



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Simulation-based assessment of model selection criteria during the application of benchmark dose method to quantal response data [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	吉井, 啓太
Description	配架番号 : 2743
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15239号
Issue Date	2022-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88261
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHII_Keita_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 吉井 啓太

	主査	教授	玉腰 暁子
審査担当者	副査	准教授	橋本 直樹
	副査	教授	荒戸 照世
	副査	教授	伊藤 陽一

学 位 論 文 題 名

Simulation-based assessment of model selection criteria
during the application of benchmark dose method to quantal response data
(ベンチマークドーズ法の用量反応関係への適用にかかる
モデル選択基準に関するシミュレーション研究)

申請者は、化学物質のリスク評価におけるベンチマークドーズ法の適用にかかる9つの数理モデルの選択基準及び除外基準の使用について、3つの用量反応パターンについてシミュレーション研究を行い、一定の見解を得た。

審査にあたり、まず副査の橋本准教授から方法の詳細、特にサンプルデータの生成方法、信頼度、真の用量反応関係の決定方法について質問があり、申請者はそれらに対して発表内容及びスライドを用いて適切に回答した。次にアクリルアミドの用量反応データにおいて用量0で毒性反応率が出ている背景について質問があり、申請者はこの用量点は超過リスクを測定するためのBaselineであり、動物実験における環境要因など化学物質の影響を受けない要因の毒性ではないかと回答した。

次いで、副査の荒戸教授からこの研究の新規性について質問があり、申請者はこれまでにあったモデル平均化に関する知見をモデル選択基準の一つとして化学物質に当てはめた点、モデル平均化の中でもMA-allは検討されてきたが十分な検討がなされていなかったMA-3及びMA-AICを取り上げた点を列挙した。さらに、使用した用量反応データに関する本文脚注の“which were disregarded from this study”という一節について質問があり、申請者は本研究ではあくまで動物実験の各用量点で使用した頭数と毒性反応率を基とした用量反応曲線データのみを使用し、アウトカムの性質や内容は本研究には影響しないといった意味であったが、紛らわしいため加筆修正を施すと回答した。

次に副査の伊藤教授から、本文中パラメータ推定における初期値について本文中で“calculated above”を多用しているがどこで計算されたものかわからないという質問があり、

申請者はBMDSソフトウェアや手計算で推定したパラメータをNelder-mead法の初期値として使用し、そこで得られた推定結果をL-BFGS-B法の初期値としたことを説明したうえで、理解しやすいように加筆修正を施すと回答した。最後に、アウトカムの性質に対応して真の用量反応関係を説明する数理モデルについての知見は既に溜まっているのではないかと（例：「神経系の毒性を見た動物実験にはWeibullモデルが選ばれやすい」など）、もし溜まっているなら真の用量反応曲線を説明する数理モデルはデータに依存することなく知見を生かして恣意的に決めた方が自然なのではないかという質問があり、申請者は個々の化学物質に対して数理モデルを適用した実績はあるものの、アウトカムの性質と関連付けて知見まで至った研究はまだないのではないかと回答し、仮にあったとしてもバイアスの懸念があるのではないかと付言した。それに対し伊藤教授から、データ依存で真の用量反応関係を決定する場合にはAICで決めることによる恣意性、もっと言えばMA-3やMA-AICに使用した数値にも恣意性があるという理由で、バイアスはあるとしてもこれまでの知見に従った方がより安全ではないか、また単に得られたデータに基づいて真の用量反応関係を決定するだけでなく、動物実験にフィードバックして、適切な用量を設定しBMD計算により有用な観察点を示すことが重要ではないか、とのコメントがあった。

最後に主査の玉腰教授から今後の研究について質問があり、申請者は他の性質を持つ用量反応関係データに対して同様の適用事例を施しモデル選択・除外基準に関する知見をより溜めていくとともに、他の研究課題についてBMRに規定されるBMDLとNOAELの関係性の理論的・解析的分析を進めそれらをまとめた理論構築を行うこと、モデル制約条件についてもそれらが結果に与える影響を結果に基づき考察していくことが必要と考えていると回答した。また中間審査でコメントがあったベイズ法によるモデル平均化のBMD法への適用に関する進捗状況について質問があり、申請者はその研究課題は別の研究者に引き継がれてBMD法の指針やソフトウェア開発、論文化など一定の成果を挙げることに成功したものの、申請者が直接貢献したわけではないため本発表には組み込まなかったと回答した。

本研究は、モデル選択基準としてMA-3を使用すれば異なる性質を持つ用量反応曲線全てで悪くない結果が出るといった、BMD法の適用にかかる統一した見解を提出できたという点において評価される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。