あいみっく

32(4) 2011

CONTENTS

Editorial
わが国の高齢化と健康寿命延伸
—人生百年 …… 戸山 芳昭 69(1)

年間シリーズ 再生医療
組織工学をベースとした再生医療 …… 田畑 泰彦 70(2)

医学統計学シリーズ 第19回
Number Needed to Treat (NNT) …… 森實 敏夫 75(7)

連載 論文発表の倫理⑭
科学論文の国際共著関係をマッピングする …… 山崎 茂明 79(11)

「この人・この研究」
第14回 野田 光彦先生 …… 82(14)

IMICだより …… 86(18)

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

表紙写真

シクラメンは、クリスマスからお正月を華やかに彩ってくれます。
私の家でも、冷たい日差しの玄関を、その赤で暖かくしてくれています。

あいみっく Vol.32-4

発行日　2011年12月1日

発行人　戸山　芳昭

編集人　「あいみっく」編集委員会　編集長　加藤 均
糸川 麻由、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

わが国の高齢化と健康寿命延伸
―人生百年

国際医学情報センター理事長　戸山 芳昭

相川前理事長の退任を受けて、平成23年4月23日付で財団法人 国際医学情報センター（IMIC）の理事長に就任致しました。理事長として、IMICが我が国トップの最先端医学・医療情報を提供し、常に皆様方から高い評価と信頼が得られる組織で有り続けられるよう努力する所存です。引き続きのご支援を宜しくお願い申し上げます。

さて、我が国では世界的に類を見ない超高齢化が進んでおり、今後は国民、特に高齢者に対する健康管理、健康寿命延伸がきわめて重要な課題となっています。そこで行政は、その中心として生活習慣病対策や癌を取り上げ、「健康日本21」や「新健康フロンティア戦略」を健康増進への国民運動として推進してまいりました。

そんな中、世界の総人口は70億人を超え、わが国でも百歳以上の超高齢者が4万7千人を超えたとの報道がありました。今も現役医師として活躍している聖路加国際病院理事長・名誉院長の日野原重明先生も百歳を迎えました。日野原先生は、移動にはエレベータやエスカレータは使わずに階段を自らの足で登っていると聞いております。実際、厚労省の資料でも「高齢者の機能低下には特徴がある」ことが示されています。それは、転倒、骨折等の筋骨格系疾患による下肢機能や生活動作を支える基礎体力の低下が、要介護状態に陥るきっかけになっている、との分析です。立ち上がりや起きあがり動作、片足での立位などに障害が現れ、これがドミノ倒し的に重症化し、最終的には歩行、移動の障害から食事・意思の伝達障害に繋がり、要介護度が進行するという指摘です。つまり、高齢者では下半身、特に脚力を普段から鍛えておくことは極めて重要であり、今まで注視されてこなかった「運動器の健康」が健康寿命延伸の基本ということです。

ところで、日本人の平均寿命は2010年時調査で、女性は86.39歳と26年連続世界一であり、男性も79.64歳で香港、スイス、イスラエルに次いで第4位です。健康寿命も世界トップを維持しております。基礎医学の進歩により、再生医療や分子標的治療、遺伝子治療なども現実化しています。今後、死亡原因のトップである癌が先進医療により制圧可能となり、2位の心疾患や3位の脳血管疾患が予防医学の普及や生活習慣の改善等により発症が防止され、運動器の健康が保てれば間違いなく人生百年の時代が現実化致します。百年前には人生50年の時代でしたから、その倍の人生、二人分の人生を楽しめる？いや生き抜かなければなりません。人生百年となると、現在の教育や社会体制、医療制度、環境や食など、全ての面で大きな変革が必要であり、人生設計も大きく見直される時代になるでしょう。そして、この現実化した長寿・超高齢社会においては、国民がより健康で明るく元気に生活できる社会の構築は必要不可欠であり、行政はこの実現に向けて更なる施策を講じる責任があると思います。国民が求めている「健康」とは「健康寿命延伸」そのものであり、IMICも、最先端医学・医療情報を提供することで、少しでも皆様方の健康寿命延伸にお役に立てれば幸いです。

組織工学をベースとした再生医療

田畑 泰彦

京都大学再生医科学研究所　生体材料学分野　教授

組織工学とは何か

イモリのしっぽが再生する現象をヒトで誘導し、治療に役立てようとする試みが、再生医療である（再生治療というほうがよいかもしれない）。その基本アイデアは、細胞の増殖、分化能力を高め（細胞を元気にし）、自然治癒力を介して、生体組織を再生修復させることである。体に本来、備わっている自己の自然治癒力を高め、病気を治すアプローチは、体にやさしい理想的な治療法となる。

この再生医療が現実味を帯びてきた背景に、2つの研究分野の進歩があることを忘れてはならない。1つ目の研究分野は、再生現象に関わる基礎生物医学（再生医学と呼ばれる）である。現在、増殖と分化能力の高い元気な細胞の利用が可能になってきてはいるが、ただ単に、細胞を体内に注入するだけでは、体内で細胞はうまく働かず生体組織の再生誘導が期待できない場合も多い。また、現在、行われているポリスチレンシャーレを用いた細胞培養法では、細胞の機能を最大限に発揮させたり、その働きを調べることには限界がある。これは、細胞の生存とその生物機能発現に、細胞とその局所周辺環境との相互作用が不可欠であり、プラスチックと体内環境との間に大きな違いがあることを考えれば当然である。2つ目の研究分野が組織工学である。組織工学では、体内であるいは細胞やタンパク質などの体の成分と触れて用いる材料を扱うバイオマテリアル（生体材料）を活用することによって、細胞の増殖と分化を促し、生体のもつ自然治癒力を高める[1-3]。これまで、細胞や生体組織に悪い影響を与えず、体となじみ、体とうまく融合するだけの役割であったバイオマテリアルが、体に積極的に働きかけ、細胞の増殖、分化を制御し、生体組織を再生修復できるようになってきている。組織工学は次世代のバイオマテリアル学である。

基本的に、体は2つのものからなっている。それは細胞とその周辺環境である（図1）。周辺環境のイメージを理解しやすくするために細胞をヒトにたとえてみる。いかに丈夫なヒトでも、家や食べ物がなければ弱ってしまう。これは細胞においても同様である。いかに能力のある元気な細胞でも、家や食べ物が不足すれば、本来の能力を発揮することはきわめて難しい。細胞の家にあたるものは、体の構成成分である細胞の周辺を埋めている細胞外マトリックス（タンパク質や多糖がその主成分）である。食べ物にあたるものが細胞増殖因子タンパク質などである。細胞が元気な場合には、細胞は細胞外マトリックスも細胞増殖因子も自分で作り、細胞自身は元気になっていく。しかしながら、病気や生体組織に損傷がある時には、細胞は弱っていて、それらの成分を作る能力が低下している。そこで、いかに元気な細胞を準備しても、細胞のみを体内に移植するだけでは、病気の体では細胞周辺環境が整っておらず、細胞力による再生治療効果は必ずしも期待できない。そこで、この周辺環境である細胞の家と食べ物を作り、弱っている細胞にそれらをうまく与え、細胞

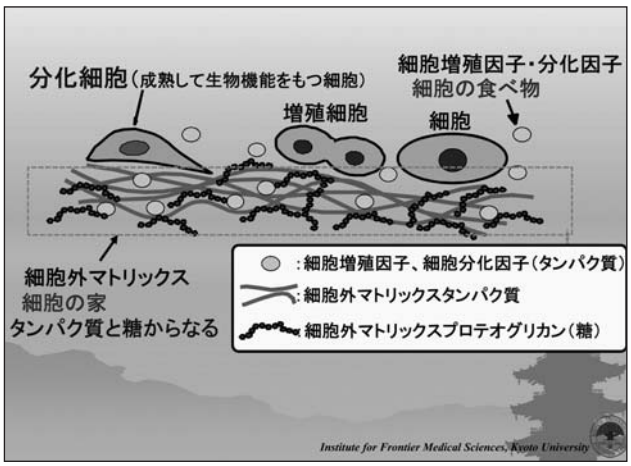


図1．体は細胞と周辺環境からなっている。周辺環境が整っていないと細胞は元気にならない

力を高める。例えば、3次元スポンジ形成体を作り、体内局所環境によく似た家を細胞に与えてやる。また、食べ物である細胞増殖因子（タンパク質）をドラッグデリバリーシステム（DDS）によって効率よく細胞に与え、細胞を元気にすることが可能となってきている。もちろん、細胞の重要性はいうまでもないが、細胞の周辺環境を作る組織工学がうまく組み合わされなければ、細胞は元気にならず、再生医療は実現しない。

細胞工学は、細胞の使い方によって2つの方法がある。その1つ目は、体内に存在する細胞を元気づける方法である。家や食べ物を与え、体内細胞を必要部位によび込み、元気づけて病気を治す。2つ目は、家や食べ物を与えることで、外から体内へ移植される細胞の元気を維持し、病気を治すアプローチである。

組織工学技術を活用した再生医療の実際

欠損部位周辺組織に存在する細胞の再生能力が高い場合には、欠損部へ細胞の家にあたる3次元の生体吸収性のスポンジを与えるだけで、欠損組織の再生誘導は可能となる[2,3]。しかしながら、周辺組織の細胞能力が低いあるいは望めない場合には、スポンジのみでは、生体組織の再生誘導は期待できない。そこで、細胞や細胞増殖因子の利用が必要となる[1-4]。細胞の家としてのスポンジを活用して培養することで、十分な数の質のよい細胞を調製し、それを移植治療に用いる。細胞増殖因子をうまく細胞に働かせるためにはDDS技術が必要不可欠となる。これまでの研究の歴史から、DDSは、ドラッグ（D）＝治療薬＝薬物治療という固定概念にとらわれていることが多い。しかしながら、DDSは治療薬だけの技術ではない。ドラッグとは生物活性をもつ物質の総称であり、それを適正な作用部位に望ましい濃度―時間パターンのもとに選択的に送り込み、結果として、最高の生物効果を得ることを目的とした、物質の送達に関する普遍的な技術である。体内で不安定で、その作用部位指向性のない細胞増殖因子の利用においては、このDDS技術を利用しなければ、細胞にうまく因子を働かせることはきわめて難しい。例えば、細胞の食べ物である細胞増殖因子タンパク質に生体吸収性ハイドロゲルを利用することで数日から数週間にわたる徐放化（徐々に放出すること）が可能となっている。すでに、この細胞増殖因子の徐放化技術によって、血管、骨、軟骨、脂肪などの生体組織の再生誘導が実現している[4-8]。自然治癒力のおとっている糖尿病モデル動物においても、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）の徐放化技術を用いた虚血性疾患に対する血管新生および胸骨と胸骨周辺軟組織の再生治癒促進効果が認められ[9,10]、これらの再生誘導治療は、ヒトへの臨床試験が始まり、よい成績が得られている[6-8]（図2）。加えて、bFGF徐放化による糖尿病性皮膚潰瘍に対する皮膚再生や歯周組織の再生[7,8]、インシュリン様増殖因子(IGF)-1徐放化による感温難聴に対する再生治療[11]などの19個の施設で約280件の臨床研究が進められている[4,5,7,8]。

いかに優れた能力をもつ細胞でも、酸素および栄養の供給がなければ、体内では元気がなくなり、その生物機能の発現も期待できない。これを解決する組織工学として、徐放化bFGFによる血管誘導技術がある。細胞移植とともにbFGF徐放化ハイドロゲルを組み合わせて用いることで、膵ランゲルハンス島、肝細胞、心筋細胞、腎尿細管上皮細胞、骨髄由来および脂肪由来幹細胞、心筋由来幹細胞あるいはES細胞などの細胞移植治療効果を有意に向上させることができるようになっている[12]。細胞だけではなく、体外で作製した皮膚真皮-表皮組織様構造物の移植効率も改善させている[13]。細胞周辺を埋めている細胞外マトリクスは、細胞の家と食べ物の供給の2つの役割をもっている。そこで、この2つの役割をもつ材料のデザインを行った。食べ物である骨形成因子(BMP)-2が徐放でき、かつ細胞の家としても働く、繊維あるいはβ-リン酸-3-カルシウム（TCP）粉末を組み込んだ力学補強ゼラチンスポンジを調製した[14]。期待通り、スポンジ内部で骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）の増殖と骨分化の促進が[15]、BMP-2を含浸、動物に埋入したところ、BMP-2の徐放によるスポンジ足場内部と周辺に骨形成が認められた[16]。このスポンジを骨髄細胞と混合して利用すると、自己修復能力が期待できない放射線照射骨欠損部においても、有意な骨再生修復が見られることがわかっている。

再生医療に対するDDS技術の新しい展開

前述のような細胞増殖因子タンパク質ではなく、遺伝子を徐放することによる生体組織の再生修復や生物医学研究への徐放技術の応用展開が始まっている。例えば、プラスミドDNAの徐放化は遺伝子の発現レベルを高め、発現期間を延長した[17]。この徐放化技術により血管新生の治療効果が増強されることがわかっている[18]。細胞移植による再生治療効果を高めるには2つのア

図2．塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）徐放ハイドロゲルを用いた血管および歯周組織の再生治療

プローチが考えられる。1つ目が、前述した血管新生技術による移植細胞への血流供給である。もう1つは遺伝子導入による細胞自身の機能改変を行い、移植細胞の体内生着率とその機能発現を高めるアプローチである。ウイルスを用いず、細胞機能に障害を与えないで細胞機能を遺伝子改変する技術として、細胞内でのプラスミドDNAの徐放化[19,20]、およびリバーストランスフェクション法[21-23]などが報告されている。この技術によりMSCの神経分化[24]、幹細胞分化の方向性の修飾などが可能となっている[25]。非ウイルスマテリアルを用いて遺伝子改変されたMSC移植が、元のMSCに比べて、より高い再生誘導治療効果を示すことがわかっている（細胞―遺伝子ハイブリッド治療）[26]。

難治性慢性線維化疾患に対する再生誘導治療、体内の欠損部に足場やDDS化生体シグナル因子を用いて外科的に再生誘導環境を作る「外科的再生医療」とは異なり、内科的な薬物治療によって線維化組織を消化分解することで、臓器内に再生誘導の場を確保し、周辺の正常組織の再生誘導能力を介して、難治性慢性線維性疾患の治療をおこなう「内科的再生医療」の試みも始まっている[1,2]。従来型の「外科的」と「内科的」のいずれも、生体の潜在的な再生誘導能力を引き出し、それを利用して病気の治療のきっかけを与えるという点で共通している。細胞増殖因子、プラスミドDNA、およびsmall interference RNA (siRNA) のDDS化により、線維化疾患の悪化抑制とその発症抑制も可能になってきている[23,27,28]。このように、外科治療だけではなく、内科治療においても、組織工学技術を活用することによって、再生治療が現実のものとなってきている。

組織工学を利用した再生医療の未来に向けて

再生治療には3つの目的がある。第1の目的は、これまでにない治療方法を創製することである。2つ目は、従来治療の適用拡大である。高齢あるいは合併症により従来治療が受けられない場合がある。このような時、からだの自然治癒力を高め、治療の適用範囲を増す。3番目は、病気の悪化進行の抑制である。通常、病気は徐々に悪くなっていく。そこで、病気の初期段階において自然治癒力を高めることで、病気の進行を遅らせる。その中で、第1の目的が、一般的には期待の大きいところである。しかし、第2、3の目的も大切であり、実現性は高いと考えられる。

再生医療の目的は、再生メカニズムの解明ではなく、患者の自然治癒力を高めて病気を治すことである。治療の実現には、細胞移植と組織工学の利用の2つのアプローチがある。近年の再生医学研究の進歩により、増殖と分化能力の高い幹細胞の利用に大きな期待が寄せられている。この幹細胞を用いた再生医療には、細胞の生物医学研究だけではなく、細胞移植のための周辺技術の研究開発が必要であり、その中心を担うのがバイオマテリアルを活用した組織工学である[1,2,4,5,12]。組織工学は、再生医療だけではなく、それを支える基礎生物医学研究および創薬研究のためのツールとしても重要である。創薬研究とは細胞の食べ物（薬）の毒性や代謝、活性を調べ、薬の研究開発を行う領域である。今後、幹細胞の分化メカニズムの解明、分化制御、移植のための質の高い幹細胞の調製などに対しても、組織工学の貢献度はますます大きくなっていくであろう。

一般には、細胞移植＝再生医療というイメージが強い。これが間違っているとは言っているわけではない。細胞に加えて、細胞を元気にするための周辺環境を作り与え組織工学という研究領域も発展してきている。再生医療の早期実現を望むならば、細胞と組織工学の両方がうまく発展していくことが大切である。現在、細胞を創る企業は存在しない。これに対して、細胞の食べ物であるタンパク質や細胞の家であるスポンジなどは人工的に生産が可能である。企業化できるということは、アカデミアで得られた研究成果を世の中に還元する上で、きわめて大切なポイントとなる。組織工学の再生医療への大きな貢献を今一度、認識していただきたい。患者は新しい治療を待っている。

文献

1 田畑泰彦 編 再生医療のためのバイオマテリアル．コロナ社, 東京, 2006
2 Tabata Y: Biomaterial technology for tissue engineering applications. J.R.Soc.Interface 6: 311-324, 2009
3 田畑泰彦 編: ますます重要になる細胞周辺環境の最新科学技術, メディカル　ドゥ, 2009
4 松本邦夫 and 田畑泰彦 編 細胞増殖因子と再生医療．メディカルレビュー社, 大阪, 2006
5 田畑泰彦: 患者まで届いている再生誘導治療．株式会社メディカル・ドゥ，2009
6 丸井　晃, 田畑泰彦, 福島　雅 et al. : bFGF徐放による「時間的・空間的」局所血管新生　－安全性・低侵襲性への新たなる試み－．Cardiovascular Med-Surg 8: 83-87, 2006
7 Marui A, Tabata Y, Kojima S et al. : A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. Circ J 71: 1181-1186, 2007
8 田畑泰彦: DDSからみた再生治癒促進治療（再生医療）. Medical Science Digest 34: 103-106, 2008
9 Iwakura A, Tabata Y, Koyama T et al. : Gelatin sheet incorporating basic fibroblast growth factor enhances heating of the devascularized sternum in a large animal model. Circulation 104: 404-404, 2001
10 Kawai K, Suzuki S, Tabata Y and Nishimura Y:

Accelerated wound healing through the incorporation of basic fibroblast growth factor-impregnated gelatin microspheres into artificial dermis using a pressure-induced decubitus ulcer model in genetically diabetic mice. Br J Plast Surg 58: 1115-1123, 2005
11 Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, Kikkawa YS, Yamamoto N, Hamaguchi K, Ono K, Yamamoto M, Tabata Y, Teramukai S, Tanaka S, Tada H, Onodera R, Yonezawa A, Inui K, Ito J: Topical insulin-like growth factor 1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial. BMC Med 8, 76, 2010
12 田畑泰彦 編 進みつづける細胞移植治療の実際（上下巻）. 株式会社メディカルドゥ, 大阪, 2008
13 Tsuji-Saso Y, Kawazoe T, Morimoto N et al. : Incorporation of basic fibroblast growth factor into preconfluent cultured skin substitute to accelerate neovascularisation and skin reconstruction after transplantation. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery 41: 228 - 235, 2007
14 Hiraoka Y, Kimura Y, Ueda H and Tabata Y: Fabrication and biocompatibility of collagen sponge reinforced with poly(glycolic acid) fiber. Tissue Eng 9: 1101-1112, 2003
15 Takahashi Y, Yamamoto M and Tabata Y: Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in biodegradable sponges composed of gelatin and beta-tricalcium phosphate. Biomaterials 26: 3587-3596, 2005
16 Takahashi Y, Yamamoto M and Tabata Y: Enhanced osteoinduction by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from biodegradable sponge composed of gelatin and beta-tricalcium phosphate. Biomaterials 26: 4856-4865, 2005
17 Yamamoto M and Tabata Y: Tissue engineering by modulated gene delivery. Adv Drug Deliv Rev 58: 535-554, 2006
18 Kasahara H, Tanaka E, Fukuyama N et al. : Biodegradable gelatin hydrogel potentiates the angiogenic effect of fibroblast growth factor 4 plasmid in rabbit hindlimb ischemia. J Am Coll Cardiol 41: 1056-1062, 2003
19 永谷憲歳: 遺伝子－細胞ハイブリッド治療. Drug Delivery System 20: 105-109, 2005
20 Doi N, Jo J, Tabata Y: Preparation of Biodegradable Gelatin Nanospheres with a Narrow Size Distribution for Carrier of Cellular Internalization of Plasmid DNA. J Biomater Sci Polym Ed, 2011 in press
21 田畑泰彦 編 ドラッグデリバリーシステムDDS技術の新たな展開とその活用法 メディカル ドゥ社出版, 2003
22 Okazaki A, Jo J and Tabata Y: A reverse transfection technology to genetically engineer adult stem cells. Tissue Engineering 13: 245-251, 2007
23 原島秀吉 and 田畑泰彦 編 ウイルスを用いない遺伝子導入法の材料、技術、方法論の新たな展開 メディカル ドゥ, 大阪, 2006
24 Matsuse D, Kitada M, Ogura F, Wakao S, Kohama M, Kira JI, Tabata Y, Dezawa M:Tissue Eng 17: 15-16, 1993-2004, 2011
25 Nagane K, Jo J, Tabata Y: Promoted adipogenesis of rat mesenchymal stem cells by transfection of small interfering RNA complexed with a cationized dextran. Tissue Eng 16, 21-31, 2010
26 Jo J, Nagaya N, Miyahara Y et al. : Transplantation of Genetically Engineered Mesenchymal Stem Cells Improves Cardiac Functon in Rats With Myocardial Infarction: Benefit of a Novel Nonviral Vector, Cationized Dextran. Tissue Engineering 13: 313-322, 2007
27 山本雅哉 and 田畑泰彦: 慢性疾患治療. 再生医療へのブレークスルー (田畑泰彦編) メディカルドゥ社出版, 大阪, 2004,pp. 266-272
28 Kushibiki T, Nagata-Nakajima N, Sugai M et al. : Delivery of plasmid DNA expressing small interference RNA for TGF-beta type II receptor by cationized gelatin to prevent interstitial renal fibrosis. J Control Release 105: 318-331, 2005

田畑泰彦（たばた　やすひこ）

京都大学再生医科学研究所　生体組織工学研究部門生体材料学分野　教授
京都大学工学博士。京都大学医学博士。京都大学薬学博士。
1959年2月生まれ、大阪府出身。
1981年京都大学工学部高分子化学科卒業。同年同大学医用高分子研究センター助手。
1990年生体医療工学研究センター助手。
1991～1992年より米国マサチューセッツ工科大学、ハーバード大学医学部外科客員研究員。
1996年生体医療工学研究センター助教授。
2000年から現職。

1990年　日本バイオマテリアル学会科学奨励賞受賞。
2002年　日本バイオマテリアル学会学会賞受賞
2007年　American Institute for Medical and Biological Engineering（AIMBE）award
2008年　Biomaterials Science and Engineering award
2011年　日本DDS学会水島賞受賞
2011年　Chandra P. Sharma award of the Society of Biomaterials & Artificial Organs（India）
日本炎症再生学会理事、日本バイオマテリアル学会理事、日本DDS学会理事、日本再生医学会理事、
硬組織再生生物学会副理事長、世界Tissue Engineering & Regenerative Medicine学会理事、
日本創傷治癒学会評議員、日本人工臓器学会評議員、内閣府日本学術会議連携委員、American Institute for Medical and Biological Engineering（AIMBE）フェロー、Biomaterials Science and Engineering フェロー、工学、医学、歯学、薬学の14大学の非常勤講師と客員教授、6つの国際学術雑誌Editor

研究目的は、基礎生物医学研究あるいは医療（予防、診断、治療）、ヘルスケア領域に応用可能な方法、手段、および技術を材料科学の立場に立って研究開発していくことである。生体組織工学、DDS、幹細胞工学、医療機器、化粧品を目指した生体吸収性あるいは非吸収性の生体材料（体内あるいは生体成分と接触して使用する材料）の開発研究を行っている。970報の学術論文（90個の総説を含む）、特許申請130件、著書16冊。

研究の性格上、国内外の医歯学、獣医学、薬学の大学、研究機関あるいは企業との共同研究が多く、知的財産権および産業化に関しても常々関心をもっている。材料科学のバックグランドをもち、医歯学、生物学、薬学にflexibilityのある材料科学研究者を育て、本当に患者さんのためになる材料の研究開発を行って行きたいと常々思っている。

主な著書：

田畑泰彦　編　ここまで進んだ再生医療の実際　（株）羊土社　2003年、
田畑泰彦　編　ドラッグデリバリーシステム、DDS技術の新たな展開とその活用法（株）メディカルドゥ　2003年、
田畑泰彦　編　再生医療へのブレークスルー　その革新技術と今後の方向性（株）メディカルドゥ　2004年、
田畑泰彦、岡野光夫　編　ティッシュエンジアリング2005, 2006, 2007 日本医学館　2005-2007年、
田畑泰彦　編　先端生物医学研究・医療のための遺伝子導入テクノロジー　（株）メディカルドゥ　2004年、
田畑泰彦　編　再生医療のためのバイオマテリアル　（株）コロナ社　2006年、
松本邦夫、田畑泰彦　編　細胞増殖因子と再生医療　株式会社メディカルレビュー社　2006年、
原島秀吉、田畑泰彦　編　ウイルスを用いない遺伝子導入法　（株）メディカルドゥ　2008年、
田畑泰彦　編　絵で見てわかるナノDDS　（株）メディカルドゥ　2007年、
佐治英郎、田畑泰彦　編　ますます広がる分子イメージング技術　（株）メディカルドゥ　2008年、
田畑泰彦　編　進みつづける細胞移植治療の実際、上巻、下巻　（株）メディカルドゥ　2008年、
田畑泰彦　編　患者までとどいてる再生誘導治療、メディカルドゥ　2009年、
田畑泰彦　編　ますます重要になる細胞周辺環境の科学技術、メディカルドゥ　2009年、
田畑泰彦　監修　ものづくり技術からみる再生医療　－細胞研究・創薬・治療－、（株）シーエムシー出版　2011年

シリーズ　第19回

Number Needed to Treat (NNT)

森實　敏夫
Morizane Toshio
国際医療福祉大学塩谷病院　内科

NNTとは

NNTとはnumber needed to treatのことで治療必要人数と訳されている。NNTは介入の効果の大きさを表す指標、すなわち効果指標の一つで、理解が容易であることから、近年広く用いられるようになってきている。NNTの尺度は人数なので正の値をとり、値が小さいほど介入の効果は大きいことを意味する。定義は、「1件の追加的、有害な事象を防ぐために治療する必要がある患者数」である[1]。今回は、生存分析が適用されるデータの場合のNNTの算出法について述べたい。

この表現の前提として、介入はアウトカムの改善が目的で行われるので、有害な事象が起きるのを防ぐことがどれくらいできるかという視点でその有効性を評価しようという考えがある。たとえば、死亡率が介入により低下するということと生存率が介入により向上するというのは同じことを表しているが、前者はアウトカムを死亡、後者はアウトカムを生存から評価している。同じ研究の結果をどちらで表しても同じことを示すことには変わりない。例えば、ランダム化比較試験で、5年時点での生存率がプラセボ40%に対して実薬で50%であった場合、生存亡率は10ポイント向上したと考える。一方で、同じデータをプラセボでの死亡率60%に対して実薬が50%で、10ポイント低下したと考えても同じことを異なる視点で表現しているだけである。上記の定義は、死亡という有害な事象の視点からの表現である。

介入が害をもたらすような場合には、number needed to harm (NNH) という用語が用いられる。NNTの95% 信頼区間を算出することも可能で[2]、その下限値の側の値が負になり、ベネフィットではなく害をもたらす値になる場合がある。そのような場合には、上限値の側の値をnumber needed to treat for benefit (NNTB)、下限値の側の値をnumber needed to treat for harm (NNTH)と呼ぶこともある。この場合、負の値は正の値としてグラフのプロットの際に尺度を変える必要がある[3]。この場合、無限大（∞）をはさんで、95%信頼区間は、両方向に正の値をとることになり、上下に離れるほど値が小さくなる。一例を図1に示す。

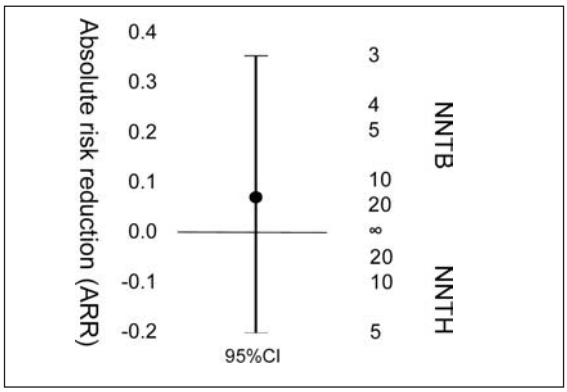


図1．NNTBとNNTHの表示

NNSとは

また介入がスクリーニングの場合は、number needed to screen (NNS) という用語が用いられる。「ある一定の期間に1件の有害事象の発生を防ぐためにスクリーニングする必要がある人数」がNNSである[4]。通常は、ランダム化比較試験の結果から通常の介入の場合と同じように算出される。NNSは例えば、現喫煙者および前喫煙者を対象に、低線量ヘリカルCTスキャンを何人の人で毎年施行すれば、1年で1人の肺癌による死亡を防げるかということを表すことができる[5]。すなわち、ランダム割付した2群で片方に毎年低線量ヘリカルCTスキャンを施行し、もう片方ではそれをしないでフォローアップしてゆき、肺癌の死亡をアウトカムとして調査することで求めることができる。

なおこのようなランダム化比較試験による直接的な証明ではなく、スクリーニングの結果診断された患者さんが受ける治療についてランダム化比較試験のデータがあり、その治療法のNNTがわかっている場合には、そのアウトカムについて間接的にNNSを算出することは可能である。そのNNTの値をスクリーニングによって新たに検出されるであろう、その疾患の有病率で割り算することによってNNSの値が得られる。

NNTの理解のしかた

NNTはそれだけの人数の人を治療すると1人でアウトカムの発生が抑えられるという数値であるから、たとえばNNTが20の治療法であれば、治療効果が現れるのは20人に1人である。それ以外の19人は、その治療を受けても効果は確認出来ないということになる。すなわち、効果がないということである。

それではその19人には最初からその治療をしなければよいではないかということになるがそれはできないのである。その治療法を適用した20人の内のどの1人で効果が得られるかは事前に知ることは出来ず、誰か1人で効果が現れるとしか言えない。また、1人の患者さんを前にして言えることは、20分の1すなわち0.05の確率で効果が得られますということだけである。

このように、NNTが20の治療を適用した場合、19人は結果として無駄に治療を受けたということになるがそれはいたしかたのないことである。患者の層別化が遺伝子検査などを含め細分化されていけば、特定の集団ではNNTが非常に小さな値になることはあり得るであろう。そうなれば、無駄に治療を受ける人が少なくなる。

さて、NNTを値の大小だけで介入の効果を論じることは、しばしば誤解を招く恐れがある。たとえば、高血圧のように対象者が非常に多い疾患は、NNTが大きくて、無駄に治療を受ける人の割合が大きくても、国全体でみればベネフィットを受ける人の数は非常に多くなる。この場合は、介入のコストが高ければ、そのような介入の実行性は低いが、コスト、負担、害、すなわちダウンサイドが十分小さければ、実行する方が社会全体としてのベネフィットは大きくなると考えられる。

もう一つの大切な視点はアウトカムの重要性である。アウトカムの重要性は、ベネフィットの大きさを決める要素の中で最も重要な因子の一つである。1人の死亡を防ぐことと、自然に治る疾患の病悩期間を短縮するのでは、前者の方が重要と考えるのが普通であろう。死亡のような重要なアウトカムの場合、NNTがある程度大きくても、許容される治療法があると考えられる。ただし、この場合も、ダウンサイドが大きければ実行することはできない。

さて、その治療を受けた方がいいか、受けない方がいいか、患者さんは決断を迫られる。医師の側はその決断が、その患者さんに最も受け入れやすくなおかつ医学的にも適切な決断となるように専門家として支援しなければならない。患者さんの決断が必ずしも医学的に最も適切なものになるとは限らない。もし患者さんの決断が不利益を受ける可能性が高いと判断された場合には、医師の側は患者さんがそれも理解し納得した上での決断であることを確認しなければならない。

NNTと他の効果指標との関係

ここまで、NNTについて述べてきたが、介入の効果の大きさを表す指標には、他にリスク比（risk ratio, RR, 相対危険度 relative risk, RR）、オッズ比（odds ratio, OR）、相対リスク減少率（relative risk reduction, RRR）、絶対リスク減少（absolute risk reduction, ARR, 率差rate difference, RD）、ハザード比（hazard ratio, HR）、平均余命延長（average duration of life gained, ADLG）などがある。HRとADLGは生存分析の結果に基づいて算出される点が他の効果指標と異なる。NNTは生存分析のデータからも算出することが可能で、したがって、これらの効果指標の中でNNTがもっともわかりやすく、適用範囲が広いと考えられる。

時間イベントアウトカム（time-to-event outcome）、すなわち生存分析が適用されるアウトカムに対するNNTの計算法については後ほど述べるが、ここで、NNTとそれに関連する他の効果指標の関係をおさらいしておこう。

表1．効果指標算出のための四分表データ

	アウトカム（＋）	アウトカム（－）
介入（＋）	a	b
介入（－）	c	d

表1のデータa, b, c, dは人数を表す。この値から各効果指標は以下の式で計算される：

リスク比 RR = [a/(a + b)]/[c/(c + d)]

95％信頼限界 = exp{ln RR ± 1.96×
$\sqrt{[1/a + 1/b - 1/(a + c) - 1/(b + d)]}$

絶対リスク減少 ARR = c/(c + d) - a/(a + b)

95％信頼限界 = ARR ± 1.96×$\sqrt{[(a + c)\times}$
(b + d)/(a + b)×(c + d)×(a + b + c + d)]

相対リスク減少率 RRR = 1 - RR

治療必要人数 NNT = 1/ARR = 1/(ベースラインリスク×RRR)

なお、RRRおよびNNTの95％信頼区間はARRあるいはRRの信頼区間の値から計算する[6]。また、ベースラインリスクは対照群すなわち介入（－）群のアウトカム（＋）の割合=c/(c+d)のことである。またlnは自然対数のことである。

以上の関係からわかるように、NNTはRRが小さな値になるほど、RRRが大きな値になるほど、ARRが大きな値になるほど小さな値になり、より効果の高い介入であることを示すことになる。

時間イベントアウトカムに対するNNT

時間イベントアウトカム、すなわち生存分析が適用されるアウトカムに対するNNTは、「ある一定の期間まで1人の追加的生存例が得られるために治療する必要のある人数」である。言い換えると「ある一定の時点で、その治療法のベネフィットを得ることができる人を1人確認するのに必要な治療する必要がある人数」である。一定の時点というのは任意であり、治療開始後3年目のNNT、5年目のNNTなどそれぞれ算出することができる。

もし、カプラン・マイヤー生存曲線が得られる場合には、対照群のその時点での生存率S_cと実験群の同じ時点での生存率S_eおよびその時点でのそれぞれの標準誤差（Standard Error）SE(S_c)とSE(S_e)がわかっていれば、以下の式で算出する。標準誤差は2群の値をプールする：

絶対リスク減少ARR = $S_e - S_c$

NTT = $1/(S_e - S_c)$

$SE(ARR) = \sqrt{[SE(S_e)^2 + SE(S_c)^2]}$

ARRの95％信頼限界 = ARR ± 1.96 × SE(ARR)

NNTの95％信頼限界 = 1/[ARR ± 1.96 × SE(ARR)]

また、文献のデータからNNTを算出する場合には、カプラン・マイヤー生存曲線の図の下にリスク集団（number at risk）が記述されていれば、その値を用いて95％信頼区間を計算することもできる。リスク集団をそれぞれn_e、n_cとする：

$SE(ARR) = \sqrt{[S_e^2(1 - S_e)/n_e + S_c^2(1 - S_c)/n_c]}$

残りの計算は上記の通りである。

ハザード比（hazard ratio, HR）からNNTを計算することも可能である。ログランク法で2群の生存曲線を比較する際には、実験群、対照群それぞれにおいて、イベント発生数の期待値と観測値を求め、その比が算出される。その値がわかっていれば、その値の比を算出すると、それがハザード比になる。もう一つの方法は、Cox比例ハザード解析であり、係数からハザード比を計算することができる。ランダム化比較試験では、アウトカムに影響を与えうる複数の因子と介入の変数、すなわち実験群か対照群かという二分変数を説明変数として、他の因子に対して調整した上での介入の効果を明らかにしようとする場合がある。この場合には、介入の変数に対する係数（β）はハザード比（HR）の自然対数に相当する。また、係数のエクスポネンシャルはハザード比に相当する：

$\beta = \ln HR$

$HR = \exp(\beta) = e^{\beta}$

ある時点、たとえばtにおける対照群の生存率を$S_c(t)$とすると、実験群のtにおける生存率は$[S_c(t)]^{HR}$となる。したがって、その時点のNNTは次の式で求められる。

$NNT = 1/\{[S_c(t)]^{HR} - S_c(t)\}$

また、95％信頼区間はこの式のHRにHRの上下それぞれの95％信頼限界の値を代入して計算することによって得られる。

以上述べた方法は時間とともにリスク集団が減少していく、すなわち、分母になる生存症例の数が、次第に減少していく中で、対照群と実験群の任意の時点での生存率の差を絶対リスク減少として算出してNNTを計算していることになる。

たとえば、5年の時点で、対照群の生存率が40％で実験群の生存率が50％の場合、NNT = 1/(0.5 - 0.4) = 10となる。その治療によって、5年後に1人の生存を増やすには、10人治療する必要があるということになる。

もし、5年の時点で、対照群の生存率が10％で実験群の生存率が20％の場合であっても、NNTは同じく10となる。しかし、この場合には、ベースラインのリスクが非常に高いといえる。すなわち、5年生存率が対照群で10％であるから、上記の場合と比較して、ほとんどの症例が死亡する。それは、治療法の効果ではなく、原因疾患の特性によるものであると考えれば、NNTが治療法の効果を正しく反映していると考えることはできる。

また、文献5ではNNSの算出の際、実験群、対照群それぞれの人年person-yearsの合計値を算出し、肺癌によるそれぞれの群の死亡数を求め、さらに、それぞれの群の10万人年あたりの死亡数を算出し、その値からARRを求め、さらにNNSを算出する方法を用いている。すなわち、イベント率（アウトカム発生率）を人年に対するイベント数の比と定義し、人年はランダム割り付けされた日からイベント発生日あるいは打ち切り日までの期間に基づき算出されている。結果として、NNSは320となっている。したがって、人年が分母となっているので、たとえば、320人×4年と640人×2年では同じ1280人年となり、320人を4年間フォローアップした場合と、640人を2年間フォローアップした場合にはいずれも4人の死亡を防ぐことができるということになる。

文献

1) Altman DG, Andersen PK: Calculating the number neededd to treat for trials where the outcoe is time to an even. BMJ 1999;319:1492-1495.
2) Altman DG: Confidence intervals for the number needed to treat. BMJ 1997;314:1512-5.
3) Barrowman NJ: Missing the point (estimate)? Confidence intervals for the number needed to treat. CMAJ 2002;166:1676-7.
4) Rembold CM: Number needed to screen:

development of a statistic for disease screening. BMJ 1998;317:307-12.
5) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365:395-409.
6) Newcombe RG: Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med 1998;17:873-90.

科学論文の国際共著関係をマッピングする

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理⑭

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

1．研究活動におけるグローバリゼーションの進行

今日、科学研究活動のグローバリゼーションが急速に進行している。インターネットや電子メールに代表される情報伝達環境の普及により、さらに促進されつつある。科学研究スタイルも、単独でおこなうものから共同研究が一般化し、異なる機関やさまざまな専門分野からの協力を得ておこない、さらに国や地域を越えた活動も増大している。国際共著関係は、研究活動のグローバリゼーションの普及度を示すための指標になる。

同時に、固有な文化や習慣が共著者間で異なるため、思わぬ意見の不一致や軋轢が起きることもある。研究活動の背景に存在する倫理観にも違いがあり、それに気づかずに進めて問題が発生する場合もあろう。特に、ピアレビューの匿名性やオーサーシップの決定など、ローカルな研究風土との違いを考慮する必要もあるかもしれない。

海外へ留学した研究者が、日本へ帰国後に、留学中の成果をまとめる時に、海外の共同研究者を共著者に入れる必要がある。グローバルな状況下で研究した成果であることを忘れてはならない。また、著者の掲載順は、投稿時には明確にし、謝辞も含め論文への人的な貢献度について、全員で了解されていなければならない。著者の並び方や代表者の扱い方は、国や地域による違いが大きいだけに、国際的な研究では注意しなければならない。

本稿では、2カ国以上の著者による国際共著論文に焦点をあて、共著論文数の量的な変化、国・地域間の共著関係の強さに基づいたマッピング、そして日本の共著リンク国の順位変化などから、グローバリゼーションの実態を示してみたい。分析材料は、全米科学財団(National Science Foundation)が公刊している"Science and Engineering Indicators 2010"のAppendix TableからダウンロードしたExcelデータを利用している[1)]。なお、今回利用したデータは、Thomson Reuters社が製作している引用索引データベースを用い、国際共著関係が識別されている。国際共著関係を明らかにするためには、全著者の所属機関住所データが必要であり、分析のために欠かせないソースになっている。

2．国際共著論文の増大

各国の出版論文数に占める国際共著論文のシェアを、1988年と2007年で比較してみた（図1）。共著論文シェアが顕著に伸びていることに気づかれるだろう。米国は、1988年に10.6%であったが、2007年には28.7%に上昇している。EUの特徴は、国際共著関係が広く浸透しており、2007年で49.9%を示している。中国は、1988年で22.4%と高いシェアを示し、2007年で24.8%となっていた。日本では、1988年の共著論文シェアが8.6%でしかないことを考えると、中国のトップ研究者は、早くから国際的なリンクのなかで発表活動を展開してきたといえよう。なお、2007年の日本の共著論文シェアは、24.6%にまで急速に拡大している。科学研究活動の指標として、国際共著論文に着目すると、近年のグローバリゼーションの急激な進展という実態が見えてくる。

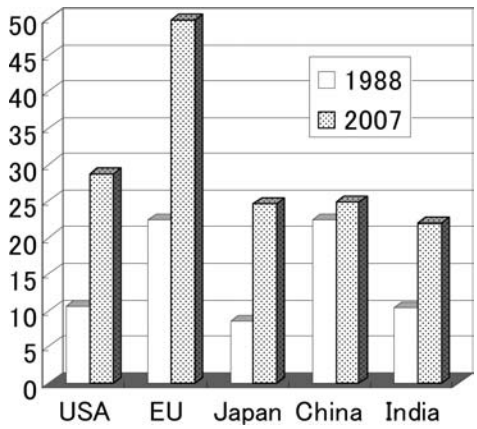


図1．国際共著論文シェア（%）の増大：1988年と2007年比較
＊注：Chinaには、Taiwanを含まない、典拠：Science and Engineering Indicators 2010,Fig. O-17データをもとに作成

3．国際共著関係マップ

学術雑誌間の引用関係に着目してNarinらにより開発された2ステップマップ[2,3]を参考にして、国際共著関係マップを作成してみた。方法は、国別共著論文数の多い上位30カ国を対象として、"Science and Engineering Indicators 2010"を利用して各国の共著国ペア上位1，2位を特定し、それらの1，2位の国へ向けて矢線を引いていくものである（図2）。

米国は30カ国の対象国から、すべての矢線（29本）を受けており、共著論文リンクの中心に位置している。2番目は英国で12本、3番目はドイツで11本、以下日本3本、中国2本、フランス2本、スペイン1本となり、矢線を受けているこれらの国々は枠で囲い、その大きさは国別共著論文数に応じたものとした。矢線を受けていない国々は、国名だけで示した。マップを見ると、米国を中心とし、英国と米国に矢線を向けているグループと、ドイツと米国に矢線を向けている二大グループが識別できる。米国、英国、ドイツの主要3カ国は、お互い同士で、共著リンクを形成している。英国と米国に矢線を向けているグループは、北欧、南欧、旧英連邦諸国から構成され、ドイツと米国に矢線を向けているグループは、中欧、東欧などから構成されている。日本は、アジアグループを形成し、中国、韓国、台湾から3本の矢線を受け、グループの中心に位置している。このアジアグループは経済活動での結びつきだけでなく、科学研究活動での協力関係が明示されたことになる。特に、中国と日本は相互に矢線を向けており、関係の強さが見られる。なお、共著関係は、地理、文化、言語などの関連も反映しており、メキシコが米国とともにスペインへ矢線を向けていることにも示される。

共著関係マップから、米国を中心としたイギリスとドイツ3国のリンクが、中核的な結びつきであることが分かる。中国と日本を含むアジアグループは、今後大きく発展していくだろう。引用関係マップは文献間の引用に着目したが、今回の共著関係マップは共著関係という研究者間のより直接的な関係性を視覚化しており、有効な分析方法になると考えている。共著関係データは容易に得られるものではないだけに、"Science and Engineering Indicators"を通して得られる共著関連データの活用が期待される。

4．日本の国際共著リンク国の変化

国際共著関係は、時代とともに変化している。日本を例にして、1998年と2008年との、国際共著リンク上位20カ国を比較した（表1）。なお、国別国際共著論文数は、“Science and Engineering Indicator”では完全計数法（Articles on whole_count basis）によっており、共著の各国にそれぞれ1カウントが与えられている。そのために、表1の各国別の合計は、日本の国際共著論文数（1998年：10,000、2008年16,038）を超えている。

1998年と2008年とも、米国が1位という順位は変動しないが、構成比シェアでは変化が見られた。1998年では45.2%を占めていたが、2008年には38.7%へ減少している。結びつきの強度が10年を経て変化してきた。順位と構成比シェアに着目すると、順位とシェアの両方で上昇しているのが、中国、韓国、インド、台湾のアジア諸国と、イタリア、オーストラリア、スペインといった国々である。特に中国とは、ランクで4位から2位へ、シェアでいうと6.6%から14.7%へと、日本との国際共著関係を強めている。反対に、順位と

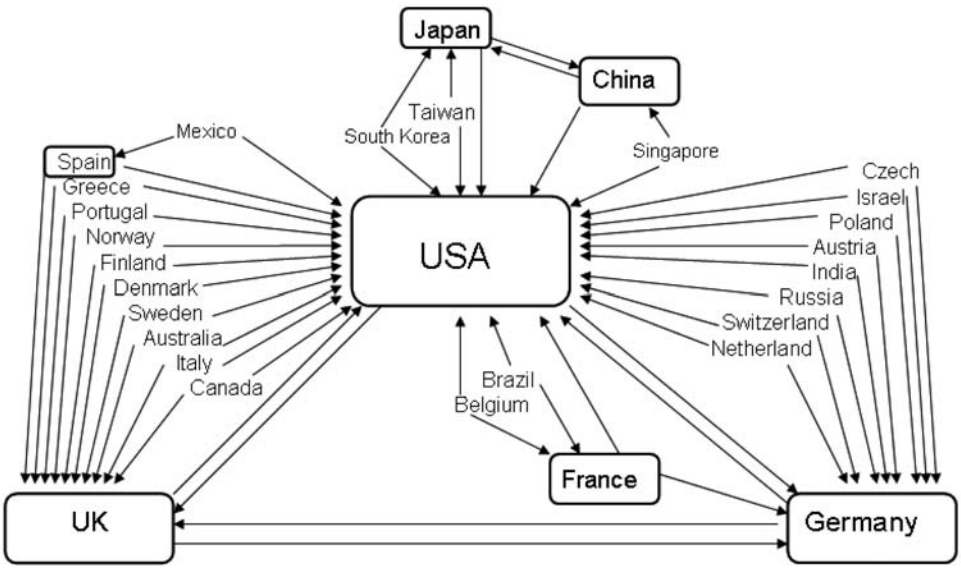


図2．国際共著論文関係国マップ、世界の論文生産数上位30国を対象にして
（Source: Science and Engineering Indicators 2010. Appendix Table 5-40をもとに作成）

表1．日本の国際共著国の順位変化比較：1998年と2008年

論文数	構成比	1998	順位	2008	構成比	論文数
4,520	45.2%	United States	1	United States	38.7%	6,201
1,080	10.8%	Germany	2	China	14.7%	2,358
923	9.2%	United Kingdom	3	Germany	10.3%	1,653
657	6.6%	China	4	United Kingdom	10.1%	1,618
571	5.7%	France	5	South Korea	7.7%	1,235
565	5.7%	Canada	6	France	7.5%	1,196
449	4.5%	Russia	7	Canada	5.6%	906
415	4.2%	South Korea	8	Italy	4.6%	743
400	4.0%	Italy	9	Australia	4.3%	685
393	3.9%	Australia	10	Russia	3.9%	622
295	3.0%	Netherlands	11	Taiwan	3.4%	549
290	2.9%	Switzerland	12	India	3.2%	516
284	2.8%	Sweden	13	Switzerland	2.9%	470
194	1.9%	India	14	Netherlands	2.7%	434
180	1.8%	Poland	15	Spain	2.7%	431
157	1.6%	Taiwan	16	Sweden	2.4%	379
153	1.5%	Spain	17	Poland	1.9%	312
152	1.5%	Israel	18	Belgium	1.6%	259
138	1.4%	Hungary	19	Austria	1.6%	250
116	1.2%	Finland	20	Finland	1.3%	216

典拠：Science and Engineering Indicators 2010 :Appendix table 5-39,40をもとに作成。
1998年日本の国際共著論文数＝10,000、2008年日本の国際共著論文数＝16,038
国別国際共著論文数は、完全計数法によっており、各国の合計は国際共著論文数合計を超える。

シェアの両方で下降している国は、ドイツ、カナダ、ロシア、オランダ、スウェーデンであった。イギリスは、1998年の3位から2008年の4位にランクを下げたが、シェアは9.2%から10.1%へ上昇していた。

1998年と2008年の上位10カ国は、順位の変動はあるものの、共通した国々から成り立っていた。全体としての傾向は、米国との関係性を弱めつつ、アジア諸国との関係を強めながら、多彩な国々とのリンクを発展させているといえよう。

5．論文の生産数変化と国際共著関係

21世紀に入り、世界の科学論文生産数をめぐる国別シェアに大きな変化が起きた。2010年に、日本はGDP（国内総生産）で、中国に抜かれ世界第2位の座を譲った。学術論文生産数でも“Science and Engineering Indicator”によれば、2007年に中国が世界2位の地位につき、『科学技術白書（平成22年度版）』では2006年に日本と順位を入れ替えていた。中国と日本では、人口量に大きな違いがあり、人口比にすると日本の優位は動かないだろうが、研究者数比では差は少ないだろう。いずれにしても、中国の急速な論文生産の増加により、世界と日本の研究活動は、発表論文数データから見て大きな変化の時代になっている。本稿では、国際共著論文数と共著関係国のリンクに焦点をあて、今日の研究活動のグローバル化による変化を示したものである。

文献・資料

1) National Science Board. Science and Engineering Indicators 2010. Arlington VA: National Science Foundation (NSB 10-01).

2) Narin F, Carpenter M, Berlt NC. Interrelationships of Scientific Journals. Journal of the American Society for Information Science 1972; 23: 323-31.

3) 山崎茂明, 魚住智美, 大泉怜子, 玉田あゆみ, 藤井理香, 柏木裕美子, 池本梨江子, 安達薫, 塩野谷元子, 小林美香, 寺井千恵, 小野田恵味．ステップマップから見たライフサイエンス10分野の特性．情報管理　2000; 43: 593-603.

この人この研究

野田 光彦 先生

Profile

のだ　みつひこ先生
国立国際医療研究センター　病院　糖尿病･代謝症候群診療部長
同　糖尿病研究センター　糖尿病研究部長

1972年　岐阜県立岐阜高等学校卒業
1976年　東京大学工学部電子工学科卒業
1978年　東京大学大学院工学系研究科（電気工学専門課程）修了
1984年　東京大学医学部医学科卒業
1989年　自治医科大学総合医学第一講座･内分泌代謝学講座助手
1995年　米国コーネル大学薬理学部門Visiting Professor
2000年　東京大学医学部附属病院糖尿病･代謝内科助手
2001年　朝日生命糖尿病研究所主任研究員
2004年　虎の門病院内分泌代謝科（代謝部門）部長
2005年　国立国際医療センター（現 国立国際医療研究センター）臨床検査部長
2006年　（財）国際協力医学研究振興財団 糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部長を兼務
2007年　国立国際医療センター病院　糖尿病･代謝症候群診療部長
2008年　国立国際医療センター　糖尿病情報センター長を併任
2009年　国立国際医療センター研究所　糖尿病研究センター　糖尿病研究部長を併任

著書　『糖尿病−正しい治療がわかる本』（法研:著）、『コーヒーの医学』（日本評論社:編著）など

研究というものの種々相

はじめに

私は研究において誇れることは殆どないが、あるとすれば、その範囲が他の先生方より多少は広いかもしれない、ということであろうか。このシリーズ全体のタイトルは「この人・この研究」である。これまで登場された著明な先生方は、この道一筋の方が多いように思われる。私に「この研究」と言えるものがあるのかどうか、我ながら甚だ疑問であるが、後述のように多少広い領域で研究を行ってきたとはいえるであろう。それらは、しかも臨床の傍らで行ってきたものである。

その中での研究と研究生活に関する雑感を、私自身の個人的感想も含め徒然に書き綴ることをお許し頂きたい。

基礎研究、疫学研究、臨床研究

私は1976年に東京大学工学部（電子工学科）を卒業し、修士課程（電気工学）に進学し、1978年に修了した。そして、同年に東京大学の医学部進学課程に再入学したという、その当時としては相当に珍しい過程を経ている。1984年に医学部医学科を卒業し、医師免許を取得、研修医から始まり、臨床の道を歩んできたが、1986年に当時高久史麿先生（現 自治医科大学学長）が教授をしておられた東京大学第三内科に入局し、多少基礎研究的なことにも手を染めさせて頂いた。そして、その後研究面では、基礎研究、疫学研究、臨床研究と、広く経験させて頂いた。

まず、最初に出会ったのは、インスリン分泌機構に関する基礎研究（図1、図2）[1,2]であり、手を取って教

えて頂いたのが、現在自治医科大学名誉教授の金澤康徳先生である。金澤先生のご推薦により、1995年から1997年末まで、米国ニューヨーク州イサカのコーネル大学（図3）、GWG Sharp教授の研究室へvisiting professorとして留学させて頂いた。同時期に現 信州大学教授の駒津光久先生が同研究室に私より以前から在籍され、公私ともに大変よくして頂いた。また、インスリン分泌の分野では、信州大学名誉教授の相澤徹先生、自治医科大学教授の矢田俊彦先生（矢田先生はSharp研の先輩でもある）に精神的に大いに励まされた。

私は工学部出身であることもあり、その方面への知的関心も残していたが、その当時、その知識が全く生きないということはなかった。最たるものは、近赤外線による無侵襲血糖測定に多少とも踏み込んだことである[3]。残念ながら、近赤外線による血糖測定（図4）は、相当程度濃度の高い物質（例えば酸化ヘモグロビン濃度をみるパルスオキシメーター）と異なり、原理的にはともかく、実用とするには相当のブレークスルーが必要であろう。

その後、日本に帰国以来、臨床を行いつつも、1998年から厚生労働省の班研究である多目的コホート研究（JPHC研究）に携わらせて頂き、とくにその糖尿病研究班を現在に至るまでお世話させて頂いている。この研究、すなわち多目的コホート研究全体の研究代表者である国立がん研究センターがん予防・検診研究センター部長の津金昌一郎先生には疫学研究の何たるかを教えて頂き（ただし、私自身が疫学研究を完全に理解しているとはいえないと考えるが、それは偏に私自身が至らないからである）、疫学のメンターとして常日頃より私淑させて頂いている。この研究活動の中で、例えばコーヒー摂取が高血糖の存在[4]や2型糖尿病の発症（図5）[5]に負に相関することを報告し、これが縁でコーヒーと諸疾患との関係に関心を持つに至ったという余禄も得ている（図6）[6]。

また、ほぼその当時（1999年）より、厚生省（当時）の班研究として、evidence-basedな糖尿病診療ガイドラインの作成に事務局として加わらせて頂き、その後も現在まで日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドラインの作成に委員や査読委員長等として引き続き携わらせて頂いていることを思えば、当時の班研究への関わりが、私の履歴の中でやはり一つのエポックになったと考えている。

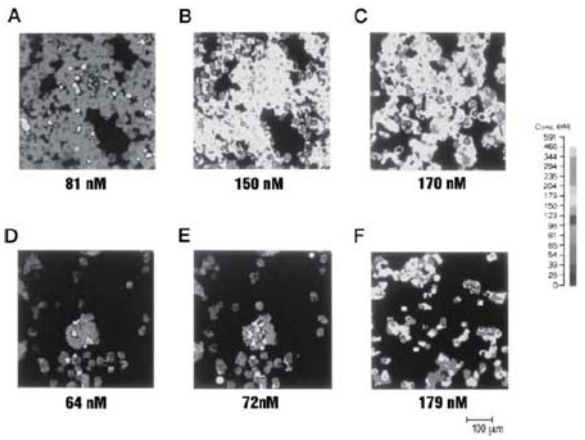


図1．ミトコンドリア機能と細胞内カルシウム[1]
ミトコンドリア機能を抑制した膵β細胞株（D、E、F）では、細胞内カルシウム増加のグルーコース応答性が失われるが（E）、スルホニル尿素薬に対する反応は保たれている（F）。A、B、Cはコントロール。A、Dはbasal condition。

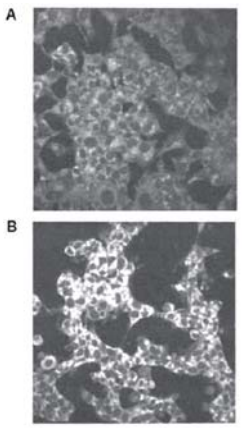


図2：ミトコンドリア機能と細胞内NADH自家蛍光との関係[2]
ミトコンドリア機能を低下させた細胞では細胞内のミトコンドリア由来のNADHが増加し（B）、この蓄積によりTCA回路の代謝回転の減弱とCO_2の産生低下が観察された。一方、乳酸の産生亢進にみられるように、嫌気性代謝が増強していた。

図3．いずれもコーネル大学の時計台越しにカユガ（Cayuga）湖を望む

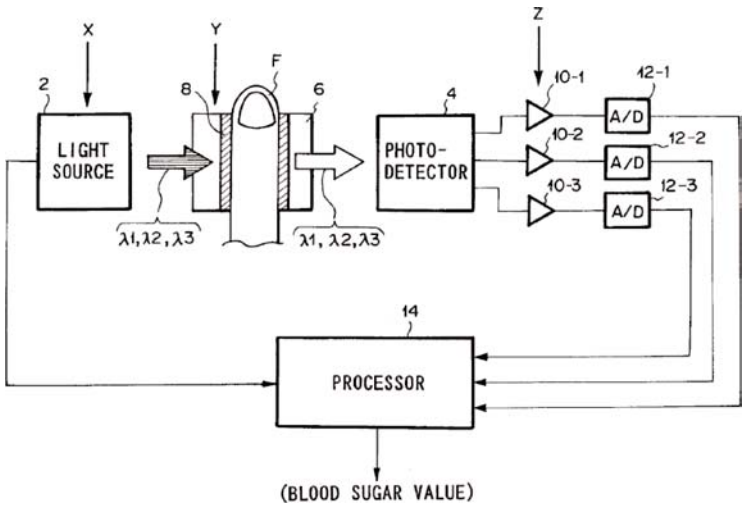


図4．United States Patentに掲載の近赤外線による血糖測定の原理を示すダイアグラム[3]

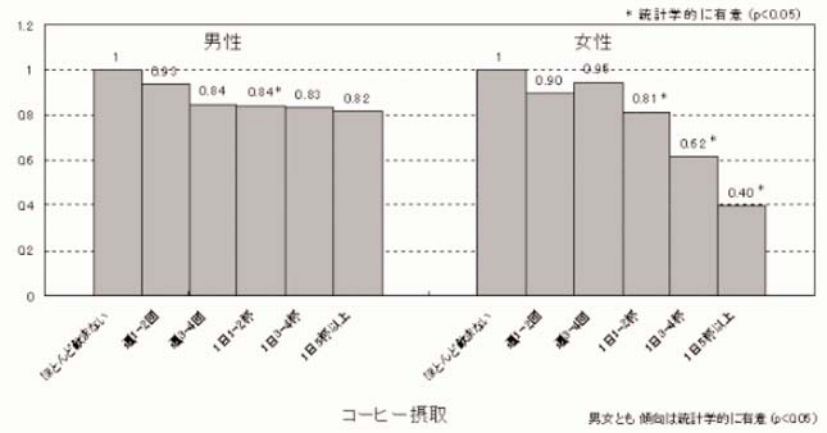


図5．多目的コホート研究におけるコーヒー摂取と2型糖尿病発症との関係[5]

図6．コーヒーの医学（野田光彦 編著、日本評論社）[6]

さて、2005年には虎の門病院から現職である国立国際医療センター（現 国立国際医療研究センター）へと異動し、同年から糖尿病の戦略研究（J-DOIT1、2、3）に推進部長として従事し、これをお世話することとなった。それは丁度私の50代の開始とほぼ一致するが、本人は若いと思っているけれども客観的にはやや年齢を経てきているこの50歳代という時期を、わが国に前例のないこの大がかりな臨床研究とともに、現在まで過ごすこととなった。

このように私は、基礎研究、疫学研究、臨床研究に（その深みはともかく）携わってきたが、各々異なった風趣があるように思われる。当時、私が携わっていた頃の基礎の研究は、仮説を立ててこちらから仕掛けていくという面が多かった（現在は、当時より網羅的な手法が重要視されていると思われるが）。一方、疫学研究は、種を蒔いておいて、芽吹き成長したものを刈り取る、または、網を張って待ち得られた成果を吟味するといった趣であり、そして、臨床研究は、疫学研究と類似した部分はあるものの、より積極的な仕掛けの部分があるものと思う。漁法でいえば、各々、一本釣り（基礎研究）、定置網漁（疫学研究）、トロール（ないし底引き網）漁法（臨床研究）といったところであろうか。

むすびに代えて―最近の若手医師の意識

虎の門病院から国立国際医療研究センターに移り、両病院の現場で接してきている最近の若手医師の意識と、一部にphysician-scientistを期待する私よりもさらに卒年が上の医師の意識との間に隔たりがあることを、身をもって実感している。多くの若手医師は、仮

に学位の取得を希望する場合も、必ずしも実験系の作業を望んではいない。

若手の医師が実際に望んでいることは、やはり臨床能力の向上と専門医等の資格の取得にあることは間違いない。かつての医局制度の下、学位と引き替えに上位の医師が基礎研究を手伝わせ、よかれ悪しかれ自らの業績を拡張していくという構図が維持されにくくなってきていることを実感する。また、研究そのものも、高度化、複雑化しており、若手研究者が個人のアイデアで新しいものを出し、その後の研究生活に自ら繋げていくことを可能にできる余地が少なくなってきている。臨床が主業務の部門で、どのような形で基礎的な研究を行っていけるのか、また、そもそもそのようなことがどこまで必要か、どの程度意味があるのかと自問する。若手医師の大半は臨床医を目指して医学部に進学しており、彼（女）らの指向が上に述べた現状であることは、この点に鑑みれば宜なるかな、というべきであろうか。

文献・資料

1) Hayakawa T, Noda M, (co-first authors) et al: Ethidium bromide-induced inhibition of mitochondrial gene transcription suppresses glucose-stimulated insulin release in the mouse pancreatic β-cell line, βHC9. J Biol Chem 273: 20300-20307, 1998.
2) Noda M, et al: Switch to anaerobic glucose metabolism with NADH accumulation in the β-cell model of mitochondrial diabetes: characteristics of βHC9 cells deficient in mitochondrial DNA transcription. J Biol Chem 277: 41817-41826, 2002.
3) Noda M, Kimura M (Inventors): United States Patent Number: 6,149,588 (Date of Patent: Nov. 21, 2000), BLOOD SUGAR VALUE MEASURING METHOD AND APARATUS.
4) Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet 361: 703-704, 2003.
5) Kato M, Noda M, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S, for the JPHC Study Group: Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort. Endocrine J 56: 459-468, 2009.
6) 野田光彦（編著）：「コーヒーの医学」　日本評論社，東京，（2010年4月30日初版発行）.

あいみっくだより

大阪分室紹介

（財）国際医学情報センター　大阪分室　**石原 夕起子**

1．はじめに

大阪分室は、大阪マラソンでも経路となった大阪の大動脈・御堂筋の一本東側、堺筋沿いのビル10階にあります。隣接するビルは10階までも無いので、強い風が吹くと揺れているような気がします（私だけかもしれませんが・・・）。

自分の席にいても全員と会話が出来るような小さなオフィスで、文献複写サービスを中心に、日々お客さまに情報を提供しております。

そんな大阪分室の紹介をさせて頂きます。

2．大阪分室メンバー

現在、大阪分室は総勢9名で納品作業・顧客対応をしています。うち、男性は松井と本庄大阪分室長を含む2名という女性ばかりの仕事場です。

顧客対応は全員でさせて頂いておりますが、電話に出るのはだいたい私と松井の2名です。お客様が自社に電話を掛ける時の癖なのでしょう。たまに第一声で「お疲れ様です」と言われると、ついそのまま返してしまいます。おかしいと思いつつ、話を進めるとお客様だと分かり、あとで反省することもあります。この2名は、他にも担当する作業が細々ありますが、ちょっと細かすぎるので今回、内容は割愛させて頂きます。

納品作業チームは、田中（藍）、渡部、今神の3名です。内部提携している図書館から送られてくる文献が、ご依頼内容と一致しているか、黙々と確認していきます。お申し込み件数が多いと、大変うれしいのですが、広い作業机の上は文献が山積みされてゆきます。そういう時は、前述の2名が助っ人で山のてっぺんから処理して平地へ戻します。基本的に文献チェックから封筒に納品書と文献を封入するまで、ひとりが担当しております。他のご依頼者の文献が間違って入っていないか、納品する件数が合っているか、必ずチェックしてから封入しています。

東京との大きな違いは、大阪は職員が直接、文献をご依頼者の事務所までお届けしていることでしょうか。自転車や電車で行ける一部の範囲に限りますが…。

ここで頑張ってくれているのが、デリバリー担当者。専任の田中（真）、上田の2名、納品作業チームから渡部、顧客対応をしている松井、文献の処理をしている森。彼らがローテーションを組んで、雨の日も風の日も台風の日も、毎日どこかしらへ文献を持ってお伺いしています。お届けにあがった際、顔見知りではあると思いますが、この機会にぜひ、名前も覚えて下さいませ。

おおトリの紹介は、われらが本庄大阪分室長。部屋の一番奥で、でん！と構えて見守って下さっています。

3．デリバリー

ご依頼者様が所属している事務所へ、職員が文献をお届けしているのですが、お急ぎの文献なのに、事務所に誰もいなかったり、投函しようにもポストが無かったり。そういう場合は、確認を取らせて頂いてから対応しておりますので、ご安心ください。

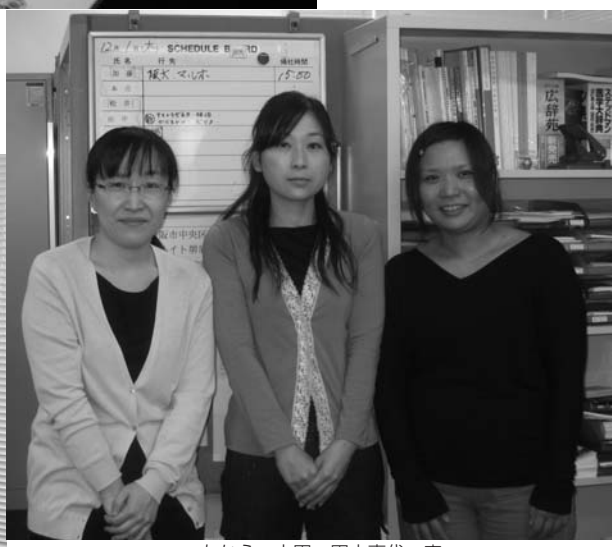
お届け先で「早いねぇ！」と喜ばれることもあります。こちらとしては通常の作業ペースで、特別早く納品したわけでもないので恐縮してしまう反面、そう言っていただけると、とても有難いです。

文献をお届けして事務所を辞した後、たまにご依頼者様とエレベーターでご一緒する時もあります。「がん学会でお世話になっています」と声を掛けられたこともありました。実際には大阪分室は学会事務室と連携を取るような作業は無いのですが、お客さまにしてみれば、どちらもIMICの職員という認識なのだと、改めて実感する出来事でした。

4．おわりに

いつもIMICのサービスをご利用頂いている皆様には、こころから御礼申し上げます。デリバリー時やお電話でいただく「ありがとうございます」というお言葉は、とても活力になっております。これからも、そう言っていただけるようサービス向上を目指し、励んで参ります。今後とも、IMICならびに大阪分室を、よろしくお願いいたします。

左から、渡部、田中藍子、今神



左から、上田、田中真代、森

前列が本庄、後列左が石原、右が松井

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■先日の昼休みにIMIC近くの明治神宮外苑のいちょう祭りに行ってきましたが、黄金色とまでいかず、今年は紅葉がすこし遅いように思いました。今年は皆様にとってどのような一年だったでしょうか。来年もどうぞ宜しくお願い致します。（あまのじゃく）

■約2年にわたりお届けしてまいりましたシリーズ再生医療、次号がいよいよ最終回となります。次のシリーズについて、只今準備中です。今年も1年ご愛読いただき有難うございました。来年が良い年になりますように、皆様のご健康をお祈りいたします。（ダメ母）

■食欲の秋を楽しみ過ぎたようで、少々体が重い師走です。先日、来年2月のIMICユーザー会で皆様にお配りするIMICオリジナルグッズを選定しました。どうやら今年も、パンチの効いたグッズを皆様のお手元にお届け出来そうです、どうぞお楽しみに。（ジーパン）

（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国内外の医・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。

ファーマコビジランスサービス

■ 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平成17年度改正薬事法対応の市販後安全性情報サービスです。

■ 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です。

■ 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
平成17年度改正薬事法の「生物由来製品」に対する規制に対応したサービスです。

文献複写・検索サービス

■ 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。

■ 著作権許諾サービス
学術論文に掲載されている図や表を、自社プロモーション資材へ転載するために権利処理を行うサービスです。

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。

翻訳サービス

■ 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。

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。

■ 文献情報統合管理システム「I-dis」
開発やインフラ構築のコストを抑えた、ASP方式の文献データベースシステムをご提供します。文献情報以外にも、社内資料や資材などの管理が可能です。

■ 抄録作成・検索語（キーワード）付与サービス
ご要望に応じた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、会議運営、学会誌編集などを承ります。

■ 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