

S9-2 生体の巢構造データの nested analysis
による追加解析からもたらされたことぬまざわ さとし¹ さわぐち としこ²
沼澤 聡、澤口 聡子(¹昭和大学薬学部生体制御機能薬学講座毒物学部門、²厚生労働省
国立保健医療科学院)

マルチレベル分析は、再現性の保証のない巢構造を持ったデータを総合的に分析する方法として、ヒトの行動など雑多なデータを取り扱う社会科学領域で主に用いられている。一方、細胞や実験動物データを取り扱う基礎科学では、背景となる実験系の再現性を一義に比較的小数例の実験を反復して結果を導いている。しかし、実際には動物と細胞、内因性と強制発現タンパク質など数種の階層の実験を行うことが多く、それらのデータを階層毎に結果を求め、総合的な結果を推論する現状がある。そこで、本研究では我々の既報 (PLOS ONE: 7, e41291, 2012) のデータセットをマルチレベル分析に当てはめ追加解析し、新たな可能性を考察した。当該論文では、抗てんかん薬フェノバルビタールが肝主要 miRNA である miR-122 の発現を低下させ、それが発端となり AMP 活性化キナーゼ (AMPK) 活性化と引き続く転写因子 CAR の核移行が生じて、薬物代謝酵素 CYP2B 遺伝子の転写活性化が起こると考察した。特に、AMPK 活性化と miR-122 発現低下が、C3H マウス肝および HepG2 細胞いずれの場合でも処置 4 時間以内に有意に生じたことから、ごく初期のこれらイベントがその後起こる CYP 誘導に関連するとの仮説を立てた。同じ実験データを多値多項 nested ロジスティック回帰分析 (SAS 9.4: EG7.2) により追加解析を行った。解析では、線形モデルに対して使われる GLM を用い、応答変数としてカテゴリー化したサンプル番号を用い、それらは多項分布に従うと仮定し、リンク関数は累積 Logit (対数 odds) を用い、説明変数は各群平均値と SE の量的変数および測定時間とサンプル番号をカテゴリー化した質的変数とした。検定は尤度比分布を χ^2 分布近似法により求め、有意水準を 0.05 とした。実測時間 (1、4、12、24 時間) をネスト変数として解析したところ、処置 24 時間における結果が潜在的に有意である可能性が高くなった。従って、AMPK 活性化と miR-122 発現低下は見かけ上処置後初期から見られるが、意味のある変化はもっと遅く出現している潜在的可能性が示唆された。これは、既報の結果を否定することなく、今後の実測時間に関する示唆を与えた。その後、他グループより活性化した CAR が HNF4 α の転写活性化阻害を介して miR-122 転写を抑制することが報告 (Toxicol Appl Pharmacol: 288, 26, 2015) された。実験条件が異なるものの、本研究のマルチレベル分析の結果は彼らの結論と矛盾しない。従って、wet lab における実験においてもマルチレベル分析を積極的に活用することが、研究展開する上で潜在的方向性を見出すことにつながると期待される。マルチレベル分析手法に関するアドバイスを戴きました国立保健医療科学院土井由利子前統括研究官に深謝申し上げます。