

別紙 研究内容

研究課題名

ヒト、ペット動物を対象としたオミクスデータ解析に関する知見の共有

代表者

千葉大学予防医学センター 江口 哲史

共同研究者

愛媛大学沿岸環境科学研究センター 野見山 桂

研究目的

化学物質曝露影響の分析・解析手法確立には分析・解析技術の共有が不可欠であり、知見を蓄積・共有し、分析・解析技術を向上する必要がある。中でも、検出下限値以下のデータの取り扱いについては解析結果にバイアスを与える可能性があるため、注意してデータを取り扱う必要がある。また、単一の化学物質ではなく、類似の構造をもつ様々な化学物質が生体に曝露、蓄積されている場合、どの物質がアウトカムと強く関係しているのかを解析することは、毒性学・環境化学双方にとって重要な課題である。

本年度は化学物質の複合曝露の影響について、検出下限値の問題に対処しつつ解析可能な手法を用い、有機ハロゲン化合物及び代謝物が甲状腺ホルモン恒常性に及ぼす影響について解析を試みた。

研究概要

本研究では検出下限値以下だった化合物濃度について多重代入法による欠損値の代入処理を行い、Weighted Quantile Sum Regression (WQS) を用いてペットネコ血清中の有機ハロゲン化合物及び代謝物が甲状腺ホルモン恒常性に及ぼす影響について解析した。

また、愛媛大学と共同研究を進めていた、ビスフェノール A の曝露によるラット肝臓中脂質プロファイルの変化に関する研究が、国際誌に投稿・受理された。

研究内容

背景

化学物質の曝露影響を統計学的に解析する際、しばしば測定値に検出下限値 (LOD) 以下の値が含まれている。統計処理を行う前に、LOD については $LOD/\sqrt{2}$ など、単一の値を代入して解析を行うことも見受けられるが、検出下限値以下の値の割合が 10% を超える場合には、解析結果にバイアスを与える可能性があることが既存研究で報告されている (Lubin et al., 2004)。

また、単一の化学物質ではなく、類似の構造をもつ様々な化学物質が生体に曝露、蓄積されている場合、どの物質がアウトカムと強く関係しているのか解析することは、毒性学・環境化学双方にとって重要な課題である。

このため本研究では化学物質の濃度を左打ち切り対数正規分布と仮定し、多重代入法を用いて結果のバイアスを低減する手法を使ってペットネコ血清中の有機ハロゲン化合物及び代謝物が甲状腺ホルモン恒常性に及ぼす影響について解析した。

また、アウトカムとそれぞれの化合物・異性体の関係およびそれぞれの重みを解析するために、Weighted Quantile Sum Regression (WQS) (Carrico et al., 2015) を用いた解析を試みた。

手法

対象は過去に血清中化学物質濃度および甲状腺ホルモン濃度が測定済みのペットネコ 24 検体である。検出された化学物質は PCB26 異性体、OH-PCB11 異性体、PBDE9 異性体、ブロモフェノール 4 異性体、OH-PBDE, MeO-PBDE2 異性体の計 54 物質であった。本研究では同一検体から検出された血清中 TSH, Total T4, Total T3 の 3 種甲状腺ホルモン濃度をアウトカムとして解析を試みた。解析には R ver 3.6.3 および、R package miWQS を用いた (Hargarten et al., 2020)。多重代入を行ったデータセットは 20 セット、WQS 回帰モデルにおけるブートストラップの回数は 2000 回とした。

結果

解析の結果、TSH と Total T3 は WQS から得られた曝露指標との間に負の関係 ($p < 0.001$) を示したが、Total T4 と WQS の間に有意な関係は認められなかった (Table 1)。

Table.1 Expected changes (95% CI) of thyroid hormone levels among pet cat associated with a one-unit increase in indices from Weighted Quantile Sum regressions

	Estimate	95%CI lower	95%CI higher	<i>p</i> -value
TSH	-0.151	-0.220	-0.0810	<0.001
Total T4	2.30	-6.45	11.0	0.607
Total T3	-0.193	-0.285	-0.101	<0.001

一方、これら指標のなかで変数重要度の高い因子に注目すると、TSH、Total T3 いずれにおいても 2,4,6-BRP や CB156 が上位の指標として選出された (Figure 1)。しかしながら、これらの重要度の重みはいずれも分散が大きく、weight の値が 0 をまたいでいるため有意ではなかった。

しかしながら、検出下限値の問題や、重要度の重み付けを類似の構造をもつ様々な化学物質が生体に曝露、蓄積されている場合に対して適用できる点で本手法は有用であり、化学物質の曝露だけではなくメタボローム解析におけるデータ分析にも利用可能と考える。一方、本手法は曝露の影響がどの物質も正負いずれかの同じ向きであることを前提にしているため、この仮定を満たさない場合には Quantile G-Computation (Keil et al., 2020) など、他の手法が必要になる可能性がある。

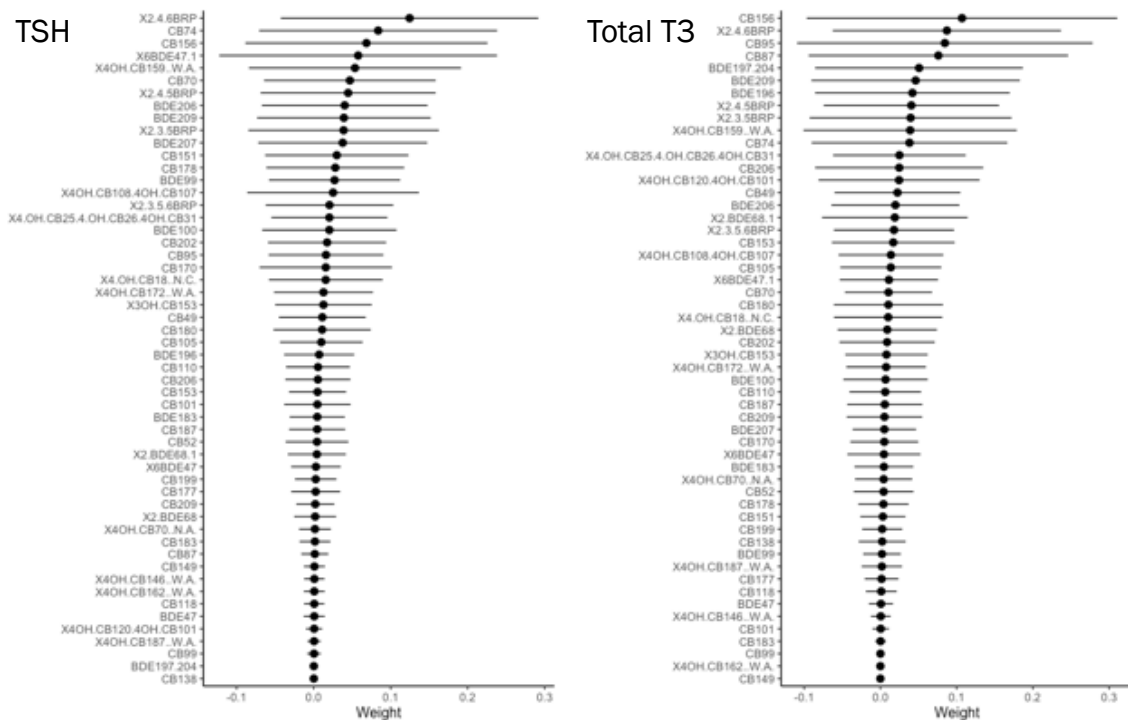


Figure 1: WQS model regression index weights for TSH and Total T3.

引用文献

- Carrico, C., Gennings, C., Wheeler, D. C., & Factor-Litvak, P. (2015). Characterization of weighted quantile sum regression for highly correlated data in a risk analysis setting. *Journal of agricultural, biological, and environmental statistics*, 20(1), 100-120.
- Keil, A. P., Buckley, J. P., O'Brien, K. M., Ferguson, K. K., Zhao, S., & White, A. J. (2020). A quantile-based g-computation approach to addressing the effects of exposure mixtures. *Environmental health perspectives*, 128(4), 047004.
- Lubin, J. H., Colt, J. S., Camann, D., Davis, S., Cerhan, J. R., Severson, R. K., ... & Hartge, P. (2004). Epidemiologic evaluation of measurement data in the presence of detection limits. *Environmental health perspectives*, 112(17), 1691-1696.
- Hargarten, P. M., & Wheeler, D. C. (2020). miWQS: Multiple Imputation Using Weighted Quantile Sum Regression. *The R Journal*, 12 (2), 226-250.

成果発表

- Nguyen, H. T., Li, L., Eguchi, A., Kannan, K., Kim, E. Y., & Iwata, H. (2021). Effects on the liver lipidome of rat offspring prenatally exposed to bisphenol A. *Science of The Total Environment*, 759, 143466.