あいみっく

29(2) 2008

CONTENTS

Editorial
国際協力と洞爺湖サミットへの期待 …… 山辺 日出男 1

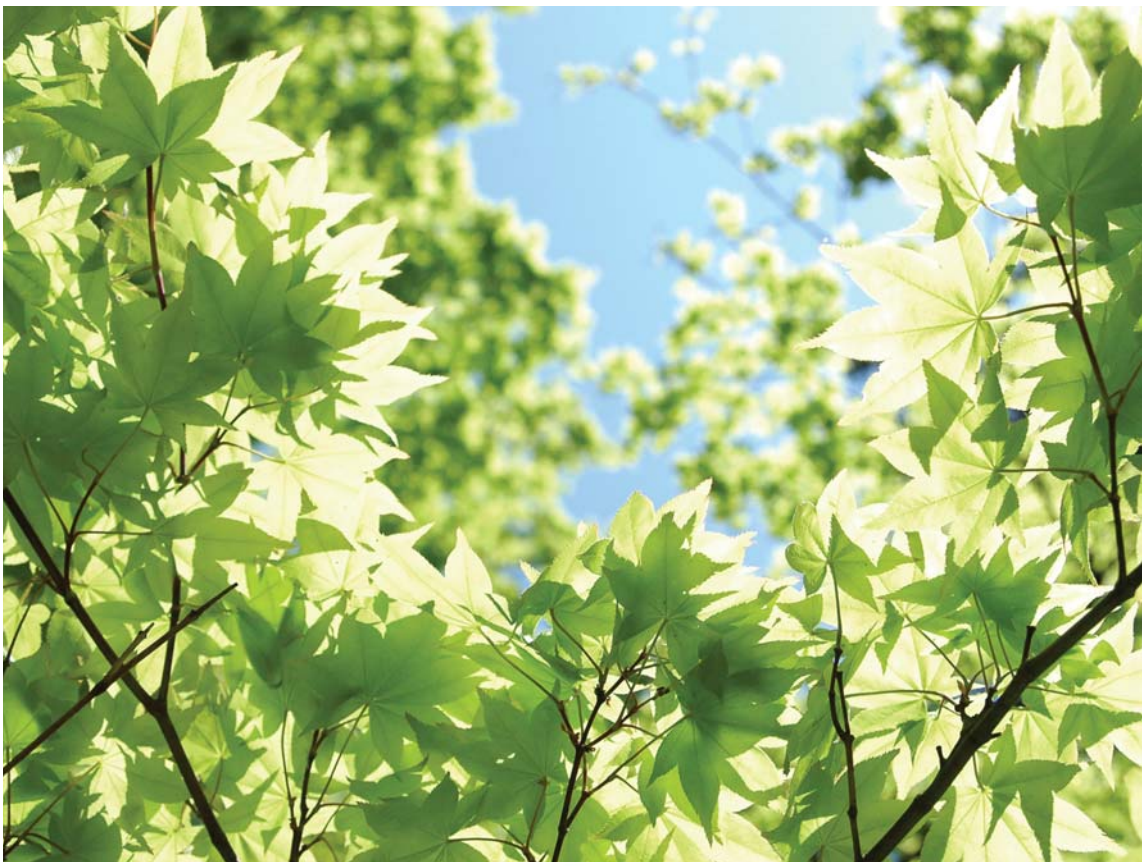
シリーズ がん
がん研究における
生体分子イメージングの進歩 …… 今 村 健 志 3

医学統計学シリーズ 第5回
診断の統計学 …… 森 實 敏 夫 7

「この人・この研究」
第6回 森下 竜一先生 …… 12

特別投稿
途上国の難聴者支援 …… 鈴 木 淳 一 15

IMICだより …… 18



IMIC
International Medical Information Center
（財）国際医学情報センター

表紙写真

芽吹きの季節。お天気がとても良かったので里山へ出かけると
小さなお寺の境内でかわいい葉っぱがお日様を浴びて輝いていました。（M.I）

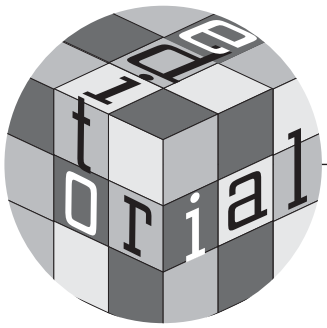
あいみっく Vol.29-2

発行日　2008年5月31日

発行人　朝倉　均

編集人　「あいみっく」編集委員会　編集長　加藤　均、田子智香子、原　千延、林　拓也、松前 奏子

発行所　財団法人国際医学情報センター
〒160-0016　東京都新宿区信濃町35番地 信濃町煉瓦館
TEL 03-5361-7093 / FAX03-5361-7091　E-mail henshu@imic.or.jp
（大阪分室）
〒541-0046　大阪市中央区平野町2丁目2番13号　マルイト堺筋ビル10階
TEL 06-6203-6646 / FAX 06-6203-6676



国際協力と洞爺湖サミットへの期待

日本製薬工業協会　専務理事　山辺 日出男

「健康を願う心は国境を越えて」、日本製薬工業協会（製薬協）が実施している国際協力事業のスローガンである。専門知識、ノウハウ及び経験を活用することによって発展途上国における医薬品供給の改善に貢献するという基本理念の下に、製薬協が本格的に国際協力事業を開始したのは 1989 年である。今日ほど企業の社会的責任（CSR）が叫ばれていない時代に、またわが国の製薬産業の国際化、事業の海外展開が進んでいない時代に、このような国際協力事業を始められた先人たちの先見性は、驚くべきことである。この間、製薬協は会員企業の財政的、人的、技術的、物的など様々な支援・協力のもとで、主としてアジア各国を対象に協力事業を展開してきた。薬事分野の人材育成を目的とした品質管理研修、技術移転協力のための専門家派遣、品質管理体制整備のための分析機器提供と技術指導、感染症対策の一環として、エイズの予防・治療のための研修プログラムの支援と実施、抗マラリア剤の開発支援（JPMW プロジェクト）、ネパール結核対策支援など、さらに最近ではカンボジア保健省と共同で実施している偽造医薬品対策プロジェクトなど、多くの協力活動を行ってきた。特に各国における医薬品供給のベースである品質管理体制の整備、いわゆるキャパシティー・ビルディングの支援に重点を置いてきた。以来 20 年、この間の成果は、限られた地域や分野ではあるが、大きいと評価されるが、2008 年洞爺湖サミットを前に、医薬品アクセス問題が国際政治の重要な課題となるなかで、今あらためて、研究開発型製薬産業にとって発展途上国の公衆衛生問題への貢献が求められている。

「2000 年までに世界中のすべての人々が社会的経済的に生産的な生活を送ることができるような健康状態を達成する」という目標を定めたアルマ・アタ宣言から 30 年が経った。この間途上国の健康状態を改善するための様々な努力が行われてきた。2000 年には九州・沖縄サミットが開催され、わが国は沖縄感染症対策イニシアティブを提唱、世界に協力を呼びかけるとともに、エイズ・結核・マラリアの三大感染症対策のための世界基金（グローバルファンド）が設立された。また同じ年、国連ミレニアム・サミットでは 2015 年までに達成すべき 8 つのミレニアム開発目標（MDGs）が定められた。このうち、公衆衛生分野では、乳幼児死亡率の削減（目標 4）、妊産婦の健康の改善（目標 5）、エイズ・マラリア・その他の疾病の蔓延の防止（目標 6）が設定され、そのための取り組みが行われてきた。しかし、その成果は必ずしも捗々しくはない。依然として三大感染症で毎年 600 万人が死亡し、サハラ以南のアフリカでは 5 歳未満の乳幼児の死亡率は 1000 人中 166 人と高く止まっているなど、MDGs の達成は困難である。その原因として、ミレニアム開発目標報告書では、脆弱なガバナンス、「貧困の罠」、局所的な貧困、政策的な無視の 4 つを挙げ、途上国の貧困と政治のガバナンスの欠如にその原因があるとしている。グローバルファンド設立の結果、世界各国の協力によりエイズなど感染症対策に資金は集まるようにはなったが、医薬品の調達と流通を巡るガバナンスと透明性の欠如、粗末な品質管理とサプライチェーンなど、その実践には依然大きな問題を抱えている。また途上国の公衆衛生の大きな問題のひとつに、いわゆる「顧みられない疾病」（Neglected Diseases）のための医薬品開発が挙げられる。例えば、ツェツェバエが媒介するアフリカ眠り病（トリパノソーマ）についてみると、植民地時代を通して医薬品の開発や環境対策、集団検診の実施など、国際協力により様々な対策が講じられ、1960 年代半ばには眠り病の発生はほぼ制圧されてきた。しかしその後アフリカ諸国が独立し始め、脱植民地化に伴う社会的混乱や、不安定な政治情勢の中での内戦の勃発、

保健システムの崩壊などから、再び患者の発生が急増し、今日では公衆衛生の深刻な問題になっている。何よりも国家としてのガバナンスの確立が重要であることを物語っている。

さらに、途上国の公衆衛生の大きな問題のひとつに、必要な医薬品が入手できないといういわゆるアクセス問題がある。本来は途上国特有の病気の治療薬や感染症治療のための抗生物質が入手できない、高くて買えないという問題であったが、1980 年代以降エイズの蔓延によりその対象が特許で保護されたエイズ薬 ARV にまで広がり、入手できない原因が特許にあるとして、「人の命か、特許か」と、医薬品アクセス問題が知的財産権と関連して論議されるようになった。1995 年 WTO の発足とともに成立した TRIPs 協定（知的財産権の貿易関連の側面に関する協定）に対する途上国側の反撃の一環として、南北対立の構図の中で WHO の場でも論議されるようになり、今日まで続いている。途上国のアクセス問題を始めとする公衆衛生問題の解決のためには、何よりも貧困問題の解決、政治のガバナンス確立、上下水道の整備を始めインフラの整備が必要であるが、ブラジルやタイなど自国のジェネリック産業の利益を代弁する国家が中心になり、先進国と途上国の対立の構図のなかで本当に困っている患者を無視した反知的財産権の不毛の論議が続いている。

7 月には洞爺湖サミットが開かれる。これに先立ち 5 月には第 4 回アフリカ開発会議が開催される。人間の安全保障のベースである公衆衛生問題の解決のため、インフラの整備に向けて保健分野の国際協力が必要であり、その実現のため議長国である日本政府のリーダーシップが期待されている。こうした動きの中で、国際的な産業として発展を遂げつつあるわが国の研究開発型製薬産業として、積極的な参画と協力、特に「顧みられない疾病」の治療薬の研究開発や、良質の医薬品製造や供給のための品質管理や流通管理などの体制整備などへの取り組みが期待されている。何をなすべきか、何が出来るか、今、まさにその役割と貢献が問われている。

がん研究における生体分子イメージングの進歩

今村 健志、羽生 亜紀
財団法人癌研究会癌研究所生化学部

1. はじめに

近年、研究の進歩により、がんの発生から悪性化に至るまでの複雑なカスケードのメカニズムの一端が明らかにされつつある。例えば、がんが血行性に遠隔転移する場合、がん細胞が原発巣で周囲組織に浸潤し、血管内へ侵入して移動の後、転移臓器へホーミングし、そこで血管外脱出、組織への浸潤と増殖という複雑な過程を経る、そのすべてのステップに様々なファクターが関与しているらしい。これらのことは、がんの転移はまさに全身性疾患であり、そのメカニズムの解析には、従来の細胞をすり潰した生化学的解析や組織を固定した病理解析などの細胞生物学的・生化学的な手法のみでは限界があり、生きたままの細胞や個体の中での解析系が必須であることを示している。

近年、新たな発光・蛍光蛋白が発見され、さらに蛍光プローブ作製技術の進歩や、顕微鏡やカメラなどの機器の性能の向上により、光技術を用いて生きている動物の中で起こっている現象を分子レベルでイメージングすることが可能になった。

そこで、本稿では、発光や蛍光を用いて生体内の細胞や分子を検出して解析する「生体分子イメージング」について、最近のがん研究分野における進歩を、我々の知見を中心に紹介する。

2. がん幹細胞とがん微小環境

近年、がん研究の分野において、がん幹細胞（Cancer stem cell）仮説が注目されている。がん幹細胞仮説とは、がんは、染色体に遺伝子変異の入った細胞の均一な集団ではなく、いろいろな種類の細胞の集まりであり、その中にがん細胞を供給する親玉細胞（がん幹細胞）が存在するという考え方である[1)]。がん幹細胞は、抗がん剤を細胞の外に排出するABCトランスポーターが発達し、放射線障害に対して抵抗性があると考えられている。そのため、この仮説を用いると、抗がん剤抵抗性やがんの再発・転移のメカニズムを説明しやすい（図1）。一方、最近では、血管や間質といったがんの周囲の環境（がん微小環境）が、がん細胞を成長や悪性化を支える複雑で重要な組織であることが明らかになってきた（図2）。以上のことから、現代のがん研究においては、より包括的にがん幹細胞やがん微小環境を理解する必要があり、試験管内や培養細胞の情報だけではなく、実際に生体内で個々の細胞や生体分子が時間的・空間的にどのような機能動態をとるかを知る必要が出てきた。

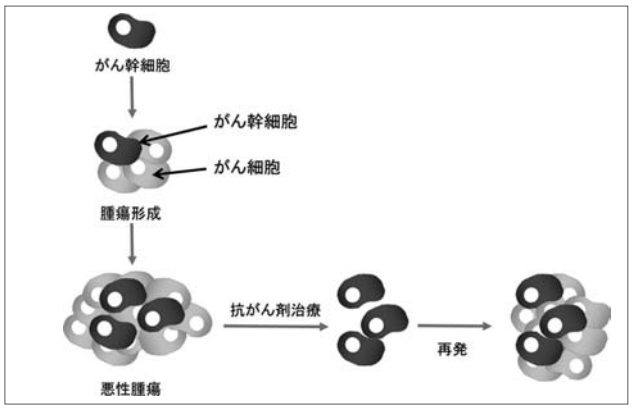


図1　がん幹細胞仮説と再発
がん幹細胞仮説では、がんにはがん細胞を供給する親玉細胞（がん幹細胞）が存在し、抗がん剤治療をおこなってがんが縮小したとしても、がん幹細胞が残っていれば再発すると考える。

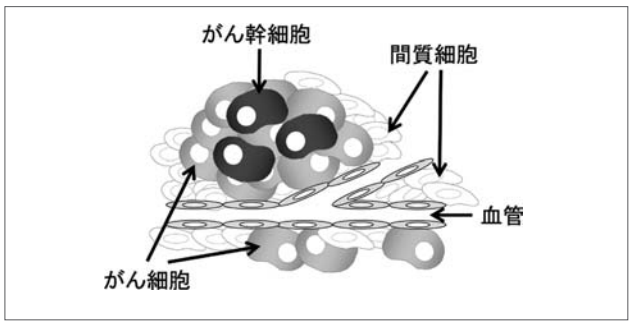


図2　がん幹細胞とがん微小環境
がんが増殖、転移する場合には、がん細胞自身だけでなく、間質細胞や血管といったがんの周囲の環境（がん微小環境）が重要な働きを担っていると考えられている。

生体分子イメージングは、生体内での細胞・分子の動きや機能を生きたままの状態でリアルタイムに観察する新しいテクノロジーで、ポストゲノム研究において注目されているツールの一つである。がん研究の分野においても、より効果的な創薬や病態解明、オーダーメード医療の手がかりを得るテクノロジーとして今注目を浴びている。

3．様々な生体分子イメージング

生体分子イメージングは、（1）Magnetic Resonance Imaging（MRI：核磁気共鳴画像）、Positron Emission Tomography（PET：ポジトロン放出断層撮影法）やComputed Tomography（CT：コンピュータ断層撮影）などの放射線医学的手法を用いたイメージング技術、（2）蛍光や発光を利用した光を応用したイメージングと（3）超音波診断法などその他のイメージングの3つの種類に大別できる[2)]。この中で、放射線医学的手法を用いたイメージングや超音波診断法などは、すでにがんや脳神経疾患を始めとした様々な疾患の診断に活躍し、その機能は飛躍的に発展しつつある。一方、光イメージングはまだ臨床の場での利用は少ないが、機能的近赤外分光法（fNIRS）を用いた脳神経活動の測定装置や光を用いたがん治療（Photo Dynamic Therapy: PDT）はすでに臨床の場で活躍している。

MRIは、核磁気共鳴現象を利用して生体内部の情報を画像化する技術で、がんの診断に広く利用されている。但し、基礎研究に用いるには大がかりな装置が必要で、感度が悪く、分子イメージングが困難などの欠点もある。PETは、ごく微量の放射線を出す原子をグルコースなどの体内に存在する物質に付けて，そこから出る放射線を測定して体内のどこにあるかを見る機器である。高感度で定量性に優れており、がんの検出などに利用されつつある。しかし、PETには放射性同位体プローブ作製用のサイクロトロンが必要で、他の機器も研究室レベルで用いるには大型で、使える施設が限定される。CTは、放射線を利用して生体を走査したデータをコンピュータ処理して画像化する機器で、古くからがん診断に多用されている。解剖学的形態観察が容易であるが、組織コントラストが低く、分子イメージングが困難な欠点がある。超音波診断法は、超音波を対象にあててその反響を検出し、画像化する機器で、がんを始め様々な疾患に応用されている。機器が小型で比較的低価格、リアルタイムで長時間観察可能な長所があるが、深部観察が困難で高度な測定技術が必要である。

基礎研究分野におけるモデル動物に対する生体分子イメージングは、主に臨床の現場で技術開発が進められてきたイメージング技術を小型化して小動物へと適用する研究が積極的に進められている。しかし、これらイメージング機器には、それぞれに長所と欠点があり、実際に生きた動物個体内の細胞あるいは特定の分子のリアルタイムな観察をおこなうことは未だ難しいのが現状である。一方、光を利用した生体分子イメージングは、まだ臨床の場での利用は少ないが、その迅速性、簡便性や汎用性から基礎研究用イメージング研究ツールとして注目されている。近年、分子生物学の技術や検出機器の性能の向上によって、発光物質、蛍光蛋白や蛍光プローブを用いることで、生きている動物の中で起こっている現象を分子レベルでイメージングすることが可能になり、生体光イメージングが新しい研究分野として確立されつつある。

4．光を用いた生体分子イメージング

生体光イメージング（*In vivo* optical imaging）は、光を用いた生体分子イメージングで、生きたままの細胞や動物個体内の生命現象をリアルタイムで観察する手法で、より包括的に生命機能を理解するために必須のテクノロジーである。近年、新しい蛍光蛋白質の発見や蛍光プローブ作製技術の進歩、さらには顕微鏡やカメラなどの機器の性能の向上により、発光物質、蛍光蛋白や近赤外蛍光プローブを用いることで、生きている動物の中で起こっている現象を分子レベルでイメージングすることが可能になり、生体光イメージングが新しい研究分野として確立されつつある。

生体光イメージングは、大きく分けると2つの手法、発光蛋白を用いた生体発光イメージング（*In vivo* bioluminescent imaging）と蛍光試薬や蛍光蛋白を用いた生体蛍光イメージング（*In vivo* fluorescent imaging）、に分類できる。本稿では、生体発光イメージングを用いた「乳がん骨転移の生体イメージング」と生体蛍光イメージングを用いた「がん血管新生の生体イメージング」および「血管内を移動するがん細胞の生体イメージング」について我々の研究結果を紹介する。

5．生体発光イメージング

ホタルやウミシイタケ由来のルシフェラーゼは、標的遺伝子の発現を測定するためのレポーターアッセイとして*in vitro*の細胞生物学実験において広く利用されてきた。ルシフェラーゼを安定に発現する細胞は、基質であるルシフェリンの存在下で、生体透過性に富むルミネッセンスを生じる。これを利用し、動物の体内に存在する細胞から発せられる微量なフォトニクスを、冷却装置付き超高感度のCCDカメラによって捕捉した後、ソフトウェアによってそのデータを数値化し、リアルタイムの画像データとして提示することで、生きている動物の中のがん細胞をモニタリングすることが可能になった。

ヒト乳癌細胞MDA-MB-231細胞をヌードマウスの左心室に注射（心注）すると骨に転移する。我々はMDA-MB-231細胞から高率に（100%）骨に転移する

亜株 MDA-231-D 細胞を樹立し[3]、その細胞にルシフェラーゼ遺伝子を導入した。この細胞をヌードマウスに心注すると、マウスが生きた状態で経時的に骨転移をイメージングすることができる（図 3）。我々のデータによると、ヒト乳癌細胞のレントゲンによる骨破壊像は心注後 5-6 週後に検出され、発光シグナルは心注後 2-3 週後から検出可能である。ということは、これまでのがん骨転移モデル実験はレントゲンによる骨破壊像を指標にすることを中心に研究がおこなわれてきたが、生体発光イメージングを用いると、がん細胞が骨を破壊する状態のみならず、骨にホーミングして増殖する状態を検出することができることを意味し、生体発光イメージングの有用性がわかる。

以上のデータは、恒常的にルシフェラーゼを発現するシステムを用いてがん細胞の生体内での動態を観察した結果である。これらの方法にさらに工夫を加えると、生きているマウスの中でシグナル伝達を観察することも可能である。例えば、あるシグナル応答性プロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子を繋いだレポーター遺伝子を構築し、この遺伝子を組み込んだがん細胞で移植実験をおこなうと、そのシグナルがはいっている細胞のみがルシフェラーゼ遺伝子を発現するため、ルシフェラーゼ活性をリアルタイムでイメージングできるシステムで観察する事により、担がんマウスを殺すことなく腫瘍におけるシグナル伝達を経時的に観察することができる。実際に我々は、あるサイトカイン応答性プロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子を繋いだレポーター遺伝子を導入したヒト乳がん細胞株を用いて、骨転移部位にそのサイトカインのシグナルが入っていることを確認している[4]。

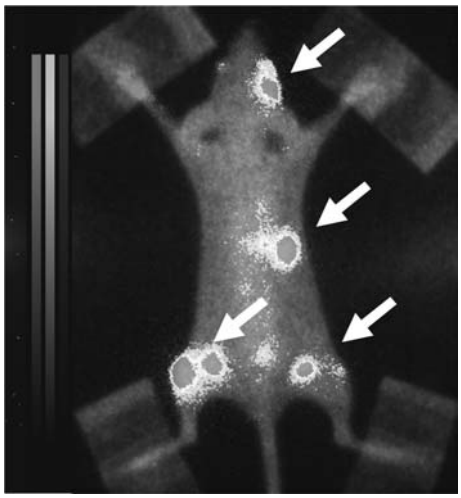


図 3　がん骨転移の生体発光イメージング
高骨転移ヒト乳癌細胞株をマウスの左心室に注射して 6 週間目に、マウスが生きている状態で発光イメージングをおこなった。四肢骨、脊椎骨と下顎骨に発光シグナルを認める（矢印）。

6．生体蛍光イメージング

生体蛍光イメージングは、上述の生体発光イメージングと同様に RI や大型の機械を使用しないため、研究環境の制限を受けることなく簡便に実験をおこなうことができる。ルシフェラーゼを使った生体発光イメージング技術は、体の内部を深いところまで見ることができるという点では優れているが、ルシフェリンなどの基質を動物に注射しなければならないという欠点がある。一方、生体蛍光イメージングは基質を必要としないため、簡便性や経済性にも優れている。但し、green fluorescent protein（GFP: 緑色蛍光蛋白）などの蛍光蛋白を用いたイメージングは生体のバックグラウンドが高く、定量解析には問題がある。ところが、近赤外領域の波長のプローブを用いると、ヘモグロビンや水の吸収を気にすることなく、生体バックグラウンドの低い環境で、より深部まで観察が可能である。さらに、最近様々な波長の蛍光蛋白や蛍光プローブが開発されており、波長特性の異なるプローブを用いることで多重標識が可能である。

我々は、蛍光イメージングの特性を活かして、担がんマウスにおけるがんの血管新生を可視化することを試みた。具体的には、ヒト線維肉腫細胞株 HT1080 細胞をマウスの皮下に移植して、血管を標識する近赤外波長の蛍光プローブを担がんマウスに投与して、蛍光イメージングシステムにより生きているマウスで腫瘍血管を観察した（図 4）。蛍光イメージングシステムを用いた実験系は、血管新生阻害剤などを評価する上で、作用を同一個体で評価できるため、統計的な解析に必要な実験個体数を削減できるので有効なツールとなる。

さらに、がん細胞に GFP 遺伝子を導入して GFP を安定に発現するがん細胞株を作ると、生きているマウスの中で 1 個のがん細胞を可視化し、その動態を観察できる。具体的には、Hoffman らの方法[5]に従って、蛍光標識したヒト線維肉腫細胞株 HT1080 細胞を作製し、血管内を移動するがん細胞をリアルタイムで可視化し

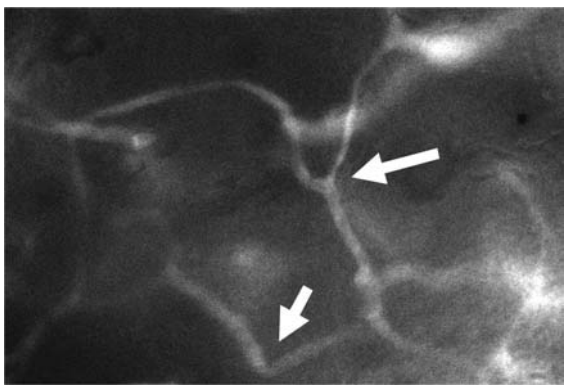


図 4　がんの血管新生の生体蛍光イメージング
マウスの皮下にヒト線維肉腫細胞を移植後、血管造影用蛍光プローブ AngioSense を使って、マウスが生きている状態で腫瘍の血管新生を蛍光イメージングした。腫瘍内部の太さが様々で折れ曲がって走行するがん新生血管が観察できた（矢印）。

た（図5）。この方法を用いると、がん細胞の血管内の移動のみならず、原発巣におけるがん細胞の増殖から血管外脱出、転移巣におけるがん細胞の増殖の過程を経時的にリアルタイムイメージングで観察することが可能になり、これらはがん転移のメカニズムに関して多くの情報を提供すると考えられる。

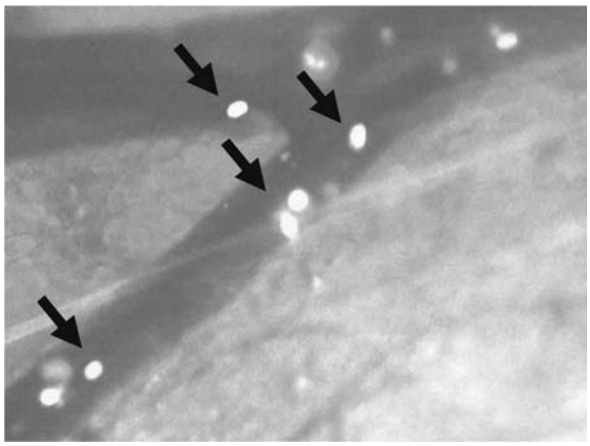


図5　血管内を移動するがん細胞の生体蛍光イメージング
蛍光蛋白で標識したヒト線維肉腫細胞を作製し、マウスの血管内に移植後、マウスが生きている状態で血管内を移動するがん細胞を蛍光イメージングした（矢印）。

7．おわりに

本稿では、発光や蛍光を用いた検出・解析方法である生体光イメージングについて、特に動物個体でのイメージングを中心に紹介した。今までの細胞生物学では，細胞をすり潰したり、固定したりすることが多く、必ずある種のアーチファクトが入ることが問題だったが、光技術を利用した生体光イメージングは、生物を生きたままの状態で解析するために、このアーチファクトの混入を防ぐことができる。生体光イメージングは、その迅速性、簡便性、汎用性から、がん研究のみならず生物学全般にわたる動物実験のデザインそのものを急速に変化させることが期待される。今後の生体光イメージングは、ポストゲノム時代に必要不可欠な技術として広くライフサイエンスの分野に普及し、生物学のパラダイムシフトを急速に進めるだろう。

文献・資料

1) Reya, T., Morrison, S.J., Clarke, M.F.: Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature, 414: 105-111, 2001
2) Massoud, T.F., Gambhir, S.S.: Molecular imaging in living subject: seeing fundamental biological processes in a new light. Genes Dev, 17: 545-580, 2003
3) Ehata, S., Hanyu, A., Fujime, M. et al.: Ki26894, a novel transforming growth factor-beta type I receptor kinase inhibitor, inhibits *in vitro* invasion and *in vivo* bone metastasis of a human breast cancer cell line. Cancer Sci, 98: 127-133, 2006
4) 今村健志、羽生亜紀、勝野蓉子、恩田伸彦、宮園浩平：*in vivo*光イメージング．病理と臨床，Vol.25, No.6: 533-538, 2007
5) Hoffman, R.M., Yang, M.: Subcellular imaging in the live mouse Nat. Protoc, 1: 775-782, 2006

シリーズ　第５回

診断の統計学

森實　敏夫
Morizane Toshio
神奈川歯科大学 内科

まとめ

- 事前確率が設定されないと、正確な診断は困難である。
- 日常診療において、事前確率を考慮せず、検査結果が陽性の場合診断確定とすると、その診療科における有病率を事前確率として用いていることになる。
- 診断はベイズの定理に規定される。
- 事前確率×尤度は同時確率と呼ばれるが、症状、検査結果を含め、想定される疾患でそのようなデータを得る確率と事前確率の積の値、すなわち同時確率の値がデータを得た際の疾患確率の相対的な値を示す。

診断のプロセス

診断を付けるには、まず、問診、診察を行い、診察を終えた時点で想定される疾患で陽性率の高い検査を選択して、実施する。検査結果が陽性の場合に[1]、想定された疾患を診断として確定する。もし、陰性の結果が得られたら、想定された疾患を除外する。これが、多くの臨床医が行っている診断のプロセスである。

より詳細に述べると、問診で患者の訴えを聞き、それらの症状を呈する率の高い疾患を想起し、その中から特に可能性の高い疾患を想定し、補完的に、その疾患で高い率で出現する症状（あるいは出現率の低い症状）の有無を患者に尋ね、想定する疾患を１つあるいは数個に絞り込む。そして、想定された疾患で陽性率が高く、それ以外の場合に陽性率の低い検査を選択して、実施する。

ここで重要な点は、想定される疾患で陽性率の高い症状や、陽性率の高い検査を、多くの臨床医はそれほど意識することなく探しているということである。なぜ、自然にそうするかと言うと、医学を学んだ際に、疾患 D_1 では症状 S_1, S_2, S_3 が認められ、検査 T_1, T_2 が陽性になる、という記述を、教科書で読み、講義でも聴いて知識として持っているからと考えられる。除外診断の場合も同様に、除外したい疾患で陽性率の高い検査が陰性になることを期待して、施行する。

また、EBM (Evidence-based medicine)の普及によって、感度(sensitivity)・特異度(specificity)という言葉が、広く理解されるようになって来た。感度はある至適診断基準（gold standard）あるいは参照基準（reference standard）で診断された患者群における、陽性率である。特異度は、至適基準によって、その疾患がないと診断された者における陰性率、すなわち、１－偽陽性率である。

想定される疾患の可能性を定量的に表す

想定される疾患の可能性がどれくらいあるかを、定量的に表すには、数値で表す必要がある。なぜ定量的に表す必要があるのかと思われるかもしれないが、数値を用いない場合でも、「疾患 D_1 でほぼ間違いない」「疾患 D_1 かもしれない」「疾患 D_1 の可能性はほとんどない」などの表現で、可能性の違いを表しているはずである。それをより細かい間隔で表すには数値で表すのが適している。どのような表し方でも可能であるが、

1　多くの生化学検査や、末梢血のように連続変数（数値）で結果が表される場合は、あるカットオフ値以上、あるいは以下で陽性として取り扱う。別の言い方をすると、連続変数を名義変数、この場合二分変数に変換して考える。

値が 2 倍大きければ、想定された疾患である可能性が 2 倍高くなる、値が 4 分の 1 になれば、想定された疾患である可能性が 4 分の 1 に減少するという関係が保たれれば、理解しやすい。そのような表し方が、確率である。

一方で、想定された疾患である可能性と、それ以外の可能性を比で表すこともできる。「疾患 D_1 である可能性はそうでない可能性の 5 倍ある」という表し方である。このような表し方が、オッズである。

想定された疾患とそれ以外という 2 つの可能性ではなく、疾患 D_0、D_1、D_2、・・・のように、3 つ以上の疾患あるいは病態を想定する場合には、確率とオッズではどのように表現されるか考えてみよう。この場合、D_0 は疾患がない状態を表すとする。

確率の場合：

疾患 D である確率を P(D)で表すとする。疾患 D_0 である確率は $P(D_0)$、疾患 D_1 である確率は $P(D_1)$、疾患 D_2 である確率は、$P(D_2)$となり、この 3 つの状態以外には考えられないとすると、$P(D_0)+P(D_1)+P(D_2)=1.0$ である。疾患 D_1 の可能性が一番高く、次に D_2、そして D_0 の可能性は一番低いと想定したとする。たとえば、$P(D_0)=0.1$、$P(D_1)=0.6$、$P(D_2)=0.3$ のような場合である[2]。

オッズの場合：

これをオッズで表すと、D_0 のオッズ $=0.1/(1-0.1)$、または、$0.1/(0.6+0.3) \fallingdotseq 0.11$、$D_1$ のオッズ $=0.6/(1-0.6)$、または $0.6/(0.1+0.3)=1.5$、D_2 のオッズ $=0.3/(1-0.3)$、または $0.3/(0.1+0.6) \fallingdotseq 0.43$ である。D_1 のオッズが一番大きく、次に D_2、そして D_0 のオッズが一番小さいという相対的な関係は変わらないが、オッズの値と確率の値は正比例しない。たとえば、$P(D_1)$：$P(D_2)=2$：1 であるが、オッズの場合、1.5：$0.43 \fallingdotseq 2$：0.57 となる。

さて、n 個の疾患を想定する場合であれば、疾患 D_i である確率を $P(D_i)$で表し、$i = 0 \sim n$ で n 個の疾患の確率を表すことができる。その患者がそれら疾患の内の 1 つに罹患している場合には：

$$\sum_{i=0}^{n} P(D_i) = 1.0$$

となる。すなわち、n 個の疾患のそれぞれの確率を合計すると 1.0 になる。なお、D_0 は疾患のない状態である。

検査結果が陽性であれば診断を確定できるか?

多くの臨床医は診断を付けるプロセスで、想定される疾患での陽性率が高い検査の結果が陽性に出たら、診断を確定したと判断している。このような判断をしている場合には、疾患確率から見た場合どのようなことをしていることになるのか、ここで述べたい。

診断の論理についてよく理解されている読者は、このような判断は正しくないと思われるであろう。すなわち、事前確率（Prior probability）をまったく考慮していないことになるからである。事前確率は検査前確率とも呼ばれるが、多くの人にとって、理解が難しい概念である。一般的な言い方をすれば、データを得る前の時点で仮説が正しい確率[3]、診断の場合に当てはめて言うと、検査結果が得られる前の疾患確率のことである。

たとえば、症状を訴えて病院を受診する患者と、何も症状が無く、人間ドックを受ける者では、同じ検査結果でも想定される疾患の確率は異なるが、それは事前確率が異なり、前者で高く、後者で低いということによる。本当は、事前確率を決めないと、検査結果が得られた際の疾患確率を決めることはできないのである。

ここで明らかにしたいのは、事前確率を無視して、想定される疾患での陽性率が高い検査の結果が陽性に出たら、診断を確定したと判断する場合は、実際には事前確率をいくつに設定していることになるかということである。事前確率を 0.5、すなわち五分五分としていることになるのであろうか、それとも、有病率であろうか？また、事前確率を無視して、検査結果が陽性に出たら、診断を確定したと判断するということは、診断が間違っていることもありうるわけであるが、どれくらい間違えるであろうか？それも実は設定している事前確率によって、異なってくるのである。

さて、それでは、感度 0.9（90 %）、特異度 0.9（90 %）の検査を実施し、結果が陽性の場合、診断を確定したと判断するやり方をしている場合を具体的に考えてみよう。実は、その際に想定している疾患の患者の、その診療科における患者全体に占める割合、すなわちその診療科における有病率が事前確率となっているのである。たとえば、それが 0.1 だとすると、陽性の結果が出た場合の疾患確率、すなわち事後確率（Posterior probability）、あるいは陽性的中率（Positive predictive value）とも呼ばれる確率は：

$$\text{事後確率} = \frac{\text{感度} \times \text{事前確率}}{(\text{感度} \times \text{事前確率}) + (1 - \text{事前確率}) \times (1 - \text{特異度})}$$

で算出されるので、$0.1 \times 0.9/[(0.1 \times 0.9)+(1-0.1)\times(1-0.9)] = 0.32$ となる。

2　たとえば、発熱、咽頭痛、咳の患者の診察を終えた時点で、D_1 としてインフルエンザ、D_2 として普通感冒、D_0 として健康の 3 つの状態を考えたような場合である。この時点では、医師が主観的に決めた、疾患確率であり、Physician's index of suspicion（医師の診断確信度）と呼ばれる。

3　想定される疾患に罹患している確率は疾患確率 P(D)であるが、「この患者は疾患 D に罹患している」という仮説 Hypothesis が正しい確率 P(H)ということもできる。

したがって、この場合には診断が確定したと思っても、ほぼ3回に1回しか正しくないという結果になってしまい、むしろ診断を間違える機会の方が多いということになる。

この場合には、もっと感度・特異度の高い診断法でないと、役に立たないということが言えるであろう。

一方で、このような事前確率を無視したやり方でも、陽性の結果が得られた場合、90％は診断が正しくなるような事前確率は、0.5である（図1A）。

したがって、事前確率を無視し、想定される疾患での陽性率が高い検査の結果が陽性に出たら、診断を確定したと判断する場合でも、検査の診断能が非常に高い、すなわち、感度・特異度が十分高く、事前確率が高い患者を対象にしている場合には、ほとんどの場合、診断を間違えることは起きないということも言える。たとえば、図1Bに感度・特異度が0.98の場合を示すが、事前確率が0.2であっても、陽性の結果が得られた場合に、診断を確定するというやり方をしても、92％の場合は、診断が正しい、すなわち、的中していることになる。

ほとんどの臨床の場では、事前確率を設定し、感度・特異度から事後確率を計算する作業を行っていない。それでも、ほとんど問題が起きないのは、感度・特異度の高い検査を選択していること、および、事前確率が高い患者を対象にしていることによると考えられる。しかし、自分のしていることを十分理解しないまま、診断を付ける作業をするのは、よいこととは思えない。たとえば、画像検査その他の検査を依頼する際には、想定する疾患と事前確率を依頼票に記入することを義務付けるようにすることが、意識を変えることにつながり、それぞれの検査や診断法の感度・特異度を知ろうとする動機付けになるのではないか。

ここでのもう一つのポイントは、検査法あるいは診断法の感度・特異度はその検査法・診断法に固有の属性であって、事前確率には左右されないということである。感度・特異度を求めた際の対象患者群の疾患スペクトル（disease spectrum）によって、感度・特異度は変動する可能性がある。たとえば、腫瘍マーカーの場合を考えるとわかりやすい。進行期の患者を多く含む対象で調べれば、感度は高くなり、健常者のみを対照群として調べれば、特異度は高くなるのである。画像診断でも同様である。しかし、感度・特異度の値は事前確率には左右されない。

また、正診率（Accuracy）は、陽性の結果の場合と陰性の結果の場合に、疾患があると正しく診断できる場合と、疾患が無いと正しく診断できる場合の、全体に占める割合であり、[事前確率×感度＋（1－事前確率）×特異度]で求められるが、事前確率によって変動する。したがって、多くの論文で記載されている正診率は、その研究で対象とした症例における事前確率の場合の値であることに注意する必要がある。

ベイズの定理

上記の、検査結果が得られた際に事前確率が変化し、事後確率に変わることは、ベイズの定理（Bayes theoremまたはBayes rule）に従う。ベイズの定理は、最も単純で一般化した形で示すと、図2に示すように、ある仮説が正しい確率P(H)がデータDを得た際に、どのように変わるかを示している。事前確率に相当するP(H)にその仮説が正しい場合にデータDを得る確率P(DIH)、これは尤度（Likelihood[4]と呼ばれる）を掛け算した値を、同時確率（Joint probability）と呼び、これをデータDを得る確率P(D)で割り算すると、事後確

A

	A	B	C	D	E	F
1	感度	0.9				
2	特異度	0.9				
3						
4	事前確率	事後確率				
5	0.05	0.321428	=A5*B1 /(A5*B1+(1-A5)*(1-B2))			
6	0.1	0.5				
7	0.2	0.692308				
8	0.3	0.794118				
9	0.4	0.857143				
10	0.5	0.9				
11	0.6	0.931094				
12						

B

	A	B
1	感度	0.98
2	特異度	0.98
3		
4	事前確率	事後確率
5	0.05	0.720688
6	0.1	0.844828
7	0.2	0.924528
8	0.3	0.854545
9	0.4	0.970297
10	0.5	0.98
11	0.6	0.986577
12		

図1　事前確率から事後確率を算出する計算表

セルB5式をB6からB11までコピーし貼り付けてある。Aは感度・特異度が0.9の場合、Bは感度特異度が0.98の場合を示す。

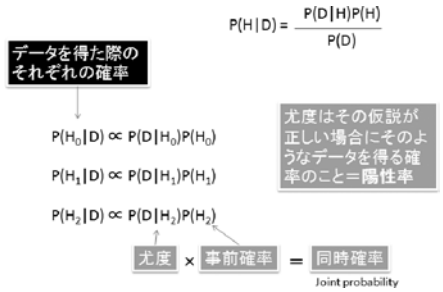


図2　ベイズの定理

データDを得た際の仮説が正しい確率P(HlD)、すなわち、事後確率は尤度P(DlH)×事前確率P(H)、すなわち同時確率(Joint probability)に比例する（∝）。P(DlH)は仮説が正しい場合に、そのようなデータを得る確率のことであり、診断の場合には、感度、すなわち陽性率に相当する。仮説は、「疾患0に罹患している」という仮説をH_0、「疾患1に罹患している」という仮説をH_1というように表している。

4　尤度は確率のことであるが、母集団の真の値（パラメータ）が不明の時に、その値を変動させた際のデータを得る確率と考えられる。コイントスのように、母集団の値、すなわち、0.5の確率で表が出ることがわかっていて、固定されている場合、たとえば、10回コインを投げて、4回表が出る確率、ということを考える場合は、確率である。もし、細工がしてあるコインの場合、表が出る確率が0.3か0.4か0.5か0.6かいろいろな場合を想定して（変動させて）、10回のコイントスで表が4回出る確率はいくつかと考える場合には、尤度である。図2に示す例の場合、仮説はH_0, H_1, H_2と3つ想定している。それぞれの場合にデータDを得る確率なので、尤度と呼ぶ。なお、仮説ではなくモデルと呼ぶこともできる。

率、すなわち、データ D を得た際の仮説 H が正しい確率 P(H|D)が得られる。

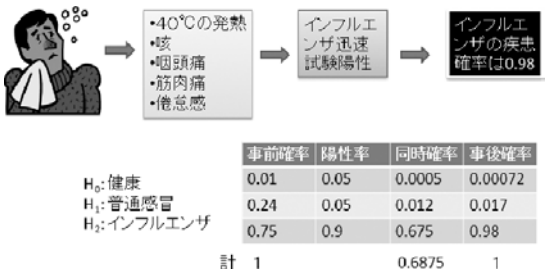
いくつかの仮説が設定可能な場合、データ D が得られた際に、それぞれの仮説の事後確率は、同時確率すなわち、事前確率×尤度に比例する。そのため、分母の P(D)はわからなくても、それぞれの事後確率を求めることが可能になる。すなわち、同時確率の合計を分母に、それぞれの仮説の同時確率を割り算することによって、それぞれの仮説の事後確率、すなわち、それぞれの仮説が正しい確率を算出することができる。ただし、想定された仮説だけで充足しており、それ以外の仮説は無いか、無視しうることが前提である。

実際に、この方法をインフルエンザの診断に適用した場合を図 3 に示す。インフルエンザ迅速試験が陽性に出た場合、0.75 の事前確率が 0.98 まで高まり、普通感冒は 0.017、健康は 0.00072 まで低下する。逆に、陰性の結果が得られた場合を図 4 に示すが、インフルエンザの疾患確率が 0.19、普通感冒が 0.572、健康が 0.24 となった。

事後確率の計算を一般化して式で表すと次のようになる：

$$P(H_i|D) = \frac{P(D|H_i)}{\sum_{i=0}^{n} P(D|H_i)P(H_i)}$$

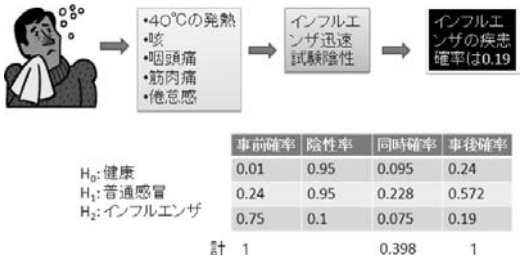
すなわち、想定されるそれぞれの疾患の事前確率にそれぞれの疾患においてそのようなデータを得る確率を掛け算して、すなわち積の値の、その合計値に占める、それぞれの疾患の割合が、それぞれの疾患の事後確率となる。臨床医はさまざまなデータの組み合わせの場合でも、想定する疾患でそのようなデータを得る確率を考え、それと事前確率を掛け算した値、すなわち積が、各疾患の相対的な確率を表すと考えるべきである。



	事前確率	陽性率	同時確率	事後確率
H_0: 健康	0.01	0.05	0.0005	0.00072
H_1: 普通感冒	0.24	0.05	0.012	0.017
H_2: インフルエンザ	0.75	0.9	0.675	0.98
計	1		0.6875	1

図 3　事前確率から事後確率へ：検査結果が陽性の場合

ベイズの定理に基づいて、同時確率、すなわち、事前確率に陽性率を掛け算した値を求め、その合計を分母に、それぞれの同時確率の値を割り算すると、事後確率が算出される。ここでは、インフルエンザ迅速試験の感度 0.9、特異度 0.95、すなわち偽陽性率 0.05 としてある。なお、図中、健康の場合と、普通感冒の場合の陽性率は偽陽性率の意味であるが、それぞれの条件の場合に、インフルエンザ迅速試験が陽性に出る率のことである。すなわち、$P(D|H_0)$、$P(D|H_1)$、$P(D|H_2)$はそれぞれの仮説が正しい場合のそのようなデータを得る確率のことなので、それぞれ、健常者、普通感冒患者、インフルエンザ患者における迅速試験の陽性率に相当する。



	事前確率	陰性率	同時確率	事後確率
H_0: 健康	0.01	0.95	0.095	0.24
H_1: 普通感冒	0.24	0.95	0.228	0.572
H_2: インフルエンザ	0.75	0.1	0.075	0.19
計	1		0.398	1

図 4　事前確率から事後確率へ：検査結果が陰性の場合

$P(D|H_0)$、$P(D|H_1)$、$P(D|H_2)$はそれぞれの仮説が正しい場合のそのようなデータを得る確率のことなので、それぞれ、健常者、普通感冒患者、インフルエンザ患者における迅速試験の陰性率に相当する。それに事前確率を掛け算した値が同時確率となる。

さて、以上から正しく診断を付けるためには、それぞれ診断に用いられる症状や検査の陽性率を知る必要があること、そして、事前確率を適切に設定することが必要なことがわかる。なお、陰性率は 1 −陽性率で求められる。事前確率はそれぞれの医療機関、診療科で統計を取ることによって、有病率として知ることができる。問診後、および診察後の疾患確率については、最終的な診断が付いた例を、振り返って、それぞれの症状の陽性率を明らかにすることによって、知ることができる。一部の症状については、感度・特異度が文献的にも報告されているが、そのようなデータが無い場合には、医師が主観的に決めざるを得ないのが現状である。

また、複数の症状や検査の組み合わせになると、その組み合わせを 1 つの症状とみなして、陽性率を求めることができる。多重ロジスティック回帰分析に基づいた、多変量モデルを作成し、それによって、疾患確率を算出する方法をとることも可能である。

診断に関する研究

診断に関する研究は基本的に横断研究として行われる。その研究を論文として執筆する場合のガイダンスが STARD (The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy）として、発表されている [1]。筆者のウェブ（http://www.kdcnet.ac.jp/college/naika/ の学術活動の臨床研究に関するミニレクチャー）でも紹介しているので参照されたい。

また、診断法の臨床的意義を明らかにするためには、ランダム化比較試験が最も有用である。すなわち、ランダム割付された 2 群で、診断法を実施する群と実施しない群を比較し、臨床的意義のあるアウトカムを測定すればよいのであるが、すべての診断法についてこれを施行するのは困難である。したがって、正確な感度・特異度を明らかにすることと、一般的に臨床現場で遭遇する対象患者における事前確率で実施した場合

の事後確率の変動の程度によって、診断法の有用性を推測することになる。

そのような例として、腫骨の骨密度を超音波によって測定する方法のメタアナリシスに基づき、どのようなカットオフ値を設定しても、骨粗鬆症の診断にはほとんど役立たないことを報告した論文[2]を紹介したい。この論文では、測定値が連続変数であるため、受信者動作特性解析（Receiver Operating Characteristic Analysis）で診断能を評価し、さらにさまざまなカットオフ値を設定して、さまざまな感度・特異度における、事後確率を求めている。65 歳の骨粗鬆症の有病率を 0.22（22%)とした場合、陽性の結果が得られると 0.34、陰性の結果が得られると 0.10 の事後確率となるだけで、診断の Rule-in にも Rule-out にも、有用性はほとんど無いという結論である。

文献

1. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Lijmer JG; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy: The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2003;138:W1-12. PMID: 12513067
2. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE, Owens DK, Bravata DM: Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. Ann Intern Med 2006;144:832-41. PMID: 16754925

この人この研究

森下 竜一先生

Profile

もりした　りゅういち先生

1987年大阪大学医学部 卒業
1991年−94年　米国スタンフォード大学循環器科研究員、
　大阪大学助教授大学院医学系研究科遺伝子治療学を経て、
2003年より大阪大学寄附講座教授大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学（現職）。
2003年−07年まで知的財産戦略本部本部員
　（本部長　小泉純一郎内閣総理大臣、安倍晋三内閣総理大臣）

受賞歴
平成 8年　アメリカ高血圧評議会Harry Goldbratt 賞
平成11年　日本薬理学会第14回学術奨励賞
平成11年　日本医師会研究奨励賞
平成14年　第27回日本循環器学会佐藤賞
平成15年　第一回産官学連携推進功労者表彰産官学連携文部科学大臣賞
平成17年　Invitrogen-Nature-Biotechnology 賞など多数受賞

経済産業省構造改革審議会知的財産部門委員、文部科学省学術科学技術・学術政策審議会委員などを兼任。
血管生物学会理事、大学発バイオベンチャー協会副会長、日本知財学会理事、日本ベンチャー学会理事、日本抗加齢医学会理事、他。

Editorial Board: The Open Gene Therapy Journal (Chief-in-Editor),
Circulation Research, Circulation, Hypertension, Cardiovascular Researchなど英文誌20以上

HGF が Happy Growth Factor になるまで

私の研究テーマは、現在満足な治療薬のない疾患に対して新しい治療法を提供することを目標としており、生活習慣病合併症に対する新規治療方法開発を行ってきた。この欄に書かれた先生方と異なり、まだ40代半ばで「この人この研究」でもないと思うが、血管再生薬コラテジェン（HGF;肝細胞増殖因子遺伝子治療薬）の承認申請を厚生労働省に出したので、これも一つの区切りと思い、ここまでの研究に関して書いてみたい。

1）HGF との出会い

動脈硬化性疾患は日本人の死因の 30 %を閉めており、予防法はあるが、根治的治療法はない。我々は、血管再生によって治療法の無かった閉塞性疾患に対して画期的な治療を提供できるかもしれないと考え、血管新生因子の同定に 1990 年ごろよりとりかかった。実は、我々が HGF（肝細胞増殖因子）に注目した理由は、第一に特許問題であった。私が米国スタンフォード大学に留学していた 1994 年当時、既に治療的血管新生の概念は提唱されており、心筋梗塞の治療に有用であると思われていた。私も VEGF をクローニングしたジェネンテック社に共同研究を申し込んだが、断られた。一方、パテント問題から他のグループも VEGF 遺伝子に関して訴訟リスクを抱えていることが聞こえてきた。丁度日本への帰国が迫っていたので、VEGF はあきらめ、帰国後何か VEGF に代わる血管新生因子はないかと探し

始めた。HGF は肝や腎再生などに関する多彩な作用をもつが、その構造を目にした時、HGF は血管再生にも関与しているのではないかと感じた。

HGF は、クリングル構造をもちクリングルファミリーに属しているが、他にこのファミリーにはアポリポプロティン(a)や t-PA などがある(図 1)。私は、アポリポプロティン(a)の動脈硬化形成の分子機構を調べている中で、アポリポプロティン(a)が血管平滑筋細胞や内皮細胞を増殖させることを見つけており、HGF とよく似ていると感じていた。調べてみると、HGF は同じクリングルファミリーでもプラスミノーゲンのような血栓・止血に関する作用はないが、ヒト培養内皮細胞の強力な増殖刺激作用をもつことが明らかになった。平滑筋細胞ではアポリポプロティン(a)と異なり、増殖刺激作用は無いことがわかり、VEGF に近い性質を持っていることがわかった。また、抗アポトーシス作用も内皮細胞に強く持っており、典型的な血管新生作用の条件をそろえていることもわかった。その後、HGF による増殖作用は ERK を介する古典的な MAP キナーゼ系を利用していること、抗アポトーシス作用は Akt を介した bcl-2 の発現亢進、bax のトランスロケーション阻止などが主要な分子機構であることも明らかになった。

更に、ラットおよびウサギ閉塞性動脈硬化症モデルへの HGF プラスミド DNA 投与により血管新生と血流増加を明らかにし、HGF が血管新生因子であることを明らかにした。ウサギでの検討では血管造影により新生血管が描出されており、いわゆる毛細血管形成ではなく、HGF は arteriogenesis（動脈形成）を起こすこともわかった。

2）HGF 遺伝子治療臨床研究

そこで、HGF 遺伝子を用いた閉塞性動脈硬化症とビュルガー病患者に対する遺伝子治療を計画した（図 2）。しかし、日本で始めての生活習慣病の遺伝子治療であることもあり、当時の日本の遺伝子治療ガイドラインではいわゆる先天性疾患やがんに対する遺伝子治療しか認められておらず、まずガイドラインの見直しから国にお願いをする必要があった。幸いなことに、ガイドラインでの対象疾患も拡大されることとなり、臨床研究を 2001 年 6 月より開始することができた。

私が最初に考えたのは、トランスレーショナル・リサーチの経験はほとんど日本でなく、リスク・ベネフィットを考慮した場合欧米より安全性により重点を置くべきであるという点であった。私の研究テーマとしては、やはり日本で発見された HVJ（センダイウイルス）による高効率な遺伝子導入法の開発もあったが、臨床での使いやすさという観点からウイルスを使わないプラスミド DNA を使用することにした。プラスミド DNA は、研究的にはローテクであるが、臨床での多くの使用経験が欧米であり、最も安全な方法として定評がある。

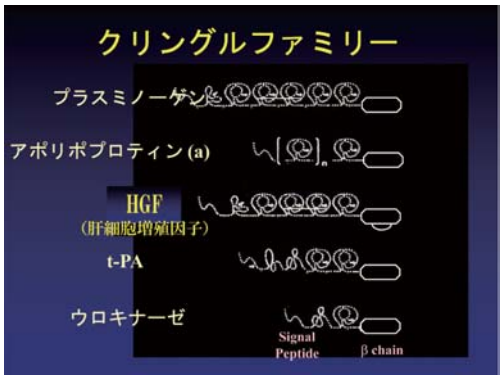


図 1

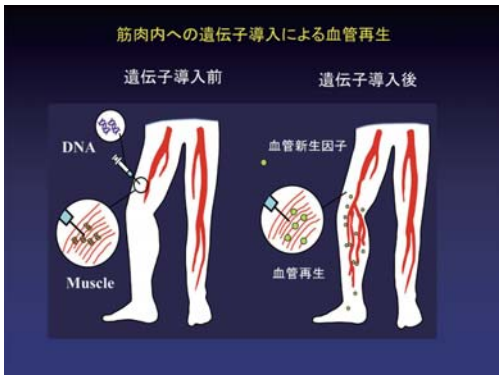


図 2

図 3

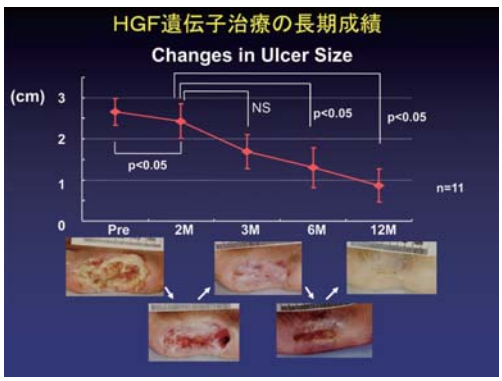


図 4

図 5

大阪大学では 22 例の患者さんに投与を行ったが(図3)、予想通り重篤な副作用は認められず、安全な治療法であることが明らかになった。また、血清 HGF 濃度は遺伝子治療により増加せず、がんの発生の危険性も極めて低いことも明らかになった。HGF 遺伝子投与後 2 ヶ月の結果は、22 症例中 18 症例（81.8%）であり、2 年後でも、25 %以上の潰瘍サイズ縮小を 94 %（17/18）で認めており(図 4)、長期間改善が維持されていることが示された。

3）HGF 遺伝子治療薬の開発

このような治療法が、一般に普及するためには、いわゆる医薬品としての展開が必須になる。そのためには、有効性・安全性・安定性が、GLP/GMP/GCP のガイドラインに沿って実施されることが必須である。大学で実施できることは、せいぜい有効性と安全性までで、GMP レベルで実施することは困難である。単にインフラが大学にないというだけでなく、GMP/GCP などに関して必要な知識を有する人材はいないからである。このギャップを解決するために欧米では大学からスピンオフしたバイオベンチャーが製薬企業と大学の橋渡しをしている。

これらの問題を解決するために、1999 年 12 月にメドジーン社（現アンジェス MG 社；図 5）を創設した。大阪大学でのトランスレーショナル・リサーチを基盤にして、HGF 遺伝子医薬品は、アンジェス社によりプラセボとの二重盲検のフェーズ 3 試験が全国で実施された。

本治験は全国 57 施設の多施設共同治験として実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験である。対象は血行再建術の適応が困難でかつ既存の内科的治療が無効な Fontaine Ⅲ度あるいは、Ⅳ度の重症虚血肢を有する閉塞性動脈硬化症患者とし、HGF 群あるいはプラセボ群に 2:1 にランダム化した。治験薬は下肢虚血部位に対し 4 週間の間隔をあけて 2 回筋肉内投与し、その後 8 週間観察した。主要エンドポイントは、安静時疼痛あるいは虚血性潰瘍の改善の有無とし、12 週後における改善率を両群間で比較した。2007 年 6 月には、40 例（HGF 群 27 例、プラセボ群 13 例）の中間解析で安静時疼痛又は虚血性潰瘍は、HGF 群で 70.4%（19/27 例）に対しプラセボ群で 30.8% （4/13 例）で有意に改善した（p=0.014）。特に、虚血性潰瘍の改善率は、プラセボ群 40.0% に対し HGF 群 100.0% で非常に高い有用性を示した。2008 年 3 月には厚生労働省に承認申請がされ、2009 年にも市販が予想されている。コラテジェン TM（側副血行路コラテラル Collateral+ 遺伝子ジェン gene の造語）という名称で販売される予定である。米国でも、フェーズ 2 が 2006 年には終了し、今年の後半にもフェーズ 3 の開始予定である。また、狭心症に関しても、米国でフェーズ 1 が実施されており、安全性の高いことが示されている。

4）これからの医療と研究者

コラテジェンは、日本で発見された日の丸遺伝子 HGF を大学の基礎研究から医薬品にまで育てたトランスレーショナル・リサーチである。HGF は、前述したような閉塞性動脈硬化症や狭心症だけでなく、糖尿病性神経症やパーキンソン病など多くの難病の治療薬になる可能性があり、まさに Happy Growth Factor である。今まで我が国の基礎研究は一流といわれてきたが、残念ながら最終的に患者さんにまで還元できたものは多くない。現在政府も産官学連携による画期的な医薬品創出を目指しているが、多くの成功例が生まれることを期待している。

特別寄稿　途上国の難聴者支援

帝京大学　名誉教授　鈴木淳一

筆者は、1985年来、「途上国の難聴者支援」に関わって来ました。難聴者は盲者と違って一見皆の気にならず、従って、難聴者に対する同情、支援は、盲者に対する同情、支援よりはるかに乏しいといえます。

しかし、難聴による言語獲得の不十分のための障害は大きく、"教育"が困難、したがって社会生活、就職困難ということになります。盲者の場合、大学教育が十分可能なのと大へん違います。

難聴は、生後から老年まで、発症の時期もさまざま、程度もさまざま、困難もさまざまで、支援も従ってさまざまになります。

2年前に、筑波大学に、盲者、聾者のための4年制大学が出来ました。大沼直紀学長が大へん努力をされて発足、私も開所式、学生の入学式などに出席、この感銘は忘れられません（写真1）。

＊

世界で難聴者支援を十分に行っている国は北欧の数カ国、その他世界中で難聴者支援を十分行っている国は有りません。

＊

国際耳鼻咽喉科学会連合（IFOS）と、国際聴覚医学会（ISA），これにWHOが加わって、「難聴は60％予防出きる」といって、このプロジェクトを始めました。世界各国に耳科センターを作る計画をたて，第1号のセンターがバンコクに出来ました。私もこの開所式に出席、出席者は10人余り、日本からは東北大の立木孝教授が出席されました。

＊

1992年10月に、国際NGOのHearing International(HI)が発足、わが国には、Hearing International Japan(HIJ)が発足しました。私はこの両者に参加、今はこれらの前会長ということになっております。

＊

日本ヒアリングインターナショナル（HIJ）は、爾来、Newsletter, 'Hearing International' を年4回刊行、世界に配布しております。刊行担当理事は、当初、筆者、現在は大阪市大の中井義明名誉教授です。印刷、配布は、はじめ教育広報社、現在は学術社（近藤重則社長）が受け持っています。毎号7,000部余刷って、各国のHI会員に配布、難聴に関係ある学会、セミナーなどにも送付しています（写真2）。

＊

1992年は、また重要な年でした。この年の春に、ダッカとジャカルタに耳科センターが発足しました。私は、これらの開所式に出席、ジャカルタセンターの開所には、日本のロータリアンの数名がご一緒されました。

写真1．筑波技術大学とギャローデット大学協定締結式、大沼直紀学長とB. R. Davila学長

インドネシアの難聴者支援

私は、主としてアジア各国の難聴者支援に関係してきましたが、最近特に努力したインドネシアの場合について、申上げたいと思います。

日本ヒアリングインターナショナル（HIJ）は、1995年から昨年まで18年間、インドネシアの難聴者支援プロジェクトを続けてきました。これは、1992年の6月、Jakartaで開かれたASEAN－耳鼻咽喉科会議の折、会長のインドネシア大学のPandi教授が、是非にと依頼されたのに始まります。

*

それから3年待って，郵政省の国際ボランテイア貯金の支援、続いて外務省のNGO支援を得て、始めることが出来ました。昨年（2007）まで、18年続きました（写真3、4）。

*

「補聴器」、ご存知と思いますが、進歩したと言われるデジタル補聴器は、とくに高価で、多くの難聴者には手が届きません。途上国の難聴者には勿論です。デジタル補聴器には種類が多く、性能もさまざま、値段もさまざま、耳かけ型、耳あな型、箱型など、使い方も工夫が必要です。Fittingといって、難聴者の聴力や程度に合わせること、定期的検査は、補聴器の検査と難聴者の聴力検査が必要で、一度買ったらOKということはありません。

*

日本のElectronicsは世界に冠たるもの。よく外国の友人に聞かれます。

「日本にどうして国産の良い補聴器が無いのか」と。大企業が補聴器に力を入れていないとしか思えないのです。日本で売られている補聴器は、みな、外国から輸入したものです。

*

「良い安い補聴器」を作ろうとの計画があります。数年前、シンガポールでのヒアリングインターナショナル(HI)の委員会での結論でした。High Quality Low Cost Hearing Aid (HQLCHA)と呼んでおります。少し日にちが経ってしまいました。

*

インドネシアのJakartaで、補聴器のPartsを輸入し、Assembleしようとの計画を立てています。ヨーロッパAustriaの出身で、インドネシア、マレーシアに多数の補聴器専門店を経営しているManfred Stoifl氏、大へん力を入れて、具体的に計画中です。皆様にぜひ知っておいて頂きたく、また、ご支援をお願いしたいと思っていることです。安い値段で買ってもらう、無料の提供はしない方針の由です。

*

HI-IndonesiaのHendarto教授は、1995年以来のHIJプロジェクトのCounterpart,すなわちインドネシア計画の協力者代表ですが、Stoifl氏も重要な協力者です（写真4）。

*

日本の皆様にぜひ知っておいて頂きたく、また、ご支援をお願い致したいと思っております。

Profile

鈴木淳一　帝京大学名誉教授
Past-presidents of HI and HIJ
Special Consultants of WHO and IFOS for the Hearing-Impaired and the Deaf

昭和4年（1929）4月26日
東大医学部を昭和30年（1955）に卒業、15年在籍、その間にNew YorkのMount Sinai病院の神経内科に留学、メマイ平衡障害の動物実験を、Dr B Cohenと2年間行った。PCが出始めたときで、この研究は今日も良く知られている。
帝京大に移り35年間、沖永学長はじめ大学の支援のお陰で、中耳内耳の手術、小児難聴の検討、植え込み型補聴器（人工中耳）の開発、耳の形態の研究などを行った。
途上国の難聴者支援を開始したのは、帝京大在職中から、退職後今日まで続けている。

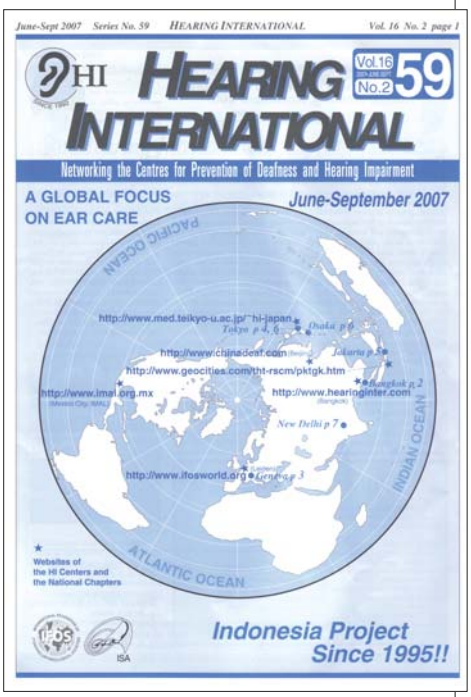


写真２．年４回刊行のニューズレター
HI #59 号（2007 年 6-7 月号）

写真３．インドネシア・デンパサールで補聴器の検討中

写真４．2007 年 6 月 21 日、インドネシア大学（ジャカルタ）で小生の表彰式が行なわれた。前列：学長（左）、筆者（右）、後列：家内幸子、ヘンダルト教授、ロニースベント教授

INFORMATION

「論文発表の倫理−発表倫理を確立するために−」次号より新連載・ご期待下さい

2008年も半分を過ぎようとしていますが、みなさんはどのようなニュースが印象に残っていますか。近年、科学界の出来事がニュースになる機会が増えています。それには新たな細胞や治療薬の発見といった明るい出来事だけでなく、有益と思われていた研究や研究者の不正の発覚といった暗い出来事も含まれています。

2005-2006年、韓国ソウル大学の黄禹錫教授によるヒトES細胞研究での不正問題が科学界だけでなく社会的にも話題となりました。発表された研究結果の捏造が明らかとなり、著名な科学雑誌「SCIENCE」に一度掲載された論文が撤回される事態となったこの事件は、世界中で多くのマスメディアに取り上げられ、日本でも大変話題となりました。また、国内においても大学教授による論文捏造や研究費の不正流用などの事件がニュースとなりました。研究者が絡む事件は海外だけで起きているのではありません。

☆

さて、これらの事件の中心となっていた研究者が行っていた研究内容は、どれだけの人が知り、理解していたのでしょう。一般的には事件となって初めて、どのような研究をしていたのかを知ることはできても、その研究の内容まで理解できるのは同じ分野を研究している者だけでないでしょうか。なぜ同じ研究者を欺くような不正を行わなければならなかったのでしょう。また一般の人々にも内容は理解できなくとも、不正な行為を行ったという事実だけは理解できます。それは政治、経済、あらゆる分野に属する人が行う不正と研究者が行う不正、どちらも「不正行為」に変わりがないからです。

☆

現在、研究者間では専門領域を異とするメンバーを集めて研究をすることが増えています。それは研究者ひとりひとりの研究分野が細分化し、より専門的となっているためで、研究者自身の世界はより深く、狭くなっている状況ではないでしょうか。しかし、研究者を取り巻く環境はどうでしょう。研究での不正はもちろん、研究費に関する不正もスキャンダラスに報道され、一般の人々に知らされます。研究者は、その分野の小さな社会の中だけで研究をしていられる時代ではなくなっているのです。

☆

研究の進め方や論文発表において、研究者独自のものではなく、社会と共通するルールや倫理観が求められています。その中で研究者を、また研究そのものを評価することはどうあるべきなのか。研究者をとりまく環境を良い方向に変えていくにするにはどうするべきなのでしょうか。

☆

「あいみっく」では次号より山崎茂明氏による連載「論文発表の倫理−発表倫理を確立するために−」をスタートします。学術論文を取り巻く環境、URM（Uniform Requirements：統一規定）の歴史、論文投稿におけるオーサーシップや査読システム、インパクトファクターなどを通し、連載タイトルである「論文発表の倫理」、そして現在研究者がおかれている環境について考えたいと企画しました。どうぞご期待下さい。（あいみっく編集委員：原　千延）

NEW PROJECT

論文投稿サポートサービス

受託サービス部翻訳課　**櫻木　容子**

平成 19 年度にスタートした賛助会員向け新サービス「論文投稿サポートサービス」をご紹介します。雑誌ごとに異なる投稿規程に沿って論文を整えるのは、大変手間のかかる作業です。投稿する論文の英文チェックや投稿規定との照合作業をする際にお困りになったり、また英語論文を投稿するときに英文チェックや投稿規定との照合作業をどこかに頼みたいと思われたことはないでしょうか。この新サービスはこのような皆さまをサポートいたします。

「論文投稿サポートサービス」では、投稿規定にあわせたフォーマッティングとグラマーチェックを組み合わせた「フォーマットチェック」（図 1）、グラマーチェックからさらにグレードアップした「レビュー」（図 2）の二つのコースをご用意しました。まず、基本となるフォーマットチェックでは、IMIC のサービスとしてご好評いただいている英文校正とフォーマッティングを組み合わせました。このコースは、時間があまり無く、簡単で料金を低く抑えたい方にお勧めいたします。一方、論文作成が初めての方や、実際に投稿する前にネイティブの講評が知りたいと思われる方には、さらに丁寧なチェックで対応する「レビュー」をお奨めします。レビューのチェックでは、フォーマットチェックで行う英文校正をさらに細かくし、論文構成は適切か、投稿先のスコープにきちんと合っているか、さらに、論文の主旨は読み手に論理的に伝わるかなど、さまざまな点からチェックを行います。もちろん、表記や表現についても丁寧に見ていきます。こうしてレビューした結果については、論文に直接校閲するのとは別に講評を明記したシートを作成いたします。図 3 が講評シートのサンプルです。上の部分はレビューをしたエディターから著者へのコメントで、論文全体に対する講評が書いてあります。その下の箇条書きの部分はフィードバックです。この部分には、パラグラフを修正するときのアドバイス、字数制限についての注意、論文に追加すべき項目、さらにエディターが論文を読んだときに疑問に感じた点など、修正する著者の方に参考になる指示が細かく書かれています。このシートは、お客様より大変な好評をいただいております。

図 1

図 2

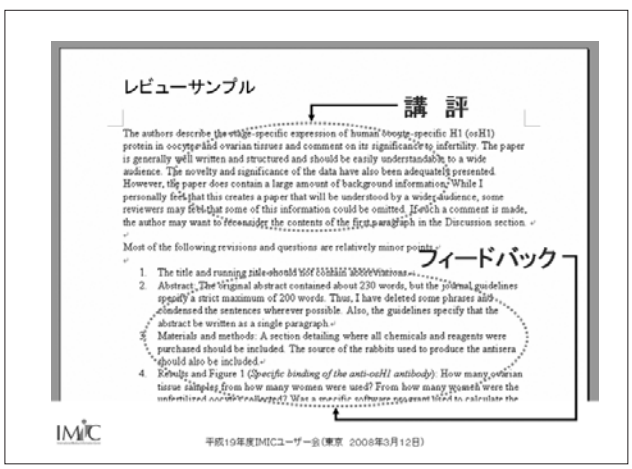


図 3

図４に簡単にこのサービスのフローをお示しします。ご依頼から、着手、納品、アフターケアまでの流れです。基本的フローは「フォーマットチェック」と「レビュー」で同じです。作業にいただく期間は、通常の長さの論文の場合で２週間ほどです。また、納品したあとの質問もアフターケアできちんと対応いたします。

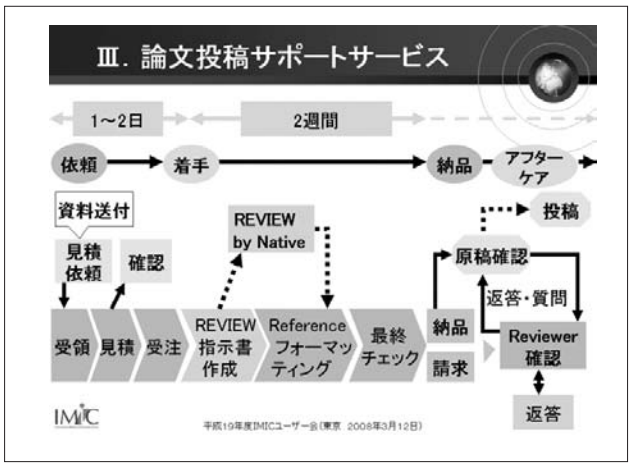


図４

最後に料金のご案内ですが、まず、フォーマットチェックのみの場合は受付基本料 1000 円と原稿一枚につき 4500 円からになります。レビューを希望される場合は、一枚につき 9000 円からになります。お見積もりは無料ですのでお気軽にご相談ください。本サービスのお問合せは渉外担当で承りますので、裏表紙にある電話番号にお知らせください。

（この原稿は平成 19 年度ユーザー会の発表資料を元に作成しております）

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■大変お世話になった上司が退職されることになった。私が何度もこの仕事を続けるかどうか悩んだ際に、「この人がいるからもう少し頑張ってみよう」と思わせてくれた方だ。じつは、私にはそういう方がもう一人いて、その二人がいたから、これまで本当に楽しく仕事をやらせてもらっている。職場は当然、様々な年齢、考え方の人たちがいるわけで、スタッフが入れ替わっていくのは、組織が生きる上での新陳代謝のようなものかもしれない。これまでもたくさんのスタッフを見送ってきたが、今回は特別だ。何せ、二本しかない支えの一本がなくなるのだから・・・。みなさんの職場にもいませんか。そんな素晴らしい方が。今はいろんなハウツー本やこねくり回した理屈が闊歩していますが、”そんなの関係ねえ”です。もっとシンプルに人と人の関りを大切にしたいです。その人と関わって、心の底から笑ったり、怒ったり、勉強したり、そしてちょっと仕事したり、そういうのが好きです。とうとう実現しませんでしたが、みんなでバイロイト音楽祭に行って、ワーグナーを堪能するなんてことも話しましたっけ。「仕事だけなんてツマラナイ！！人間として魅力がなけりゃダメ！たくさん遊ばなきゃ！！」・・・いろいろな言葉や場面が思い出されます。本当に今までありがとうございました。（無頼派）

■「編集後記という名の女子部活動記録」
4月某日、ぱんだ行き付けのお店が主催のお花見会に参加しました。今回はAK画伯夫妻も一緒です。とある駅にて待ち合わせ、近くのスーパーで持参用のドリンク（要はお酒）と、おやつをたっぷり購入。タイミングよく到着したバスに乗り、集合時間の30分前には会場のS公園に到着。雀卓を囲んでいる集団、大皿の上が揚げ物ばかりの集団、一升瓶をずらりと並べた集団、すでに多くの花見客で賑わっていました。我々もしばらく桜を堪能していましたが「花より団子」、いえ「花よりお酒」。他の参加者の到着を待てず、誰かの「とりあえず始めちゃう?」の一言から、いつの間にか皆の手にビールが・・・。そして誰も現れないまま集合時間を迎えると、カピバラ姉さんの「ドリトス食べたい」コールがスタート。もうすぐお弁当が到着するとなだめても「3枚だけだから」と宣う始末。(注:お花見会はお昼のお弁当付き。）結局ドリトスの封は開き、カピバラ姉さんもほどよく落ち着いた頃にお店のマスター&待望のお弁当が到着。ちゃんとした(?)お花見は今回初めてでしたが、うららかな日差しの下、桜を愛でつついただく春の味覚の詰まったお弁当と美味しいチラシ寿司は格別。楽しい1日でした。（ぱんだ）

（財）国際医学情報センター　サービスのご案内

（財）国際医学情報センターは慶應義塾大学医学情報センター（北里記念医学図書館）を母体として昭和47年に発足した財団です。医・薬学分野の研究・臨床・教育を情報面でサポートするために内外の医・薬学情報を的確に収集・分析し、迅速に提供することを目的としています。
医学・薬学を中心とした科学技術、学会・研究会、医薬品の副作用などの専門情報を収集し企業や、病院・研究機関へ提供しています。またインターネットなどを通じて一般の方にもわかりやすいがん、疫学に関する情報を提供しています。
昨今では医薬品、医療機器に関する安全性情報の提供も充実させております。また、学会事務代行サービスや診療ガイドライン作成支援、EBM支援なども行っております。

Pharmacovigilance

■ 受託安全確保業務
GVP省令に定められた安全管理情報のうち、「学会報告、文献報告その他の研究報告に関する情報」を収集し、安全確保業務をサポートするサービスです。

■ Medical Device Alert
医療機器製品の安全性（不具合）情報のみならず、レギュレーション情報、有効性までカバーする改正薬事法対応の市販後安全性情報サービス。

■ SELIMIC Web
SELIMIC　Webは、医薬学術誌の採択範囲を国内最大級にカバーする医薬品副作用文献データベースです。

■ SELIMIC Web Alert
大衆薬(OTC)のGVPに対応した安全性情報をご提供するサービス。

■ SELIMIC-Alert（国内医薬品副作用速報サービス）
医薬品の安全性に関する国内文献を速報（文献複写）でお届けするサービスです

■ 生物由来製品感染症速報サービス
改正薬事法の「生物由来製品」に対する規制に対応したサービスです。

Document Supply & Literature Search

■ 文献複写サービス
医学・薬学文献の複写を承ります。IMICおよび提携図書館所蔵資料の逐次刊行物（雑誌）、各種学会研究会抄録・プログラム集、単行本などの複写物をリーズナブルな料金でスピーディにお届けします。

■ 文献検索サービス（データベース検索・カレント調査）
医学・薬学分野の特定主題や研究者の著作（論文）について、国内外の各種データベースを利用して適切な文献情報（論題、著者名、雑誌名、キーワード、抄録など）をリスト形式で提供するサービスです。

Translation & Revision

■ 翻訳:「できるだけ迅速」に「正確で適切な文章に訳す」
医学・薬学に関する学術論文、雑誌記事、抄録、表題、通信文。カルテなど、あらゆる資料の翻訳を承ります。和文英訳は、English native speakerによるチェックを経て納品いたします。

■　英文校正:「正確で適切な」文章を「生きた」英語として伝えるために
外国雑誌や国内欧文誌に投稿するための原著論文、学会抄録、スピーチ原稿、スライド、letters to the editorなどの英文原稿の「英文校正」を承ります。豊富な専門知識を持つEnglish native speakerが校正を行います。

ハンドサーチサービス

■ 国内医学文献速報サービス
医学一般（医薬品以外）を主題とした国内文献を速報（文献複写）でお届けするサービスです。

■ 国内医薬品文献速報サービス
ご指定の医薬品についての国内文献の速報（文献複写）をお届けするサービスです。

データベース開発支援サービス

■ 社内データベース開発支援サービス
的確な検索から始まり文献の入手、抄録作成、索引語付与、そして全文翻訳まで全て承ることが可能です。

■ 抄録作成・検索語（キーワード）付与サービス
各言語から抄録を作成致します。日本語から英語抄録の作成も可能です。

■ 医薬品の適正使用情報作成サービス
医薬品の適正使用情報作成サービスは「くすりのしおり」「患者向け医薬品ガイド」等の適正使用情報を作成するサービスです。

学会・研究支援サービス

■ 医学・薬学学会のサポート
医学系学会の運営を円滑に行えるように事務局代行、学会誌編集などのサポートを承ります。

■ EBM支援サービス
ガイドライン作成の支援など、経験豊かなスタッフがサポートいたします。

出版物のご案内

■ SELMIC国内医薬品副作用文献集（隔週）
医薬品の安全性に関する国内情報です。賛助会員のお客様は、内容をこのホームページで検索することが可能です（無料認証を配付しています）。

■ 医学会・研究会開催案内(季刊)
高い網羅性でご評価いただいております。

財団法人国際医学情報センター
http://www.imic.or.jp
お問合せ電話番号
渉　　外 :03-5361-7094
大阪分室 :06-6203-6646