, 659, 109-117, 2008、査読有

Izumi S, Cologne J, Assessing gene-environment interaction in case-only Analysis, 2008 Proceedings of International Association for

Statistical Computing, CD-ROM, 719-727, 2008、査読有

Izumi S, Fujii Y, Power calculation for likelihood ratio tests in the simple nested case-control sample analysis, 2008 Proceedings of International Association for Statistical Computing, CD-ROM, 728-735, 2008、査読有

Eguchi H, Hamatani K, Taga M, Ito R, Nishi N, Kodama K, Katayama H, Tahara E, Izumi S, Yasui W, Nakachi K, Molecular features of colorectal cancer developing among atomic bomb survivors with emphasis on microsatellite instability - An interim report - , RERF Update, 18, 19-32, 2007、査読有  
藤井良宜, コローン ジョン, 和泉志津恵, サンプルングデザイン: カウンターマッキング、計量生物学、28、47-58、2007、査読有

Izumi S, Ohtaki M, Incorporation of inter-individual heterogeneity into the multi-stage carcinogenesis model: approach to the analysis of cancer incidence data, Biometrical Journal, 49, 539-550, 2007、査読有

原恭彦、和泉志津恵、小畑経史、運転者の安全運転意識と人為的ミスの包括的モデル 大分県交通事故データの分析、第6回 ITSシンポジウム2007 論文集、CD-ROM、83-88、2007、査読有

[ 学会発表 ] ( 計 14 件 )

和泉志津恵、藤井良宜、コホート内症例対照研究における対照抽出デザイン別検出力の算出方法について、平成20年度統計数理研究所・公開研究会「生物統計学における因果推論に関する手法の改善」、2009年3月26日、統計数理研究所

江藤大豪、和泉志津恵、時空間統計の手法の改良とその評価 - 大分県の交通統計データ解析 -、平成20年度統計数理研究所・公開研究会「生物統計学における因果推論に関する手法の改善」、2009年3月26日、統計数理研究所

Fujii Y, Izumi S, Power calculation for likelihood ratio tests in the nested case-control design, The 3rd International Kurume Symposium on Biostatistics, 2009年1月29-31日、九州大学

Taga M, Eguchi H, Hamatani K, Ito R, Imai K, Katayama H, Nishi N, Tahara E, Izumi S, Matsumura S, Oue N, Yasui W, Nakachi K, Mutations of p53 gene in non-small cell lung cancer among atomic-bomb survivors, 日本放射線影響

学会第 51 回(2008 年)北九州大会、2008 年 11 月 19-21 日、北九州国際会議場  
和泉志津恵、藤井良宜、コホート内症例  
対照研究における疑似症例を用いた検出  
力の推定方法:漸近近似法との比較、2008  
年度統計関連学会連合大会、2008 年 9 月  
7-10 日、慶応義塾大学  
江藤大豪、和泉志津恵、全国の歩行者事  
故による死傷者の発生の地域差について、  
日本交通心理学会第 73 回大会、2008 年 6  
月 14-15 日、川崎医療福祉大学  
和泉志津恵、コホート内サブ研究におけ  
る遺伝的及び環境的因子の交互作用の評  
価について、平成 19 年度統計数理研究  
所・公開研究会「生物統計学における因  
果推論に関する手法の改善」、2008 年 3  
月 26-27 日、統計数理研究所  
Izumi S, Fujii Y, Estimating the power  
of the likelihood ratio test in the  
cohort based nested case-control  
studies, East Asia Regional Biometric  
Conference 2007, 2007 年 12 月 9-11 日、  
東京大学  
和泉志津恵、原恭彦、小畑経史、構造方  
程式モデルを用いた因果推論、大分統計  
談話会第 35 回・科研費(A)シンポジウム  
『実質科学における統計的データ解析過  
程の諸相とその数理的基盤』、2007 年 10  
月 17-19 日、富士通大分システムラボラ  
トリ  
Eguchi H, Hamatani K, Taga M, Ito R,  
Takahashi K, Nishi N, Katayama H,  
Tahara E, Izumi S, Matsumura S, Oue N,  
Yasui W, Nakachi K, Gene alterations  
relative to microsatellite  
instability in colorectal cancer among  
atomic-bomb survivors, 第 66 回日本癌  
学会学術総会、2007 年 10 月 3-5 日、パ  
シフィコ横浜  
Taga M, Eguchi H, Hamatani K, Ito R,  
Imai K, Katayama K, Nishi N, Tahara E,  
Izumi S, Matsumura S, Oue N, Yasui W,  
Nakachi K, Mutations of p53 gene in  
non-small cell lung cancer among  
atomic-bomb survivors (2nd report),  
第 66 回日本癌学会学術総会、2007 年 10  
月 3-5 日、パシフィコ横浜  
藤井良宜、和泉志津恵、コホート内症例  
対照研究における対照選択デザイン、科  
研費(B)シンポジウム『生物情報を解明す  
るための統計理論とその応用』、2007 年 9  
月 18-19 日、日本女子大学  
和泉志津恵、藤井良宜、コホート内症例  
対照研究における検出力の推定方法、  
2007 年度統計関連学会連合大会、2007 年  
9 月 6-9 日、神戸大学  
Izumi S, Hara T, Obata S, Eto M,

Exploring the causation of the  
automobile accidents in the structural  
equation modeling for the prevention  
of future accidents, International  
Meeting of the Psychometric Society,  
2007 年 7 月 9-13 日、タワーホール船堀

〔図書〕(計 3 件)

Suyama A, Izumi S, Koyama K, Sakata R,  
Nishi N, Soda M, Grant E, Shimizu Y,  
Furukawa K, Cullings HM, Kasagi F,  
Kodama K, Springer, Radiation Health  
Risk Sciences (Proceedings of the  
First International Symposium of the  
Nagasaki University Global COE Program  
“Global Strategic Center for  
Radiation Health Risk Control”) 2008,  
340 (6)

和泉志津恵、原恭彦、小畑経史、大分県  
交通安全問題研究会(大分大学)、平成  
20 年度研究報告:交通事故防止に向けた  
統計的データ分析 - 高齢者の自転車事  
故の背景要因の探索 -、2009、45

和泉志津恵、原恭彦、小畑経史、大分大  
学交通事故研究会、平成 19 年度研究報  
告:交通事故防止に向けた統計的データ  
分析 - 高齢者の歩行中の事故の背景要  
因の探索 -、2008、84

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.csis.oita-u.ac.jp/~shizue/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

和泉 志津恵 (IZUMI SHIZUE)  
大分大学・工学部・准教授  
研究者番号: 70344413

(2) 連携研究者

中地 敬 (NAKACHI KEI)  
放射線影響研究所・顧問  
研究者番号: 00142117

藤井 良宜 (FUJII YOSHINORI)  
宮崎大学・教育文化学部・教授  
研究者番号: 10218985

古川 恭二 (FURUKAWA KYOJI)  
放射線影響研究所・統計部・研究員  
研究者番号: 00416421