

あいまっく

34(2) 2013

CONTENTS

Editorial		
日本生理学会を考える	栗原 敏	25 (1)
年間シリーズ 小児医療		
第5回 先天代謝異常症の遺伝カウンセリング	奥山 虎之	27 (3)
医学統計学シリーズ 第25回		
診断法のベイジアンメタアナリシス	森實 敏夫	31 (7)
連載 論文発表の倫理 ⑳		
共著者の順番はどのように決めるのか	山崎 茂明	38 (14)
「この人・この研究」		
第18回 谷川 千津先生		42 (18)
IMICだより		46 (22)



IMIC
International Medical Information Center

(一財) 国際医学情報センター

表紙写真

ハンガーが節にひっかかる感覚に記憶があるのだけれど、
うちの物干しざおが竹でなくなったのは、いつごろだろう。

あいみっく Vol.34-2

発行日 2013年5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
糸川麻由、大淵直子、加納亮一、杉本京子、田子智香子、柳野明子

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



日本生理学会を考える

日本生理学会理事長 東京慈恵会医科大学名誉教授 栗原 敏

日本生理学会は1922年に設立された学会で、生命の仕組みを研究し、その成果を人類の健康と福祉に還元するために、生命科学の研究者、あるいは教育者が会員として活動しており、現在、約2,800名が正会員として登録している。

生理学は解剖学と並んで、歴史と伝統のある学問分野で、構造と機能を研究・教育の対象としている両学問分野は、最近、解剖生理学として生命科学教育のなかでも密接な連携が求められるようになってきた。

日本生理学会の会員の多くは、医学部や歯学部の生理学講座に所属して活躍しているが、その他の分野、例えば、理学、農学、体育学、教育学、栄養学、看護学などで活躍している会員も多い。これだけ広い範囲の学問分野と関係している日本生理学会だが、会員が次第に減少しつつあるのは寂しいことだ。その理由はいくつかある。(1) 日本生理学会は古い学問分野を対象としている学会というイメージを持っている方が多いこと、(2) 難しい学問という印象があり敬遠されていること、(3) 学問の細分化によって生理学が内包しているそれぞれの分野が学会を設立して、その学会を活動の拠点としている研究者が増えたこと、(4) 研究成果が人類の健康と福祉にどのように貢献しているのか見えにくいことなどが主な理由のようだ。それに加えて、団塊の世代の退職によって会員が減少し、今後、18歳人口の減少による入会者の減少が予想されている。

昨年から新体制となった日本生理学会の役員には、日本生理学会の活性化を図るという使命が課せられている。日本生理学会はこれまで、国際化に熱心に取り組んできた。2009年に国際生理学会世界大会 (International Union of Physiological Sciences, IUPS) を京都国際会議場で、64年ぶりに日本生理学会が主導して開催したが、それに向けて発表の英語化を進めてきた。現在もその取り組みは進行中で、一定の成果を上げている。しかし、発表の英語化は一部の会員には不評である。日本生理学会は、高レベルの研究成果の発表の場であることに間違いはないが、他方、生理学の分野は多様で、研究レベルも様々である。世界レベルの生理学研究を目指すとともに、生理学に関係している (生命科学に関係している) 多くの分野の研究者・教育者が参加できる学会の運営を心がけ、生理学の存在を世に示すことが必要である。簡単に表現すれば、頂点の高上げと底辺の拡充である。また、生理学の教育は、生命科学に関係している学部、学科では生命の仕組みを理解する基盤となっている。日本生理学会には教育委員会があり、これまでも各大会でシンポジウム、講演、モデル講義などを企画・開催して、教育の重要性を謳ってきた。

日本生理学会は極めて民主的な運営をしてきた学会の一つで、常任幹事が各地区から選出され、その中から庶務、財務、広報担当幹事が決まり、この三名が中心となって諸問題に取り組み、年2回開催される常任幹事会で懸案事項が審議・決定されてきた。

しかし、多様性と流動的な時代には対応が困難である。そこで、新体制は法人化に伴い、一般社団法人日本生理学会の理事長1名、副理事長6名の体制として、副理事長には、庶務、財務、情報、学術・研究、国際化・集会、教育の各役割をお願いすることにし、迅速かつ的確に対応できる体制にした。

現在、国際化・集会担当副理事長や学術・研究担当副理事長の尽力によって、日本、中国、韓国との連携シンポジウムが開催されており、今年の大会ではスキャンディナヴィア生理学会との連携シンポも開催された。また、中国の要請によってシンポジストを送ったり、中国から派遣された生理学者を中心とするシンポジウムが開催されたりしている。

学術・研究担当副理事長は、積極的に他学会との連携シンポの開催、あるいは合同大会の開催を視野に入れて、学問分野横断的な学術活動の充実を目指している。2015年には日本解剖学会総会全国学術集会と合同で日本生理学会大会を開催することが計画されている。学術情報は会員だけでなく、広く一般の方にも分かりやすい情報を提供できるように努め、アウトリーチ活動にも取り組んでいる。教育担当副理事長が中心となって、生理学エドゥケーター制度を開始し、生理学の教育に従事している教員の質の向上を図ることが試みられている。多くの方が生理学講義を担当しているが、看護大学

やその他の分野の学部が増えている中、生理学教育の質を保証するために作られた制度である。生理学エドゥケーターに必要な講義の受講、試験が課せられ、基準に達すると認定されるというもので、これまで開催してきたモデル講義がその中核となっている。この取り組みは、他学会の関心呼び、ブラッシュアップすることによって、日本生理学会員の増加につながることを期待されている。

これらの日本生理学会活動の歯車がかみ合っていて成果が上がり、会員数の増加につながることを期待している。会員数が一定数あることは学会財務の基盤であることは言うまでもない。財務担当副理事長は、無駄を省き、必要なところへ重点投資を行うことを心掛け、財務体質の改善を図っている。

一昨年までは、日本生理学会の事務所は本郷のビルの一室にあり、事務員1名と非常勤事務員1-2名で日常業務に対応していた。しかし、新たな役員で効率的に学会を運営するためには、これまでの事務体制を変えることが必要と考え、この度、一般財団法人国際医学情報センターに事務局を移転した。移行期の混乱を何とか乗り越え、今日に至っている。

生理学という学問は一般の方にそれほど広く認知されていないが、昨年、山中伸弥教授がノーベル生理学・医学賞（これが正しい呼称）を受賞されたので、生理学が新聞やテレビにも頻回に出てくるようになり、生理学の認知度向上の追い風になっている。

日本の学会はどこでも類似の問題を抱えている。学会間の情報交換と連携が一層、求められる時代になってきたと考えている。

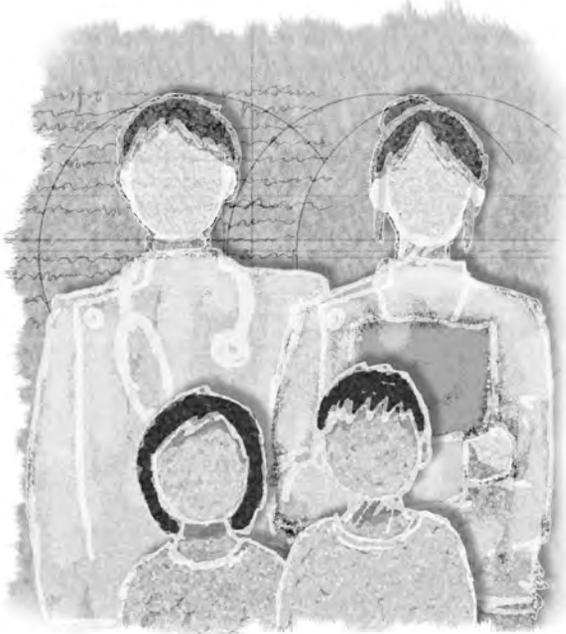
シリーズ小児医療 第5回 先天代謝異常症の 遺伝カウンセリング

徐 朱玟 Joo-Hyun Seo

(独) 国立成育医療研究センター 臨床検査部
認定遺伝カウンセラー

奥山 虎之 Torayuki Okuyama

(独) 国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長



はじめに

先天代謝異常症とは、体内のある特定の物質代謝が生まれながらにして正常に働かないため、様々な症状をもたらす遺伝性疾患である。その遺伝形式は、常染色体劣性遺伝またはX連鎖劣性遺伝形式である。一部の先天代謝異常症に対し、酵素補充療法（enzyme replacement therapy：ERT）などの治療法が開発され臨床応用されているが、多くの先天代謝異常症は重篤であるにもかかわらず有効な治療法を持たないのが現状である。先天代謝異常症を持つ子どもが生まれたカップルや家族にとって、次の子どもが同じ病気を持って生まれてくる可能性はあるのか、現在は健康に見える子どもが将来発症する可能性があるのかなど、遺伝に関する悩みは大きい。これらの疑問や不安に答えるためには、先天代謝異常症に対し豊富な診療経験のある医師等による適切な遺伝カウンセリングが必要である。本稿では、先天代謝異常症の遺伝カウンセリングを行う際に必要な課題について説明する。

1. 先天代謝異常症の遺伝形式

一般に先天代謝異常症は、一遺伝子一酵素の単一遺伝子疾患であり、その遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式かX連鎖劣性遺伝形式である。

①常染色体劣性遺伝形式

常染色体劣性遺伝形式は、2本ある1対の染色体（相同染色体）上に存在する1対の対立遺伝子（アレル〈allele〉）の双方に変異を有する場合に発症する。第一子が患者であった場合、一般に両親は片方のアレルに変異を有しているが、一方のアレルには変異を有しな

い（ヘテロ接合体）保因者である。常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症の保因者は、片方のアレルが正常であるため、正常な代謝経路を維持可能な残存酵素活性を有しており無症状である。保因者の両親からそれぞれの変異アレルを受け継いで発症する確率は1/4である。両親と同じ保因者になる可能性は1/2である。双方の正常アレルを受け継いで正常となるのは1/4の確率である（図1）。

②X連鎖性劣性遺伝形式

X染色体上に存在する遺伝子に変異があり、変異遺伝子を有するX染色体を受け継いだ男性に発症する。変異遺伝子を有するX染色体を受け継いだ女性は、対のX染色体上に正常アレルを有するので保因者となり、一般的には発症はしない（図2）。保因者女性から生まれた子どもは、息子は1/2の確率で患者となり、1/2の確率で正常である。娘は1/2の確率で保因者となる。罹患男

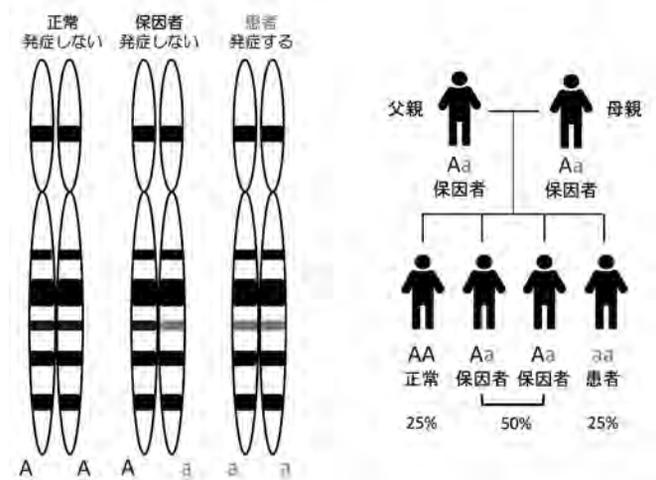


図1 常染色体劣性遺伝

性と正常女性の子どもは、息子の場合は父親からはX染色体を受け継がないため正常、娘は父親由来のX染色体を受け継ぐので保因者となる（図3）。X連鎖劣性遺伝疾患の場合、母親が保因者である場合と新生突然変異である場合が考えられる。患者の遺伝子変異を有していれば母親は保因者であり、次子の再発危険率は上記で説明した通りとなる。しかし、母親が遺伝子変異を有していなければ、患者は新生突然変異と考えられ、次子再発危険率は低いと考えられる（図4）。

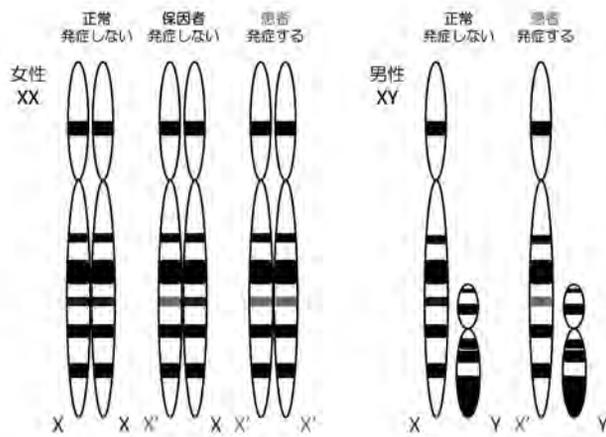


図2 X連鎖性劣性遺伝

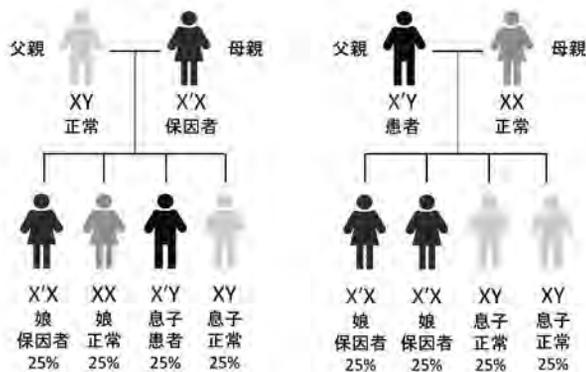


図3 X連鎖性劣性遺伝形式

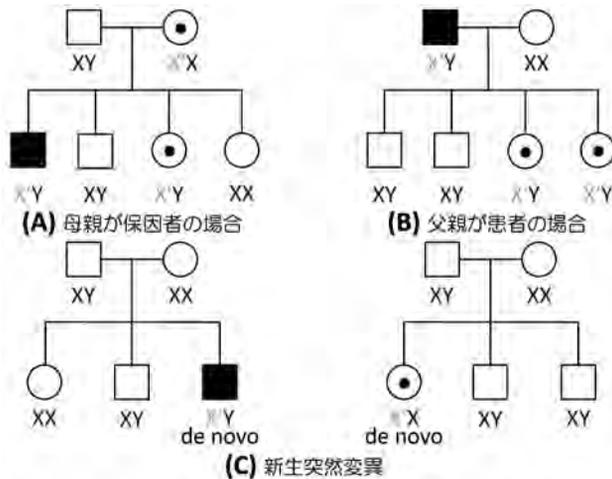


図4 新生突然変異

2. 先天代謝異常症の遺伝学的検査

先天代謝異常症などの遺伝性疾患の診断を目的として行われる生化学的検査や遺伝子検査などは「遺伝学的検査」と呼ばれる。近年、先天代謝異常症の病因解明と分子生物学の進歩により、ほとんどすべての先天代謝異常症の責任遺伝子が同定され、遺伝子の変異を検出することで診断を確定することが可能となった。

先天代謝異常症の診断は、原因酵素活性値の低値または欠損、中間代謝産物あるいは最終代謝産物の蓄積や欠乏を証明することで可能である。また、尿中や血清中のアミノ酸やアシルカルニチンをタンデム型質量分析器で測定することにより、多くの有機酸や脂肪酸代謝異常が迅速に診断可能となり、新生児マススクリーニングにも用いられている。しかし、これらの生化学的検査は疾患ごとに検査手技がそれぞれ異なり、検体の状態によっては結果が変動することもあり、診断に苦慮することがある。それに対して遺伝子検査は、DNA抽出、PCR、シーケンスなどの手技は共通で手技者の熟練度や検体の状態に結果が左右されることは少ない。しかし、遺伝子検査は必ずしもすべての遺伝子領域を調べていないため、遺伝子そのものではなく遺伝子の発現に関する領域などに異常があった場合、検査上は異常なしという結果となる。また、逆に遺伝子変異が見つかったとしても、この遺伝子変異が病気の原因となっているかどうかは分からないこともある。特に、新規に発見された遺伝子変異は一般集団にも比較的高い頻度で見られる変異（多型）である可能性も考えられる。

したがって、先天代謝異常症の診断においては、原因酵素や代謝産物を測定する生化学的検査で行うのが原則である。しかし、X連鎖劣性遺伝疾患の保因者診断、女性保因者でも発症の可能性があるX連鎖性劣性遺伝疾患の診断などにおいては遺伝子検査が有用である。

① X連鎖性劣性遺伝疾患の保因者診断

家系内に遺伝性疾患の患者がいる場合、結婚や家族計画などの将来的な人生設計のために有用な情報を得ることを目的に保因者診断が考慮される。特に、第一子がX連鎖性劣性遺伝疾患であり、母親が次の子を希望する場合、次子の再発リスクを推定する上で母親の保因者診断は重要となる。しかし、X連鎖性劣性遺伝疾患の保因者診断を生化学的診断で行うことは一般に困難である。酵素活性値の正常範囲は幅広いうえに、X連鎖性劣性遺伝疾患の女性保因者では2本あるX染色体の1本がランダムに不活性化を受けて（ライオニゼーション〈lyonization〉）、保因者個人ごとに、または臓器ごとに残存酵素活性値が異なるため、酵素活性測定値による保因者診断は困難である（図5a,b）。したがって、X連鎖性劣性遺伝疾患の保因者診断に関しては、発端者に見つかった遺伝子変異を母親が持っていれば、母親は保因者であり、次子の再発リスクは上記（1-②）X連鎖

性劣性遺伝形式)で説明したものなる。しかし、遺伝子変異を母親が持っていなければ、発端者の変異は新生突然変異か性腺モザイクであり、次子の再発リスクは低いと考えられる。

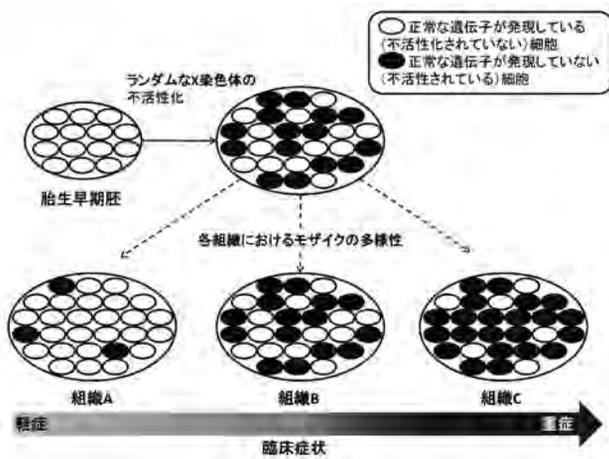


図5a X染色体の不活性化

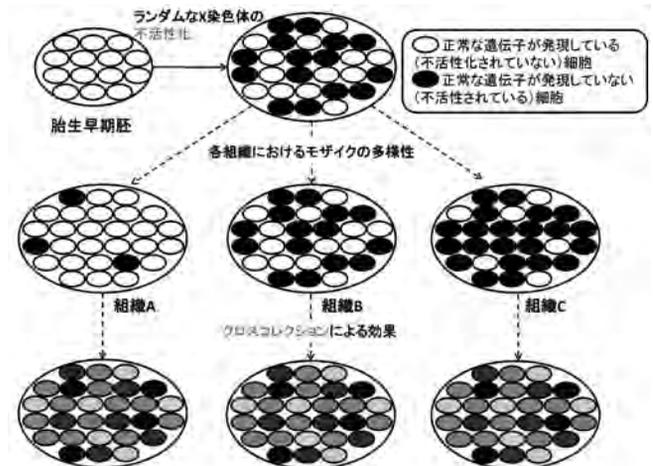


図5b X染色体の不活性化



徐 朱玟
Joo-Hyun Seo

Profile

- 2003年 梨花女子大学自然科学大学生物学部卒業 (韓国)
- 2007年 お茶の水女子大学大学院 人間文化研究科
ライフサイエンス専攻 特設遺伝カウンセリングコース 博士前期課程卒業
- 2008年 日本認定遺伝カウンセラー資格取得
- 2011年 国立成育医療研究センター臨床検査部臨床研究員
- 2012年 JaSMIn & MC-Bank
(先天代謝異常症患者登録システム & 臨床情報バンク) 事務局長
- 2013年 お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科
ライフサイエンス専攻 遺伝カウンセリングコース 博士後期課程卒業
- 2013年 APMN (Asia Pacific MPS Network) 日本ディレクター



奥山 虎之
Torayuki Okuyama

Profile

- 1983年 慶應義塾大学医学部卒業
- 1983年 慶應義塾大学病院小児科研修医
- 1990年 セントルイス大学分子生物学教室ポストドクトラルフェロー
- 1994年 ワシントン大学医学部血液腫瘍科リサーチアソシエイト
- 1995年 国立小児病院 (現国立成育医療研究センター) 小児科医長
先天異常研究部奇形研究室長を併任
- 2002年 国立成育医療研究センター遺伝診療科医長
- 2007年 国立成育医療研究センター臨床検査部長

②女性保因者でも発症の可能性のあるX連鎖性劣性遺伝疾患の診断

一般に、常染色体劣性遺伝疾患の保因者やX連鎖性劣性遺伝疾患の女性保因者が発症することはまれである。しかし、X連鎖性劣性遺伝疾患であるファブリー病では、女性保因者でも男性患者と同様に早期発症して症状が現れることや、遅発性に発症する場合がある。ファブリー病は、糖脂質がライソゾーム内に蓄積し、進行性に皮膚症状、腎症状、心症状を呈する疾患である。男性患者は学童期から皮膚症状で発症し、中年期に腎不全、心不全を呈する。保因者女性は、無症状から遅発性に発症、あるいは男性患者と同様に早期に発症する場合まで様々な病態をとることが知られている。ファブリー病は早期にERTを開始することで症状の進行を食い止めることが可能である。このような疾患では、女性保因者診断を行うことで予防や治療を早期に開始できるため、女性保因者診断が有用である。前項で述べたように、X連鎖性劣性遺伝疾患の女性保因者診断は、酵素活性による生化学的診断は困難であるため、遺伝子検査による確定診断が有用である。

③出生前診断

常染色体劣性遺伝疾患の保因者カップルまたはX連鎖性劣性遺伝疾患の女性保因者が子どもを希望する場合、あらかじめ子どもの予後を知るために、あるいは出生直後から治療を開始するために出生前診断が考慮される。疾患の予後や家族のおかれている環境、子どもの疾患の受け止め方などを考慮して、個々のケースごとに出生前診断の適応を検討する。多くの先天代謝異常症は羊水の中に浮遊する胎児由来細胞の酵素活性を測定することで正常者と患者の診断が可能である。しかし、細胞採取時の母体組織混入や羊水細胞の培養状態などが結果に影響を及ぼす可能性がある。遺伝子検査により出生前診断を行う場合は、妊娠10～12週の初期に採取可能な絨毛細胞を検体とするため、母体への精神的・身体的負担が小さく、細胞培養が必要ではない。一方、X連鎖性劣性遺伝疾患を対象としている場合は、胎児の性別を同定することにより以後の検査が不要になること、母体組織混入の可能性を否定できること、正常・保因者・患者の診断結果を明瞭に得ることが可能である。ただし、遺伝子検査により出生前診断を行う場合は、発端者の遺伝子変異部位が同定されているか、診断に利用できる遺伝子多型が明らかになっていることが必要である。また、一般に保因者診断のみを目的とした出生前診断は適応とならない。

3. 先天代謝異常症の遺伝カウンセリング

先天代謝異常症を持つ子どもが生まれたカップルや家族において、病気の治療法あるいは症状を緩和させる方法はあるのか、これから子どもの病気とどう付き

合っていくのか、次の子どもが同じ病気を持って生まれてくる可能性はあるのか、現在は健康に見える子どもが将来発症する可能性はあるのかなど、子どもの病気と関わる疑問や悩み、不安は非常に大きいのである。特に、先天代謝異常症では、次子の罹患確率、出生前診断を含む早期診断や早期治療の効果及びその限界などの課題が遺伝カウンセリングにおいて重要な課題となる。

先天代謝異常症は、患者数の極端に少ない超希少難病疾患であり、診療経験を持つ医師や研究者は比較的少なく、最新の診断や治療に関する情報を患者自らが得ることは非常に困難である。そのため、先天代謝異常症の診療経験が豊富な医師が中心となり、各科の専門医、遺伝カウンセラーや心理専門職、その他のコメディカル従事者などが連携しながら、医学的な情報提供のみならず、患者・家族の持つ不安や悩みに対する心理社会的支援など、多方面で患者や家族を支援可能な遺伝カウンセリングを行うことが重要である。

先天代謝異常症の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングを行うにあたっては、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」及び厚生労働省「医療・介護関係事業者による個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」などを参考にして適切に対応することが望まれる^{1),2)}。また、2008年度からは18遺伝性疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングが保険収載され、この中に含まれている5つのライソゾーム病について日本先天代謝異常学会では『保険収載されたライソゾーム病5疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドライン』を発表した³⁾。このガイドラインは、ライソゾーム病の特殊性を考慮して、日本医学会と厚生労働省の2つのガイドラインの不十分な点を修正・補完している。

文献

- 1) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」
日本医学会ホームページ参照
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>
- 2) 厚生労働省「医療・介護関係事業者による個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」
- 3) 日本先天代謝異常学会「保険収載されたライソゾーム病5疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドライン」日本小児科学会雑誌、第113巻第4号789-790,2009

シリーズ
第25回



診断法の ベイジアンメタアナリシス

森實 敏夫

Morizane Toshio

公益財団法人日本医療機能評価機構

統計学の複雑なモデルを用いる場合、ベイジアンアプローチは非常に強力な手段を提供してくれる。WinBUGSあるいはOpenBUGSはギブスサンプラーを用いたベイジアン推計の実行が容易にできる強力なツールである。統計学の基礎的知識があって統計学的モデルの構築ができ、プログラミングの基礎的知識があれば使いこなせる。特に未知の隠れ変数を取り扱う必要がある場合には、マルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)シミュレーションを用いるベイジアンアプローチは強力である。今回は診断法のメタアナリシスについてOpenBUGSを用いた例について述べる。

診断法に関する研究

診断法に関する研究はいくつかのタイプに分類することができる。Tatsioniら¹⁾は脳腫瘍診断におけるMRS (Magnetic resonance spectroscopy) を例として、診断法の研究のレベルを6段階に分類している(表1)。

これらの内、5のレベルの研究では、診断法を実施することによる生存やQOLのような患者中心アウトカム

への影響が解析される。このタイプの研究は治療の介入と同様に診断法を実施するという介入のアウトカムを実施しない場合あるいは他の診断法を実施した場合と比較するランダム化比較試験として行うことができる。メタアナリシスも治療に関するランダム化比較試験の場合と同じ手法を用いることができる。

乳がんスクリーニングにおける乳房撮影、大腸癌スクリーニングにおける便潜血反応、肺癌高リスク群における低線量胸部CTスキャンのような場合には、それぞれの疾患による死亡をアウトカムとして、ランダム化比較試験も可能であり、多数の研究とメタアナリシスが行われているが、多くの場合実臨床の臨床推論の中で診断法のランダム化比較試験を患者中心アウトカムについて実施するのは困難である。また、3、4のタイプの研究もほとんど行われていないのが現状である。

したがって、ほとんどの研究が診断精度 diagnostic test accuracy (DTA)を解析する目的で横断研究として行われている。このような研究のメタアナリシスは治療のランダム化比較試験と異なる手法が用いられる。

表1 診断法研究のレベル

レベル	効果	研究目的	例 ¹⁾
1	技術の確立と最適化	安定した結果	CTスキャン撮影の高速化、3D画像化、HS-CRP、PCRなど
2	診断能(精度/正診率)	感度・特異度	急性心筋梗塞における高感度トロポニン ²⁾ の感度・特異度。
3	診断思考への影響	検査実施後医師の疾患確率評価が変わる率	非常に少ない
4	治療選択への影響	検査実施後に治療計画が変更される率	非常に少ない
5	患者アウトカムへの影響	検査を実施しない場合と比較して実施した場合にアウトカムが改善する(生存、QOLなど)	検査前確率を考慮した選択的D-dimer測定 ³⁾
6	社会への影響	費用効果分析	40歳代女性におけるマンモグラフィの費用効果 ⁴⁾

¹⁾ 例は著者が追加。

診断精度の研究

診断精度を解析するための研究の対象者は対象となる疾患・病態・病変の疑われる者であり、その一部の者は何らかの参照基準reference standard（至適基準Gold standardとも呼ばれる）でそれらの存在の診断が確定され、それ以外の者ではそれらが無いことが診断される必要がある。それにより、疾患群と非疾患群に分けられ、それら2群における診断法の結果が比較されることになる。疾患群における診断法の陽性率を感度Sensitivity、非疾患群における陰性率を特異度Specificityと呼ぶのが一般的である。

参照基準としては、症状+検査、一連の症状+一連の検査、一組の診断手順などが用いられ、高血圧のように単一の項目で構成される場合もあるが、臨床症状、臨床検査、画像検査、病理検査、経過観察、治療応答の組み合わせが用いられる場合もある。あくまで臨床的に受け入れうるものでなければならず、参照基準とはいえほとんどの場合不完全であり、感度・特異度が100%とは言えない。通常、その時点で得られる最良の診断法が参照基準となる。

同じ診断法が予後判定や予後予測に用いられることもあるが、これらを目的とする研究は再発や死亡など診断法が実施される時点ではまだ生起していない将来の事象を予測する点で診断精度の研究とは異なる。診断精度の研究では多くの場合、診断法が実施される時点でその標的の有無が参照基準でわかっているか、すこし遅れてそれが明らかとなる。

感度・特異度を明らかにするための研究として、One-gate study（コホート型研究、single-gate study）とTwo-gate study（症例対照型研究）がある²⁾。One-gate studyでは対象者が単一の基準で採用される。たとえば、胸痛で受診した患者すべてを対象に急性心筋梗塞における心電図のST上昇や血清トロポニン値の感度・特異度を明らかにする研究などである。一方で、Two-gate studyは、ある疾患の患者を疾患群としてエントリーし、対照群としてそれ以外の患者や健康者をエントリーしそれら2群で診断法の陽性率、陰性率を明らかにする研究である。したがって、対照群の構成によるバイアスが起きることと、有病率を知ることができないので、正診率は研究対象者にのみ適用可能であり一般化できないという点に注意する必要がある。いずれのタイプの研究でも感度は疾患群の疾患重症度や病期などの構成の違い、すなわち疾患スペクトルとともに診断閾値の影響を受ける。

その診断法が実際に適用あるいは実施される状況における診断能を明らかにしようとする場合には、One-gate studyのデザインとなり、このタイプの研究を多数集めてメタアナリシスを行うことによって、診断法の診断精度を明らかにすることができる。

診断法の診断能の指標

診断法の診断能diagnostic performanceの指標として感度sensitivity、特異度specificityが用いられる。感度は対象とする疾患の患者においてその疾患あるいは病態、病巣を検出できる率であり、真陽性率(True positive, TP)である。一方、特異度は対象とする疾患でない者における真陰性率(True negative, TN)である。感度が高いほど特異度が高いほど診断能は高くなる。また、1 - 感度は偽陰性率(False negative, FN)、1 - 特異度は偽陽性率である。そして、真陽性率が高く偽陽性率(False positive, FP)が低いほど診断能が高くなる。これらと感度・特異度の関係を表2に示す。

感度・特異度はそれぞれの診断法に固有の属性であり、診断法が適用される集団の有病率の影響、あるいは事前確率（検査前確率）の影響は受けない。ただし、疾患スペクトルの影響は受ける。

正診率accuracyは陽性あるいは陰性の結果が得られた者の、対象者全体に占める真に疾患がある者と真に疾患のない者の割合である。正診率は事前確率の影響を受け、同じ診断法であっても事前確率が低いほど、偽陽性が増え、正診率は低くなる。上記の診断精度は診断能と同じ意味で用いられていて、正診率とは異なる概念である。ただし、感度・特異度の算出根拠となった研究対象が通常の臨床でその診断法が適用される集団を代表するものであれば、そこから算出される正診率は診断精度すなわち診断能を表す指標とおなじものと考えることができるであろう。感度・特異度の算出根拠となった研究対象が通常の臨床でその診断法が適用される集団を代表するものであるということは有病率がすなわち事前確率が実際に臨床の場で適用される患者と同じということになるからである。

表2の場合を考えると、正診率 $= (TP+TN)/(TP+FN+TN+FP)$ となり、One-gate studyに基づく値であれば、これを診断精度と考えることができるが、事前確率が異なる対象に適用する場合には、異なる値となる。たとえば、事前確率PP、感度Se、特異度Spとす

表2 感度・特異度

	至適基準(+)	至適基準(-)
評価診断法 ²⁾ (+)	TP	FP
評価診断法(-)	FN	TN

TP True positive 真陽性； FN False negative 偽陰性； FP False positive 偽陽性； TN True negative 真陰性。One-gate studyの場合は、有病率 $= (TP + FN)/(TP+FN+FP+TN)$ 。感度=真陽性率 True Positive Rate (TPR) $= TP/(TP+FN)$ 。偽陽性率=False Positive Rate (FPR) $= FP/(FP+FN)$ 。偽陰性率 False Negative Rate (FNR) $= FN/(FN+TP)$ 。特異度=真陰性率 True Negative Rate $= TN/(TN+FP)$ 。

²⁾ Index test という用語が用いられているが、ここでは評価診断法という言葉を用いる。

ると、正診率 = $PP \times Se + (1 - PP) \times Sp$ となる。すなわち正診率は事前確率の関数として表されることになる。

ROC (Receiver operating characteristics) と閾値

結果が連続変数として得られる診断法の場合には、受信者動作特性 (ROC) が診断能の解析に用いられ、その曲線下の面積 (Area under the curve, AUC) が診断能を表すことがわかっている。

ROC 解析の詳細はここでは述べないが、連続変数だけでなく、順序変数にも適用され、変数の元の分布に影響を受けない。したがって、画像診断や病理診断などの順序変数で結果が表される場合でも適用可能である。さらに、二分変数で結果が表されるような場合でも、同じ所見で判定が異なることがありうることからわかるように、その閾値は判定者によって少しずつ変動があると考えることができる。閾値が変動することによって、同じ診断法の結果であっても、感度・特異度が変動する。

そこで、疾患あり、疾患なしの判定の閾値となる変数を直接観察あるいは測定できないが、測定可能な他の変数から推測できる隠れ変数 latent variable として取り扱うことにより、感度と特異度の両者の関係を考慮した診断法のメタアナリシスのモデルを作成することが可能となる。

診断法のメタアナリシスのモデル

感度および特異度は割合 (率) であるから、複数の研究の分母と分子の人数をすべて合計してそれぞれ1つの値を求めることができる。このようなプール解析は

単なるプールした値が2つ得られるだけで、感度・特異度の両者の関係と閾値の変動を考慮した診断能あるいは診断精度を表す指標が得られるわけではない。

感度・特異度をそれぞれオッズに変換し、その比すなわちオッズ比 (Diagnostic odds ratio, DOR) を算出しそれを通常のメタアナリシスの手法で統合することも可能である⁶⁾が、この場合は閾値の問題が無視されてしまう。

Moses & Littenberg の Summary ROC は⁷⁾ 閾値をモデルに取り込んだ方法であるが、個々の研究のサンプリングエラーが十分考慮されていない、感度・特異度の平均値が出せないなどの欠点が指摘されている。

Reitsma らは⁸⁾ Moses & Littenberg のモデルの欠点を改良した二変量モデル Bivariate model を開発し、Doebler P はそのための R のパッケージ mada を発表している⁹⁾。

Rutter & Gatsonis が¹⁰⁾ 階層サマリー ROC (Hierarchical SROC, HSROC) の方法を発表し、研究間のバラツキを取り込むことができるモデルを発表した。上記の mada でも HSROC が実行可能となっている。

この分野の研究はさらに発展し、参照基準が完全な場合だけでなく、不完全な場合¹¹⁾、さらに参照基準が異なる研究を統合する場合、参照基準と評価診断法に相関がある場合などに対応する手法が開発され、解析のためのコードや実例も発表されている。その中心になった一人が、Dendukuri N であり、論文だけでなく自身のウェブサイト¹²⁾でも解説のスライドや R、WinBUGS、SAS 用のコードを発表している。

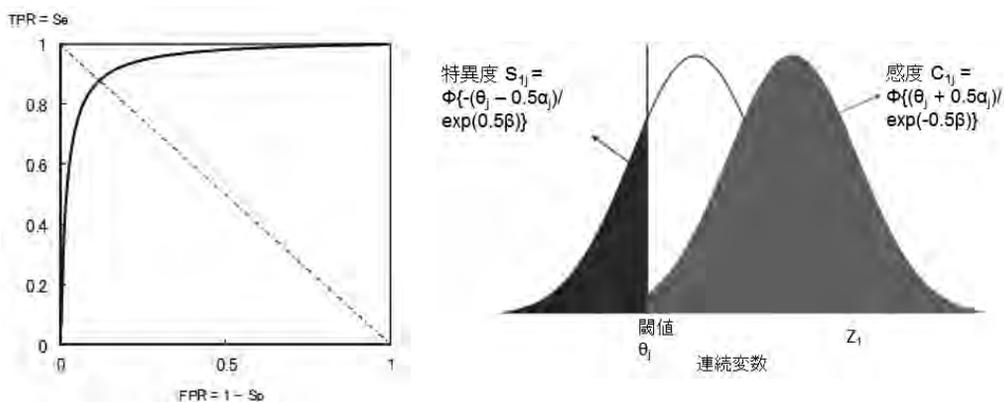


図1 ROC曲線と閾値

ROC 曲線は横軸に偽陽性率 (1-特異度)、縦軸に真陽性率 (感度) をとり、閾値を変動させた場合に描かれる曲線である (左側)。疾患群と非疾患群における診断法の結果の値の分布が正規分布に従う場合、閾値を変動させるとそれぞれの曲線下の面積が変動し、感度および特異度の値が変動する (右側)。右の図中の式は、後述する拡張された HSROC モデルに用いられる式で、研究 j における感度・特異度が閾値 θ 、診断能の指標である α 、左に示す ROC 曲線の左上から 45 度の傾きの点線を挟んで左右対称かどうかに影響し、そのエクスポネンシャル、すなわち $\exp(\beta)$ が 2 つの正規分布の標準偏差の比である β の関数として表されることを示している。なお、左の ROC 曲線は右の正規分布とは直接の対応はない。

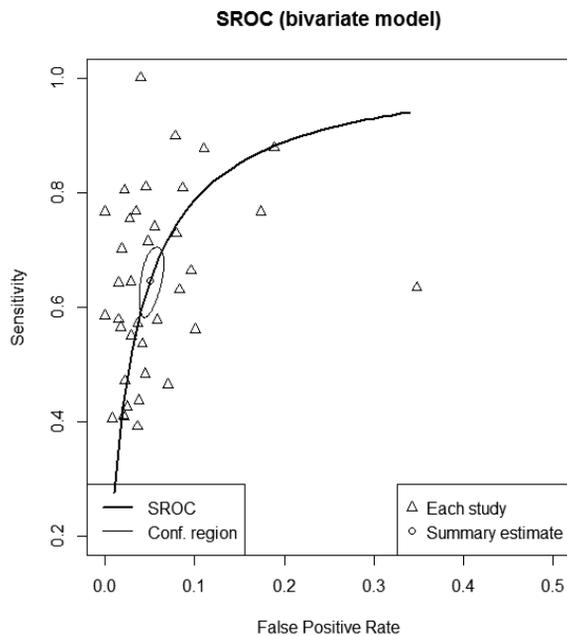


図2 madaによるBivariate modelを用いたSROCの一例

関節リウマチにおける抗シトルリン化ペプチド抗体の診断能。AUC 0.846、感度0.66 (95%信頼区間0.592-0.696)、特異度0.95 (0.935-0.961)。個々の△が一つの研究の結果を表し、○が感度・特異度の統合値に相当する点、楕円形がその95%信頼区間の範囲を表している。左上と右中央の2つの研究は外れ値の可能性が高いことがわかる。

拡張されたHSROCモデル

Dendukuriらによる拡張されたHSROCのモデルについて述べ、それを実行するためのOpenBUGSあるいはWinBUGSのコードについて解説する。これらを点検したところ、正しいモデルと考えられるので、以下に紹介する。

評価診断法を T_1 、参照基準を T_2 とし、結果が陽性の場合1、陰性の場合0の値とする。Dを疾患の有無を表す変数として、 $D=1$ は疾患あり、 $D=0$ は疾患なしとする。参照基準 T_2 の感度を S_2 、特異度を C_2 とすると感度・特異度は次の式で表される：

$$T_2 \text{の感度} = S_2 = P(T_2=1|D=1)$$

$$T_2 \text{の特異度} = C_2 = P(T_2=0|D=0)$$

参照基準の T_2 が完全な診断法である場合には、 $S_2=1.0$ 、 $C_2=1.0$ に設定することになる。今回解説する下記のコードはそのように設定されている。

Z_1 を隠れ変数で連続変数とし、正規分布に従い、研究間で異なる分布とする。 Z_1 は値が大きい方が疾患である確率、すなわち $D=1$ の確率が高くなり、小さいと疾患でない確率、すなわち $D=0$ の確率が高くなる。なお、 Z_1 の取りうる値には制限があるので、HSROCで得られるROC曲線はその範囲で有効と解釈する必要がある。

疾患でない場合、すなわち $D=0$ の場合、 Z_1 は以下の平均値・標準偏差の正規分布に従うとする：

$$Z_1 \sim N\{-0.5 \alpha_j, \exp(-0.5\beta)\}$$

疾患である場合、すなわち $D=1$ の場合、 Z_1 は以下の正規分布に従うとする：

$$Z_1 \sim N\{0.5 \alpha_j, \exp(0.5\beta)\}$$

j は研究番号を表し、 α_j は研究 j におけるこれら2つの正規分布の平均値の差に相当し、標準偏差の比が $\exp(\beta)$ に相当する。 α_j は診断精度の指標となり大きいほど2つの分布は離れていることになり、診断精度も高くなる。

α_j に対して、上位の階層を想定し、その平均値を Λ (ラムダの大文字)、分散を σ_α^2 で表すと、 α_j は次の正規分布に従う：

$$\alpha_j \sim N(\Lambda, \sigma_\alpha^2)$$

この部分が階層モデルとなっており、 Λ は全研究を通じた平均値となり、 σ_α^2 は研究間のバラツキの指標となる。階層モデルを適用すると適用しない場合に比べて、 α_j が他の研究のデータの情報を取り込むことになり、ばらつきが小さくなる。これは以下の θ_j についても同様である。

それぞれの研究は異なる閾値 θ_j を用いていると想定し、 θ_j の上位の階層を想定して、その平均値を Θ (シータの大文字)、分散を σ_θ^2 で表すと、 θ_j は次の正規分布に従う：

$$\theta_j \sim N(\Theta, \sigma_\theta^2)$$

したがって、 α_j と同じく θ_j についても研究間のバラツキを想定している。しかしながら、 Λ 、 Θ 、 β については研究間で共通の値を想定している。

以上から、評価診断法Index testである T_1 の感度は：

$$S_{1j} = \Phi\{-(\theta_j - 0.5\alpha_j)/\exp(0.5\beta)\}$$

特異度は：

$$C_{1j} = \Phi\{(\theta_j + 0.5\alpha_j)/\exp(-0.5\beta)\}$$

となる。なお、 Φ (ファイの大文字) は図1の右に示すように、2つの分布の閾値 θ 左右の累積確率密度を表す。

分かりやすくするため、研究番号を表す j の添え字を除いて表記すると (表3)、 T_1 の陽性率 $t_1 = (TP+FP)/(TP+FP+FN+TN)$ 、 T_2 の陽性率 $t_2 = (TP+FN)/(TP+FP+FN+TN)$ とすると、それぞれのセルの人数を総人数に対する割合で表すと表4のようになる：

表4の4つのセルの値の合計は $t_1 \cdot t_2 + t_1 \cdot (1 - t_2) + (1 - t_1) \cdot t_2 + (1 - t_1) \cdot (1 - t_2) = t_1 \cdot t_2 + t_1 - t_1 \cdot t_2 + t_2 - t_1 \cdot t_2 + 1 - t_2 - t_1 + t_1 \cdot t_2 = 1.0$ である。

表3 T_1, T_2 の結果を示す四分表

	至適基準 $T_2(+)$	至適基準 $T_2(-)$
評価診断法 $T_1(+)$	TP	FP
評価診断法 $T_1(-)$	FN	TN

表4 T_1, T_2 の結果を割合で表した四分表

	至適基準 $T_2(+)$	至適基準 $T_2(-)$
評価診断法 $T_1(+)$	$t_1 \cdot t_2$	$t_1 \cdot (1 - t_2)$
評価診断法 $T_1(-)$	$(1 - t_1) \cdot t_2$	$(1 - t_1) \cdot (1 - t_2)$

研究jにおける有病率を π_j で表し、 t_1, t_2 を t_{1j}, t_{2j} で表し、参照基準 T_2 の感度 S_2 、特異度 C_2 とすると、これらから、4つのセルに入る確率 A_j, B_j, C_j, D_j は表5のように表される：

以上から、観察されたデータの尤度Likelihoodは次の式で表される：

$$L(\theta, \Lambda, S_2, C_2, \sigma_{\alpha^2}, \sigma_{\beta^2}, \beta, \pi_j, \alpha_j, \theta_j, j=1, \dots, J | t_{1j}, t_{2j}, j=1, \dots, J) = \prod_{j=1}^J (A_j \cdot B_j \cdot C_j \cdot D_j)$$

かなり複雑なモデルのように見えるが、OpenBUGSのコードにすると下記のごとくなる。このような複雑なモデルであっても、各変数間の関係、分布、それぞれの値を記述することによって、ベイジアン解析が簡単にできるところがBUGSのすごい所である。

DendukuriらはOpenBUGSをRから呼び出して、マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) シミュレーションによるギブスサンプラーを用いたベイジアン解析を行い、その結果をRのグラフィック関数を用いて図2に類似したROC曲線として描くRのスクリプトも発表している。この解析にはRからOpenBUGSを扱うためのRのパッケージとしてBRugsを用いている¹³⁾。それとは別にRのパッケージとしてHSROCという名前のパッケージも発表している¹⁴⁾。紙面の関係ですべてを解説するのは難しいので、今回は、OpenBUGSのコードを中心に解説しその実行結果を示すこととする。

Dendukuriは自身のウェブサイトで参照基準が完全な場合、参照基準が不完全な場合で互いに相関が無い場合、参照基準が不完全で互いに相関がある場合のコードをソフトウェアのページで公開している¹⁵⁾。今回は、参照基準が完全な場合のコードについて紹介する¹⁶⁾。

OpenBUGSはWinBUGSと同じ内容で、ライセンスキーの入力が必要なく、ダウンロードしてインストールするとすぐ使用可能になる。OpenBUGSのFront Page¹⁷⁾から、Downloadsのページを開き¹⁸⁾、OpenBUGS322setup.exeをクリックして実行するかファイルをダウンロードしてそれを実行することによってインストールを行う。

Dendukuriの参照基準が完全な場合のOpenBUGS用のコードは`model_gold_standard.txt`というテキストファイルに記述されており、サンプルのデータは

`databinax_gold_standard.txt`というテキストファイルに記述されている。以下に、モデルの部分にデータの部分を追加したコードを示す。データ部分はDendukuriのデータファイルを書き換え、OpenBUGSに適合させるため、各データはスペース区切りとし⁴⁾、行の最後で改行し最後にENDを記述するとともに、最初の行はコード中の変数名に合わせて、4つのカラムという意味で、`results[,1] results[,2] results[,3] results[,4]`というラベルに置き換えてある。(オリジナルは、`++ +- -+ --`と書かれており、それぞれ真陽性、偽陽性、偽陰性、真陰性の意味で、それぞれの人数が解析されるデータである。) このデータ部分を書き換えて他のデータにも適用可能である。必要なデータは研究ごとに真陽性、偽陽性、偽陰性、真陰性の人数のデータである。

ほとんどの変数名は上記の解説に準じているので、推測が容易と思われる。いくつかの変数について補足説明をしておく：Iは研究数；iは研究番号；`p[1, i]`は研究iの T_1 の真陽性率、`p[2, i]`は偽陽性率；`p[i]`は研究iの有病率；`s2`は T_2 の感度、`c2`は T_2 の特異度であるが、modelの最後の2行でそれぞれ1に設定されている。すなわち、参照基準が完全であることを前提としている；`prec[]`は精度precisionであるが、BUGSでは正規分布の指定に分散ではなくその逆数である精度を用いる；`prob[i, 1]`は上記の A_j 、`prob[i, 2]`は B_j 、`prob[i, 3]`は C_j 、`prob[i, 4]`は D_j に相当する。

また、`dmulti()`という関数が用いられているが、これは多項分布multinomial distributionの関数で、この場合は4つのセルに入る確率の合計が1.0で、それぞれのセルに入る人数の分布を示す関数である。すなわち、`prob[i, 1]+prob[i, 2]+prob[i, 3]+prob[i, 4]=1.0`で、総症例数が`n[i]`の場合に、それぞれのセルの人数`results[i, 1], results[i, 2], results[i, 3], results[i, 4]`が得られる確率が多項分布に従うことを定義している。

`prob[i, 1]`から`prob[i, 4]`の計算部分は、`s2`および`c2`が1に設定されるので、掛け算される値の増減はなく、1から引き算する項は0になるので、無視できる。より簡略化した式にすることが可能であるが、上記のモデルに合わせるためと、参照基準が完全でない場合への

³ この部分だけであれば、WinBUGSでも動作するが、BRugsで使用する場合には、OpenBUGSでないと動かない。

⁴ Dendukuriのファイルではタブ区切りとなっており、おそらくMicrosoft Excelからファイルを作成したと推測される。

表5 T_2 の感度・特異度、 T_1 の感度・特異度と有病率から算出される4つのセルに入る確率

	至適基準 $T_2(+)$	至適基準 $T_2(-)$
評価診断法 $T_1(+)$	$A_j = [\pi_j \Phi\{-(\theta_j - 0.5\alpha_j)/\exp(0.5\beta)\} S_2 + (1 - \pi_j) \Phi\{(\theta_j + 0.5\alpha_j)/\exp(-0.5\beta)\} (1 - C_2)] t_{1j} \cdot t_{2j}$	$B_j = [\pi_j \Phi\{-(\theta_j - 0.5\alpha_j)/\exp(0.5\beta)\} (1 - S_2) + (1 - \pi_j) \Phi\{(\theta_j + 0.5\alpha_j)/\exp(-0.5\beta)\} C_2] t_{1j} \cdot (1 - t_{2j})$
評価診断法 $T_1(-)$	$C_j = [\pi_j \Phi\{(\theta_j - 0.5\alpha_j)/\exp(0.5\beta)\} S_2 + (1 - \pi_j) \Phi\{(\theta_j + 0.5\alpha_j)/\exp(-0.5\beta)\} (1 - C_2)] (1 - t_{1j}) \cdot t_{2j}$	$D_j = [\pi_j \Phi\{-(\theta_j - 0.5\alpha_j)/\exp(0.5\beta)\} (1 - S_2) + (1 - \pi_j) \Phi\{(\theta_j + 0.5\alpha_j)/\exp(-0.5\beta)\} C_2] (1 - t_{1j}) \cdot (1 - t_{2j})$

なお、参照基準が完全な場合は、 $S_2=1.0, C_2=1.0$ と設定する。

適用の際に書き換えが容易になるようにこのような記述となっている。

また、このコードではS_new、C_newで感度・特異度の予測値、theta_new、alpha_newで θ 、 Λ の予測値を得ている。

```

model {
for(i in 1:l) {
  theta[i] ~ dnorm(THETA,prec[1])
  alpha[i] ~ dnorm(LAMBDA,prec[2])
  p[1,i] <- phi(-(theta[i] - 0.5*alpha[i])/exp(beta/2))
  p[2,i] <- phi(-(theta[i] + 0.5*alpha[i])*exp(beta/2))
  prob[i,1] <- pi[i]*(p[1,i] * s2 ) + (1-pi[i])*( p[2,i] * (1-
c2) )
  prob[i,2] <- pi[i]*(p[1,i] * (1-s2) ) + (1-pi[i])*( p[2,i] *
c2 )
  prob[i,3] <- pi[i]*( (1-p[1,i]) * s2 ) + (1-pi[i])*( (1-
p[2,i]) * (1-c2) )
  prob[i,4] <- pi[i]*( (1-p[1,i]) * (1-s2)) + (1-pi[i])*(
(1-p[2,i]) * c2 )
  results[i,1:4] ~ dmulti(prob[i,1:4],n[i])
  n[i]<-sum(results[i,1:4])
  pi[i] ~ dbeta(1,1)
  se[i] <- p[1,i]
  sp[i] <- 1-p[2,i]
}
for(j in 1:2) {
  prec[j] <- pow(sigma[j],-2)
  sigma[j] ~ dunif(0,2)
}
THETA ~ dunif(-1.5,1.5)
LAMBDA ~ dunif(-3,3)
beta ~ dunif(-0.75,0.75)
S_overall<-phi(-(THETA-LAMBDA/2)/exp(beta/2))
C_overall<-phi( (THETA+LAMBDA/2)*exp(beta/2))
theta_new ~ dnorm(THETA,prec[1])
alpha_new ~ dnorm(LAMBDA,prec[2])
S_new<-phi(-(theta_new-alpha_new*0.5)/exp(beta*
0.5))
C_new<-phi( (theta_new+alpha_new*0.5)*exp(beta*
0.5))
s2 <- 1
c2 <- 1
}
DATA
list(l=27)
results[,1] results[,2] results[,3] results[,4]
55 81 23 224
48 30 11 179
11 24 5 118
16 15 9 207
23 11 9 65
63 52 20 214

```

44 8 38 125
27 41 14 138
25 42 15 65
75 34 45 244
23 14 5 49
21 56 12 658
37 58 28 762
26 26 17 193
3 6 0 50
20 24 3 109
8 1 3 47
10 5 10 67
9 11 5 42
7 25 17 103
14 1 4 85
33 87 39 325
3 15 5 103
17 16 10 126
27 54 9 239
11 27 4 54
51 23 8 77
END

このコードをOpenBUGSで動かす手順は、第22回、第23回で述べたとおりである。簡単に述べると、OpenBUGSを起動し、FileメニューからNewで新しいコード用画面を開き、そこにこのコードを書き込み（あるいはメモ帳のようなテキストエディターに書き込んでコピー・貼り付けする）、ModelメニューからSpecification→check model、DATAのlistを選択反転させてload data、次いでresults[,1] results[,2] results[,3] results[,4]の行全体を選択反転させて再度load dataをクリックし、compleieして、次いでgen initsをクリックする。次いで、ModelメニューからUpdateを10000回実行した後、InferenceメニューからSamplesを選択して、THETA, LAMBDA, S_overall, C_overallなどの結果を見たい変数（ノード）をsetしてから、ModelメニューからUpdateを50000回実行する。シミュレーション終了後、InferenceメニューからSamplesを選択してそれぞれの変数の結果を見る。

なお、Dendukuriは各変数の初期値のファイルも用意しているが、gen initsでそれぞれ指定の分布から得たランダムサンプルを初期値として用いても問題なく動作する⁵。

その結果を以下に示す。T₁の感度の統合値は66.6%（95%確信区間60.7-72.3）、特異度の統合値は85.5%（95%確信区間81.8-89.0）となった。次回は、参照基準が不完全な場合の解析について解説する。

⁵ 事前分布で非常に広い範囲の分布が指定されている場合には、MCMCが最初に止まってしまう場合がある。

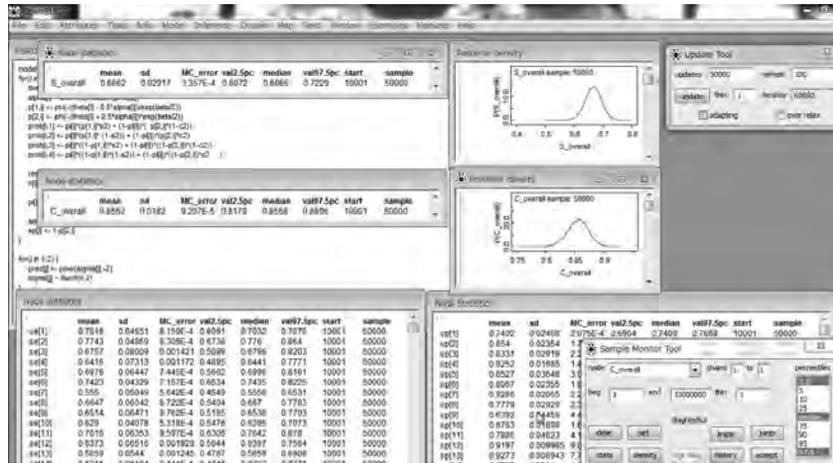


図3 OpenBUGSによる診断法のHSROCモデルを用いた27件の研究のベイジアンメタアナリシスの結果。se[i]は研究iの感度、sp[i]は特異度である。

文献

- 1) Tatsioni A, Zarin DA, Aronson N, Samson DJ, Flamm CR, Schmid C, Lau J: Challenges in systematic reviews of diagnostic technologies. *Ann Intern Med* 2005;142:1048-55. PMID: 15968029
- 2) Diagnostic and prognostic utility of early measurement with high-sensitivity troponin T assay in patients presenting with chest pain. Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. *CMAJ*. 2012 Mar 20;184(5):E260-8. doi: 10.1503/cmaj.110773. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22291171
- 3) Linkins LA, Bates SM, Lang E, Kahn SR, Douketis JD, Julian J, Parpia S, Gross P, Weitz JI, Spencer FA, Lee AY, O'Donnell MJ, Crowther MA, Chan HH, Lim W, Schulman S, Ginsberg JS, Kearon C: Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:93-100. PMID: 23318311
- 4) Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR: Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med*. 2011 Jul 5;155(1):10-20. PMID: 21727289
- 5) Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y: *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy*. Chapter 10 Analysing and presenting results. 2010, (version 1.0), <http://srdata.cochrane.org/handbook-dta-reviews>.
- 6) Moses LE, Shapiro D, Littenberg B: Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12:1293-316. PMID: 8210827
- 7) Littenberg B, Moses LE: Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making* 1993;13:313-21. PMID: 8246704
- 8) Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH: Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58:982-90. PMID: 16168343
- 9) <http://cran.r-project.org/web/packages/mada/index.html>
- 10) Rutter CM, Gatsonis CA: A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med* 2001;20:2865-84. PMID: 11568945
- 11) Dendukuri N, Schiller I, Joseph L, Pai M: Bayesian meta-analysis of the accuracy of a test for tuberculous pleuritis in the absence of a gold standard reference. *Biometrics* 2012;68:1285-93. PMID: 22568612
- 12) <http://www.nandinidendukuri.com/>
- 13) Thomas, A., O'Hara, B., Ligges, U., and Sturtz, S. (2006). Making BUGS Open. *R News* 6 (1), 12-17. (<http://cran.r-project.org/web/packages/BRugs/index.html>)
- 14) <http://cran.r-project.org/web/packages/HSROC/index.html>
解説のPDF文書は、Ian Schiller and Nandini Dendukuri (2013). *HSROC: Joint meta-analysis of diagnostic test sensitivity and specificity with or without a gold standard reference test*. R package version 2.1.6. (<http://cran.r-project.org/web/packages/HSROC/HSROC.pdf>)
- 15) http://www.nandinidendukuri.com/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=60
- 16) http://www.nandinidendukuri.com/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=60のページで、WinBUGS programsの1. Reference test perfectのZIPファイルをダウンロードして解凍する。
- 17) <http://www.openbugs.info/w/>
- 18) <http://www.openbugs.info/w.cgi/Downloads>



共著者の順番はどのように決めるのか

あいみつく * 連載

論文発表の倫理 ⑳

山崎 茂明

Shigeaki Yamazaki

愛知淑徳大学人間情報学部 教授

1. はじめに

オーサーシップをめぐる苦情や不満は、研究活動に付きものである。シアトルのFred Hutchinson癌研究センターで、Office of Scientific OmbudsmanのKaren Peterson博士は、所内における研究活動に関係する相談や申し立て事項の20%が、オーサーシップに関するものであることを明らかにした¹⁾。この、「誰を筆頭にするのか (Who's on first?)」と題された記事で、研究プロジェクトへの寄与とオーサーシップの問題がさまざまに論じられていた。今回は、共著者の並び方に焦点をあて、オーサーシップについて論点を整理してみたい。また、共著者の順番について、モデル化できるかを検討するために、BMJのオンライン版に掲載された研究論文を対象に試行的なオーサーシップ調査を行った。

2. 寄与順か氏名のアルファベット順か、同等の寄与は

“生物医学雑誌への統一投稿規程”では、「当該グループは、掲載を目的として原稿を投稿する前に、寄稿

者／著者に関して合議において決定を下してください。通信担当著者／統括管理責任者は、これらの個々人の存在と掲載順序について、説明する用意をしておくべきです。著者資格／寄稿者資格の決定または著者資格に関連する対立を仲裁することは、編集者の役割ではありません」(<http://www.toukokuitei.net/i4aURM200710.html#IIA1> : 2007年10月改訂版)と述べ、共著者の掲載順については、説明できることが要請されているとし、寄与順と明記しているわけではない。その理由は、統括管理責任者である「guarantor」の役割を認めたことで、著者の並び方が寄与順を基本としながらも、末尾に研究プロジェクトの責任者名がリストされるからであろう。また、大規模臨床試験や高エネルギー物理学研究では、100名を超える多数著者名をあげる際、探しやすくするためには、氏名のアルファベット順を採用している事例も多い。

著者名欄の並び方で、氏名のアルファベット順が採用されていた主要誌に、英国生理学会のJournal of Physiologyがある。同誌は、1878年に創刊され、1931年から1989年までの58年間にわたり、著者名欄は寄与順でなく著者名のアルファベット順に並べてきた。これは、著者にあげられた人々は論文内容へ同等の寄与をしており、平等に責任を共有していることを

Notice to Contributors. All papers should be directed to :

THE EDITOR OF THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY,

- *University College,*

Gower Street, London, W.C. 1

and not to any other address.

Papers sent for publication should be typed and the results given in as concise a form as possible. Protocols should be illustrative only. Figures should be ready for photographic reproduction. Diagrams should be in Indian ink and plain white or faint blue lined paper only should be employed: letters, numbers, etc., should be written in pencil. Every paper must be accompanied by a summary not exceeding in length five per cent. of the paper.

Contributors are requested, in drawing up their list of References, to arrange the works cited in alphabetical order according to the authors' names. These are referred to in the text thus: [Hermann 1878], or [Mines, 1912 a], or Mines [1912 b], and in the list thus:

Hermann, L. (1878). *Pfluegers Arch.* 18. 209.

Mines, G. R. (1912 a). *Kolloidchem. Beih.* 3. 191.

Mines, G. R. (1912 b). *J. Physiol.* 44. xxi.

The abbreviations of the World List of Scientific Periodicals should be used: those required for this Journal can be found in "Notes on the preparation of Reports" issued by the Medical Research Council.

When a paper is submitted by several authors in collaboration their names should appear in alphabetical order.

図1 英国生理学会のJournal of Physiologyは、1931年71巻より著者欄の順番が名前のABC順になり、1989年の419巻まで続いた。1990年から今日まで著者の寄与順に並んでいる。January 21, 1931; 71 (1)の目次頁に掲載された「寄稿者への案内」、文末2行に注目。

表明しているともいえる。1931年の71巻の目次欄の末尾に「寄稿者への案内 (Notice to Contributors)」が掲載されていたが、その終わりの2行で著者欄は著者名のアルファベット順であるべきと明記されていた(図1)。しかし、この伝統も、1990年からは各著者の寄与順に掲載されるよう変化した。著者名のアルファベット順では、中心的な研究者を識別するのが困難であり、アルファベット順の上位にくる氏名を持つ人に有利となり、下位の人々からは不満の声が示されたのであろう。

著者の並び方は、寄与順を基本としつつ、「guarantor」の役割を認めるものである。また、2、3名の少数の共著者でまとめられた論文では、同等に貢献しており誰が筆頭著者になってもおかしくないケースもある。このような「同等な寄与：Equal contributions」は、表題頁の脚注に、XとYは本研究へ同等な寄与をしている旨を(X and Y have contributed equally to this work)表記すべきであるとJournal of Physiology誌の著者ガイド欄に記載されている²⁾。最近のNature誌では、論文末の「Author Contributions」欄に「すべての著者は本研究へ同等な寄与をした」と記載している。この同等な寄与の注記がある論文について、New England Journal of Medicine、JAMA、Annals of Internal Medicine、Lancet、BMJの5大総合医学誌の原著論文を対象に、2000年と2009年における出現数を比較し、2009年の方が同等な寄与の注記が増大していることを明らかにしている³⁾。最近になり、寄与内容をできるだけ透明化しようとする価値観が広がっている。

現在の著者の記載順について、その問題点をあげると、読者や編集者には明快に説明ができない点である。特に、ラスト著者が、統括責任者なのか、最も寄与の少ない人を示しているのか不明な点であるとBhopalらは述べていた⁴⁾。

3. 著者順を決めるガイドライン

アメリカ医師会の『AMA Manual of Style (医学英語論文の書き方マニュアル)』で、著者資格の順位について有益な提言がなされている⁵⁾。このガイドラインは、1990年のJAMAに掲載された同誌編集者の記事を引用し、著者の順番を単刀直入に決めるために役立つ指針になっている⁶⁾。

- ① 誰が著者で誰が著者でないのかを決定することが不可欠である。必要な要件は、研究と執筆、結論への公式な責任を引き受け、もし求められるなら研究データをすすんで提出することを含んでいる。
- ② 研究組織の統括責任者であり、そして最終に位置するラスト著者 (last author) になることは、互いに相容れないものではない。しかし、報告される研究への実質的な寄与に基づけられるべきである。名誉のオーサーシップが与えられることは、知的に不誠実であり、書誌を膨張させ、研究への信頼性を薄

めるので、容認できない。オーサーシップの資格に届かない支援や助言をする人々は、同意の上で謝辞欄に謝意を示すとよいだろう。

- ③ 筆頭著者は草稿を執筆し、研究への寄与が最も多い人であり、基本的に著者名リストの並び方は、研究への貢献度によって決められるべきである。
- ④ 貢献度については、実際の進行のなかで再検討される必要があるけれど、共著者とその順番についての決定はできるだけ早い時期になされるべきである。
- ⑤ これらの事柄について同意できないのであれば、プロジェクトの中心となる研究者によって解決されるべきであり、編集者が関与する問題にはならない。ただし、編集者は研究プロジェクトの各著者の貢献内容について書面での記録を求めることができる。

1990年に発表された記事であるが、著者要件、研究室のトップの扱い、筆頭著者と並び順、寄与内容の明記など、共著者の範囲と順番を決めるためのガイドラインとして、現在でも有益である。名誉のオーサーシップは知的な不誠実さであることを明確にし、できるだけ早い時期にオーサーシップの話し合いをし、具体的な寄与内容にもとづいて、納得できる決定がなされるべきであると主張している。

4. 共著者の順番、BMJ研究論文を対象にした試行調査

著者の並び方の現状を、BMJ誌の研究論文 (Research articles) を対象にして調査した。具体的には、2012年4月から6月のBMJオンライン版より、Research articleを選び、その63編を調査した。63編の合計共著者数は520名であり、論文平均著者数は8.3名、単独著者論文は無く、著者数は2名から52名と分散していた。

第一に、連絡責任著者になるのは、何番目の著者に多いのかを調査した。連絡責任著者は、投稿にあたり編集者と連絡を取り、審査時にはレフェリーや編集者からのコメントを受け、共著者を代表して修正や反論などを行い、そして出版後にはメディアへの対応や読者からの意見に答える役割であり、共著者を代表している。この連絡責任著者と筆頭著者がどのくらい一致するものかを明らかにし、一致度が高ければ、筆頭著者が最も主要な寄与をしていると考えられよう (表1)。結果は、63編の79%に相当する50編で、筆頭著者が連絡責任著者の役割をはたしていた。シニア研究者や教室のボスがあげられるラスト著者は、10論文 (16%) で連絡責任著者の役割を果たしていたに過ぎない。なお、平均著者数が多いほど、ラスト著者が連絡責任著者になる傾向を予想していたが、今回の試行調査では確認できなかった。

第二は、筆頭著者とラスト著者の肩書き (タイトル) をもとに、ラスト著者の肩書きが筆頭著者より高いこ

とを明らかにし、統括管理責任者である「guarantor」の存在を明示したいと考えた（表2）。結果は、ラスト著者は筆頭著者と比較して、49論文でより高い肩書きを示しており、その構成比は78%に上っていた。著者の並び方は、筆頭著者がトップの寄与をなし、以下寄与順に並び、最後尾に研究組織の責任者やボスの名前が入るのが主流といえる。第三は、国際共著論文と単一国共著論文の比率であろう。国際共著論文は、35%を占めていた（表3）。

共著者の並び方と寄与内容の大きさに関する、Baerlocherらの興味深い調査を紹介しよう⁷⁾。世界的な4大総合医学雑誌（JAMA, BMJ, Lancet, CMAJ）の3年間分で、各月の最初の号から4名以上の共著で発表された原著論文371編を対象に、寄与欄（the published contributions）をチェックし、各著者の役割を11のカテゴリーから識別し振り分け、寄与の大きさとした。なお、11のカテゴリーは、“生物医学雑誌への統一投稿規程”で示されたオーサーシップの定義を参考に、研究の着想とデザイン、データの管理、データの解釈と統計分析、などである。この371論文の著者を、First author、Second author、Middle authors、Last author、

の4グループに分け、各論文の寄与欄から該当する11カテゴリーを振り分けた。FirstからLastまでの4つの著者位置別にカテゴリー項目の獲得数をカウントすることで順位を付けたものである（図2）。

結果は、筆頭（first）が1位で、2位はラスト著者となり、3位が第二著者（second）、以下ミドル著者（middle）となった。ラスト著者の寄与の高さが示されたといえる。

5. 二次資料、索引専門家、図書館員からの視点

1984年から1995年まで、Medlineデータベースでは10名までの著者を記載し11名以上はその他（et al）としていた。共著者になる際、10番目までに入らないと、データベースを通して存在を示せないことになり、順位をめぐる確執も想像できる。1996年から1999年まで、PubMed/Medlineデータベースでは、25名までの著者をリストし、26名以上の場合は筆頭から24名と最後にあげられた1名をリストし、残りはその他とした。研究プロジェクトの統括をするラスト著者の重要性を

表1 誰が連絡責任著者になるのか

連絡責任者の位置	論文数(構成比)	累積著者数	平均著者数
First Author	50 (79%)	379	7.6名
Second & Middle Author	3 (5%)	87	29.0名
Last Author	10 (16%)	54	5.4名
Total	63	520	8.3名

(Source: Baerlocher MO et al. J Investig Med. 2007 May; 55(4):174-80.)

表2 筆頭著者とラスト著者の地位を比較する

	論文数	構成比
ラスト著者の方が地位が高い	49	78%
同等な地位	6	10%
筆頭著者の方が地位が高い	4	6%
不明	4	6%
Total	63	100%

Source : BMJ Online Archive 2012; April-June N=63 (Research Articles)

表3 国際共著論文と単一国共著論文

共著関係	論文数	構成比
国際共著論文	22	35%
単一国共著論文	41	65%
	63	100%

Source : BMJ Online Archive 2012; April-June N=63 (Research Articles)

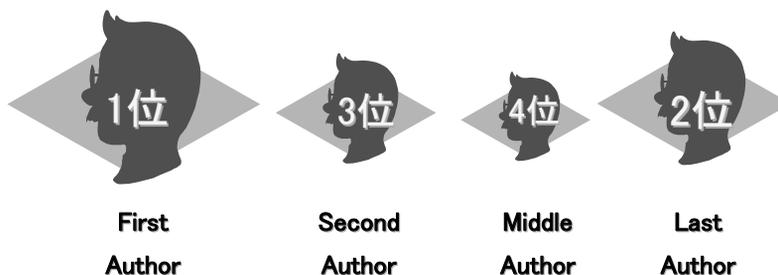


図2 著者の並び順と研究への貢献度ランク、四大総合医学誌の原著論文を対象に
(Source: Baerlocher MO et al. J Investig Med. 2007 May; 55(4):174-80.)

認めたい程度の措置である。2000年以降は、著者数に制限はなくなり、全員をリストしている。著者順の問題のひとつは消えたといえよう。

メイヨークリニックの出版部門の上席コンサルタントであったHewitt博士により執筆され、1957年に刊行された『The Physician-Writer's Book』は、論文作法書の古典とされてきた。そのなかで、Morris Fishbein博士（1924-1950, JAMA編集者）に言及しながら、著者として名前をサインする際、執筆者の視点だけでなく、索引家や図書館員の視点からも、オーサーシップの適正さを考えてもらいたいと願っていた。真に研究プロジェクトに寄与した人から共著者のリストが形成されず、実際の寄与の無い人々が、安易に加えられるならば、医学書誌として著者索引の有効性が薄められ、書誌の質に影響を与えることを忘れてはならない。

6. おわりに

共著者の順番についての決定は、“生物医学雑誌への統一投稿規程”では、詳細に記載されておらず、共著者に任せられている。オーサーシップに関するトラブルでは、誰が筆頭になるか、第二著者以下の並び順は適切か、研究組織の責任者はラスト著者として実際の寄与をしているか、謝辞欄ではなく著者として扱ってもらいたい、など多くの事例がある。

研究プロジェクトを始めるにあたりチームを形成する際、オーサーシップについてお互いに話し合い、さらに論文執筆時点で最終的な合意を形成し、著者順と謝辞にあげる人を決めておくことである。また、研究室や、大学、学会などで、日ごろから国際ルールを視野に入れ、不適切なローカルルールの改良に努めることが大切である。

文献・資料

- 1) Dance A. Authorship: Who's on first? Nature. 2012 Sep 27;489 (7417):591-3
- 2) Journal of Physiology, Information and Guidance for Authors
<http://www.jp.physoc.org/site/misc/author.xhtml> [accessed 2013-03-31]
- 3) Akhabue E, Lautenbach E. "Equal" contributions and credit: an emerging trend in the characterization of authorship. Ann Epidemiol. 2010; 20(11):868-71
- 4) Bhopal RS, Rankin JM, McColl E, Stacy R, Pearson PH, Kaner EF, Thomas LH, Vernon BG, Rodgers H. Team approach to assigning authorship order is recommended. BMJ. 1997 Apr 5;314(7086):1046-7.
- 5) American Medical Association (今西二郎、浦久美子訳)医学英語論文の書き方マニュアル (原書10版)

京都：共和書院；2010.

- 6) Riesenber D, Lundberg GD. The order of authorship: who's on first? JAMA. 1990 Oct 10;264(14):1857.
- 7) Baerlocher MO, Newton M, Gautam T, Tomlinson G, Detsky AS. The meaning of author order in medical research. J Investig Med. 2007 May;55(4):174-80.
- 8) MEDLINE/PubMed Data Element (Field) Descriptions.
<http://www.nlm.nih.gov/bsd/mms/medlineelement.s.html#au> [accessed 2013-03-31]
- 9) Hewitt RM. The Physician-Writer's Book. Philadelphia: W.B. Saunders; 1957. p.10-11.

この人 この研究

谷川千津 先生

Profile

たにかわ ちづ先生
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターゲノムシーケンス解析分野



1999年 東京大学 理学部生物化学科 卒業
2001年 東京大学大学院 医学系研究科医科学専攻 修士課程修了
2002年-2005年 学術振興会特別研究員DC1
2005年 東京大学大学院 医学系研究科病因病理学専攻 博士課程修了 (医学博士)
2005年-2006年 東京大学医科学研究所 研究員
2006年-2009年 学術振興会特別研究員PD
2009年-2012年 東京大学医科学研究所 研究員
2012年 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センターゲノムシーケンス解析分野 助教

はじめに

今回私は、「若手(?)の女性研究者」という条件で選ばれたと聞きました。確かにこの職種は女性が少なく、日本は世界トップ400大学を対象とした調査で、大学の研究職に占める女性の割合が最も低く、12.7%だったそうです。博士課程における女性比率はそれほど低くないことを考えると、学位取得後に大学で研究を続けることは女性にとって容易なことではないと言えます。しかし最近では女性専用の研究費やポストなど、男性からすれば羨むようなサポートも見かけられるようになってきています。

今は仕事漬けの毎日ですが、私にも唯一趣味の欄に書けるものがあります。4歳から大学入学まで14年間にわたりピアノを習っていました。何か一つでも自信になるものを身につけさせたいとの母の考えでしたが、ピアノ大好き!と思ったことは正直なところあまりなく、それでも真面目にほぼ毎日欠かさず練習し、それなりに上達していきました。

そして今これを書いていて気がつきましたが、これまで研究をしてきた年月も14年になりました。でも未だに研究が好きかと聞かれれば、う〜んと悩みます。嬉しいことよりも辛いことの方がはるかに多いです。この世界に入る前、私にとって研究は、無から何か

突然湧いて出るようなイメージでしたが、実際はあまりに地味で驚きました。しかしピアノで培った根性でしょうか。14年間続け、最近になりようやく、「向いているかどうかではなく、やるしかない」という感覚に至りました。そしてごくたまにですが、思いもよらない現象を目の当たりにし、そこから立てた仮説が実験により証明でき、これまで知られていなかった事実が明らかとなり、もしくは謎だった現象が説明できた時、幸せを感じています。

研究について (1)

さて研究の話になりますが、私は修士課程時より現在までの14年間、一貫して癌抑制遺伝子p53の下流遺伝子の同定というテーマで研究を行ってきました。ここ数年の次世代シーケンサーの普及により、癌で異常が生じている遺伝子の網羅的な解析が盛んに行われています。その結果、様々な癌で新規の癌抑制遺伝子・癌遺伝子が見つかり、新たな発癌メカニズムが明らかになっています。p53というと少し古典的と感じる方もいるかもしれませんが、ほとんどの癌で最も高頻度に変異が認められる遺伝子がp53であり、網羅的な解析の結果、その重要性が再認識されています。私はこれまでに、p53がp53RDL1やXEDARの発現誘導

を介して細胞の生死のバランスや大腸癌発癌を制御している事を明らかとしました^{1,3)}。そして最近では、クロマチンの構造を制御することを解明しました^{4,5)}。

修復不可能な損傷を受けた細胞を速やかに排除する仕組みは、癌化抑制のための極めて重要なメカニズムの一つです。細胞の損傷程度が低い場合、p53はp21^{WAF1}の誘導を介して細胞増殖を停止させ、またp53R2の誘導によりDNA修復を促進し細胞が生存する方向に作用します。一方DNA損傷が重篤な場合は、活性型p53はBAX, FAS, p53AIP1, p53RDL1などの下流遺伝子を誘導し、アポトーシスを引き起こす事が知られています。クロマチンの凝集やDNAの切断、核の断片化などはアポトーシス細胞の特徴的な形態変化ですが、これらアポトーシスの最終過程におけるp53の役割についてはこれまで明らかになっていませんでした。

2009年に我々はp53がタンパク質中のアルギニン残基をシトルリン残基に変換する翻訳後修飾酵素であるPADI4を誘導する事を報告しましたが⁴⁾、シトルリン化修飾の癌化における意義は不明でした。そこで我々はヒストンH4のシトルリン化に注目して解析を進めました⁵⁾。我々はまず、ダメージを受けた細胞株ではヒストンH4の3番目のアルギニン残基(H4R3)がp53-PADI4経路依存的にシトルリン化修飾を受け、このシトルリン化ヒストンH4はTUNEL染色陽性を示す断片化した核周囲に局在する事を見つけました(図1A)。さらに、PADI4を発現させるとクロマチン構造が緩み、DNAが切断されやすくなる事を明らかとしました(図1B)。これらの結果より、ヒストンのシトルリン化修飾がアポトーシス後期の過程に重要である事が示唆され

ました。実際にPadi4ノックアウトマウスの胸腺では、放射線照射によるアポトーシス誘導に抵抗性を示しました(図1C)。さらにPADI4の酵素活性を低下させる遺伝子変異が複数の癌細胞株で認められ、また非小細胞肺癌組織においてシトルリン化H4R3と腫瘍サイズとは負の相関(P=0.0136)を示したことから、PADI4が癌抑制遺伝子であることが示唆されました。ヒストン修飾は発生、分化、発癌など様々な生理現象と関連しており、その複雑な修飾パターンは“histone code”と呼ばれていますが、今回の解析結果より、p53-PADI4を介したヒストンH4R3のシトルリン化は“apoptotic histone code”として機能していると考えられました。

研究について (2)

またp53の解析に加え、遺伝子多型を用いた疾患感受性遺伝子の探索も並行して行っております。ピロリ菌は50歳以上の日本人の50-70%に感染が認められ、また世界全体では約半数が感染している、最も頻度が高い病原性細菌の一つです。ピロリ菌は胃癌や十二指腸潰瘍の原因となる事が知られていますが、感染者全員がこれらの疾患になるわけではありません。また同じピロリ菌が原因にも関わらず十二指腸潰瘍の患者は胃癌になりにくい事がこれまで知られていました。このようなピロリ菌感染後経過の違いには、ピロリ菌株の違いや消炎鎮痛剤の内服、食事・タバコなどの環境因子に加え、宿主側の遺伝的な素因が関与していると考えられています。近年ゲノムワイド関連解析という

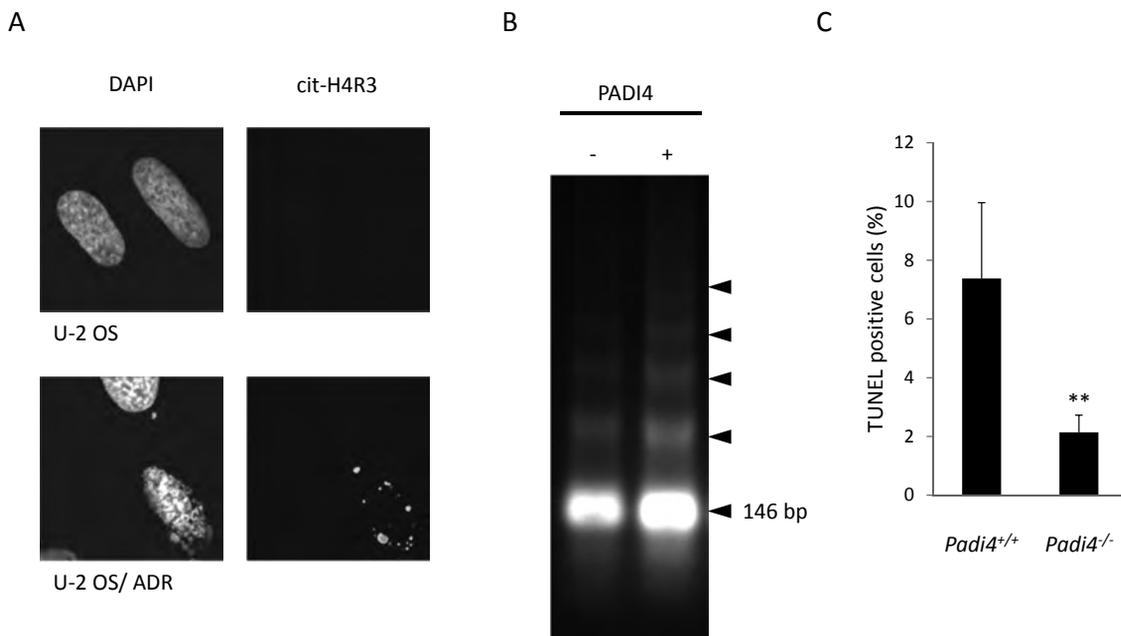


図1 p53-PADI4経路によるヒストンシトルリン化修飾およびクロマチン構造の制御

- (A) U-2 OS細胞をADR処理しアポトーシスを誘導した際に、シトルリン化ヒストンH4(cit-H4R3)は断片化した核周囲に局在した。
 (B) HEK293T細胞にPADI4およびコントロールとして空ベクターをそれぞれ導入した。抽出した核をMicrococcal Nuclease(MNase)で処理することにより弛緩したクロマチンをヌクレオソーム単位(146bp)に切断したところ、PADI4導入細胞ではコントロールと比較しクロマチンが弛緩した状態になっていることが示唆された。
 (C) *Padi4*^{+/+}マウスと*Padi4*^{-/-}マウスにガンマ線を照射し24時間後に胸腺を回収した。切片を用いてTUNEL染色を行い、陽性細胞をカウントした。*Padi4*^{-/-}マウスではアポトーシス細胞が少ないことが示された。

手法によって、様々な疾患の感受性遺伝子が明らかとなつています。同様の手法を用いて、我々は十二指腸潰瘍の疾患感受性遺伝子因子を明らかとしました⁶⁾。

1,043人の十二指腸潰瘍患者及びコントロール21,694人について、約60万ヶ所のSNPの頻度を比較検討した結果、PSCA及びABO遺伝子が十二指腸潰瘍

の発症と強い関連を示しました(図2A)。ABO遺伝子は血液型を決める遺伝子で、O型の人ではA型に比べ1.43倍病気になるやすいことがわかりました(図2B)。また、PSCA遺伝子は胃癌のリスク遺伝子としても知られていましたが、今回の解析の結果、十二指腸潰瘍になりやすいタイプの人では潰瘍のリスクが1.84倍増え

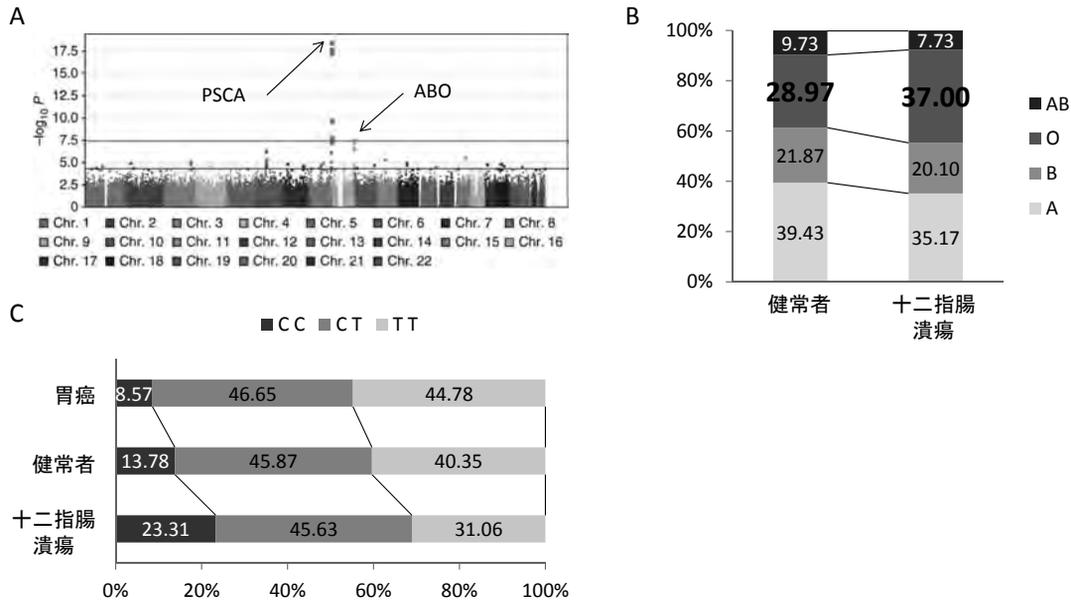


図2 十二指腸潰瘍における疾患感受性遺伝子の同定

- (A) ゲノムワイド関連解析の結果。横軸に各染色体上のSNP、縦軸にそれぞれのP値を示している。2領域がゲノムワイドの有意水準(赤線)を超えていた。
 (B) 健康者、十二指腸潰瘍における各血液型の頻度。十二指腸潰瘍ではO型のほうがA型よりも多い。
 (C) 胃癌、健康者、十二指腸潰瘍におけるrs2294008の各遺伝子型の頻度。CC型ではCTやT型に比べ1.84倍十二指腸潰瘍になりやすいが、胃癌のリスクは半分近く(0.59倍)になる。

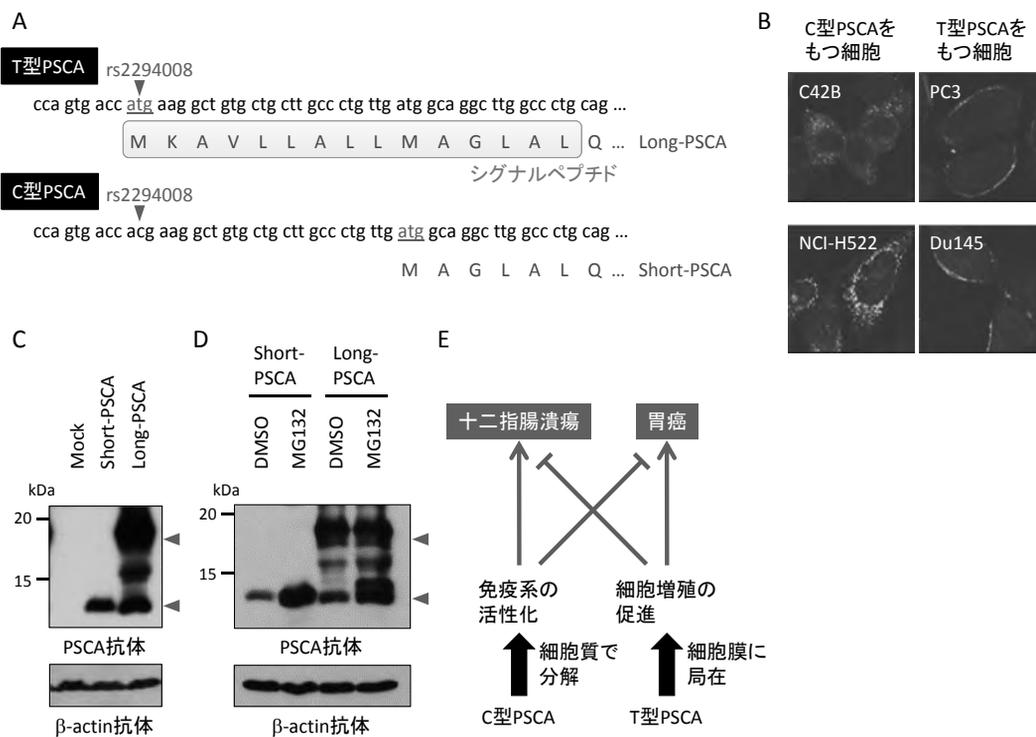


図3 疾患発症メカニズムの解明

- (A) PSCA遺伝子上のSNP(rs2294008)の位置。
 (B) CアレルまたはTアレルを持つ細胞におけるPSCAタンパク質の局在。
 (C) Tアレル由来の長い9アミノ酸長いPSCAタンパク質は糖鎖修飾を受ける。
 (D) Cアレル由来の短いPSCAは細胞質で分解される。
 (E) それぞれの疾患の発症に対するPSCAの関与。

る一方、胃癌のリスクが約半分（0.59倍）になることがわかりました（図2C）。

ではなぜ十二指腸潰瘍のなりやすさが変わるのでしょうか？我々はSNPの違いにより、違う長さのPSCAタンパク質が作られる可能性に着目しました（図3A）。PSCA遺伝子領域で最も強い関連を示したSNP（rs2294008）は開始コドンの26塩基上流に存在し、Tアレルを持つ人では新たな開始コドン（ACG→ATG）が出現します。9アミノ酸が付加される結果、N末端にはシグナルペプチドが出現し、糖鎖付加を経てGPIアンカー型の分子として細胞膜上に局在する事が予測されました（図3A）。実際に、Tアレルのみを持つ細胞株では、PSCAタンパク質は糖鎖修飾を受け細胞膜上に局在する一方、Cアレルのみを持つ細胞株では膜への局在を示さず細胞内で速やかに分解されました（図3B-D）。これらの結果より、膜型PSCAは細胞増殖を活性化する事で、損傷を受けた十二指腸粘膜の修復を促進する一方で胃癌のリスクを高めると考えられます。また細胞質型PSCAの場合、分解された断片が抗原提示され免疫系を活性化する事で、胃癌のリスクを低め潰瘍を発症しやすくするという可能性が考えられました（図3E）。我々の研究成果は、“十二指腸潰瘍の患者は胃癌のリスクが低い”というこれまでの疫学研究の結果を分子レベルで裏付けたものと言えます。さらに各SNPの頻度を11人種間で比較した所、日本人では胃癌になりやすく十二指腸潰瘍になりにくいタイプが最も多いことがわかりました。日本人では他人種に比べ胃癌が多く、また胃潰瘍に比べ十二指腸潰瘍が少ないことが知られていますが、このような人種間の違いも今回得られた結果で説明可能となります。

今回の研究により血液型やPSCAの遺伝子を調べることで、十二指腸潰瘍や胃癌のリスクが予測出来るだけでなく、リスクに応じてピロリ菌の除菌や定期的な内視鏡検査を行う事で病気の予防、早期発見が可能とな



資生堂第4回女性研究者サイエンスグラント授賞式にて

ることが期待できます。また、PSCAは前立腺癌を含む様々な癌で高発現が報告されており、PSCAを標的とした抗体薬の開発も試みられていますが、抗体を治療に用いる場合には標的タンパク質の細胞膜への局在が必須です。本研究の結果に基づき、PSCAの遺伝子型に応じて薬を使いわけることで、抗体薬の開発が促進されると期待できます。

おわりに

上記のように私は、遺伝子からのアプローチで疾患発症のメカニズムを探り、研究成果が診断・予防・治療の向上につながることを目指し研究を行なっています。これから先も研究を続けるにあたり、医師ではない私が医科学研究に携わる意義として、基礎研究の成果を臨床へ還元するという意識を常に持ち続けたいと思います。そして、柔軟な思考を保ち、幅広く関心を呼ぶような研究ができればと考えています。

参考文献

- 1) C. Tanikawa, K. Matsuda, S. Fukuda, Y. Nakamura, H. Arakawa, p53RDL1 regulates p53-dependent apoptosis, *Nature cell biology*, (2003) 216-223.
- 2) C. Tanikawa, Y. Furukawa, N. Yoshida, H. Arakawa, Y. Nakamura, K. Matsuda, XEDAR as a putative colorectal tumor suppressor that mediates p53-regulated anoikis pathway. *Oncogene* 28 (2009) 3081-3092.
- 3) C. Tanikawa, C. Ri, V. Kumar, Y. Nakamura, K. Matsuda, Crosstalk of EDA-A2/XEDAR in the p53 signaling pathway. *Molecular cancer research* 8 (2010) 855-863.
- 4) C. Tanikawa, K. Ueda, H. Nakagawa, N. Yoshida, Y. Nakamura, K. Matsuda, Regulation of protein Citrullination through p53/PADI4 network in DNA damage response. *Cancer research* 69 (2009) 8761-8769.
- 5) C. Tanikawa, M. Espinosa, A. Suzuki, K. Masuda, K. Yamamoto, E. Tsuchiya, K. Ueda, Y. Daigo, Y. Nakamura, K. Matsuda, Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PADI4 pathway. *Nature communications* 3:676 (2012).
- 6) C. Tanikawa, Y. Urabe, K. Matsuo, M. Kubo, A. Takahashi, H. Ito, K. Tajima, N. Kamatani, Y. Nakamura, K. Matsuda, A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nature genetics* 44 (2012) 430-434.

品質保証活動

品質保証推進委員会 山口健治



前号では、IMICの個人情報保護活動についてご紹介しました。今号ではIMIC提供のサービスに直結する「品質保証活動」についてご紹介いたします。

IMICでは、2010年3月に「IMICの品質保証体制（品質マネジメントシステム）の確立をはかり、高品質な情報サービスの提供を担保する」ことを目的として、品質保証プロジェクトを立ちあげました。これにより、それまで部署ごとに行っていた品質保証活動を、全社的な取り組みとして推進していくための体制ができました。また、プロジェクト発足後、今まで行っていなかった品質保証活動として、コンピュータ化システムの品質保証も実施してくこととしました。

2011年4月に品質保証プロジェクトを、現在活動中の品質保証推進委員会に移行し、役割別に推進部会、検証部会、監査チームを設置しました。

現在、品質保証推進委員会を中心としてIMICで実施している、品質保証活動は以下になります。

1. 品質管理方針の策定
2. 品質保証ガイドラインの制定
3. コンピュータ化システム品質保証ガイドラインの制定と運用
4. 各業務の標準作業手順書の作成と運用
5. 各業務のマニュアルの整備
6. クレーム・事故に対する改善処置の実施およびその妥当性の検証
7. 年間活動（品質目標策定・公表、全社教育、内部監査、マネジメントレビュー、見直し）の実施

次にそれぞれの活動についてご紹介いたします。

1. 品質管理方針の策定

IMICでは、ビジョン・ミッションに基づいて、組織の目的と品質マネジメントシステム継続的改善の観点から、品質管理方針を策定しています。方針は、社外の方にお知らせするとともに従業員に周知するため、ホームページで公開しています。

この品質管理方針を、本稿の終わりに掲載します。

2. 品質保証ガイドラインの制定

IMICでは、品質マネジメントシステム構築の基礎となる品質保証ガイドラインを、2012年10月に制定しました。その目的は、「品質マネジメントシステムを実施することによって、顧客満足度の向上を図ること、また事業発展に寄与し健康社会に貢献すること」になります。

このガイドラインは、品質マネジメントシステムについて規定しており、代表者の責任、管理体制と役割、資源の運用管理、品質管理、監査、改善などの内容を含みます。

3. コンピュータ化システム品質保証ガイドラインの制定と運用

IMICでは、お客様から製造販売後安全管理に係る業務の委託を受け、安全管理情報の収集などをおこなっています。この際、使用する業務システムの品質を確保するため、コンピュータ化システム品質保証ガイドラインを2011年2月に制定し、運用しています。

このガイドラインでは、コンピュータ化システムバリデーションの原則、ライフサイクルに応じて実施する活動、作成する文書などについて規定しています。

IMICでは、2011年からこのガイドラインに基づきコンピュータ化システムバリデーション活動を続けています。

4. 各業務の標準作業手順書の作成と運用

IMICでは、業務を均質に遂行することを目的として、業務ごとにその手順を詳細に記述した標準作業手順書を作成しています。標準作業手順書には、目的、適用範囲、用語の定義、役割と責任、作業手順などを記述し、レビュー、承認を経て発効します。また、作業の手順が明確になるよう、プロセスマップを作成し添付しています。

各業務、初回の標準作業手順書の作成時には、文書自体が一定の水準になるように、品質保証推進委員会が作成のサポートと内容のレビューを実施しています。その際に、作業手順の見直しを行う場合もあります。また、発効した標準作業手順書は、業務担当者への周知徹底のため教育を実施し、その記録を保管しています。

2013年5月時点で、5部署37本の標準作業手順書を
作成・運用しており、引き続き整備を進めています。

適切、妥当、有効であることを確実にするため、マネ
ジメントレビューを実施し、その結果から、改善、見
直しを実施しています。

5. 各業務のマニュアルの整備

IMICでは、標準作業手順書の下位文書として、各業
務の効率化とサービスの品質を均一に保つためマニ
ュアルを整備しています。

従業員がマニュアルの作成方法を習得するために、
社内研修「マニュアル作成」を年2回以上開催してい
ます。研修の中では、マニュアルの作成方法、フォー
マットの統一、フロー図の書き方、マニュアルの管理
方法を取り上げています。これにより、IMIC内で作成
するマニュアルのフォーマットを統一し、内容を一定
の水準に保っています。

現在、業務ごとにマニュアルの刷新を進めています。

6. クレーム・事故に対する改善処置の実施および その妥当性の検証

IMICでは、お客様から「納品物に不備があった」な
どの連絡を受けた場合、また業務上の事故が発生した
場合に、クレーム・事故報告書を作成しています。こ
れを検証し、業務にフィードバックすることにより、
サービスの品質向上をはかっています。

クレーム・事故報告書には、クレーム・事故の内容、
対応内容、発生原因、対策・改善策などを記載し、品
質保証推進委員会検証部会に提出します。検証部会
は原則月1回、重要な案件の場合はその都度部会を
開催し、発生原因の分析、把握が適切か、対策、改
善処理が適切か検証します。検証の結果、分析・把
握が不十分な場合、対策・処置が適切でない場合
は、報告書の再提出を指示します。

検証が完了したクレーム・事故報告書は、管理職
間で共有し自部門の品質向上にフィードバックして
います。

7. 年間活動（品質目標策定・公表、全社教育、内部 監査、マネジメントレビュー、見直し）の実施

IMICでは、年度初めに1年間の品質目標を策定し、
IMIC内に公表しています。平成25年度の品質目標は、
「財団全職員は、品質マネジメントシステムを理解し、
サービスの品質向上に努める」です。

毎年7月には、全社教育を実施し、品質保証活動を
全従業員に周知・徹底しています。また、品質保証
推進委員会監査チームが、年1回以上、品質保証活
動に関する内部監査を実施しています。内部監査で
は、標準作業手順書・マニュアルの整備状況、部
署内教育の実施状況、クレーム・事故報告書にと
もなう対策・改善処置の実施状況などをチェック
します。内部監査で不適合があった場合は、原因を
特定し是正処置、予防処置を実施します。その結
果は、品質保証推進委員会がレビューし、完了
までフォローします。

年度末には、品質マネジメントシステムが継続して

品質管理方針

一般財団法人国際医学情報センターは、信頼できる医学・薬学・医療情報を適切に提供することによって健康社会に貢献するとともに、顧客の信頼に足りるサービスを提供するために、以下の品質管理方針を定めその実現に取り組みます。

- 当財団の提供するサービスに、最適な品質マネジメントシステムを導入することで、サービスの信頼性の向上と、顧客ニーズにあったサービスを提供します。また社会・顧客の求めるより信頼性の高い情報を独自に発信することにより、健康社会に貢献します。
- 当財団は、品質管理方針、コンプライアンスの重要性、サービスの品質向上の重要性を財団内に周知し、全業務従事者に理解させます。
- 当財団は、品質管理の体制づくりに取り組み、導入した品質マネジメントシステムを最適に運用するとともにレビューを行います。
- 当財団の事業内容の変化、事業を取り巻く法令、社会環境、ならびに IT 環境の変化等に対応した品質管理を行うために、品質マネジメントシステムを継続的に見直し、改善いたします。

平成 25 年 4 月 1 日
一般財団法人国際医学情報センター
理事長 戸山 芳昭



作・絵
A. K.



編集後記

■休日に友人と鎌倉を訪ねました。鶴岡八幡宮へお参りした際、ちょうど舞殿で神前結婚式が行われており、たくさんの観光客が立ち止って祝福していました。その後、江ノ電に乗って海を眺め和みつつ帰京、穏やかな1日が終わるかと思ったタイミングで、友人から離婚をしたと打ち明けられました。人生ってなかなかドラマチックですね。(あまのじゃく)

■4月にIMICのホームページがリニューアルされましたが、皆さまご覧いただけましたでしょうか。各種サービスの紹介に加え、新しいホームページではIMICが提供できる4つのソリューションページを新たに設け、複合的なサービスをご紹介します。ぜひご覧ください。(ジーパン)

■娘が小学一年生になりました。迷っていたランドセルは濃い茶色で少し飾りのついたものに。黄色い帽子をかぶって、重いランドセルを背負って、びかびかの一年生。家族のように共に育ってきた保育園仲間と卒園入学と成長を喜び合い、母は感激の涙ばかりの春です。(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料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、社内資料や資料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