あいみっく

37(2) 2016

CONTENTS

Editorial
遺伝情報を薬剤師業務に生かす
～日本ゲノム薬理学会の使命～ …… 平井 みどり 29（1）

シリーズ感染症 1
新しい感染症の世界 …… 中谷 比呂樹 30（2）

医学統計学シリーズ　第37回
診断法の益と害の評価 …… 森實 敏夫 35（7）

連載　論文発表の倫理 ㉜
Honest errorから研究の誠実性を考える …… 山崎 茂明 42（14）

「この人・この研究」
第30回　洲﨑 悦生先生 …… 45（17）

特集　オープンアクセス
オープンサイエンス/イノベーション時代の到来 2
～オープンアクセスが変えたジャーナル事業と研究評価 … 林　和弘 48（20）

IMIC
International Medical Information Center
（一財）国際医学情報センター

表紙写真（撮影：山口健治）

最初に使ったカメラは、遠足に持って行ったジャバラのついた古いやつ。二重露光で上野動物園のキリンと自分が重なって写ってた。

あいみっく Vol.37-2

発行日　2016年6月1日

発行人　戸山　芳昭

編集人　「あいみっく」編集委員会 委員長　加藤 均
柳野明子、皆川雅子、井上志麻、秋山亜由美、大村一智、糸川麻由

ISSN　0386-4502

発行所　一般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

遺伝情報を薬剤師業務に生かす
～日本ゲノム薬理学会の使命～

日本ゲノム薬理学会 会長
神戸大学医学部附属病院 教授·薬剤部長
平井みどり

平成24年4月、日本ゲノム薬理学会が発足した。本学会は「遺伝子情報の正しい意味と活用方法を広めること、遺伝子情報に関する研究を進めることを目的に活動」することを謳い、医療従事者以外の参加も求めている。「遺伝子」と聞けば「個人情報保護」に関連した過剰な反応はおさまってはいるものの、やはり一般の方には「何だかよく分からないが、自分の情報を知られるとまずいことになる」といった感覚は依然としてあるようだ。病院の倫理委員会に出席する、一般人の委員からも、それに近い発言は時折みられる。

本学会発足のきっかけは、遺伝子情報の医療への適用について、医療人と一般人の間のメディエータとして薬剤師、特に薬局薬剤師を活用できないかと考えたことにある。そのテーマで科研費に採択され、学会の基盤となる研究会の発足と、基礎研究を行った。研究会時代には、2～3か月毎に勉強会を開催し、情報収集とネットワークの構築を行う一方で、分子標的薬の副作用と遺伝子情報の関連性についての基礎研究を行った。現在学会としての活動は、医療薬学会のシンポジウム1回、6月の総会開催に合わせた講演会、2月頃開催の講演会と、年3回の活動が中心となっている。認定薬剤師の制度も整備しつつある。

元来「薬」とは、人類の長い歴史のなかで集積された知恵と情報の成果である。伝承に基づく治療の方法を科学的に解明し、臨床応用しているものが現在の医療においても沢山見られる。医療の究極の目的は個別化、すなわち「特定個人」を対象とした、他の人とは異なる医療の適用である。では個別化医療の根拠となるものは何かといえば、「薬物動態学」であり、薬物の体内動態の過程「吸収・分布・代謝・排泄」の個人差は、その過程をになう各種タンパク質の機能の違いで説明できる。そしてタンパク質の違いとはそのタンパクをコードする遺伝子の違いで説明可能であり、もちろん遺伝子の違いだけで説明しきれない、環境要因も影響することは確かだが、遺伝子を設計図として把握することは、個別化医療に大きく貢献すると考えられる。薬剤師の業務内容は薬物治療の個別化・適正化であり、個人差の原因を把握し、治療効果をモニターし、投与量調節、相互作用のチェックと改善、副作用の低減を行う事が薬剤師の使命と言える。例えば分子標的薬の選択時に、関連タンパクの発現や変異を検索するのは常識となっており、その意味を患者さんに分かり易く説明するのは薬剤師が最も適役であるといえる。我々の現在行っているゲノム薬理関連の研究活動について以下に紹介したい。

1）遺伝子検査をモニターとして使用し、遺伝子検査を診療に用いるための情報や共有方法について意見を集約した。
2）分子標的薬の副作用によって生じる皮膚障害（手足症候群）の発症重症度と、特定の細胞内情報伝達系タンパクをコードする遺伝子の多型と遺伝子型の関連性について明らかにした。
3）分子標的薬に起因する間質性肺炎と、特定の細胞内情報伝達系タンパクをコードする遺伝子の多型によるリスク因子の探索について、多施設共同研究を企画している。

これらの成果を臨床に還元する活動を通じて、薬剤師が遺伝子情報活用のプロフェッショナルとなることを我々は目指している。

新しい感染症の世界

中谷 比呂樹
Hiroki Nakatani

慶應義塾大学特任教授
一般財団法人国際医学情報センター顧問

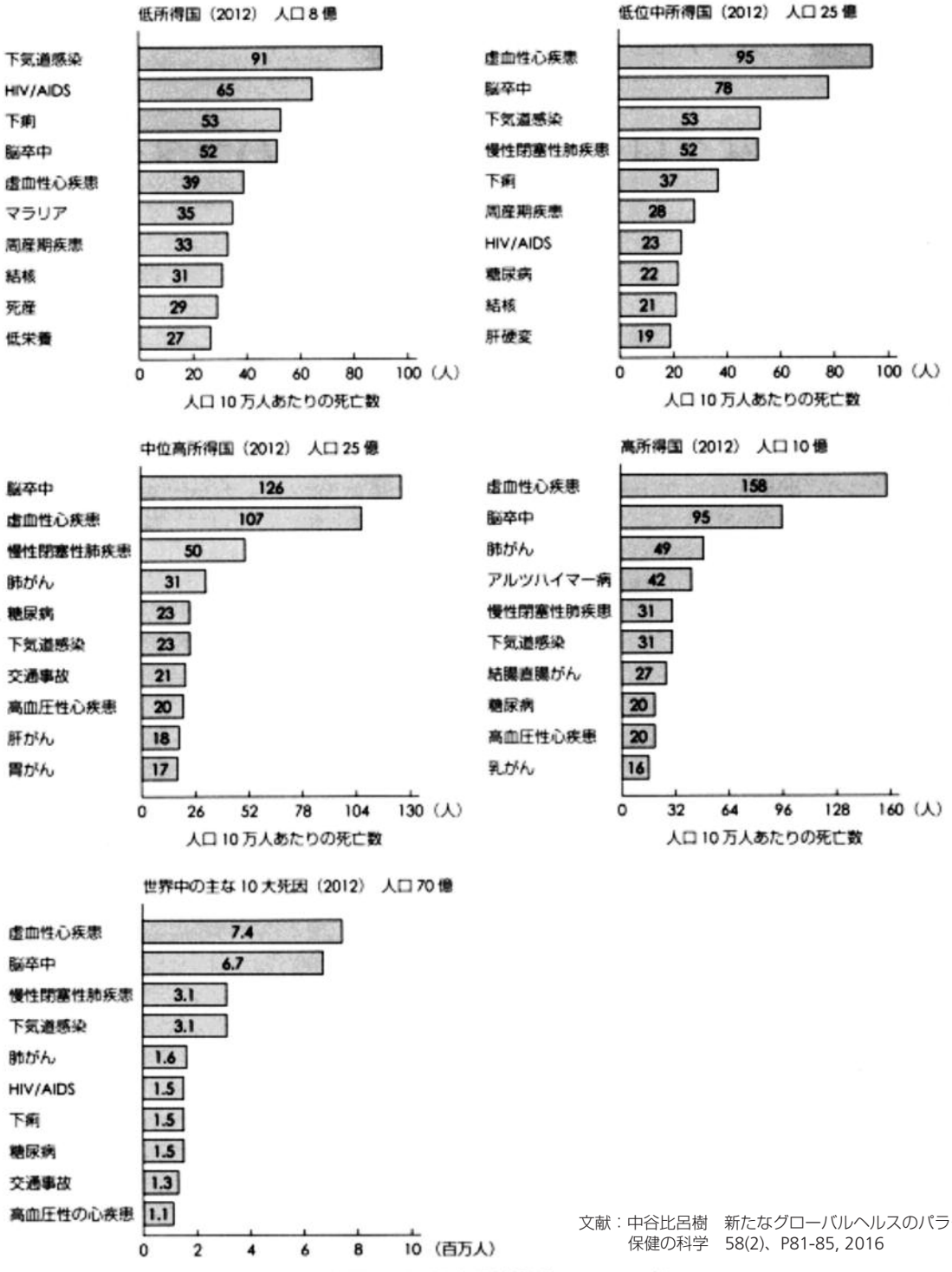
はじめに

人類は、感染症と戦い続けて、幾つかの勝利は得たもののその戦いは続いている。例えば、天然痘は死亡率の高い疾患として恐れられ、紀元前1157年に死去したエジプトのラムセス5世のミイラの顔に痘痕が残っているが、WHOが主導した世界戦略により、1980年5月に根絶宣言がなされた。次なる根絶対象疾患はポリオとメジナ虫症（ギニア虫症）であり、ポリオについての直近のWHO報告書[1]によれば2015年のポリオ患者は74例で、2014年の同時期の359例と比べて着実に進捗が見られている。同様にメジナ虫症も新患者ゼロに向けての歩みを進めており、2015年の患者数はチャド、マリ、エチオピア、南スーダンの4カ国からの22例[2]まで減少している。しかし、最近、感染地域で多くの犬が感染していることが分かり、根絶への道のりは容易ではない。このような感染症を克服する人類の戦いが前進する一方、感染症が新たな脅威となる事態も生じている。例えば、2013年末に始まった西アフリカ三ヶ国におけるエボラ出血熱は、早期の段階で封じ込めに失敗したため、大規模な感染が長期にわたり続き、様々な反省点を残した。そして、この原稿作成時点においては南米を中心にジカ熱が不気味な広がりをみせており、小頭症との関連や性的接触を介しての感染の可能性など、今まで想像もしなかった深刻な懸念を国際社会にもたらしている[3]。感染症対策が往々にして脆弱な国で、重度な感染症が起こった場合、早期対応が遅れると、甚大な人的・経済的被害が生じるとともに、全世界に危機が拡散することが皮肉にも実証されてしまったために、世界全体としてどのような健康危機管理体制を作ってゆくかということが、日本主催のG7首脳会議でも論じられることとなった。

このように感染症は人類にとって古くて・新しい脅威なのである。

感染症のイマ

それでは、世界的にみて感染症はどのような状況にあるのだろうか。世界の多くの国で感染症が蔓延して、多くの人々が死んでいるというのは、真実の一面でしかない。図1を見て頂きたい。三大死因が全て感染症であるのは、世界人口70億の内8億人が居住する低所得国のみで、その他60億人の人々が住む低位中所得国以上の所得水準の国では非感染症（生活習慣病）が三大死因の主体となっている。このように、所得が上昇すると感染症主体の疾病構造が非感染症中心のものに変わるのであり、日本もそのような疾病構造の変化を経験してきた。即ち、最大の死因であった結核が、初めて脳血管疾患による死亡を下回ったのは1951年（昭和26年）であり、1958年（昭和33年）には、三大死因の全てを、脳血管疾患、悪性新生物、心疾患の順で非感染症が占めるようになった。健康な労働者が戦後復興の原動力となり我が国に未曾有の好景気と高度成長をもたらしていた時期である。事実、昭和33年からは岩戸景気と呼ばれる好景気が長期間継続する状況が生まれ、国民所得倍増が図られるのであった。それと同様なことが、今、世界の多くの国で起こっている。その動きを作ったのが2000年に日本が主催した九州・沖縄サミットで、感染症対策への世界規模での投資が合意されてからであると言って過言ではない。特に三大感染症と云われるエイズ・結核・マラリアを中心に保健関係政府開発援助（ODA）が顕著に増加した[4]。これを契機として、感染症対策全般や母子保健の改善が進み、小児（予防接種対象疾患）や青年期（結核・エイズ）での健康改善が実現したため、平均寿命は、世界規模で延伸して70歳に達している。同時に、子供の死亡が少なくなったため多産する必要がなくなり出生率が低下し、世界的規模で少子高齢化も進行している。事実、CDCが取りまとめた21世紀初頭の国際保健の10大成果[5]を表1に示したが、5つが感染症関係で、予防接種の拡大、エイズ、結核、マラリア、熱帯病対策の進歩となっている。



文献：中谷比呂樹　新たなグローバルヘルスのパラダイム、保健の科学　58(2)、P81-85, 2016

図1　国の所得別死因順位（WHO2014）

表1　世界の公衆衛生上の10大成果（2001-2010）

1. 乳幼児死亡率の低減
2. 予防接種の拡大
3. 安全な水と衛生水準の向上
4. マラリア対策の改善
5. エイズ対策の改善
6. 結核対策の改善
7. 熱帯病対策の改善
8. 禁煙の推進
9. 交通事故の予防
10. 地球規模での健康危機管理体制の強化

http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6024.pdf

しかし、感染症の脅威が去ったわけではない。寧ろ、グローバル化によって繋がりあう世界においては、世界全体の感染症に対する脆弱性がかえって増したといった側面がある。著明なものとしては、SARS（2002年）、H1N1（2009年）、MERS（2012年）、Ebola（2013年～）、Zika（2015年～）などがあるが、ジンバブエやハイチにおけるコレラ（それぞれ2008年と2010年）、東南アジアや南米でのチクングニア（2013年～）、コンゴ民主共和国における麻疹（2010年～）も大規模な感染となっている[6]。

これらの原発地は、低所得国のことが多いが、MERSはお隣のOECD加盟国でもある韓国で起こっており、全ての国が脅威にさらされ、初動をあやまると寸時に各国に波及することを経験則として示している。また、耐性菌の問題も無視することはできない。抗生剤の不適切な使用などにより、耐性菌が生じており、抗生剤の開発と耐性の獲得のイタチごっことなっている。また、過去30年にわたり革新的な抗生剤が開発されていないため、このまま、耐性菌問題が放置されると、2050年の耐性菌による死亡者数はがんによる死亡者数を上回るとの予測[7]さえある。その為、耐性菌問題は、医療、農業、畜産、環境の様々な観点から取り組みを進めるべき大きな地球規模の課題となっている。最後に、中進国のホット・スポットの問題も指摘しなければならない。確かに中進国の経済的発展は目覚ましいが、その発展に取り残された人々がいることも又事実である。例えば、世界第10位の経済規模を誇るインドに世界の絶対貧困層（一日の所得1.25ドル以下）の33%が居住し、世界第二の経済大国の中国に17%が居住するという現実がある。彼らは生活環境の劣悪さ・貧困・疾病、特に感染症と貧困の悪循環から抜け出していない。このように、世界は病因論的には感染症と非感染症、対応の時間軸でいえば、急性の健康危機管理と慢性の貧困と不健康の連鎖といった二重の挑戦を受けており、そのそれぞれに英知を振り絞って対応していかなければならない。特に、急性感染症の大爆発にどう備えるかが大きな課題となっている。言い換えれば、次に必ずやってくるエボラのような重篤かつ全世界に波及する可能性のある感染症をどうしたら早く認識して、警鐘を鳴らすことができるか、公衆衛生当局の初動で抑えきれなかった場合、誰が他のセクターまで動員して国を挙げて、あるいは、国際的な対応を呼びかけるのか、多セクターを含む数多くの対応支援組織が最も効率良く動くような調整を誰がするのか、そのような対応を可能とする人員や検査施設を含む事前対応をどのように日頃から準備しておくか、などの論点はエボラの検証を行った四つのレポート[8-11]で指摘され尽くされている。その力点の置き方には濃淡があるが、共通するところは、①早期警鐘システムとして、国際条約として機能している国際保健規則（IHR）が実際に機能できるよう、機能未整備の国を支援する、②対応の中核となるWHOの体制強化と実行力を高める、③国際社会全体の調整力を高めるである。前2者については、やるべきことも比較的明確であり、IHRの実効性など本来やらねばならなかったことをやるので、簡単であるとも言えるが、③については、国連機関の縄張り争いに多くの政府の思惑もからまり一筋縄では行かない課題であると認識されており、そうであるからこそ高度な政治的判断とその実行が求められている。加えて平時においては医療へのアクセスを高め、健康危機管理時には対策の基盤となる保健システムの強靭化も大切である。ここに、健康危機管理と人々の健康の向上ひいては社会化開発とが両輪の如く理論構築されるわけであり、この基本理念を元に、日本はG7首脳会談とそれに続くG7保健大臣会合に臨もうとしている[12]。

感染症を取りまく問題

以上述べてきた背景のもと、本企画においては、一つ一つの感染症をトピック的に追うのではなく、前述のように変わりつつある世界の中で、どのように感染症に立ち向かっていくかを7つの切り口で、世界的権威者に分担で執筆して頂くこととした。即ち、我々が直面する感染症は、「病気」とその病原体という以上の意味をもち、①貧困と不健康の悪循環を断ち切る、②繋がりあった世界を国境を越えた感染症から守る、③ODA量の増加とともに、感染症対策は大きなビジネスとなっている、④世界の公共財として研究を位置付けることが国際世論となっており、感染症研究に新たな光が当てられようとしている　などの側面がある。そして、このような新しい感染症の世界を理解して、日本や日本の産業界が参加すれば、世界の健康の向上に貢献できるとともに、日本再生のビジネスとしての「機会」にも利用できるのである。

このような観点から、このシリーズでは、以下のような点について、各回で述べて頂くように筆者にお願いしようと思っている。

(1) 感染症制圧に向けての地球規模の健康投資

21世紀の初頭における国際保健の成果は、エイズ・結核・マラリアといった感染症対策に膨大なODAが投下され、途上国の健康改善が一気に進んだことが大きく貢献している。その原動力となった世界エイズ・結核・マラリア基金の活動を通じて、その果たした役割と今後の展望について、解説いただくこととしている。これは見方をかえれば、途上国の医薬品購入力が拡大したことを意味するゲームチェンジャーなのである。

(2) 転換期のアジアの感染症対策

アジアでは疾病構造の変換が今、起こっており、日本が26年かかった総人口の中に占める65歳以上人口のダブリングタイム（7%から14%になる期間）はベトナムではわずか18年である。しかし、急激な変化は、感染症と非感染症の二面での同時並行的な対応を不可避としており、これから同様な道を進む他地域の国々に大いに参考になるものである。

(3) 我が国における研究開発と感染症研究

世界全体が豊かになるにつれて、ODAで、途上国の対策経費を肩代わりするという国際協力が変わりつつある。いまだ研究に十分な資源を持たない国の健康問題まで視野に入れた研究を行い、その成果を「世界の共公財」とするといった考えが出てきた。日本の医学研究、感染症研究の展望をうかがう。

(4) わが国初の研究開発型パートナーシップ

しかし、研究は大型化し、日本では被験者が乏しい、極論すれば被験者の居ない病気の研究はどう進めればいいのであろうか。その一つの方式が、様々な組織が自らの強みを持ちより、弱みを補完しあう事業協同組合といえるパートナーシップである。その醍醐味について語っていただく。

(5) 見直されるワクチン開発

その最先端を走るのがワクチンである。感染症制圧の強力なツールとしての期待を背景に、研究と商品化が進められている。我が国ではあまり注目をあびることがない最先端をご紹介いただく。

(6) 熱帯病制圧に対する企業のCSR

しかし、研究とその成果が製品を生み出しても、それが最も必要とされる人々に自動的にわたるわけではない。その典型例が、低所得国の国内でも一番貧しい人々が罹る「顧みられない熱帯病」である。その解決の為に、国際製薬企業は国際機関に医薬品の寄贈を行っており、これら感染症の制圧に大きな貢献をしている。それは企業活動にとってどのような意味を持つのか。ビジネス界に見方をうかがう。

(7) 日本で初めての熱帯病医学校をつくる

以上述べてきたことは、突き詰めてみるとヒトがいなくては進まない。我が国でも公衆衛生大学院を作るという計画がすすめられており、感染症、特に熱帯病に特化したコースが開学した。その方向性を伺い、最終回のまとめとしたい。

まとめ

2015年度のノーベル医学・生理学賞は、「河川盲目症」や「リンパ系フィラリア」を起こす糸状虫症の特効薬開発の端緒を開いた北里大学の大村智博士（ウィリアム・C・キャンベル博士と共同受賞）と耐性マラリアに対する漢方薬由来の特効薬中国のトゥ・ヨウヨウ（屠呦呦）女史に与えられたことは記憶に新しい。これは素晴らしい研究業績が、画期的な新薬に結びついて、やがては国際的な治療指針で採用され、多くの人の生命や視力を救うこととなった。更には、社会・経済の発展にも寄与することによって、病気対策がより大きな社会に、好ましい影響を与えたことが評価されたものと思われる。感染症対策は、このように健康を超えた大きな貢献をすることが出来る。それをこの企画で浮かびあがらせることが出来ることを願っている。

（本稿は大学特任教授としての見解を述べたもので、著者が過去および現在関係する公的機関の正式な見解を反映したものでないことをご留意いただきたい）

文献

1) WHO World Health Assembly Document, Poliomyelitis, 8 April 2016, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/ WHA69/ A69_25-en.pdf
2) 1) WHO World Health Assembly Document, Progress Report, 1 April 2016, http://apps.who.int/gb/ebwha/ pdf_files/WHA69/ A69_43-en.pdf
3) WHO: Media Centre, Zika virus, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/ en/
4) Murray, C , Anderson, B et al; Assistance for health: trends and prospects, The Lancet, Volume 378, No 9785, Pages 8-10, 2 July 2011
5) CDC、Ten Great Public Health Achievements Worldwide, 2001-2010、MMWR, 60(24)、Pages 814-818, 24 June 2011
6) Sands P, Mundaca-Shah C, Dzau VJ, The Neglected Dimension of Global Security -A Framework for Countering Infectious-Disease Crises, NEJM, 374, Pages 1281-1287,31 March2016
7) O'Neille: Antimicrobial Resistance:Tackling a crisis for the health and wealth of nations, December 2014 http://amr-review.org/sites/default/files/ AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
8) WHO Advisory Group on Reform of WHO's work on outbreaks and emergencies First Report, 15 November 2015 and Second Report, 18 January 2016 http://www.who.int/about/who_reform/ emergency-capacities/advisory-group/first-report.pdf
9) Moon, Suerie, et al. "Will Ebola change the game? Ten essential reforms before the next pandemic. The report of the Harvard-LSHTM Independent Panel on the Global Response to Ebola." The Lancet, Volume386, No 10009, Pages 2204-2221, 28 November 2015
10) NAM Commission on a Global Health Risk Framework for the Future: The Neglected Dimension of Global Security: A Framework to Counter Infectious Disease Crises. http://nam.edu/wp-content/uploads/2016/01/ Neglected-Dimension-of-Global-Security.pdf
11) UN High Level Panel on Global Response on

Health Crises: Protecting Humanity from Future Health Crises.
http://www.un.org/News/dh/infocus/HLP/2016-02-05_Final_Report_Global_Response_to_Health_Crises.pdf
12）武見敬三, 開発と安全保障をつなぐ日本のグローバルヘルス戦略, 外交 Vol.36, p70-77, March 2016

〈URL最終アクセス　2016.4.17〉

追記

日本が主宰するG7サミット首脳会合は、2016年5月26日、27日の両日伊勢志摩で開催され、邦文31ページからなる首脳宣言が採択された。

その本文では、異例にも4ページが保健問題に振り向けられ、加え、具体的な行動指針として「国際保健のためのG7伊勢志摩イニシアティブ」も成果文書として採択された。同イニシアティブは、①公衆衛生上の緊急事態への対応強化、②強固な保健システム及び危機へのより良い備えを有したUHC，③薬剤耐性（AMR）と④研究開発（R&D）とイノベーションの4本の柱建てとなっている。

G7伊勢志摩サミット首脳宣言：
http://www.mofa.go.jp/mofaj/files/000160267.pdf
国際保健のためのG7伊勢志摩イニシアティブ：
http://www.mofa.go.jp/mofaj/files/000160313.pdf

また、平行して開催されていた、WHO総会においても、公衆衛生危機管理体制を抜本的に改革する事務局提案が審議され、5月26日に全会一致で承認されている。
WHA69 Document A69/30: Reform of WHO's work in health emergency management, Report by the Director-General,
http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_30-en.pdf

中谷 比呂樹
Hiroki Nakatani

Profile

慶應義塾大学特任教授（スーパーグローバル事業）、（一財）国際医学情報センター（IMIC）顧問。併せて、WHO 健康危機管理事業独立外部評価委員、厚生労働省国際参与、国立大阪大学特任教授（国際・未来医療）、国立国際医療研究センター理事。厚生労働省勤務を経て、2007 年 3 月から 2015 年 5 月まで WHO 本部事務局長補として、エイズ・結核・マラリア・顧みられない熱帯病からなる WHO の中で最も大きな局である感染症対策部門を牽引。在任期間中、三大感染症の罹患率と死亡率を下げ、幾つかの熱帯病は制圧、特に、ギニア虫感染症に至っては撲滅に向けて取り組む。慶應義塾大学医学部卒、オーストラリア・ニューサウスウェールズ大学大学院において医学教育学修士課程（M.H.P.Ed）を修了後、慶應義塾大学において医学博士を取得。

診断法の益と害の評価

森實　敏夫
Toshio Morizane
公益財団法人日本医療機能評価機構 客員研究主幹
東邦大学医学部 客員教授
大船中央病院 消化器・IBDセンター 非常勤医師

診断法あるいは検査に関する研究は何らかの参照基準を設定し、それによって疾患+と疾患-に分類された2群における、陽性率を調査する横断研究として行われることが多い。疾患＋群における陽性率を感度Sensitivity、疾患 - 群における陰性率=1 - 陽性率を特異度Specificityと呼ぶ。これらの研究では診断法の診断能Diagnostic performanceが感度・特異度として明らかにされる。このような研究は診断精度研究Diagnostic test accuracy（DTA）studyと呼ばれる。

臨床現場でその診断法の実施対象となるような何らかの共通の症状を呈した者を対象者として行われる研究はSingle-gate studyと呼ばれ、得られる感度・特異度のデータは臨床現場で想定される真の値を反映すると考えられる。特に特異度が実際の対象者における真の値を反映している可能性が高くなる。

複数の研究で得られた感度・特異度の値をメタアナリシスで統合する方法については、すでに第25、26回で、互いに相関のある診断法を組み合わせる場合の共分散による感度・特異度の調整について第26回で、ベイジアンネットワークを利用した診断については第34回で紹介した。診断法を実施すべきかどうかの臨床決断には診断法実施によって得られる益と害を評価する必要がある。そして、診断法を実施することによってもたらされる益と害の評価は診断された後の治療によってもたらされる益と害も含めて行う必要がある。今回は、得られた感度・特異度の値から、その診断法のもたらす益と害を評価する方法について述べたい。

TP, FN, FP, TNの人数で考える

診断法の益は疾患に罹患していることが正しく診断された結果、すなわちTP（True positive, 真陽性）に分類される人たちが、その疾患に適応のある治療を受けることによってもたらされる。また、疾患に罹患していないことが正しく診断された結果、すなわちTN（True negative, 真陰性）に分類される人たちが、特に治療を受けないで済むことによる益もある。一方で、診断法の害は診断法の実施に伴って起きる直接的な害、たとえば大腸内視鏡で起きる腸管穿孔のようなものと、正しく診断されなかった結果受ける害がある。正しく診断されなかった場合の内FP（False positive, 偽陽性）の場合は、不必要な治療を受けることが害を構成する。FN（False negative, 偽陰性）の場合は、必要な治療を受ける機会を失うことで、本来治療によってもたらされるはずの益を受けられなくなるという害が生じる。

したがって、診断法の益と害は、診断法の負担や直接の害だけでなく、その後の治療法の益と害とを一緒に考えないと評価できないと考えられる。治療法の益は疾患のアウトカムの重要性と治療効果の大きさによって決まるので、対象疾患と選択される治療法によって変わってくる。また、同じ感度・特異度の診断法であっても、診断法が実施される対象者の疾患確率＝事前確率あるいは対象集団の有病率によってもその意義が変わってくる。

全体としてどれくらいの益をどれくらいの人が受けるか、どれくらいの害をどれくらいの人が受けるかを常識的に評価することで益と害のバランスを判定することが可能であろう。したがって、GRADE working groupの提案のように[1]、1000人あたりのTP, FN, FP, TNの人数を示して、どれくらいの人数が治療の益を受け、どれくらいの人数が見逃されて受けるべき治療を受けられなくなり、どれくらいの人数が間違って治療を受けることになり、どれくらいの人数が疾患もなく治療も受けないで済むかを推定することで診断法の益と害を評価することもひとつの方法である。その場合に、診断法の結果は陽性か陰性かのいずれかであることしか知ることができないということは認識しておく必要がある。陽性の結果が得られた場合、想定された疾患の患者さんなのかFPなのかは確実に知ることはできず、いわゆる陽性的中率の確率でTP であるとしか言えない。

診断法の感度・特異度はその診断法固有の属性であるが、これらのTP, FN, FP, TNの人数は対象者の事前確率あるいは有病率で変動する。したがって、事前確率あるいは診断法が実施される対照群の有病率をさまざまに変動させて、それぞれの値の場合の、TP, FN, FP,TNの人数に基づいて、益と害について考察する必要がある。ある有病率以上の集団には益が害を上回り、ある有病率以下の集団では逆に害が益を上回るということが起こりうる。

このような推定を行う際の困難の一つは、FNの判定で治療を受けない人たちがどのようなアウトカムになるかについての経験的データあるいは研究データがほとんどないということである。診断法の結果が陰性であっても、標的疾患の疑いを否定できない場合には、経過観察が行われ、その後検査が繰り返されたり、他の検査が実施されて、適切な診断がつく場合も多いのでその診断法を一度施行して陰性の結果が得られたらすべての場合に治療を受けないことになるとは限らない。また、FPの判定を受けた場合のアウトカムについても経験的なデータあるいは研究データはほとんどない。

決定木Decision treeを用いる方法

より定量的に評価するためには以下に述べる決定木Decision treeを用いるのが一つの方法である[2)]。決定木を用いる場合には、それぞれの選択肢の価値を効用Utilityという概念で定量化する必要があり、それが容易でないという課題がある。基準的賭け法 Standard gambleなどを用いるのがひとつの方法である。

基準的賭け法では最善のアウトカムと最悪のアウトカムを設定し、最善のアウトカムが起きる確率を変動させて、いくつならその選択肢を選ぶかという平衡点の確率の値をその選択肢の価値とみなす（図1）。

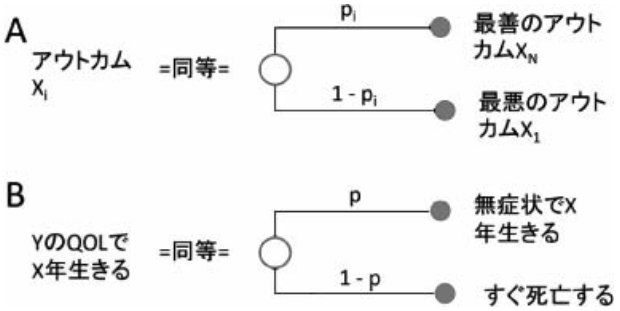


図1　基準的賭け法Standard gamble method

A: N種類のアウトカムが想定される場合、アウトカムX_iが最悪のアウトカム、X_Nが最善のアウトカムとする。ひとつのアウトカムX_iの効用値は最善のアウトカムの起きる確率がp_iの場合に、アウトカムX_iと同等の価値があるとみなせる場合には、p_iがアウトカムX_iの効用値になる。

B: すぐ死亡することを最悪のアウトカムとした場合、YのQOL（Quality of life）でX年生きることと、無症状でX年生きることがpの確率で得られることが同等の価値があるとみなせる場合には、pがその効用値になる。ある値YのQOLでX年生きるというのは、たとえば、手術を受けて、後遺症がある程度ある状態でX年生きるというような状態である。

たとえば、インフルエンザと診断された人がいるとする。治療薬Aを服用すると発熱が1度抑えられ、治癒するまでの日数が1.5日短くなるとする。そこで、白い球と黒い球が入っている箱から1個取り出し、もし白い球を引けば、それを服用することでその最善のアウトカム、すなわちすぐ解熱して治癒する、もし黒い球を引けば、それを服用することでインフルエンザの最悪のアウトカム、すなわち肺炎を起こしあるいは脳症を起こしてて死亡する、白い球が100個中何個入っていたら、治療薬Aを服用することをやめて、その箱から1個の玉を引く、くじ引きをすることにするかを尋ねる。もし10個に5個が白い球、すなわち0.5の確率で白い球を引くことができるならどうですか？それなら最悪のアウトカムが0.5の確率で起きることを考えると治療薬Aの方がいい。それでは、0.9の確率ならどうですか？それでも治療薬Aの方がいいです。それでは、0.95なら？それなら引いてみます。とこのような場合であれば、その人は治療薬Aの効用値を0.95とみなしていると判断できる。もし何の治療も受けないで、自然経過に任せるという選択肢であれば、同じ設問に対して、0.85くらいの確率ならくじを引くことを選択するかもしれない。

もし、その治療法の効果が高く、害や負担がほとんどなく、費用も低ければ、白い球を引く確率がよほど高くないと、その治療をやめて、箱から引くことを選択する人はいないであろう。逆に、もし、その治療法の効果がそれほど高くなく、害や負担がかなりあり、費用も高ければ、少しでも可能性があるなら他の治療を受ける方がいいという判断をすることになるので、白い球を引く確率が低くてもくじを引く方を選択することになるであろう。このように、最善のアウトカムが得られる確率がその治療法に対する価値を反映することになる。

さて、疾患に罹患していることをD+、罹患していないことをD-、治療を行うことをA+、行わないことをA-で表し、効用UtilityをUで表すと、疾患に罹患していて治療を受ける効用はU(D+A+)で表される。同様に、U(D-A+)は疾患で無いのに治療を受ける効用、U(D+A-)は疾患なのに治療を受けない効用、U(D-A-)は疾患でなく治療も受けない効用を表す。通常、U(D-A-)>U(D+A+)>U(D-A+)>U(D+A-)の順で効用が大きいと考えられる。

このような表記を用い、診断法の結果が陽性をT+、陰性をT-で表して、①診断法を実施しないで治療を受ける、②診断法を実施してその結果に応じて陽性なら治療を受け陰性なら治療を受けない、③診断法を実施しないで治療も受けないという選択肢で決定木を作成すると図2のようになる（図中では診断法を検査と表記）。

この決定木によって、診断法を実施するという選択肢②の効用は:

$[U(D+A+) \cdot P(T+|D+)+U(D+A-) \cdot P(T-|D+)] \cdot P(D+)+[U(D-A+) \cdot P(T+|D-)+U(D-A-) \cdot P(T-|D-)] \cdot$

(1-P(D+))+U(T)　＜式1＞

となる。最後の項U(T)は診断法に伴う害、負担、費用、患者の意向を総合した効用値である。通常は負の値を設定する。この選択肢②の効用値を、診断法を実施しないで治療する選択肢①および診断法を実施しないで治療をしない選択肢③の効用値と比べて、いずれよりも大きければ診断法を実施する効用値が最も高くなり、診断法を実施すべきであるという結論が得られる。

P(T+|D+)は疾患があるときに診断法が陽性の確率を表し感度Seに相当し、P(T-|D+)は1-Se、P(T-|D-)は特異度Sp、P(T+|D-)は1-Spに相当し、P(D+)は疾患確率であり、これをPrで表し、式をこれらの表記で置き換えると診断法を実施する効用は次のようになる：

[U(D+A+)・Se+U(D+A-)・(1-Se)]・Pr + [U(D-A+)・(1-Sp)+U(D-A-)・Sp]・(1-Pr)+U(T)　＜式2＞

式2の各項を移動すると次の式が得られる：

[U(D+A+)・Se + U(D+A-)・(1-Se) - U(D-A+)・(1-Sp) - U(D-A-)・Sp]・Pr + [U(D-A+)・(1-Sp)+U(D-A-)・Sp] + U(T)　＜式3＞

この式から、各枝の終末の効用値が一定で、感度・特異度が一定であれば、選択肢②の効用値を縦軸にPrを横軸にプロットした場合には、直線が描かれ、疾患確率とこの効用値は直線関係にあることがわかる。

また、感度Se、特異度Spは診断法固有の属性であるが、その実施の効用は有病率、適用される治療法の益と害によって決まり、感度・特異度だけでは決まらないことがわかる。

また、この決定木で用いられる各選択肢の効用の評価には治療法に伴う益と害の評価が包含される。たとえば、U(D+A+)を決める際に、その効果が高くても副作用がひどければ、低く見積もることになり、同じ程度の効果で副作用がほとんど無ければ、高く見積もることになり、益だけで決めるわけではない。

図3に示すU(D+A+)とU(D+A-)の差、すなわちU(D+A+)-U(D+A-)は治療によってもたらされる益に相当する。また、U(D-A-)とU(D-A+)の差、すなわちU(D-A-)-U(D-A+)はその治療の費用、負担、害すなわち、不利益に相当する。

益をB、不利益をCで表すと、治療閾値、すなわち治療を受けることの効用が治療を受けないことの効用を上回る疾患確率はC/(B+C)となる。それは、図2の選択肢①の効用はPr・U(D+A+)+(1-Pr)・U(D-A+)、選択肢③の効用はPr・U(D+A-)+(1-Pr)・U(D-A-)となりそれぞれの終末の効用が一定であれば、これらの効用は疾患確率Prの関数となり、Prとこれらの2つの選択肢の効用は直線関係にあることから得られる結果である。図3にこれらの関係を示す。

無治療検査閾値は検査をしないで治療をしない効用と検査をして治療をしない効用が同じになる疾患確率である。無治療検査閾値を超える疾患確率の場合は、検査を行って、陽性なら治療し陰性なら治療しない選択肢の方が効用値が高い。治療検査閾値は検査をしないで治療をする効用と検査をして治療をする効用が同じになる疾患確率である。治療検査閾値より低い疾患確率の場合は、検査を行って、陽性なら治療し陰性なら治療しない選択肢の方が効用値が高い。

それぞれの値は、感度・特異度と益Bと不利益Cによって決定され、以下の式で算出される。上記の治療閾値=C/(B+C)に対して、診断法の診断能の指標である感度Seと特異度Spがかかわっていることがわかる。疾患確率が、無治療検査閾値と治療検査閾値の間にある場合は、検査を実施すべきであり、陽性の結果が得られれば疾患確率が治療閾値を上回り、陰性の結果が得られれば治療閾値を下回ることになる。

無治療検査閾値=[(1-Sp)·C]/[(1-Sp)·C + Se·B]

治療検査閾値=[Sp·C/[Sp·C+(1-Se)·B]

さらに、診断法に伴う害、負担、費用、患者の意向を総合した効用値である上記のU(T)を不利益に加算する場合は以下の式で算出される。

無治療検査閾値=[(1-Sp)·C - U(T)]/[(1-Sp)·C + Se·B]

治療検査閾値=[Sp·C + U(T)]/[Sp·C+(1-Se)·B]

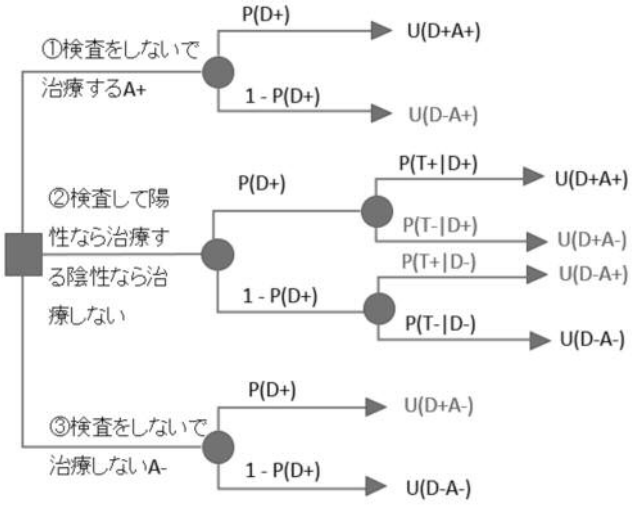


図2　検査（診断法）を実施する効用と決定木

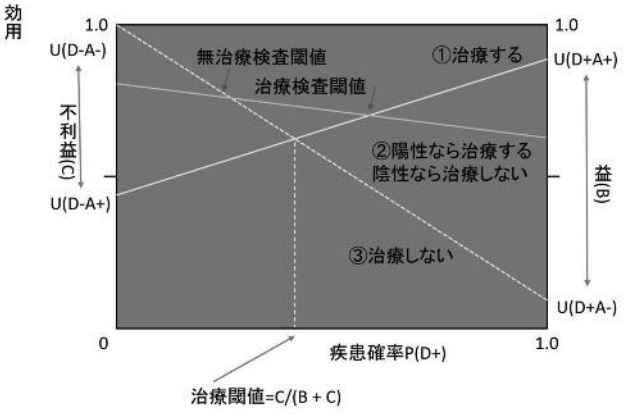


図3　疾患確率と3つの選択肢の効用の関係

Box 疾患確率、感度・特異度、治療法の益と不利益の効用値からの無治療検査閾値と治療検査閾値の計算：

無治療検査閾値すなわち診断法を実施する効用値と診断法を実施せず治療も行わない疾患確率が同じになる疾患確率を算出するため、まず疾患確率Pr=0の場合の、診断法も実施せず治療もしない効用値すなわちU(D-A-)と診断法を実施する場合の効用値の差を次の式で計算する：

U(D-A-) - [U(D-A+)・(1 - Sp) + U(D-A-)・Sp + U(T)]

この式を展開すると、

U(D-A-) - U(D-A+) + U(D-A+)・Sp - U(D-A-)・Sp - U(T)
=[U(D-A-) - U(D-A+)] - [U(D-A-) - U(D-A+)] ・Sp - U(T)
[U(D-A-) - U(D-A+)] = Cなので、
= C - C ・Sp - U(T)
= (1 - Sp)・C - U(T)

次に、疾患確率Pr= 1 の場合の、診断法を実施する場合の効用値と診断法も実施せず治療もしない効用値すなわちU(D+A-)の差を次の式で計算する：

[U(D+A+)・Se + U(D+A-)・(1 - Se) + U(T)] - U(D+A-)

この式を展開すると、

U(D+A+)・Se + U(D+A-) - U(D+A-)・Se + U(T) - U(D+A-)
=[U(D+A+) - U(D+A-)]・Se + U(T)
[U(D+A+) - U(D+A-)] = Bなので、
= Se ・B + U(T)

これら2つの値、すなわち、Pr=0とPr=1の場合の2つの直線の縦軸の値の差から2つの直線の交差する横軸の値に相当する無治療検査閾値すなわち診断法を実施する効用値と診断法を実施せず治療も行わない効用値が同じになる疾患確率は次の式で表される：

[(1 - Sp)・C - U(T)]/[(1 -Sp)・C + Se ・B]

さて、治療検査閾値すなわち診断法を実施して治療をする効用値と診断法を実施しないで治療をする効用値が同じになる疾患確率を計算してみよう。まず、疾患確率Pr=0の場合の、診断法を実施する場合の効用値と診断法を実施しないで治療をする効用値すなわちU(D-A+)との差を次の式で計算する：

U(D-A+)・(1 - Sp) + U(D-A-)・Sp + U(T) - U(D-A+)

この式を展開すると、

U(D-A+) - U(D-A+)・Sp + U(D-A-)・Sp + U(T) - U(D-A+)
= Sp ・[U(D-A-) - U(D-A+)] + U(T)
[U(D-A-) - U(D-A+)] = Cなので、
=Sp ・C + U(T)

次に、疾患確率Pr= 1 の場合の、診断法を実施しないで治療する効用値すなわちU(D+A+)と診断法を実施する場合の効用値の差を次の式で計算する：

U(D+A+) - U(D+A+)・Se - U(D+A-)・(1 - Se) - U(T)

この式を展開すると、

U(D+A+) - U(D+A-)・Se - U(D+A-) + U(D+A-)・Se - U(T)
=[U(D+A+) - U(D+A-)] - Se ・[U(D+A+) - U(D+A-)] - U(T)
[U(D+A+) - U(D+A-)] = Bなので、
=B - Se ・B - U(T)
=(1 - Se)・B - U(T)

これら2つの値から、治療検査閾値すなわち診断法を実施する効用値と診断法を実施しないで治療をする効用値が同じになる疾患確率は次の式で表される：

[(Sp ・C + U(T)]/[(Sp ・C + U(T) + (1 - Se)・B - U(T)]
= [(Sp ・C + U(T)]/[(Sp ・C + (1 - Se)・B]

診断法実施の効用には有病率あるいは事前確率も影響することから、その診断法の適用を想定する対象者の有病率が異なる場合には、結果が変わる可能性があることも認識しておく必要がある。Single-gate studyで選択バイアスが無ければその研究対象の有病率に基づいた解析だけで考えても問題が無いであろう。その診断法の実施対象の事前確率を反映した結果と考えられるからである。その場合の有病率はTP+FN/ (TP+FN+TN+FP)で求められる。

個別患者にその診断法を適用する場合には、事前確率（検査前確率）が個々に異なるので、個別の判断が必要になるが、対象者全体としての効用の判定は研究対象の有病率に基づいた解析から可能である。

診断法を実施する選択肢の部分を取り出し、TP, FN, FP, TNに該当する部分を示したものが図4である。

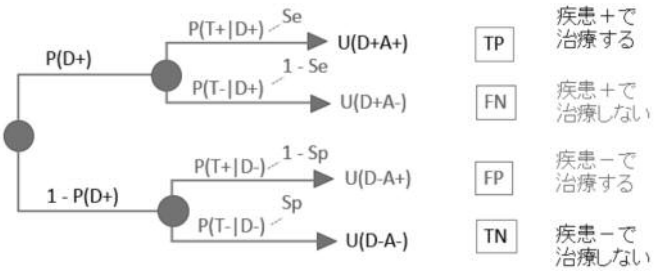


図4　診断法を実施し陽性なら治療し陰性なら治療しない方針の場合の効用と感度Se・特異度Sp、事前確率P(D+)の関係を示す決定木
赤字で示す部分が害を生成しうる部分である

また、結果が連続変数で表される検査のようにカットオフの設定によって感度・特異度が変動しうる場合がある。その場合に正診率を最大化するカットオフ値の設定が益を最大化し害を最小化することになるとは限らない。たとえば、診断後の治療法の害が大きい場合、感度は低くなっても特異度を大きくするようにカットオフ値を設定した方がその診断法の実施によりもたらされる益がより大きく、害がより小さくなることがありうる。ROC曲線上でカットオフ値を設定する場合、本当は疾患が無いのに治療を受けること（FP）による正味の害をHとし、本当に疾患があり治療を受けること（TP）による正味の益をBとし、事前確率をP(D)とした場合、傾きがH・[1 – P(D)]/B ・P(D)のROC曲線の接線の接点が益を最大化し害を最小化するカットオフ値に対応する。

無治療検査閾値と治療検査閾値の計算と事前確率による最大効用値の選択肢決定のためのExcel計算表の作成

上記の決定木に基づいて診断法の感度・特異度、診断法の害、治療法の益と不利益の値を設定すると無治療検査閾値と治療検査閾値を計算するMicrosoft Excelの計算表を作成してみよう。また、事前確率を入力すると上記の3つの選択肢の内、すなわち①診断法を実施せず治療する、②診断法を実施し陽性の結果なら治療し陰性の結果なら治療しない、③診断法を実施せず治療しない、で一番効用値が高い選択肢を示す機能も持たせる。さらに、必要な値の入力にスライドバーを用いてさまざまな値で容易に試行錯誤ができるようにし、図3と同じグラフも表示させるものとする[1]。

Excelでスライドバーを設定するために、最初にファイルメニュー→オプション→リボンのユーザー設定を表示させて、メインタブの開発のチェックボックスにチェックを入れて、Excelのメニューに開発タブを表示させる（図5）。

図5　開発メニューからのスライドバーの作成

開発メニューを選択し、挿入ボタンをクリックして、フォームコントロールからスクロールバーを選択する。＋のマーカーが表示されるので、適当な大きさの長方形を描くと、スクロールバーが現れる。スクロールバーは任意の大きさに変え、任意の場所におくことができる。

スクロールバーが選択された状態で、開発メニューからプロパティーを選択すると図のように最小値、最大値、変化の増分、スクロールバーシャフトの増分、リンクするセルを指定する画面が出る。このスクロールバーのプロパティーの設定は、後で行うこともできる。その場合には、スクロールバーを右クリックで選択して、開発メニューからプロパティーを選択する。

図6に示すように、最小値を0、最大値を1000とし、変化の増分は1、スクロールバーシフトの増分は50に設定した。こうすることによって、スクロールバーの上下の三角をクリックすると、1000分の1ずつ値を変えることができ、バーの中をクリックすると1000分の50ずつ値を変えることができるようになる。その値は、リンクするセルに表示されるので、その値を参照して計算に用いることができる。なお、今回U(T)すなわち診断法の害の効用値は最大値を500にし、スクロールバーの長さを他のバーの半分の長さにした。

図6に示す事前確率を入力するためのスクロールバーは絶対座標でセルA21にバーの位置によって、0～1000までの値が表示される。セルA6に=(1000-A21)/1000を入力しておくとこのセルA21の値を0～1

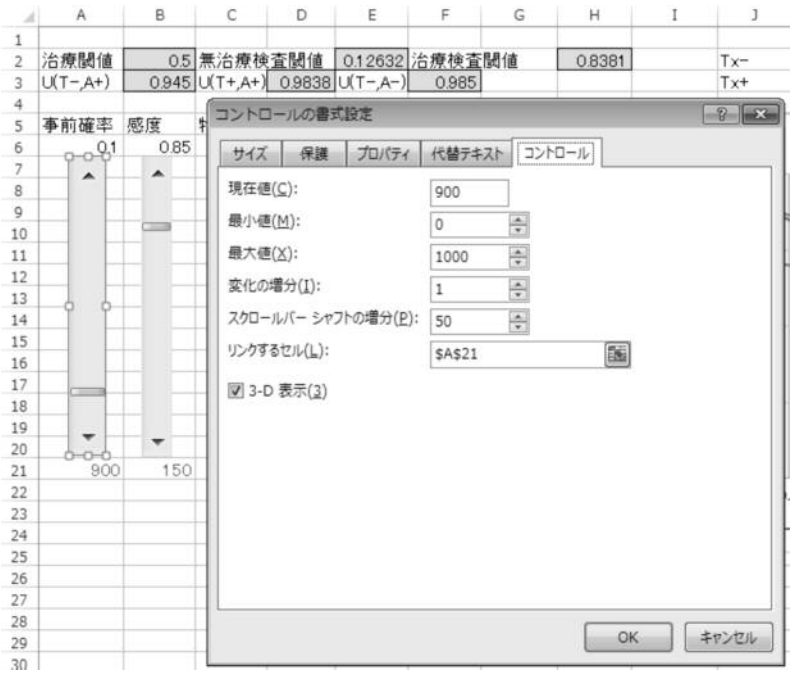


図6　スライドバーの属性の設定

[1] 作成したExcelファイルは以下のURLからダウンロード可能である
http://zanet.biz/med/dl/imic/imic20160509dta.zip

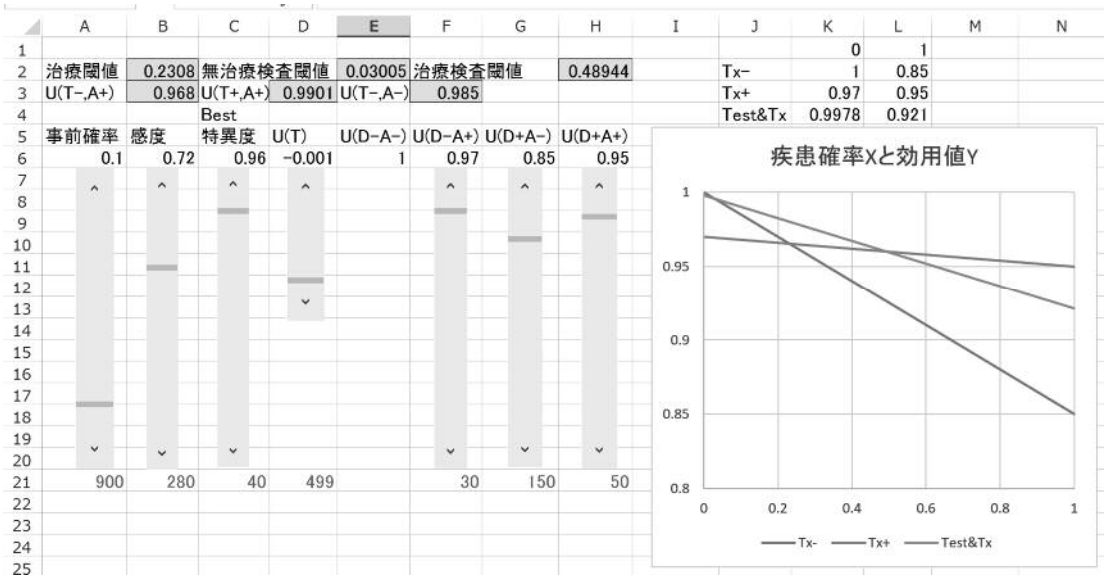
までの値に変換することができる。図に示すバーの位置は、スクロールバーの下から10%のあたりにあり、リンクするセルのA21の値は900、事前確率の値は0.1になっているのがわかる。

同じように、感度、特異度、U(D-A+)、U(D+A-)、U(D+A+)の値をスクロールバーで設定できるようにした。全体を図7に示す。U(D-A-)は疾患-で治療は受けない場合の効用値なので、常に1に設定するようにしてある。U(D-A+)は疾患-で治療を受ける場合の効用値、U(D+A-)は疾患+で治療を受けない場合の効用値、U(D+A+)は疾患+で治療を受ける場合の効用値である。

セルJ1～L4の範囲はグラフ作成のためのデータである。セルK4は式3あるいは式2でPr=0にした場合の値であり、 [U(D-A+)・(1-Sp)+U(D-A-)・Sp] + U(T)に対応する値であり、セルL4は同じくPr=1の場合の値で、U(D+A+)・Se + U(D+A-)・(1-Se) + U(T)に対応する値である。

グラフは散布図（直線）を用い（図8）、横軸は最小値0、最大値1とし、縦軸はTx-、Tx+、Test&Txによって直線を描いている（図9）。縦軸の最小値は0ではなく、値によって変動する。

なお、現実にはあり得ない値、たとえば3つの直線が交差しないような効用値、を設定した場合などのチェック機能は持たせていない。通常は3つの直線は図7に示すような相互関係に配置されるはずである。



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1											0	1
2	治療閾値	0.2308	無治療検査閾値		0.03005	治療検査閾値		0.48944		Tx−	1	0.85
3	U(T−,A+)	0.968	U(T+,A+)	0.9901	U(T−,A−)	0.985				Tx+	0.97	0.95
4			Best							Test&Tx	0.9978	0.921
5	事前確率	感度	特異度	U(T)	U(D−A−)	U(D−A+)	U(D+A−)	U(D+A+)				
6	0.1	0.72	0.96	−0.001	1	0.97	0.85	0.95				
21	900	280	40	499		30	150	50				

図7　無治療検査閾値と治療検査閾値計算と事前確率による最大効用値の選択肢決定のためのExcel計算表の全体

各セルに設定されている式：セルB2 ：=(E6-F6)/(E6-F6+H6-G6)、セルE2: =(E6-K4)/(E6-K4+L4-G6)、セルH2: =(K4-F6)/(K4-F6+H6-L4)、セルB3: =H6*A6+F6*(1-A6)、セルD3: =(H6*B6+G6*(1-B6))*A6+(F6*(1-C6)+E6*C6)*(1-A6)+D6、セルF3: =G6*A6+E6*(1-A6)、セルA4: =IF(B3>=D3,IF(B3>=F3,"Best",""),"")、 セルC4: =IF(D3>=B3,IF(D3>=F3,"Best",""),"")、セルC5: =IF(F3>D3,IF(F3>B3,"Best",""),"")、セルK2: =E2、セルL2: =G6、セルK3: =F6、セルL3: =G6、セルK4: =F6*(1-C6)+E6*C6+D6、セルL4: =H6*B6+G6*(1-B6)+D6。

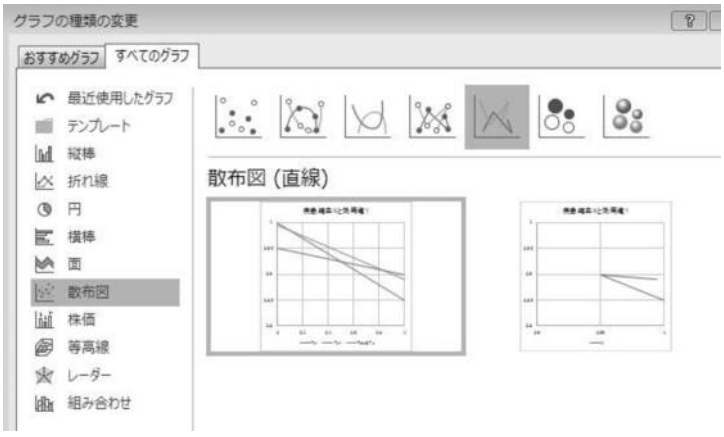


図8　グラフの種類の指定

図9　グラフ作成のためのデータソースの指定

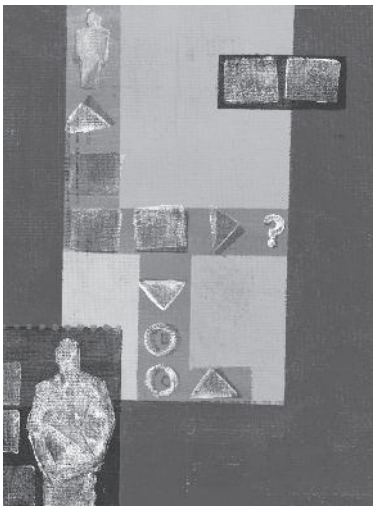
使用例

インフルエンザ迅速試験の感度・特異度はPetrozzinoらのメタアナリスによると0.72と0.96である[3]。抗ウイルス薬による治療のU(D+A+)を0.95、U(D+A-)を0.85、治療しない場合のU(D-A+)を0.97とした場合の疾患確率と効用値の関係を見たのが図7である。検査に伴う不利益の効用値はほぼ無視しうるので、-0.001に設定した。

無治療検査閾値は0.03005と低いので、インフルエンザの疾患確率が0.1であれば、検査をして、陽性なら治療、陰性なら治療しないという選択肢の効用値U(T+A+)が最も高くなり、その下のセルC4がBestになっている。治療検査閾値は0.48944なので、疾患確率がこの値を超えれば検査をしないで治療する選択肢の効用値U(T-A+)が最大になる。疾患確率0.03005～0.48944の間では、迅速試験を施行すべきであると言えることになる。たとえば、発熱、咳嗽、全身倦怠感をみとめ、インフルエンザの疾患確率が0.5と判断された場合、迅速試験はしないで治療を開始してもよいということになる。

文献

1) Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, oxman A, editors: GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendatins. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. (GRADEpro GDTのウエブサイトから登録しログインするとPDFファイルをダウンロードできる。http//gradepro.org/)
2) Sox HC, Higgins MC, Owens DK: Medical decision making. 2013, Wiley-Blackwell, West Sussex, UK.
3) Petrozzino JJ, Smith C, Atkinson MJ: Rapid diagnostic testing for seasonal influenza: an evidence-based review and comparison with unaided clinical diagnosis. J Emerg Med 2010;39:476-490. PMID: 20227846



Honest errorから研究の誠実性を考える

あいみっく＊連　載
論文発表の倫理 ㉜

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

1．誠実という言葉

誠実（honesty）は、『広辞苑』によれば、「他人や仕事に対して、まじめで真心がこもっていること」とある。誠実であることは信頼につながり、人間の関係性を発展させる上で大切な価値となる。研究倫理について話し合う際にも、最初に確認されるべき言葉である。

1992年に、米国ワシントン郊外に研究公正局が創設され、研究不正への本格的な取り組みが行われるようになった。米国以外では、科学の不正行為について、早い時期から検討を開始し、国家レベルで対応した国としてデンマークがある。1991年にDanish Medical Research Councilは、科学の不正行為をテーマにした委員会を組織した[1]。委員会では、用語の検討から始め、不正行為は、scientific dishonestyと呼ぶことに決定した。誠実（honesty）と不誠実（dishonesty）という言葉が、研究不正や倫理を考える基本的な用語として位置づけられていたのである。

当時、国際的に流通可能な不正行為の用語をめぐり、さまざまな議論がなされた。同義語としてfraud（法律用語）、misconduct（範囲の広い言葉）、scientific integrity（北米で好まれる間接的な表現）などが検討された。Fraudは法律用語として確立されているが、研究不正は倫理上の懸案であり、現在ではより広い一般的な言葉であるmisconductが用いられるようになった。Integrityという言葉には、研究不正という同じ対象を扱いながらも、ポジティブな方向で討議を展開させようとする意思が反映され、honestyとともに重要な鍵となる言葉である。

2．誠実は共有する価値

米国研究公正局の研究倫理テキストとして、Steneck博士により執筆された『ORI研究倫理入門』（原題：ORI Introduction to the Responsible Conduct of Research, 2005年、丸善）をみると、その序文に以下のような記述があった。「一般的な言葉で表現すれば、責任ある研究行動は、単に良き市民の生き方を専門家の生き方に適用することである。研究を、誠実に、正確に、能率よく、客観的に報告する研究者は、責任ある研究へ向かう時に、正しい道に乗り入れている。不誠実であり、承知の上で正確でない報告をし、助成資金を無駄にし、研究知見に影響する個人的な偏向を許すような人はいない」[2]と述べ、第一部の冒頭で共有する価値観について言及している。

責任ある研究行動にしても、専門分野や研究室によっても異なっているけれど、責任ある行動に関して、「すべての研究者をともに結びつける共有している重要な価値観」があるはずである。この共有する価値観として、以下の4点があげられている。

・誠実（honesty）：正直に情報を伝え、責任を持って行う
・正確（accuracy）：正確に知見を報告し、誤りを避けるよう注意する
・効率（efficiency）：資源をうまく利用し、浪費を避ける
・客観性（objectivity）：事実に語らせ、誤った先入観を避ける

着目すべきは、共有する価値観の第一に「誠実（honesty）」が示されている点である。誠実であることは、研究倫理を支える大切な価値観であり、不正行為（misconduct）に向きあう積極的な心情を示すものでもある。

3．理化学研究所の対応方針

STAP細胞論文の共著者の多くが所属していた理化学研究所（以下理研）では、2005年の論文不正事件を契機として「科学研究上の不正行為への基本的対応方針」と研究不正の定義などを、米国の連邦政府規律に準じて公表した[3]。わが国を代表する研究所であり、迅速な対応と思われる。しかし、その文言を読んでみると、研究不正の実態が理解されていないのではないかという疑問を禁じえない。

研究不正とは、「科学研究上の不正行為であり、研究の提案、実行、見直し、及び研究結果を報告する場合における、次に掲げる行為をいう。ただし、悪意のない間違い及び意見の相違は研究不正に含まないものと

する」（下線は筆者による）とした。この100字に満たない説明文について、「研究の提案」とは具体的に何を意味しているか、読み取れるだろうか。

研究倫理に関する講演に招かれた際に聴衆に質問してみると、適切な答えはほとんどない。原語が「proposing」であることを伝えると、助成金の申請という答えが少しであるが聞こえてくる。助成申請の審査をめぐり、審査関係者による盗用が重大な問題とされる危機感を、「研究の提案」という言葉からは連想できない。

次に「見直し」について質問すると、会場から答えが出ることはまれであった。原語は「reviewing」であり、投稿論文の査読を示している。論文審査時に起きる盗用や審査の引き延ばしといった、「editorial misconduct」への対応が、意図されている。「見直し」という言葉からは、論文の質を評価するレフェリーシステムの存在は見えてこない。研究不正が起きる種々の舞台設定が適切に想起されておらず、ミスコンダクトの実態が反映された文言になっていない。さらに、研究者の多くが具体的な背景を読み取れないような文章が、組織内部で修正されずに公表されている。

ミスコンダクトについてのただし書きの訳では、さらなる混乱が引き起こされた。Honest errorを「悪意のない誤り」と訳したことで、反対に研究不正にはすべて悪意が存在するものと読める。そこで、STAP論文筆頭著者側は、悪意のない不正行為はミスコンダクトでなく、ミステイクであると主張したのである。しかし、悪意なしにねつ造や改ざんなどの研究不正を行う方が、はるかに恐ろしいのではないだろうか。『広辞苑』によれば、法律用語では、「悪意は事実を知っていること」であり、日常用語での悪気があると言う意味ではなく、道徳的不誠実さの意味は含まないという指摘がある。ただし、honestyに関して、道徳的誠実さを抜きにして訳出することは考えられない。つまり、honest errorを悪意のない誤りと不適切に訳し、その訳語が一人歩きしてしまったのである。誠実という研究者が共有すべき価値から離れたところで、honestは訳されていたといえる。すべての研究者に共有されるべき価値の第一に、誠実が掲げられている意義を受けとめる必要がある。誠実さという価値を共有しているかが、科学界に問われている。

4．誠実な誤り、事例から考える

医学研究科博士課程での研究倫理についての集中講義を終えた時、一人の学生から質問を受けた。「誠実な誤りにどのようなものがあるのか、具体的に説明して欲しい」という内容であった。私は「結果を再現できなかった場合や、実験で汚染がおきたような深刻な例もあるが、多くは誤記や計算誤りといったケアレスミスがほとんどです」と答え、そして「実際には、ミスコンダクトか誠実な誤りかを識別するのは難しいケースもある」ことを伝えた。帰路、この質問に対し、誠実な誤りの事例を集め、それらの傾向を明らかにする必要があると思った。

そこで、以前PubMedを用いて、日本からの撤回論文（98件）を調査し[4]、誠実な誤りによる30件の論文事例を保持していたので、それらの撤回通知を改めて調べることにした。これらの事例を精査し判断が難しい1件を除き、最終的に29件を分析対象として、誠実な誤りによる論文と判断した具体的な理由をまとめてみた（表1）。

表1　誠実な誤り：PubMedの日本撤回論文29件の分析から

理由	件数	構成比
再現できず	12	41%
重大な誤り	10	34%
コンタミネーション	3	10%
対象を誤る	2	7%
図の間違い	2	7%
	29	100%

Source：山崎茂明．あいみっく 32(3):59-62のデータを分析

最も多い理由は、発表後に主要な実験結果を「再現できなかった」ものであり、対象29件の41％を占めていた。この再現実験は、ほとんどが著者グループによりなされたものであり、投稿を焦った結果とも言える。「重大な誤り」としてまとめたものが10件（37％）、実験の場で発生した「コンタミネーション（実験汚染）」が3件、「対象を誤る」としたもの2件は、誤ったモンキー細胞を対象として扱い、そしてもう1件は、適切でない遺伝子組み換えマウスを対象として取り違えていた事例である。図の誤りとした2件は、実験結果が間違っていたことを示している。

現状では、ミスコンダクトか誠実な誤りか、記載された撤回通知だけでは判断が難しい。それだけに、編集者や著者らは、読者にミスコンダクトによるものか、誠実な誤りであるかがわかるよう、できるだけ明快に記載するべきである。日本人研究者により2001年にNature Medicine誌に発表された細胞死のシグナリング促進物質に関する結果が、多くの研究者から再現できないという批判レターが寄せられた。明らかにするために、共著者が追試を試みたが、再現できず不正な実験であることが示された。この論文を対象に、Nature Medicine誌のNews & Views欄でその論文の意義を解説した記事も、論拠を失い撤回された[5]。この事例では、News & Views記事の執筆をミスコンダクトとするのは、判断が難しいのではないだろうか。解説記事の執筆者は、むしろ、被害者として考えられる事例である。

また、自分の結果の誤りを、他者の論稿やコレスポンデンス記事から気づかされた事例が3件あり、同学の専門家が情報のフィルターとして機能していた。

これら29件は、重大な誤りにより撤回に至ったものである。多くの誠実な誤り例は、一般的に訂正記事欄で示されているものである。誤字･誤記･転記ミス、計算ミス、統計処理誤り、ケアレスミスなど限りない。

意図的な誤りではなく、誠実に行ったなかで発生した誤りであり、これらのエラー（error）はミスコンダクトではない。「エラーは研究活動に付きまとう副産物である」と、『Research Misconduct』（Ablex Pub,1997）のなかで、編著者であるAltmanは述べていた[6]。人は誤りから自由になることはない。

見てきたように、honest errorかミスコンダクトであるかは、判断に苦慮するケースもある。日頃から、さまざまな事例について研究室内で討議されると良い。また、忘れてはならない視点として、「ミスコンダトの申し立てを受けることは、研究者のキャリアに深刻な影響をもたらし、助成資金の獲得に不都合が生まれるであろう。告発に対して控訴するにしても、余計な時間が求められる。また、ミスコンダクトを立証する不正調査には、専門を同じくする研究者から、多くの時間とエネルギーを奪うことになる」と、Resnikは述べていた[7]。起こしてしまったミスコンダクトに対しても、研究者は誠実に向きあい、やり直す機会とすることである。

5．終わりに

Honest errorの訳語や、科学の不正行為が発生する場面が想起されていない訳語など、日本を代表する研究組織の基本的対応方針の課題を指摘したが、科学界全体としても共有すべき問題であり、個々の事例から学び、対応していくことである。また、honesty（誠実）は、研究者が共有する基本的な価値として位置づけられていた。そして研究不正を検討した初期には、不正行為に対してdishonestyという言葉を用いることでまとまった。誠実という言葉の重要性が、あらためて再認識されたともいえる。誠実さを問うことで、科学の不正行為を、倫理上の問題として広く取り上げる必要性を科学界に示した。

文献・資料

1) Rii P. Creating a national control system on scientific dishonesty within the health sciences. In: Lock S, Wells F. Fraud and Misconduct in Medical Research. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group; 1996. p.114-27.
2) Steneck NH(山崎茂明訳). ORI研究倫理入門. 東京：丸善、2005.
3) 理化学研究所理事会. 科学研究上の不正行為への基本的対応方針. http://www.riken.jp/~/media/riken/pr/topics/2006/20060123_1/20060123_1.pdf [accessed 2016-02-17]
4) 山崎茂明. PubMedから日本の撤回論文を調べる. あいみっく. 2011; 32(3): 59-62.
5) Takahashi H. Retraction: A SADS defect in tumor cells provides optimism. Nat Med. 2001; 7(6): 749.
6) Altman E, Hernon P(ed). Research Misconduct: Issues, Implications, and Strategies. London: Ablex Publishing, 1997.
7) Resnik DB, Stewart Jr CN. Misconduct versus honest error and scientific disagreement. Account Res. 2012; 19(1): 56-63.

この人この研究

Etsuo Susaki

このコーナーは、ライフサイエンスに関わる若手研究者の方に
リレー方式でご執筆いただいています。

洲﨑 悦生 先生　すさき　えつお先生

Profile

現職

東京大学大学院医学系研究科　機能生物学専攻　システムズ薬理学教室　助教
JST さきがけ研究者
理化学研究所生命システム研究センター　合成生物学研究グループ　客員研究員

経歴

1977年	熊本県生まれ
2002年3月	九州大学医学部卒
2002年4月－2010年3月	九州大学生体防御医学研究所　分子医科学分野 大学院生/研究員/特任助教
2007年9月	学位取得（医学博士）
2010年4月－2013年8月	理化学研究所　発生·再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究プロジェクト 学振PD/基礎科学特別研究員
2013年9月－	現所属
2015年10月－	科学技術振興機構 さきがけ研究者（兼任）

「細胞」と「個体」をつなぐ試み
～ 個体レベルのシステム生物学実現に向けて ～

父が検査技師で、しょっちゅう仕事場に遊びに行っていました。いつ頃からか覚えてないのですが、気付いたら自然に医学研究者になろうと思っていました。高校の頃には「遺伝子治療」というキーワードを知って医療技術が大きく変わる可能性に期待し、本格的に基礎医学研究者になろうと九州大学の医学部に入りました。大学時代は音楽系の部活に入って勉強はサボり気味でしたが、大学のある研究室でラボテクニシャンのアルバイト（今は懐かし、大判ゲルでのDNAシーケンス！）をやらせてもらい、実験の楽しさを覚えました。

医学部の5年生ごろだったと思いますが、北野宏明先生（ソニーコンピューターサイエンス研究所）が「システムバイオロジー」という教科書（写真1）を出され、こんな生物学のアプローチ方法があるのかと衝撃を受けました。この方向性こそ、生命の本質的な問題を解くアプローチであると直感したのだと記憶しています。それで、細胞をコンピューターシミュレーション上で再現する「E-Cell」プロジェクトを進められていた冨田勝先生（慶應義塾大学先端生命科学研究所）のところに遊びに行ったりしながら、一体どういうものなのかといろいろと見聞きさせていただきました。システム生物学を専門にしようと思っていたわけでなく、始めは憧憬に近いものであったように思います。医学部卒業後、基礎研究を目指す意思を固める中で、まずはしっかりとした指導で評判があり、ディープな実験環境にどっぷりと浸れる中山敬一先生（九州大学生体防御医学研究所）のラボに行くことにしました。ここでは分子細胞生物学やマウス遺伝学の基本（と、実験科学者としての基本）をみっちりと仕込まれました。

写真1　北野先生の「システムバイオロジー」（秀潤社） 2001年刊行
システム生物学の基本的な考え方が議論されており、今読んでも新鮮味がある

大学院生時代の2003年、現在のボスである上田泰己さんと既知になりました（写真2）。彼は理研に最年少PIとしてラボを構えるなど、当時からシステム生物学のエースとして活躍していた方です。この縁がきっかけで、2010年に上田研（理化学研究所発生・再生科学総合研究センター　システムバイオロジー研究チーム（当時））に移籍し、「システム生物学をマウス個体でやる」という、なかなかにチャレンジングな試みを一緒に進めることになりました。

システムを解くには、まずシステムの要素を同定し、要素間の関係性を解析し、それらの関係性から生じてくる機能（例えばダイナミクス）の様相を明らかにしていく必要があります。上田研究室では、哺乳類細胞の概日時計を制御している転写ネットワークから、どのようにして24時間の概日リズムが生まれてくるか、という謎をシステム生物学的アプローチで追いかけていました。こういった分子レベルのシステムを解き明かす研究は、2000年頃より普及してきたDNAマイクロアレイや質量分析計などの網羅的解析技術（-omics技術）の発展が支えとなっていました。

概日リズムは睡眠・覚醒などの個体レベルのリズムにもつながっています。私が移籍した2010年頃は、ちょうどラボでの研究対象が細胞から個体へと移ってきたタイミングでした。こういった個体レベルの生物機能、例えば様々な動物の行動は、神経ネットワークのような細胞や細胞のつながりが単位となるシステムが担っています。それまで（というか、今もほとんどそうだと思いますが）のシステム生物学の対象は、上述のようにDNAマイクロアレイなどが使える遺伝子や分子のネットワークからなるシステムで、しかも酵母や大腸菌などの比較的シンプルな生物を用いた研究がほとんどでした。上田さんがそれまで進めていた哺乳類細胞の概日リズム転写因子ネットワークの研究でも、どちらかといえば珍しい部類に入りました。

そういった状況の中で、じゃあ細胞ネットワークを対象に、しかもマウスを対象に、研究するにはどうしたらいいか？というところから議論を始め、2つの技術開発が必要ということになりました。

一つは、DNAマイクロアレイのような網羅的観察の技術です。ただし、遺伝子や分子ではなく、細胞が対象です。組織や個体の中にある細胞を丸ごと観察するような技術が必要で、様々な試行錯誤の末、組織透明化技術と3次元イメージングを組み合わせた方法で実現出来るようになりました（写真3）。例えば神経活動を蛍光ラベルして全脳観察し、DNAマイクロアレイでよく行われるクラスタリング解析を用いて、条件ごとに重要な神経細胞群をより分けるようなことも可能になっています。この技術をCUBIC（Clear, Unobstructed Brain/Body Imaging Cocktails and Computational analysis）と名付けて発表しました。マウス全身も透明化できる強力な透明化試薬とシート照明顕微鏡という特殊な3次元観察用の顕微鏡を組み合わせ、-omics的なデータ解析手法まで合わせた一連のパイプラインとして提唱しています。

もう一つは、個体内の細胞を遺伝学的にラベルしたり、機能を阻害するような遺伝学的ツールを導入する技術です。これは基本的には遺伝子改変マウス（トランスジェニックマウスやノックインマウス）を作っていくことになるのですが、システムが解けるよう、それを高速・多種類に作っていこうということです。標準的な遺伝子改変マウスの作製には数世代の交配の必要があるため、新しい系統を樹立するには早くても半年、通常年単位の時間がかかるのが普通です。ところが、最先端のES細胞培養技術と発生工学技術を組み合わせると、ES細胞から直接、その後の実験に使えるマウス（ESマウス）が作れることがわかりました。ラボ内の数名でプロジェクトチームを作って、これらの技術を四苦八苦して導入しました。最終的に、週あたり数系統のノックインマウスを新規に作製できる体制が確立し、新しい蛍光ラベルを入れた系統を3～4か月で準備して解析する、といったことも実現しました。

（これらの成果は、2014年以降にいくつかの論文*となって世に出て行きましたので、ご興味がある方はご参照ください。）

写真2　現在のボスの上田泰己さんと
彼が理化学研究所でラボを立ち上げたばかりの2003年ごろ

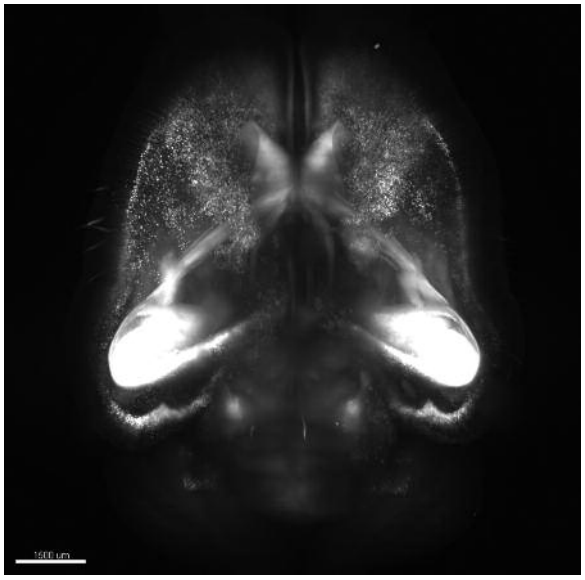


写真3　CUBICで透明化し3次元イメージングしたThy1-YFP-Hトランスジェニックマウスの全脳
大脳皮質と海馬の錐体細胞に蛍光タンパク質YFPが発現している
Susaki et al. Nature Protocols 2015より

システム生物学というと、難しい数理解析やコンピューターシミュレーションがすぐに頭に浮かびますが、自分は別に数学が得意というわけでもなく、プログラムが書けるわけでもありません（身に付けようと思い立って早ウン年…）。そうではなく、新しい実験の枠組みを作るというウエットサイエンティストの本領発揮な部分に突っ込んで行き、それなりの成果につながりました。この選択には上田さんからのアドバイスも大きかったのですが、得意なものを伸ばして勝負する、というのは本当に大事なことだと思えます。

最近はデスクワークが増えてしまいましたが、やはりベンチに行って手を動かす時間が楽しく、自分は本当に実験が好きなのだと実感します。日常的な小さな実験でも、もっと大枠のスキームでも、仮説を実験に落とし込んでいく過程が、すごくワクワクします。やっぱり手を動かして何かを作っていくのが好きなんだと思います。

一方で、画期的なアイデアをどう出していくかという点については、特に理研時代に鍛えられたと思います。プリミティブなアイデアを発想するときは、経験がときに邪魔になります。遺伝子改変マウスを短期間で作製できないか議論していた時、「キメラマウスを作って交配するもの」という自分の固定観念は、上田さんとの議論で出てきた「交配なしで、いきなり実験用個体を作る」というアイデアにひっくり返されました。そう思って調べると要素技術もあるもので、なんとお隣のラボからタイムリーな論文が出ていました**。特に大きな枠組みを構想するときには、こういったゼロベースでの議論を積み重ねていくことが大事だと思います。また、大きなことを成し遂げる時には、分野間のチームワークも重要です。理研時代には多くの異なる分野のエキスパートたちが集まっていましたし、ここで紹介させていただいた仕事も、たくさんのコラボレーターに恵まれて実現したものです。

柔らかく発想し、誰にも負けない専門性と集合知で勝負する、そういう研究を続ける中で、「生命の本質とは何か」という、遠大なゴールに近づいていけたらと思います。

* Susaki et al. Cell 157: 726-739, 2014.
Tainaka et al. Cell 159: 911-924, 2014.
Susaki et al. Nature Protocols 10: 1709-1727, 2015.
Tatsuki et al. Neuron 2016 AOP. doi:10.1016/j.neuron.2016.02.032

** Kiyonari et al. Genesis 48: 317-327, 2010

オープンアクセスが変えたジャーナル事業と研究評価

文部科学省 科学技術・学術政策研究所
科学技術予測センター
林　和弘

はじめに

オープンアクセスを特集した本連載の第1回目となる前回は、オープンサイエンスの潮流が切り拓く新しい研究の世界を念頭に、まずは、2010年頃までを中心とした研究論文のオープンアクセスの始まりを振り返った[1)]。今回は、オープンアクセスが生まれたことによって何が変わったのかを、学術情報流通の変化、特に、ジャーナル事業と研究評価を中心とした変化について解説する。

オープンアクセスによる出版ビジネスモデルの変化と学術情報流通の総コストの議論

前回、オープンアクセス出版にはGoldとGreenの方式があることを紹介した。Goldは論文の掲載料（APC：Article Processing Charge）を著者側が支払い、出版者版の論文本文をオープンアクセスにする方式であり、Greenは有料購読が必要なジャーナルの論文の著者最終版を機関リポジトリ等のサーバーでフリーに公開する方式である。出版経費の出処が情報の発信者（研究者：Gold OA）なのか受信者（図書館：Green OA）かの違いと考えると、話は実は電話料金の支払い方式と変わらないとも言える。

出版者側としては、昨今の図書館経費の事情もあり購読費でこれ以上収入が得られない状況の中で、APCで収入を増やす手段に舵を切っている。例えば、出版者の中にはGold OAジャーナルを創刊し、カスケードモデルと呼ばれる手法をとるところもそれなりに多い。これは、もともと一度トップジャーナルに投稿されて査読で却下となった原稿のうち、出版に価するものを別のセカンドクラスのジャーナルなどで拾って出版し、購読費を得るモデルであったが、オープンアクセスのビジネスモデルを援用し、セカンドクラスのジャーナルでも落ちるが、なお、出版に価する原稿をOAジャーナルで出版し、APCを得ることで収入をさらに増やすことが可能になった。

いずれにせよ、今後の学術ジャーナルの論文の流通にかかるコストを論ずるには、図書館の購読費だけでなく、研究者が払うAPCも考慮し、いわゆる情報の受信料と発信料の総和で議論する必要がある[2)]。この点において、受信側がいくら払っているかは、電子ジャーナルを包括的に契約していることもあり図書館で比較的容易に把握できるが、発信側がいくら支払っているかを把握するのは特に日本では難しく、発行論文数からの推計などで補っている[3)]。日本学術振興会の科研費では、研究助成は個人に対して行われるため、個々の研究者がAPCをどこにいくら支払ったかを把握するのは、研究者が所属する大学等の研究機関においても難しいことがわかっている。論文ごとに支払った経費を事後の経理処理の履歴から積み上げる作業も非常に手間と経費がかかることになるため、より前段階、すなわち、個々のOA論文を出版してAPCの支払いが発生する段階で予めその情報を金額と共に把握する仕組みが必要となっている。まだOA出版費が購読費に比較して少ないうちに、この仕組みを持ち、購読費を抑えてOA出版費に回してよりオープンな情報流通を促すことが肝要であり、逆に購読費もOA出版費も共に増大し続けることを避けなければならない（図1）。

また、このような学術ジャーナルのビジネスモデルの変化をより加速しようとする試みも最近出始めた。高エネルギー物理系のコミュニティでは、SCOAP[3]と呼ばれるプロジェクト[4)]として、購読費のリダイレクションという考えによるオープンアクセスが推し進められている。これは、図書館がこれまで出版者に支払っている購読費の総額を出版者にGold OA出版費として支払い、代わりに対象となるジャーナル、論文をすべてオープンにしようという試みである。元は税金であるところの購読費へお金の流れを出版費へ付け替える（Re-direct）するこのモデルは、購読費から出版費への転換という意味でフリッピングモデルとも呼ばれる。さらに、ドイツのマックスプランク研究所を中心に、この手法を全分野に拡大して学術ジャーナルのオープンアクセスへの迅速・円滑で学術指向な転換を誘導することを目的とするOA2020が2016年3月に発表さ

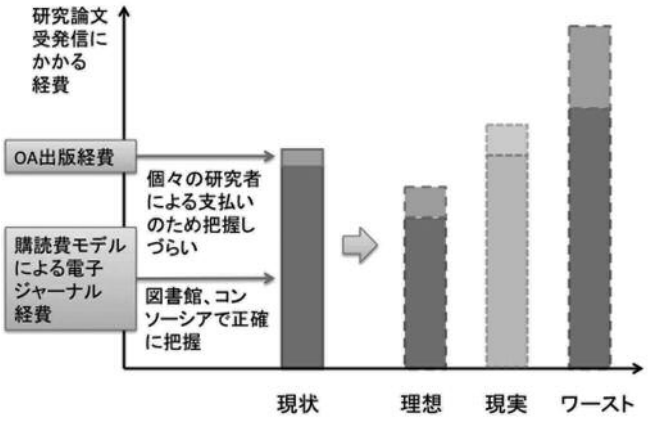


図1　購読費とOA出版費を合わせた学術情報流通総経費のシナリオ
（典拠：科学技術動向誌[2]）

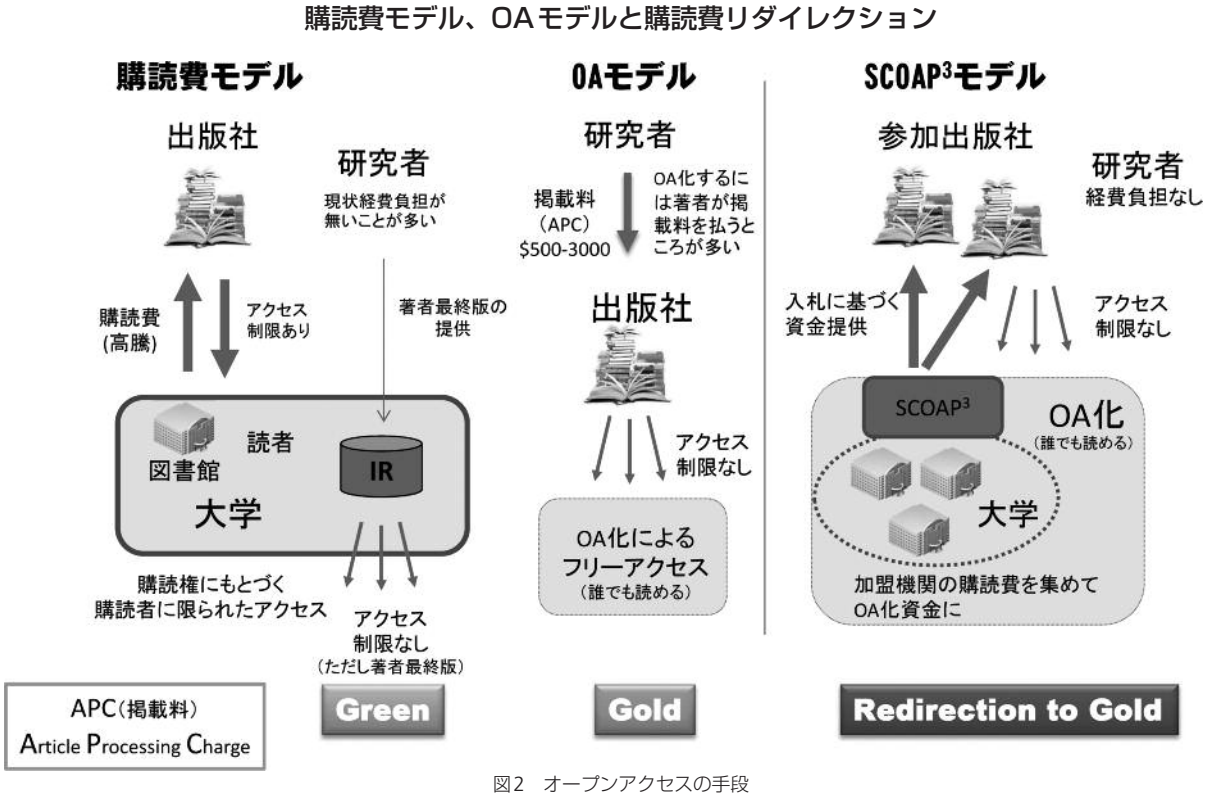


図2　オープンアクセスの手段
（典拠：科学技術動向誌[2]）

れ、世界の32機関の署名が集まった[5]。一次情報としての論文はオープンがデフォルトになる学術情報基盤作りにグローバルな視点から包括的に取組むこのイニシアチブの今後の動向に注目が集まる（図2）。

オープンアクセスによって変わる査読

オープンアクセスによって査読（peer review）のあり方も問われている。論文の増大に加えて、専門領域も細分化が進み、出版者にとって適切な査読者を探すのが困難な時代になっている。このことは、査読期間の長期化や、掲載に値しないどころか不正な論文を通してしまうリスクの増大を招いていた。そして、電子化された投稿査読システムの中に査読者データベースを構築するなどの漸次的な改善を繰り返してきた中で、根本的な解決策が求められている。さらに、査読の構造そのものに対して、本質的な問いも常に投げかけられていた[6]。例えば、ノーベル賞クラスの、あるいはパラダイム転換を起こすような論文は、たいていその当時のトップジャーナルやその領域に否定されることが繰り返されている。

このような査読の問題を抱える中、今の情報インフラでは、オープンな場で研究成果の是非を広く素早く問うことができる時代となった。PLoS ONEなどオープンアクセスメガジャーナルと呼ばれるジャーナルでは、出版前の査読はできるだけ軽量化、すなわち、新規性

や速報性は問わず、科学研究論文として成立していれば迅速に掲載する方針をとり、その代わり、後に述べるオルトメトリクス等の出版後のインパクト測定と評価に力を入れるようになっている[7]。このような基盤が生まれる中、これからの研究者は、トップジャーナルに掲載されなかった論文は、すぐに軽量査読のOAジャーナルでなるべく早く出して先取性を確保すると共に、世に是非を問うという行動変容が生まれる可能性すら出てくる。その一方、出版者は出版費をより多く獲得するためにより多くのOA論文を発行することになり、論文をできるだけ沢山出したい研究者のニーズと合致して、論文の粗製濫造がおこり、学術情報の全体の質を低下させる懸念もある。オープンアクセス時代の質の担保をどのように行い、科学研究の発展に役立てられるか、この問いへの対応自体が、オープンアクセスが浸透するかどうかの鍵となっている。

オープンアクセスが可能にした出版後評価の可能性とオルトメトリクス

オープンアクセスは単にこれまでの査読の手法を変えたたけではない。情報がオープンになって誰でも見られるようになったことと、ICT技術の発展によって、論文に限らない研究成果に対しての様々な角度から研究のインパクトを測ることが可能となった[8]。ウェブ以前の時代では、論文数、被引用数、特許数等を数えることが精一杯であり、計量書誌学として長らくその範囲を中心に定量的議論を行い研究評価に繋げる努力が続けられてきた。そして、インパクトファクターの誤用や論文数や被引用数に偏重することなどにより研究評価の歪みが増大していった。ところが、本来研究成果の評価は様々な角度からなされるべきであり、例えば、経済的インパクト、教育的インパクトなど、より広い社会インパクトも考慮されるべきものであるが、その手段がないままニーズだけが訴えられていたとも言える。そして、ウェブ技術の革新によって、新たな可能性が生まれようとしており、オルトメトリクスが生まれた[9,10]。

例えば、2010年にaltmetricsマニフェスト[11]が発表され、今現在は、研究論文を中心とした研究成果に対する、twitterや科学ブログ等の言及数などのソーシャルメディアの反応を計量し、研究評価に役立てようとする検討が進んでいる。オルトメトリクスが計測している要素としては以下が挙げられる[12]（表1）。

このような要素の計測は、altmetric.com[13]やPlum X[14]などのサービスとして提供され、電子ジャーナルの1モジュールとして多くの大手出版者において定着し、多くの論文の反響が多角的に見られるようになった。またNISO（米国情報標準化機構）では、オルトメトリクスの国際標準化に向けたWGが設置されてもいる[15]。このソーシャルメディアの反応が何を意味するかについては依然論争が繰り返されており、特にソーシャルメディアの反応を計量することには批判的、懐疑的な意見も多い。ただし、確実に言えることは、被引用数以外のなんらかのインパクトを計量する手法を我々が手に入れていることであり、これから時間をかけて、研究インパクトの計量手法の開発が繰り返され、また研究評価に役立てるためのコンセンサスが醸成されることになる。

すなわち、ウェブを通じた情報のオープン化によって、原理的には万人に対して様々な角度から研究成果を評価する機会を与えられたことになる。また、多様で多種の情報ソースを組み合わせることによって、さまざまな研究インパクトの測定がメトリックスとして展開でき、研究評価の可能性が大きく拡がった。さらに言えば、膨大な情報をストックして解析するのではなく、適時フローの情報を即時に解析することも可能となったことも加えると、では実際に何をどう数えたら良いのか分かりづらい現状はかえって悩ましい状況にすらなっている（図3）。

表1　オルトメトリクスの要素

要素	概要	例
推薦 (Recommended)	有識者による推薦	Faculty 1000
引用 (Cited)	被引用回数。	Web of Science, SCOPUS, CrossRef forward linking
保存 (Saved)	ソーシャルブックマークや文献管理ツールなどで保存された回数	Mendeley, CiteULike
話題 (Discussed)	SNS, マイクロブログや科学ブログ、ウィキペディアなどでの言及数	Twitter, Facebook、ResearchGate
閲覧 (Viewed)	閲覧回数・PDFダウンロード回数	e-journals

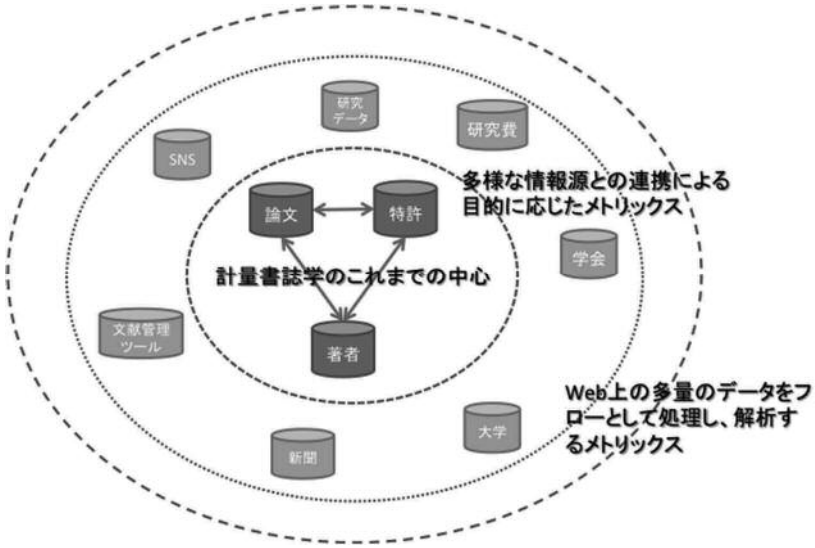


図3　購読費とOA出版費を合わせた学術情報流通総経費のシナリオ
（典拠：情報の科学と技術[8]）

学術ジャーナルのあり方を変えるオープンアクセス

以上の観点から自明的に導かれる命題は、一体現在の、そして未来の学術ジャーナルとは何か、そのあり方そのものについての問いである。そもそも学術ジャーナルは印刷革命後の17世紀に発明されたとされ、そのスタイルは紙の上に情報としての記号（文字）を刷り、その物質としての情報を、郵送の手段でなるべく多くの読者に届ける仕組みである。なぜ、ウェブの時代になっても科学者にこれまでの慣習や仕組みを踏襲している学術ジャーナルが必要なのか、これは、実はウェブが社会に浸透し始めた頃から問われている古くて新しい問題である。

実際、ウェブの時代に突入すると、もともと情報のオープン化の意味で先進的な領域では、例えば、高エネルギー物理系を中心とした領域では、前回も述べたプレプリントサーバーによる査読前の投稿原稿の共有の文化が生まれた。また、情報系では国際会議のプロシーディングスを学術ジャーナルの論文より重視する文化がすでにある。今後、論文だけでない、あるいは文字情報に限らない研究データ、動画など幅広い研究成果の共有と公開がウェブ上で進むことによって、学術ジャーナルが研究成果公開の主要メディアとは限らない時代へ、少しずつだが確実に変わりつつあるとも言えるだろう。実際のところ、前述のオルトメトリクスはそのインパクト計量の対象は論文に限っていない。様々な研究成果を、ウェブのテクノロジーを活用して様々な尺度で測ることで、これまでの、論文数、被引用数、特許数などの限られた指標とそれらの活用による研究評価の世界に、全く新しい可能性をもたらしているのである。

おわりに

学術ジャーナルが冊子体から電子ジャーナルに移行する過程で生まれたオープンアクセスは、学術出版のビジネスモデルや査読の姿を大きく変えようとしている。さらに漸次的な改革の繰り返しを経た後に、冊子体から引き続く学術ジャーナルのあり方そのものを問い直している。そして学術ジャーナルの関係者は、すでに既存の学術情報流通の枠組みから新しい枠組みの構築に向けて、様々な試みを繰り返しているとも言え、それがオープンサイエンスとして現在語られているとも言える。次号では、オープンアクセスが改めてもたらした課題や新たな問題について紹介する予定である。

参考文献

1) 林 和弘. オープンアクセスの始まりを振り返る. あいみっく. 2016, Vol. 37, p. 26-28.
2) 林 和弘．オープンアクセスを踏まえた研究論文の受発信コストを議論する体制作りに向けて．科学技術動向．2014，145，p.19-25：http://hdl.handle.net/11035/2964
3) 平成27年度学内オープンアクセス費支出状況調査報告書　http://hdl.handle.net/2433/210594
4) https://www.nii.ac.jp/sparc/scoap3/
5) New initiative to boost Open Access（MAX-PLANK-GESELLSCHAFT，2016/3/21）https://www.mpg.de/10398752/new-initiative-to-boost-open-access
6) 佐藤 翔. 査読をめぐる新たな問題. カレントアウェアネス. 2014, no321, p.9-13 (CA1829). http://current.ndl.go.jp/ca1829
7) 第5回 SPARC Japan セミナー2011「OAメガジャーナルの興隆」https://www.nii.ac.jp/sparc/event/

2011/20120229.html
8) 林 和弘. 計量書誌学から研究活動計量学へ. 情報の科学と技術. 2014, vol. 64, no. 12, p. 496-500. http://ci.nii.ac.jp/naid/110009872675
9) 坂東 慶太．Altmetrics の可能性 ソーシャルメディアを活用した研究評価指標．情報管理．2012, vol. 55, no. 9, p. 638-646.
10) 林 和弘. 研究論文の影響度を測定する新しい動き ー論文単位で即時かつ多面的な測定を可能とするAltmetricsー. 科学技術動向. 2013, 134, p. 20-29.
11) altmetrics: a manifesto http://altmetrics.org/manifesto/
12) A new framework for altmetrics http://blog.impactstory.org/31524247207/
13) https://www.altmetric.com
14) http://plumanalytics.com
15) NISO Alternative Assessment Metrics (Altmetrics) Initiative http://www.niso.org/topics/tl/altmetrics_initiative/

【オープンサイエンス/イノベーション時代の到来】

次号以降の予定

3）オープンアクセスが露わにした課題
- 変わらぬ論文出版という行為
- ジャーナルブランドと研究評価
- 研究者の態度とOA義務化の難しさ
- あやしいOAジャーナル
- 研究公正

4）オープンアクセスからオープンサイエンスへ
- 研究論文から研究データへ
- 先見の明があった、第4期科学技術基本計画
- ツールから研究活動プラットフォームへ
- オープンイノベーション指向
- 科学と社会の在り方

あいみっく川柳

今回は IMIC 職員「適正使用」さん作の川柳をお届けします。日々の業務にまつわる思いが描かれています。
こちらのコーナーで今後も紹介していきますので、読者の皆さんのご投稿をお待ちしています。

饒舌に　なると必ず　ボロが出る

作・適正使用

うまく説明できた時は余計なことまで言い過ぎて、必ずボロが出てしまいます。

自己点検　いつも思うは　事故点検

作・適正使用

業務が適正に実施されているか、実施状況を自己点検しますが、いつも自己ではなく事故点検と思ってしまう。

監査とは　日々の努力の　積み重ね

作・適正使用

監査対応は日々の蓄積された結果であることを痛感します。

親切で　出した資料が　不適正

作・適正使用

しっかりできているところを見せたくて、関係の無い資料まで提示すると、そちらに問題が発覚します。

編集後記

■5月の連休に上野公園へ出かけました。外出の目的は午後にあるイベントだったのですが、ついでに午前中は美術館をハシゴして、という考えが甘かったと悟ったのは開館前から並ぶ人の長い列を見た時でした。思う存分楽しんだ休暇後の疲れ対策は「通常生活に心身を慣らすこと」だそうです。（あまのじゃく）

■新しく変わる「専門医制度」について、所属の部署で3月から勉強会を始めました。しかしこの「専門医制度」は未だ混乱もあり、様子見がてら予備知識として「日本における医師養成制度の歴史」について軽く説明しようと思ったところ、すっかりハマってしまいました。江戸時代の私塾や藩校が現在どの大学の医学部になっているか調べたり、日露戦争の際の「脚気を巡る論争」をきっかけにもう一度『坂の上の雲』を読み直したり、第二次世界大戦後のインターン制度廃止について東大紛争の記録を探したり…思いもかけず「ピンポイントオタクな歴女」となっております。（SNM48）

■リフレッシュとエネルギーの充電を兼ねて、ゴールデンウィークに名古屋旅行に行ってきました。味噌かつ、手羽先、きしめんと名古屋名物を堪能して大満足で旅を終えたのですが、帰宅して体重計にのりびっくり、2日間で2キロも増えてしまいました。一番充電できたのは栄養のようです。（パクパク）

一般財団法人 国際医学情報センター　サービスのご案内

（一財）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。

一般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