

## メンデルランダム化に基づく遺伝疫学研究にお

### ける非線形暴露—結果関係について

メンデルランダム化 (MR) は、「遺伝的操作変数を使用した操作変数 (IV) 解析」と定義され[1]、バイオバンクからの大規模な観察データを用いて様々な仮説を効率的に検証するための主要な手法の一つとして医学研究で好まれている。

MR ベースの因果推論の三つの核心的な仮定に対処するために、多くの方法が開発されてきたが、ほとんどのアプローチは推定される因果効果が線形であると仮定している。暴露と結果の関係が非線形であり、単調でない場合もある。計量経済学分野で非線形パラメトリック法は操作変数法に使用されることが考慮されているが、このような手法に基づく推論は暴露—結果の非線形関数の特定に非常に敏感であることが示されている[2]。MR の文脈でほとんどの遺伝子変異が暴露に対して小さな効果しか持っていないという事実が一因となっている。ゆえに層別方法により、暴露の層 (たとえば、デシルやクインタイル) 内での局所的な IV 推定値を取得することが考えられている。今回の抄読会で今まで MR 研究で暴露—結果非線形関係の探査に最も使われている残差法[2]と最近提案された二重ランク法[3]について紹介する。またその適用論文について簡単に述べる[4]。

1. Wehby GL, Ohsfeldt RL, Murray JC. 'Mendelian randomization' equals instrumental variable analysis with genetic instruments. *Stat Med*. 2008 Jul 10;27(15):2745-9.
2. Burgess S, Davies NM, Thompson SG; EPIC-InterAct Consortium. Instrumental variable analysis with a nonlinear exposure-outcome relationship. *Epidemiology*. 2014 Nov;25(6):877-85.
3. Tian H, Mason AM, Liu C, Burgess S. Relaxing parametric assumptions for non-linear Mendelian randomization using a doubly-ranked stratification method. *PLoS Genet*. 2023 Jun 30;19(6):e1010823.
4. Burgess, Stephen & Sun, Yi-Qian & Zhou, Ang & Buck, Christopher & Mason, Amy & Mai, Xiao-Mei. (2023). Body mass index and all-cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: revised non-linear Mendelian randomization analyses. 10.1101/2023.10.31.23297612.