あいみっく

31(4) 2010

CONTENTS

Editorial
遺伝子による予言・・・あなたは知りたい? …… 吉田光昭 1

年間シリーズ　再生医療
細胞シート工学による再生医療 …… 岡野光夫 3

医学統計学シリーズ　第15回
非劣性試験とは …… 森實敏夫 9

連載　論文発表の倫理⑩
出版バイアスを考える …… 山崎茂明 15

「この人・この研究」
第10回　清宮啓之先生 19

IMICだより …… 22

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

表紙写真

一番好きなツリーは、トラックの荷台からバサッと落ちてくるあのツリー。
ロッタちゃんはじめてのおつかいは、楽しい映画です。

あいみっく Vol.31-4

発行日　2010年11月30日

発行人　相川　直樹

編集人　「あいみっく」編集委員会　編集長　加藤 均、糸川 麻由、加賀美 英子、加納 亮一、杉本 京子、田子 智香子、柳野 明子

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

Editorial

遺伝子による予言・・・あなたは知りたい？

(財)癌研究会・癌化学療法センター所長　吉田 光昭

長い間研究の分野で生きてきたが、研究は実に楽しいものである。物理などの分野と違い生物分野は論理的に語ることは未だに難しい。論理的な展開が難しいことをいいことに、「イヌも歩けば棒に当たる」とか称して実験を楽しんで来た。先が見えないから、自分の推測や理屈こそが難問を解決するであろうと夢を見て、ワクワクしながら日夜実験台にいそしんだものだ。このワクワクさ、どきどきさ加減は、知るもののみぞ知るである。ところが、この夢は中々正夢にならない。後年になってからは、「実験などというものは、10回やって9回は思い通りにはならないものである。それでめげる様では実験が足りない」などと、若い人に言いもした。毎回倦むこと無く夢を見ることが出来るのは、1回1回が独立事象で、毎回同じように先が見えないからだと思っている。

先が見えないから夢が持てるは、見えないが「先がある」ことを前提としている。が、見えないから先が無いかもしれないと歌った人もある。「明日ありと想う心の仇桜、夜半に嵐の吹かぬものかわ」と。親鸞聖人の9歳のときの作だそうだ。無常を嘆いているようであるが、だからこそ「今日に」と諞いあげている。先が見えないことが今の力になっていると読むことが出来る。

時代は移り、ヒトゲノムの構造が明らかにされ、分子生物学が進歩し、生物学もある程度論理的な展開が可能となってきた。遺伝子診断なるものがその一例である。個人個人の遺伝子の違いを調べ、特定の特徴と比較すると、どのような遺伝子型が、その特徴と関連するか分ると言うのだ。つまり遺伝子から先を覗くことができるのである。がんの治療分野では、効果の割には副作用の頻度が高い抗がん剤が多くすこぶる評判が悪い。技術の進歩は、そこに朗報をもたらした。抗がん剤を投与する前に、この副作用に関わる代謝酵素などの遺伝子の型を調べて、効果と副作用の予測ができるようになると云うのである。このような予測が広く、確実になれば、抗がん剤と患者の間違った組み合わせを避け、患者が無駄な苦しみから解放されるだけでなく、いち早くより効果的な治療法の選択に進むことができる。無駄な経費の節約にも役立つ。先を覗き見ることで患者、医師、家族、社会、いずれにも益がもたらされる。もっと確実に、もっと多くの薬剤に、展開を期待したい。

診断だけで無く、特定の遺伝子の型により特定のがんや糖尿病等の成人病になりやすさを予測することも出来るという。自分の遺伝的背景を特定したいなど思っている人にとっては大きな意味を持つ。しかし、なんとなく腑に落ちない思いもする。そこで、「60％の確率でがんになると分ったら、どんな好いことがあるか」と聞いてみた。危険度が分れば、丹念に検診を受け早期の治療を可能にして、がんで死ななくて済む、という。なるほどである。いいことだ、と納得するが、一方で、特定の遺伝子に危険度が無いからといって無罪放免でもあるまい、などと訝る。何せ、3～2人にひとりががんになる時代だから。さらに、検査する遺伝子がどんどん増えて、あれも危険、これも危険、となった時はどうするのであろうかと、気を揉むことになる。笑ってやり過ごせるような占いではないだけに、強迫観念に囚われることになるに違いない、と心配になる。

不確かな先を覗くことについて思い出がある。幼かりし頃の父母の会話である。母は易断が好きであった。町に出かけると易者に見てもらってはその話を聞かせてくれた。自分も登場するので興味津々。中には、大変幸運な予言で教育的なものもあり、後になって母の創作ではなかったかと思われるものもあった。しかし、父はその度に大変に怒ったものである。「良いことであればいいが、悪いことを云われれば、それに囚われ振り回されて人生を間違える」と。人の心の弱さを良く知っていたお百姓さんだったらしい。確かに、妙に感激的な歴史的挿話や伝記等を読むと、予言に突き動かされた人達がそれを実現したかのように思うこともある。遺伝子診断は、どのように人を動かすのであろうかと気になるわけである。

新聞記事に驚いたこともある。短距離スプリンターの優秀な選手と一般人の遺伝子型が違うというのである。αアクチニン3という遺伝子は、一般の人では可なりの頻度で無効になっている（蛋白質が出来ない）という。一方、短距離スプリンターではそのような遺伝子型を持った例が見られないとか。驚きは、この遺伝子型を調べればアスリートへの適性が分ると読ませるところにある。ビジネスが成り立つとか。この遺伝子診断が、どれほどの精度でアスリートへの適性を予言できるかは大いに疑問であると思う。にもかかわらず、短距離選手を夢見る子供が、遺伝子型が合わないと告げられたらどうなるのだろうか。夢を持ち続けることは叶うまい。「Boys be ambitious」は、若者の行く先が洋々として見えないからこそ、大きな力を持つ。行き過ぎた遺伝子診断は、この言葉に「Boys can't be ambitious」と制限を加えることにならないだろうか？夢と努力の結果は重要性ではるが、そのプロセスの方がより大切で、価値がある。遺伝子診断はそのプロセスの価値を捨て去るように思うのは間違いであろうかい。

遺伝子診断は両刃の剣である。その精度と、時と、場合によって、大きな福音をもたらすことが出来るが、一方で恐るべき影響を与えうるように思われる。この問題は科学の是非ではなく、結果の使い方の是非である。科学の結果をどのように使うかは、社会の問題であり政治の問題である、と私は思っている。しかし、科学者は社会における使い方に十分に参画するのが責務であるとも思っている。巷では、手相、人相、何とか占い術が人気のようで、人生相談所となって夢を与え、絶望から救っている感がある。占いは良ければにんまり笑って、悪くても所詮占いと笑って忘れることができる。遺伝子診断は、理詰めの証拠みたいなものによって告げられるので笑って忘れることは出来ない気がする。病気の診断や、治療の選択などには正確であればあるほど良いが、人の能力や将来などに関わる予言は正確になってほしくないものである。あまりに正確な予言は、決定的に夢を破壊するからである。私は、先の良いも悪いも知らないままで、明日にわくわくしながら今日を生きたいと思っている。たとえ、それが大きな間違いであったとしてもである。

細胞シート工学による再生医療

関根 秀一
東京女子医科大学先端生命医科学研究所　助教
清水 達也
東京女子医科大学先端生命医科学研究所　准教授
岡野 光夫
東京女子医科大学先端生命医科学研究所　所長・教授

はじめに

細胞移植による再生治療は、骨髄中の造血幹細胞移植をはじめとして間葉系幹細胞移植、末梢血単核球細胞移植や自己骨格筋筋芽細胞移植などがありすでに臨床応用されている。しかし細胞懸濁液注射による治療は、組織形態を持たない血液や組織構造の破壊が無い症例では有効であるが、肝硬変や重症心不全といった正常組織構造が破壊されているような症例では、移植された細胞の生着率が低いため十分な組織再生が期待できない。そこで、近年、生体外で細胞を組織化したうえで再生組織として不全部に移植する研究が始まっている。培養系で体の組織構造を再生させる研究の領域を組織工学と呼ぶが、1980年代後半にLanger R.とVacanti J.P.が示した概念であり、組織の再生には細胞、細胞の足場となる細胞外マトリックス（ECM）および細胞の分化・増殖のためのサイトカインが必要であるとし、その足場をポリ乳酸やその共重合体からなる生体吸収性スキャフォールドを用いて作製し細胞を播種・培養したのち生体へ移植する。生体内では支持体が緩やかに分解・吸収され、細胞が産生するECMと置換されるため、生体に類似した組織構造が再生できるというものである[1)]。組織工学的手法を用いることによる大きな利点は、細胞注入療法で課題となっている細胞の流出や壊死による細胞の損失を克服できること、また細胞注入やサイトカイン療法では成し得ない先天性疾患などの欠損部位に対する治療を可能とすることである。しかし実際には、スキャフォールド内部へ十分な細胞数を播種することは非常に難しく移植後の足場が分解した後の空間は細胞成分が少なくなるため大量の線維性結合組織で埋められてしまう問題があり、軟骨や心臓弁など細胞が疎な組織の作製は可能かもしれないが、細胞密度が高く複雑な構造と機能を持つ組織を作製するには次の新たな技術開発が必要となっている。

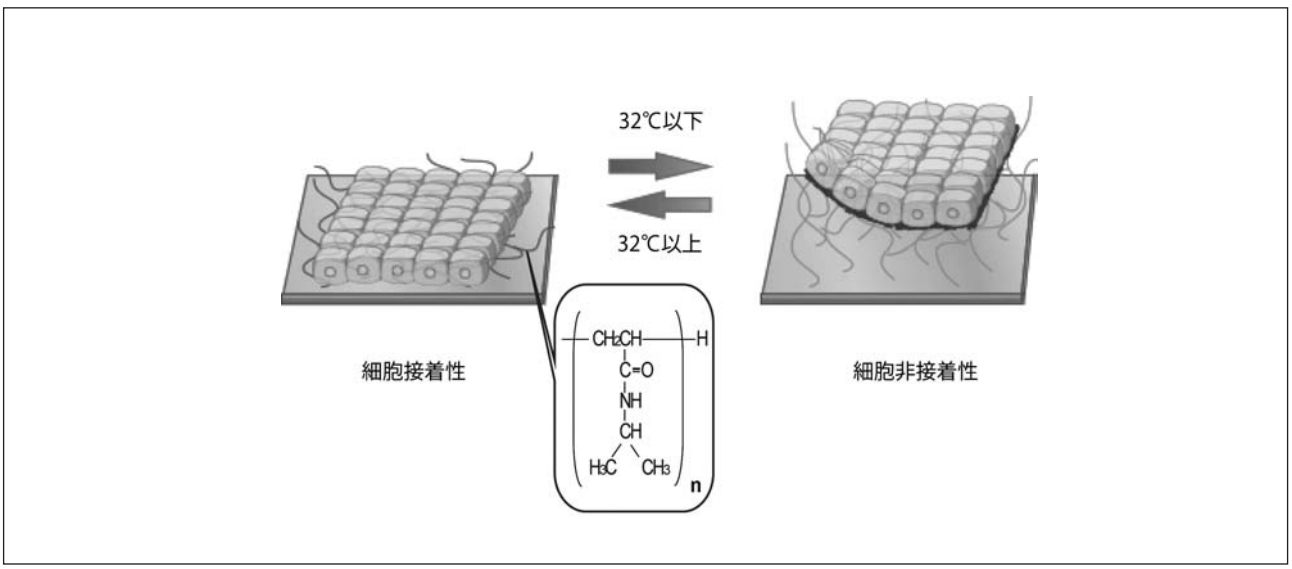


図1
温度に応じて水との親和性が大きく変化する温度応答性高分子を培養皿上に共有結合的に固定化させることで温度応答性培養皿を作る。この培養皿は37℃では細胞が接着・進展するが、温度を32℃以下に降下させると細胞接着性を消失し、プロテアーゼを必要とすることなく非侵襲的に細胞を回収できる。

1．温度応答性培養皿を用いた細胞シート工学

このような状況において、我々は生体吸収生スキャフォールドを用いることなく組織・臓器を再構築する、細胞シート工学と呼ぶオリジナルの技術により組織の再生を追求してきた。これは培養皿表面に加工を施し温度変化のみで細胞の接着・脱着を制御可能とするものである。機材表面に修飾されているポリ（*N*-イソプロピルアクリルアミド）（PIPAAm）は水中32℃に下限臨界溶液温度をもつ温度応答性高分子で、この高分子を電子線により共有結合的に固定すると、培養条件37℃では弱疎水性になり細胞が接着し、32℃以下に温度を下げると親水性に変化し細胞が脱着する表面ができる[2-3]。従来、培養細胞を回収するにはトリプシンなどのプロテアーゼが用いられるが、この方法では細胞と培養皿表面を接着させている接着蛋白を分解するばかりでなく細胞膜表面の蛋白までも分解してしまう。一方、温度応答性培養皿を用いた場合、温度を降下させるだけで細胞-細胞間接着やECM構造と機能を破壊することなく培養されている状態のままで細胞をシート状に回収できる[4]（図1）。さらにこの細胞シートを積層化することにより3次元組織を構築できる。また積層化により再構築された組織は細胞とそれが産生する微量のECMのみからなるため、生体吸収性のスキャフォールドを使用する時に生ずる問題を回避できる[5]。

2．細胞シート工学による再生医療

現在さまざまな組織・臓器損傷部の修復を目的に細胞シート再生医療の普及(図2)を進めると同時に、再生組織の高機能化ならびにさらなるスケールアップを実現することで置換型の再生臓器の創製に着手している。

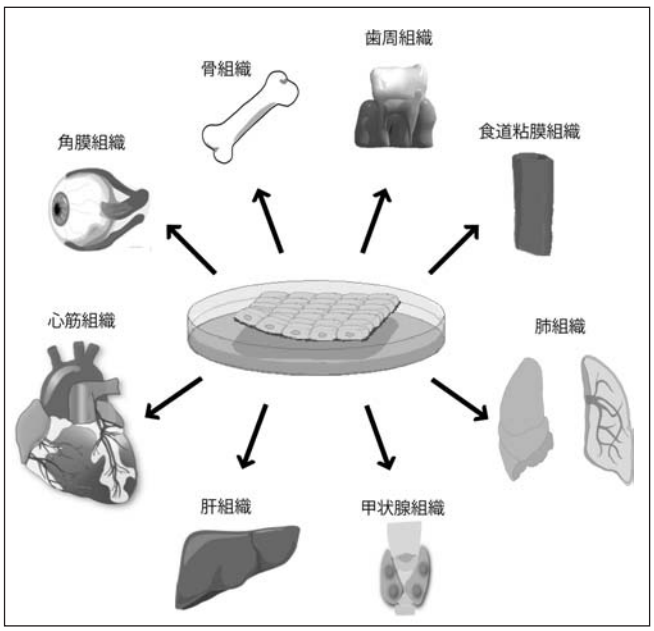


図2．細胞シート工学の再生医療への応用

1) 骨組織

歯科口腔外科、整形外科、形成外科の分野では、腫瘍や外傷による骨欠損に対して自家骨移植が行われてきた。近年こうした自家骨移植の代替として骨髄由来の間葉系幹細胞と生体吸収性スキャフォールドを利用した骨組織再構築が試みられている。しかしながら現在においてもなお、多分化能を持つ細胞の分化制御機構は解明されておらず、間葉系幹細胞の腫瘍化や自己形質転換の問題も報告されている。また骨髄細胞の採取は局所麻酔下で可能であるとはいえ、その外科的侵襲は無視できず患者にはリスクとなる場合もある。こうした懸念を避けるため、我々は東京女子医科大学口腔外科との共同研究により自己細胞ソースとして可能性がある骨膜由来細胞シートを用いた骨組織再生の検討を行った。骨膜は骨の外側面に連続して付着している2層の組織で、歯槽骨などから局所麻酔下にて簡便に低侵襲で採取できる組織である。骨膜内層の骨形成層には骨前駆細胞が含まれおり、骨再生の細胞ソースとしての能力を有していることが知られている。頭頂骨欠損モデルを作製しそこへ骨膜細胞シートの移植を行った。*in vivo* μ-CTにより骨形成能と骨再生過程を観察したところ、未治療群では骨欠損部位の辺縁周辺のみに骨再生が生じるのに対して、細胞シート移植群では移植した欠損中心部位の異所性に骨再生が確認された。またアルカリフォスファターゼ染色と継時的骨再生過程から骨膜細胞シートには骨芽細胞に分化可能な細胞が存在することが明らかとなった。今後、培養条件を改良することにより骨再生速度を加速させることが可能となり細胞シートによる骨組織の再生医療への応用が期待できる[6]。

2) 角膜組織

重症角膜上皮疾患に対する治療法はこれまで角膜移植に頼るしかないのが現状であった。しかし角膜移植のドナーの絶対的な不足に加え、患者への移植後の拒絶反応が大きな問題となっている。我々は大阪大学眼科との共同研究により、患者自身や親族の角膜上皮幹細胞を採取し、温度応答性培養皿上で培養して角膜上皮細胞シートを作製し、これを損傷した眼に移植する方法を開発した。通常、角膜移植では縫合が必須であるが、細胞シートは前述のように底面に基底膜様のECM成分を保持しているため、5分程度で角膜実質層に接着し縫合を必要としない。また細胞シートは低温処理のみで回収され細胞-細胞間接着が維持されているため、移植直後から極めて良好なバリア機能を発揮する。さらに両眼性疾患の患者や免疫抑制剤を併用してもなお複数回のドナー角膜移植を拒絶した病歴を持つ他家移植に対して強い免疫反応を示す患者の場合、自己口腔粘膜の上皮細胞シートを作製し移植する方法も確立した。現在すでに本法のヒトへの臨床応用を開始し、これまでに施行した症例において良好な臨床経過を得ている[7]。さらに2007年よりバイオベンチャーの

セルシードによってフランスで治験が行われ1年間のフォローアップが終了しており、現在は製造販売承認を取得するための準備を行っている。

3) 歯周組織

歯周疾患は成人の8割以上が患っているといわれており、高齢化社会における重要な問題の一つとなっている。歯周病は、歯周組織、主に歯根膜を中心とする組織破壊的な炎症により、放置すれば歯の脱落を招く。従来の治療法では失われた歯周組織は元にもどらず、著しい機能障害および審美傷害が残されるため、患者のQOL (Quality of Life)を低下させる大きな要因となる。そこで東京医科歯科大学との共同研究により歯と歯槽骨との間に存在する歯根膜から細胞を採取・歯根膜組織由来細胞シートを作製し歯周組織欠損部位へ移植することで、きわめて効果的に歯根組織膜が再生することを明らかとした[8]。この技術は歯周組織の再生治療や歯根膜を持った次世代の人工歯根の開発に大きく貢献するものと考えている。現在、ヒト臨床試験を開始する段階である。

4) 食道粘膜組織

食道や大腸などの早期消化管癌において、内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection: ESD）は低侵襲かつ機能温存を維持した治療法として現在広く用いられている。ESDとは、粘膜と筋層の間の粘膜下組織に生理食塩水を局注し、病変を含む粘膜を浮き上がらせ状態で、病変から十分に離れた正常粘膜と思われる部分を切開し、全周性に切開をした後に粘膜下層を直接内視鏡で観察しながら剥離して切除する手技である。食道という臓器は後縦隔に位置し、手術の場合には開胸操作が必要になるという解剖学的特徴を持っている。したがって胃や大腸と比べて癌の治療において内視鏡的治療法と外科的治療法の侵襲の差が顕著であるため、食道ESDの適応拡大が期待されている。しかし病変の切除後に生じる術後食道潰瘍と炎症に伴う食道狭窄が、食物通過障害や摂取障害を引き起こし患者のQOLを低下させることが問題となっている。この狭窄の予防を目的として、東京女子医科大学消化器外科との共同研究により自己口腔粘膜上皮細胞シートを作製し、内視鏡治療後に生じる人工潰瘍面に経内視鏡的に移植する方法を開発した。前臨床大動物実験において細胞シートを移植することにより炎症細胞が有意に減少し、創傷治癒が促進され狭窄が抑制されることが示された[9]。この食道に対する自己口腔粘膜上皮細胞シート移植はすでにヒト臨床試験10例が終了し、欧州における臨床治験の準備を進めている。

5) 肺組織

呼吸器外科手術では、気管支または肺から空気が漏れる気漏という特有の合併症がある。術中気漏に対しては直接縫合閉鎖に加えてフィブリン糊などの各種組織修復接着剤による気漏閉鎖が行われている。しかし理想的な気漏閉鎖に対する組織修復接着剤には呼吸運動に追従する伸縮性、生体親和性、高気密性や強力な接着力など多くのことが要求される。そこで細胞シート工学を用いた新たな術中気漏閉鎖法を東京女子医科大学呼吸器外科との共同研究により開発した。小動物実験において肺由来細胞シートを作製し胸膜欠損モデルに移植を行うと、細胞シートを乗せるだけで空気漏れを止めることができた。また術後は組織親和性も良いばかりではなく、細胞シート上面に胸膜中皮細胞が進展してくることにより胸壁との癒着も最小限に抑えることに成功した[10]。これらの結果は、空気漏れという術後の合併症を回避できることのみならず、癒着を抑えることにより患者QOLの向上につながるものと期待できる。現在、ヒト臨床試験を準備中である。

6) 内分泌組織

甲状腺疾患には、大きく分けて機能的疾患である機能亢進症、機能低下症、または器質的疾患である腫瘤があるが、外科的治療として甲状腺の一部または全摘出術が第一選択となるものがある。その場合、術後には甲状腺機能低下症が生じるため、現状では甲状腺ホルモンの補充療法が行われている。そこで当研究所では従来の治療法に替わる細胞シート工学による治療法を検討している。甲状腺は多数の濾胞構造の集合体により一つの組織をなしているが、作製した甲状腺細胞シートには濾胞構造が認められた。またそれを移植することにより濾胞構造が増加し厚みを増し、より生体の甲状腺組織に近い構造を成すことを小動物実験において示した。また甲状腺全摘出術を施した甲状腺機能低下症モデルにおいて細胞シートを移植することにより甲状腺機能を改善することを明らかにした。これらの結果より培養皿上で作製した甲状腺細胞シートが生体内において甲状腺ホルモンを分泌し、内分泌組織として機能を果たしたと考えられる[11]。今後、細胞シートによる内分泌組織の再生医療への応用が期待できる。

7) 肝組織

肝臓は蛋白・酵素産生、解毒、薬物代謝、脂質代謝をはじめとする数千の異なる機能を総合的につかさどることにより生体の恒常性を保っている。肝臓の機能の多くは肝細胞が担っていることから、肝細胞浮遊液を病態肝に移植する肝細胞移植の臨床試験が世界中で行われ、その有効性が示されている。生体内に機能的肝臓組織を作製する肝組織工学は、多数の肝疾患に対する有益な新治療法になるものと期待されているが、この肝組織工学を臨床応用可能なレベルへと発展させるためには、移植した肝組織の生着率を上げる必要がある。当研究所では、肝細胞シートを用いて生体内に新しい第二の肝臓組織を作製する技術開発を行っている。小動物実験において皮下に肝細胞シートを移植することで、半永久的に安定して機能する肝組織を作製

することに成功している[12]。さらに治療効果が発揮できるサイズまで再生肝組織を増殖させることも可能となってきている。

8) 心筋組織

重症心不全に対し脳死患者からの心臓移植が最終的な治療法となっているが、ドナー不足が大きな問題である。また機械的な左室補助装置や人工心臓の使用は、感染および血栓形成や感染などの問題があり長期的な生命維持は困難なのが現状である。そこで骨髄由来細胞や筋芽細胞を不全心筋に注射し血管あるいは心筋を再生させることで心機能を改善させる治療法が臨床応用されている。また次世代の治療法として、生体吸収性材料や脱細胞化3次元スキャフォールドに心筋細胞を播種し組織を構築する方法や、心筋細胞とコラーゲンを混合して心筋組織に成型する技術が用いられている。一方、我々は細胞シートを用いた心筋組織の再生を追求してきた[13] (図3)。これまでに心筋細胞シートを積層化することにより、肉眼レベルで確認できる自律拍動を伴った高細胞密度の心筋組織を再構築させることに成功している[14-16]。またこの再生心筋組織を心筋梗塞部へ移植することで心機能が改善することを示してきた[17-18]。さらに大阪大学医学部心臓血管・呼吸器外科との共同研究により重症拡張型心筋症に対する自己骨格筋芽細胞シート移植のヒト臨床研究が進行中である。具体的には，患者自身の脚の筋組織から筋芽細胞を採取して複数枚の筋芽細胞シートを作製し、この筋芽細胞シート3枚を積層したものを心臓の表面の数箇所に移植するという治療法である。第1例目の症例において、治療前には左室補助装置を装着していた患者が移植3ヵ月後には心機能が改善し補助装置を取り外し退院までに至り、この治療法の有効性を示す結果が得られている。

さらに再生心筋組織の高機能化ならびに置換型の再生臓器の作製にも挑戦している。まず、高機能化の実現には再生組織内に血管網を新生させ組織の厚みの増大を図る必要があるが、一つの手段として、最初に移植した積層化心筋細胞シートにホストからの十分な血管新生を待ち、新たな積層化心筋細胞シートを一定の間隔で連続的に繰り返し移植を行うことを考案した。この方法によって約1mmのより厚く収縮力の強い心筋組織を作製することが可能となった。さらに既存の血管上に反復移植を行うことで再構築した血管付き心筋組織を作製し、それを切り離した後の異所性に移植できることも実現した[19]。また、置換型の臓器再生については心臓を補助するポンプとなり得る管状構造心筋組織の構築に着手しており、作製したチューブ状心筋組織は*in vitro*および*in vivo*の両条件において肉眼レベルで拍動するとともに管腔内圧を生じた[20]。特に*in vivo*実験での腹部大動脈への置換移植の後1ヵ月においては平均5.9±1.7mmHgの内圧較差を生じることが小動物実験で明らかとなっている[21]。さらにこの心筋チューブはペースメーカーをつけることによってホストの自己心拍と同期可能である。今後、さらに細胞シートを重層化しより厚く収縮力の強い心筋チューブの作製が可能となれば、補助ポンプとしての役割を持つ異所性の置換型心臓が再生できると考える(図4)。

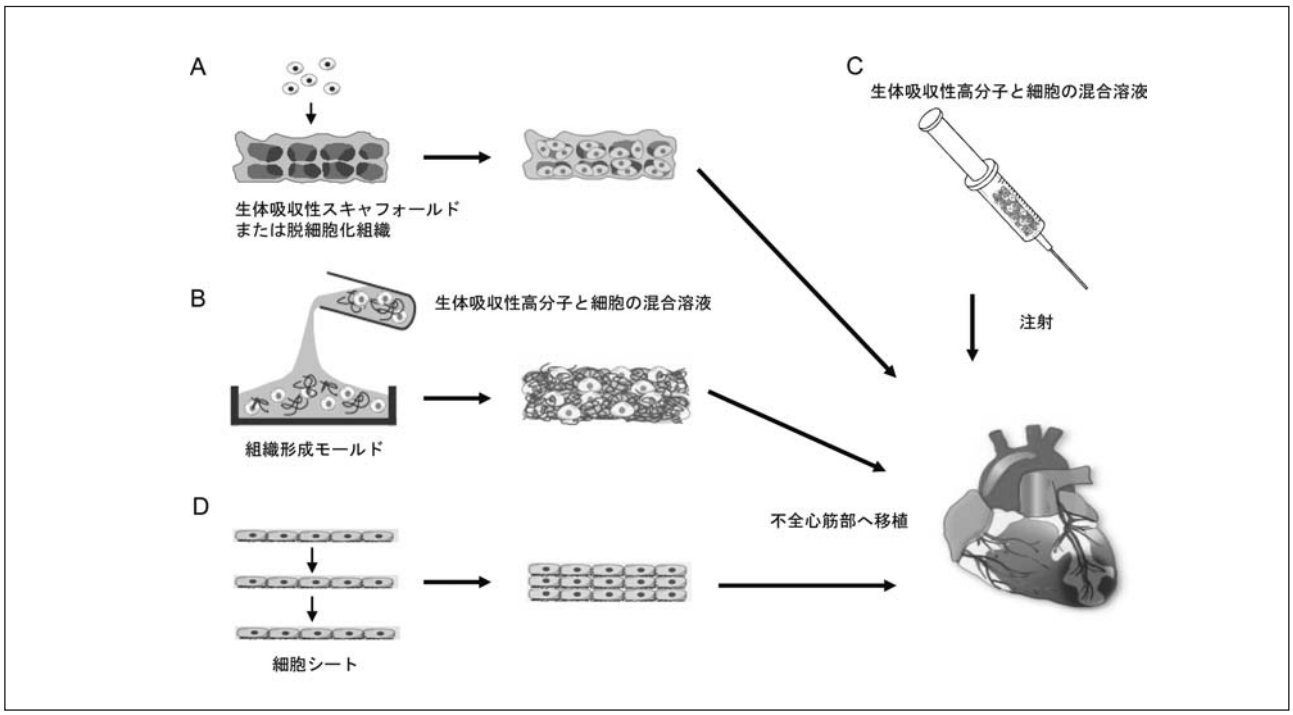


図3

A: 生体吸収性高分子からなる多孔性3次元支持体を作製し細胞を播種する。移植後、スキャフォールドは徐々に分解し吸収され、細胞あるいは生体が産生する細胞外マトリックスと置換され組織が再生される。B: 溶液状の生体吸収性高分子と細胞を混和したのち組織形成モールド内で重合させ細胞を3次元化したものを心臓表面へ移植する。C: 溶液状の生体吸収性高分子と細胞を混和したのち注射器などで不全心筋内へ注入する。D: 回収した細胞シートを積層化することにより3次元組織を再構築し心臓表面へ移植する。

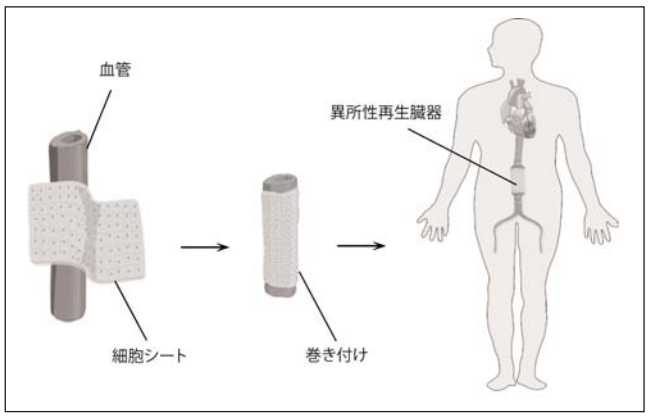


図4

血管周囲へ心筋細胞シートを多層に巻付け、管状の心筋組織を作製することによって補助ポンプとしての機能を持つ置換型の臓器再生を目指している。

3.おわりに

本稿では細胞シートを基盤とした再生医療およびさらなる可能性について概説した。再生医療は今まで治療困難であった難治性疾患に対する新たな根本治療として期待され、さまざまなアプローチで開発が行われているが、その中で温度応答性培養皿を使った細胞シートは既存の技術では不可能であった細胞のみによるユニット構造の構築と3次元の組織構造を実現したものであり、細胞を損失することなく効率的に移植または組織再構築が可能となり、ヒト臨床試験においても大きな成果を上げている。今後、細胞シート工学を基盤技術とした再生医療を推進することにより、QOLの高い健康な社会の構築と世界医療へ大きく貢献するものと信じる。

文献

1. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science, 260:920-926, 1993
2. Yamada N, Okano T, Sakai H, Karikusa F, Sawasaki Y, Sakurai Y. Thermo-responsive polymeric surfaces; control of attachment and detachment of cultured cells. Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications, 11:571-576, 1990
3. Okano T, Yamada N, Sakai H, Sakurai Y. A novel recovery system for cultured cells using plasma-treated polystyrene dishes grafted with poly(N-isopropylacrylamide). J Biomed Mater Res, 27:1243-1251, 1993
4. Yamato M, et al. Release of adsorbed fibronectin from temperature-responsive culture surfaces requires cellular activity. Biomaterials, 21:981-986, 2000
5. Yang J, et al. Reconstruction of functional tissues with cell sheet engineering. Biomaterials, 28:5033-5043, 2007
6. Uchiyama H, et al. *In vivo* 3D analysis with micro-computed tomography of rat calvaria bone regeneration using periosteal cell sheets fabricated on temperature-responsive culture dishes. J Tissue Eng Regen Med, 2010
7. Nishida K, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. N Engl J Med, 351:1187-1196, 2004
8. Hasegawa M, Yamato M, Kikuchi A, Okano T, Ishikawa I. Human periodontal ligament cell sheets can regenerate periodontal ligament tissue in an athymic rat model. Tissue Eng, 11:469-478, 2005
9. Ohki T, et al. Treatment of oesophageal ulcerations using endoscopic transplantation of tissue-engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets in a canine model. Gut, 55:1704-1710, 2006
10. Kanzaki M, et al. Functional closure of visceral pleural defects by autologous tissue engineered cell sheets. Eur J Cardiothorac Surg, 34:864-869, 2008
11. Arauchi A, Shimizu T, Yamato M, Obara T, Okano T. Tissue-engineered thyroid cell sheet rescued hypothyroidism in rat models after receiving total thyroidectomy comparing with nontransplantation models. Tissue Eng Part A, 15:3943-3949, 2009
12. Ohashi K, et al. Engineering functional two- and three-dimensional liver systems in vivo using hepatic tissue sheets. Nat Med, 13:880-885, 2007
13. Shimizu T, Yamato M, Kikuchi A, Okano T. Two-dimensional manipulation of cardiac myocyte sheets utilizing temperature-responsive culture dishes augments the pulsatile amplitude. Tissue Eng, 7:141-151, 2001
14. Shimizu T, et al. Fabrication of pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique and temperature-responsive cell culture surfaces. Circ Res, 90:e40, 2002
15. Shimizu T, Sekine H, Isoi Y, Yamato M, Kikuchi A, Okano T. Long-term survival and growth of pulsatile myocardial tissue grafts engineered by the layering of cardiomyocyte sheets. Tissue Eng, 12:499-507, 2006
16. Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Kikuchi A, Okano T. Electrical coupling of cardiomyocyte sheets occurs rapidly via functional gap junction formation. Biomaterials, 27:4765-4774, 2006
17. Sekine H, Shimizu T, Kosaka S, Kobayashi E, Okano T. Cardiomyocyte bridging between hearts and bioengineered myocardial tissues with mesenchymal transition of mesothelial cells. J Heart Lung Transplant, 25:324-332, 2006
18. Sekine H, et al. Endothelial cell coculture within

tissue-engineered cardiomyocyte sheets enhances neovascularization and improves cardiac function of ischemic hearts. Circulation, 118(14S):S145-S152, 2008
19. Shimizu T, et al. Polysurgery of cell sheet grafts overcomes diffusion limits to produce thick, vascularized myocardial tissues. FASEB J, 20:708-710, 2006
20. Kubo H, Shimizu T, Yamato M, Fujimoto T, Okano T. Creation of myocardial tubes using cardiomyocyte sheets and an *in vitro* cell sheet-wrapping device. Biomaterials, 28:3508-3516, 2007
21. Sekine H, Shimizu T, Yang J, Kobayashi E, Okano T. Pulsatile myocardial tubes fabricated with cell sheet engineering. Circulation, 114(1S):I87-93, 2006

関根 秀一
東京女子医科大学先端生命医科学研究所　助教

経歴

学 歴
平成 2 年 3月　佐野日本大学高等学校 卒業
平成 2 年 4月　東武医学技術専門学校 医療情報科 入学
平成 4 年 3月　同　卒業
平成 7 年 4月　国際医療福祉大学 保健学部 放射線・情報科学科 入学
平成11年 3月　同　卒業
平成13年 4月　国際医療福祉大学大学院 医療福祉学研究科 博士前期課程 入学
平成15年 3月　同　修了(保健医療学修士)
平成20年 8月　自治医科大学博士号(医学)取得

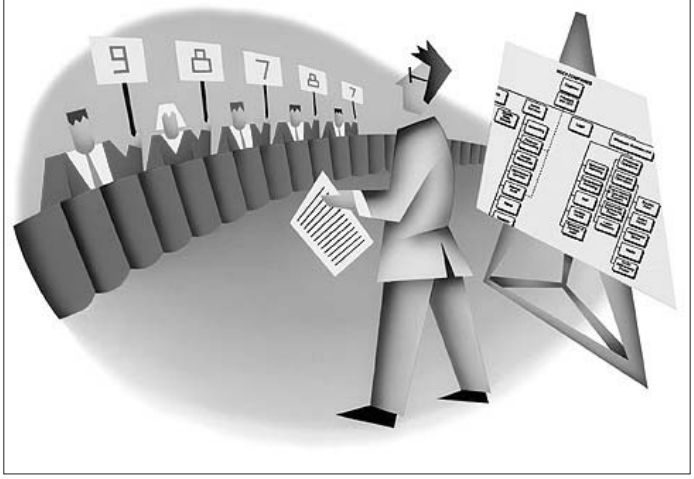
職 歴
平成 4 年 4月　東京女子医科大学第二病院(現東医療センター)医事課 入職(事務員)
平成 7 年 3月　同　退職
平成11年 4月　東京女子医科大学病院 放射線部 入職(放射線技師)
平成14年 7月　東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 配転(研究員)
平成20年11月 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 (助教)
平成22年11月 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 (助教) 現在に至る

研究内容

循環器再生医療、組織工学

平成15年より現在まで、再生医療における組織再構築法のひとつである細胞シート工学を用いた心筋組織の再生およびその移植法の研究を行ってきた。現在は特に*in vitro*培養系における再生心筋組織のスケールアップのために再生組織内への機能的毛細血管網の導入法の研究を精力的に進めている。

シリーズ　第15回



非劣性試験とは

森實　敏夫
Morizane Toshio
国際医療福祉大学教授　塩谷病院内科

今回は、非劣性試験non-inferiority trialを例として取り上げながら、サンプルサイズの算出についてモンテカルロ・シミュレーションによる方法と、*z*検定に基づく理論式による方法と比べながら、非劣性試験に関する理解を深められるようにしたいと思う。

非劣性試験とは

非劣性試験は、対照群に対して、実験群が同等か優れていることを証明するために行われる臨床試験である。対照群には標準治療が行われることが多く、実験群の治療が標準治療より優れていることが想定される場合には、実験群の治療が標準治療より優れていることを証明するよりも、非劣性試験を行う方が、サンプルサイズが小さくて済む場合がある。

同等と言っても、全く同じということではなく、臨床的に、また、常識的にほぼ同じと言っても問題ないと考えられるわずかな差以上には劣っていないということである。この差はδ（デルタ）とかマージンと呼ばれる。デルタの設定は任意ではあるが、対照群がプラセボに対して、有意に優れていることがすでに証明されていることが前提であり、プラセボと対照群とを比べた場合の差の95%信頼区間の下限値よりも小さくする必要がある。また、δを小さくするほど劣っている可能性が低くなり、大きくすると、劣っている可能性が高くなるので、一般的にはできるだけ小さい方が望ましいといえる。しかし、あまりに小さく設定すると、サンプルサイズが大きくなるので、実行可能性と、臨床的な意義に基づいて決めることになる。

分散をプールする

まず、2群で連続変数を比較する場合を考えてみよう。正規分布に従う2つの母集団の平均値μ_1、標準偏差σ_1、平均値μ_2、標準偏差σ_2の場合、それぞれn_1、n_2個のランダムサンプルを得た場合、それぞれの平均値m_1、m_2は中心極限定理により、標準偏差$\sigma_1/\sqrt{n_1}$、$\sigma_2/\sqrt{n_2}$の正規分布に従う。また、それぞれの平均値の差である、$m_1 - m_2$はやはり正規分布に従うが、その標準偏差は

$$\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1}+\frac{\sigma_2^2}{n_2}}$$

となる。すなわち、サンプル数で重みづけした分散の合計、つまりプールした分散の平方根に相当する。

これを、Rでモンテカルロ・シミュレーションを行って、調べてみよう。一例として、対照群が平均値110(μ_1)、標準偏差10（σ_1）、実験群が115（μ_2）、標準偏差10（σ_2）の2群を想定し、サンプル数はn_1, n_2とも同数の30とする。以下のステップをRで実行する：

1. 平均値110、標準偏差10の母集団1と平均値115、標準偏差10の母集団2からそれぞれ30サンプルをランダムに10万個抽出し、その平均値と分散を求める。
2. 次に、母集団1および2からそれぞれ30サンプルをランダムに抽出し、それぞれのサンプルの平均値の差を計算し、それを10万個求め、その平均値と分散を求める。
3. 1で求めた2つの平均値の差と2の平均値が一致すること、さらに1で求めた2つの分散の合計（プールした分散）が2の分散に一致するかどうかを見る。
4. $\sigma_1/30+\sigma_2/30=10/30+10/30=6.667$が3で求めたプールした分散に一致するかどうかを見る。

Rのスクリプトは以下のとおりである。Rのコンソールに順次以下のように書き込む。（行の最後はEnterキー。#以下の解説は不要）：

```
> m1 = 110; s1 = 10; m2 = 115; s2 = 10
                    #それぞれの平均値と標準偏差の設定
> samp.num = 30                  #サンプル数の設定
> cyc.num = 100000
                    #ランダムサンプルを得る回数の設定
```

```
>samp1.30 = replicate(cyc.num, mean(rnorm(samp.
    num, m1,s1)))
>samp2.30 = replicate(cyc.num, mean(rnorm(samp.
    num, m2,s2)))
                #以上で正規分布に従う母集団からの
                  10万個のランダムサンプルを得た
>var(samp1.30); var(samp2.30)
                              #それぞれの分散を計算
[1] 3.326830
[1] 3.337542
> var(samp1.30) + var(samp2.30)
                                    #2つの分散の合計
[1] 6.664372
> dif1.2.30 = replicate(cyc.num, mean(rnorm(samp.
    num, m1,s1)) - mean(rnorm(samp.num, m2,s2)))
       #30ランダムサンプルの平均値の差を10万個
> var(dif1.2.30)
      #その分散→2つの分散の合計とほぼ一致する[1]
[1] 6.659203
> mean(dif1.2.30)
        #30ランダムサンプルの平均値の差の平均値
[1] -5.005072
> mean(samp1.30) - mean(samp2.30)
            #別々に求めた30サンプルの平均値の差
[1] -5.002916                  #両者はほぼ一致する
> 10*10/30 + 10*10/30
            #母集団の分散のプールした値の計算
[1] 6.666667
        #シミュレーションによる値とほぼ一致した
> hist(dif1.2.30, prob=T)      #ヒストグラムを作成
> lines(density(dif1.2.30, bw=2))
        #ヒストグラムに曲線を描く。bwは点の間隔
```

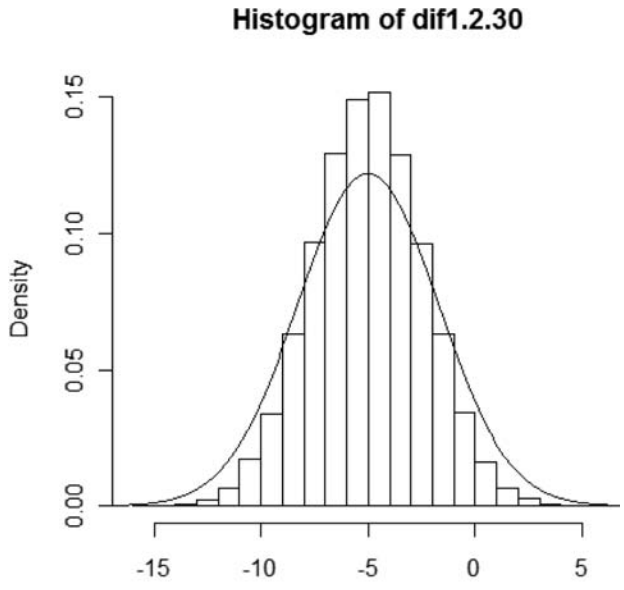


図1．2群の平均値の差の分布。正規分布に従う

以上から、平均値μ_1、標準偏差σ_1、平均値μ_2、標準偏差σ_2の2つの母集団からn個のランダムサンプルを得た場合、それぞれの平均値m1とm2の差の分布の分散は$\sigma_1^2/n + \sigma_2^2/n$となることがモンテカルロ・シミュレーションによって示された。すなわち、対照群と実験群のサンプルの平均値の差は正規分布に従い、その分布の標準偏差は$\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1}+\frac{\sigma_2^2}{n_2}}$の値、すなわちプールした標準偏差の値に相当する。

連続変数の平均値を比較する場合の非劣性試験におけるサンプルサイズの計算

平均値が高い方が優れているという前提で、ランダム割り付けされた独立した2群を比較する場合を考えてみよう。試験デザインはクロスオーバーデザインではなく、パラレルデザインのランダム化比較試験である。

対照群の平均値μ_1、実験群の平均値μ_2、その差$\varepsilon=\mu_2-\mu_1$とした場合、非劣性試験の帰無仮説H_0と対立仮説H_1は次のようなものとなる：

$H_0：\varepsilon \leqq \delta$　$H_1：\varepsilon > \delta$

δは、非劣性の場合は、負の値となる。すなわち、εは実験群の平均値から対照群の平均値を引き算するので、実験群が劣っている場合、$\mu_2 < \mu_1$であるから、$\mu_2 - \mu_1$は負の値になる。

さて、2群のそれぞれの標準偏差は同じ値で、σとする。対照群の症例数n_1のサンプルと実験群の症例数n_2のサンプルは以下の条件を満たすように設定しなければならない。$\bar{x}_1$は対照群のサンプルの平均値、$\bar{x}_2$は実験群のサンプルの平均値である。z_αはアルファエラーに対応する標準正規分布における横軸の値、z_βは、Power（検出力）すなわち$1-\beta$エラーに対応する標準正規分布における横軸の値である。たとえば、$\alpha = 0.05$、Power＝0.8であれば、$z_\alpha = 1.645$、$z_\beta = 0.842$となる。なお、非劣性試験では、劣っていないということを証明するため、片側検定で行われる。

帰無仮説H_0

$$\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2 - \delta}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}} > z_\alpha \longrightarrow \alpha\text{の有意水準で}\ H_0\text{を棄却（片側検定のみ）} \qquad \text{式1}$$

対立仮説H_1

$$\text{Power}=\Phi\left(\frac{\varepsilon - \delta}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}} - z_\alpha\right) \longrightarrow \text{Power=1-}\beta\text{の水準で}\ H_1\text{を採用} \qquad \text{式2}$$

これらの式の分母は、$\sqrt{\frac{\sigma^2}{n_1}+\frac{\sigma^2}{n_2}}$と書き換えることができ、上で述べた、対照群と実験群からそれぞれn_1, n_2名のサンプルを得た場合の分散のサンプル数で重みづけした合計の平方根に相当する。すなわち、プールし

[1] 今回は、10万回繰り返したが、100万回にすると、さらに近似すると考えられる。

た標準偏差である。Powerを求める計算式（式2）のΦは積分するという意味で用いられている。

以上の2つの式を展開すると、次の式が得られる。

$$\frac{\varepsilon-\delta}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}}-z_\alpha=z_\beta \qquad \text{式3}$$

さらに、この式を展開するとn_1、n_2の値を得るための式が得られる[1)]。kは症例数の比で、1：1の同数の場合は、1とする。

$$n_1=kn_2 \qquad n_2=\frac{(z_\alpha+z_\beta)^2\sigma^2(1+1/k)}{(\varepsilon-\delta)^2} \qquad \text{式4}$$

式1は2群のサンプルの平均値の差からδを引き算して、それをその分布の標準偏差で割り算していることになり、平均値0標準偏差1のいわゆる標準正規分布の横軸のどこに位置するかを表していることになる。これは*z*変換と呼ばれ、得られた値は*z*統計値と呼ばれる。

*z*検定はサンプルの差をこのプールした標準偏差で割り算することによって得られる*z*統計値を用いて有意差を判定する。すなわち、Z変換して得られた2群のサンプルの平均値の差を標準正規分布のどこに位置するかを見て、P値を求める。

さて、一方で対立仮説H_1のもとでは、母集団の平均値の差εからδを引き算した値をプールした標準偏差で割り算して、さらにz_α分ずらして、標準正規分布の曲線下の面積を求めている。

式4をMicrosoft Excelで計算するのは容易である。図2に一例を示す。グレーのセルにはその右側に示す式を入力してある。薄いグレーのセルに必要なデータを入力すると、サンプルサイズが計算される。

上記の例で、対照群が平均値110(μ_1)、標準偏差10（σ_1）、実験群が115（μ_2）、標準偏差10（σ_2）でδ（margin）を-2に設定した場合のサンプルサイズは：Power0.8, α0.05で計算すると、26例-26例となった。

この計算表では、非劣性試験だけでなく、δを正の数値にすると優位性試験の場合の計算ができる。実は、非劣性試験も優位性試験も同じ式でサンプルサイズの計算ができる。優位性試験では、少なくともδ以上優れていることを証明するための試験である。

もし、平均値の値が小さい方が優れているようなアウトカムの場合を考えてみよう。対照群の平均値が115実験群の平均値が110、標準偏差はいずれも10、δ＝2と入力して計算すると、結果は上記と同じで、26例-26例となる。

モンテカルロ・シミュレーションによる確認

それでは、上記の非劣性試験におけるサンプルサイズの計算をモンテカルロ・シミュレーションによって、確認してみよう。

対照群、実験群それぞれn例ずつのランダムサンプルの平均値の差が帰無仮説のもとで得られる確率が0.05以下になるように、かつ、対立仮説のもとで得られる確率が0.8以上になるようなnが26例であるかどうかを確認するということを行えばよいはずである。

帰無仮説は平均値が108と110の2群の比較で、それぞれ26例ずつのランダムサンプルの平均値の差を10万回求め、その分布における、小さい側の95パーセンタイル（1－αに相当）の値を算出する。帰無仮説は、-2のマージンなので、群1と群3（平均値m3=108, 標準偏差s3=10）を比較する。対立仮説は平均値110と115の2群の比較で、それぞれ26例ずつのランダムサンプルの平均値の差を10万回求め、その分布における小さい側20パーセンタイル（βに相当）の値を算出する。いずれの群も標準偏差は同じで10とする。*z*変換は行わず、元のスケールのまま分布を解析することにする。

```
> #H1対立仮説
> m1=110;s1=10;m2=115;s2=10
> #H0帰無仮説
> m1=110;s1=10;m3=108;s3=10
> cyc=100000
> samp.n=26
```

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	連続変数：独立した2群のパラレルデザインTwo-Sample Pararell Design									
2	非劣性・優位性検定									
3										
4	x1 mean	110								
5	x2 mean	115	ε	5	=B5-B4					
6	σ	10								
7	δ	-2								
8	α	0.05								
9	Power	0.8	β	0.2	=1-B9					
10	Ratio(k=n1/n2)	1								
11										
12	zα	1.644854	=NORMSINV(1-B8)							
13	zβ	0.841621	=NORMSINV(1-D9)							
14										
15	n1	26	=ROUNDUP(B16*B10,0)							
16	n2	26	=ROUNDUP(POWER((B12+B13),2)*POWER(B6,2)*(1+1/B10)/POWER(D5-B7,2),0)							

図2．非劣性試験の場合のサンプルサイズ算出用計算表

```
>  dif.alt=replicate(cyc,mean(rnorm(samp.n,m2,s2))-
   mean(rnorm(samp.n,m1,s1)))
> dif.null=replicate(cyc,mean(rnorm(samp.n,m3,s3))-
   mean(rnorm(samp.n,m1,s1)))
> quantile(dif.alt,0.2)
      20%
2.674440
> quantile(dif.null,0.95)
      95%
2.573873
> min(dif.alt)
[1] -7.454139
> max(dif.alt)
[1] 16.62074
> min(dif.null)
[1] -13.76320
> max(dif.null)
[1] 10.92427
> hist(dif.alt,seq(-14,17,1),prob=T)
> hist(dif.null,prob=T,add=T)
> lines(density(dif.alt,bw=1))
> lines(density(dif.null,bw=1))
```

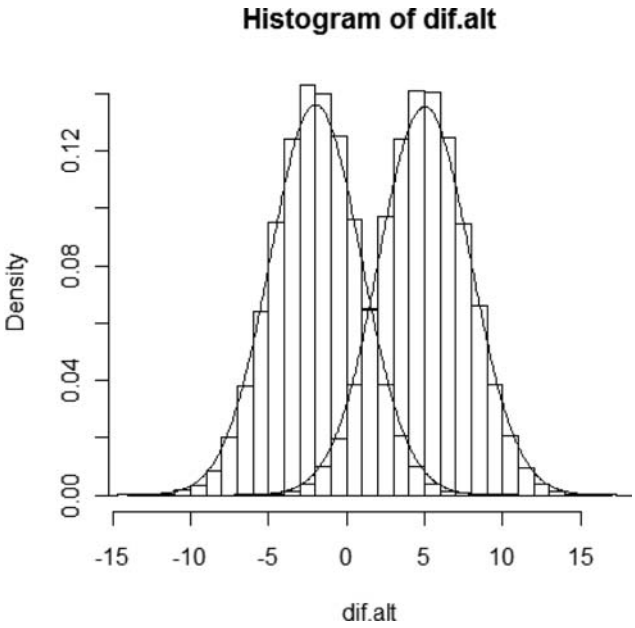


図3. 帰無仮説と対立仮説のもとでの26サンプルの場合の平均値の差の分布

すなわち、26例ずつのサンプルサイズで、2群の差が約2.7以上になる確率は、対立仮説のもとで、0.8となる。帰無仮説 のもとで、2群の差が約2.6以上になる確率は、0.05になることが示された。2.6<2.7なので、26例ずつのサンプルサイズではPowerは0.8より少し大きく、αは0.05より少し小さめになる。したがって、26例ずつのサンプルサイズで解析すれば、帰無仮説をP<0.05で棄却でき、対立仮説をP>0.8で受け入れる結果となると考えられる。

もし、サンプルサイズを25例ずつにした場合には、どうなるか同じ様にして、見てみよう。その結果、25例ずつにした場合、対立仮説で、2.61以上の値になる確率が0.8、帰無仮説で2.67以上になる確率が0.05となり、2.67>2.61となるので、αは0.05以上になり、Powerは0.8以下になってしまうことが分かる。

```
> m1=110;s1=10;m2=115;s2=10;m3=108;s3=10
> cyc=100000
> samp.num=25
>dif.alt=replicate(cyc,mean(rnorm(samp.num,m2,
   s2))-mean(rnorm(samp.num,m1,s1)))
>dif.null=replicate(cyc,mean(rnorm(samp.num,m3,
   s3))-mean(rnorm(samp.num,m1,s1)))
> quantile(dif.alt,0.2)
      20%
2.610647
> quantile(dif.null,0.95)
      95%
2.667739
> hist(dif.alt,seq(-15,18,1),prob=T)
> hist(dif.null,seq(-15,18,1),prob=T,add=T)
> lines(density(dif.alt,bw=1))
> lines(density(dif.null,bw=1))
```

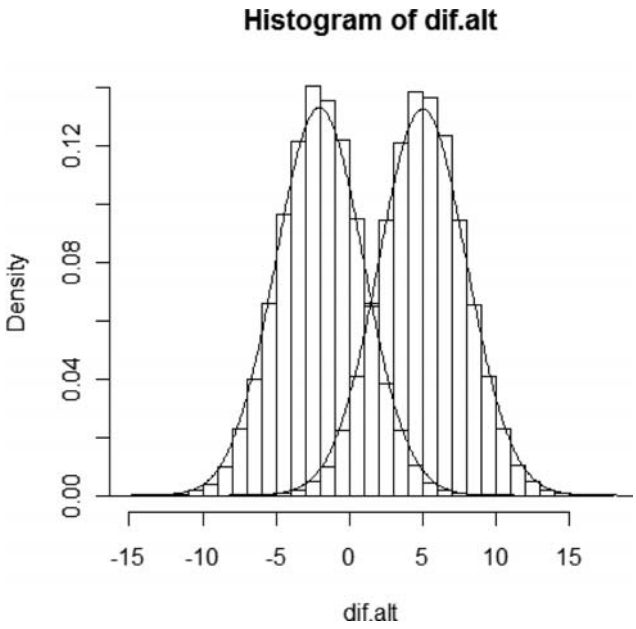


図4. 帰無仮説と対立仮説のもとでの25サンプルの場合の平均値の差の分布

したがって、この例で、非劣性試験を行うのであれば、26例ずつのサンプルサイズが適切であることが分かる。

等性試験の場合

等性試験equality trialとは、差があることを証明したい場合で、帰無仮説H_0：$\varepsilon=0$、対立仮説H_1：$\varepsilon\neq0$である。対照群の平均値をμ_1、実験群の平均値をμ_2とした場合、$\varepsilon=\mu_2-\mu_1$である。通常、有意差を証明したい場合の試験が等性試験である。

以下にサンプルサイズ算出に必要な式を示す。非劣性試験の場合と同じように、式5、7から式8を展開して、サンプルサイズn_1、n_2を求めることができる。非劣性試験で$\delta=0$の場合と同じであるが、両側検定のために、$z_{\alpha/2}$としてある。また、対立仮説のもとにおける分布では左側の裾の部分は無視しうるほどに小さいので、通常は無視して、式6ではなく、式7を用いる。

帰無仮説H_0:$\varepsilon=0$

$$\left|\frac{\bar{x}_1-\bar{x}_2}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}}\right|>z_{\alpha/2} \longrightarrow \alpha\text{の有意水準で}H_0\text{を棄却} \qquad \text{式5}$$

対立仮説H_0:$\varepsilon\neq0$

$$\text{Power}=\Phi\left(\frac{\varepsilon}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}}-z_{\alpha/2}\right)+\Phi\left(\frac{-\varepsilon}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}}-z_{\alpha/2}\right) \qquad \text{式6}$$

$$\fallingdotseq\left(\frac{|\varepsilon|}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}}-z_{\alpha/2}\right)\longrightarrow\frac{|\varepsilon|}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1}+\frac{1}{n_2}}}-z_{\alpha/2}=z_{\beta} \qquad \text{式7}$$

$$n_1=kn_2 \qquad n_2=\frac{(z_{\alpha}+z_{\beta})^2\sigma^2(1+1/k)}{\varepsilon^2} \qquad \text{式8}$$

式8に基づいてサンプルサイズを計算するのはMicrosoft Excelでも容易にできる（図5）。これでサンプルサイズを計算すると63例ずつとなった。

次に、サンプルサイズ63例ずつとすると、α0.05、Power0.8で差を検出できることを、モンテカルロ・シミュレーションで確認してみよう。

対立仮説のもとで、3.5以上の値になる確率が0.8、帰無仮説の下で、3.48以上になる確率が0.025で3.5>3.48なので、α0.05、Power0.8を満たすことができる。

```
> m1=110;s1=10;m2=115;s2=10
> cyc=100000
> samp.num=63
>dif.alt=replicate(cyc,mean(rnorm(samp.num,m2,
    s2))-mean(rnorm(samp.num,m1,s1)))
>dif.null=replicate(cyc,mean(rnorm(samp.num,m1,
    s1))-mean(rnorm(samp.num,m1,s1)))
> quantile(dif.alt,0.2);quantile(dif.null,0.975)
       20%
3.507382
       97.5%
3.482155
> min(dif.null);max(dif.alt)
[1] -7.740885
[1] 13.61787
> hist(dif.null,seq(-8,14,1),prob=TRUE)
> lines(density(dif.null,bw=0.4))
> hist(dif.alt,seq(-8,14,1),prob=TRUE,add=TRUE)
> lines(density(dif.alt,bw=0.4))
```

今回の例では、実験群が対照群より優れている、（平均値が大きい）場合に、非劣性試験を行う場合のサンプルサイズを計算した。そのため、等性試験より非劣性試験の方が同じα水準、Powerにおいて、サンプルサイズが小さくて済むことが示された。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	連続変数：独立した2群のパラレルデザインTwo-Sample Pararell Design								
2	等性検定 Test for Equality								
3									
4	x1 mean	110							
5	x2 mean	115	ε	5	=B5-B4				
6	σ	10							
7	α	0.05							
8	Power	0.8	β	0.2	=1-B8				
9	Ratio(k=n1/n2)	1							
10									
11	zα/2	1.959964	=NORMSINV(1-B7/2)						
12	zβ	0.841621	=NORMSINV(B8)						
13									
14	n1	63	=ROUNDUP(B15*B9,0)						
15	n2	63	=ROUNDUP(POWER((B11+B12),2)*POWER(B6,2)*(1+1/B9)/POWER(D5,2),0)						

図5．等性試験の際のサンプルサイズ計算表

連続変数ではなく、率あるいは割合を比較するような臨床試験の場合については、機会を改めて紹介したい。

今回のサンプルサイズの算出は、αエラーとβエラーの両方に基づいて行う、いわゆるPower analysisに基づく方法である。最後に、帰無仮説と対立仮説のもとでの検定統計量についての図を2つ示す。

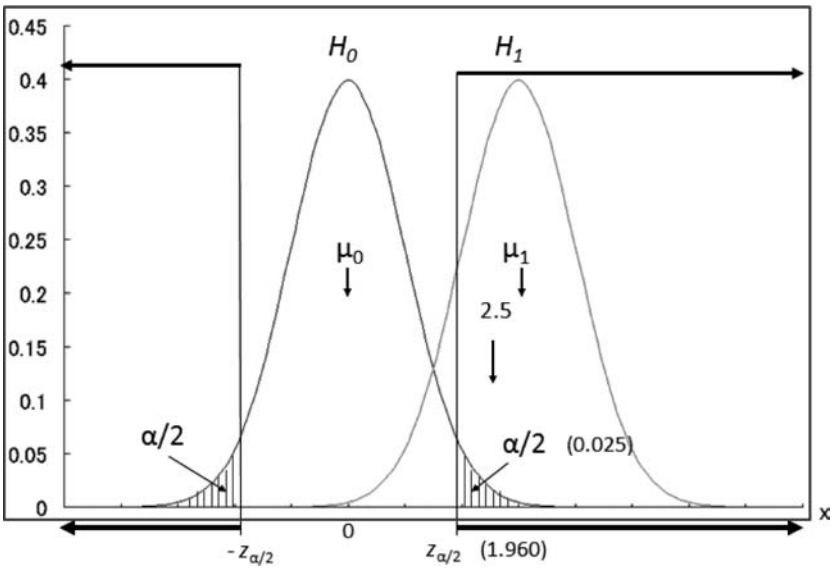


図6．帰無仮説から見た帰無仮説を棄却する検定統計量の範囲
μ_0は帰無仮説のもとでの検定統計量の平均値、μ_1は対立仮説のもとでの検定統計量の平均値
両側検定の例を示す

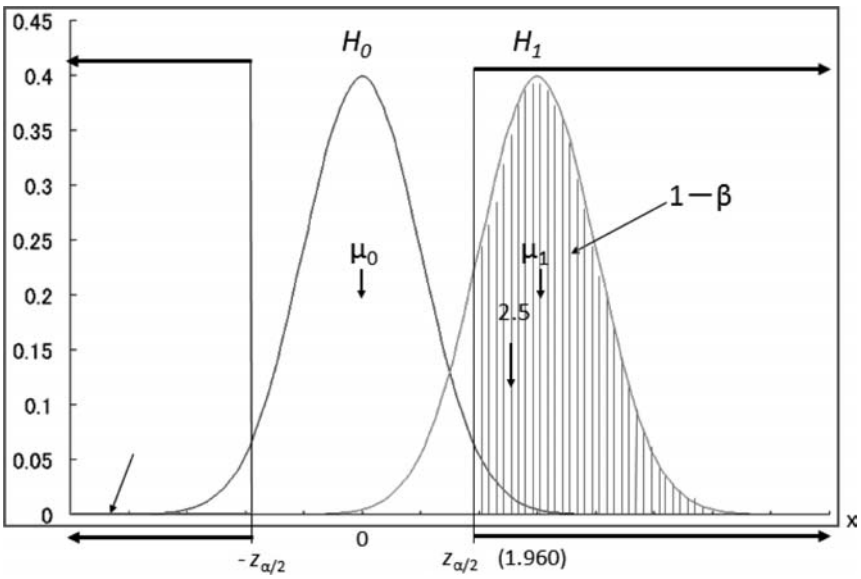
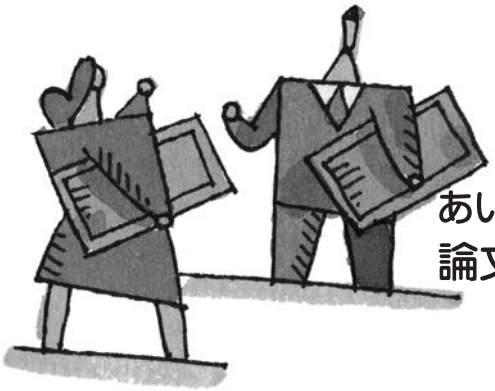


図7．対立仮説から見た帰無仮説を棄却する検定統計量の範囲
μ_0は帰無仮説のもとでの検定統計量の平均値、μ_1は対立仮説のもとでの検定統計量の平均値
両側検定の例を示す

文献

1) Chow SC, Shao J, Wang H: Sample size calculations in clinical research.2003, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA.



出版バイアスを考える

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理⑩

山崎　茂明
Shigeaki Yamazaki
愛知淑徳大学人間情報学部　教授

1．19世紀末のアメリカで

1889年、工業都市ボルチモアに、Johns Hopkins病院が創設された。この病院設計の中心人物は、Index Medicus(1879年)の創刊者として著名なJohn Shaw Billingsであった。臨床の場である病院を、医学の教育と研究の場としても位置づけ、科学的医学(scientific medicine)を実践する場所として構想した。南北戦争後の、アメリカにおける医学教育改革の象徴でもあり、1893年のJohns Hopkins医学校開設に先立つものであった。それまで講義中心の医学教育から、病院での臨床教育と実験室医学を取り入れたスタイルを実行し、現在のアメリカにおける医学教育の基本を確立した。医学校創設時の4名の教授は、学長のWilliam H. Welch、外科のWilliam S. Halsted、内科のWilliam Osler、そして産婦人科のHoward A. Kellyであり、現在同校のWelch医学図書館の閲覧室に展示されている「The Four Doctors」(by John Singer Sargent)に描かれている（図1）。彼らは、多くの論文や教科書を発表し、文献に基礎を置いた医療と医学教育に力を注いだ。例えば、Oslerは内科学の古典的な教科書となる「Principles and Practice of Medicine」を1893年に刊行しており、Kellyは「Dictionary of American Medical Biography」をWalter L. Burrageと編纂している。この医学人名事典を越えるものは、現在でも公刊されていない。学長のWelchは1927年5月から1928年9月の間、イギリスとヨーロッパ大陸へ出かけ、医学史を含めた医学図書の購入に尽力し、彼の名を冠した医学図書館の蔵書の基盤を作り上げた[1)]。臨床における問題解決に当たり、蓄積された知識を活用することを求めていた。これは、現代のEBMにつながる流れといえる[2)]。

図1
Welch医学図書館閲覧室に飾られたJohns Hopkins大学医学校創設時の教授たちの肖像画"The Four Doctors"
この作品はJAMA261巻21号（1989）の表紙絵になっている
撮影著者1987年8月

2．論文発表からみた出版バイアス

出版バイアス（publication bias）は、ポジティブで有意な結果を示す研究の方が、ネガティブな結果の研究よりも、出版される傾向にあることを意味しており、positive-outcome biasとも呼ばれている[3)]。統計家、臨床疫学研究者、EBM研究者などには、知られているかもしれないが、広く普及しているとは思えない。内容的な検討は、上記の専門家に任せ、ここではビブリオメトリックなアプローチにより、どのような視点から検討されているのか、出版バイアスについて定量的に分析してみたい。

出版バイアスについて書かれた論稿を特定するために、PubMed/Medlineを対象に、MeSHターム「publication bias」をMajorヘディングに持つ記事を検索し、個人文献管理ソフトであるProCiteにダウンロードした。調査は、2010年8月11日に行い、576件の記事を得た。年次発表数変化、主要研究者（キーパーソン）、主要掲載誌（キージャーナル）、そして共出現するMeSHキーワードランクを示し検討する。

2-1：年次変化

出版バイアスについて言及している576件の、出版年による年次発表数変化を図2にまとめた。出版バイアスがMeSH用語に採用されたのは、1994年である。年次変化からは、2002年以後は毎年50件前後の記事が掲載されていたが、1990年代は低調であった。1994年、1998年、2002年、2006年と、4年ごとに顕著な増加が見られるが、これは各々の前年に国際ピアレビュー

会議（International Congress on Peer Review in Biomedical Publication）が開催され、その発表記録がJAMA誌を中心に掲載されたことによる。1989年の第一回会議でも、出版バイアスのトピックはセッションテーマに取り上げられ、論文化されていた。なお、PubMedを検索し、論題に出版バイアスという言葉が現れたのは、1986年にJournal of Clinical Oncology誌 (Vol.4: 1529-41)に掲載された RJ Simesの "Publication bias: the case for an international" であった。

2-2：主要な研究者（キーパーソン）

出版バイアスについて活発に発表しているキーパーソンを特定するために、576件の論文の著者を調査した。筆頭著者に限定したものではなく、すべての共著者を含めた出現数順で示した（表1）。所属機関名は新しいものを優先した。主要研究者の所属国をみると顕著な特徴が明らかになった。リストで挙げた14名中で、イギリスが10名を占め、アメリカは3名でしかなかった点である。コクラン共同計画に関係する臨床疫学研究者が多数を占めており、主要医学雑誌の編集者などのオピニオンリーダーは顔を出していない。ChalmersやDickersinといった英米を代表するコクラン共同計画の主導者もリストされており、出版バイアスが臨床試験結果の発表とその評価を考えるうえで、重大な問題として提起されたことがわかる。

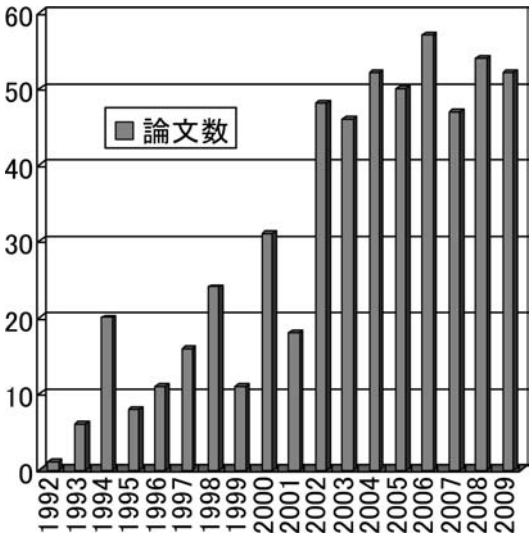


図2　出版バイアス論文数の年次変化
Source:PubMed 11 Aug 2010, MeSH Major Heading:publication bias (N=576)

2-3：主要掲載誌（キージャーナル）

出版バイアスの記事を多く掲載している雑誌を特定した（表2）。上位10誌のうち、イギリス4誌、アメリカ3誌、北欧2誌、カナダ1誌となり、1位はBMJ誌であった。出版バイアスの議論をリードしたのは、北米よりもイギリスと北欧である。キーパーソンの所属国の特徴とあわせ、コクラン共同計画の発生国であるイギリスを中心に展開されたといえる。

2-4：共出現するMeSHキーワードランク

PubMedのレコードには、1論文あたり平均して10前後のMeSHタームがキーワードとして付与されている。そのうち、3，4点が論文内容から見て主要なキーワードを示すMajor MeSHとして識別されている。そこで、出版バイアスのキーワードと共出現するMajor MeSHタームを調査してみた（表3）。

出版バイアスのキーワードと最も多く共出現していたものは、臨床試験（clinical trials）であり、129論文となり、出版バイアス論文の22.4%に相当した。なお、5位のランダム化比較試験（randomized controlled trials）は、臨床試験の下位概念に位置しており、53論文に含まれている。2位は、定期刊行物（学術雑誌：periodicals）であり、3位はメタアナリシス（meta-analysis）となった。臨床試験の発表にあたり出版バイアスが存在すれば、メタアナリシスの結果に偏向や誤りを生じかねず、根拠に基づいた医療の展開に影響するだろう。さらに、4位の利益相反（conflict of interest）と、7位の製薬企業（drug industry）からは、出版バイアスが製薬企業に支援された臨床試験を

表1．キーパーソンは

名前	論文数	所属	国名
Sutton AJ	14	University of Leicester	UK
Abrams KR	9	University of Leicester	UK
Song F	9	University of East Anglia	UK
Ioannidis JP	8	Tufts University School of Medicine	USA
Altman DG	7	Cancer Research UK/NHS Centre for Statistics in Medicine	UK
Chalmers I	7	James Lind Library	UK
Dickersin K	7	U.S. Cochrane Center, Johns Hopkins School of Public Health	USA
Moher D	7	University of Ottawa	CA
Chan AW	6	Mayo Clinic	USA
Clarke M	5	UK Cochrane Centre	UK
Egger M	5	University of Bristol	UK
Gilbody S	5	University of York	UK
Hopewell S	5	UK Cochrane Centre	UK
Jones DR	5	University of Leicester	UK

Source:PubMed 11 Aug 2010, MeSH Major Heading:publication bias (N=576)

舞台に発生し、公共の利益と衝突する状況を示唆するものであろう。6位のピアレビュー（peer review）からは、従来の情報の評価システムが、出版バイアスへ適切に対処してきたか問われたといえる。

3．URMとMeSHの定義

URM (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)では、「IIIA: Obligation to publish negative studies」のなかで、出版バイアスについて言及している。「読者と関わりの深い重要な問題を取り上げ、細心の注意をもって実施された研究については、主要評価項目であれ付加的項目であれ、統計学的有意性の有無にかかわらず、掲載を真剣に考慮すべきである。統計学的有意性が不足しているために、研究結果を提出または掲載しないことは出版バイアスに寄与することになる」[4]。出版バイアスについてURMで記載が始まったのは、2003年（第6版）からで、2010年の最新版にも同様な記述がある。2003年版は、それまで別途発表されてきた多くの声明を取り込み、参考文献記載例の部分は付帯資料になり、発表倫理に力点をおいた改訂と再組織がなされた時であった。なお、出版バイアスの防止策にもなり、すべての臨床試験の事前登録[5]を勧める記載は、2003年の大改訂の翌年（2004年）に、「Obligation to register clinical trials(III-J)」として加えられている。

一方、出版バイアスについてのMeSH定義（1994年登録）では、「出版の機会にたいする研究成果の影響、そして出版のために原稿を投稿したり受理したりする研究者・審査者・編集者の判定などが、研究成果の方向性やその強さに、評価の基礎を置いてしまうものである。出版バイアスは、臨床試験やメタアナリシスの解釈に影響をあたえる。質の高い研究への編集者の徹底、綿密な文献レビュー、利益相反についての謝辞欄への記載、ピアレビュー制度の改良などにより、出版バイアスを最小限にすることができる」とされている。研究結果がポジティブで統計的に有意であるものが出版される傾向にあるというURMの定義と比較すると、より広い内容をカバーしているように思える。

4．問題に気づいた人々

PubMedの検索から、はじめてpublication biasという言葉を表題に含んだ論文は、Simesの1986年の論文であった[6]。International Cancer Research Data Bank(ICRDB)に登録された臨床試験を対象に、終了後の研究結果の発表状況を調査し、統計学的に有意な結果を示した試験結果の方が出版されやすいという出版バイアスの所在を示した。臨床試験結果は、治療の効果を評価するための重要な情報源になっているだけに、出版バイアスの存在は臨床家の意思決定に不適切な影響をもたらす。最終的な解決方法として、臨床試験の国際登録を提案していた。

シカゴで開催された1989年の第一回国際ピアレビュー会議で、3名の演者が出版バイアスのセッションで発表しており、翌年のJAMA誌で他の演題とともに掲載された。また、Council of Biology Editors(CBE、1991年)から「Peer Review in Scientific Publishing」のタイトルで単行本として出版された。アメリカにおけるこの分野をリードしてきたDickersin[7]は、出版バイ

表2．キージャーナル

順位	雑誌名	論文数	発行国
1	BMJ	39	UK
2	JAMA	31	USA
3	Lancet	29	UK
4	J Clin Epidemiol	23	USA
5	Lakartidningen	16	Sweden
6	Statistics in medicine	12	UK
7	Int J Occup Environ Health	11	USA
8	Ugeskrift for laeger	11	Denmark
9	CMAJ	10	Canada
10	BMC Med Res Methodol	9	UK

Source:PubMed 11 Aug 2010, MeSH Major Heading:publication bias (N=576)

表3．共出現するMeSHキーワードランク

順位	MeSH Major Topic	論文数	構成比
1	Clinical trials	129	22.4%
2	Periodicals	97	16.8%
3	Meta-analysis	86	14.9%
4	Conflict of interest	62	10.8%
5	Randomized controlled trials	53	9.2%
6	Peer review	50	8.7%
7	Drug industry	32	5.6%
8	Research support	32	5.6%
9	Biomedical research	30	5.2%
10	Publishing	25	4.3%

Source:PubMed 11 Aug 2010, MeSH Major Heading:publication bias (N=576)

アスの存在とその危険性について発表していた。史的な検討もなされ、1980年にEvaluation Education誌のSmithによる論文が、出版バイアスを表題に持った最初のものとして取り上げられ、出版バイアスの存在を示した最初の論文としては、1959年のJournal of American Statistical Association誌に掲載されたSterling論文であり、医学領域に先立って心理学や統計学分野で検討されてきたと述べていた。研究成果を発表するかしないかは、特別な指針が存在するわけではなく、研究者個人に委ねられてきた。臨床における判断は、医師の個人的な経験と蓄積された知識に依存するものであった。それが、臨床試験やメタアナリシスの成果にもとづいて臨床上の意思決定や合意形成を目指すように変化し、出版バイアスが着目されるようになったと位置づけていた。

イギリスのChalmers[8]の発表は、臨床試験研究を報告しないことは、科学研究上の不正行為であると厳しい。ポジティブでなかったことを理由に、きちんとデザインされた臨床試験が、公表されないとすれば、システマティックレビューやメタアナリシスの結論に影響をおよぼし、患者への不適切な治療につながるからだ。報告されない研究が拡大すれば、患者にとり有害な結論になる危険がある。研究代表者、研究倫理委員会、助成機関、雑誌編集者は、すべての臨床試験が公表されるよう尽力すべきであると述べていた。

5．臨床試験と企業資金

出版バイアスと臨床試験をめぐる現実的な問題がある。資金源からアメリカの生物医学研究を解剖した2005年のJAMA論文の指摘事項のなかで、製薬産業からの臨床試験研究への資金支出構成比率が、顕著に増大していることが示されていた[9]。1994年の臨床試験研究へ占める製薬産業からの資金シェアは33パーセントであったが、2003年では52パーセントにまで拡大していた。製薬企業は、臨床試験への資金強化を図っている。この事実をどう読めばよいのだろうか。EBMの隆盛下に、臨床試験によるエビデンスづくりを目標に資金を集中させているのではないだろうか。それだけに、企業に支援された多くの臨床試験において、企業に有利な結果が優先されるような出版バイアスが出現すれば、社会に不利益をもたらすだろう。アメリカにおいて、政府、産業界、財団別の資金額を、1994年と2003年で比較してみると、1990年代は、公的資金よりも、明らかに産業界からの資金に多く依存するようになっており、Good Publication Practiceが求められる。

6．臨床試験と企業資金

可能な治療法を評価するにあたり、臨床経験だけでなく、出版された医学文献に多く依存している。もし、このような出版された研究に基づく解釈が、対象分野の関連研究のすべてを含まないでなされたとしたら、偏向が生じるかもしれない。多くの領域で、論文は統計的に有意であるポジティブな結果の研究を歓迎して出版する傾向にあり、編集者やレフェリーはネガティブでなくポジティブな研究を好む。著者は有意性を見出せなかった研究について論文を書き上げる意欲を失い、製薬企業は彼らの製品に好ましくない結果の発表を抑制するかもしれない[10]。公共における知識の生産という立場から、出版された文献の質、特に出版バイアスに注意をする必要がある。

文献・資料

1）Fleming D. William H. Welch and the Rise of Modern Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987, p.198-9.
2）山崎茂明．EBMのためのMedlineデータベースとボルチモア・コクランセンターの協力．あいみっく 1998; 19(4): 15-9.
3）Ioannou A. Publication Bias: A Threat to the Objective Report of Research Results. 2009, http://www.eric.ed.gov/PDFS/ED504425.pdf [accessed 2010-09-01]
4）医学雑誌編集者国際委員会．生物医学雑誌への統一投稿規定（2008年10月改訂版）．In：中山健夫、津谷喜一郎（編著）．臨床研究と疫学研究のための国際ルール集．東京：ライフサイエンス出版、p.2-23.
5）松葉尚子、木内貴弘、津谷喜一郎．臨床試験登録制．医学のあゆみ 2005; 214: 958-9.
6）Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. J Clin Oncol 1986; 4(10): 1529-41.
7）Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. JAMA 1990; 263(10):1385-9.
8）Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. JAMA 1990; 263(10):1392-5.
9）Moses H 3rd, Dorsey ER, Matheson DH, Thier SO. Financial anatomy of biomedical research. JAMA 2005; 294(11): 1333-42.
10）Jones AH, McLellan F. Ethical Issues in Biomedical Publication. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2000, p.77-79.

この人この研究

清宮 啓之先生

Profile

せいみや　ひろゆき先生
財団法人癌研究会　癌化学療法センター分子生物治療研究部 部長

1990年　東京大学薬学部卒業
1993年　日本学術振興会特別研究員（がん）
1995年　東京大学大学院薬学系研究科修了（薬学博士）
1995年　（財）癌研究会癌化学療法センター基礎研究部研究員
2000年　ニューヨーク大学医学部博士研究員
2004年　（財）癌研究会癌化学療法センター基礎研究部主任研究員
2005年　（財）癌研究会癌化学療法センター分子生物治療研究部部長

所属学会:日本癌学会（評議員·Cancer Science, Associate Editor）·
日本がん分子標的治療学会（評議員·総務幹事）·国際癌化学療法シンポジウム（組織委員）·抗悪性腫瘍薬開発フォーラム（幹事）·
日本分子生物学会·日本薬学会·日本臨床腫瘍学会·米国癌学会·関東ホルモンと癌研究会（幹事）·日本RNAi学会（役員）

趣味:温泉·ジャズ·読書

終わりからの始まり：テロメアを起点としたがん研究

1．チョコレートの甘い誘惑　～薬学への扉

心に残る原風景のひとつに、三歳まで過ごした木造平屋の縁側から眺めた、戦後昭和の香りが残る庭の佇まいがあります。その中央には、父の春蘭やら盆栽やらが物干し台を押し退けるように並び、盛んな水遣りのためか、地面には水溜まりが絶えませんでした。ある日、乾きかけた水溜まりの表面に粘土層が美しく浮かび上がり、しっとりと滑らかな光沢を放っているではありませんか。これはチョコレートに違いないと確信した私は、草履を突っかけて庭に降り、指ですくって口の中へ・・・。果たして、地獄の釜をひっくり返したように泣き叫ぶ私。母だか祖母だかが驚いて飛んできたようですが、すっかり動転した私は、その後のことをあまりよく覚えていません・・・。

泥チョコの洗礼はあまりに強烈でしたが、その小庭での数々の体験は、研究者の道を進む潜在的な動機づけになったような気がします。季節折々に咲く花々の香りに感応し、時にはその花蜜を味わいながら、「匂い」や「味」を感じるというのはどういうことかと思案したものです。高校で化合物の構造式が出てくるようになると、物質と生命の相互作用そのものに興味を抱くようになり、大学で薬学を学ぼうと決心しました。東大薬学部に進学すると、物質（抗がん剤）と生命（がん細胞）の「バトル」という新たな視点に辿り着きました。応用微生物研究所（現：分子細胞生物学研究所）・鶴尾隆先生の研究室の卒論第一期生となって以来、新たながん分子標的治療薬の開発をめざした基礎研究に取り組み、現在に至っています。

2．染色体も靴を履く～がん分子標的としてのテロメア

学位を取って癌研に着任すると、鶴尾先生と当時の化療センター所長の菅野晴夫先生の勧めもあって、テロメアの研究を始めることになりました。テロメアは染色体の終わりの部分を保護するキャップ構造で、TTAGGGの繰り返し配列（ヒトでは千～数千回の繰り返し）とこれに結合する蛋白質で成り立っています。テロメアの働きを失った染色体末端はDNA鎖がちぎれた状態とみなされ、癒合や修復といった反応を引き起こします。一方、細胞が増えるには、遺伝情報を娘細胞に均等分配すべくDNAを複製する必要がありますが、

DNAの最末端部は完全には複製できない仕組みになっています。このため、細胞は分裂増殖を繰り返すごとに靴底を擦り減らすがごとく、テロメアDNAを徐々に失っていきます。通常、テロメア短縮が限界に達した細胞は「細胞老化」を引き起こし、それ以上増えなくなります。この仕組みは、がん遺伝子の活性化などで異常増殖性を獲得した「がんもどき」な細胞が、実際にがん細胞となるのを未然に防ぐのに役立っています。がん細胞はテロメラーゼと呼ばれるテロメア合成酵素を活性化してテロメアを再生するため、何度でも限りなく分裂することが出来るのです。私たちは、このテロメラーゼの働きを抑える物質（テロメラーゼ阻害剤）を創製し、これらが実際にがん細胞のテロメアを短縮して細胞老化や細胞死を誘導することを実証してきました（図1）。

ただ、この実験には少々根気が必要で、がん細胞のテロメア短縮が限界に達するまで、阻害剤を継続的に処理する必要がありました。このままでは、阻害剤がクスリになっても長い間飲み続けなければならないことが予想されます。そこで私たちは、タンキラーゼと呼ばれる第二の因子に注目しました。タンキラーゼは蛋白質にポリ（ADP-リボシル）化という化学修飾を加える働きを持ち、これによってテロメア結合蛋白質TRF1をテロメアから引き剥がし、テロメラーゼの働きを促進します（図2）。私たちはタンキラーゼの働きをブロックする物質（ポリ(ADP-リボシル)化酵素阻害剤）を見つけ、これをがん細胞に投与することにより、テロメラーゼ阻害剤の制がん効果をより早く、より強く発揮させることに成功しました[1)]。

最近ではさらに、テロメラーゼ阻害剤の新しい作用メカニズムや、テロメアを直接攻撃する化合物の研究を進めています。また、多種類のヒトがん細胞株のテロメア長やテロメア因子の発現様態を数値化し、これらのデータベース化を進めています。これは、癌研の矢守隆夫先生とのコラボレーションにより、がん細胞のテロメアに見られる「個性」を指標とした、バイアス・フリーな（＝既存の知識に頼らない）薬剤反応性研究に威力を発揮しています。

3．ポリ(ADP-リボシル)化から見えてきた新たな細胞制御系

テロメラーゼ阻害剤とタンキラーゼ阻害剤のコンビネーションは理屈の上では単純で、いわば「狙って」やった実験なのですが、仮説を初めて実証したことが認められ、Cancer Cell誌に掲載されました[1)]。鶴尾先生が生前、「クスリの研究は新しくなくて良い。効けばOK」と仰っていたことを思い出します。

とはいえ、誰にも思いつけなかった新しい仮説を自分たちで提唱し、それを自分たちの手で立証したい、と考えるのも人情であります。テロメア因子をいろいろといじっていますと、当初の予想を越えた新たな細胞制御系も見えてきました。例として、タンキラーゼはテロメアの他に分裂期の中心体に多く存在すること

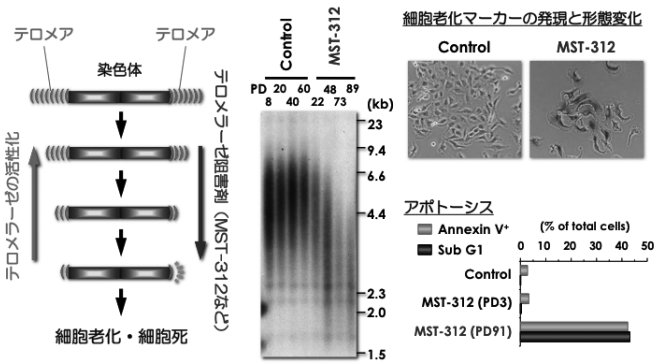


図1．テロメラーゼ阻害剤の創製と制がん効果の検証

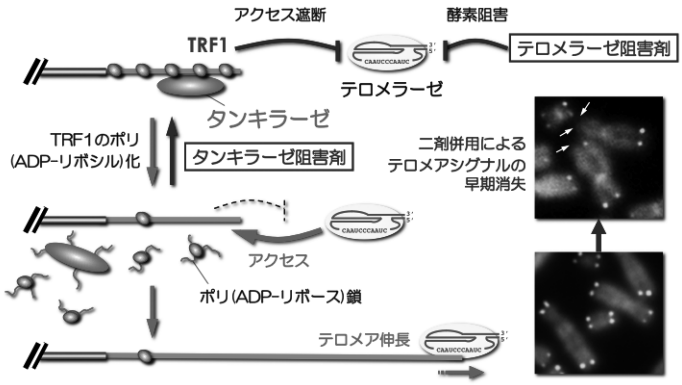


図2．タンキラーゼ阻害剤のがん治療への応用

から、細胞分裂に何らかの役割を果たしているのではないかと予想しました。前述の通り、タンキラーゼはTRF1と呼ばれるテロメア結合蛋白質をポリ(ADP-リボシル)化し、これを分解に導きます。私たちは、タンキラーゼを過剰発現した細胞ではTRF1が枯渇することにより、がん遺伝子オーロラAによって誘導される細胞分裂異常が起こらなくなることを見出しました。オーロラAの過剰発現による分裂異常は染色体の不安定性を誘起しますが、この発がん初期にあたるプロセスをテロメア蛋白質が媒介していたのです。分子レベルでもう少し具体的に言いますと、TRF1は、過度に活性化したオーロラAによってリン酸化を受け、動原体（染色体の“おへそ”の部分）が微小管に捕捉されるプロセス（＝染色体分配に必須の過程です）を邪魔することがわかりました[2)]。もともとTRF1は微小管と相互作用することが知られていましたが、その生理的意義は良く分かっていませんでした。私たちの発見は、TRF1がテロメアを制御するばかりでなく、動原体・微小管相互作用の強弱バランスを保つことにより、適正な染色体分配を担保していることを示唆しています。

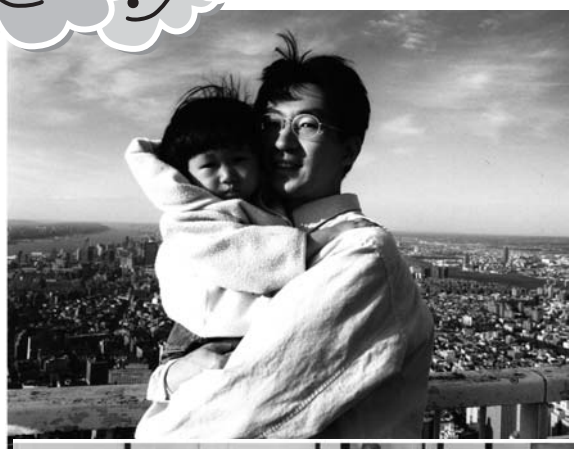
私たちはさらに、タンキラーゼと結合するいくつかの興味深い蛋白質に着目し、ポリ(ADP-リボシル)化によって織りなされる細胞機能の調節機構とその破綻がもたらす病態を追究しています。うまくいけば、そこからさらに新しいがん分子標的治療戦略を打ち立てることが出来ると期待しています。

4．おわりに

癌研の有明移転と同時に研究部長を拝命し、早くも6年が経とうとしています。この間、癌化学療法センターとしてのミッションから、臓器特異的プロジェクトとして前立腺がんの増殖シグナル、がん細胞に特徴的な脂質代謝系といったテーマにも取り組んできました[3,4)]。ここ数年で明治薬科大・徳島大・東大の客員教員も兼務させていただき、少しずつですが連携大学院の体制も整いつつあります。今回、過分な執筆の機会をいただきましたが、拙稿が新たな出会いのきっかけとなれば尚嬉しいです。これからも、がん生物学における新視点の開拓、そしてがんの治癒を導く新治療戦術の開発をめざして頑張ります。

参考文献

1) Seimiya H, Muramatsu Y, Ohishi T, Tsuruo T. Tankyrase 1 as a target for telomere-directed molecular cancer therapeutics. *Cancer Cell*, 7: 25-37, 2005.
2) Ohishi T, Hirota T, Tsuruo T, Seimiya H. TRF1 mediates mitotic abnormalities induced by Aurora-A overexpression. *Cancer Res*, 70: 2041-52, 2010.
3) Mashima T, Okabe S, Seimiya H. Pharmacological targeting of constitutively active truncated androgen receptor by nigericin and suppression of hormone-refractory prostate cancer cell growth. *Mol Pharmacol*, 278: 846-54, 2010.
4) Mashima T, Sato S, Sugimoto Y, Tsuruo T, Seimiya H. Promotion of glioma cell survival by acyl-CoA synthetase 5 under extracellular acidosis conditions. *Oncogene*, 28: 9-19, 2009.



NY留学時代、世界貿易センタービルの屋上にて。
写真の4ヶ月後、旅客機が直撃。展望台の入場料をタダにしてくれた、券売所のあのお姉さんはご存命だろうか・・・。

研究室の草創期を支えてくれた
テクニカルスタッフの送別会。
フロアの仲間たちが集い、
笑いあり涙ありのmemorableなひとときに。

あいみっくだより　システム開発課紹介

システム開発課　　丸岡 潤平　白根 雄一朗

今回はシステム開発課についてご紹介したいと思います。

システム開発課は主にIT系の仕事が中心で、情報の中枢を担っており、目立たない部署ではありますが、IMICの事業を運営する上でとても重要な部署です。

今年4月に組織変更があり、開発を担う開発担当と運用を行なう運用担当に分かれて業務をこなすことになりました。それだけシステム開発課の業務が質量ともに増えているということです。組織変更されるまでは、運用もしながら小規模開発も行っていたのですが、新たに開発担当と明確化されることにより、大規模な開発も可能になってきたところです。

それではまず、新たなシステムを生み出す力がみなぎっている？開発担当の業務からご紹介します。

● 開発担当 ●

システム開発課の開発担当は、その名の通りシステムの開発が主な業務です。対象となるのは、当財団の職員が使用する社内システムや、お客様である製薬企業や医療機器企業に提供するWebアプリケーションシステムです。

「自社開発」と言うとよく驚かれますが、確かに自社で開発しているところは珍しいと思います。全て外部に委託すれば、負担は大きく軽減されるとは思うのですが、自社開発をしていくことには大きなメリットがあると考えています。外部に委託する場合、きっちり仕様を決め、開発コストも確定させる必要があり、しばしば仕様に対する誤解が生じ、仕様変更という形で改修を余儀なくされます。しかし自社開発では、分からないところがあればすぐにお客様も含めて徹底的に話し合うことで、外部に委託するよりも要望を的確に把握でき、より良いシステムが構築できると考えています。医薬・製薬業界の業務知識も当然必要になってくるのですが、その経験も蓄積されていきます。単純にIT知識があればいいというわけではありません。

社内で開発するからこそ可能となり、お客様の要望を満たせることもあるわけです。

また、社内システムのユーザーとなるのは財団内の他部署の職員ですので、ユーザーの声を近くで聞くことができ、良くも悪くもそれがやりがいとなっています。

とはいっても、全てを自社で開発できるほど人員が整っているわけではないので、外部に委託することもあります。無理なく、バランスよく、職員の業務効率化を図りながら、お客様に満足していただけるサービスの提供を目指しています。以下に社内開発の例を2件紹介します。

☆文献情報統合管理システム『I-dis』

2009年4月からサービス提供を開始したASP型のシステムです。学術情報の「登録」から「検索」、「閲覧」、「文献発注」まで、学術情報に関する業務をトータルにサポートさせていただくことが可能です。お客様の声を反映させながら、今も進歩を続けております。

☆国内医薬品安全性情報速報データベース

『SELIMIC Web』

2010年4月にリニューアルした検索システムです。「Selimic Web」とは、IMICが購読している国内医学雑誌と、学会・研究会の抄録・プログラムを情報源として有害事象・副作用・中毒・事故等の症例情報や安全性に関わる研究報告を網羅し、索引を付与した国内医薬品安全性情報のデータベースのことです。新システムではデータ入力のシステムと連動しているため、社内業務の効率化、一元管理化を実現しています。

以上、私たち開発担当グループの使命は、お客様の要望に応えると同時に社内業務の合理的な改善をも追求することにあります。

● 運用担当 ●

次に運用担当の業務をご紹介します。

運用担当業務は、通常業務の他に飛び込みの依頼やトラブルの対応など、さまざまな業務をこなしています。そのため、広い知識と経験が必要となります。複数の作業を同時にこなすことも日常茶飯事ですので、フットワークの軽さも必要とされます。

運用担当の業務は、主に6つに分けられます。

☆ネットワーク管理

まずはネットワーク管理。財団の基盤を支える大きな役割のひとつです。複数拠点にまたがるネットワークやインターネットへのアクセス、ネットワーク機器等の監視・管理・調整など、業務遂行には欠かすことの出来ないネットワークが正しく動いているかを常に監視しています。

☆コンピュータの運用・管理

続いて、コンピュータの運用・管理です。財団内では多くのサーバーと呼ばれる大型のコンピュータが24時間365日稼働しています。また全ての職員がコンピュータを利用して業務を行なっています。人に体調がすぐれない時があるように、コンピュータにも毎日微

妙な変化があります。それを逃さずキャッチし、毎日元気でいられるように、また各システムに異常がないかどうかを常に見守っています。

セキュリティにももちろん力を入れており、日々のアップデートは欠かすことができません。

☆WEBコンテンツ作成・管理

WEBコンテンツ作成・管理業務も非常に重要です。財団から新しい情報を発信する手段として日々コンテンツを見直し、より良い情報をわかりやすく提供しています。

ホームページ（http://www.imic.or.jp/）には、財団が提供するサービスだけでなく、米国疫学情報の日本版である「MMWR抄訳」や、NCIの患者向けのがん情報である「がんinfo」、学会開催案内や会議録などの検索ができる「医・薬学会情報」などさまざまな情報が無料で見られますので是非ご覧になってください。

☆データベース作成

開発担当ができたことにより、依頼の数は少なくなりましたが、今でもデータベース作成のお手伝いをしています。平易にデータを入力するための枠組みを作成したり、入力補助ができるような仕組み作りといったサポートを行っています。

☆資産管理

財団内には多くのアプリケーションやコンピュータがあります。それらを効率よく管理するために試行錯誤しています。

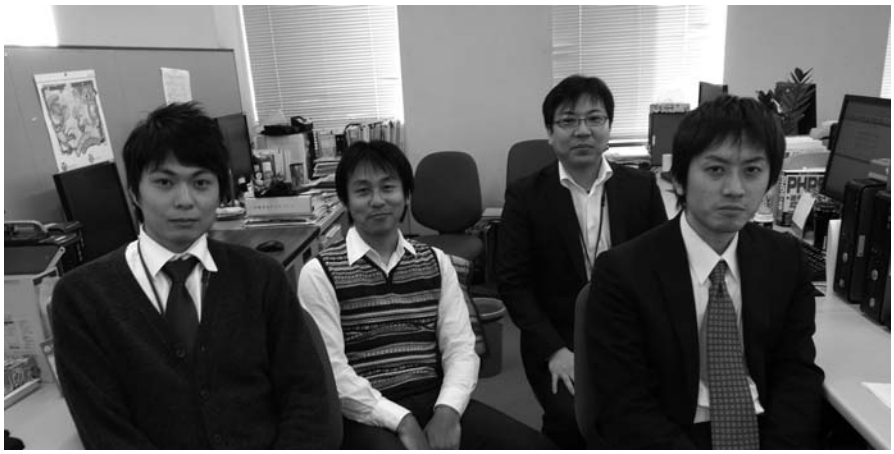
誰がどの部署にいてどんなコンピュータがあり、それに何のアプリケーションが入っているか、アプリケーションのライセンスは足りているかなど、コンプライアンスにも配慮しながら、さまざまな情報を集め、運用に役立てています。また、アカウント管理なども一括して行なっています。

☆ヘルプデスク

日々業務を行なう中で、わからないことはつきものです。特にコンピュータでは、ソフトウエアをインストールしてほしい、などの要望から、操作方法の問い合わせ、急に動かなくなった場合の対応など、職員が困ることがたくさんあります。そんな疑問や問題に迅速に答えられるように、他の業務を行なっている場合でも、職員サポートを最優先にして頭を切り替えながら対応しています。

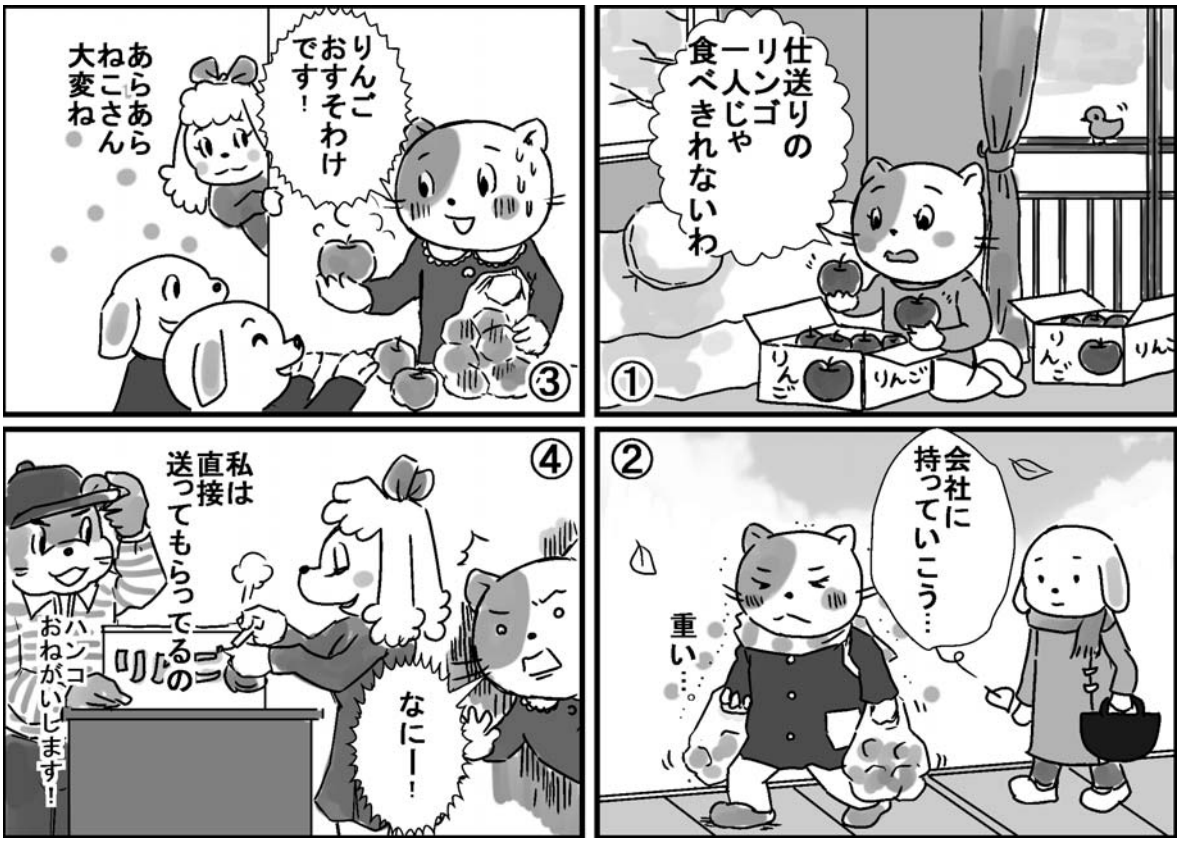
このように私たち運用グループの業務範囲は多岐に渡っています。メンバー内での情報共有を密に行ない、なるべく全員が対応できるようにしています。なかなか人目には付かない隠れた存在ではありますが、メンバー全員、IMICの「縁の下の力持ち」を自負しながら、地道に仕事をこなしています。

以上がシステム開発課の紹介になります。各担当グループは4人で構成されています。IMICというと、お客様には、どうしても営業とか医薬情報部の職員の顔が思い浮かぶことになるのでしょうが、ついでの時で結構ですから、私たちシステム開発課の存在にも思いを馳せて頂ければ幸甚に存じます。今後もIMICの「日陰の花」として目立たず地味に頑張っていきますので、IMICのサービスをよろしくお願い致します。



あいみっく図鑑

作・絵
A. K.



編集後記

■猛暑の中で作業を進めていた3号からあっという間に紅葉が見頃となり、早いもので本年最後の4号が刊行となります。読者の皆様、本年もご愛読ありがとうございました。来年もどうぞ宜しくお願い致します。昨年スタートしました年間シリーズ「再生医療」は中盤を迎えます。「この人この研究」にはまた様々な分野で活躍されている先生方にご登場いただく予定です。ご好評いただいております「医学統計学」「論文発表の倫理」の各連載も引き続きご執筆いただきます。皆様どうぞ楽しみにお待ち下さいませ。また、ご意見・ご感想など、ぜひ編集部宛にお寄せいただけますと幸いです。少し早いですが、皆様お身体ご自愛のうえ、どうぞ良いお年をお迎え下さい。（ダメ母）

■あっという間に年末が近づいてまいりました。皆様、いかがお過ごしでしょうか。記録的猛暑の夏が終わったと思ったら、秋をすっ飛ばしてあっという間に冬支度。。。という感じがします。さて、今回は学費の減額・免除制度に関する話題について少し書きたいと思います。先日、日経新聞（電子版）を見ていたところ、学習塾の大手2社が共同で私立小中学校の運営支援事業を始めるとの記事がありました。保護者の失業や離婚などで生徒が学費を支払えなくなった場合、学費を減額・免除する制度を学内で策定するのを手助けし、さらに保険会社と組んで、制度の導入校向けに学費の減額分を補償する保険の取り扱いも始めるとのことです。私立小学校に通った場合にかかる学校教育費は、6年間の総額で約476万円、同じく私立中学の3年間では約284万円というデータがあります(文部科学省「子どもの学費調査」平成20年度版より)。主に収入を得ていた方に万一のことがあった場合には、生命保険に加入している方も多いので、保険金から学費を支払っていくことになるケースが多いかと思います。ところが、例えば病気で長期の治療を余儀なくされたケースや、失業あるいは離婚などで学費が払えないというケースには、個人で前もって対策を行うのは、なかなか難しいのではないかと思います。入学するまでになるべく学費を貯めるスケジュールを立てるのが最善ですが、小学校からとなると貯蓄できる期間も短いですし、小学校に入ってしまえば学費負担が重く、先の貯蓄までは手が回らない場合も多いかと思います。子ども手当や高校授業料の無料化など公的な施策もありますが、こうした不安への対策として、民間企業が取り組むことに大きな意義があるのではないかと感じました。順調に広がっていくことを期待したいものです。（スー）

■冬の寒さが日ごとに厳しくなってきました。今年もインフルエンザ流行開始の兆し、とのニュースを見ましたので、皆様もご留意ください。さて、先日アメリカの新聞ニューヨーク・タイムズ紙に掲載されていたそうですが、高齢化社会が進んでいるのはアメリカも日本と同様で、アメリカでは2009年の総人口約3億700万人に対し、100歳以上の人口が96,548人（0.0314％）だそうです。ちなみに、日本では2009年の総人口1億2,751万人のうち100歳以上人口40,399人（0.0316％）です。調査によると、遺伝的要因が長寿に及ぼす影響は20～30％で、それよりも食生活、趣味、仕事などのライフスタイルが及ぼす影響のほうが大きいそうです。エイジング関連の他の調査や分析結果などでも、長生きするのはポジティブな人だと示されたようで、人生の様々な出来事、ストレスなどをうまく乗り越える精神状態を身につけた人が長寿である傾向が強く、ネガティブな人は、精神的に落ち込みやすく、不健康なライフスタイルを送る傾向が強いとのことでした。私の基本的なストレス解消方法は「食べること」と「寝ること」ですから、確実に体重が増え、考え直すほうがいいのかもしれませんが、美味しいものを食べることに幸せを感じているのですから、これはポジティブに考え、その分仕事をすることで帳尻を合わせようと思います。（あまのじゃく）

IMIC Information

International Medical Information Center

平成22年度
IMICユーザー会 開催案内

**毎年多くの皆様にご参加頂いているIMICユーザー会が、
今年度も東京と大阪の2会場で開催されます。
日頃からIMICの各種サービスをご利用頂いている皆様の
ご参加を心よりお待ち致します。**

東京会場

昨年に引き続き当センター理事長の相川直樹より講演させて頂きます。また、Up-To-Dateとして安全性情報の収集や文献データベース、また昨今ニーズが高まっている引用・転載における著作権代行サービスについてご紹介致します。

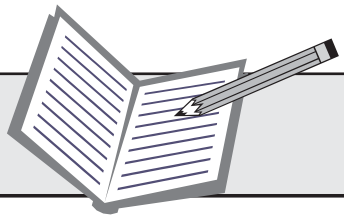
日時：2010年2月24日（木）
会場：明治記念館 蓬莱の間
東京都港区赤坂2-2-23
（JR信濃町駅より徒歩3分）

大阪会場

今年の大阪会場は研修形式のIMICセミナーと上記各サービスのご紹介を予定しています。

日時：2010年2月17日（木）
会場：ヴィアーレ大阪エメラルドルーム
大阪府大阪市中央区安土町3-1-1
（地下鉄「本町」・「堺筋本町」各駅より徒歩3〜5分）

☆今年もユーザー会限定のIMICグッズを
ご用意しておりますので、ご期待下さい！



（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、国内文献に含まれる全ての医薬品等の安全性情報をカバーする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（国内医薬品安全性情報速報サービス）
医薬品の安全性に関する国内文献情報を速報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

■ 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
営 業 課 :03-5361-7094
大阪分室 :06-6203-6646