

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成 24 年 7 月 13 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 医学部医学科

職 名・学 年 5 年

氏 名 藤 井 庸 祐

助 成 の 種 類	平成24年度 ・ 若手研究者在外研究支援 ・ 国際研究集会発表助成		
研 究 集 会 名	Eurotox2012, Congress of the European societies of Toxicology		
発 表 題 目	Isotonic regression-based method for high throughput genotoxicity screenings		
開 催 場 所	Stockholm Waterfront Congress Centre, Stockholm, Sweden		
渡 航 期 間	平成24年 6月17日 ~ 平成24年 6月21日		
成 果 の 概 要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()		
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	200,000円	
	使用した助成金額	200,000円	
	返納すべき助成金額	0円	
	助 成 金 の 使 途 内 訳	航空券 118,795円	
		成田空港交通費 22,220円	
学会登録料 43,982円			
宿泊代 17,652円			
	上記 220,301円に充当		
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 学部生向けの助成金はほとんどないので、大変助かりました。困ったこととしては、あまりおおっぴらに広告していないようで、口コミのような形でこの助成金を知りました。私の所属する学科では、非常に熱心に研究活動をして業績をあげている方や、海外留学に行かれる方など、海外へ行かれる方がたくさんいますので、そういった方々にもっと知ってもらえたらと思います。		

成果の概要／藤井庸祐

我々は平成 24 年 6 月 18 日から 21 日にかけて、スウェーデン、ストックホルムで開催された Eurotox2012 に参加した。Eurotox2012 では、50 カ国以上から 1500 人あまりの参加者が集い、約 50 演題の口頭発表、約 400 演題のポスター発表が行われた。"Isotonic regression-based method for high throughput genotoxicity screenings"、「単調減少による遺伝毒性ハイスループットスクリーニングの解析」という演題で、Computational toxicology のセッションにて平成 24 年 6 月 18 日午後よりポスター発表を行った。

【発表の概要】

未知化合物の毒性を定量的にスクリーニングする系(qHTS)がいくつか作られており、そのひとつとしてニワトリ B リンパ球 DT40 細胞を用いた、遺伝毒性 qHTS がある。遺伝毒性とは、遺伝形質を担う物質に影響を及ぼす性質のことであり、遺伝子に傷をつけることでがんの原因になったり、逆に抗がん剤として利用して治療に役立ったりする非常に重要な性質である。DT40 は遺伝子損傷を修復する遺伝子を欠損させた変異株が多数あり、ある種の遺伝毒性に対して感受性を持つ。遺伝毒性のある化合物を作用させたときの生存率を野生型と比較することで、遺伝毒性を検出することが可能である。この仕組みを数千から数万の未知化合物のハイスループットスクリーニングに応用させた実験系がすでに存在する。

qHTS では、実験の規模やプロトコールの観点から、実験誤差が避けられない。実験誤差は毒性の推定に影響し、未知化合物の誤った判定につながる。費用や薬害の観点から、実験誤差があっても正しい推定を行う優れた統計解析手法への期待は大きい。生化学分野では、このような解析には Hill の式が従来から広く用いられてきた。これは、4 つのパラメータによって S 字曲線を想定し、1 細胞株、1 化合物ごとに統計量を算出する手法である。一方、我々は Isotonic regression という新手法を考案した。これは、曲線を想定せず、野生型の生存率は他の変異株より大きいという仮定のもと、1 化合物に対して用いたすべての細胞株を一括して解析するという手法である。これらふたつの手法の解析パフォーマンスを比較した。解析用データとして、遺伝子損傷と修復機転のネットワークから、損傷と修復が確率によって起こる数理モデルを構築し、シミュレーションデータを作成した。このシミュレーションデータは実験誤差の介入する余地のない、真のデータであり、統計量は真の値をとる。次に、シミュレーションデータに実験誤差を生じさせ、2 手法を適用し統計量を得た。これらはいわゆる、実験を実際に行って得られた統計量であり、真の統計量と比較することで各手法がどれだけばらつきに対して頑強に推定できるかがわかる。シミュレーションでは Isotonic regression のほうがばらつきに対して頑強な推定ができた。感度・特異度を比較してもより良い分別能を示し

た。これらの結果より、頑強な推定ができ、高い感度・特異度を有する **Isotonic regression** が、遺伝毒性 qHTS において有用であることが示唆された。

【まとめ】

2 時間の発表時間を通して、分子生物学を専門とする研究者たちに、完全にシミュレーションの研究内容を説明することの難しさや、鋭い指摘が多数あり、今後さらに議論を重ねて磨き上げていく必要性を痛感した。

学会発表や、ノーベル賞晩餐会が行われるストックホルム市庁舎でのレセプションなど、大変素晴らしい経験を得ることができた。

今回の研究集会の参加に対して、助成金と発表の機会を与えてくださった京都大学教育研究振興財団に心より厚く御礼申し上げ、報告を終えさせていただく。