

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10500

研究課題名（和文）糖尿病治療薬とがんリスクの疫学研究：TMLE法、バイアス分析とメンデルランダム化

研究課題名（英文）Epidemiologic studies of antidiabetic drugs and cancer risk: TMLE method, bias analysis and Mendelian randomization

研究代表者

後藤 温 (GOTO, Atsushi)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：80644822

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病治療薬とがんリスクの関連を明らかにするため、メンデルランダム化法(MR)を用いた解析手法の開発と検証を行った。本研究では、特にone sample MRにおける解析手法をシミュレーションにより比較検討し、GENEVA diabetes study datasets、UK biobankデータを用いた検討も行った。これにより、従来の観察研究におけるバイアスを軽減し、治療薬と健康リスクの因果関係をより正確に評価できるようになることが期待できる。レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）のデータは2024年4月に受領し、今後データの加工と分析を進める予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で明らかになった知見は、メンデルランダム化法の適用範囲を広げ、one sample MRにおける因果推論研究に貢献すると考えられる。これにより、治療薬と健康リスクの関連に関するエビデンスの質を高め、薬剤の安全性評価や、個別化医療の実現にもつながることが期待される。メンデルのランダム化法のみならず、操作変数法を適用する際の推定量の選択にも示唆を与えるものであり、今後の活用が期待される。

研究成果の概要（英文）：To clarify the association between antidiabetic drugs and cancer risk, we comprehensively compared analytical methods using Mendelian randomization. In particular, we compared analytical methods for one sample MR and demonstrated its effectiveness using UK biobank data. This method overcomes the bias issues in conventional methods, allowing for more accurate assessment of the causal relationship between antidiabetic drugs and cancer risk.

研究分野：疫学

キーワード：疫学 ゲノム 糖尿病 メンデルのランダム化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、糖尿病とがん罹患リスクの関連が注目され、合同委員会報告でも両者の関連が示唆された。しかし、メンデルランダム化解析により、2型糖尿病と全がんリスクの因果関係は強く支持されないことが報告された。そこで、糖尿病治療薬の使用が糖尿病患者のがんリスク上昇に関与する可能性が考えられた。しかし、インスリン分泌刺激薬やインスリン製剤とがん罹患リスクの関連を示す質の高いエビデンスは不足しており、SGLT2 阻害薬についても長期的な安全性への懸念から、さらなる研究が必要であった。

2. 研究の目的

本研究では、NDB を用いた最新の因果推論方法と、国内外の大規模ゲノムコホート情報を用いたメンデルランダム化解析により、特定の糖尿病治療薬（特に SGLT2 阻害薬とスルホニル尿素薬）とがんリスクの関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

研究期間中、他国の研究グループからの報告により、チアゾリジン薬の標的である PPARG が前立腺がんのリスク上昇と関連するが、スルホニル尿素薬の標的である ABCC8 や GLP1 受容体作動薬の標的である GLP1-R はいずれのがんリスクとも関連しないことが示された。しかし、薬剤標的 MR の方法論には制約が多いことが明らかとなっており、より広範な遺伝領域の多型情報を活用する新たな方法が考案され、今後はその方法を採用して研究を進めていく必要がある。本研究では、MR 法の方法論上の課題を克服するための検討を行った。特に、UK biobank などの one sample データを用いた研究が限定的であり、新たな方法論の開発が必要と考えた。

2022 年度にはメンデルランダム化法 (MR 法) の one sample MR における two-stage residual inclusions (2SRI), limited information maximum likelihood (LIML) の二つの推定量を比較検討した。2 値アウトカムを想定したシミュレーションおよび実データ分析を行った。

2023 年度には操作変数法における、2SRI と LIML を含む、6 つの推定量を、連続曝露変数と二値アウトカムを想定したシミュレーションデータを用いて比較検討した。様々なシミュレーション設定の下で、各推定量のバイアス、標準誤差、平均二乗誤差を評価した。2SRI と LIML では、アウトカムモデルに logit 関数と probit 関数の両方を用いて評価した。

シミュレーションデータは標本サイズ 100,000 とし、曝露変数は 500 個の独立変数 (SNPs を想定) を用いた線形モデル、アウトカムはプロビットモデルに従って生成した。

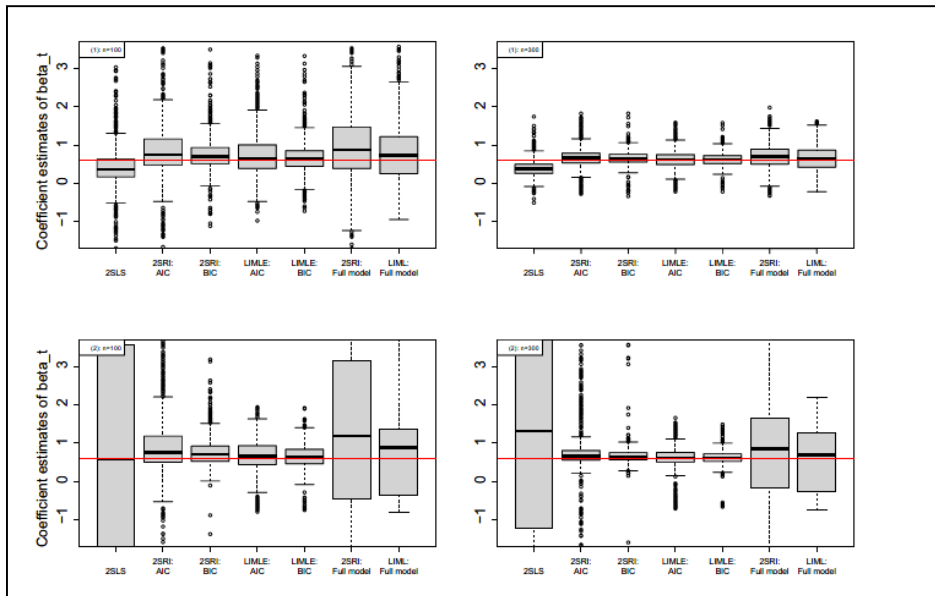
4. 研究成果

本研究は、世界最大規模の医療データであるレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) および国内外の大規模ゲノムコホートのデータを用いて、機械学習と統計的因果推論を融合させる TMLE (Targeted Maximum Likelihood Estimation)、メンデルのランダム化法 (MR 法) をはじめとする画期的な因果推論の方法論を適用することにより交絡を制御して、糖尿病治療薬とがんリスクとの関連を明らかにすることを目的とした。

2021 年度には、NDB と UK biobank のデータ利用申請を行い、承認された。UK biobank データへのアクセスは 2021 年度中に可能となり、約 50 万人分のゲノムワイドな遺伝子多型情報、糖尿病の有無、糖尿病治療薬の使用、がん罹患に関する情報を収集し、予備的な解析を実施した。

2022 年度には、MR 法の方法論的課題に取り組んだ。MR 法は、SNP と曝露の関連、SNP とアウトカムの関連の two sample データを用いて分析する方法論が発展しているが、one sample データを用いた検討は限定的であった。そこで、本研究では、2SRI と LIML による MR 推定を検討した。これらの手法は、いずれも one sample MR において適用可能である。

本研究では、2 値アウトカムを想定し、2SRI 推定量と LIML 推定量を用いた MR 分析を実施した。その結果、2 値アウトカムの場合には、LIML 推定量が 2SRI 推定量よりも優れた性能を示すことが明らかになった。具体的には、シミュレーションとデータ解析の結果から、二値アウトカムがあり、未測定の変数に関する懸念がある場合、モデル選択手順を用いた LIML 推定量は、2SRI 推定量と比較して、より正確かつバイアスの少ない推定値を提供し、良い選択肢となることが示唆された。



この研究成果は、2022 年度に査読付き英文論文として発表され、one sample MR における因果推論の精度向上に貢献する重要な知見となった(Orihara et al. Behaviormetrika (2023) 50:241-262)。

2023 年度には、2SLS、2SPS、2SRI、LIML、IVWLI、IVWLL の 6 つの操作変数法を比較検討した。これらの手法は、それぞれ異なるアプローチで因果効果を推定した。

シミュレーション研究では、様々な設定(操作変数の強さ、共変量、未測定交絡因子の分布など)の下で、各手法のバイアス、標準誤差などを評価した。その結果、2SLS と IVWLI は、アウトカムモデルの誤設定により、バイアスが大きいことが確認された。一方、2SPS と 2SRI は、強い操作変数が利用可能な場合は比較的良い性能を示すが、弱い操作変数しか利用できない場合は推定値に大きなバイアスが生じることがわかった。LIML と IVWLL は、比較的保守的な結果であったが、弱い操作変数の問題の影響は少なかった。

これらの結果から、操作変数法に関連するバイアスに対して万能な手法は存在しないことが示唆された。したがって、複数の操作変数法を用いて、頑健な結果が得られるか否かを評価することが重要であると考えられた。また、強い操作変数が利用可能な場合は 2SPS が、弱い IV しかない場合は LIML または IVWLL が、適切な選択である可能性が示唆された。

NDB データは 2024 年 4 月に受領し、今後データの加工と分析を進める予定である。本研究により、糖尿病治療薬とがんリスクの関連を総合的に評価し、がん予防に資するエビデンスを提供することを目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shunichiro Orihara, Atsushi Goto, and Masataka Taguri	4. 巻 50
2. 論文標題 Instrumental variable estimation of causal effects with applying some model selection procedures under binary outcomes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Behaviormetrika	6. 最初と最後の頁 241-262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s41237-022-00177-9	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 -

1. 著者名 Shunichiro Orihara, Atsushi Goto	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of instrumental variable methods with continuous exposure and binary outcome: A simulation study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	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） 10.2188/jea.JE2023027	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shunichiro Orihara, Atsushi Goto, and Masataka Taguri
2. 発表標題 Valid Instrumental Variables Selection Methods using Auxiliary Variable and Constructing Efficient Estimator
3. 学会等名 The 2022 Annual Meeting of the Biometric Society of Japan
4. 発表年 2022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
研究分担者	田栗 正隆 (TAGURI Masataka) (20587589)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	岩崎 基 (IWASAKI Motoki) (60392338)	国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策研究所・部長 (82606)	

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