あいみっく

40(3) 2019

CONTENTS

Editorial

「スマートリハ」が拓く
リハビリテーションの新たな可能性 …… 里宇 明元 55 （1）

シリーズ AIと医療 6
AIによる診断支援 …… 洪 繁 56 （2）

シリーズ21世紀の健康とは？ 4
健幸華齢（successful aging）な社会の構築に向けた
体力つくりの重要性 …… 田中 喜代次 62 （8）

医学統計学シリーズ 第50回
Swing-weightingを用いたMulti-Criteria Decision Analysis：
分散を直接計算する方法 …… 森實 敏夫 66（12）

「この人・この研究」
第43回 土松 隆志先生 …… 77（23）

連載 回想録 私の仕事3 …… 藤井 信栄 80（26）

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

平成 30 年度　財団の活動記録

平成 30 年

5月　平成30年度 第1回IMIC セミナー開催（於：財団会議室）
講師：阿部 信一（東京慈恵会医科大学 学術情報センター）
「PubMed ベージック講座 ～実践的な検索演習を通して PubMed の仕組みと活用方法を学ぶ～」

平成30年度 第2回IMIC セミナー開催（於：財団会議室）
講師：白土 裕子（特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会 データベース事業部）
「医中誌 Web ベーシック講座 ～国内最大級の医学文献情報データベースについて基礎から学ぶ～」

6月　第93回日本医療機器学会大会　メディカルショージャパン＆ビジネスエキスポ2018
（会場：パシフィコ横浜）企業展示ブース出展：「医療技術、医療機器産業の明日を考える」

平成30年度個人情報保護に関する定期教育（全職員対象）

平成30年度第1回定例理事会開催

平成30年度定時評議員会開催

7月　平成30年度情報セキュリティに関する定期教育（全職員対象）

IMIC ビアパーティ開催（会場：KIHACHI青山本店）

9月　平成30年度 第3回IMIC セミナー開催（於：財団会議室）
講師：名郷 直樹（武蔵国分寺公園クリニック院長・CMEC ジャーナルクラブ編集長）
「EBM 講座 ～副作用のエビデンスを利用する：症例報告からメタ分析まで～」

平成30年度 第4回IMIC セミナー開催（於：財団会議室）
講師：石塚 善久（メディカライト・ジャパン代表）
「英語論文の和文抄録作成講座 ～ライティングの基礎を踏まえた読みやすい文章の作り方～」

10月　平成30年度ハラスメント防止研修（全職員対象）

11月　信濃町煉瓦館防災訓練

平成30年度 I-disユーザー会開催（会場：明治記念館）

12月　IMIC 忘年会開催（会場：明治記念館）

平成 31 年

2月　平成30年度IMIC ユーザー会開催（会場：明治記念館）

3月　平成30年度品質マネジメントシステム研修（全職員対象）

平成30年度第2回定例理事会開催

平成30年度臨時評議員会開催

表紙写真（撮影：北山英一）

あいみっく　Vol.40-3

発行日　2019 年 8 月 31 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
皆川雅子、荒居美香、高徳みゆき、小林恵美菜、藤嶋阿里子、逸見麻理子、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

「スマートリハ」が拓く リハビリテーションの新たな可能性

慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室 教授
里宇 明元

急速に高齢化が進む日本では、2025年に高齢化率が30%、要支援・要介護者数が700万人に達すると予測され、超高齢社会の到来とともに、本人や家族のQOLの低下だけでなく、社会全体の介護負担の増加と活力の低下、国としての国際競争力の低下が懸念されている。

リハビリテーション医学・医療には、①疾病や障害の予防、②障害された機能の回復、③喪失・障害された機能の代償という3つの機能がある。超高齢社会を迎え、その役割はますます大きくなっており、急性期から回復期、地域生活期までの切れ目のない一貫したリハビリテーション提供体制の整備が不可欠である。加えて、日本が誇る基礎科学研究の知見と最先端技術を結集し、革新的リハビリテーション技術の開発と臨床応用を進めていくことは重要な課題である。

革新的ニューロリハビリテーション技術の開発・実用化には、神経科学研究の知見と臨床的エビデンスの蓄積、知財マネジメント、医療機器としての製品化・薬機法承認・事業化が必要となる。慶應義塾医工連携チームによるブレイン・マシン・インターフェース（BMI）を核とするニューロリハビリテーション機器開発は、複数の公的資金による支援を受け、企業と連携しながら実用化に向け歩みを進めてきた。その過程で、ITを活用してリハビリテーション室内で発生するすべてのデータを収集・統合・活用し、適応判断に基づき、既存のリハビリテーション治療と先端リハビリテーション治療を統合しながら最適治療をシームレスに提供する新たなリハビリテーションの姿としての「スマートリハ」を着想するに至った。

従来のリハビリテーションは、障害の予防・回復・代償において多くの成果を挙げてきたが、①評価データが断面的・断片的で統合されていない、②評価ー治療のサイクルが不十分、③治療が体系化されていない、④治療中のデータを活かせていない、⑤最重度例への対応が困難、という課題を抱えていた。われわれは、これらの課題を解決するための新たなプラットフォームとして、スマートリハを提案している。そのコンセプトは、「つなぐ・つながる」であり、ITを活用してリハビリテーション室内で発生するさまざまなデータをニューロクラウドに蓄積・統合・活用し、ビッグデータに基づく適応判断支援を実現するという考えかたである。これにより、リハビリテーション医療の最適化・効率化・高度化・体系化を図るとともに、スマートリハ室自体が自律的に進化を遂げていくことを目指している。

スマートリハの実現により、適応判断に基づいた適切な治療が効率的、効果的に提供されるとともに、重度障害例を含めた多様な病態の治療が可能となり、治療適応範囲が飛躍的に拡大することが見込まれる。さらに、スマートリハ室は、先進リハビリテーション医療実践の場であるとともに、臨床に根ざした神経科学研究の推進、新規リハビリテーション機器の研究開発・臨床実証・事業化、未来を拓くリハビリテーション医療者・研究者・企業人育成の場となることが期待される。

AIによる診断支援

洪　繁[1, 3]
Shigeru Ko
橋本 正弘[2, 3]
Masahiro Hashimoto
[1]慶應義塾大学医学部システム医学、[2]放射線科学、[3]慶應メディカルAIセンター

はじめに

最近、人工知能（AI）技術を活用した製品やサービスが非常に使われるようになってきた。一番わかりやすい例は、携帯電話がスマートフォン（以下スマホ）になり、4Gの携帯電話網を使ってクラウドに常時アクセスし、サーバ上の様々なAI技術が活用できるようになったことである。例えば音声テキスト変換AIで、話し言葉が簡単に文章に変換され、音声を用いた検索や他言語への翻訳も可能になっている。またスマホのカメラは、撮影の段階からAIが介入してフィルムカメラでは決して得られないようなハイコントラストな高解像度写真、ビデオが簡単に撮れるようになった。これらはすべて、スマホの中央演算装置（CPU）にGPUやAIチップが搭載され、これまではクラウドサーバ上で処理をしていたAI解析が、低消費電力にデバイス内部で処理できるようになったことで実現されるようになった。

一方、一般の社会に比べて医療の分野では、IT・AI技術の導入が非常に遅れている。医療の様々な分野でAI技術を使った研究開発が盛んにおこなわれているが、現場に導入された事例は未だわずかである。しかし研究開発レベルでは、AI技術を用いた医療サービス、医療機器の開発が進んでおり、5〜10年ぐらいのスパンで考えると今後医療分野にもAI技術を活用したサービスや製品が多数導入されると考えられる。

本稿では、医療AI技術の中でも診断支援にフォーカスを当てて、現在の開発状況を概説するとともに、現在慶應義塾大学病院で行っている自然言語処理を用いたAI診断支援システム開発について紹介する。

診断支援AI開発の問題点

ヒトや動物は、地球の歴史始まって以来の数十億年の進化の結果、総合的知性を獲得しており、高度に知的な判断が可能である。また、現在地球上に生存している70億人以上の人類全体の現在進行中の知的活動からだけではなく、書物などの記録から過去の人類の知的遺産からも学習が可能であり、人類の知的能力は年々向上している。また最近では、パソコンやスマホが地球全体に普及したために、情報の収集が非常に安価かつ簡単にできるようになったため、知的な面で人類は急激に進歩している最中である。

一方、コンピュータのプログラムであるAIは、大量の正解・不正解データから機械学習の手法で正解・不正解を判別するためのアルゴリズムを作成し、作成したアルゴリズムに従って新たなデータが正解・不正解などに分類（クラス分け）することしかできない。つまりAIのできることは非常に限られており、ある一部の特殊な場合以外では、現状のAIプログラムは期待しているほど有能ではなく、殆ど無能であることが大半である。例えば、囲碁のAIであるAlpha Goは、囲碁は指せるが将棋は指せない。一つの機械学習プログラムを別の用途にも応用できるが、一つのAIを複数の違ったデータセットで学習させると性能が向上せず、一つのAIは一つのタスク（シングルタスク）しか果たすことができない。医療の現場では、診断支援AIとしてイメージされるのは、人間の医師の診断を置き換えるAIの開発である。しかしAIプログラムができることはシングルタスクであるため、日常的に多種多様な判断を瞬時に、かつ同時に行っている人間の医師の診断を置き換えるようなAIが、近い将来開発される可能性は低い。

一部の人たちが、今後20〜30年後ぐらいにコンピュータの能力が人間の能力を超えるシンギュラリティが到来するという考えを喧伝している[1]。わが国の誇るスーパーコンピュータである京コンピュータ[2]は、既に家庭用パソコンの数千万倍の計算能力があるが、京ですら人並みの知性を持っているわけではない。また計算機はシリコンチップ上で計算するという制約があるため、CPU上で動く電子の流れや消費電力の面で物理的な制約がある。京コンピュータを稼働するためには、小さな発電所一つ分くらいの電力が必要であり[3]、物理的制約を考えると、将来コンピュータが人間並みの総合的な知性を獲得するという考えは単なる妄想である。

医療においては、AI開発のための大量のクラス分けされたデータが存在しない

医療以外の分野からみると、医療分野は大量のデータが存在しており、AIアルゴリズムを作成するための十分なビッグデータが利用可能と思われているが、医療分野にはそもそもビッグデータは殆ど存在していないため、AI解析に用いる上質なデータセットが利用不可能なことが多い。ヒトの医師は、画像やデータを用いて医療判断を行っているが、何が正解で、何が不正解なのか、わからないまま診断や治療を行っていることが大半であり、データを正解不正解にアノテーションすることも殆どできない。また、データは存在しているが、そのデータがどのような疾患と関連があるのか、医師の中でも判断が分かれるため、データに正しくアノテーション（注釈）をつけることも困難である。がんの病理画像は、診断する病理医によって判断が異なり、ひどい場合には一つの病理標本で正常とがんの両方の診断の可能性もある。がんの悪性度ですら、何が正解か決められないとすると、ほかの領域の医療判断はもっとばらつきが大きい。AIアルゴリズムの開発においては、クラス分けの根拠となる教師データのアノテーションが不正確であるとアウトプットされるクラス分けの結果が非常にばらつく原因となり、AI診断の不正確さの原因となる。

AIアルゴリズムの開発においては、上で述べたように教師データとなる大量のアノテーション済みのデータが存在しているか、または教師データを与えずにデータから機械学習の手法でクラス分けするためのアルゴリズムを開発する手法（教師なし機械学習）もあるものの、いずれにしろAI解析の学習に使える良質の医学大量データは存在していない。

医療個人情報収集には障壁がある

医療では、患者個人の情報を使うため、個人情報保護法[4]、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針[5]などがあり、研究に患者のデータを活用するためには倫理的な制約がある。もちろん患者一人一人からデータの利活用について了承をえていれば、データの利活用は可能であるが、忙しい医療の現場でAI解析のためだけに新たにデータ利活用の同意を取るための説明・同意ステップは現実的には困難であり、医療AI診断支援システム構築のためのデータセット作成の妨げとなっている。

AI医療診断支援システム開発の実例

1）内視鏡画像診断支援システム

現在わが国で製品として導入された医療用AIとしては、内視鏡画像の診断支援AIがある。大腸内視鏡検査の超拡大画像をAIが診断し、大腸ポリープの種類を診断するプログラムである。オリンパスの拡大内視鏡装置につけるアタッチメント「EndoBRAIN」[6]として、2019年3月から450万円で発売されている。大腸の超拡大内視鏡を導入済みの病院では、製品を購入すればいつでもAI診断を導入可能である。最近では、胃の早期がんを診断するプログラム[7]や大腸ポリープの存在を検出するプログラム[8, 9]も研究レベルでは開発済みであり、治験が終了すれば製品としていつでも出荷可能な段階となっている。胃や大腸内視鏡検査は、専門医レベルの診断ができるようになるためには長年のトレーニングが必要であるが、これらのAIの補助があると、内視鏡の専門医でない医師でも内視鏡専門医と同様の内視鏡診断が可能になるうえ、専門医でも所見の見落とし減少などが期待できる。

2）放射線画像診断支援システム

放射線画像は、診断支援AI開発の非常に有効なターゲット領域の一つである。特に、肺のCT画像は、空気で肺胞のシグナルが小さいので肺結節病変の存在診断は最もAI解析に有効な領域である。実際、米国（Enlitic[10]，Google[11]）や中国（Infervision[12]）、日本の医療機器メーカー（富士フィルム[13]、キヤノンメディカルシステムズ[14]等）から最終製品に近い診断支援AIが複数発表されており、治験が終了すれば製品としてマーケットに出てくるのも時間の問題となっている。Enliticや日本のメーカーの製品は、胸部単純レントゲン写真もAI解析可能であり、特に胸部の放射線画像診断では、医療AI後進国の日本でも、AIによる診断支援システムが日常臨床に最も早く導入される可能性が高い。

3）音声認識技術

AI技術の一つの使い方として、音声を文章に変換する技術[15]がある。Googleなど米国の企業は、早くから音声テキスト変換AIの開発を行っており、最近では深層学習の進展により、変換の正答率が以前に比べて飛躍的に向上している。日本では、約20年前から医療記録の電子化が進んだが、入力デバイスはキーボードから全く進歩していない。内閣府の革新的イノベーション創造プログラム（通称SIP）の一課題である「AIホスピタルによる高度診断・治療システム」では、音声テキスト変換技術を活用して、キーボードを使わずに電子カルテ入力できるように技術開発が進行している。当慶應義塾大学病院でもAIホスピタル事業の実証検証病院の一つとして2018年に採択され[16]、現在病院内で医療入力の音声テキスト変換技術の開発が進んでいる。

音声を一旦テキストに変換することができれば、AI翻訳エンジンにより他国語への変換も可能になっている。最近は、人が国境を越えて居住地を移動する例も

激増しており、医療分野で医療記録の翻訳ニーズが高まっている。今までは、医療記録の翻訳は人による翻訳に依存していたが、技術の進展とともに医療記録の翻訳も急速にAIに置き換わっていくと考えられる。

4）病理画像診断支援システム

放射線画像診断支援とともに、もう一つの画像診断支援AIの有望な開発ターゲットは病理診断である。病理画像は、病理医ごとの診断の揺れが非常に大きいことが知られている。そのため、病理画像の診断支援AIの開発においては、病理医間の診断の揺れをどうやって正規化するかが良いデータセットを作るための重要なポイントとなっている。病理医間の診断の違いが大きいことは、AIによる診断支援システムを導入することで、病理医間の診断の揺れを逆に小さくすることが可能になると期待されている。実際、米国の大学などでの研究では、一人一人の病理医よりもAIによる病理診断支援システムの方が、多数の病理医のコンセンサスに近い診断ができることも報告されており、今後病理診断にAIによる診断支援システムが導入されることで、病理医間の診断のばらつきを減少させ、最終的にはがんなどの治療成績が向上する可能性も高い[17]。

5）症状からの診断支援システム

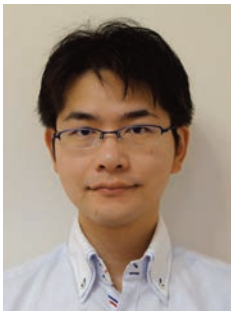
現在一部の企業から、問診での医療診断を置き換えるAIシステムが開発され、アプリとして使えるようになっている。イスラエルの企業Babylon Healthは、スマホのアプリで症状などを入力すると医師に代わって診断し、次にどのように対応すればよいのかアドバイスをしてくれるAIを開発した。先進国でもイギリスのように国民の医療アクセスが非常に悪い国（初診で診察してもらうには最悪何週間も先になる）や、アフリカ諸国のように、そもそも医療サービスが存在していない国ではかなり広まっていると宣伝されている。

洪　繁
Shigeru Ko

Profile

略歴

平成 4 年名古屋大学医学部卒業、同年より小牧市民病院で臨床研修開始。消化器内科医としてのトレーニングを受ける。平成 8 年より名古屋大学大学院医学系研究科、平成 11 年修了、医学博士。平成 12 年より米国テキサス大学医学部サウスウェスタンメディカルセンターに留学。平成 15 年に帰国後、名古屋大学消化器内科、国立長寿医療研究センターを経て、平成 24 年より慶應義塾大学医学部坂口記念システム医学講座に在籍。平成 28 年より同准教授、現在に至る。日本内科学会総合内科専門医、日本消化器病学会指導医、日本内視鏡学会専門医、日本膵臓学会指導医等の専門医、指導医を取得。慶應義塾大学システム医療研究開発センターセンター長、慶應メディカル AI センター副センター長。専門は消化器病学、消化器生理学、情報学。平成 30 年より内閣府戦略的イノベーション創造プログラム「AI ホスピタルによる高度診断・治療システム」慶應義塾大学病院拠点、実務責任者を担当。最近では医療 AI システム開発が専門。



橋本　正弘
Masahiro Hashimoto

Profile

略歴

平成 18 年慶應義塾大学医学部卒業、同年より済生会中央病院で初期臨床研修。
平成 20 年より慶應義塾大学医学部放射線科で放射線科医としてのトレーニングを受ける。
平成 22 年より日本鋼管病院放射線科、平成 24 年より慶應義塾大学医学部放射線科（診断）助教、現在に至る。
日本医学放射線学会放射線診断専門医、日本核医学会核医学専門医、医療情報技師、診療情報管理士、情報処理安全確保支援士。
専門は画像診断学、機械学習、医療情報学。

Babylon Healthのホームページでは、イギリスで25万回、世界中で100万回以上ダウンロードされたと記載されている。確かに、地球上では医療サービスが圧倒的に不足している国が大半であり、それらの国では医師の診断を置き換えるBabylon Healthのアプリのような診断AIは価値がある。しかし1960年代に国民皆保険が整備され、医療サービスが質・量とも十分提供されており、医療機関へのフリーアクセスが約束されている日本では、「家庭の医学」レベルのスマホ医療診断AIのようなサービスは、有用性は低い。さらに医療診断は、高度に専門化したサービスであり、非専門医と専門医の医療診断すら大きく食い違っていることが多いことを考えると、あらゆる疾病にたいして専門家と同様の診断ができる医療診断支援AIを作ることは簡単ではない。

6）自然言語処理を併用した医療テキストのAI解析技術

慶應義塾大学では、医療診断支援AIとして放射線科の画像診断レポートに対して自然言語処理を行い、そのレポートを見た主治医がその後に行うオーダーを予測することで、レポートの臨床的な重要度を定量化する研究を行ってきた。ここでは実際にどのような処理を行っているのかを従来の機械学習の手法と、最新の深層学習を用いた手法を比較して簡単に紹介する。

(ア)従来の機械学習手法

画像診断レポートのほとんどは日本語の自由文で記載されている。自然言語の文章をそのまま機械学習の入力データとして用いることはできない。そのため、文章を何らかの方法で数値の集合に変換する必要がある。コンピュータで一般的に行われているように、文字単位で数値化する方法もあるが、1単位1文字では情報が少なくなるぶん、その後の処理の負荷が大きくなるため、一般的には単語単位に数値化する方法が用いられている。

単語単位で数値化する方法を考える場合、英語などの他の言語と異なり、日本語の文章は単語と単語の境界が自明でないという問題がある。そこで、前処理として単語の境界を検出し、単語ごとに分割する処理（形態素解析）を行う。その後、助詞や句読点などの不要語を除去したのち、単語を変換テーブルに従って単語番号に変換する。サポートベクターマシン、ランダムフォレストなど、機械学習には入力データの長さが一定である必要なものが多く、ニューラルネットワークでも固定長でない入力データを扱う場合は特殊な手法を利用する必要がある。そこで、前処理の最後のステップで単語番号を単語が出現したか否かの情報に変換する処理を行う。具体的には、単語番号が527、98、63、15・・・という文章であれば527番目、98番目、63番目、15番目の数値が1、その他の数値は0というベクトルに変換する処理（Bag of Words）を行う（図1）。

固定長のベクトルに変換してしまえば、あとはサポートベクトルマシン、ランダムフォレストなど、従来の機械学習手法を用い、目的である「主治医がレポートを見た後に行ったオーダー」を予測することが可能になる。

(イ)深層学習を用いた新しい手法

近年機械学習の中でも、深層学習（多層ニューラルネットワーク）の性能が向上しており、特に画像分野では応用が進んでいる。慶應義塾大学病院でも医用画像に対する深層学習を用いた研究を実施している。自然言語処理においても、Web検索、機械翻訳分野など、多くの分野で既に実用化されている。しかしながら、深層学習では性能を向上させるためには大量の教師データが必要になる。残念ながら、医療で扱う自然言語情報には氏名や患者番号以外にも様々な個人識別性の高い情報が含まれており、これらを機械的に除去

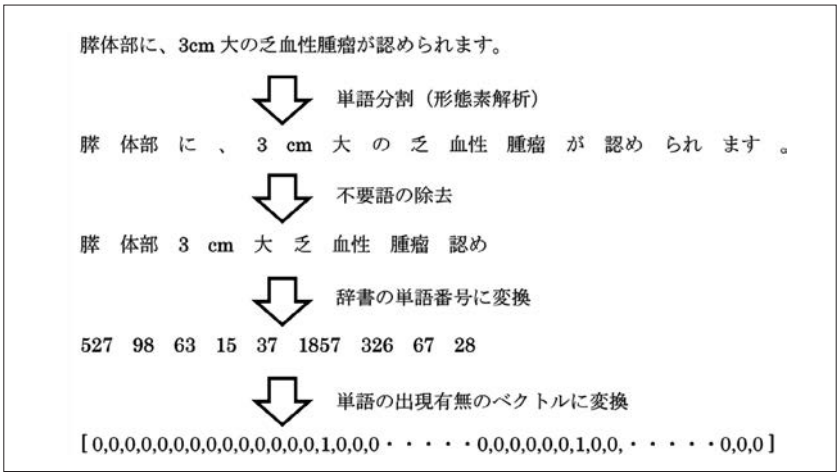


図1　従来の機械学習における前処理の例
形態素解析、不要語の除去、単語の数値化、Bag of Wordsによるベクトルかを行っている

することは極めて難しい。このため、他施設から大量の医療自然言語データを収集することは容易ではなく、当院にある全ての画像診断レポートに対して深層学習を用いても、従来の機械学習の性能を超えることが難しかった。

2018年に登場した深層学習手法の一つであるBidirectional Transformers for Language Understanding（BERT）は、双方向のTransformerでニューラル言語モデルを用いて事前学習することで汎用性を獲得し、様々な自然言語タスクにおいて精度が向上したと報告された。BERTは、Transformerを複数層用いて構築された大きなニューラルネットワーク構造をしている（図2）。そこで、日本語のWikipediaの文章を用いて事前学習を行い、作成したモデルを元に画像診断レポートに対して転移学習させることで従来の機械学習の性能を超えることに成功した。これにより、多量には集めることができない医療自然言語データに対しても深層学習を用いることで精度を向上させられる可能性を示すことができた。今後の活用が期待される。

さいごに

我々の生活は、AIなどの技術の進歩によって益々便利で快適になってきている。また、情報通信デバイスの進歩によって情報の入手コストが圧倒的に低下し、アメリカの大統領が夜中に一言つぶやくと、ほぼリアルタイムで地球人類全体がつぶやきの内容を知ることができる世界になった。それに比べて医療は、非常に専門性の高いサービスであり、使われている機器も医療機器として承認されているもの以外は使用することができないため、医療以外の情報通信機器やサービス、AI技術を応用した機器、サービスが殆ど使えておらず情報化、AI化による医療の進歩が遅れている。しかし、現在研究開発は世界中で活発に行われているため、今後徐々にではあるが、医療の世界でもAI機器やAIサービスが導入されるようになるはずである。

AI技術について無理解のため、AIの進歩によって将来ヒトの知性を超えてコンピュータが勝手に進歩して、人類の生活が脅かされるような妄想を喧伝する人たちが存在する。AI技術は単にコンピュータプログラムの一つであり、一つのプログラムは基本的にはシングルタスクしか行えない非常に不自由なものである。現在は、開発者が苦労して、何とかAIプログラムの有用性を見つけるための開発を行っている段階であり、深層学習がAI解析に本格的に導入されたときのような大きな進歩は、今後はそれほど期待できない。最近、車の運転をAIで自動化する自動運転のプログラムが急速な勢いで開発されている。車の運転のような単純なタスクであれば、10年程度で実用化が可能であると予測されているが、医療サービスは人間相手の非常に複雑なサービスであり、全てを機械化できるほど単純ではない。AIは、車のオートドライブやアンチロックブレーキのようなものである。医療の世界でもヒューマンエラーによる不適切な医療や医療過誤が日々大量に起こっているが、AIが医療界でアンチロックブレーキとして役に立つ日が来ると期待される。「AIと刃物は使いよう」という世の中が目の前である。

文献

1) The Singularity Is Near. Ray Kurzweil. ASIN: B07H2M361D
2) 理化学研究所　計算科学研究センターホームページ、https://www.r-ccs.riken.jp/jp/k/

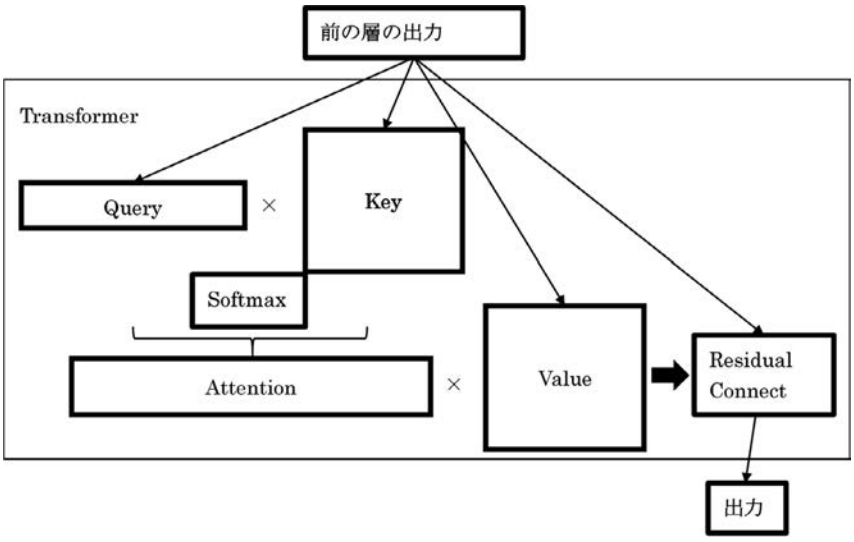


図2　Transformerのネットワークの簡略化した図
実際にはTransformerを多層りようしている

3) 富士通ホームページ
https://www.fujitsu.com/jp/about/businesspolicy/tech/k/qa/k04.html
4) 個人情報保護法　https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=415AC0000000057
5) 人と対象とする医学系研究に関する倫理指針
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000168764.pdf
6) オリンパスHP、「AIを搭載した内視鏡画像診断支援ソフトウェア「EndoBRAIN®」を発売」https://www.olympus.co.jp/news/2019/nr01157.html
7) Ishioka M, Hirasawa T, Tada. Detecting gastric cancer from video images using convolutional neural networks. Dig Endosc. 2019;31(2): e34-e35.
8) Mori Y., Kudo SE, Wakamura K, Misawa M, Ogawa Y, Kutsukawa M, Kudo T, Hayashi T, Miyachi H, Ishida F et al. Novel computer-aided diagnostic system for colorectal lesions by using endocytoscopy (with videos). Gastrointest. Endosc. 2015, 81, 621-629.
9) Urban G, Tripathi P, Alkayali T, Mittal M, Jalali F, Karnes W, Baldi P. Deep Learning Localizes and Identifies Polyps in Real Time with 96% Accuracy in Screening Colonoscopy. Gastroenterology 2018, 155, 1069–1078.
10) Enliticホームページ、https://www.enlitic.com
11) Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, Tse D, Etemadi M, Ye W, Corrado G, Naidich DP, Shetty S. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. Nat Med. 2019;25(6):954-961.
12) Infervisionホームページ、https://www.infervision.com/site/en/cases_detail/caseen-181103-04.html
13) 富士フィルムホームページ、http://reili.fujifilm.com/ja/
14) キヤノンメディカルシステムズホームページ
https://jp.medical.canon/products/computed-tomography/aice
15) Google Cloudホームページ、https://cloud.google.com/speech-to-text/?hl=ja
16) AIホスピタル採択課題リスト
http://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/sip/saitaku.html
17) Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Miraflor A, Werneck Krauss Silva V, Busam KJ, Brogi E, Reuter VE, Klimstra DS, Fuchs TJ. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. Nat Med. 2019;25(8):1301-1309.

健幸華齢（successful aging）な社会の構築に向けた体力つくりの重要性

田中 喜代次
Kiyoji Tanaka
筑波大学・名誉教授、公益財団法人体力つくり指導協会・理事

小室 博行
Hiroyuki Komuro
公益財団法人体力つくり指導協会・理事長

はじめに

筆者らは、2016年度から「運動・スポーツ習慣の定着を企図した健幸華齢支援プログラムの開発研究プロジェクト（日本スポーツ協会スポーツ医・科学研究）を進めてきました。このプロジェクトでは、加齢に伴う不可避的な老化現象を受け入れながら、国民の多くが日々の楽しみ・習慣として主体的に取り組む一連の運動・スポーツを意味する「スマートエクササイズ」の重要性について、その成果物[1]の中で詳述しています。同時に、食事・栄養の重要性「スマートダイエット」について、認知機能保持の重要性「スマート脳トレ」について、そして内服薬の重要性「スマート服薬」についても解説しています。本稿では、運動・スポーツ、フィットネス（体力つくり）の重要性に限定して、以下に解説します。

社会保証給付費の行く末

生活環境の改善や医療技術の発達に伴い、日本の現代社会は長命化が顕著に進展しています。総務省の「国税調査」および「人口推計」に関する調査・分析や国立社会保障人口問題研究所の「日本の将来推計人口」（平成29年度推計）によると、1990年に比べて2065年には後期高齢者が約4倍に増加し、20～64歳の生産年齢（労働）人口は約55%にまで減少します。そこで筆者らは、年金や医療、介護サービス等にかかる費用の増大に関わる社会保障問題の対策の一環として、65～84歳を前期高齢期、85～99歳を後期高齢期、100歳以上を老人期とみなしてはどうか、という改革案を示しています[2]。また、年金の受給額は、例えば70歳台で50%、80歳台で75%、90歳台で100%とします。もちろん、このような改革案は、今の20歳台（または30歳台・40歳台）が高齢になってからの、つまり30～40年先の適用であり、今の高齢者には適用されるものではありません。抜本的な社会保障給付費の制度改革によって、国民の主体的な健康体力つくり行動への覚醒が生まれ、その行動が顕著に促進され、ひいては国家財政の健全化に寄与するという仮説を立てています（表1）。

高齢者の定義の再構築（田中ら, 2013）

確実な医療費抑制策

表1　生産年齢、高齢期、年金受給年齢の見直し提案

	年齢（歳）	
	最小値	最大値
生産年齢	15	64～79
高齢前期		
男性	65	79
女性	65～70	84
高齢後期		
男性	80	94
女性	85	99
老人期		
男性	95～	
女性	100～	
年金支給		
半額（50%）	70～	
75%	80～	
全額（100%）	90～	

国民の健幸華齢の実現（successful aging）のためには，寿命の長さ（男女差）を考慮して社会保障給付を定めていくことの議論も必要

表1

QoLのための体力つくり

後期高齢期の開始年齢や年金受給開始年齢を遅くすることで、一時的に国民から不平不満の声があがることは想像に難くないですが、長い目で観ると将来の日本国民のQoL（quality of life: 生活の質、人生の質）を良好に維持しようとする意識が今を生きる国民の間でより強く働くと考えています。この先の日本社会の行く末を憂う意識のもと、元気年数の長い日本の多くの高齢者には、アクティブシニア、エンジョイスポーツシニアなどと称して、日常のフィットネス（体力つくり）やスポーツ活動を積極的に過ごしてほしいと願っています[2, 3]。ちなみに、元気年数とは、寿命（生存年数）から不健康（虚弱）年数を差し引いたもので、平均すると概ね75年（寿命の9割）程度と考えられます。

図1は、統合的なQoL 概念の構造モデルを表しています。高齢になればなるほど、QoL要素全体のバランスが重要となるため、「身体の質的側面」と「精神の質的側面」に及ぼすフィットネス・スポーツの役割について、そしてアクティブシニア（元気長寿の高齢者）であり続けるための運動・スポーツの楽しみ方について国民の多くに認識してほしいと願っています。

体力つくり実践の勧めと留意点

運動・スポーツの実践は、体力つくり、精神面の安定化（図2〜4）、社会交流などの面で有益なことが多いです。Tsujiら[4]によると、65歳以上の日本人74,681人を対象として地域スポーツへの参加と抑うつとの関連を検討した横断的調査の結果、スポーツ参加は抑うつ防止に貢献すると報告されています。しかし、飲酒や摂食の行き過ぎと同様に、過度のスポーツは身体に悪影響を及ぼします。そのため、運動・スポーツの効果は、総合的なQoLの中の身体の質的側面へのプラス面（図5:人体図）を引き出すとともに、マイナス面（図6:人体図）の抑制にも努めなければなりません。

身体の質的側面の中で呼吸循環系の持久力（最大酸素摂取量）、筋持久力、筋力、俊敏力などの体力要素の向上を目的とすれば、低強度よりも中強度、中強度よりも高強度の運動、そして低頻度よりも高頻度の実践が効果的であるのは明らかです（図7[5]）。しかし、最大の効果を追い求めて頑張り過ぎると、負傷・故障の発生率の上昇とともに、免疫機能の低下による体調不良の確率が高まります。加えて、スポーツの競技成績が向上しない場合、精神の質的側面にマイナス影響をもたらす可能性も高まります。

身体的疲労（倦怠感など）の蓄積以外の具体的なマイナス影響として、筋肉痛、関節痛、疲労骨折、鉄欠乏性貧血、心房細動、高度除脈などの不整脈などが考えられます。各自が好むスポーツを適度に楽しむ程度の実践や適度なウォーキングの習慣化[5,6]は大いに推奨できますが、量的なやり過ぎや質的な頑張り過ぎは種々の傷害・損傷・異常所見を生起しうる[6]ため、若者を含むヒトの健康に影響する要因を多次元的に精査し、人々のsuccessful aging（健幸華齢）に役立てるようにマネジメントしていくことが肝要です。このマネジメントを司るのは個人ですが、個人だけの力では限界があるため、家族をはじめ、行政や民間企業、そしてNPOや財団法人などの団体による支援が必要です。

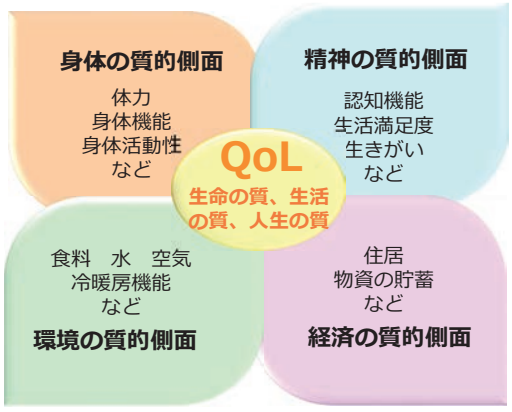


図1　QoL の構成要素

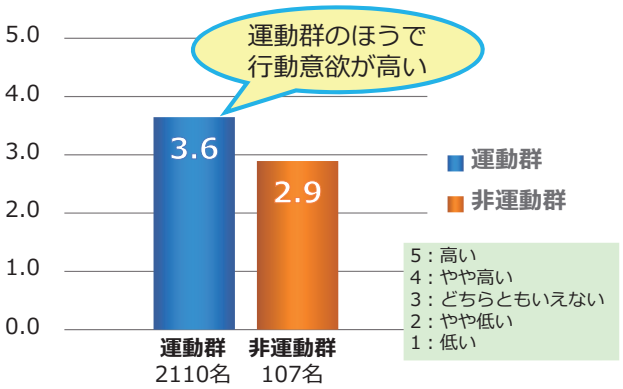


図2　朝、目覚めたときの行動意欲はどの程度ですか？

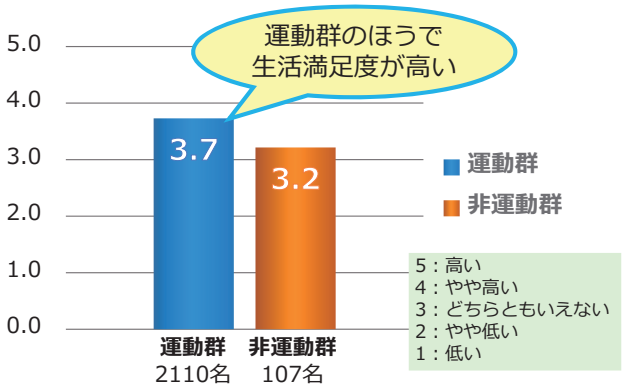


図3　夜、寝るときの生活満足度はどの程度ですか？

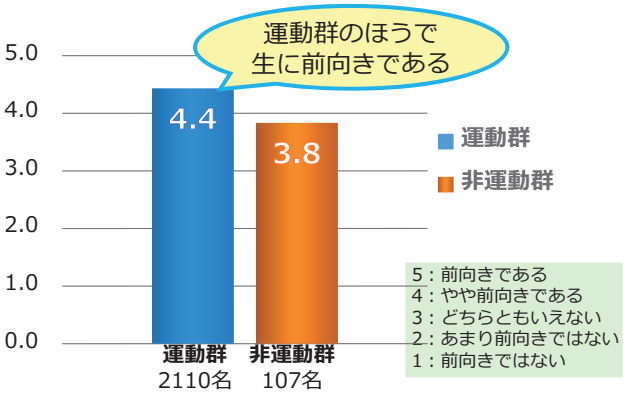


図4　「生きること」に対するあなたの気持ちはいかがですか？

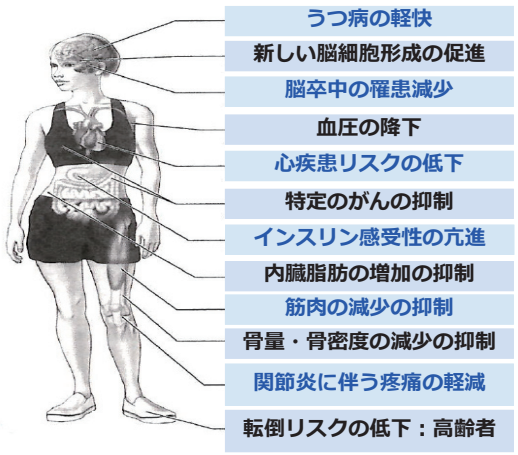


図 5　運動・スポーツがもたらす有益な側面

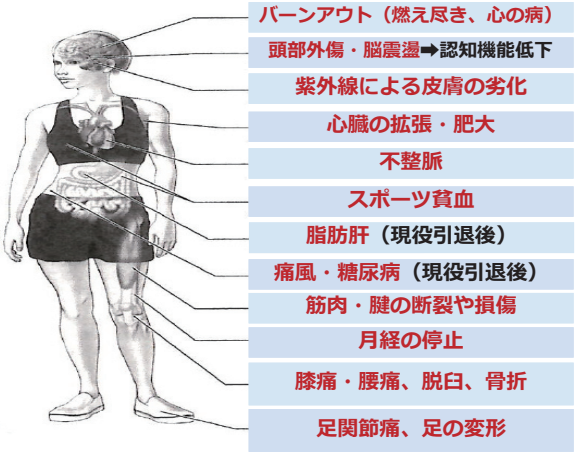


図 6　運動・スポーツがもたらすマイナス面

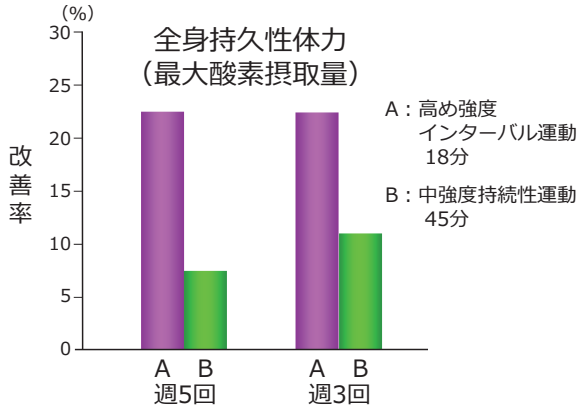


図 7　運動効果の比較
（Med Sci Sports Exerc 46:42-50, 2014; Eur J Appl Physiol 114:1963-72, 2014 から作図）

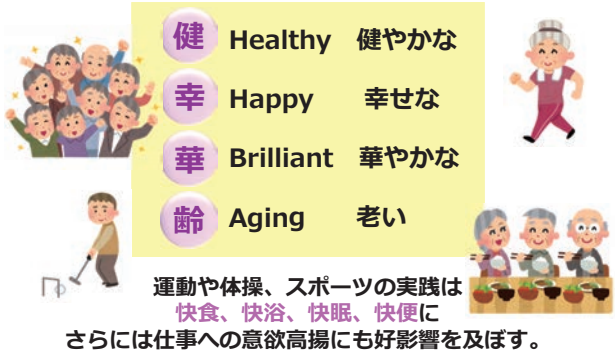


図 8　健幸華齢（≒健康長寿）とは

健幸華齢を目指して

サクセスフル・エイジング（successful aging）という啓発用語は世界中で使われていますが、私どもはそれを発展させた意訳用語として、「健幸華齢」を提唱しています[2)]。健幸華齢には、「心身が健やかであるとともに、幸せな気持ちで、華やかに齢を重ねる」という意味が込められています（図8）。そこで、一人ひとりが食べられる喜び、仲間（家族ら）とともに運動・スポーツを楽しめる喜び、そして日々の生活を仲間

田中 喜代次
Kiyoji Tanaka

Profile
筑波大学名誉教授　教育学博士。専門は、健康増進論、スポーツ医学。
筑波大学体育科学研究科修了（教育学博士）
アメリカスポーツ医学会評議員、日本体力医学会理事、日本健康支援学会理事長、日本介護予防・健康づくり学会会長、公財）体力つくり指導協会理事、日本プロボウリング協会理事など。
2005 年より筑波大学発研究成果活用ベンチャー企業「株式会社THF」代表取締役を兼務。
近著として、「健幸華齢のためのスマートライフ」サンライフ出版（2019）、「音声ペン脳トレ・アタマげんき」騒人社（2018）、「その運動、体を壊します」SB新書（2018）、「運動生理学大事典」西村書店（2017）、「メディカルフィットネスQ＆A」社会保険研究所（2014）、「エクササイズ科学」文光堂（2012）。秩父宮記念スポーツ医科学奨励賞（2008）、筑波大学 Best Faculty Member 賞（2010）

（家族ら）と満喫しながら、積極的に健幸華齢に取り組むことのできるアクティブシニアの創出といった社会の構築を目指しています。

生まれつきの身体的障がいや重い病を抱えている状態であっても、従病（しょうびょう）の精神で生き抜くメンタルタフネス（精神力）が必要です。仲間とのスポーツ交流や文化芸能活動などは、世界中のパラリンピック出場選手の清々しい元気な姿にも見られるように、その精神を育みます。運動・スポーツや体力つくり活動は、苦しむものではなく、生きている実感を味わいながら大いに楽しむもので、life enjoymentが一般国民の目的と言えるでしょう。従病精神のもと、健幸華齢、達老人生、元気長寿を達成するには、日々の運動・スポーツを家族や職場仲間らとともに楽しむことが重要な条件になると考えています。

病気、未病、元気度（運動力）から高齢者医療を熟考する

未病という言葉は「いまだ病気にあらず」という意味で、中国の前漢時代に編纂された最古の医学書『黄帝内経』の中に初めて登場したといわれています。病気と健康の間、つまり体内に病気の源が存在するものの症状が出ておらず、治療をしなければ病気を発症する可能性があるという状態を指しているように想います。日本未病システム学会[7]は、検査所見に異常があるもの自覚症状のないものを西洋医学的未病、そして自覚の有無にかかわらず軽微な兆候があり、検査所見に異常の認められないものを東洋医学的未病と定義しています。

30～40歳台の人生半ばにして脳血管系疾患や認知症を患えば、早期の「病気」ですが、70歳台になって特定健診や人間ドックで一部の測定・検査値が標準から外れていた程度なら「未病」の状態といえるでしょう。「未病」状態が40歳台で診られれば、医学的治療が必要でしょうが、高齢であれば不可避的な身体の生理機能の衰退（不可逆的な老化減少）であることが考えられ、治癒に向けて積極的に治療すべき病気と切り離す考え方（リテラシー向上の啓発）とともに、国や地方自治体による仕組みの再構築が肝要です。腹囲や血糖値、血圧値に依拠して高齢者の体を評価するだけでなく、積極的に社会参加している姿（身体的元気度、精神的元気度）や体力水準（日常生活機能水準）をもって“老いた身にして頗る元気”、“老いた身に合った元気”、“老いた身でフレイル状態”、“老いた身で寝たきり状態”などと分類してはいかがでしょうか？そうすることで、医療提供側も医療を受ける側も病気と未病と元気長寿を適切に区別するようになり、結果的に医療費や年金からなる社会保障給付費の増大に抑制がかかり、国家財政の安定化が図れるものと想います。

文献

1) 田中喜代次, 小澤多賀子, 大月直美（編集）. 公益財団法人日本スポーツ協会（監修）. 健幸華齢のためのスマートライフ. サンライフ企画. 2019.
2) 田中喜代次, 大藏倫博, 藪下典子（編集）. 公益財団法人日本体育協会（監修）. Successful aging（健幸華齢）のためのエクササイズ. サンライフ企画. 2013.
3) 田中喜代次, 中村容一, 坂井智明. ヒトの総合的QoL (quality of life) を良好に維持するための体育科学・スポーツ医学の役割. 体育学研究, 49:209-229, 2004.
4) Tsuji T, Miyaguni Y, Kanamori S, et al. Community-level group participation and older inidividuals' depressive symptoms. Med Sci Sports Exerc, 50: 1199-1205, 2018.
5) 松尾知明. 運動強度の話. 「健幸華齢のためのスマートライフ」サンライフ出版, 2019.
6) 田中喜代次. その運動、体を壊します. SB新書, 2018.
7) 福生吉裕. 未病潮流. Medico 33(6):213-216, 2002.

Swing-weightingを用いたMulti-Criteria Decision Analysis：分散を直接計算する方法

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
大船中央病院 消化器・IBDセンター 非常勤医師

益と害の大きさとバランス、正味の益の定量的解析法が、European Medicines Agency（EMA）欧州医薬品局、Food and Drug Administration（FDA）米国食品医薬品局、International Conference for the Harmonization（ICH）などで注目され、医薬品、医療機器の許認可の際の利用が検討されている。診療ガイドライン作成の分野でも、GRADE Working groupが最近コンセプトペーパーとして、正味の益の確実性の評価法について論文を発表しているが、まだGRADEアプローチに含めるまで議論が進んでいない[1]。

Mt-Isa Sら[2]の2014年の報告によると、Benefit-Risk balanceベネフィット・リスクバランス解析の方法として定性的な方法も含め49種類の方法がある。なお、ここで言うリスクとはharm害と同じ意味である。Innovative Medicines Initiative（IMI）革新的医薬品イニシアティブ[3]の支援を受けた、Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium（PROTECT）治療アウトカムに関する薬剤疫学的研究ヨーロッパコンソーシアムのプロジェクト（IMI PROTECT）のウェブページ[4]には詳細なリストが提示されている。

これらの方法の内、Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)多基準決断分析[5-7]は国レベルを含む集団レベルだけでなく個人レベルでの意思決定にも適用でき、臨床決断だけでなく医療経済評価の結果の適用[8]なども含めたさまざまな課題に適用できる方法として注目されている[9]。

第49回ではKeeney & Raiffaのスウィングウェイティング[10]を用いるMCDAでパラメータ間の相関をコレスキー分解で調整し、モンテカルロシミュレーションで確率的感度分析を行う方法について報告した。今回はパラメータ間の分散共分散マトリックスからAggregate score総スコアの分散を直接計算するためのRスクリプトを作成した。モンテカルロシミュレーションを行わないため、短時間で結果が得られる利点がある。また、パラメータ間の相関に対しても調整が行われる。さらに、アウトカムの相対的重要度の設定を変動させた場合の選択肢の総スコアの変動をグラフ表示するスクリプトも作成した。

また、Rの関数source( ) を用いることで、これらスクリプトをウェブサーバーに置き、そのURLを指定することで、スクリプトを実行させ、解析結果を得る方法を紹介するとともに、実用的なレベルで用いることができるウェブページに実装した例を紹介する。

useRs

useRs Statistical Analyses with Rは著者が統計解析に関する情報を提供しているウェブサイトである。URLはhttps://stat.zanet.biz/useRsである。表紙のページから決断分析のタブをクリックすると（図1）、下の方に、Multi-Criteria Decision Analysisに関する記述がある。

Scriptと書かれたボンタンをクリックすると、図2に示すように、バーが表示される。背景が白の四角をクリックすると、背景が反転し、それぞれ左側から、W: Windows用スクリプト、M: Mac用スクリプト、D: サンプルデータ、P: 必要なRパッケージのチェックとインストール用スクリプトのデータがクリップボードにコピーされる。

スクリプトはRを起動して、ファイルメニューの新しいスクリプトからRエディタ画面を開き、そこにCtr+Vあるいは編集メニューからペーストで貼り付けて使用する。サンプルデータはExcelに貼り付けてデータの形式を確認することができ、各自のデータに書き換えたり、介入を追加したりできる。データは第49回の急性虫垂炎に対する外科的切除と抗菌薬投与による保存的治療の例と基本的には同じであるが、介入の名称を書き込むセルの位置を下の方に変更した点と相関マトリックスの相関係数の値を一部変更した点が異なる。右の方にある相関マトリックスのデータは、著者の設定した推定値である。もし、各アウトカムに対する効果推定値、すなわちパラメータ間に相関が無いとみなせる場合は、対角セルは1でそれ以外は0に設定する。

図1　useRs のウェブページ
決断分析のタブをクリックすると、このページが開かれ、下の方に Multi-Criteria Decision Analysis に関する情報がある。

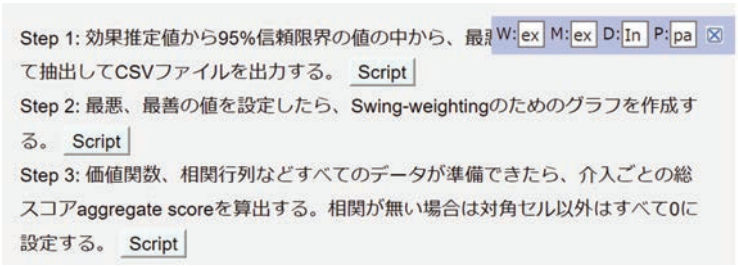


図2　Step 1 の Script ボタンをクリックした状態

図3　Step 1 の Windows 用のスクリプトを R エディタに貼り付けた状態

Step 1

図2に示すようにStep 1のScriptボタンをクリックして、バーを表示させる。Rに戻り、Rエディタ画面に貼り付ける。今回のスクリプトではtcltk2というパッケージをファイルの保存の際に用いているので、このパッケージをインストールしていない場合には、最初にP:のスクリプトを実行して、インストールを先に行っておく必要がある。

RエディタにW:からスクリプトを張り付けた状態を図3に示す。この状態で、カーソルはその行の一番右の位置に置かれている。

この状態で、ブラウザーの画面に戻り、今度はD:の右の四角をクリックするとデータがクリップボードにコピーされた状態になるので、再びRに戻り、そのまま図3の左上のボタンの左から3つ目の実行ボタンをクリックするか、Ctrl-Rを押すと（Macの場合はCommandキー＋Enterキー）、サーバーからスクリプ

トが読み込まれ、クリップボードのデータを変数に代入し、データ処理が行われる。当然のことながら、PCがインターネットに接続された状態でないと使用することはできない。

自分のデータを解析する場合は、同じ形式、ラベル名でExcelの表データを用意し、解析する範囲を選択して、コピー操作を実行して、データをクリップボードにコピーした状態でRに戻りスクリプトを実行することになる。これは、第49回の場合と同じ操作である。

最初に、データ処理の結果作成されるファイルを保存するフォルダを設定する画面が出るので、新たにフォルダを作成するか、既存のフォルダを選択してから、フォルダ選択のボタンをクリックする。

データ処理が終了すると、Step 1では各アウトカムに対して、元のデータ表のmeasureおよびseのカラムのデータから、効果推定値の95%信頼限界の値（measure±1.96×se）を計算し、各介入の中から最大値または最小値を最善の値あるいは最悪の値として計算し、CSVファイルとして出力する。値の大きい方が最善か、値の小さい方が最善かはデータ表のcorrelationの部分で指定した値で決定する。前者の場合はpositive、後者の場合はinverseと入力しておく。

今回のデータから作成されたCSVファイルの内容は、図4に示す。この値でよければ、これをExcelで用意したもとのデータファイルのworstおよびbestのカラムにコピーして貼り付ける。目的に応じて変更することもできる。

	A	B
1	worst	best
2	0.689916	1
3	1	0.048152
4	0.153972	0.014028
5	0.192064	0.00977
6	4.1144	1.6056
7	21.4348	0
8	61.88	18.08

図4　最悪・最善の効果推定値の値

Step 2

次に、各アウトカムの重要度すなわち重みに用いる値を0～100の範囲で設定する際に、参照するグラフを作成する。

Step 1の場合と同様に、Step 2のScriptボタンをクリックして、表示されるバーからW:の部分をクリックして、Rエディタに貼り付ける。Step 1で用いたスクリプトの一番右へカーソルを置いた状態で、改行して貼り付けてもいいし、新しいRエディタ画面を開いて、そこに貼り付けてもいい。

そして、D:の部分をクリックして、データをクリップボードにコピーしてから、Rに戻り、実行ボタンをクリックする。上記のごとく、自分のデータの場合は、Excelからコピーして解析を実行する。

すると、ファイルを保存するフォルダを指定する画面が出るので、フォルダを選択してフォルダ選択ボタンをクリックする。通常はStep 1で選択したフォルダを用いればよい。

Step 2ではRのウインドウにグラフがプロットされるとともに、同じ画像がJPEGファイルとして保存される。グラフは各介入の効果推定値を表示したものと表示しないものの二種類作成される。これらは、患者さんあるいは意思決定を行う者に示しながら、アウトカムの重要度を設定する際に用いる。これらのグラフは“スウィンググラフ”と呼ぶことにする（図5）。

最善の効果（矢じり）、最悪の効果（縦線）のスウィングの幅と、アウトカム自体の重要性＝“どれだけの価値を置くか”の判断の両方で各アウトカムの重要度を決め、それを重みに用いる。矢じりと縦線は効果推定値の、値の大きい場合に最善か小さい場合に最善かに対応して設定している。矢じりと縦線は95%信頼限界の値から設定しているので、グローバルな値の設定ではなく、ローカルな値の設定である。また、比較する介入間での差が大きいのか小さいのかも判断に影響する可能性がある。各介入の効果推定値を表示したグラフと表示しないグラフのどちらが意思決定者にわかりやすいかは個別的であろう。

通常の重みの設定では、最初に一番重要と思うアウトカムを選択して、それを100とする。次に残りのアウトカムから次に重要と思うものを選択して、一番重要と考えたアウトカムと比較して相対的に値を設定する。残りのアウトカムについて順次重みを設定していく。

すべてのアウトカムの重みを設定したら、その値を元のデータ表の、weightのカラムに入力する。一例をアウトカム（criteriaのカラム）とともに図6に示す。

この例は、1ヶ月以降1年以内の再発無しを最も重要と考え、手術を受けることに対してはそれほど忌避しない価値観の個人の例である。

Step 3

最後にStep 3のスクリプトを上記と同じように、Rエディタ画面に貼り付けて、データをクリップボードにコピーしたら、Rに戻り、解析を実行させる。

最初に、ファイルを保存するフォルダを選択する画面が表示されるのはStep 1, 2と同様である。

結果は、一部コンソールに出力されるとともに、4つのグラフが作成され、Rのウインドウに表示されるとともに、上で選択したフォルダにJPEGファイルとして保存される。

コンソールには、図7に示すように、それぞれの介入に対する総スコアと95%信頼区間、標準誤差、分散の

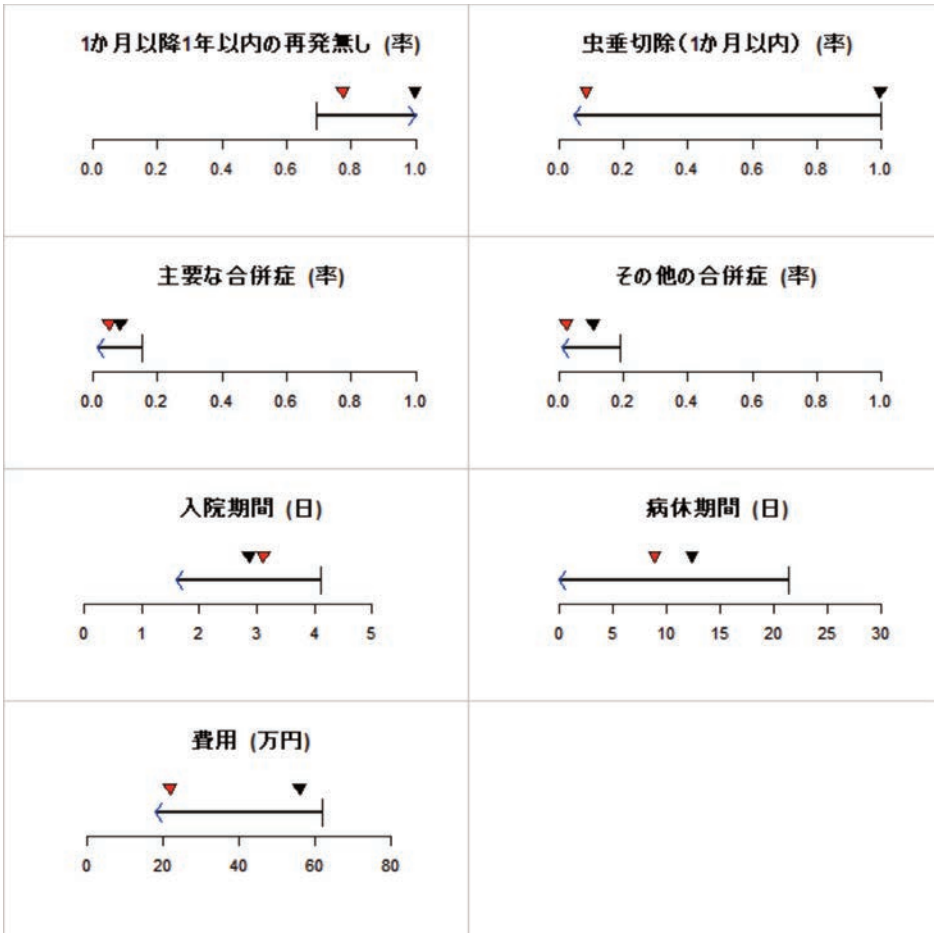


図 5　スウィンググラフ
三角が対照と介入のイベント率あるいは平均値を示す

B
criteria
1か月以降1年以内の再発無し
虫垂切除（1か月以内）
主要な合併症
その他の合併症
入院期間
病休期間
費用

I	J	K
worst	best	weight
0.689916	1	100
1	0.048152	20
0.153972	0.014028	20
0.192064	0.00977	15
4.1144	1.6056	10
21.4348	0	20
61.88	18.08	5

図 6　重み weight の設定

```
> exdat=read.delim("clipboard",sep="\t",header=TRUE);source("https://s
                    Score 95%CI lower 95%CI upper       SE Variance
外科的虫垂切除 68.55506     57.07478     80.03534 5.857284 34.30778
抗菌薬投与     50.26166     34.67996     65.84337 7.949850 63.20012
                    Weight
1か月以降1年以内の再発無し     100
虫垂切除(1か月以内)             20
主要な合併症                    20
その他の合併症                  15
入院期間                        10
病休期間                        20
費用                             5
[1] "JPEG files are saved in a folder you selected."
```

図 7　Step 3 で R コンソールに出力された結果

値と、設定された重みの値が出力される。

ここまでに保存されたファイルは、図8に示すように8つになる。ファイル名はこの例に示すようにスクリプトで設定しているので、同じ操作をして同じフォルダにファイルを保存した場合には、上書きされることになる。MCDA_results.csvファイルは各介入の総スコア、95%信頼区間下限値と上限値、標準誤差、分散の数値を含むCSVファイルである。

それでは、作成されたグラフを順次見ていこう。ひとつは、図9に示すような、介入ごとの総スコアの分布である。先ほどの重みの値の設定から推測したように、外科的虫垂切除の総スコアが抗菌薬投与による保存的治療の総スコアを上回っていることがわかる。

次に、介入（抗菌薬投与による保存的治療）の総スコアから対照（外科的虫垂切除）の総スコアからを引き算した差の値の分布を示すグラフである。平均-18.29で、95%信頼区間-3.65～1.06、この差が0以上になる確率は0.032であることがわかる。

次が、それぞれのアウトカムの重みを0から100まで10間隔で変動させた場合の各介入の総スコアの変化を示すグラフである（図11）。一つのアウトカムの重みを変動させる場合、それ以外のアウトカムの重みは設定した値のままである。一つのアウトカムの重みを変動させた場合、総スコアの上下関係が変わりうるアウトカムは、1ヶ月以降1年以内の再発無しと、虫垂切除（1ヶ月以内）であることがわかる。費用についても重みを50以上にした場合、総スコアの上下関係が逆転して、抗菌薬投与による保存的治療の方が勝ることになるが、一番重要と考えたアウトカムが1ヶ月以降1年以内の再発無しでこれが100に対して費用のスウィングが約60万円（最悪）から約20万円（最善）の場合に、50以上に設定する人は少数であろう。

そして、最後のグラフが各アウトカムに対する重みを記入したスウィンググラフである（図12）。このグラフはこの重みの値を設定した個人に対しての記録として作成するものである。

それでは、以下Rのスクリプトについて、主要な部分を解説する。

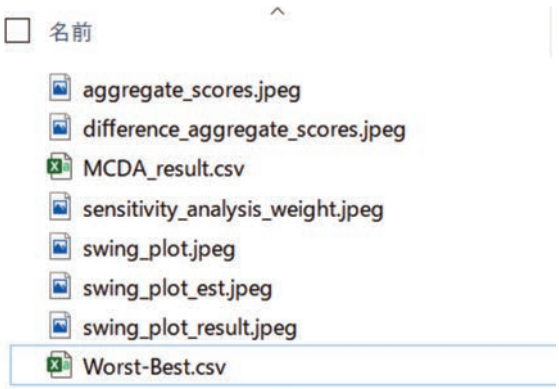


図8　保存されたファイル

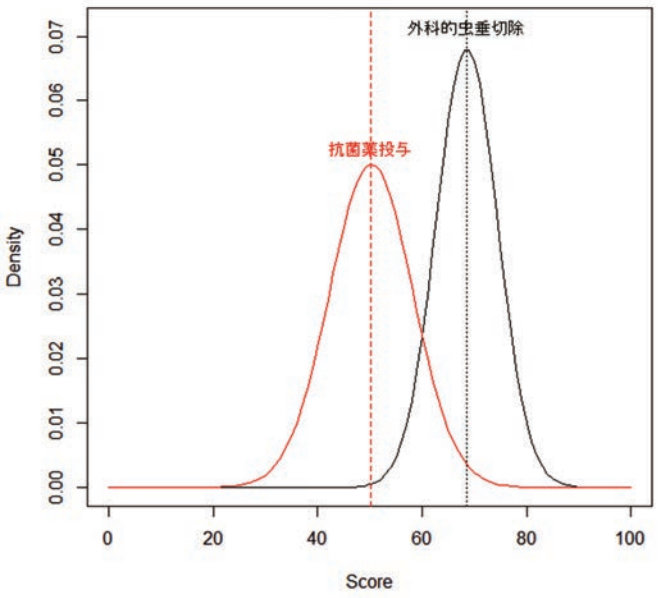


図9　介入ごとの総スコアの分布

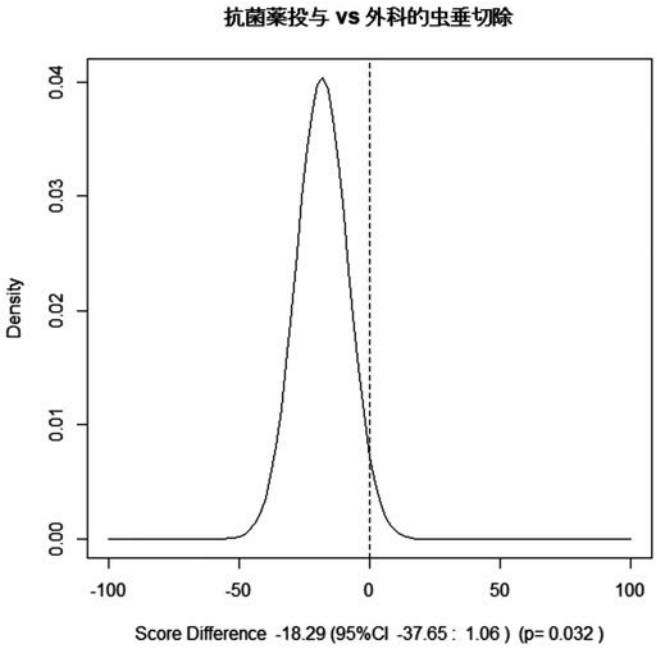


図10　二つの介入の総スコアの差の分布

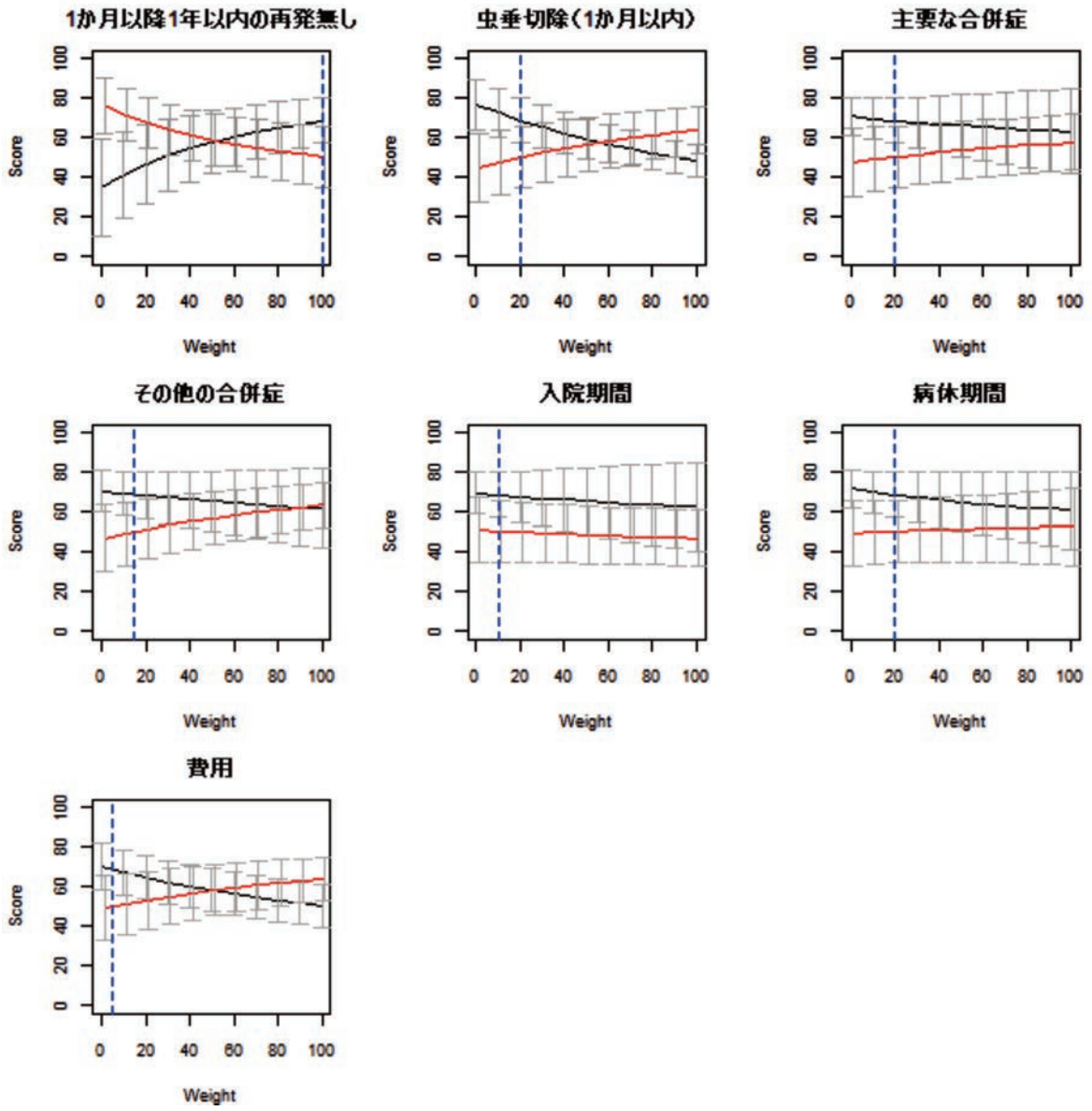


図 11　重みを変動させた場合の、それぞれの介入の総スコアの変化
各グラフの上部に示すアウトカムの重みを 0 から 100 まで 10 間隔で変動させた場合の総スコアの変化を示す。グレーのバーは 95%信頼区間。点線は設定された重みの場合のそれぞれの介入の総スコアを示す。したがって、どのグラフでも同じ値になる。

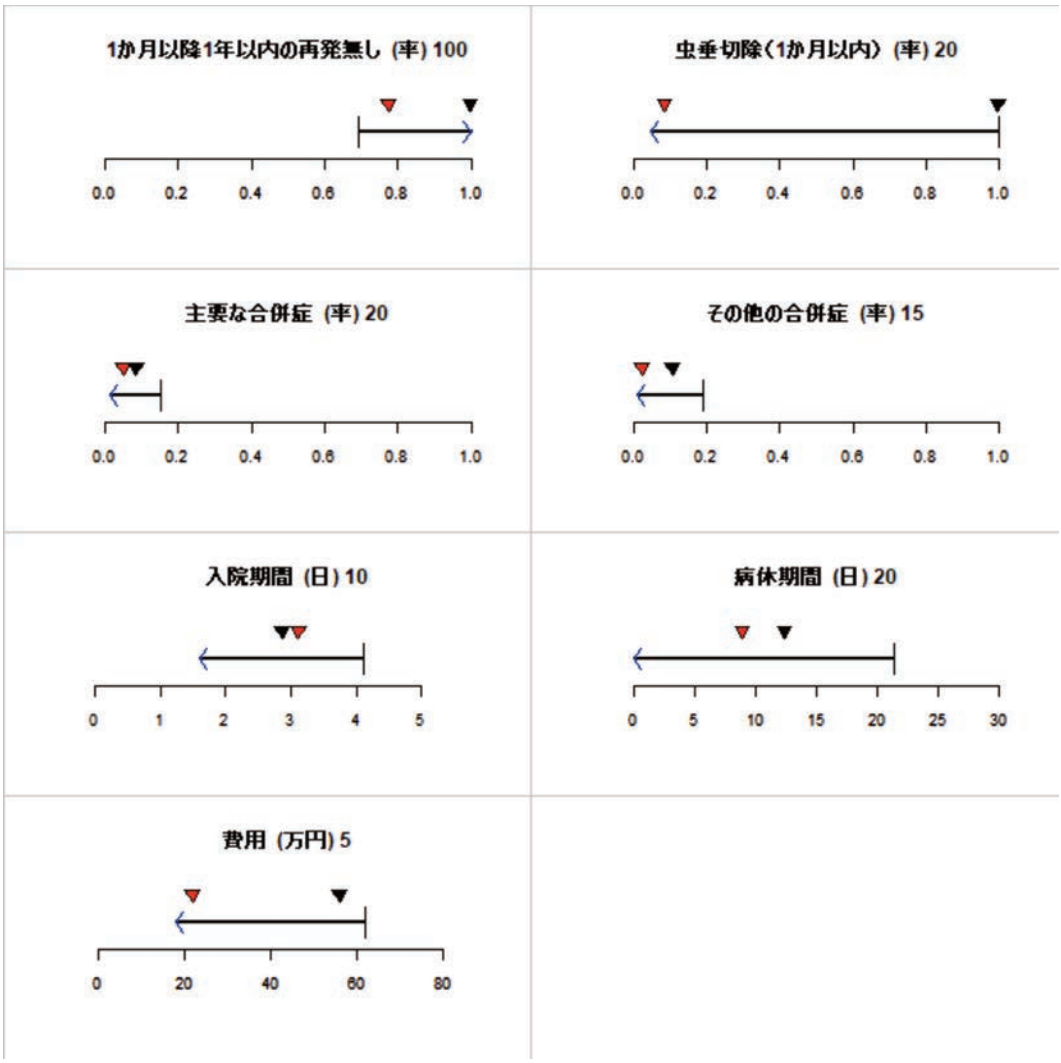


図 12　各アウトカムに対する重みを記入したスウィンググラフ　アウトカムの右側に重みの値を示している

関数source( )を用いるスクリプト

Step 1, 2, 3で実行するスクリプトは以下の通りである。

```
exdat=read.delim("clipboard",sep="¥t",header=TRUE);
source("https://stat.zanet.biz/useRs/scripts/mcda/mcda_step1.R")
exdat=read.delim("clipboard",sep="¥t",header=TRUE);source("https://stat.zanet.biz/useRs/scripts/mcda/mcda_step2.R")
exdat=read.delim("clipboard",sep="¥t",header=TRUE);source("https://stat.zanet.biz/useRs/scripts/mcda/mcda_step3.R")
```

いずれも、2つのスクリプトから構成され、前半はクリップボードのデータを変数exdatに読み込むことを実行し、後半は関数source( )を用いて、ウェブサーバーのURLを指定して、スクリプトのファイルを読み込んで実行するスクリプトである。これら2つのスクリプトはセミコロンで区切って1行に記述してあるので、その行にカーソルが置かれた状態で実行ボタンをクリックすると連続して実行される。したがって、実行前に、解析対象のデータをクリップボードにコピーしてから、実行すると、まずクリップボードのデータを変数exdatに読み込み、連続して、source( )で読み込まれたスクリプトが実行されることになる。

関数 source( )はカッコ内に引数としてローカルのPCのハードディスクにあるファイルであれば、そのファイルへのパス、例えば、“C:/Users/xxxx/Documents/useRs/scripts/mcda_step1.R”の様に記述し、インターネットに接続された状態であれば、URL を“https://stat.zanet.biz/useRs/scripts/mcda/mcda_step1. R”の様に記述する。

source( )で読み込まれるスクリプトは、Rのコンソールに書き込んで、Enterキーを押したのと同じようになり、そのスクリプトが実行される。読み込まれるスクリプトの中に、source( )の記述があると、そこで指定されたスクリプトのファイルが読み込まれる。そして、そのスクリプト中に関数が記述されている場合、その関数を呼び出して実行できる状態になる。

従って、さまざまな関数のスクリプトのファイルを小さい単位で用意して、ウェブサーバーにアップロー

ドして、そのURLを指定することで、汎用性が向上する。すなわち、同じ関数を他のスクリプトから呼び出して使用することもできるようになる。

Step 1のmcda_step1.Rに記述してあるスクリプトは以下のような内容である。

```
#Multi-Criteria Decision Analysis MCDA with
#Swing weighting
#2019.4.29-6.12 by Toshio Morizane, MD & PhD.
library("tcltk2")
#--URL for scripts and functions on useRs.
furl="https://stat.zanet.biz/useRs/functions/"
surl="https://stat.zanet.biz/useRs/scripts/mcda/"
#Select a local folder to save the worst-best CSV
file, jpeg plots.
paths=tk_choose.dir(default="",caption="#1 Select
a folder to save files")
paths=paste(paths,"/",sep="")
setwd(paths)
###Functions-----------------------------------------------
#Read a file mcda_val_func.R of the functions
source(paste(furl,"mcda_val_func.R",sep=""))
###The main script-----------------------------------------
#--Read in data into variable.
source(paste(surl,"read_in_exdat.R",sep=""))
#---------------------------------------------------------------
#Step 1: Find the worst and the best estimate values
and save a csv file.
#Estimates -1.96*SE (SD) or +1.96*SE (SD).
source(paste(surl,"find_w_b.R",sep=""))
print("A CSV file with the worst-best estimates is
saved in a folder you selected. You should check the
values and change them for your purpose.")
###A CSV file containing the worst-best estimate
values is saved#####
```

最初にlibrary( )関数が実行され、tcltk2パッケージが読み込まれ、使用できる状態にする。

次に、変数surlにはスクリプトのファイルが置かれているウェブサーバーのフォルダまでのパスを格納し、変数furlには著者が作成した関数のスクリプトのファイルが置かれているウェブサーバーのフォルダまでのパスを格納している。もしローカルのPCのハードディスクのフォルダ内にスクリプトファイルを保存してそれを参照する場合は、furlとsurlをそのフォルダへのパスに書き換える。

次にtcltk2を用いて、変数pathsに結果で得られるファイルを保存するフォルダを設定している。このスクリプトが実行される際にはダイアログウインドウが表示され、フォルダ選択ボタンをクリックした際にpathsが設定される。

次に、source(paste(furl,"mcda_val_func.R",sep=""))を実行すると、furlに格納されている“https://stat.zanet.biz/useRs/functions/”の文字列と“mcda_val_func.R”が関数paste( )によりスペースなしで結合され、“https://stat.zanet.biz/useRs/functions/mcda_val_func.R”という文字列が関数source( )に引数として与えられて実行される。 mcda_val_func.Rというスクリプトのファイルは、ウェブサーバーのfunctionsというフォルダにアップロードしてある。

次のsource(paste(surl,"read_in_exdat.R",sep=""))も同様に、“https://stat.zanet.biz/useRs/scripts/mcda/read_in_exdat.R”がsource( )に引数として与えられているので、ウェブサーバーのmcdaというフォルダから、read_in_exdat.Rが読み込まれ、実行される。read_in_exdat.Rのスクリプトファイルには、変数exdatから解析に必要なデータを読み出し、それぞれの変数に格納することが実行される。

次のsource(paste(surl,"find_w_b.R",sep=""))は、すでにお分かりの様に、find_w_b.Rというスクリプトファイルが同じようにウェブサーバーのmcdaというフォルダから読み込まれて実行される。このスクリプトは各アウトカムに対する効果推定値の95%信頼限界の値から、すべての介入の中から最大値、最小値を見つけ出し、CSVファイルとして、書き出す作業を実行する。

スコアを計算する関数valfunc( )

Step 1のスクリプトの最初に実行しているmcda_val_func.Rというスクリプトは関数valfunc( )、vf1( )、vf2( )の3つの関数を記述しているこれらの関数は第49回で記述したものとほとんど同じであるが、関数vf1( )とvf2( )の戻り値をスコアだけでなく、各アウトカムに対する効果推定値の最善値（変数B）と最悪値（変数W）から、100/(B-W)の値を計算し、変数bに格納して戻り値に設定している。この値は、後述する、総スコアの分散の計算のために必要となるためである。関数vf1( )とvf2( )の戻り値はreturn(list(score,b))のスクリプトで、リスト型の変数として、関数valfunc( )の中の変数scoreに格納される。score[[1]]でスコアの値が参照され、それが100を越えたら、100に、0未満になったら0に変えて、関数の戻り値としている。vf1は効果推定値とスコアが直線関係にある場合、vf2は任意の関係の場合で、transfuncのカラムで値が1の場合は前者、2の場合は後者となる。2の場合は、knotsにxとyの値をある程度の精度で、コンマで区切って並べて指定する。

以下に、mcda_val_func.Rのスクリプトを示す。

```
#2019.4.29-6.1 by Toshio Morizane, MD & PhD.
###Functions-----------------------------------------------
#-----
#F1. Calclulate a score from an estimate value, the
worst, and the best value.
#with a specified value function. vf1: linear; vf2:
custom; rn is the number of outcomes.
valfunc=function(W,B,vf,est,rn){
```

```
equa=paste("score=vf",vf,"(W,B,est,rn)",sep=" ")
eval(parse(text=equa))
if(score[[1]]>100){score[[1]]=100}
if(score[[1]]<0){score[[1]]=0}
return(score)
}
#Various value functions specified by a number 1 --
2:
#-----
#F2. Simple linear for rates (proportions).
vf1=function(W,B,est,rn){
score=(est-W)/(B-W)*100
b=100/(B-W)
return(list(score,b))
}
#-----
#F3. Custom value function: knots with xi,yi values.
vf2=function(W,B,est,k){
#Make a function from the knots data.
xy=as.vector(strsplit(toString(knots[k]),","))
itemn=length(xy[[1]])
x=rep(0,itemn/2)
y=rep(0,itemn/2)
loc=itemn/2
for(i in 1:loc){
bax=i*2-1
bay=i*2
x[i]=as.numeric(xy[[1]][bax])
y[i]=as.numeric(xy[[1]][bay])
}
if(est>=x[1]&&est<x[loc]){
for(i in 1:loc-1){
if(est>=x[i]&&est<x[i+1]){
k=i
break
}
}
b=(y[k+1]-y[k])/(x[k+1]-x[k])
a=y[k]-b*x[k]
score=a+b*est
}
if(est<x[1]){score=y[1]}
if(est>=x[loc]){score=y[loc]}
return(list(score,b))
}
#-----
###The end of functions----------------------------------
```

総スコアの分散の計算

正規分布に従うN個の変数x_iがあるとする。iは1からNまでの整数である。x_iとx_jには相関があるような場合、x_iに係数（gradient）a_iを掛け算した値の総計の分散は図13に示す式で計算される[11]。これはmulti-normal distributionの変数に関する一般的な計算式である。

Variance　　Covariance

$$V\left(\sum_{i=1}^{N} a_i x_i\right) = \sum_{i,j=1}^{N} a_i a_j C(x_i, x_j)$$

$$= \sum_{i=1}^{N} a_i^2 V(x_i) + \sum_{i \neq j} a_i a_j C(x_i, x_j)$$

$$= \sum_{i=1}^{N} a_i^2 V(x_i) + 2 \sum_{1 \leqq i < j \leqq N} a_i a_j C(x_i, x_j)$$

図13　相関を前提とした正規分布に従う変数x_iと係数a_iの積の総計の分散

今回の効果推定値からスコアへの変換は図14に示すように、効果推定値X、最善値B、最悪値Wから計算され、さらに総スコアは標準化された重みTも掛け算されて、総計を求めることになる。

総スコアは各アウトカムに対するeffect estimate効果推定値x_iに対して、a_iが掛け算された値の総計として算出される。a_iは図14下段中央に示すように、t_iとb_iとw_iの三つの値によって決定される。すなわち、標準化された重みの値と最善の効果推定値と最悪の効果推定値の三つである。

効果推定値の標準誤差、あるいは連続変数の場合は標準偏差がわかっていて、これら効果推定値の間の相関係数がわかっている場合、スコアの分散の計算は、図15に示すように、相関係数マトリックスから分散共分散マトリックスを作成し、それとXに掛け算される係数の値（gradient）になるAの値から計算することができる。

また、分散共分散マトリックスは相関係数マトリックスと各効果推定値の標準誤差から作成することができる。総スコアは各アウトカムに対するスコアの総計なので、総スコアの分散は各アウトカムのスコアに対する分散の総計になる。

これらの計算は、mcda_main.Rのスクリプトの中で実行する。スクリプトのすべてをここに紹介するのは紙面の都合で困難なので、各アウトカム（スクリプト中ではcriterionと説明している）に対するスコアとその分散の計算、総スコアの計算とその分散、標準誤差、95%信頼区間の計算の部分を以下に示す。

変数noはアウトカムの数、変数seは解析対象データから読み込んだ各介入の効果推定値の標準誤差の値を含むベクトル、変数iscrは各アウトカムのスコアを格納するベクトル、変数weは元データから読み込んだ各アウトカムに対する重みの値を含むベクトル、変数wbは元

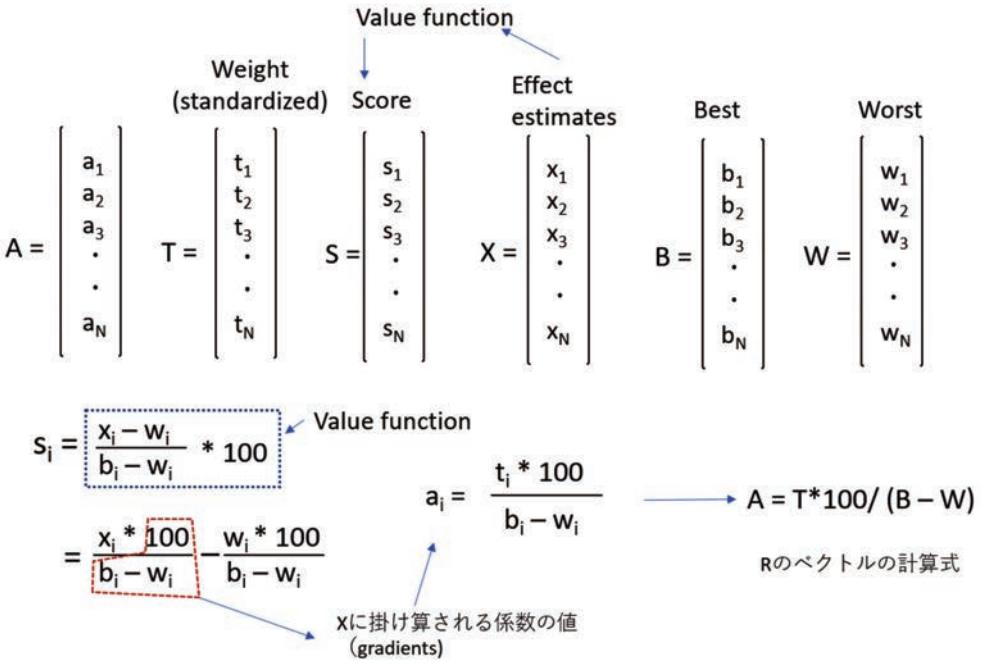


図 14　効果推定値 X からスコア化への計算式および総スコアを求めるための計算式

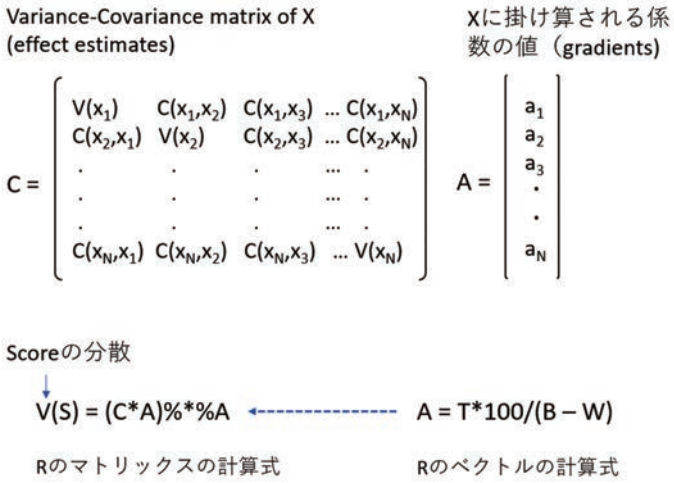


図 15　スコアの分散の計算

データから読み込んだ1列目が最悪値、2列目が最善値を含むマトリックス、変数tfuncは元データから読み込んだ価値関数を指定する1か2の値を含むベクトル、変数rMは効果推定値の平均値を含むベクトル、である。

```
c=r      #Make the same matrix as a copy to have variance-covariance data.
for(i in 1:no){
c[i,]=r[i,]*se[i]*se      #Make variance-covariance matrix one row by one row.
  }
iscr=rep(0,no)
for(i in 1:no){      #Calculating scores for each criterion.
iscr[i]=valfunc(wb[i,1],wb[i,2],tfunc[i],rM[i],i)[[1]]
    #Score for each criterion.
a[i]=we[i]*valfunc(wb[i,1],wb[i,2],tfunc[i],rM[i],i)[[2]]
    #Gradient value for each criterion.
}
ascrm=iscr%*%we      #Calculating the aggregate score.
vscr=a*c%*%a      #Calculating variances for scores.
vascr=sum(vscr)      #The variance for the aggregate score.
ascrse=sqrt(vascr)      #The standard error (SE) for the aggregate score.
ascrl=ascrm-1.96*ascrse      #Calculating 95% CI values.
ascru=ascrm+1.96*ascrse
agres[t,1]=ascrm
```

agres[t,2]=ascrl
agres[t,3]=ascru
agres[t,4]=ascrse
agres[t,5]=vascr

これらの処理を介入ごとのデータについて繰り返し実行する。tは介入の番号を示す変数である。

#Calculating the aggregate score.のスクリプトがマトリックスの計算による総スコアの計算、#Calculating variances for scores.のスクリプトが図15のScoreの分散の計算式(C*A)%*%Aの部分を実行するスクリプトである。

計算処理の結果は、変数agresの1行に一つの介入に関する結果で、1列目に総スコア平均値、2列目に総スコアの95%信頼区間下限値、3列目に総スコアの95%信頼区間上限値、4列目に総スコアの標準誤差、5列目に総スコアの分散の値が格納される。これらの値から、スコアの分布図や、感度分析のグラフなどを作成する。

以上述べた以外にも、図16に示すスクリプトファイルを作成し、ウェブサーバーにアップロードしてある。ファイル名の最後が_m.RとなっているファイルはMac用のスクリプトである。Macの場合、関数plot( )で文字を描画する際にfonfam="Osaka";par(family=fonfam)のようにフォントファミリーを指定しないと文字化けが起きるため、別ファイルとしてある。

今回、すべてのスクリプトの解説を加えると膨大な記述になるので、これらすべてのスクリプトを紙面で紹介するのは困難なため、ポイントのみの解説にとどめた。図16のスクリプトファイルはZIPファイルとして、http://zanet.biz/med/dl/imic/imic-50.zipからダウンロードできるようにした。興味のある方は、何らかのテキストエディター あるいはRで開いて読んでいただきたい。

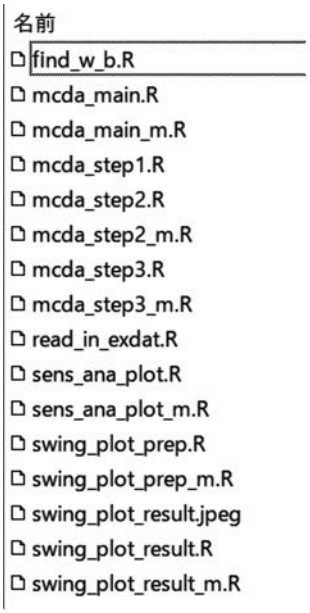


図16　すべてのスクリプトファイル
一番下の mcda_val_func.R ファイルは関数 valfunc( )を含むファイル

文献

1) Alper BS, Oettgen P, Kunnamo I, Iorio A, Ansari MT, Murad MH, Meerpohl JJ, Qaseem A, Hultcrantz M, Schünemann HJ, Guyatt G, GRADE Working Group: Defining certainty of net benefit: a GRADE concept paper. BMJ Open 2019;9:e027445. PMID: 31167868
2) Mt-Isa S, Hallgreen CE, Wang N, Callréus T, Genov G, Hirsch I, Hobbiger SF, Hockley KS, Luciani D, Phillips LD, Quartey G, Sarac SB, Stoeckert I, Tzoulaki I, Micaleff A, Ashby D, IMI-PROTECT benefit-risk participants: Balancing benefit and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014;23:667-78. PMID: 24821575
3) https://www.imi.europa.eu/
4) http://www.protectbenefitrisk.eu/index.html
5) Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, Longrenn T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Ijzerman M: Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. Value Health 2016;19:1-13. PMID: 26797229
6) Wen S, Zhang L, Yang B: Two approaches to incorporate clinical data uncertainty into multiple criteria decision analysis for benefit-risk assessment of medicinal products. Value Health 2014;17:619-28. PMID: 25128056
7) Marsh K, IJzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kaló Z, Lönngren T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Devlin N, ISPOR Task Force: Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. Value Health 2016;19:125-37. PMID: 27021745
8) Antioch KM, Drummond MF, Niessen LW, Vondeling H: International lessons in new methods for grading and integrating cost effectiveness evidence into clinical practice guidelines. Cost Eff Resour Alloc 2017;15:1. PMID: 28203120
9) Marsh K, Goetghebeur M, Thokala P: Multi-criteria decision analysis to support healthcare decisions. Springer, 2017.
10) Keeney R, Raiffa H: Decisions with multiple objectives: Preferences and Value Tradeoffs. 1993, Cambridge University Press.
11) Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/Variance#Sum_of_correlated_variables

この人 この研究

Takashi Tsuchimatsu

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。

土松 隆志 先生　つちまつ　たかし先生

Profile

現職

千葉大学大学院理学研究院 准教授

経歴

2001-2005	東京大学教養学部理科二類・広域科学科
2005-2007	東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻・修士課程
2007-2010	東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻・博士課程 （その間，チューリッヒ大学・Guest PhD student 及び日本学術振興会・特別研究員 DC1）
2010	博士（学術）
2010-2011	チューリッヒ大学理学部・博士研究員
2012-2014	オーストリア科学アカデミー　グレゴール・メンデル研究所・博士研究員 （その間，EMBO long-term fellowship 及び日本学術振興会・海外特別研究員）
2014-2015	東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻・助教
2016-現在	千葉大学大学院理学研究院・准教授（現職）

ゲノムデータで解き明かす植物の生殖様式の進化

ゲノムから紐解く植物の進化

私の専門分野は進化生物学です。本誌のような医学系の雑誌を読まれている方々にとって、「進化」というのはもしかしたら生物学の中でももっとも遠い分野のひとつかもしれません。古くはダーウィンが『種の起源』を著して道を拓いた進化生物学は、1930年代にメンデル遺伝学の考えを踏まえて体系化され、その後古生物学、生態学や発生生物学などの周辺分野を巻き込みながら発展を遂げてきました。そして近年、塩基配列の解析技術が飛躍的向上し、多くの生物で簡単に全ゲノム配列が解読されるようになったことで、進化生物学はまた新しい時代を迎えつつあります。

そもそも、生物のもつ全遺伝情報であるゲノムには主に2つの側面があると言えます。1つ目は、ゲノムが生命活動に必要な情報がコードされた遺伝子の総体であり、さまざまな表現型を形作るための「設計図」としての側面、そして2つ目は、ゲノムが親から子へ受け継がれるものであり、生物の歴史的痕跡が刻まれた「進化の履歴」としての側面です。

現在の進化生物学の主要な課題のひとつは、ゲノムをこの両方の視点から詳細に解析することで、生物集団にみられるさまざまな進化の過程を遺伝子レベルから復元・予測することにあると言えます。たとえば、適応的な表現型の進化はどの遺伝子のどの突然変異により起きたのか。まったく新奇な表現型の進化には何個の遺伝子の変化が必要なのか。こういった問いはゲノムを生物種間で比較解析することで、「設計図」のどこに変更が生じたか、という視点から明らかにすることができます。また、ある生物種の集団は、過去から現在に渡ってどのように個体数が変動してきたのか。近縁種どうしの種の分化はいつ起きたのか。それぞれの生物種のゲノムの多様性や種間の違いはこのような生物進化の歴史に大きく影響を受けるため、ゲノムデータから過去の生物集団の歴史的変遷を定量的かつ高精度で推定することができます。近年さまざまな生物でこれらの問いにアプローチする研究が行われていますが、本稿では私自身の研究例を簡単に紹介したいと思います。

植物における自家受精の進化

私はこれまで、植物の生殖に関わる形質に着目し、遺伝子レベルから進化の研究に取り組んできました。なかでも中心的に取り組んできたのが、植物における自家受精（自殖）の進化です。自殖は近親交配の一種であり近交弱勢を被るデメリットはあるにも関わらず、植物において、祖先的な他殖的状態から繰り返し

進化したことが知られています。この進化の背景には、1個体でも生き延びることができるといった生態学的なメリットがあっただろうと考えられています。

一般に、自家受精をしない他殖性の植物は、おもに自家不和合性と呼ばれる自己認識機構で自家受精を防いでいることが知られています。自家不和合性の分子機構は、果樹や野菜を多く含むアブラナ科、ナス科、バラ科などで研究が進んでおり、私はこの中でもモデル生物シロイヌナズナを含むアブラナ科で研究を進めてきました。アブラナ科の自家不和合性システムは、要は「鍵と鍵穴」システムであり、花粉側の特異性を決めるタンパク質SCRがリガンドとして働き、雌しべ側の特異性を決めるタンパク質SRKがその受容体として働きます（図1）。SCR, SRKの配列は個体によりさまざまで、自己の花粉のときには互いに結合し、花粉管伸長が阻害され、最終的に自家受精が防がれます。

このシステムが働かなくなれば自家不和合性から自家和合性となり、自殖能力が進化すると考えられます。モデル生物シロイヌナズナ（図2）は、他の多くの近縁種と異なり自家和合性であり、野生集団では97%程度自殖により子孫を残すことが知られています。シロイヌナズナで*SCR*遺伝子、*SRK*遺伝子の配列を世界中の多数の個体について調べてみたところ、花粉側の*SCR*遺伝子に逆位突然変異があることを発見し、この突然変異を元通りにすると自家不和合性が復帰することが分かりました（図1；Tsuchimatsu et al. 2010 *Nature*）。現在シロイヌナズナでは、1000を超える野生系統について全ゲノム配列が報告されていますが、この情報に基づいて推定を行うと、自家和合性の進化は最終氷期よりも昔（10万年以上前）に遡ると考えられました（Tsuchimatsu et al. 2017 *Mol Biol Evol*）。さらには、ユーラシア大陸のシロイヌナズナの起源はもともとアフリカにあり、自家和合性の進化もアフリカ集団の共通祖先に遡ることなどが、ゲノムデータの集団遺伝学的な解析から分かってきました（Durvasula et al. 2017 *PNAS*）。

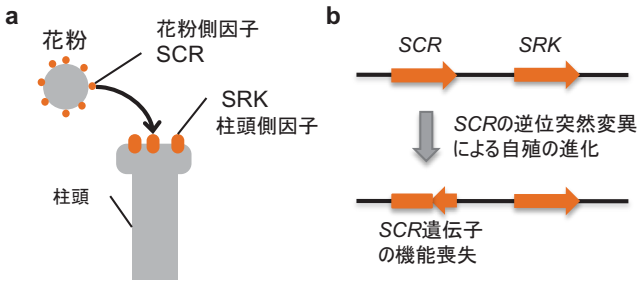


図1　(a) アブラナ科の自家不和合性
花粉側因子SCRと柱頭側因子SRKの特異的な相互作用により自家花粉の花粉管伸長が阻害される。(b) シロイヌナズナにおける自殖の進化。SCR遺伝子の逆位が生じたことで自家不和合性が失われ、自殖が進化した。

図2　野生のシロイヌナズナ

シロイヌナズナ以外の自殖種でも同様の解析を行ってみました。すると、複数の種でシロイヌナズナの例と同様に、自家不和合性の花粉側の遺伝子の機能喪失が原因で自家和合性が進化したことが明らかになりました（Tsuchimatsu et al. 2012 *PLOS Genet*；Novikova, Tsuchimatsu et al. 2017 *Mol Biol Evol*）。私達の研究以外のデータもまとめて整理してみると、どうやら花粉側遺伝子の変異による自家和合性の進化はアブラナ科の中で一般的に見られるようだということが分かってきました（Shimizu & Tsuchimatsu 2015 *Ann Rev Ecol Evol Syst*）。花粉側遺伝子の機能喪失でも雌しべ側遺伝子の機能喪失でも自家和合化するので、どちらの例が見つかってきてもよいはずです。それにも関わらず花粉側の遺伝子の変異の例ばかり見つかってくるのは、偶然ではないだろうと私達は考えています。というのも、自家不和合性システムにおいて、花粉側遺伝子が機能喪失した突然変異体は花粉を通して広まる分有利であり、雌しべ側遺伝子が機能喪失したものより集団に速く広まると考えられます。私はこの仮説を計算機シミュレーションによって定量的に検証し、一連の研究で見出された実証的知見が理論的にも期待されることを示しました（Tsuchimatsu & Shimizu, 2013 *J Evol Biol*）。

自殖の進化はダーウィン以来の古典的テーマですが、その遺伝的背景に関する知見は、これまで限られていました。私達の一連の研究は、自殖の平行進化を分子レベルから解明し、その進化時期や進化の場所、あるいは進化の普遍的なパターンや生態的意義までを見出した数少ない例になります。さらに詳しい内容は、拙著『植物はなぜ自家受精をするのか』（2017 慶應義塾大学出版会）にまとめましたので、興味を持たれた方はご覧頂ければ幸いです。

大学教員として研究室を運営する

私は大学院時代からポスドクの間、チューリッヒ（スイス）、ウィーン（オーストリア）に計6年ほど滞在し先述の研究を進めてきたのですが、2016年に千葉大学に職を得て、研究室を立ち上げる僥倖に恵まれま

した。千葉大学に赴任して約3年、ようやく植物栽培や実験の設備も整い、ラボメンバーも集まって（図3）、新しい研究テーマを今いくつか立ち上げつつあるところです。私がチューリッヒでお世話になったボス、清水健太郎さんも当時独立したてのPIだったので、彼のラボのセットアップを間近で見ていたのは今とても参考になっています。清水さんが当時どんなことをしていたか、どうやってラボを回していたかを思い出しながら日々過ごしているというところです。

大学院生やポスドクの頃は自分の時間を100%研究に費やすことができましたが、大学教員となった今、研究生活はだいぶ様変わりしています。授業や実習、運営会議などに時間が費やされ、さらには研究費獲得のために日々申請書書きをするようになったことで（本当に日々研究費のことばかり考えるようになりました）、実験や解析の研究の現場は今、技術補佐員、ポスドクや大学院生などのラボメンバーがかなりの部分を担ってくれています。今年になって、指導する大学院生を筆頭著者とする原著論文を1報出版できたのは、小さいながらも大学教員としてのひとつの達成でした。学生を指導しつつ一緒に研究を進めていくというのは、自分で進めていたときとはまったく違う大変さがありますが、学生たちに新しい解析手法やアイディア教えてもらうことも多く、非常に刺激的です。昨今、地方国立大学をめぐる状況は厳しさを増している印象がありますが、新しい場所で少しずつでも着実に成果を出していきたいと思っています。

引用文献

1) 土松隆志（2017）『植物はなぜ自家受精をするのか（遺伝子から探る生物進化 5）』慶應義塾大学出版会
2) Durvasula A, Fulgione A, Gutakerd RM, Alacakaptan SI, Flood PJ, Netoa C, Tsuchimatsu T, Burbano HA, Picó FX, Alonso-Blanco C, Hancock AM (2017) African genomes illuminate the early history and transition to selfing in *Arabidopsis thaliana*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 114:5213-5218
3) Tsuchimatsu T, Goubet PM, Gallina S, Holl AC, Fobis-Loisy, I, Bergès H, Marande W, Prat E, Meng D, Long Q, Platzer A, Nordborg M, Vekemans X, Castric V (2017) Patterns of polymorphism at the self-incompatibility locus in 1,083 *Arabidopsis thaliana genomes. Molecular Biology and Evolution,* 34:1878-1889
4) Novikova PY, Tsuchimatsu, T, Simon S, Nizhynska V, Voronin V, Burn R, Fedorenko OM, Holm S, Säll T, Prat, E, Marande W, Castric V, Nordborg M (2017) Genome sequencing reveals the origin of the allotetraploid *Arabidopsis suecica. Molecular Biology and Evolution* 34:957-968
5) Tsuchimatsu T, Shimizu KK (2013) Effects of pollen availability and the mutation bias on the fixation of mutations disabling the male specificity of self-incompatibility. *Journal of Evolutionary Biology* 26: 2221-2232.
6) Tsuchimatsu T, Kaiser P, Yew CL, Bachelier JB, Shimizu KK (2012) Recent loss of self-incompatibility by degradation of the male component in allotetraploid *Arabidopsis kamchatica. PLoS Genetics* 8: e1002838.
7) Tsuchimatsu T, Suwabe K, Shimizu-Inatsugi R, Isokawa S, Pavlidis P, Städler T, Suzuki G, Takayama S, Watanabe M, Shimizu KK (2010) Evolution of self-compatibility in *Arabidopsis* by a mutation in the male specificity gene. *Nature* 464: 1342-1346.

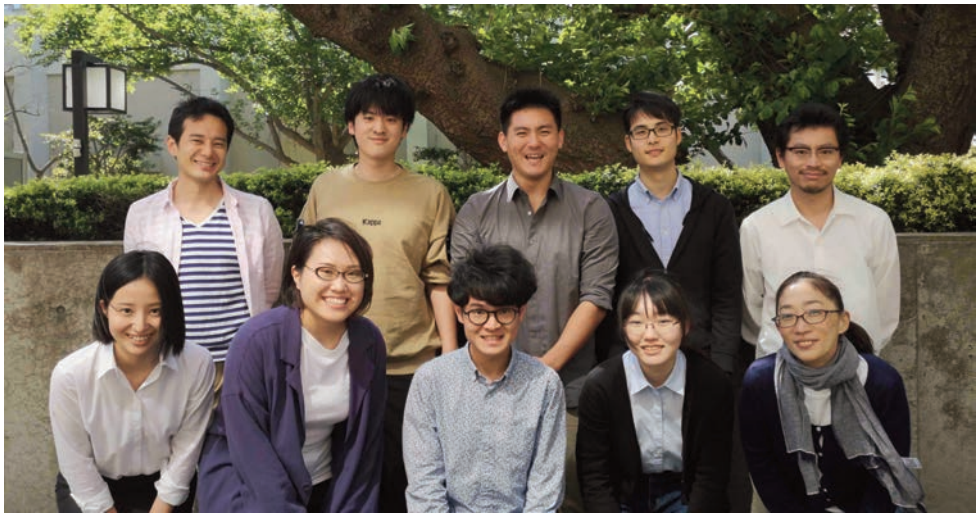


図 3　2019 年度の研究室メンバー

私の仕事

藤井 信栄
Nobue Fujii
立教大学司書課程兼任講師

4．大学生活

4-1．まずは英語

オハイオに行って暫くは何もする事がなかったので、まず大学の夏季英語コースに通いました。このコースはNon-nativeの一般人を対象にしたコースで、コース中に先生が色々な体験をさせてくれました。特に良かったのがコース終了の記念に行ったアーミッシュの町です。アーミッシュはご存知の方もいらっしゃると思いますが、オハイオ州やペンシルバニア州などに居住するドイツ移民の集団で、移民当時の生活様式を保持して、農耕や牧畜で自給自足生活をしている人達です。基本近現代文明は排除して生活しています。当時から人気のあったドラマ「大草原の小さな家」の世界、或いは「ステラおばさんのクッキー」の世界が目の前にあるという感じです。自然の中ゆったりした時間の流れるとても素晴らしい環境でした（もっとも都会で生まれ育った私が住める環境では勿論ありませんでしたが）。

その後、大学院に入ろうかと思い、大学院を受験する人の為の英語コースに入りました。このコースは全部で3つのレベルがあり、1クォーターごとに試験で上のコースに上っていく仕組みになっていました。9ヶ月かければ英語能力もつくと思っていたのですが、入学前の試験で最上級のクラスに入れられてしまい、私の英語がうまくなるという期待は見事に外れてしまいました。こんなに出来ない私がなぜと思いました。しかし考えてみれば、日本人は英語ができないと言われていますが日本での英語教育はとても長く、また文法には基本強いので、テストの成績は良かったりするわけで、不思議ではない事でした。

この後、無事大学院入学の資格は得られましたが、大学事務の不手際で学期が始まって4週間ほど経って入学許可の通知がきて、12週しかないクォーター制の大学で残り3分の2行くのはお金と時間の無駄と考え、結局学生にはなりませんでした。この決断については入学しておいた方が良かったかもしれないというのが今の気持ちです。当時日本では仕事をする上で学位に影響されることはあまりありませんでしたが、今は上級学位を大事だと思うようになっています。

4-2．大学図書館

そんなこんなで英語のコースが終わってから暫く暇になりましたので、大学図書館に入り浸ることになります。オハイオ州の図書館は全米でも1位となるほどの評価を受けるほど充実していることで有名です。大学図書館もやはり有名な図書館の一つです。当時から蔵書が充実しており、図書館システムも先端のものでした。その中でも私の好きな場所は日本文学を集めた書棚付近で吉川英治全集を片端から読んだりしました。後で知ったことですが、OSUにはMaureen Donovanという有名な日本研究専門図書館員がいて、日本図書の収集に関わっているとのことです。

アーミッシュ

日本から遠く離れて、今とは違い、簡単に帰国できない時代でしたので、大学の日本蔵書には色んな意味で助けられました。今、図書館サービス概論を大学で講義していますが、どのような図書館を作りたいかをテーマに勉強してもらっています。日本の図書館にどの程度海外から来た人たちのための図書を所蔵するかが話題となります。考え方は自由ですが、私はこの時の経験を学生たちに話しています。

4-3．研究助手になって―ここでも文化の違い

オハイオに来て初めての春が来た頃、吉川英治全集もほぼ読み終わり、またその年に発売になって買ったマッキントッシュを弄ることにも飽きて来て、何か別な事をしたいと思っていた時、夫が働いていた大学のChemistry Dept.の教授から研究助手の口を紹介され、働き始めました。仕事を始めてどっぷりと英語環境の中に入りましたので英会話能力は自然と向上しました。必要は上達の母です。

研究室に入って、今でも覚えている事件があります。研究助手として特に難しいこととは思わずに仕事をしていた時、勘違いで失敗をしたことがありました。教授は大したことはないからと言ってくださいましたが、同僚の研究助手が、これは今後のために皆で話し合いを持つべきだと主張したため、会議が持たれ、私はその会議の席に呼ばれました。今までの日本での経験から私を糾弾する会議だと思い、とても参加するのが嫌だったのですが、自分の責任だからと思い参加しました。驚いたことに私は他の参加者に糾弾されることもなく、それどころか被害者の一人として意見を求められ、最終的にはどうしたら同じ過ちを起こさないかの検討がなされ、解決案が教授に出されました。日本ではこういう流れになることはなかったこともあり、本当にびっくりしました。日本では、失敗に対して、「誰が失敗したか」「誰の責任か」と個人に攻撃が向くことが多く、結局失敗した人を罰することで解決することが今でも多くあると思います。しかし。その時の対応は全く違うものでした。個人を責めるのではなく、仕組みや体制を見直し、将来誰がやっても間違いが起こり難くすることを目指していました。これは私にとっては良い意味での大きなカルチャーショックでした。そして、解決策を考えるにあたり、私の意見を尊重してもらったので、その後の私の仕事に対する姿勢が変わり、自身の仕事に対する責任感が増したのと同時に、より積極的に発言し、意見を言うようになりました。また、この経験は、日本に帰って後に管理職になってからの私の組織運営管理、人材育成などに影響を与え、私が組織マネージメントをする上での基礎になりました。

1年半程研究助手として働いた後、夫の日本での仕事が決まり、帰国することになりました。

5．旅行

最後に少し仕事以外の事を書きたいと思います。コロンバスは、当時は州都と言ってもオハイオの中ではクリーブランド、シンシナチにつぐ第3の都市（今は第1の都市）で、特に何がと言うものはなかったのですが、そこでの生活は結構楽しいものでした。住んでいたアパートは川のすぐそばで、6月になると蛍がいっぱい飛んでとても綺麗で夕方川の脇の公園を散歩するのが楽しみでした。また、OSUは年配の方はご存知と思う有名ゴルファーのジャック ニクラウスの出身校で、大学のゴルフコースはとても綺麗で、夏には毎晩のようにゴルフをしに出かけていました。オハイオはワシントンからはかなり西にありますがイースタンタイムで、緯度が高いこともあり、夜は10時まで明るかったので午後6時仕事が一段落終わった後から1ラウンドできました（その後研究室に戻ってまた実験です）。

ゴルフだけでなくスポーツが強い大学で、特にアメリカンフットボール、バスケットボール、ホッケーは

我が家の初代マッキントッシュ
1984 年に発売されたばかりのマッキントッシュを購入し、
いじりながら遊んでいました

OSU Buckeyes フットボールの試合開始前
観客はまだ埋まっていません　始まるまでには満席です
チケットはいつも売り切れていました

全米でも屈指の強豪校でした。アメリカンフットボールのスタジアムは当時で8万人（現在は10万人以上収容）が入るスタジアムで、試合の時は当然のことながらほぼ全員がOSUファンですから、全員で行うWaveは壮観でした。日本ではWaveというものがなかったので初めて見たときは感動しました。

アメリカにいる間には、結構色んな所に車で旅行に行きました。お金がなかったので、予約なしで行き当たりばったりでとても安いモーテルに泊まりながらの旅行です。食べるのもスーパーで買ったパンやハムを車の中かモーテルの中で食べると言うお金のかからない旅行でしたが、若い時しかできないことなので、良い経験だったと思います。

最初の旅行は渡米した年の12月にアトランタ、ディズニーワールド（オーランド）、マイアミ、キーウェスト、エバーグリーン、タンパに2週間ぐらいかけての旅行です。運転免許をとってそれほど経っていないのによく行ったなと思います。その後、ニューヨーク、トロント／ナイアガラ、シカゴなどにも行きました。2回行って2回とも駐車場の人と口論になったニューヨークは、その後頻繁に仕事で行くようになるまで、好きでない街一番になったといおまけ付きですが。帰国の際には、大学の教授が2週間の休暇をくれた事もあり、西側の国立公園巡りをして帰りました。ヨセミテ、ラスベガス（カジノにはお金がないので行きませんでした）、グランドキャニオン、ブライスキャニオン（岩がとても綺麗な赤色のキャニオンです）、ザイオン、サンフランシスコとレンタカーで周りました。

こうしてみるとたった2年半の間に随分遊んだように見えますが、アメリカではこれくらいの休暇を取るのは普通のことで、お金もさほど使わなくて済むのです。お金がなくてもゆとりがあるのがアメリカの生活でした。何が日本と違うのか、今でも分かりません。

ヨセミテ

グランドキャニオン

ブライスキャニオン

帰国時、成田空港での写真　家族が迎えに来てくれました

あいみっくぽえとりい

詩とイラストによるコラボレーションをお届けします。

編集後記

■8月で退職することになりましたので、このコーナーも今号が最後となりました。在任中はご愛読いただきまして有難うございました。「健康」意識の多様化や「医療」技術の進歩は日進月歩の勢いで動いている一方で国民の幸福感とはギャップが生じているようにも思います。編集スタッフ一同、こうした興味深いテーマに関しても問題意識が旺盛ですので、今後も「あいみっく」を面白い機関紙としてさらなる発展をしていくために奮闘努力を惜しまないと思います。読者の皆さんには引き続きご愛読を宜しくお願い申し上げます。（委員長）

■今夏も北海道で涼んで来ました。礼文島ではカフェで出会った海上保安会長さんの案内のもと高山植物園へ。稚内では礼文で知り合った方の車で宗谷岬へ連れて行って頂き、夜は人生初のライダーハウスにて宿泊客54名全員で肩を組み『大空と大地の中で』を熱唱。驚くことに礼文と稚内で仏語を話す機会がありました。Youは何しに日本の最果てへ?! 留萌では急遽ラジオに生出演。病院事務長、住職、極真空手師匠&私という謎のメンバーで雑談させて頂きました。夜は宿泊料タダのライダーハウスに宿泊。札幌では友人宅でロシア人の奥様お手製のボルシチをご馳走頂き、洞爺湖では主人&義兄と足こぎボートで中島へ。片道5km、脚力に自信のある方はお試し下さい。比羅夫では“駅の宿”でのんびり。隣駅に新幹線が通っても秘境駅として残って欲しい。素敵な出会いに恵まれた1人-時々2人-旅。次の計画を立てつつ、仕事に励みます。（Haricot46）

■今年の夏は冷夏を予想させる長梅雨から突然の酷暑となり、ことさらに暑さが身体にこたえていました。そんな中、お盆休みにゴルフに行くことに。命の危機を感じ、まずは氷嚢を一回り大きなものに新調。そして濡らして首に巻く冷却タオルを購入。それでも不安で、何かないか…と捜して目についたのが、首にかける扇風機！ハンズフリーでラウンド中も邪魔にならない！当日は予想通りの猛暑でしたが何とか18ホールのラウンドを終えられました。暑さ対策グッズの使用結果ですが、氷嚢が一番活躍しました。ハンズフリー扇風機？猛暑の中で熱風を送り込んでくるため、氷嚢の氷が溶けた冷水を頭からかぶった後のみ効果発揮です。時代は変われど、暑さ対策は古から続くものに軍配が上がることを深く心に刻みました。(食いしん坊女子)

■編集委員長が8月で定年退職を迎えられます。近頃の委員長からは退職後の様々な新たな活動に向かって一層エネルギッシュなご様子が伝わってきます。私事ですが18年前に新卒で入職した際の所属部署の部門長が現在の委員長でした。フレッシュな新人時代から年を経て悩みや悲しみのときもいつも温かい委員長のお言葉とおおらかな笑い声に励ましとお力をいただきました。長い間、本当にお世話になり有難うございました。今後ますますのご活躍をお祈り申し上げます。（ダメ母）

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