あいみっく

33(1) 2012

CONTENTS

Editorial
常務理事・事務局長就任にあたって
～医療を取り巻く経営環境の厳しさ～ …… 原　邦夫　1(1)

年間シリーズ　再生医療
シリーズ再生医療　第10回総括 …… 福田 恵一　2(2)

医学統計学シリーズ　第20回
ベイズ統計学で用いられる
Markov Chain Monte Carlo (MCMC) アルゴリズム …… 森實 敏夫　6(6)

連載　論文発表の倫理⑮
医学領域における日本からの英文論文発表の全体像 …… 山崎 茂明　14(14)

「特別寄稿」
たかがワイン、されどワイン　田島 和雄先生 …… 18(18)

IMICだより …… 20(20)

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

表紙写真

海にはえぼし岩がうかび、大磯の湘南平から箱根へと山々が続く、江の島から眺める美しい富士です。

あいみっく Vol.33-1

発行日　2012年2月20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

常務理事・事務局長就任にあたって
～医療を取り巻く経営環境の厳しさ～

国際医学情報センター常務理事・事務局長　原 邦夫

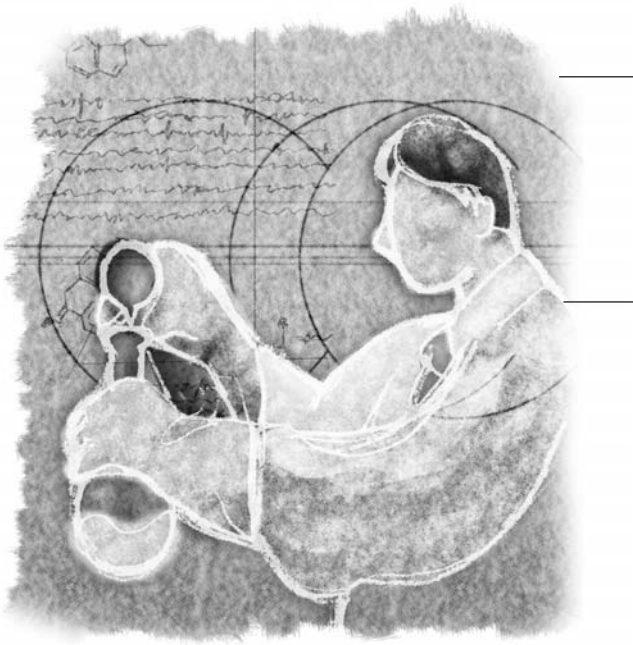
原田常務理事・事務局長の退任を受け、平成23年12月1日付で財団法人国際医学情報センター（IMIC）の常務理事・事務局長に就任いたしました。

先進国の経済は、中国・インド等の新興国の高度経済成長に伴う恩恵を受けて回復基調になったものの、ヨーロッパ危機等もあり、低空飛行の状況です。日本においては、円高、貿易収支の赤字と経常収支の悪化、グローバル化、国内産業の空洞化、少子高齢化等により厳しい状況が続いています。そうした中、社会保障制度の充実等により、医療費が財政の圧迫要因になり、経済の活性化等による増税か医療費等を抑える改革ができなければ日本や欧米主要先進国などが負担する医療費が、国内総生産比で2010年の6.3％から、2050年には11.1％まで倍近くに増えると予想されています。すべてに悲観的になることはありませんが、医療を取り巻く経営環境はさらに厳しさを増してくると思われます。

大学を取り巻く諸環境の変化に対し、各大学も対応策を講じつつあるようですが、慶應義塾においては、教育・研究・医療の更なる向上と社会貢献をミッションとして、2002年に、総合改革プランを構築し実施しました。大学病院の経営改革もその一環としてスタートしました。その後、塾長を座長とする信濃町キャンパス改革・刷新プロジェクトを設置し、大学病院・医学部改革の基本構想が構築され、現在、改革を遂行中です。

今回の大学病院の経営改革は、塾長、常任理事、医学部長と病院長等執行部が情報を共有する中、一丸となって強力なリーダーシップを発揮して推進しているため、思い切った施策を実施していくことができ、紆余曲折が何度かありましたが、ほぼ順調に推移しています。今年の1月からは、パッケージを取り入れた新総合医療情報システムが稼動を開始しました。これは、システムに係るコストの削減と、システム変更により診療業務に係る業務内容および業務プロセスを最新の環境に合わせて再構築をすると共に、医師・コメディカル・事務系職員の意識改革を促し、サービス・生産性の向上と情報の共有化を目指そうというものです。今後、大学病院の経営と診療支援データを構築・分析すると共に、医学教育・研究面も加えた総合データベース化を構築していく計画です。2017年には医学部創設100年を迎えます。創設100年に向けては、「新病院建設を中核とした世界に冠たる総合医学府の構築」を目指し、さらなる改革案が検討されています。私も、慶應義塾大学病院事務局長兼信濃町キャンパス(医学部)事務長時代に、前述の改革業務に参画してきました。改革を成功させるための条件はいくつかありますが、情報の共有化、迅速な意思決定そして改革実施後の評価・見直しは、必須条件だと考えています。

今年は、IMICが公益財団法人から一般財団法人への移行申請を行う予定です。常務理事・事務局長として、「(財）国際医学情報センターは信頼できる医学・薬学・医療情報を適切に提供することによって健康社会に貢献します」のビジョンのもとに、慶應義塾関連法人として、諸環境の変化への対応を踏まえ、我が国トップの最先端医学・医療情報を正確かつ迅速に提供し、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るよう職員一丸になって努力をする所存です。引き続きのご支援をよろしくお願い申し上げます。



シリーズ再生医療 第10回　総括

福田恵一

慶應義塾大学医学部循環器内科　教授

緒言

『あいみっく』で再生医療の特集を開始して2年が経過した。この間、様々な領域において第一線で活躍される先生方に最先端の研究を執筆いただいた。本稿では、これまでの再生医療研究の流れと現状、そしてこの特集で取り上げられなかった領域に関し若干の解説をしたい。再生医療が注目されるようになって約10年が経過した。この間、皮膚、軟骨、骨などの領域は着実な進歩をとげ、既に一部は臨床応用されている。こうした謂わば第一世代の再生医療は生体（成体）幹細胞を利用して臨床応用出来るものから順次具現化した。再生医学研究が飛躍的に進歩を遂げたのは、2006年に京都大学山中伸弥らがES細胞で強発現する4つの転写因子を皮膚線維芽細胞に遺伝子導入するとES細胞同様の増殖能、多分化能を獲得できることを示し、これを人工多能性幹細胞（iPS細胞）と命名してからである。翌年ヒト細胞でもiPS細胞が誘導できることが証明され、世界的な再生医療ブームとなった。iPS細胞は現在『遺伝性疾患の病態解明』と『再生医療への応用』の2方向で研究が進められている。前者は神経内科、小児科、循環器内科領域等を中心に神経変性疾患、代謝性疾患、家族性突然死症候群などに対し、疾患iPS細胞が作られ、病態解明が行われている。後者は本邦では文部科学省が中心となり、再生医療実現化プロジェクトが結成され、iPS細胞研究4拠点（京都大学iPS細胞研究所、東京大学医科学研究所、慶應義塾大学、神戸理化学研究所）が整備された。こうした拠点を中心にiPS細胞研究の臨床応用が進められている。iPS細胞由来の細胞を移植した場合は自家移植となり拒絶反応はない。しかし実際には遺伝性疾患や迅速にiPS細胞を使用したい場合、同種移植も必要となる。その際問題となるのは白血球型（HLA）であり、これは母方・父方の双方から遺伝子を譲り受ける。この双方の型が偶然一致している場合HLAの種類は半分になり、HLAのハプロタイプがホモであると表現する。現在、山中伸弥らはHLAのハプロタイプがホモの健常人から再生医療用iPS細胞を樹立している。ハプロタイプが異なる約100株強を用意すれば、日本人全体の移植細胞源となるHLAを有するiPS細胞が準備できるとされ、これらの細胞が再生医療の中心として使用されると考えられている。

再生医療実現化ハイウェイによる臨床応用の加速化

2011年後半に文部科学省は再生医療実現化ハイウェイプロジェクトを立ち上げ、臨床応用の目処が立った領域に関しとして8プロジェクトを採択し、実用化の加速化がなされた。このうち4領域は3年程度で臨床応用可能な領域、残る4領域は5～10年程度かけて臨床応用を実現してゆく領域とした。これらの臨床応用が間近い領域の内、iPS細胞を用いた研究を行う4領域として、（1）神戸理研（発生・再生総合科学研究所）の高橋政代らが進める網膜の再生医療、（2）大阪大学西田幸二ら、慶應大学榛村重人らが進める角膜の再生医療、（3）京都大学iPS細胞研究所高橋淳らが進めるパーキンソン病の再生医療、（4）慶應大学の福田らと大阪大学澤芳樹らが進める重症心不全の再生医療が挙げられる。これらの領域ではヒトiPS細胞を用いて目的の臓器・組織の細胞が誘導され、各々適切な方法で腫瘍形成が抑制する仕組みがなされ、移植医療が展開しようとしている。角膜と心筋の再生医療に関しては、本特集で既に取り上げており、以下は網膜とパーキンソン病の再生医療に関し、現状を紹介する。

網膜の再生医療の現状

久山町研究によれば、加齢黄斑変性は日本では50歳以上の0.87％の人が罹患しているとされる。視野の中央部にゆがみや暗点が生じる疾患であり、アメリカでは高齢者の視力低下の第１位の原因であるとされ、日本でも急速に増加している。現在の新生血管を抑制する抗VEGF剤の眼球内注射は一定の効果があるが、網膜色素上皮細胞（RPE）の瘢痕や萎縮については全く治療法がなく再生医療が必要であるとされている。高橋政代らは、ES細胞からRPEが分化誘導できること、ES細胞由来RPEをRPE障害モデルラットに移植して網膜機能を回復できること、さらにヒトiPS細胞からRPEができることを過去に報告し、網膜再生医療の先端を走ってきた[1-3]。

iPS細胞からRPEを分化誘導すると色素を持つ細胞がクラスター（細胞塊）として分化してくるので、顕微鏡下にピックアップし純化することができるという特徴をもつ。また、移植対象部位は網膜中央の直径数mmという小さな範囲なので移植に必要な細胞数も少ない。これらの条件はiPS細胞由来RPE細胞の安全性確保に有利であると考えられている。現在はiPS細胞作製、維持、分化誘導の培養法のSOPドラフトを作成し、順次培養を確認しながら最終版を完成させる作業をしている。大半を終了したが、一部はまだこれからの変更があるところが残っている状態であるとのことである。研究進歩の速度が大変早いiPS細胞を用いるため、次々と現れる新規の手法のどれを取り入れるか吟味し、さらには手順を確定してしまえばそれよりもよい方法が例え出現したとしてもそれを採用できない場合も多い。

高橋らは神戸先端医療センター内に網膜細胞移植臨床研究用に細胞プロセシングセンター（fRECT: facility for Retinal Cell Therapy）を設立し、昨年から順調に稼働させている。CPCのバリデーションや維持費のコストダウンを検討し、各社と交渉している。造腫瘍試験は３次試験まで行う予定であるが、１次試験を終えて腫瘍形成を全く認めていない。現在は２次試験を開始しており、来年度からは実際の臨床に使用するのと同じ方法で作成したRPE細胞を使用して最終造腫瘍試験を行う予定である。最終造腫瘍試験の結果が良ければ「ヒト幹細胞の臨床応用に関する指針」に基づく臨床研究の申請を行い、臨床応用が近々に開始される予定である。また、日本固有のシステムである臨床研究ではなく、世界に通用する臨床治験の準備のために設立した日本網膜研究所（Retina Institute Japan:RIJ）は理研ベンチャーに認定され、各国の規制状況など情報収集を開始している。

パーキンソン病の再生医療の現状

高橋淳らはES細胞／iPS細胞を用いた神経難病に対する治療法の開発が行っている。なかでも、胎児中脳黒質細胞移植によって臨床経験が蓄積され、その効果が確認されているパーキンソン病を主な対象疾患として、これらの多能性幹細胞からのドーパミン神経細胞の誘導や細胞移植によるモデル動物の神経症状改善に関する研究を行っている。臨床応用にむけて、（1）動物因子を含まない神経誘導、（2）腫瘍形成抑制のための細胞選別、（3）移植時における細胞死抑制や移植後の免

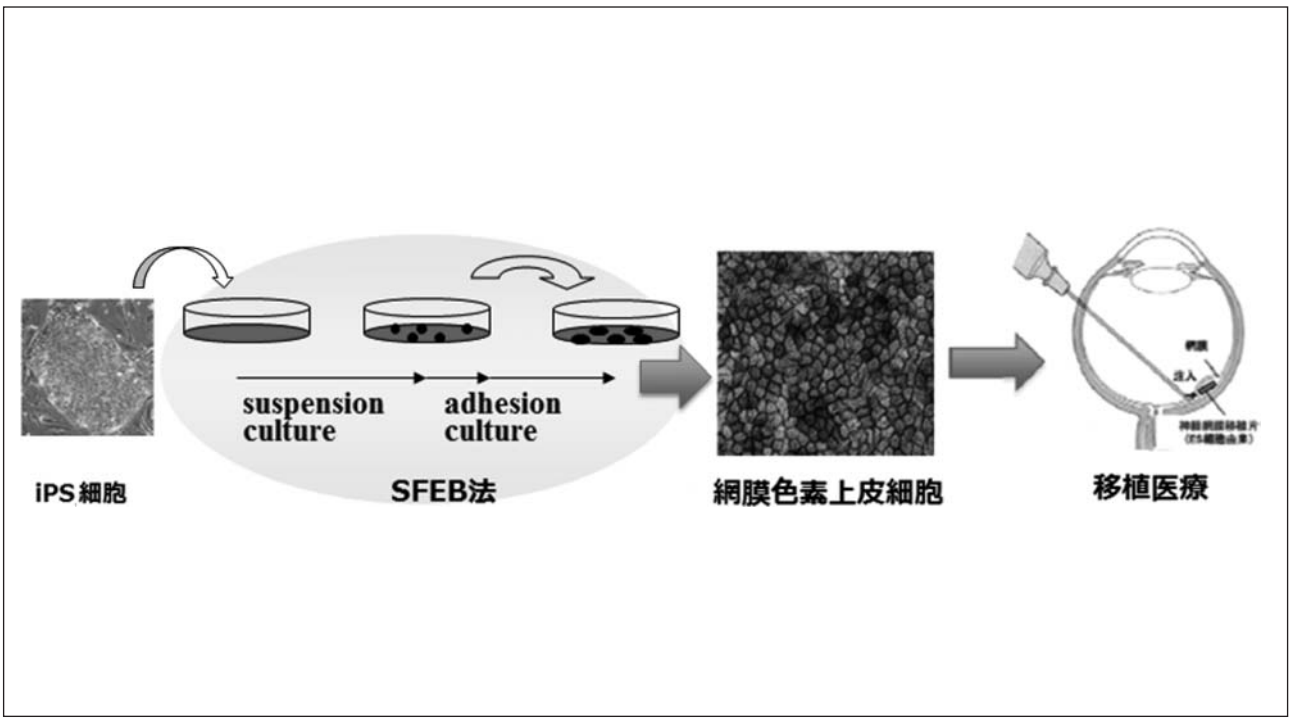


図１．網膜の再生の概念図（高橋政代先生から提供）

疫抑制、（4）疾患モデル動物を用いた長期効果と安全性確認など検討すべき点が多々あり、現在はこれらをひとつひとつ解決している段階である。これらの成果は他の神経変性疾患や脳梗塞などにも応用可能であると期待されている[4-6]。

これまで既に、霊長類（カニクイザル）パーキンソン病モデルにおいてもサルES細胞から誘導したドーパミン神経細胞の移植によって神経機能改善が可能なことを明らかにしている。その後、京都大学で樹立されたヒトES細胞／iPS細胞を用いて臨床応用に向けた研究を続け、細胞内シグナルを調節する低分子を利用した神経分化の研究、具体的にはRho-ROCK、BMP、Nodal等のシグナルを抑制する低分子化合物を加えることにより、ヒトES／iPS細胞からフィーダー細胞を使わずに効率よく神経分化させることに成功している。また、分化誘導後に神経系細胞のみを選別して移植することによって腫瘍形成が抑える方法や、ドーパミン神経細胞の濃縮法を開発し、移植後の安全性を高める研究を積極的に行っている。現在ではさらにドーパミン神経前駆細胞の選別法の開発に取り組んでいる。移植時の細胞分散による細胞死に対してもRho-ROCKシグナルの阻害剤が細胞死抑制効果を発揮すること、移植後のホスト脳の炎症・免疫反応によって移植細胞のグリア分化が促進され神経分化が抑制されること、その現象にはIL-6が関与していることを明らかにし、抗IL-6受容体抗体との同時移植によって炎症細胞の集積や移植細胞のグリア分化を抑制することに成功した。

これらの研究をもとにサルモデルへの細胞移植後の行動解析については、ビデオ撮影による客観的な評価法を確立した。また理化学研究所分子イメージング科学研究センター尾上浩隆らと共同で、ヒトiPS細胞から誘導したドーパミン神経細胞がパーキンソン病モデルカニクイザルの脳内で、移植後6か月にわたって腫瘍を形成せずドーパミン神経細胞として生着することを明らかにしている。これらの方法を用い、現在ヒトES、iPS細胞移植後の安全性およびドーパミン神経細胞としての機能の評価を行っている。移植する細胞量が少なくて済むことから、数年以内に胎児中脳移植に替わり、パーキンソン病を再生神経細胞移植により治療出来る可能性が期待できるものとして注目されている。

再生医療研究は日進月歩で進んでおり、これ以外にも様々な領域で臨床応用が行われることが予想される。今後の発展を期待される。

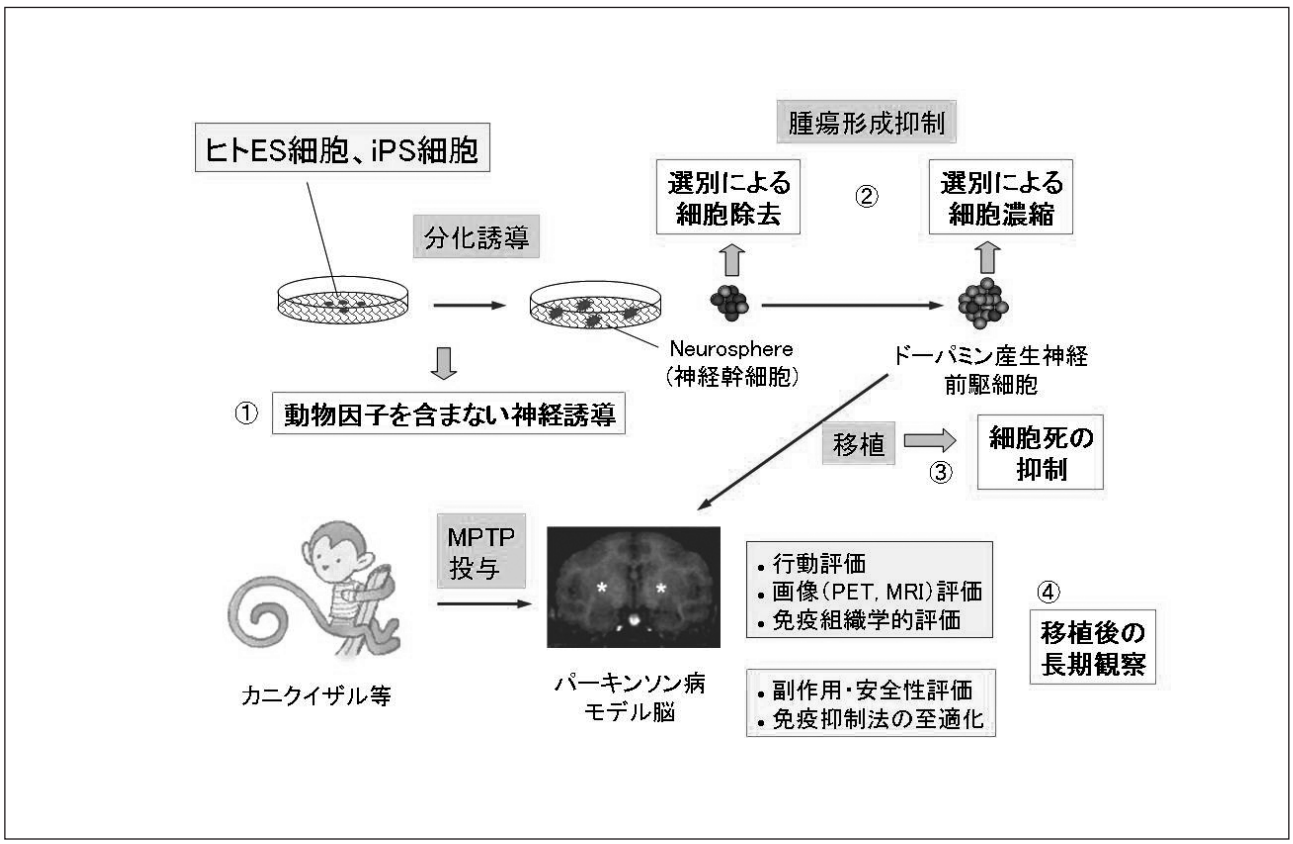


図2．パーキンソン病の再生治療の概念図（高橋淳先生から提供）

参考文献

1) Osakada F, Takahashi M, et al. J Cell Sci. 2009; 122: 3169-79.
2) Osakada F, Takahashi M, et al. Nat Protoc. 2009; 4: 811-24.
3) Hirami Y, Takahashi M, et al. Neurosci Lett. 2009; 458: 126-31.
4) Morizane A, Takahashi J, et al. J Neurosci Res. 2006; 83: 1015-27.
5) Takagi Y, Takahashi J, et al. J Clin Invest. 2005; 115: 102-9.
6) Fukuda H, Takahashi J. Expert Opin Biol Ther. 2005; 5: 1273-80.

ベイズ統計学で用いられる Markov Chain Monte Carlo (MCMC) アルゴリズム

森實　敏夫
Morizane Toshio
国際医療福祉大学塩谷病院　内科

伝統的統計学とベイズ統計学

統計学は実際に手に入れることができるデータは真の値の空間からの一部であることを前提に、真の値とデータの間に数学的な一定の関係があることを利用して、真の値の空間の特徴すなわち平均値や標準偏差などの属性を推測しようとする知識・手法の体系といえる。数学的な一定の関係は数式で表すことが可能なモデルによって示される。ここでいう真の値の空間とは、母集団と呼ばれ、データはサンプル（標本）と呼ばれる。

データと真の値の関係の取り扱いについて二つの考え方・手法がある。伝統的統計学とベイズ統計学である。伝統的統計学は頻度論派統計学 frequentist statisticsとも呼ばれる。同じ母集団からランダムサンプルを得ることを何回も繰り返すと、サンプルの平均値や標準偏差などのパラメータが一定の分布に従うことを理論的に証明することができる。この何回も繰り返しランダムサンプルを得ることを考えるのが一つの特徴である。

頻度論派統計学のもう一つの特徴は、帰無仮説・有意差検定null hypothesis significance testing（NHST）である。相互に排他的な帰無仮説と対立仮説を設定し、帰無仮説の元でそのようなデータを得る確率pを計算し、pが十分小さい時は帰無仮説を棄却し対立仮説を採用するという解析手法である。NHSTは広く浸透しており、医学の分野でも有意差があるかどうかに関心がいってしまい、有意差が無ければ意味が無いかのように考えてしまう傾向を生む一因となっている。

一方、ベイズ統計学では、データを得る前の事前分布を決め、データを得た際にデータによって重みづけされた事後分布を求める。事前分布、事後分布というのは、たとえば、母集団の平均値を推測する場合、平均値は1つの値ではなく、さまざまな値をとりうる一定の分布を想定するので、分布と表現される。診断における、ある疾患であるかそうでないかという場合には、事前確率、事後確率と言う言い方をする。また、前と言うのは時間的関係を意味するものではなく、データを得てから事前分布を考えることもあり、データを適用する前と後と考えた方がよい。また、事前分布は、主観的な確信度を表したものでもある。なお、NHSTはベイズ統計学でも行うことができる。

ベイズ統計学はそれまでに蓄積された知見を取り込んで、事前分布を作成し、得られたデータによってそれを更新しさらに真の値に近づけるという科学のプロセスそのものと同じである。しかも、得られた事後分布に、新しいデータを得たら連続してベイズ統計のプロセスを適用することができる。事後分布は平均値あるいは期待値と確信区間という形で提示され、有意かどうかという観点でなく、あるがままの値を評価することになる。

ベイズ統計学はベイズの定理Bayes' theoremに基づいており、もっとも単純な形で表すと、図1に示す式で表される。p(y|x)はxが起きた際にyが起きる確率を表すが、条件付き確率conditional probabilityと呼ばれる。英語では、"the probability of y, given x."と読む。p(y|x)は全体の中でyが起きる確率ではなく、xの中でyが起きる確率を表すことを理解する必要がある。

また、p(y)はxのことは無視し、yだけに注目して、yが起きる確率を表しており、周辺確率marginal probabilityと呼ばれる。p(x)も同様にxだけに注目して、xが起きる確率を表しており、同じく周辺確率である。

疾患の診断の際に適用されるのもベイズの定理であるが、この患者がある疾患に罹患しているという仮説をHとし、検査結果としてあるデータDが得られた際に、その患者がその疾患である確率は次の式で表される。：

$p(H|D) = p(D|H)p(H)/p(D)$

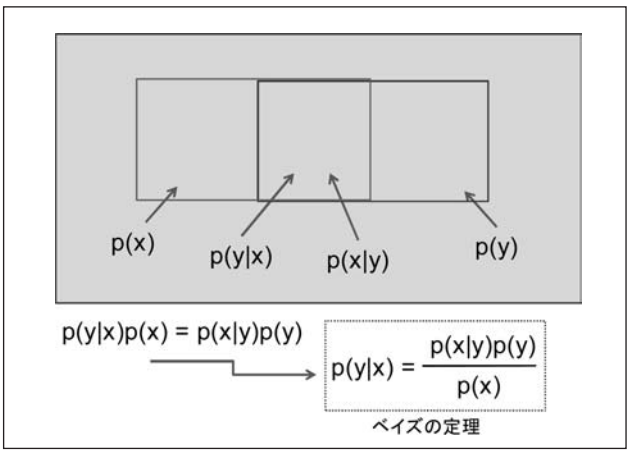


図1.

ベイズの定理。xが起きた場合に、yが起きる確率はp(y|x)で表されるが、左の長方形の中で、中央の枠の部分が占める割合に一致する。xが起きる確率p(x)は外の大きな枠の中で、左の長方形内の占める割合で表される。yについても同様でyが起きた場合に、xが起きる確率はp(x|y)で表されるが、右の長方形の中で、中央の枠の部分が占める割合に一致する。yが起きる確率p(y)は外の大きな枠の中で、右の長方形の占める割合で表される。中央の重なる枠の外の大きな枠に占める割合は、p(x)にp(y|x)を掛け算した値になる。それはまた、p(y)にp(x|y)を掛け算した値と等しくなるので、すなわち中央の重なり合った共通の部分なので、p(y|x)p(x) = p(x|y)p(y)が成立する。左辺のp(x)を右辺に移動すると、ベイズの定理の式が得られる。

すなわち、疾患の検査前確率p(H)が検査データを得た際に、どのように変わるかを表している。その仮説が正しい場合に、Dというデータを得る確率、すなわちp(D|H)は尤度likelihoodと呼ばれる。この場合、Hにいくつかの異なる仮説があることを想定している。たとえば、H_0：健康である、H_1:疾患1である、H_2:疾患2である、等々である。データの方は逆に得られたデータに固定される。したがって、尤度はそれぞれの疾患における、症状、検査の陽性率（感度）に相当する。ベイズ推計ではこの尤度が非常に重要な役割を果たす。

事前分布、尤度、事後分布

さて、ある治療に対する有効率を知りたい場合に、データを得る前に、いままでの経験などから、およそ0.6（60%）で、低くても0.3くらい、よければ0.8くらいと考えることが可能であったとする。有効率をθという変数で表した場合、母集団での有効率、すなわち母数population parameterを知りたいわけであるが、有効率θは0から1までの値で、連続した値である。そこで、横軸に、θの値をとり、縦軸に確率の値をとって、確率密度probability density（分布）として、一つの曲線で表すことができる。このように、データを得る前の分布を、事前分布prior distributionと呼ぶ。

もし、有効率についてまったく想定することが困難で、有効率が0.1でも0.5でも0.9でも全く同じであるという、フラットな分布を考えることもできる。このような事前分布は無情報事前分布non-informative prior、あるいは効果が無いとみなしているので、懐疑的事前分布skeptical priorなどと呼ばれる。このようにベイズ推計Bayesian inferenceではいくつかのモデルを設定してそれぞれについて、事後分布を算出し比較することも容易である。

次に、実際に10人の患者を対象に有効率を調べた結果、4人で有効と言うデータyが得られたとする。それでは、θの事後分布はどうなるであろうか。ここにベイズの定理が適用され、式で表せば次のようになる：

$$p(\theta \mid y) = p(y \mid \theta)p(\theta)/p(y)$$

この式では、yはデータとして固定された値であり、θは変動する値である。したがって、$p(y|\theta)$は一つの関数となり、尤度関数likelihood functionと呼ばれる。なお、尤度関数の積分値は確率と異なり、1になる必要はない。

分母のp(y)は次の式で表される積分値である：

$$p(y) = \int p(y \mid \theta)p(\theta)\, d\theta$$

すなわち、θのとりうるすべての値を式に代入して積分した値と言うことになる。

$p(\theta|y)$を求めるのは非常に難しいように思われ、実際に過去においては、そうであったが、コンピュータが使えるようになって、今ではPCで簡単に計算ができるようになってきた。さらに、後で述べるマルコフ連鎖モンテカルロシミュレーションMarkov Chain Monte Carlo (MCMC) simulationで事後分布を知ることができるようになり、ベイズ統計学の利用促進に大きく貢献している。

ベルヌーイ試行とベータ分布

コイントスでは一回ごとに表か裏のどちらかが出る。フェアなコインであれば、表が出る確率は0.5であり、裏が出る確率は1 - 0.5=0.5である。もし、細工のしてあるコインで、表の出る確率が0.8であれば、裏が出る確率は1 - 0.8=0.2である。コイントスのように、2つの状態の内のどちらかが起きる確率事象はベルヌーイ試行Bernoulli trialと呼ばれる。コイントスに限らず、治療の有効率が0.8の治療を行った場合、1人の患者で有効である確率は、0.8であり無効である確率は0.2である。これも、ベルヌーイ試行に相当する。

それでは、表が出る確率をθで表した場合、コイントスを10回行って、4回表が出たとする。表に1と言う値を設定し、裏に0という値を設定する。このデータをyで表すと、y = {1,1,1,1,0,0,0,0,0,0}と表すことができる。この場合、1回ごとのコイントスは独立しており、互いに影響することはないし、次の10回のコイントスも1回目の10回のコイントスとは独立している。また、{1,1,1,1,0,0,0,0,0,0}と、たとえば、{1,1,0,0,1,1,0,0,0,0}は互いに交換可能であり、conditionally independent and identically distributed (i.i.d)と言われ、同一の分布からのランダムサンプルと考えることができる。

個々のコイントスの結果をy_iで表すと、$y_1 = 1$, $y_2=1$, …,$y_{10}=0$となる。$z = \Sigma y_i = 4$として、回数N=10とすると、z/N=0.4が表の出た割合あるいは率となる。この場合、θの最尤推定値maximum likelihood estimateは

0.4である。すなわちθが0.4の時、尤度であるp(y|θ)が最大値となる。しかし、本当のθは0.4でない可能性もある。N=10ではなく、もっと多くして行けば、本当のθの値に漸近するわけであるが、コイントスの実行には限界があるし、ましてや臨床試験で有効率を調べる場合はさらに困難が伴う。

それでは、一回ごとの表の出る確率をθとして、データを得た際の事後分布を求めるにはどうしたらいいかを考えてみよう。

このようなベルヌーイ試行の場合の尤度関数は次のようになる：

$p(y|\theta) = p(\{y_1,\cdots,y_N\}|\theta) = \Pi p(y_i|\theta)$

$= \Pi \theta^{y_i}(1-\theta)^{(1-y_i)}$

Πは積productを求める記号であり、i=1からNまで掛け合わせるという意味である。この式では、y_iが1または0であるため、y_iが1であれば、$\theta^{y_i}(1-\theta)^{(1-y_i)}$は$\theta$となり0であれば、$1-\theta$となる。なお、0乗は1となる。したがって、N回の内、z回が表であった場合、これはN症例の内z例で有効であったというのと同じであるが、次の式で表すことができる：

$p(y|\theta) = \theta^z(1-\theta)^{(N-z)}$

すなわち、有効である確率がθであり、それがz回起きる確率はθ^zであり、さらに無効である確率は$1-\theta$であるからそれがN - z回起きる確率は$(1-\theta)^{(N-z)}$であるから、全体としてz回有効でN－z回無効という結果を得る確率は上記の式のとおりとなる。

あとは、事前分布を設定して、$p(\theta|y) = p(y|\theta)p(\theta)/p(y)$の式から事後分布を求めればよいのであるが、事後分布の決め方としては、1）数学的モデルによる方法、2）グリッドを用いた近似法approximation、3）MCMCによるシミュレーションsimulationまたは近似法approximationがある。

数学的モデルによる方法は、ベータ分布beta distributionを用いる方法である。ベータ分布はa,bの2つの係数によって決まる次の式で表される確率密度である：

$p(\theta|a, b) = beta(\theta|a, b) = \theta^{(a-1)}(1-\theta)^{(b-1)}/B(a, b)$

分母のB(a, b)は正規化定数normalizing constantとなり、θの値を0から1まで積分した分子の値を割り算すると1になるようにするための値である。すなわち、確率密度の曲線の形を決定するのは、分子の項だけである。この正規化定数を式で表すと次のようになる：

$B(a, b) = \int \theta^{(a-1)}(1-\theta)^{(b-1)}\, d\theta$

上記の例のベルヌーイ試行でzがaに相当し、N－zがbに相当するベータ分布がθの確率密度になることが証明されている。さらに、事前分布がbeta(a, b)で尤度がbeta(z, N－z)の場合、事後分布はbeta(z + a, N－z + b)となることが証明されている。したがって、N回のベルヌーイ試行でz回1が得られた（N－z回0が得られた）場合の事後分布は次の式で表される：

$p(\theta|z, N) = p(z, N|\theta)/p(z, N) = \theta^z(1-\theta)^{(N-z)}\theta^{(a-1)}(1-\theta)^{(b-1)} / [B(a,b)p(z, N)] = \theta^{(z+a-1)}(1-\theta)^{(N-z+b-1)} / B(z + a, N-z + b)$

この場合も分母は正規化定数であり、確率密度曲線の形を決定するのは、分子の項だけである。

以上より、ベルヌーイ試行に該当する確率事象については、事前分布がbeta(a, b)でデータがN回中z回成功の場合、事後分布はbeta(z + a, N－z + b)となる。

これは別の見方をすると、次の式で表されるように、サンプル数で重みづけされた成功の割合が事後分布の平均値となるような分布であることがわかる：

(z + a)/(N + a + b) = (z/N)[N/(N + a + b)] +
[a/(a + b)][(a + b)/(N + a + b)]

(z/N)がデータの成功の割合で[N/(N + a + b)] がその重み、 [a/(a + b)]が事前の成功の割合で[(a + b)/(N + a + b)]がその重みである。

以上より、ベータ分布を用いて、事後分布を数学的に算出することはそれほど困難ではないことがわかる。

さて、グリッドを用いた近似法とは、θの値は0から1までの連続した値であるが、これをたとえば、0.1ずつ区切ったり、あるいは0.01ずつ区切ったりして、あたかもθが一定の個数の値しかないかのようにして、事後分布を求める方法である。その場合、事前分布と事後分布の同じ区切りの縦軸の値を掛け算して、それらの合計を正規化定数としてそれによって割り算することによって、事後分布を得ることができる。

もう一つの方法がMCMCであり、ベイズ統計学を活用するためにはMCMCを理解することが重要である。以下に、数学的な証明ではなく、直感的な理解が得られるよう解説したい。

MCMCのアルゴリズム

よく用いられるMCMCのアルゴリズムとしては、表1のようなものが使われている。メトロポリス・アルゴリズムは1953年にMetropolisらによって報告されたもので、その後1970年Hastingsにより拡張されより一般化されたメトロポリス・ヘイスティングス・アルゴリズムへと発展した。メトロポリス・ヘイスティングス・アルゴリズムの中でもいくつかの方法がある[1]。

ギブス・サンプラーはメトロポリス・ヘイスティングス・アルゴリズムの中のComponentwise Metropolis-Hastingsアルゴリズムに類似した方法で、完全条件付き事後分布を用いることによって、候補値の採択率が100％となるため効率の良い方法として、WinBUGS、OpenBUGSといった専用のプログラム[2,3]がフリーで提供されている。BUGSは**B**ayesian inference **U**sing **G**ibbs **S**amplingのことで、多くの開発者がかかわったギブス・サンプラーを用いた事後分布をシミュレーションによって得るプログラムである。WinBUGSのソースコードが公開され、OpenBUGSに移行されている。ギブス・サンプラーは本連載第14回「Rによる Markov Chain Monte Carlo （MCMC）シミュレーション」でも取り上げた。

表1．Markov Chain Monte Carlo simulationでよく用いられるアルゴリズム

アルゴリズム	パラメータ採用の方法
・The Metropolis algorithm	・提案分布からパラメータの候補値をランダムに得てその事後確率と現在値の事後確率の比で移行確率を決める。提案分布は左右対称。
・The Metropolis-Hastings algorithm ・Radom-walk Metropolis ・The independence sampler ・Componentwise Metropolis-Hastings	・The Metropolis algorithm と同じであるが、提案分布の非対称性で補正する。 ・現在値と候補値の差を、正規分布などを提案分布として得る。 ・パラメータの現在値とは独立した提案分布を用いる。 ・複数のパラメータの現在値で条件づけられた各パラメータの事後分布から次のパラメータを得る。 Metropolis within Gibbs、Single-component Metropolis-Hastings algorithm と呼ばれるものも含まれる。
・The Gibbs sampler	・複数のパラメータの内1つ以外のパラメータで条件付けされた事後分布からその1つのパラメータ候補値をランダムに得る。順次、次のパラメータに移りながら一周して次のステップへ移動する。

これらのアルゴリズムの基本的な考え方について述べる。まず、母集団のパラメータであるθのランダムサンプルを提案分布proposal distribution であるqから1つ得てそれを新しいθの候補値θ'とする。提案分布はθのとりうる範囲をカバーし事後分布に近い形の分布が使われたり、正規分布が使われたり、さまざまであるが適切なものを選択する必要があるが事後分布そのものではない。次に、その候補値から事後確率を計算する。それと現在のθの値に基づく事後確率の値を比べて、候補値による事後確率の方が大きければ、候補値を次のθの値として採用し、すなわち移行確率transition probability=1として、保存する。

もし、候補値による事後確率の方が小さければ、その値を現在のθの値に基づく事後確率の値で割り算した値を移行確率として、候補値を採用するかどうかを決める。具体的には、0から1までの乱数を生成させ、候補値による事後確率の値を現在のθの値に基づく事後確率の値で割り算した値、すなわち移行確率の値よりも小さければ候補値を次のθの値として採用し、その候補値を保存する。そうでない場合には、現在のθの値を次のθの値として採用して、保存する。以上により、保存されるθの値の個数は事後確率の値に比例することになるため、これらのステップを多数回繰り返して保存されたθの値の分布は事後分布に近似することになる。

なお、現在のθの値は最初のステップにおいては、初期値として任意に指定する必要があるが、それ以後は現在のθの値は次々に変わっていくことになる。また、事後確率の比がわかれば移行確率を計算できるので、ベイズの定理の式の分母の項は計算する必要が無い。事前確率と尤度の積の比を計算することで済む。

θの候補値を提案分布からランダムサンプリングする際に提案分布が左右対称でない場合には、分布の左右で引き出される確率が変わってくるため、それを補正する項として、$q(\theta|\theta')/q(\theta'|\theta)$を加えたのが、メトロポリス・ヘイスティングス・アルゴリズムである（図2）。メトロポリス・アルゴリズムではこの比が1の場合に適用され、図2のこの項を除いたアルゴリズムがメトロポリス・アルゴリズムとなる。したがって、提案分布が正規分布などの左右対称の分布の場合には、この項は不要となる。

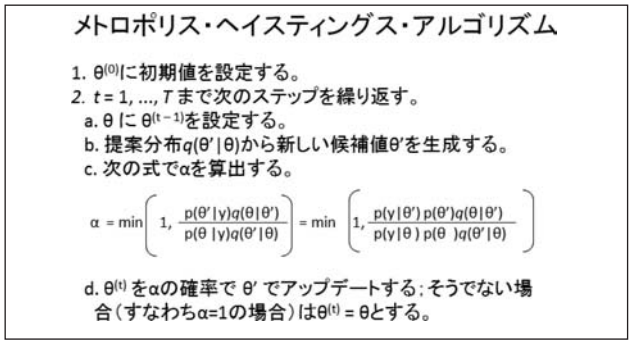


図2．The Metropolis-Hastings algorithm.

θは1つのパラメータの場合もあるし、複数のパラメータのベクターの場合もある。min( )は2つの項の内どちらか小さい方を採用するという意味である。αが移行確率transition probabilityとなる。提案分布qが左右対称の場合、$q(\theta|\theta') = q(\theta'|\theta)$となり、その比が1となるので、q( )の項目は不要となる。メトロポリス・アルゴリズムがそのような場合に相当する。

BUGSで使われているギブス・サンプラーは2つ以上のパラメータがある場合で、たとえば、平均値μと標準偏差σや多変量モデルの各説明変数に対する係数などに適用可能である。図3にそのアルゴリズムを示すが、ポイントはd個のパラメータの中の1つを取り上げ、残りのパラメータとデータで条件付けたそのパラメータの事後分布を求め、パラメータを1つずつ変えて1回転し、次のステップに進むということである。もう一つのポイントは各パラメータの候補値はそれ以外のパラメータとデータによって完全条件付けされた事後分布からランダムサンプリングされるため、その時点で候補値の保存個数が事後分布に比例することが保証され、なおかつすべての候補値が採用されるということである。

メトロポリス・アルゴリズムによるMCMCの単純な例

θが0か1かの2つの値のみで、すなわちθ ={0, 1}で、それぞれの値の確率p(θ)の標的分布がp(θ =0) = 0.2、p(θ =1) = 0.8とする。提案分布qは0か1かがそれぞれ0.5の確率のコイントスと同じ分布、すなわちq(θ'=0) = 0.5、q(θ'=1) = 0.5のフラットな分布を用いる。

ベイズ推定Bayesian inferenceの場合、標的分布がMCMCで明らかにしたい事後分布に相当する。すなわち、図2に示すp(θ'ly)=p(ylθ')p(θ')に相当するのが、ここで述べる例のp(θ')であり、p(θly)=p(ylθ)p(θ)に相当するのがp(θ)である。すなわち、ベイズ推定では事前分布と尤度関数の積に比例した事後分布を、一つの方法として、一定のアルゴリズムに従ったMCMCでシミュレーションによって明らかにすることが可能であることを示すための例である。

ここで述べる例では、移行確率は、ランダムに提案分布から生成されたθ'の値（θ'が0か1か）によって決まるp(θ')と現在の位置（$\theta^{(t)}$が0か1か）によって決まるp(θ)との比、すなわちp(θ')/ p(θ)の値と1とを比較して小さい方の値を移行確率として、次のθの値が決定される。また、p(θ')/ p(θ)≧1となる場合には、必ずθ'へ移行することになる。

初期値$\theta^{(0)}$=1、すなわち、図3のセルB4, C4に示す値とし、右上のグラフに示すようにθ =1の位置にあるとする。すなわち、p($\theta^{(0)}$=0)=0、p($\theta^{(0)}$=1)=1からスタートする。t=0から次のステップt=1に移動する場合、提案分布からランダムに0か1かの値を得て、次のθが0になるか、1になるかを決めることになる。

この際、0の値が得られる、すなわちθ'=0の確率は0.5であり、その場合、θがグラフで示す横軸の1の位置から0の位置へ移動する確率は、p(θ')/ p(θ)= p(0)/ p(1)=0.2/0.8なので、0.2/0.8 = 0.25となる。1にとどまる確率は1－p(θ')/ p(θ)となり、1－0.2/0.8 = 0.75となる。一方、提案分布から1の値が得られる確率、すなわちθ'=1の確率は0.5であり、その場合、p(θ')/ p(θ)= p(1)/ p(1)=0.8/0.8=1となるので、1の位置にとどまる確率は1であり、0に移動する確率は0となる。θ'が0あるいは1となる確率はもともと0.5なのでその値を上記の値に掛け算して、1回目のステップ（t=1）では、全体として、0に移動する確率、すなわち次の値$\theta^{(1)}$=0となる確率p($\theta^{(1)}$=0)は、0.5 ×1 ×0.2/0.8 + 0 = 0.125となり、1にとどまる確率、すなわち次の値$\theta^{(1)}$=1となる確率p($\theta^{(1)}$=1)は、は0.5 ×1 ×(1－0.2/0.8) + 0.5 × 1 = 0.875となる。したがって、ステップt=1では、図3の右上の中央のグラフで示す分布が得られる可能性が最も高くなる。

なお、実際には、0に移動する確率と1にとどまる確率の合計は1となるので、0に移動する確率だけを計算すれば1にとどまる確率は1からその値を引き算した値として算出できる。

	A	B	C	D	E	F	G
1	θ	0	1				
2	p(θ)	0.2	0.8				
3	提案分布	0.5	0.5				
4		p($\theta^{(t)}$=0)	p($\theta^{(t)}$=1)				
5	初期値t=0	0	1		1	0	
6	t=1	0.125	0.875		0.5	0.5	
7	t=2	0.171875	0.828125		0.3125	0.6875	
8	t=3	0.189453	0.810547		0.242188	0.757813	
9	t=4	0.196045	0.803955		0.21582	0.78418	
10	t=5	0.198517	0.801483		0.205933	0.794067	
11	t=6	0.199444	0.800556		0.202225	0.797775	
12	t=7	0.199791	0.800209		0.200834	0.799166	
13	t=8	0.199922	0.800078		0.200313	0.799687	
14	t=9	0.199971	0.800029		0.200117	0.799883	
15	t=10	0.199989	0.800011		0.200044	0.799956	
16	t=11	0.199996	0.800004		0.200016	0.799984	
17	t=12	0.199998	0.800002		0.200006	0.799994	
18	t=13	0.199999	0.800001		0.200002	0.799998	
19	t=14	0.2	0.8		0.200001	0.799999	
20	t=15	0.2	0.8		0.2	0.8	

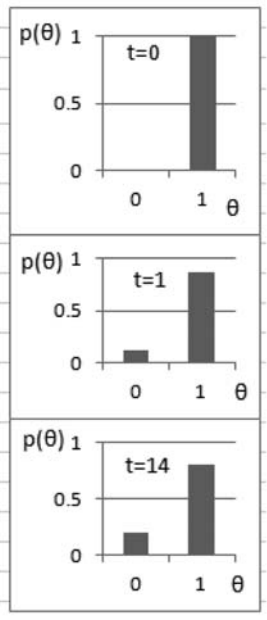


図3．メトロポリス・アルゴリズムによるMCMCの例。

Microsoft Excelで作成。ステップを繰り返すと、初期値によらず、いずれ標的分布に収束していくことがわかる。カラムB,Cの場合、θの初期値が1の場合に相当する。カラムE,Fの場合は、θの初期値が0の場合に相当する。また、提案分布を標的分布に近い値にすると、収束がより早期に発生する。たとえば、セルB3を0.4、セルC3を0.8とすると、t=10で収束する。なお、セルB6には=B5*$B$3+$C$3*C5*$B$2/$C$2の式を、セルC6には=1-B6の式を書き込んであり、これらをコピーして以下のセルに貼り付けてある。セルE5は=E5*$B$3+$C$3*F5*$B$2/$C$2、セルF5は=1-E5で、同じくこれらをコピーして以下のセルに貼り付けてある。

次のステップ（t=2）では、t=1の状態から次に移行するわけであるが、提案分布から0の値が得られる、すなわちθ'=0の確率は0.5であり、その場合θの1から0へ移動する確率は、p(θ')/ p(θ)= p(0)/ p(1)=0.2/0.8なので0.2/0.8=0.25で、1にとどまる確率は1－p(θ')/ p(θ)となり、1－0.2/0.8 = 0.75となる。また、θの0から1へ移動する確率は、p(θ')/ p(θ)= p(0)/ p(0)=0.2/0.2=1なので、かならず次のθはθ'、すなわち 0になるため、0から1へ移動する確率は0となる。一方、提案分布から1の値が得られる確率、すなわちθ'=1の確率は0.5であり、その場合、p(θ')/ p(θ)= p(1)/ p(1)=1なので、1の位置にとどまる確率は1であり、0に移動する確率は0となる。また、0から1へ移動する確率は、p(θ')/ p(θ)= p(1)/ p(0)=0.8/0.2=4≧1なので、1となり、必ず移動することになる。これらを総合すると、p($\theta^{(1)}$=0)=0.125、p($\theta^{(1)}$=1)=0.875だったので、p($\theta^{(2)}$=0)=0.5 × 0.875 × 0.2/0.8 + 0.5 × 0.125 = 0.171875となり、p($\theta^{(2)}$=1)=0.5 × 0.875 × (1－0.2/0.8) + 0.5 ×0.875 + 0.5 ×0.125 = 0.828125となる。

t=3以下も同様に計算する。このように、メトロポリス・アルゴリズムにしたがって、ランダムウォークを繰り返していくと、図3に示すように、結果として、p($\theta^{(t)}$=0)=0.2とp($\theta^{(t)}$=1)=0.8に収束していくのがわかる。また、初期値を$\theta^{(0)}$=0、すなわち、p($\theta^{(0)}$=0)=1、p($\theta^{(0)}$=1)=0としても、カラムE、Fに示すように、同じ値に収束するのがわかる。

マルコフ連鎖Markov chainでは1つ前の状態によって次の状態が決定され、それまでのプロセスは影響しないのが特徴である。ランダムウォーク、この単純化した例では、0か1かを行ったり来たりするだけであるが、を続けていく間に、保存されたθが標的分布に従う値の集団になる。

また、提案分布の範囲や形により、標的分布のはずれの方の値が生成されると標的分布になかなか収束しないこともありうる。したがって、最初のburn-inの部分を削除することが行われることが多い。メトロポリス・アルゴリズムあるいはメトロポリス・ヘイスティングス・アルゴリズムの場合には、提案分布のチューニングが重要となる。

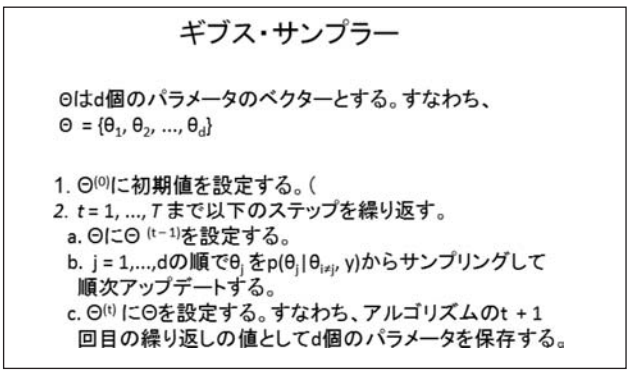


図4．The Gibbs sampler.

ギブス・サンプラーではθ_jの候補値をランダムサンプリングする際に、そのパラメータ以外のパラメータ、すなわち$\theta_{[i\neq j]}$とデータyにより条件付けされた事後分布からランダムサンプリングする。そのため採択率が100％となる。保存されたθが事後分布に比例することは、このランダムサンプリングが完全条件付け事後分布から行われることによって確保される。

さて、MCMCが普及したのには、PCの進歩とプログラミングの進歩によって次のようなことが容易にできるようになったこともある。Microsoft Excelなどでもこれらの関数が備わっているし、フリーの統計用ソフトRでもさまざまな関数が備わっている[4]。ここでいう関数とは、引数argumentと呼ばれる代入する値を与えると、計算を実行して結果を返してくれるプログラムである。たとえば、res=関数名（引数1、引数2、…）と記述することによって、resという変数に結果が格納される。

たとえばRの関数の一部を紹介すると：

rnorm（サンプル数、平均値、標準偏差）
平均値と標準偏差を指定し、その正規分布からサンプル数だけランダムサンプリングする。

rbeta（サンプル数,a, b）
a,bを指定して、そのベータ分布からサンプル数だけランダムサンプリングする。

rt（サンプル数、df=自由度）
自由度を指定して、そのt分布からサンプル数だけランダムサンプリングする。

rbinom（サンプル数, 試行回数, 率）
試行回数と率を指定して、その二項分布からサンプル数だけランダムサンプリングする。

runif（サンプル数、最小値、最大値）
最小値から最大値までのフラットな分布（一様分布）からランダムな数値を生成する。

RによるMCMCの例

それでは、ベルヌーイ試行すなわち割合の値θについて、ベータ分布を用いた数学的モデルによって事後分布を求めた場合と、メトロポリス・アルゴリズムによって求めた場合をRで比較してみよう。提案分布には事後分布の形とは異なる、固定したフラットな分布を用いた。

θの事前分布はbeta(1,1)、すなわちフラットな分布とし、データはN=10、z=4、すなわち10症例中4例で有効だったとする。また、提案分布はやはりbeta(1, 1)を利用し、0から1の間の値をランダムサンプリングする。Rの関数であるrbeta(1, 1, 1)でそれを実行した。

以下のスクリプトをテキストエディター(Wordでも可)で書いて、Rのコンソールに貼り付ける。このスクリプトでは、そこに引数としてz, N,事前ベータ分布の

a, b, θの初期値、繰り返しの回数を渡すと結果を返すbermetro()という関数を作成した。

```
bernmetro=function(z, N, pre.a, pre.b, theta.0, cycl)
                              #関数名と引数の宣言
{
theta.cur = theta.0           #現在のθに初期値を設定
for (i in 1: cycl){           # iを1から1ずつ増やしながら以下をcycl回繰り返し実行する
res[i,] = theta.cur           #resマトリックスのi行目に結果を格納する
a = theta.cur^z*(1-theta.cur)^(N-z)
                              #現在のθで尤度p(z, N | θ)を計算
theta.new = rbeta(1,1,1) #候補分布からθの候補値をランダムサンプリング
b = theta.new^z*(1-theta.new)^(N-z)
                              #候補値のθで尤度を計算
pri.cur = dbeta(theta.cur, pre.a, pre.b)
                              #θに対応する確率として
pri.new = dbeta(theta.new, pre.a, pre.b)
                              #事前確率の設定
tr.p = b*pri.new/a*pri.cur
                              #移行確率の計算
if (tr.p >= 1){               #移行確率が1以上であれば、候補値を現在のθとする
theta.cur = theta.new
} else {

if (tr.p >= runif(1,0,1)){    #そうでなければ、0~1のフラット分布からランダム値と比べ、
theta.cur = theta.new         #その値が移行確率の値より小さければ候補値を現在のθとする
}                             #そうでなければ、現在のθ値がそのまま保持される。
}
}
return(res)                   #繰り返しを終了し、cycl個のθの値が1カラムに格納されて
}                             # 返される。
```

この関数の後に、次の様に順次書き込む。これもテキストエディターであらかじめ書いてからコピーして貼り付けてもよい。事前分布はbeta(1, 1)とし、θの初期値は0.4とした。

```
pre.a = 1; pre.b = 1          #事前ベータ分布のa,bを設定。
z = 4; N = 10                 #データの有効症例数と総症例数を設定。
theta.0 = 0.4                 #θの初期値を設定。
cycl = 100000                 #繰り返し回数の設定。
res = matrix(nrow=cycl, ncol=1)
                              #θの値を格納するマトリックス（cycl行×1列）の設定。
set.seed(1)                   #乱数生成用のシードを設定。
post.dist = bernmetro(z, N, pre.a, pre.b, theta.0, cycl)
```

これで100000個のθのシミュレートされた値がpost.distに格納される。

さて、数学的モデルでは事後分布はbeta(4 + 1, (10 − 4) + 1) = beta(5, 7)となるので、このベータ分布から直接ランダムサンプリングして100000個の値を得ることにする。

```
set.seed(1)
post.dist.math = rbeta(cycl, 5, 7)
```

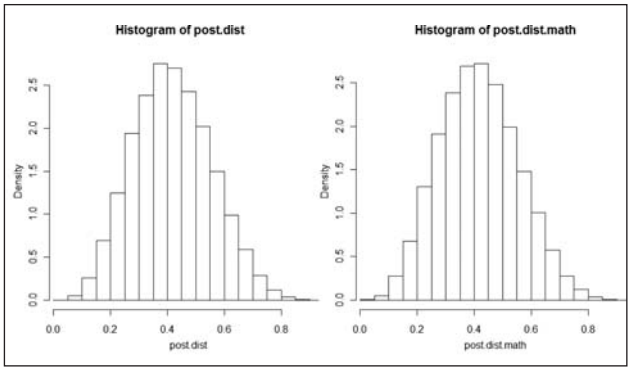


図5. メトロポリス・アルゴリズムを用いたMCMCによる事後分布（左）と数学的モデルによる事後分布からランダムサンプリングした事後分布（右）両者はほとんど同一である。

それでは、ヒストグラムで結果を比較してみよう（図5）。

```
hist(post.dist[,1], prob=T)
hist(post.dist.math, prob=T)
```

分布もほぼ同じで、95％確信区間もほぼ一致していた。MCMCではランダムウォークの最初のburn-inの部分の削除が必要な場合があるが、今回は単純な1パラメータの例なので、最初の部分を削除してもしなくても結果はほぼ同じになったので、すべての保存値を用いた。

```
> summary(post.dist[,1])
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
0.03861 0.31760 0.41260 0.41750 0.51170 0.90450
> summary(post.dist.math)
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
0.02727 0.31730 0.41250 0.41710 0.51110 0.92340
> quantile(post.dist[,1],c(0.025,0.975))
   2.5%    97.5%
```

```
0.1685814 0.6936934
> quantile(post.dist.math,c(0.025,0.975))
   2.5%    97.5%
0.1671342 0.6933479
```

なお、#θに対応する確率として#事前確率を設定の部分の2行を、次のスクリプトにしても同じ結果が得られる。

```
pri.cur=theta.cur^(pre.a-1)*(1-theta.cur)^(pre.b-1)
pri.new=theta.new^(pre.a-1)*(1-theta.new)^(pre.b-1)
```

文献

1) Ntzoufras I: Bayesian modeling using WinBUGS. 2008, A John Wiley & Sons, Inc. Publication, Hoboken, NJ, USA.
2) The BUGS Project: http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/welcome.shtml
3) OpenBUGS:http://www.openbugs.info/w/FrontPage
4) R project: http://www.r-project.org/

医学領域における日本からの英文論文発表の全体像

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理⑮

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

1．日本からの発信

医学・生命科学領域における、日本からの英文論文発表の全体像を、定量的に明らかにすることは、英文雑誌編集者だけでなく、国内の研究者にとり興味深い事柄であろう。医学データベースを利用し、解き明かしてみたいと考え、分析結果を中心にして2003年に『論文投稿のインフォマティクス』（中外医学社）を刊行した。生化学･分子生物学に代表されるように、基礎医学領域における活発な英文論文発表活動が明らかになり、その一方で、臨床系の一流総合医学誌への発表数の低調さが示された。海外の代表的な総合医学誌が日本に求めている投稿は、基礎医学的な知見にもとづいた実験的な研究ではなく、最も掲載したいと考えているものは、大規模臨床試験の成果であろう。投稿する側と、総合医学誌側とに、大きなずれが存在しているのではないだろうか。この日本の医学研究活動の特徴を、日経メディカル誌は「New Engl J Med誌やJAMA誌などの、世界的に著名な臨床医学雑誌への日本からの発表は、きわめて少ないことが明らかになった」と述べ紹介していた。また、2003年のJAMA日本語版の編集後記で、当時の石井委員長は「JAMA論文の質と国際性」というテーマに関連させ、JAMAの卓越さに言及しながら、日本からの発表論文数の低さに注意を喚起していた。

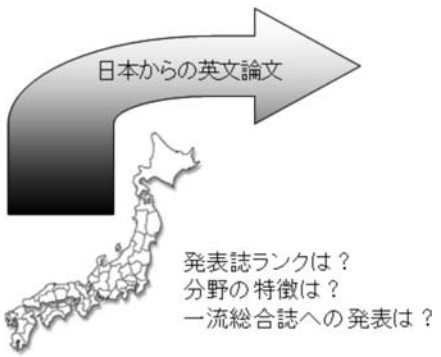


図1．医学領域における日本からの英文論文発表の全体像

今回行ったPubMed/Medlineからダウンロードした日本の英文論文データは、全体として日本の医学研究活動を映す鏡とみなすことができるだけに（図1）、調査データの持つ意味を考えてみたい。1990年から2010年までの5年ごとの発表誌ランク上位20誌の変化、主要総合医学誌への発表数変化、総合科学誌への発表数変化、生化学主要誌への日本からの発表数変化、そして国内癌英文誌と米国癌学会誌への日本からの発表数変化を示し、わが国の英文論文発表の全体像を検証してみよう。発表倫理をさらに検討するために、研究活動をめぐる情報環境の解明が求められるであろう。

2．1990年から2010年の発表誌ランク

この20年間の発表誌ランク上位20誌の変化を、5年ごとのリストとしてまとめた（表1）。発表論文データは、個人文献管理ソフトProCiteを用いて、医学データベースであるPubMed/Medlineを検索し収集した。日本から発表された英文論文を得るためには、著者の所属フィールドに「Japan」とあり、言語フィールドに「English」とあるものを識別し、さらに出版年で限定した。近年、電子版での公開年と印刷版の発表年の二つが、異なる「date of publication（出版年）」として検索されているが、本調査において出版年は印刷版の発表年で統一した。なお、分析に利用したデータセットは、2006年4月に2005年以前を対象に収集したものに、2010出版年データを2011年10月に追調査したものである。

5年ごとのランクリストを見ると、生化学の速報誌Biochem Biophys Res Commun(BBRC)が、対象年のすべてで第1位を占めていた。2位を見ると、同じく生化学領域の代表誌であるJ Biol Chem(JBC)誌が、2005年、2000年で2位となり、2010年で3位、1995年で4位、1990年で3位と高い位置にあった。2010年に2位を占めていたBiosci Biotechnol Biochem誌（日本農芸化学会）は、1992年にAgricultural and Biological Chemistryから誌名変更し、国内英文誌として論文生産を支えている。ランクリスト上位には、生化学領域の雑誌が多く見られ、活発な論文生産が示されていた。

さらに分野から見ていくと、薬学領域で、Chem Pharm Bull誌とBiol Pharm Bull誌（1993年創刊）の二つの国内英文誌が高い位置を占めていた。なお、この姉妹誌（日本薬学会）のランクは、近年になりBiol Pharm Bull誌が、より上位になっている。神経学は、1990年から2000年のランクリストで2誌が入っていたが、2005年でBrain Res誌が上位20位リストから外れ、2010年にはNeurosci Lett誌もランク外へ下がった。神経学領域は、近年その生産性を減らしている。臨床医学系では、2002年にJpn Circ J誌から誌名変更した日本循環器学会のCirculation Journal誌が、2005年に8位、2010年には6位とランクを上げていた。

2010年のランクリストを見ると、2006年に創刊されたオープン・アクセス誌であるPLoS Oneが7位に入っており、新しい傾向を示している。また、20位にProc Natl Acad Sci USA(PNAS)が入り、日本の質の高い研究活動を反映したものといえる。なお、2005年、2010年と、化学領域の雑誌が見られるが、これは2000年代にPubMed/Medlineの収載方針に変化があり、化学誌の収録が強化された結果であろう。

3．総合医学誌と総合科学誌

日本の医学･生命科学領域での、論文生産から見た最大の課題は、世界の一流総合医学誌を舞台にした発表数の低調さである。Ann Intern Med、BMJ、JAMA、

表1．日本から発表されている英文誌ランク：5年ごと1990-2010　（Source：PubMed）

2010年の発表誌ランク			2005年の発表誌ランク			2000年の発表誌ランク		
順位	雑誌名	論文数	順位	雑誌名	論文数	順位	雑誌名	論文数
1	Biochem Biophys Res Commun	470	1	Biochem Biophys Res Commun	582	1	Biochem Biophys Res Commun	626
2	Biosci Biotechnol Biochem	372	2	J Biol Chem	411	2	J Biol Chem	498
3	J Biol Chem	349	3	J Am Chem Soc	391	3	Biosci Biotechnol Biochem	432
4	J Am Chem Soc	334	4	Biosci Biotechnol Biochem	332	4	Transplant Proc	335
5	Chem Commun (Camb)	291	5	Biol Pharm Bull	310	5	Chem Pharm Bull (Tokyo)	315
6	Circ J	241	6	Phys Rev Lett	269	6	Biol Pharm Bull	268
7	PloS One	229	7	Chem Commun (Camb)	236	7	J Biochem (Tokyo)	255
8	Cancer Sci	224	8	Circ J	231	8	J Vet Med Sci	225
9	Biol Pharm Bull	211	9	Hepatogastroenterology	229	9	Eur J Pharmacol	224
10	Phys Rev Lett	209	10	Oncol Rep	217	〃	FEBS Lett	224
11	Angew Chem Int Ed Engl	203	11	J Chem Phys	197	11	Brain Res	220
12	J Vet Med Sci	197	12	Angew Chem Int Ed Engl	196	12	Neurosci Lett	218
13	Neurol Med Chir[Tokyo]	188	〃	J Vet Med Sci	196	13	J Biosci Bioeng	208
〃	Org Lett	188	14	Chem Pharm Bull (Tokyo)	188	14	Biochim Biophys Acta	206
15	Opt Express	182	〃	Org Lett	188	15	Surg Today	204
16	Anticancer Res	169	16	FEBS Lett	176	16	J Org Chem	199
〃	Langmuir	169	〃	J Org Chem	176	17	Phys Rev Lett	197
18	Surg Today	161	18	J Biosci Bioeng	174	18	Jpn Circ J	189
19	J Biosci Bioeng	160	19	Langmuir	172	19	Anticancer Res	187
〃	Proc Natl Acad Sci USA	160	20	Biochim Biophys Acta	167	20	Hepatogastroenterology	181

1995年の発表誌ランク			1990年の発表誌ランク		
順位	雑誌名	論文数	順位	雑誌名	論文数
1	Biochem Biophys Res Commun	488	1	Biochem Biophys Res Commun	437
2	Biol Pharm Bull	370	2	Chem Pharm Bull (Tokyo)	402
3	Biosci Biotechnol Biochem	327	3	J Biol Chem	291
4	J Biol Chem	322	4	Nippon Juigaku Zasshi	214
5	Biochim Biophys Acta	251	5	Jpn J Pharmacol	211
6	FEBS Lett	239	6	Biochim Biophys Acta	196
7	J Vet Med Sci	225	7	Brain Res	189
8	Neurosci Lett	222	8	FEBS Lett	167
9	Surg Today	194	9	Agric Biol Chem	151
10	Brain Res	190	10	Neurosci Lett	145
11	Chem Pharm Bull (Tokyo)	182	11	J Chromatogr	138
12	Eur J Pharmacol	181	〃	J Antibiot (Tokyo)	138
13	Jpn J Pharmacol	170	13	Nucleic Acids Res	132
14	Transplant Proc	162	14	Jpn Circ J	131
15	J Gastroenterol	156	15	Gastroenterol Jpn	129
16	J Antibiot (Tokyo)	137	〃	Cancer Res	129
17	Acta Paediatr Jpn	128	17	Acta Pathol Jpn	126
18	Microbiol Immunol	125	18	Prog Clin Biol Res	115
19	Am J Physiol	123	19	Jpn J Med	110
〃	J Dermatol	123	20	Cancer	109

Lancet、N Engl J Medの5大総合医学誌への日本からの発表数変化は、図2で示した。1990年から2000年まで、絶対数が少ないながら上昇していたが、2005年、2010年と伸びが止まった。日本における臨床研究の成果は、5大総合医学雑誌に掲載されずにいる。基礎医学領域で示された英文論文発表の活発さは見られない。著名な総合医学誌への発表の少なさは、投稿する日本の臨床研究者と雑誌編集側の間に、ミスマッチが存在し、依然として解消されていないことを示唆している。図2には、日本からの英文論文発表数の変化も示した。1990年に17,405件であった論文数が、2005年には35,357件と、15年で倍増していた。ただし、2000年代には、論文数の成長は鈍化していた。

世界の一流科学誌でありハイインパクト·ファクター誌でもあるNature、Nature姉妹誌（Nature Medicine誌をはじめ、Natureの名を冠した研究誌やレビュー誌を指す）、Science、PNASなどへの発表数変化を図3に示した。NatureとScience誌への発表は、2000年以降は伸びが止まり横ばいであるが、Nature姉妹誌で急激な上昇が見られ、2010年ではNatureとその姉妹誌への発表数は207件に上っていた。また、PNASへの発表数は、1990年の77件から2010年には160件と、基礎科学の代表誌で顕著な上昇を示していた。

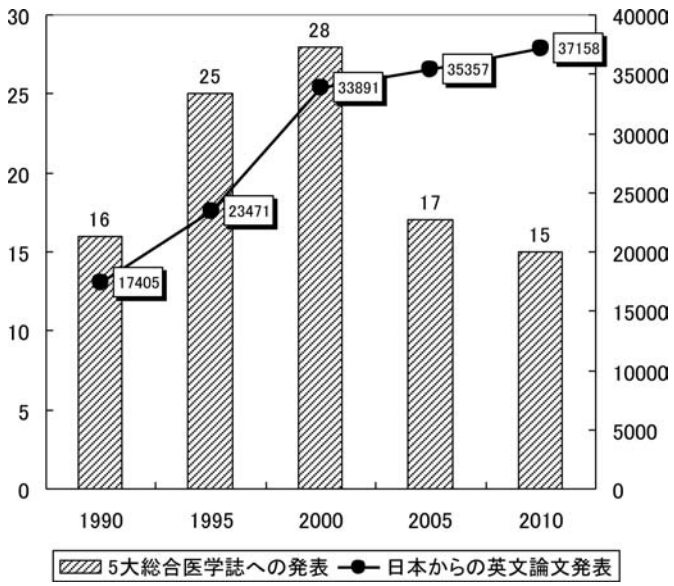


図2．日本からの5大総合医学誌への発表数と英文論文数の変化
（Source：PubMed）

4．上位を占める生化学雑誌

生化学の主要誌として、BBRC、JBC、BBA(Biochim Biophys Acta)の3誌を取りあげ、英文論文発表数の変化を図示した（図4）。日本の基礎医学を支えてきた生化学領域であるが、課題も見えている。3誌の発表数合計は、1990年で924件、1995年で1061件、2000年1330件となり、2000年をピークにして2005年に1160件、そして2010年には911件と大きく減少していた。個別に見ていくと、BBAは1995年をピークに発表数を減らしており、同様にJBCとBBRCは2000年をピークとして下降へ転じた。生化学は、より応用的な領域へ展開しているのだろうか。BBAは、JBCと並び称された時代もあったが、インパクト・ファクターの高いJBCが速報誌のBBRCとともに、日本からの中心的な発表誌になっている。評価の高いジャーナルへの掲載が持続されているが、全体としては発表数の減少があり研究活動にかげりも見られる。

5．癌領域における発表誌の変化

癌領域において発表誌の大きな変化が、2000年代の後半に起きていた。米国癌学会のCancer誌とCancer Research誌は、癌領域の中心的な発表誌である。Cancer誌は臨床応用を指向し、Cancer Res誌は基礎研究に重点を置いている。日本からこの2誌への発表数は、1990年で238件、1995年で218件、2000年で

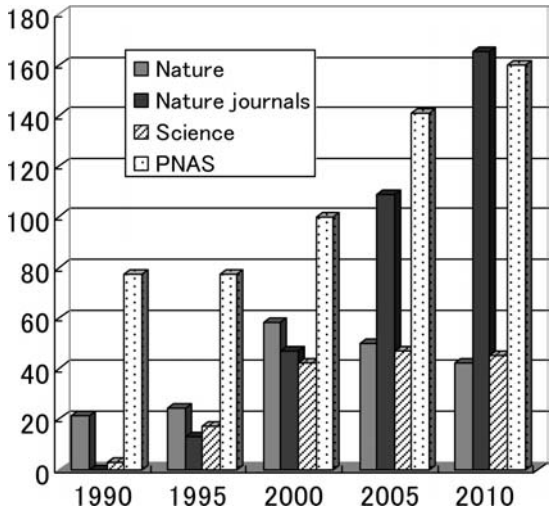


図3．日本からの主要総合科学誌への発表数変化
（Source：PubMed）

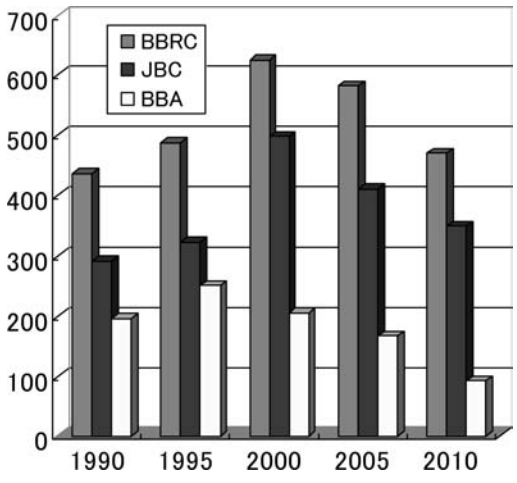


図4．生化学主要誌への日本からの発表数変化
（Source：PubMed）

225件を示しており、活発な発表対象誌となっていた。ところが、2005年に147件へ減少し、2010年には2誌の合計で82件にまで落ち込んでいた。この一方で、日本癌学会のCancer Science誌とがん研究振興財団のJapanese Journal of Clinical Oncology誌への発表数が増加していた（図5）。あたかも、米国癌学会への依存から脱却し、国内英文誌を重視した発表へと変化していったかのようである。

仄聞するところによると、数十年前に、米国癌学会の編集者から、日本からの投稿が急増したことへの苦言として、国内英文誌による自前の出版システムの整備が求められたという。その後、四半世紀をへて、国内英文誌が日本からの発表の主要なメディアになるという大きな変化が癌領域で起きたことになる。

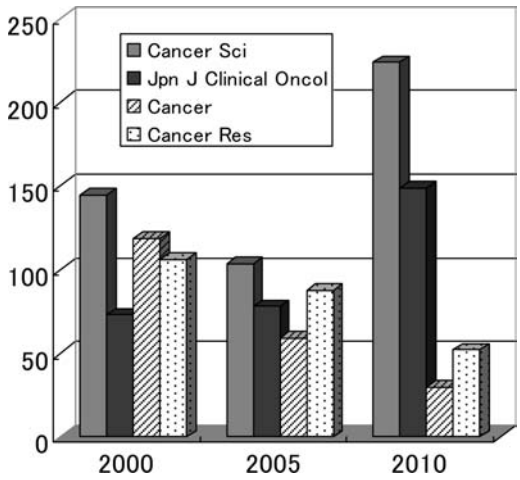


図5．国内癌英文誌と米国癌学会誌への日本からの発表数変化
（Source：PubMed）

6．考えるべき課題は何か

日本の医学領域における英文論文生産数は、戦後から半世紀にわたり持続的な増大傾向にあり、最近20年間は米国につぎ世界で2位の論文生産大国であった。しかし、2000年代になり成長が鈍化し、その1年ごとの変化を調べると、2009年をピークに減少に転じようとしていた。論文生産数から見て転換点であると同時に、国内英文誌の役割の変化、生化学に示された基礎医学研究の落ち込み、5大総合医学誌への低調な発表など、日本の医学・生命科学研究の直面する課題も見えてきた。

文献・資料

1) 山崎茂明．論文投稿のインフォマティクス．東京:中外医学社; 2003.
2) 海外一流雑誌への日本からの投稿比率．日経メディカル．2003; 7号:7.
3) 石井裕正．JAMA論文の質と国際性．JAMA日本語版．2003;10月号:137.

特別寄稿

たかがワイン、されどワイン

愛知県がんセンター研究所　田島和雄

日本酒の出来映えは仕込み水の質、醸造米の実り具合、杜氏の醸造技術で決まるが、ワインの場合は葡萄の質と貯蔵技術で決まる。1996年にG7の会議場にもなったリヨン市にある国際がん研究機関から招かれ、「ヒトT細胞白血病ウイルスとエイズウイルスの発がん性」に関するモノグラフ編集作業に参加した。6月11日から8日間、世界から30名余りの関連研究者が一堂に集まり朝から晩まで缶詰になって議論し、一冊のモノグラフの原稿を作成したのである。もう二度と参加したくない、と思うほど日本人にとってはハードな会議だったが、その間に一息つける素晴らしい経験をした。会議初日の夕方と6日目の日曜日（会議中断）の午後、同機関で16年間も研究を続けて来られた某先生（研究部門長）は私の過重作業に同情して下さり、ボジョレのワイン工場とブルゴーニュのワインセラーに案内して下さった。日本酒が世界で最も優れた酒と認識している私にとっては宿敵「ワイン」のことを知る絶好の機会であった。

歴史的にブルゴーニュ地方は南からボジョレ、マコネ、シャロネ、コート・ドール、最北端のシャブリまで広く包括していたが、最近ではボジョレとシャブリを分けて言うらしい。ボジョレはリヨン市から北へ十数マイル走ったところにあり、最近では日本人が晩秋に輸入されるヌボーを競って買うことでも有名である。新緑が眩しいランドスケープはほとんど葡萄園で占められている。ホメオスタシスの概念の基礎となる「内部環境の固定性」の考え方を提唱してきた学者、クロード・ベルナールの実家（写真1参照）を訪れ、その隣にある小さなワイン工場に立ち寄った。酒焼けして鼻の赤い人の良さそうな工場主が発酵、圧搾、貯蔵などワインの製造過程を親切に説明してくれた。今年も9月頃にはヌボーを仕込むそうであるが、昨年産のワインを試飲させてくれたので、工場主と記念写真を撮って別れた（写真2参照）。日本酒と同様に新酒としてのワインを楽しむので、貯蔵して熟成したものを良しとして楽しむワインの中にあっては異例である。もちろん芳醇な日本酒と比較しながら味について語るにはとても及ばない代物であるが、最近では貯蔵酒としてのワインも出回りつつあることは楽しみでもある。

写真1　クロード・ベルナールの実家前にて

次に訪れたコート・ドールはリヨン市から約90マイル北部にあり、フランスでもボルドーと並んで高質ワインの生産地である。私たちが訪れたのはボーヌ町の中央にあるワインの貯蔵場「パトリアシェ」で、病院の起源とも言えるホスピス博物館が併設されている。そこの地下（仏独戦争中には防空壕）では約１千万本のボトルが眠っていると言っていた。そこでは各自20フラン（約400円）の新しい金属製の利き酒容器を購入し、種々のワインを試飲しながら楽しく見学していく。とにもかくにも１千万本と言えば、私のような飲兵衛が毎食１本ずつ飲んだとしても、飲み干すのに一万年かかる量である。煉瓦づくりの果てしなく続く暗い地下室で眠り続けているボトルの数には圧倒された（写真3参照）。中には、鍵のかかっている場所で数十年以上も眠り続けている古いワインがある。私の生年に

仕込まれたボトル（1947年産）も見つけた。また、将来の記念祭（西暦2000年とか2020年など）で競売に使われるワインも封じられていた。地下道の特設試飲場で、2年、5年、10年、15年、20年ものなどワインの味を経時間的に楽しめる。薄暗い地下の蝋燭の光に浮かぶ赤ワインの血色がかくも美しく輝くとは思っていなかった。味は古くなるほど刺々しい渋みがとれてまろやかになることを実感した。一度に十数種類のワインを並べて飲むと、それらの味の違いがよく認識できる。恐らく、店主が誇る代表作品を並べているらしく、ここで試飲した赤・白ワインのすべてが美味しかった。

最後に某先生の顔なじみでソムリエのような店の責任者が私たちを別室に連れていって、一般客には試飲させてない1985年（1961年に続いて最近では最も高質な葡萄の生産年との触れ込み）の特別ワインを飲ませてくれた。次に、一年旧くなる1984年産と比べさせてもらったが確かに素人でもわかるほど85年産には特別な香と酷があった。その後、しばらくの間は地下の一室で利き酒用の器を傾けながら貯蔵芸術「ワイン」の話に花が咲いた。ワインの貯蔵条件は安定した温度と湿度が最も重要で日内変動の少ない適温（9～12度）で静かに貯蔵する。当然のことながら暗い地下室は最適である。赤ワインは5年位眠らせてから飲めるようになるというから相当の資本投入が必要で、スコットランドやアイルランドのウイスキーによく似た話である。また、10年過ぎると一人前のワインと言えるらしいから、一流のフランス料理屋で飲む赤ワインが高価なはずである。部屋の最も高い棚に「ロマネコンチ」が保存してあったが、価額も特別（現在は50～100万円以上）で私たち貧乏学者には手が届かない。南北に広がるコート・ドール地方の中央部で限定生産している「幻のワイン」は今やあまりにも有名となった。ボトルは特別な木箱に入れて貯蔵されており、一般には試飲をさせてもらえないが手に取ることはできた。そこで某先生といっしょに記念写真だけ撮らせてもらった。

日本酒にはイカの塩辛が合うが、赤ワインにはブルーチーズがいい。今回の一週間余りのリヨンでの経験であったが、赤ワインに焼きたてのフランスパンとよく発酵したブルーチーズがあればあとは何も要らない、と思った。その心境をフランス人に話したら、フランスのワイン通の境地である、とも言っていた。飲兵衛の感覚は洋の東西を問わず共通しており、リヨン市では私もしばらく日本酒なしで、安価な赤ワインを楽しみながら生活できた。フランス料理にマッチした白ワインと赤ワインは日本酒にも勝るとも劣らない、という私としては新しい印象を持ちながら、地下で静かに眠り続けるブルゴーニュのワインを祝福しながら帰途についた。

1996年6月19日、帰国中の機内での記録

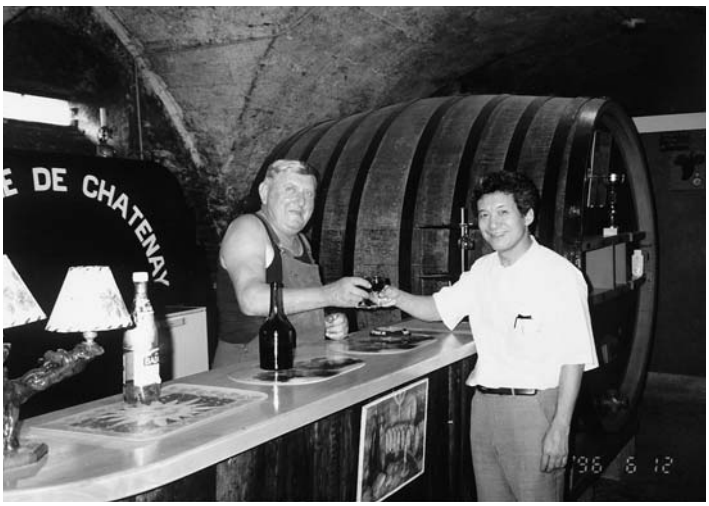


写真2　ボジョレのワイン工場主と乾杯

写真3　地下室で保存中のブルゴーニュワイン

あいみっくだより

学術事業課紹介

（財）国際医学情報センター　学術事業課　**林　拓也**

「学術事業課」は2011年10月の組織変更で「営業課」「情報サービス課」「資料サービス課」「大阪分室」とともに「営業推進部」を構成する1課となりました。「学術事業課」は以前、「連携事業室」と呼ばれておりましたが、2010年4月に「翻訳課」「学会事務室」とともに新しく「学術事業部」を構成することになった際に「学術事業課」に名称を変えました。当課は現在、総勢17名のスタッフが、信濃町煉瓦館の2階と5階、沖縄の金武町総合保健福祉センターにて就業しております。煉瓦館2階では主にEBMガイドライン作成支援業務、学会誌編集業務、5階では臨床研究の事務局業務を手がけ、沖縄では常駐スタッフ2名が「すこやかライフサポートサービス（SLS）プロジェクト」を支援しております。IMICの基幹事業に比べて比較的歴史の浅い業務が多いのですが、足りない経験はお互いに補い合い、試行錯誤を重ねながら、事業拡大を目標に日々精進しております。学術事業課の業務は多岐に渡っておりますが、以下に主業務をご紹介させていただきます。

1．学術事業課：EBMガイドライン作成支援業務

現在4名のスタッフが診療ガイドライン作成における「文献検索・収集」から「冊子の発刊」に至るまでを総合的にサポートしています。

これまで日本整形外科学会を中心に約30以上の診療ガイドラインの作成、改訂を支援してきましたが、これまで携わったガイドラインの改訂版はもとより、新たに日本消化器病学会という大きな学会のガイドライン、また筋ジストロフィーという稀少疾患のガイドラインの作成支援を始めるなど支援する学術領域の対象を広げております。

経験のない疾患のガイドライン作成をサポートしていくことで、対応するスタッフもそれぞれ学ぶことが多くなりましたが、お客様のご要望に応じて業務を進めることを意識しながら、各自の強みを生かした業務分担を行い、「EBMのプロフェッショナルチーム」を目指しております。

また、診療ガイドライン作成支援においては、他の部署との連携も欠かせません。文献検索の際には検索の専門部署である医薬情報第二課と、検索した文献を複写手配する際には複写の専門部署である資料サービス課と、文献を批判的に吟味するための構造化抄録作成の際には抄録作成の専門部署である医薬情報第一課と、作成したガイドラインを公開前後に評価する外部評価募集の際にはWeb上で案内や実施を行うことからシステム開発課と、さらに診療ガイドライン英訳版作成では翻訳課と連携して、お客様のご要望にお応えしています。このような連携によって、お客様への適切かつ迅速な対応が可能となり、大変ご好評をいただいております。

なお、EBMガイドライン作成支援業務では、各学会・各研究班で作成される診療ガイドラインの全面支援はもとより、ご要望により、例えば、「文献検索・収集のみを支援」、「作成委員会の事務運営のみを支援」などといったガイドライン作成の各作成工程の部分的支援も承っております。

2．学会誌編集業務

医学・薬学系分野の学術ジャーナル（英文・和文）の編集部業務を受託しており、「原稿受領」から「冊子発刊」までのトータルサポートを提供しております。学会誌は各学会の重要な情報発信源であり、各雑誌編集委員の先生方は質の高い情報提供のため、投稿規程の改善、査読過程で発覚した問題や出版倫理に関することなど、多岐に渡る出版関連の課題を討議しながら日々の情報発信に取り組んでいらっしゃいます。学術事業課の編集担当チームはそういった日々の業務をサポートし、刊行までのプロセスを出来る限りスムーズにすすめるべく、業務に従事しております。すぐれた研究成果を広く世に発信するための学術出版物作成サポート業務に大きな意義を感じながら、常に学術情報流通に関する最新の動向を把握する事が出来るよう、新しい知識や情報の取得を心がけています。また、編集制作においては、クオリティーの高い制作物に仕上げるために様々な工程や経験・知識が必要となります。学術情報流通に関する最新の知識と高い編集スキルを兼ね備えたパワフルなサポートをご提供できるよう、これからも頑張ってまいります。

3．治験情報収集業務

お客様から指定された薬剤について、競合他社の治験情報を収集しております。ネットや紙媒体のニュース記事、治験情報サイトから、治験のフェーズ、効果・効能、用量・用法などに関わる情報を拾い上げます。ニュース記事は、一般向けから専門的な内容のものまで様々で、その量も1～2センテンスから50ページを越えるものまでありますが、ひとつひとつ読んで

情報を探します。治験情報サイトでは、前回納品時からの更新箇所を確認しますが、サイトごとに検索方法や公開情報が異なり、治験によっても登録内容にバラつきがあるため注意を要します。ピックアップした情報は、細部を調整したのち、統一フォーマットに入力します。

4．論文投稿サポート業務

英文校正、投稿規定に合わせたフォーマット調整、投稿作業代行、査読者との英語コミュニケーションサポートなど、投稿を希望するジャーナルに論文が受理されるまで総合的なサポートを提供しております。学会誌編集チームスタッフ、医学知識が抱負なスタッフが英語の専門家である翻訳課スタッフと連携し、知識と経験から得たノウハウを活かして投稿をサポートしております。論文は著者の先生方ならびにご関係者の皆様の努力の賜物である大切な研究成果です。その大切な成果を一日も早く世に送り出すためにベストなお手伝いが出来るよう、これからも頑張ってまいります。

以上、学術事業課の主な業務内容を説明させていただきましたが、最後に各業務を担当しているスタッフの人物像を少しだけご紹介させていただきます。EBMガイドライン作成支援チームには、ガイドラインの引用文献の管理を得意とし、エビデンスレベルを愛する面々が、学会誌編集チームには、論文の編集・校正を得意とし、文章の美しさを愛する面々が揃っております。一方、治験情報収集と臨床研究事務局のチームには、大量の臨床データ収集と入力を得意とし、一日も早い承認を待っている患者とそれをサポートする医療従事者を愛するメンバーが揃っております。

歴史の浅いチームがゆえの経験不足、未熟な点も多々あると存じますが、足りない経験は他部署との連携やチーム力で補って、お客様の要求にお応えできるサービスを提供していきたいと思います。今後とも、学術事業課を何卒よろしくお願い致します。

学術事業課

あいみっく図鑑

作・絵
A. K.

編集後記

■昨年の冬も寒かった記憶があるのですが、今年（2012年）はもう一段上書きされたような寒さです。この寒さ、天気の専門家はブロッキング現象として説明していますが、それが、例の地球温暖化に起因する異常気象の類なのかどうかは定かではありません。暑いといっては異常気象、寒いといっても異常気象が気にかかる昨今ですが、年中、温暖化だの異常気象だのと気にしているのは、それが趣味の人は別にして、精神衛生上よろしくないと思います。この寒さ、昔と比べてどうなのでしょう。物の本によると、江戸時代は置いといても、昭和一桁世代の語る少年時代でさえ、東京の寒さは尋常ではなかったようです。それでも、少年らは青っ洟を垂らして遊び回っていたようです。暖冬時代が長く続いたこともあり、私を含めて、東京の冬は凌ぎやすいという印象を持っている人が多いのでしょうが、暖冬の方が異常だという見方も成り立ちそうです。漸く冬が冬らしくなったと思うのも一興でしょう。季語も実感できるし、やはり、冬は寒い方が安心です。インフルエンザが流行しています。今年はA香港型が主流だそうです。予防接種が利かないという報道もあります。用心して下さい。寒さに耐えて花の咲く季節を待つことにしましょう。「あいみっく」は、今年33巻となりますが、シリーズ「再生医療」が今号の福田先生の総括で終了します。10号に亘る連載でしたが、如何でしたでしょうか。IPS細胞で話題の最先端の医療現場を紹介するというテーマでしたが、10名の著名な先生方にご執筆をお願いすることが出来ました。読者の皆様に、再生医療について、新たな関心の切り口を見つけて頂ければ本望です。次号からは、新たなシリーズに入るべく準備を進めておりますので、乞うご期待です。本年もどうぞ宜しくお願い申し上げます（編集長）。

■お正月にロンドンの姉家族を訪ねてきました。生後3か月で渡英した姪も3歳になり、現地のNurseryに通っているせいか、すっかりバイリンガルになっていました。興奮しながら私にGive it to me!　と命令し、美味しいものを食べるとYummy!という彼女。今年の夏に一家は帰国予定ですが、彼女のこの英語力がキープされるのか？と叔母としては気になるこのごろです（カピバラ）。

■東日本大震災以降、南関東でも地震活動が活発化、マグニチュード7クラスの地震について今後4年以内の発生確率が約70%に達するという試算を東京大学地震研究所が発表しました。発生確率は、以前から30年以内に70%程度と高かった点に変わりはありませんが、大変な問題でも間近に迫らないと危機感を持ちにくいものだとあらためて思いました。この予測が当たらないことを願うばかりですが、万一に備え、まずは緊急時に持ち出す防災セットの準備から始めたいと思います（スー）。

（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