

<教育報告>

平成23年度研究課程

**Community-involved strategy to improve tuberculosis (TB) treatment outcomes in Eastern Region of Ghana**

Samuel Agyemang BOATENG

**keywords:** Tuberculosis(TB), decentralize, centralize, treatment outcome, Eastern Region and Ghana

**Thesis Advisors:** Tomoko KODAMA, Fumihiko SATA, George BONSU, Eri OSAWA

**Abstract**

**Introduction:** One of the challenges facing the health systems is to bring the provision of health services as close as possible to those who need them. The need to promote community contribution to TB care as part of National Tuberculosis Programme (NTP) activities is particularly urgent in Sub-Saharan Africa, where the human immunodeficiency virus (HIV) is fuelling the TB epidemic. With the necessary support, communities have the potential to contribute to TB care.

**Objectives:** To evaluate decentralization and community supervision of Tuberculosis treatment as an effective intervention to improve treatment outcomes in Eastern Region of Ghana

**Methods/ Design:** A historical comparison of treatment outcomes of cohorts registered in 2003-2005 with centralized Directly Observed Treatment short course (DOTs) at health facility level and cohorts registered in 2007-2009 with decentralized DOTs at the community level. Effectiveness was measured by comparing TB case finding and treatment outcomes before and after the introduction of the decentralization with the active participation of local communities providing the option of treatment supervision.

**Result:** In total 5128 cases were registered during the centralized period with 60% being men and 40% women. In the decentralized period 5309 cases were recorded with 62.7% men and 37.3% women. Among new smear-positive pulmonary TB cases there was a significant difference between treatment success rates in the decentralised period as compared to the centralized period (82.7% vs 69.6% respectively; *p-value* < 0.0001). Cured rate improved during the decentralized period as against the centralized period (75.8% vs 63.2% respectively; *p-value* < 0.0001). Defaulter rate significantly reduced in the decentralized period as compared to the centralized period (3.6% vs 12.1% respectively; *p-value* < 0.0001). Among new sputum smear-negative and extra pulmonary TB patients, treatment completion rate was significantly higher in the decentralized period than in the centralized (80.2% vs 56.3% respectively; *p-value* < 0.0001) and defaulter rate was significantly reduced in the decentralized period than in the centralized period (3.3% vs 17.7% respectively; *p-value* < 0.0001).

**Conclusion and Recommendations:** Decentralization of TB treatment to the community level, empowering TB patients to choose treatment supporters from the community and communities providing treatment supervision till cure, improved treatment outcomes in Eastern Region of Ghana.

---

指導教官：児玉知子（国際協力研究部）  
佐田文宏（生活環境研究部）  
George BONSU（Eastern Regional Health Administration,  
Kotoridua, Ghana）  
大澤絵理（国際協力研究部）

## <教育報告>

平成23年度研究課程

### 遺伝子ネットワークを用いた複合疾患遺伝子座同定法の開発

西山毅

## Developing Detection Methodologies for Complex Trait Loci based on Gene-Network

Takeshi NISIYAMA

### Abstract

**Objective:** Several statistical tests have been developed for analyzing genome-wide association data based on gene sets. Using these methods, hundreds of gene sets are typically tested, and the tested gene sets often overlap. This overlapping greatly increases the probability of generating false positives, and the results obtained are difficult to interpret, particularly when many gene sets show statistical significance. We propose a flexible statistical framework to circumvent these problems.

**Methods:** We developed a scan statistic to extract disease-associated gene clusters from a whole gene pathway. Extracting one or a few significant gene clusters from a global pathway results in increased statistical power, and facilitates the interpretation of test results. In the present study, we applied our method to genome-wide association data for rare copy-number variations, which have been strongly implicated in complex diseases. Results: Application of our method to a simulated dataset demonstrated the high accuracy of this method in detecting disease-associated gene clusters in a whole gene pathway.

**Conclusion:** The scan statistic approach proposed here shows a high level of accuracy in detecting gene clusters in a whole gene pathway. This study has provided a sound statistical framework for analyzing genome-wide rare CNV data by incorporating topological information on the gene pathway.

**keywords:** complex disease, copy number variations (CNVs), scan statistics, gene pathway, gene sets

**Thesis Advisors:** Kunihiko TAKAHASHI, Toshiro TANGO, Hirohisa KISHINO

## I. 目的

近年、頻度の低いコピー数多型 (rare copy-number variation, rare CNV) が複合疾患の病因となることが明らかになった [1]。個々のrare CNVと疾患との関連を調べるには検出力が低すぎるので、複数のrare CNVを使って病因となる遺伝子を見つける遺伝子セット法が考案された。遺伝子セット法では、遺伝子セット内でrare CNVを生じた遺伝子の割合を症例対照間で比較するが、この手法では、多数の遺伝子セットについて検定が行われるだけでなく、これらの遺伝子セット間には重複がある。その結果、統計学的検出力が低下するだけでなく、検定結果の解釈も難しくなる。そこで、rare CNVの症例対照データを用いて遺伝

子パスウェイ全体から病因遺伝子クラスターを抽出するための検定法をここに提案する。

## II. 方法

### 1. 遺伝子パスウェイと遺伝子間距離

Pathway Commons [2] 中の 13,682個の遺伝子と、その相互作用538,610個からなる遺伝子パスウェイを用いる。距離の定義としては、1本のエッジの距離を1単位と定め、2つのノード間の最短の距離をそのノード間の距離と定義する。

### 2. スキャン統計量に基づく検定法

ウィンドウ数を少なくするために、本研究では各遺伝子

指導教官：高橋邦彦（政策技術評価研究部）  
丹後俊郎（医学統計研究センター）  
岸野洋久（東京大学大学院農学生命科学研究科）

を中心とした円形ウィンドウのみを考え、その半径 $R = 0 \sim 4$ とした。帰無仮説 $H_0$ は「rare CNVを生じた遺伝子の割合が症例群のほうが対照群より高くなるようなウィンドウZが遺伝子パスウェイ内には1つもない」、対立仮説 $H_1$ は「そのようなウィンドウZが少なくとも1つ存在する」と設定する。こうして定まるスキャン統計量を用いた検定に際しては、「症例」と「対照」のラベルを999回並べ替えて求まる帰無分布を通じてP値を得る。

### 3. シミュレーションの設定

疾患の原因となる遺伝子は1つの病因遺伝子クラスターを形成し、病因遺伝子クラスター中の遺伝子が1つでもrare CNVを生じれば疾患を引き起こすと仮定した。本研究では、症例1000人・対照1000人を1つの症例対照データとし、この症例対照データを1シナリオごとに1000個作成した。先行研究[3]にしたがい、CNVの変異発生率 $p = 1.0 \times 10^{-4}$ 、有病率を1.0%, CRR=1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0に設定した。最後に、真の病因遺伝子クラスターとしては、自閉症スペクトラム障害（以下ASD）の症例対照データから得られた776個の遺伝子からなる半径2の遺伝子クラスターを選んだ。

### III. 結果

まず、提案法をrare CNVについてのASDの症例対照研究データ（症例996人、対照1287人）[1]に適用した結果、CNV全体については有意な遺伝子クラスターが見つからなかったが、CNVの欠失については有意な遺伝子クラスターが見つかった（ $P$ 値=0.025）。一方、同データを遺伝子セット法で検定したが、多重性の調節の後に有意性を示す遺伝子セットは皆無であった。次に、シミュレーション

結果を表すのに、通常の検出力（Standard power）だけでは不十分なので、「対立仮説のもとで正しく真の遺伝子クラスターを同定する確率」と定義される同時検出力（joint power）[4]および、「真の遺伝子クラスター中の遺伝子を同定する確率」と定義される感度（Sensitivity）、「真の遺伝子クラスター外の遺伝子を誤って同定する確率」と定義される特異度（Specificity）を用いることにした。提案法により $CRR \geq 3.0$ の遺伝子クラスターが正しく同定できることが図1よりわかる。

### IV. 考察

遺伝子パスウェイのトポロジカルな情報を用いない遺伝子セット法は統計学的検出力が低いですが、提案法はその情報を考慮に入れることで検出力を高めている。本研究で用いた円形ウィンドウに基づく検定では、非円形クラスターを正しく同定するのは難しく、真のクラスターより大きめのクラスターを見出す傾向がある[4]。したがって今後は、柔軟なウィンドウ形を用いる計算法を開発する必要がある。その他に残る課題としては、遺伝子クラスターの半径や大きさ、遺伝子パスウェイ上の位置、距離の定義、遺伝子パスウェイの不完全さが、提案法によるクラスター同定にどのような影響を与えるかを解明する必要がある。

### V. まとめ

ここで提案したスキャン統計量は、遺伝子パスウェイ全体から病因遺伝子クラスターを正確に同定可能であった。遺伝子パスウェイ情報は、質・量ともに近年急速に増大しているため、その膨大な情報を統計学的に適切に扱うrare CNV解析法が今後ますます重要になるだろう。

### 参考文献

- [1] Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*. 2010;466:368-72.
- [2] Cerami EG, Gross BE, Demir E, Rodchenkov I, Babur O, Anwar N, et al. Pathway Commons, a web resource for biological pathway data. *Nucleic Acids Res*. 2010;39(suppl 1):D685-90.
- [3] van Ommen GJ. Frequency of new copy number variation in humans. *Nat Genet*. 2005;37:333-4.
- [4] Tango T, Takahashi K. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. *Int J Health Geogr*. 2005;4:11.

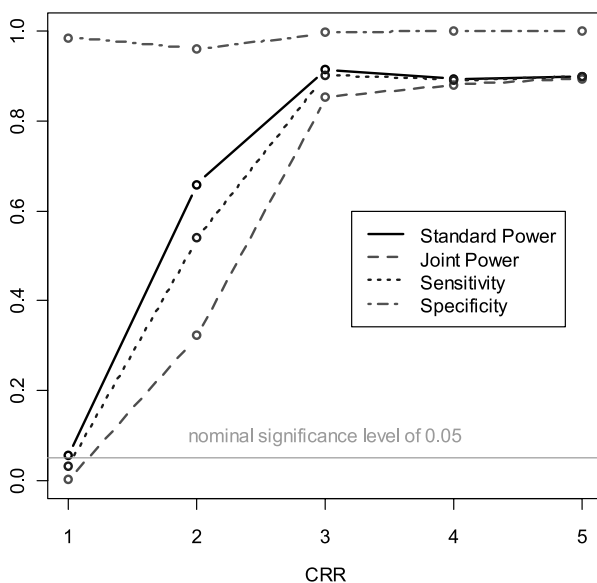


図1 提案法の検出力および感度・特異度