

広大原医研年報第46号, 2005

放射線システム医学研究部門 計量生物研究分野研究概況

教	授	大 瀧	慈
講	師	佐 藤 健 一	
助	手	富 田 哲 治	
医 学 研 究 科 院 生		イ マ デ ア ル チ ャ ナ	
医 学 研 究 科 院 生		島 本 武 嗣	
医 学 研 究 科 院 生		川 野 徳 幸	
医歯薬学総合研究科院生		モハド ムジブル ラハマン	
医歯薬学総合研究科院生		榎 本 友 美	
医 学 研 究 生		浅 野 千 恵	
共 同 研 究 員		大 谷 敬 子	

当分野での研究目的は、医学・生物学および環境科学関連データの解析法の開発およびその応用にある。本年度に実施した主な研究（現在進行中も含む）は、次の通りである。

1. 分子生物学的知見も基づく放射線発がんに関する数理モデルの研究
2. 遺伝子多様性データの解析
3. 神経芽腫罹患過程に関する数理モデルの構築
4. レコードリンケージにおける個人同定処理自動化に有効な統計的方法の開発
5. 成長曲線データの解析方法の開発
6. 多変量離散分布族の構築に関する研究
7. 正規化変換に関する研究
8. 順序付きカテゴリー応答データの解析方法の研究
9. 疾病の時空間分布の推定に関する統計解析システムの開発
10. 自然死産危険度の時空間分布についての検討

これらの研究は、データ解析一般に関する理論、アルゴリズム、コンピュータソフトの開発と、それに基づいた応用研究として実施されているものである。また、実質科学である基礎・臨床医学系の各分野への支援として、生物統計学、数理科学、情報処理科学、コンピュータサイエンスといった領域の観点から、主に、データ解析を中心に各種の共同研究に参加している。

本年度に行った主な行事としては、平成16年11月2日～14日の期間、アッサム大学（インド）の Dr. S. Giri を招聘し、アッサム州の一部地域で多発している口腔咽頭癌にを対象として、危険要因探索のための共同研究を行った。大瀧教授、佐藤講師、富田助手と大谷博士は平成16年7月12日～17日にケアンズ（オーストラリア）で行われた第22回

国際計量生物学会に参加し、バイオインフォマティクスやレコードリンクージシステムに関する講演を行った。大瀧教授は、平成16年10月に桂林（中華人民共和国）で開かれた第8回中日統計学会議に参加し、がん死亡危険度に時空間分布の推定に関する招待講演を行った。大瀧教授は、平成16年12月10日、11日に別府市において科研費による発がん数理モデルに関するシンポジウムを開催した。平成16年12月20日には、当研究分野の2人の非常勤講師、和泉志津恵博士（放影研）と水田正弘教授（北海道大学）による学術講演会を開催した。さらに、平成17年1月28日、29日には、広島プリンスホテルにおいて科研費による科研費シンポジウム「統計的推測の理論と応用～」基盤研究（A）「医薬品の有効性・安全性の統計的評価の新展開」（研究代表者：岩崎 学 成蹊大学教授）1月29日は 基盤研究（B）（2）「多変量解析における変数選択問題に関する理論的基礎と応用」（研究代表者：藤越康祝 広島大学教授）を開催した。

人事面に関しては、富田助手が平成17年2月1日に博士（理学）を取得した。また、当分野所属の2人院生、イマデアルチャナと島本武嗣は平成17年2月23日に博士（医学）を取得した。なお、今年度より中華人民共和国からケムニ・ニジャト氏が医歯薬総合研究科の大学院生として当研究室に所属した。

1. 研究題目：分子生物学的知見も基づく放射線発がんに関する数理モデルの研究

参加研究者：大瀧 慈，イマデアルチャナ，甲斐倫明^{*1}，丹羽太貫^{*2}，和泉志津恵^{*3}，佐藤健一（^{*1}大分県立看護科学大，^{*2}京都大学，^{*3}大分大）

研究目的：放射線発がんや細胞死に関する数理モデルを開発する。

研究方法および結果：放射線曝露による生物影響を多標的モデルにより記述する際、標的サイズは線量に対する感受性に依存するものと考えられ、そのサイズが大きい標的の場合、より高い確率で損傷を受けると見なされる。各標的が均一なサイズを持つという仮説はかなり強い制約であり、実際には尤もらしさに問題がある。そこで、我々は各標的が異なるレベルの感受性を有しうるように古典的多標的モデルの一般化を行った。新しいモデルの定式化においては、標的サイズが幾何的（等比数列的）に分布していることを仮定し、全ての細胞の放射線感受性が共通としたポアソンモデルと、細胞によって感受性が異なる状況に対処しうるポアソン・ガンマモデルを構築した。さらにそれらのモデルの下での未知母数に関する最尤推定値を数値的に得るため、スパイダー法とニュートン・ラフソン法を組み合わせたアルゴリズムを開発した。

2. 研究題目：遺伝子多様性データの解析

参加研究者：大瀧 慈，大谷敬子^{*1}，佐藤健一，富田哲治，西山正彦^{*2}，松浦正明^{*3}，三木義男^{*3}，野田哲生^{*3}，安東正貴^{*4}，斎藤 彰^{*4}（^{*1}JBIC，^{*2}遺伝子診断，^{*3}癌研，^{*4}NEC）

研究目的：マイクロアレイ遺伝子発現データの数理モデル化と癌関連遺伝子群の同定。

研究方法および結果：オリゴヌクレオチドマイクロアレイから得られた遺伝子発現強度の測定値を、真の発現強度と測定誤差に分離する方法を提案した。その結果を用いて、遺伝子発現状態を“ON”と“OFF”の2値で表し、その出現確率を推定した。更に、提案した数理モデルに基づき、表現型の異なる2種類の細胞間で異なる発現状態にある遺伝子を効率よく同定するアルゴリズムを開発した。また、数多くの実データを用いて数理モデルの妥当性を検証した。これら一連の作業を自動的に行うために解析手法をソフトウェアとして整備した。

3. 研究題目：神経芽腫罹患過程に関する数理モデルの構築

参加研究者：大瀧 慈，檜山英三^{*1}（^{*1}研究支援開発センター）

研究目的：神経芽腫瘍について、予後不良な腫瘍と良好な腫瘍を早期に識別する。

研究方法および結果：小児神経芽腫患者データに基づく後ろ向き研究として、遺伝子を標的とした多標的モデルを構築し、細胞数の動態に関するモンテカルロ数値実験により罹患年齢分布の説明を試みた。その結果、受精卵の段階で「正常細胞」であった子供の場合は神経芽腫に罹患することはほとんど無いこと、それが「悪性細胞」

であった場合は出生に至り得ないこと、そして、神経芽腫に罹患する場合は受精卵の段階で抑制遺伝子少なくとも片方が機能不全になっていること、また、生後間もない時点で多発する症例はそのほとんどが良性腫瘍であり、腫瘍遺伝子の変異は未発生であり正常な分化へのスイッチ機能が損なわれている状況であることが示唆された。

4. 研究題目：レコードリンケージにおける個人同定処理自動化に有効な統計的方法の開発

参加研究者：佐藤健一，早川式彦^{*1}，隅田治行^{*2}，大瀧 慈，祖父江友孝^{*3}（^{*1}疫学，^{*2}国際放射線情報センター，^{*3}国立がんセンター）

研究目的：統計モデルに基づいて、個人同定処理の自動化に有効な作業手順を検討する。

研究方法および結果：レコードリンケージにおける個人同定処理は、計算機が未発達であった時期から必要とされていたこともあり、国内では経験的な手法についての議論が先行している。本研究では、経験的な知識の統計モデルへの利用方法も議論し、計算機による同定処理の自動化を行う際に有用なレコード値の頻度を考慮した判定基準を提案した。解析例によって、統計モデルの適合度を検証することができ、新規でレコードリンケージを行う場合のみならず、既存の照合結果の検証にも有効であることが示唆された。

5. 研究題目：成長曲線データの解析方法の開発

参加研究者：佐藤健一，藤越康祝^{*1}，大瀧 慈（^{*1}理学研究科）

研究目的：繰り返し測定データの探索的解析に有効な成長曲線モデルを開発する。

研究方法および結果：従来、成長データの経時的変化に対しては時間に関する多項式を仮定するのが一般的であった。しかし、実データの解析においては、1) 観測時点数が少ないと直線程度しか仮定できないため、データへの適合度が低く、2) 観測時点が多いときに高次の多項式を仮定してもその実科学的な解釈が容易ではない、という問題があった。本研究では、これらの問題を解決すべく、変化係数モデルの考え方を導入し、解釈の容易さを残したノンパラメトリック成長曲線モデルを開発し、その推定方法を検討した。

6. 研究題目：多変量離散分布族の構築に関する研究

参加研究者：富田哲治

研究目的：多変量離散分布族を構築する。

研究方法および結果：ポアソン分布や二項分布といった1次元離散分布の多変量への拡張について扱う。既存の多変量離散モデルの多くは、確率密度関数が多重積分で表現されている。そのため、数値積分やMCMCといった数値的最適化が用いられているが、ある程度次元が大きい場合は、計算量が膨大になるため困難である。そこで、扱い易い解析的な確率密度関数を持つ新たな多変量離散分布族を構築した。

7. 研究題目：正規化変換に関する研究

参加研究者：モハド ムジブル ラハマン，大瀧 慈

研究目的：変数変換により分布を正規分布で近似させるための統計的方法を開発する。

研究方法および結果：正值変数の分布を正規分布に近似するための変換として、ある定数を加えた後対数変換を施す変換（Shift-Log 変換と称する）について研究を行った。Shift-Log 変換により精確に正規分布に従う元の分布に関する密度関数やモーメントを求め、未知母数に対するモーメント法および最尤法による推定について検討を行った。

8. 研究題目：順序付きカテゴリー応答データの解析方法の研究

参加研究者：大瀧 慈，栗林和宏^{*1}，後藤昌司^{*2}（^{*1}ファイザー，^{*2}医学統計研究会）

研究目的：順序付き離散応答データに対して，有効な統計解析法を開発する．

研究の方法および結果：順序付きカテゴリー応答データに対して，隣接カテゴリーロジットモデルやポアソン過程を応用した回帰モデルを定式化し，スパイダー法とニュートン法を組み合わせたアルゴリズムを用いて未知母数に対する罰則付き最尤推定値を求める手法を開発した．モンテカルロシミュレーション実験により，高い精度で未知母数に対する推定が可能であることが分かった．

9. 研究題目：疾病の時空間分布の推定に関する統計解析システムの開発

参加研究者：大瀧 慈，佐藤健一，川崎裕美^{*1}，中山晃志^{*2}，柳原宏和^{*3}，山口直人^{*4}，祖父江友孝^{*5}（^{*1}医学部保健学科，^{*2}大分県立看護科学大，^{*3}筑波大，^{*4}東京女子医大，^{*5}国立がんセンター）

研究目的：がん死亡危険度の時空間分布を推測するための統計的方法を開発する．

研究の方法および結果：厚労省から目的外使用を許可された人口動態統計票のうち1975年から2002年までの28年間にわたる全国の市区町村別死亡数，および1975年から2000年までの期間に行われた6回の国勢調査による市区町村別性別年齢階級別人口数を用いて主要部位のがんについて，市区町村別死亡数データに対してポアソン・ガンマモデルに基づく経験ベイズ法およびノンパラメトリック平滑化を適用し，年次毎の性別市区町村別死亡相対危険度の推定値を算出した．得られた死亡相対危険度の推定値は，人口規模の小さい町村の場合にはその近傍の時空間平滑値に近似するが，人口の大きい都市では，近傍での状況に関わらずその都市独自の死亡相対危険度を反映するという特性を持っている．主要ながんの部位別に推定された市区町村別死亡危険度を5個のカテゴリーに層別化して地図上にプロットすることで，時空間分布の視覚化を行い，アニメーション化した．

10. 研究題目：自然死産危険度の時空間分布についての検討

参加研究者：島本武嗣，大谷敬子，佐藤健一，大瀧 慈

研究目的：死産発生の環境的背景要因を探索する．

研究方法および結果：日本全国の市区町村別人口動態出生児調査票および死産児調査票を用いて，ノンパラメトリック平滑化および経験ベイズ法を適用して死産危険度の時空間分布の視覚化を行った．母親の出産時年齢および死産の社会的背景要因（自然・人工死産，嫡出・非嫡出子，初産・経産別）について調整を行った結果，自然死産の嫡出子における初産と経産の死産率を比較すると，経産が初産より高い死産率を示した．自然死産で嫡出子の初産について，若干の地理的集積性が認められた．

A. 原著

1. Fujikoshi, Y.^{*1} and Tonda, T. (^{*1}Graduate School of Science): Asymptotic expansion of the null distribution of LR statistic for multivariate linear hypothesis when the dimension is large, *Communications in Statistics Theory and Method*, **33**, 1205-1220, 2004. (I)
2. Satoh, K., Ohtani, K.^{*1}, Ushijima, M.^{*2}, Isomura, M.^{*2}, Matsuura, M.^{*2}, Miki, T.^{*2} and Ohtaki, M. (^{*1}JBIC, ^{*2}JFCR): Genotyping of single nucleotide polymorphisms based on a mathematical model for two-dimensional data, *Jpn. J. of Biometrics*, **25**, 61-67, 2004.
3. Satoh, K., Yanagihara, H.^{*1} and Ohtaki, M. (^{*1}Tsukuba Univ.): Clustering method by connected neighborhoods and its application, *Advances and Applications in Statistics*, **4**, 223-231, 2004.

4. I Made Arcana and Ohtaki M.: Multi-target models and their application to data analysis of cellular mortality due to radiation exposure, *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, **54**, 9-21, 2005.
5. 島本武嗣：自然死産危険度の時空間分布についての検討，広島大学医学雑誌，53，15-24，2005.
6. Yamasaki, F.^{*1}, Kurisu, K.^{*1}, Satoh, K., Arita, K.^{*1}, Sugiyama, K., Ohtaki, M., Takaba, J.^{*2}, Tominaga, A.^{*1}, Hanaya, R.^{*1}, Yoshioka, H.^{*3}, Hama, S.^{*1}, Ito, Y.^{*3}, Kajiwar, Y.^{*1}, Yahara, K.^{*1}, Saito, T.^{*1}, Thohar, M. A.^{*1} (^{*1}Department of Neurosurgery, ^{*2}Department of Radiology, Graduate School of Biomedical Sciences, ^{*3}Kure Medical Center) : Apparent Diffusion Coefficient of Human Brain Tumors, *Radiology*, **235**, 989-991, 2005. (I).

B. 学会発表

1. 冨田哲治：多変量離散応答モデルの近似尤度に基づく推測，日本計量生物学会第26回シンポジウム，久留米，2004.
2. 島本武嗣，大谷敬子，佐藤健一，大瀧 慈：死産背景要因の探索，日本計量生物学会シンポジウム，久留米，2004.
3. Tonda, T.: Approximate likelihood based inference in GLMM, The 22nd International Biometric Conference, Cairns (Australia), 2004.
4. Ohtaki, M.: A multiple regression model for ordered categorical response data, The 22nd International Biometric Conference Cairns (Australia), 2004.
5. Otani, K.^{*1}, Ohtaki, M., Satoh, K. and Nishiyama, M.^{*2} (^{*1}JBIC, ^{*2}Translational Cancer Research): A Statistical Method for Analyzing Microarray Data Based on Two Dimensional Mixed Normal Model, The 22nd International Biometric Conference, Cairns (Australia), 2004.
6. Satoh, K., Hayakawa, N.^{*1}, Sumida, H.^{*2} and Ohtaki, M. (^{*1}Department of Epidemiology, ^{*2}Int. Radiat. Inform. Cent.): A statistical method for automatic identification in record linkage, The 22nd International Biometric Conference, Cairns (Australia), 2004.
7. Izumi, S.^{*1} and Ohtaki, M. (^{*1}RERF): A multi-target model for carcinogenesis incorporating genomic instability hypothesis, The 22nd International Biometric Conference, Cairns (Australia), 2004.
8. 大谷敬子^{*1}，大瀧 慈，佐藤健一，檜山桂子^{*2}，西山正彦^{*2} (^{*1}JBIC, ^{*2}遺伝子診断)：遺伝子発現強度データ解析 — cDNA およびオリゴヌクレオチドマイクロアレイデータを用いて，第3回統計関連学会連合大会，花巻，2004.
9. 大瀧 慈：Frailty 点過程に基づく順序付カテゴリー応答データの解析，第3回統計関連学会連合大会，花巻，2004.
10. 佐藤健一，大瀧 慈：ノンパラメトリック成長曲線モデルの推定，第3回統計関連学会連合大会，花巻，2004. (C)

11. 栗林和彦^{*1}, 大瀧 慈, 後藤昌司^{*2} (^{*1}ファイザー, ^{*2}医学統計研究会): Use of penalized likelihood for regression analysis of ordered categorical response data, 第3回統計関連学会連合大会, 花巻, 2004.
12. 冨田哲治: 多変量離散分布における共分散構造の尤度比検定, 第3回統計関連学会連合大会, 花巻, 2004.
13. Ohtaki, M: Statistical method for estimating spatial-time distribution of mortality based on municipality-specific demographic data, The 8th China-Japan Symposium on Statistics, Guilin (China), 2004.
14. Ohtaki, M, Hiyama E^{*1} (^{*1}Natural Science Center): Age-distribution of neuroblastoma and its mathematical model, Mini-symposium on Mathematical Modeling of Carcinogenesis and Related Topics, Beppu, 2004.
15. 島本武嗣, 大谷敬子, 佐藤健一, 大瀧 慈: 自然死産危険度の時空間分布についての検討, 統計数理研究所共同研究集会, 東京, 2005.
16. 大瀧 慈, 佐藤健一, 藤越康祝^{*1} (^{*1}理学研究科): 局所リッジ構造を取り入れた成長曲線モデル, 科研費シンポジウム「統計的推測の理論と応用」, 広島, 2004.
17. Rahaman, M. M. and Ohtaki, M: Shift and logarithmic transformations for normalization, Symposium on Theory of Statistical Inference and Their Applications, Hiroshima, 2004.
18. 栗林和彦^{*1}, 大瀧 慈, 後藤昌司^{*2} (^{*1}ファイザー, ^{*2}医学統計研究会): Bias adjusted penalized maximum likelihood estimates in the adjacent categories logit model, 科研費シンポジウム「統計的推測の理論と応用」, 広島, 2004.