

CONTENTS

Editorial		
生き物からの黙示	佐藤 昇志 49 (1)
年間シリーズ 小児医療		
第6回 原発性免疫不全症研究：最近の進歩	原 寿郎 50 (2)
医学統計学シリーズ 第26回		
参照基準が不完全な場合の診断法のメタアナリシス	森實 敏夫 56 (8)
連載 論文発表の倫理 ②		
会議での重複演題発表はどこまで許されるか	山崎 茂明 63 (15)
「この人・この研究」		
第19回 佐谷 秀行先生	67 (19)
IMICだより	71 (23)



表紙写真

夕日を背負ってシルエットになった富士。冬の夜に満月に照らされた富士も見てみたいなあ。

あいみっく Vol.34-3

発行日 2013年9月1日

発行人 戸山 芳昭

編集人 「あいみっく」編集委員会 委員長 加藤 均
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



今の世の中、わが国も世界も至る所でなにか不安な、不穏な時勢である。これほどまでに落ち着かない社会を感じるようになってきたのはいつからだろう？ デジタル社会で、桁違いのコミュニケーションのスピードアップと効率が要求され、便利さとひきかえに、素早い応答を迫られる毎日。メールの嵐から誰しものぐれられない。スローイングダウンは良しとされず、スピードアップと効率は通信ばかりか、生活する上で日常となった。地上では高速交通網が完備され、これも圧倒的な時間的優位さとひきかえに、気づいてみれば、並走する情緒豊かな風情に満ちた一般道を人々は“ほぼ永久”に通らなくなった。

また無駄を極限まで抑える絶対的ともいえる“経済効率”がいつも前景にたつ。最近の社会はこれにより良くも悪しくもあつという間に世の中の変化を余儀なくされてきた。効率化を進めてどんどん人々が、職が、必要とされなくなっている。ECTの高速道路からはゲートのおじさんがいなくなり、IT化された街の駐車場受付からも働くひとがほとんどいなくなった。これからこういう“絶滅”危惧される職種はいくらでもでてくるのであろう。3Dプリンターが世界を席卷するようになると、いわゆる職人技術者も激減するのではといわれてきている。限りなくいまのながれが進んで行くと一体人々はどこで働くのかと、不穏になるのである。

生き物は日々そのおのおのの生命を維持している。しかし、その中身に目を転じると、我々の現代経済や社会がよしとする効率優先とはむしろ逆な、実は壮大な無駄より担われている。いやそれは単に“一見無駄”に、あるいは“一見損”をしたように見えるだけで、じつは生命維持にはなくてはならない必須の生命現象でもある。私の専門とする免疫学だけでもそれらを即座にいくらでも列挙できる。胎児胸腺では、胸腺自己反応性T細胞の99%、すなわち大部分が死滅し、その結果として個体の免疫学自己寛容性を獲得する。T細胞受容体や免疫グロブリンのほぼ無限の抗原対応性もこれら遺伝子再構成という、圧倒的無駄と思われる生命現象によりなされる。一対一の対応ではとても不可能な壮大な機構である。また、HLAの人類数千万以上におよぶ多様性の意味は、ホモサピエンスという種としての保存に必須の生命システムでもある。何兆個という腸の常在細菌の健康維持における存在意義も解き明かされてきている。免疫を離れてもいくらでも生命の“一見無駄”は思い起こされる。自然受精に必要な億単位の精子数も効率性の観点からは考えられない無駄である。でもこの一見無駄がなければ受精の多くは成立しないのである。

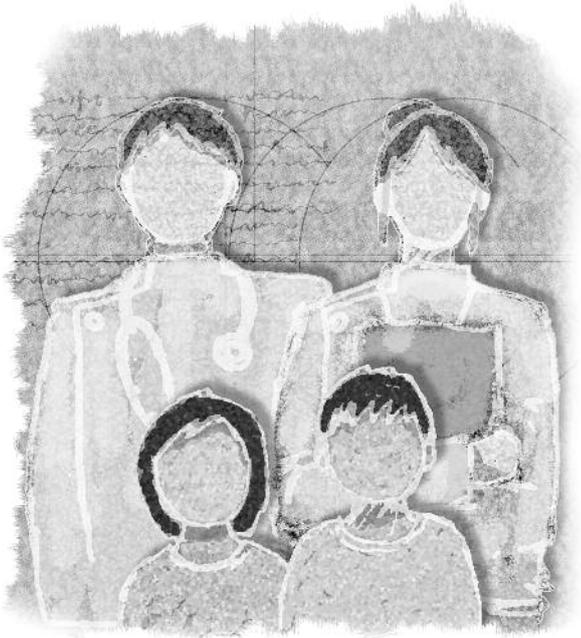
翻って、現代社会、現代経済はこのような生き物が進化の過程で築き上げてきたしなやかな世界とは完全に対峙するところにあるように思われる。効率至上は生物世界からいうと、相容れないところにある。このまま社会が突き進めば行く末どうなるか答えは出ているように思う。フレキシビリティを失いつつある今の社会の硬直性に危惧を抱く。世の中の不穏な落ち着きのなさはまさにここにあるように思う。

現代社会はこのような生き物からの根源的な黙示を謙虚に学び、一見無駄に見えるが実は生（せい）のしなやかな合理性と永続性を高くうけいなければならない。

シリーズ小児医療 第6回 原発性免疫不全症研究： 最近の進歩

原 寿郎 Hara Toshio

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授



はじめに

原発性免疫不全症（PID）とは、自然免疫系、獲得免疫系の発達成熟過程のどこかに先天性の欠陥が生じた疾患群である。自然免疫系、獲得免疫系の欠陥とは、好中球、マクロファージ、樹状細胞、補体、NK細胞、T細胞、B細胞のどこかの構成要素の欠損や機能不全を意味する。近年、免疫調節障害や易感染性を示さない自己炎症性疾患も原発性免疫不全症に組み入れられるようになり、現在200以上の遺伝子異常、異なった病型が知られている。

疫学と分類

PIDの個々の疾患によって頻度は1,000人に1人から100,000人に1人まで幅がある。日本でのPIDは図1に示すような疾患比率である。抗体不全症が37.6%、食細胞異常が17.5%と頻度が高く、疾患名ではブルトン型無ガンマグロブリン血症（XLA）、分類不能型免疫不全症（CVID）、慢性肉芽腫症（CGD）がトップ3である。内科（成人）では小児科（小児）よりさらに抗体不全症が多い¹⁾。

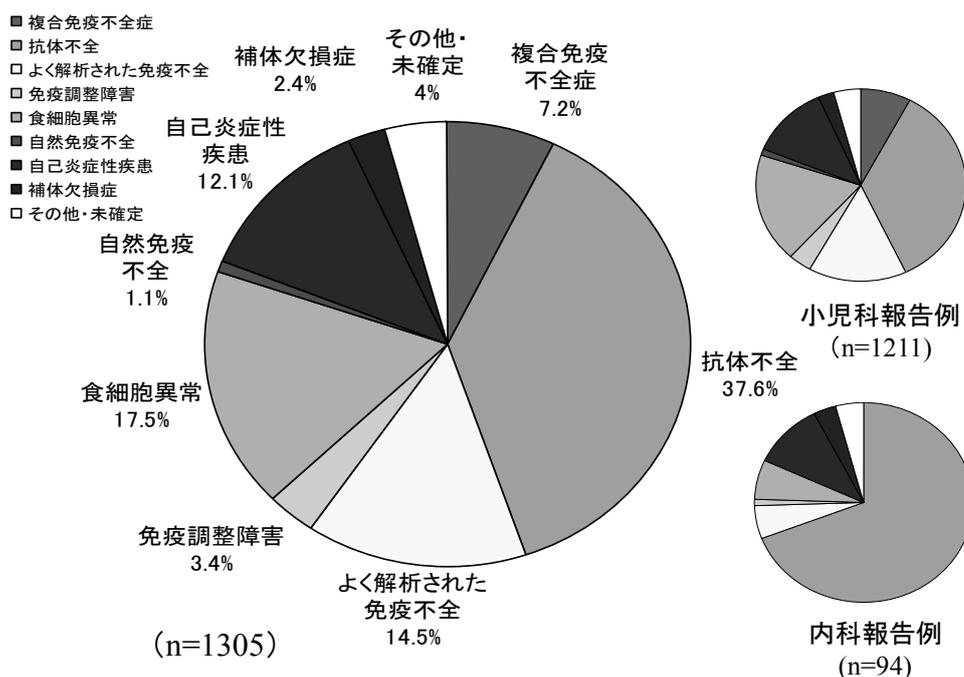


図1 疾患分類

国際免疫学会連合専門家委員会によるPIDの分類²⁾では①T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症、②免疫不全を伴う症候群、③主として抗体系の欠陥を示す免疫不全症、④免疫系の調節異常による疾患、⑤貪食細胞の数、機能、あるいは両方の先天的欠陥を示す疾患、⑥自然免疫系の欠陥を示す疾患、⑦自己炎症性疾患、⑧補体系の異常を示す疾患、の8つに分類されている。

自然免疫不全症の病因・病態解明³⁾

自然免疫は初期に働く生体防御機構で、病原体に特異的な分子パターンを認識する受容体 (pattern recognition receptor) によって細胞内にシグナルが伝達される。自然免疫系の欠陥を示す疾患は表1に示すように、NEMOやIKBA遺伝子異常による免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成不全症 (EDA-ID)、IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症、単純ヘルペス脳炎、慢性粘膜皮膚カンジダ症など9疾患が分類されているが、その中で特に注目すべき4疾患を詳述する。

○IRAK4欠損症

近年、自然免疫において病原体の認識に重要な働きをするToll-like receptor (TLR) のシグナル伝達機構を構成する蛋白の欠損によって、化膿菌に特異的に易感染性を呈する疾患が見出されてきた。2003年に、ヒトにおけるIRAK4欠損症が初めて報告され、乳幼児期にグラム陽性球菌に対する易感染性が見られ、特に肺炎球菌による化膿性髄膜炎で死亡する例が少なくないこと、加齢に伴って易感染性が軽減していくこと、各種のTLR リガンドやInterleukin (IL) -1に対する反応性が欠損すること等が示された。MyD88欠損症は2008年に最初に報告され、臨床像はIRAK4欠損症と同様であり臨床像からは区別できない。

IRAK4欠損症48例、MyD88欠損症12例を集計した報告では、急速に進行する肺炎球菌やブドウ球菌などのグラム陽性球菌感染症による重症感染症が特徴であるが、緑膿菌などのグラム陰性桿菌による感染症もみられる。重症感染症が繰り返し起こることが多い。IRAK4欠損症は24例が死亡しており、10例は最初の重症感染症の際に死亡している。IRAK4欠損症では新生児期に臍帯脱落遅延がみられることがあり、48名中10

表1 自然免疫系の欠陥をしめす疾患

疾患	症状・所見	遺伝形式	病因
免疫不全症を伴う無汗性外胚葉形成異常 (EDA-ID)			
a. 伴性劣性EDA-ID (NEMO欠損症)	無汗性外胚葉形成異常+特異抗体欠損(多糖類に対する抗体産生不全)+種々の感染(Mycobacteriaと化膿菌)	XR	NEMO変異
b. 常染色体優性EDA-ID	無汗性外胚葉形成異常+T細胞不全+種々の感染	AD	IKBA変異
IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4)欠損症	細菌感染症(化膿菌)	AR	IRAK4変異
MyD88欠損症	細菌感染症(化膿菌)	AR	MyD88変異
Warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexia (WHIM) 症候群	低ガンマグロブリン血症、B細胞数減少、好中球数著明に減少、疣贅/HPV感染	AD	CXCR4機能亢進変異
疣贅状表皮異形成症	HPV(group B1)感染および皮膚癌	AR	EVER1, EVER2変異
単純ヘルペス脳炎			
a. TLR3欠損	ヘルペス(HSV1)型脳炎	AD	TLR3変異
b. UNC-93B1欠損	ヘルペス(HSV1)型脳炎	AR	UNC93B1変異
c. TRAF3欠損	ヘルペス(HSV1)型脳炎	AD	TRAF3変異
CARD9欠損症	侵襲性カンジダ症	AR	CARD9変異
慢性粘膜皮膚カンジダ症			
a. IL-17RA欠損症	慢性皮膚粘膜カンジダ症	AR	IL17RA変異
b. IL-17F欠損症	慢性皮膚粘膜カンジダ症	AD	IL17F変異
c. STAT1 gain-of-function	慢性皮膚粘膜カンジダ症	AD	STAT1変異
APOL1欠損症	トリパノソーマ症	AD	APOL1変異

名で観察されている。感染症の種類は、髄膜炎、敗血症、関節炎、骨髄炎などが多く、いわゆる侵襲感染症が多い。IRAK4欠損症やMyD88欠損症患者では、細菌感染症の初期には白血球数やCRPの上昇が乏しい場合があるので注意が必要である。免疫能の一般的検査では、特異的な異常を示さない。血清免疫グロブリン値、好中球機能などは正常である。診断はlipopolysaccharide (LPS) 刺激後の単球内Tumor necrosis factor (TNF) -alpha産生能をフローサイトメーターで測定する方法により迅速にスクリーニング可能である。抗菌剤やガンマグロブリン、肺炎球菌ワクチン等による感染予防、早期治療により重症感染症は予防可能である。国内の症例、国外の症例とも、約50%の患者が重症感染症で乳幼児期に死亡している。14歳以降は感染予防をしなくても重症感染症はみられない。

○単純ヘルペス脳炎 (Herpes simplex virus type 1 encephalitis: HSE)

単純ヘルペスウイルスはヒトヘルペスウイルス亜科に属する2本鎖DNAウイルスである。感染の多くは不顕性であり、症状を起こすものでは、局所に限局した再発(口唇ヘルペス、歯肉口内炎など)から致死性のもので様々である。小児期から成人でHSEの原因となるのは1型が大半であるが、新生児期には2型によるものもみられる。HSEの発症年齢には2つのピークがあり、6ヶ月から3歳までは初感染が関与し、50~60代では再活性化が関与するとされている。初感染時のウイルスは嗅球または三叉神経を介して中枢神経系に侵入すると考えられている。症状は発熱、けいれん、意識障害など非特異的な症状であり、診断には病初期の髄液中のHSV-DNAの検出が現時点では最も確実な検査法である。アシクロビルが治療に使用されるようになってから致命率は10%程度に低下したものの、いまだ

3分の1の症例においては重度の後遺症を残す。以前より家族性発症のHSEが報告されており、遺伝的背景の存在が示唆されていた。Casanovaらのグループが、52家系86症例のHSE患者を集積し、HSE感受性に関わる単一遺伝子異常を明らかにした。

TLR3、TLR7、TLR8、TLR9は細胞内エンドソームに局在し、ウイルス核酸などを認識することが知られている。TLR7とTLR9は細胞内の小胞体で合成され、小胞体内にてUNC93B1と呼ばれる小胞体蛋白質と結合して局在している。そして、刺激が入るとTLR7とTLR9はUNC93B1とともにエンドソームに移動して、病原体成分を認識して活性化する。UNC93B1の機能欠損変異体マウス(3Dマウス)は、病原体の核酸成分に反応できないことから、まずUNC93B1欠損症が同定された。UNC93B1異常の患者でTLR3刺激に対するインターフェロン(IFN)応答が低下していること、HSV-1は二本鎖DNAウイルスであるが、複製の途中で二本鎖RNAの形態を取ること、また中枢神経系のmicrogliaにTLR3の発現がみられることからTLR3を候補遺伝子として調べ、TLR3欠損症が確認された。UNC93B1異常の患者と異なり、TLR3ヘテロ変異の患者では末梢血単核球のHSV-1に対するIFN産生は正常範囲であるが、線維芽細胞でのIFN産生は低下していた。TLR3は2本鎖RNAを認識する受容体であり、神経系での発現によってウイルスが中枢神経系へ侵入することを防衛する機能を有している。またTLR3のシグナル下流分子であるTRAF3、TRIF、TBK1の欠損症が同様に単純ヘルペス脳炎と関連する。

HSE合併の報告のある原発性免疫不全症であるSTAT1異常症では、TLR3依存性の1型インターフェロン産生が障害される。一方、自然免疫に関わるIRAK4欠損症やMyD88欠損症ではTLR3のシグナルは保たれるので、重症の細菌感染症は発症するが、HSEは合併しない。TLR3異常症では線維芽細胞ではTLR3刺激に対するIFN



原 寿郎
Hara Toshiro

Profile

1977年 九州大学医学部医学科卒業
 1983年 オクラホマ医学研究所研究員 (Robert A. Good 教授)
 1989年 九州大学医学部小児科講師
 1990年 佐賀県立病院小児科部長
 1993年 鳥取大学医学部助教授
 1996年-現在 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野教授
 2008年-現在 九州大学病院副院長
 厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班班長
 2011年-現在 アメリカ小児科学会名誉会員

応答の低下を示すが、末梢血単核球では正常である。自然免疫はほぼ全ての細胞が備える免疫機構であり、細胞特異的な自然免疫応答の低下が、UNC93B1、TLR3、TRAF3、TRIF、TBK1 異常症でHSEが起こる原因である可能性があり、実際患者由来のinduced pluripotent stem (iPS) 細胞を使用して分化させた神経細胞などの中枢神経細胞においてTLR3刺激による応答の低下が報告されている⁴⁾。

○慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMC)⁵⁾

CMCは皮膚、爪、粘膜などの再発性、難治性カンジダ感染を特徴とする原発性免疫不全症である。様々な原因があるが、遺伝性のものには常染色体劣性遺伝のものと同様に常染色体優性遺伝のものがある。最近T helper (Th) 17細胞の関与が明らかになっている。自己免疫性多内分泌腺症-カンジダ症-外胚葉ジストロフィー (autoimmune polyendocrinopathy- candidiasis- ectodermal dystrophy: APECED) /自己免疫性多内分泌腺症1型autoimmune polyendocrinopathy (APS) type 1) は、AIRE 遺伝子変異により自己抗原に対する免疫学的寛容の障害がおき、自己免疫的機序による副甲状腺機能低下、副腎機能低下などの多内分泌腺症状を示す。Th17細胞が産生する種々のサイトカインに対する中和抗体産生が本疾患のCMC発症に関与している可能性が考えられている。真菌易感染症としてCARD9異常が、慢性皮膚粘膜カンジダ症を伴う自然免疫不全症としてIL-17RA、IL-17F、STAT1異常が明らかになった。

IL-17RA欠損症はモロッコ人の1家系1人のCMC患者において常染色体劣性遺伝形式の遺伝子変異を示し、IL17F欠損症はアルゼンチン人の1家系5人のCMC患者で常染色体優性遺伝形式の遺伝子変異を示した。このようにIL-17ファミリーの中でIL-17F、IL-17RAは皮膚粘膜におけるカンジダ防御機構に重要であることが明らかとなった。

STAT1遺伝子の機能喪失変異による常染色体優性遺伝形式をとる疾患として、マイコバクテリアやサルモネラ菌などの細胞内寄生菌に対して易感染性を示すメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacteria disease: MSMD) が以前から知られていた。新しくCMCの原因遺伝子として機能獲得変異による常染色体優性遺伝形式のSTAT1遺伝子のコイルドコイル領域のヘテロ接合性ミスセンス変異が報告され、これらの変異はTh1・Th17細胞の異常をもたらした。またSTAT1異常症の合併症として悪性腫瘍 (扁平上皮がん) の発症にも注意すべきである。

○真菌易感染症 (CARD9欠損症)

CARD9はカンジダ由来pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識する自然免疫受容体Dectin-1の下流分子である。血族結婚のある同一家系7人のCMC患者において、常染色体劣性遺伝形式を示すCARD9遺伝子変異が見出され、有意にIL-17産生T細胞

の減少がみられ真菌に易感染症を示すことが報告された。CARD9遺伝子変異をもつCMC 7人中少なくとも2人は脳への侵襲性のカンジダ性髄膜炎 (脳) 炎により死亡しているため、CARD9欠損症はCMCとは別のカテゴリーに分類されている。また片側アレルのみ変異を有する1人が軽症カンジダ感染を成人期に発症している。

診断法の進歩

○新生児マススクリーニングによる原発性免疫不全症の診断^{6,7)}

重症複合免疫不全症 (SCID) では初回の感染症が致死的な場合、また重篤な後遺症を来す場合がある。SCID患者は感染症罹患前に造血幹細胞移植を受ければ予後良好であることから、欧米・アジアの一部の地域で乾燥濾紙血 (ガスリー血) 中のT-cell receptor excision circles (TRECs) (図2) 測定による重症複合免疫不全症のスクリーニングが行われている。また未診断のSCID患児にBCGワクチンやロタウイルス生ワクチンが接種された場合、重症化が懸念されることから、SCIDの新生児マススクリーニング法を確立する必要がある。T細胞受容体 (TCR) の α 鎖の形成過程でTCRの一部が切断、除去、修復される際にsignal joint TREC (sjTREC) が生じ、環状DNAとして染色体外に存在する。sjTRECはその後のT細胞の分化・増殖に伴って複製されず細胞死まで安定して保存されるため、増殖・分裂に伴って相対的に希釈される。乾燥濾紙血からsjTRECを定量することで、T細胞新生能を知ることができる。

Ig Kappa Deleting Recombination Excision Circles (KREC) はB細胞受容体の一部が切断、除去、修復される際に生じる環状DNAである。TRECと同様、細胞分裂時に複製されず希釈されていくため、B細胞の新生能のマーカーとして有用である。TRECとKRECと両者同時測定による新生児マススクリーニングにより新生T細胞と新生B細胞欠損症がマススクリーニング可能になることで両疾患の患児の予後の向上と費用対効果の向上が期待される⁸⁾。

○全ゲノムシーケンシング・全エクソンシーケンシング

次世代シーケンサーを用いたゲノム配列解析技術の高速化によって全ゲノムシーケンシング・全エクソンシーケンシングが可能となった。全エクソンは長さとしては全ゲノムの約1%を占めるに過ぎないが、タンパク質に翻訳される領域であることから機能的に最も重要なDNA配列である。原因不明のPIDを対象とし、全エクソンのシーケンスにより従来の表現型と異なるPIDや新しいPIDが明らかになりつつある。

治療の進歩

重症複合免疫不全症など多くの疾患では、造血幹細胞移植が有効な治療法であり、個々の疾患に対しその適応、移植方法などが確立されつつある。一方最近5年で遺伝子治療が急速に進んでいるので、遺伝子治療を中心に解説する。

○遺伝子治療⁹⁾

1990年に行われたAdenosine deaminase (ADA) 欠損症に対する遺伝子治療は末梢T細胞を標的としたもので十分な効果は得られなかった。2000年にイタリアのグループが前処置を用いて造血幹細胞遺伝子治療を行った。その結果効率良く生着しT細胞機能は回復した。現在のところイタリアで15名、英国で7名、米国で9名のADA欠損症患者が造血幹細胞遺伝子治療を受けて、31名中21名でpolyethylene glycol (PEG) -ADAの投与が中止できている。これまで白血病の発症はなく最も遺伝子治療の有効性が示された疾患である。X連鎖SCIDは1999年から10年間で20名の患者に対してレトロウイルスベクターと患者骨髄CD34陽性細胞を用いた遺伝子治療がなされ、20名中18名が生存し、17名で免疫能が回復している。しかし5名に治療後2～5年にT細胞性白血病が発症した。Wiskott-Aldrich症候群(WAS)もX連鎖SCIDと同様のレトロウイルスベクターを使用し前処置を用いた遺伝子治療がドイツのグループにより行われ、初期には有効性が認められた。その後遺伝子治療を受けた患者10名のうち4名においてT細胞白血病が発症した。このため、現在ではその安全性の観点からWASP発現に自身の promoter/enhancerを用いたレンチウイルスベクターが開発されWASに対する遺伝子治療が行われている。慢性肉芽腫

症 (CGD) では、比較的強力な前処置を行っても遺伝子導入細胞の維持は一過性である。ドイツやスイスで行われたCGDでの遺伝子治療で骨髄異形成症候群を発症し死亡したとの報告から、ベクターを変えた新しい臨床研究が準備されている。

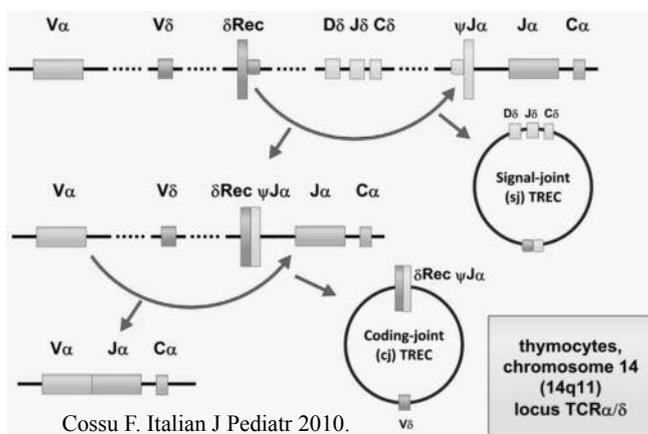
またSCID (IL7R α , RAG-1/RAG-2, JAK3, Artemis)、SAP (signaling lymphocyte activation molecule-associated protein) 欠損症、Perforin欠損症、CD40L欠損症、Btk欠損症、Blnk欠損症、IPEX (immunodeficiency polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome) などの遺伝子治療研究も進められている¹⁰⁾。

現在原発性免疫不全症候群では、ヒト遺伝子治療は、部分的に成功しているが、真の意味の遺伝子治療ではなく単に遺伝子を不定の場所に導入しているにすぎない。変異遺伝子自体を修復する遺伝子修復治療は世界的にも開発途上であり、臨床応用されていない。原発性免疫不全症候群の一部では、造血幹細胞の一部で変異遺伝子を修復し、かつそれが増殖優位性を獲得できれば疾患を根治できる可能性がある。現在zinc finger nucleaseを部位特異的に作用させる方法、トランスポゾンを利用する方法、Adeno-associated virus (AAV) -アデノウイルスベクターを用いる方法などが試みられている¹¹⁾。遺伝子変異があるゲノム領域を相同組換えなどにより変異修復を行えることが可能となれば多くの疾患を治癒させることが可能である。

○iPS細胞を用いた遺伝子治療

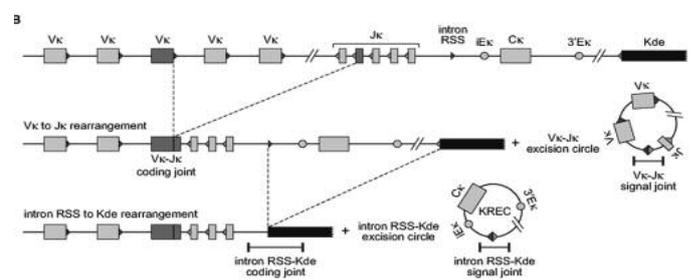
2009年7月のNatureでスペインの研究者らは、世界で初めてファンコニー貧血患者由来iPS細胞を用いて疾患を修正できる可能性を報告した。興味深い点は正常遺伝子を導入していない患者由来体細胞からはiPS細胞

T細胞新生のスクリーニング



TREC (T cell receptor excision circles) の定量

B細胞新生のスクリーニング



van Zelm MC, et al. Frontiers Immun. 2011.

KREC (Kappa-deleting recombination excision circles)の定量

図2 T細胞欠損とB細胞欠損のマスクリーニング

がほとんどできなかった点である。原発性免疫不全症にもファンコニー貧血のように遺伝子修復に関与する遺伝子の異常による疾患が多数知られており、iPS細胞作成後のみならず、iPS細胞作成前に安全に遺伝子修復する系を確立することは重要である。

iPS細胞において zinc finger nuclease を用いて効率よくターゲティングする方法が報告され、2011年には慢性肉芽腫症患者由来iPS細胞の遺伝子修復が報告された¹²⁾。

終わりに

日本でもT細胞・B細胞欠損の新生児スクリーニングを行い、早期診断・早期治療を行える体制を構築する必要がある。造血幹細胞から分化する免疫細胞の欠陥による先天性免疫不全症は遺伝子レベルで多くは解明されたが、未だ不明の疾患もあり今後病因の解明と新規治療法の開発を期待したい。

参考文献

1. Ishimura M, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31:968-976 2011.
2. Al-Herz W, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.*, 08 November 2011 | doi: 10.3389/fimmu.2011.00054
3. Parvaneh N, et al. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol.* 131:314-23, 2013.
4. Lafaille FG, et al. Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells. *Nature* 491:769-73, 2012.
5. Engelhardt KR, et al. Mendelian traits causing susceptibility to mucocutaneous fungal infections in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 129:294-305, 2012.
6. Verbsky J, et al. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 129:622-7, 2012.
7. Nakagawa N, et al. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol* 128: 223-225, 2011.
8. Borte S, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood* 119: 2552-2555, 2012.
9. Ginn SL, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012-an update. *J Gene Medicine* 15:65-77, 2013.
10. Aiuti A et al. Gene therapy for primary immunodeficiencies: Part 2. *Curr Opin Immunol* 24:585-591, 2012.
11. Pessach IM, Notarangelo LD. Gene therapy for primary immunodeficiencies: looking ahead, toward gene correction. *J Allergy Clin Immunol* 127:1344, 2011.
12. Zou et al. Oxidase deficient neutrophils from X-linked chronic granulomatous disease iPS cells: functional correction by zinc finger nuclease mediated safe harbor targeting. *Blood* 117:5561-72, 2011.

シリーズ
第26回



参照基準が不完全な場合の 診断法のメタアナリシス

森實 敏夫

Morizane Toshio

公益財団法人日本医療機能評価機構

第25回では参照基準が完全とみなせる場合の診断法について、Dendukuriら¹⁾による拡張された階層サマリーROC (Hierarchical summary receiver operating characteristic, HSROC)モデルを用いるベイジアンメタアナリシスについて述べた。今回は、参照基準が不完全な場合のメタアナリシスについて解説する。

参照基準が不完全な場合

診断法に関する研究の中で、診断精度 Diagnostic Test Accuracyに関する研究では多くの場合、参照基準が完全な場合、すなわちゴールドスタンダードとみなせる場合に、評価診断法 Index testの診断能の解析が行われる。この場合、参照基準の感度・特異度は100%であり、参照基準が陽性の例の割合は真の有病率の推定値となる。

一方、参照基準が不完全な場合には、参照基準で陽性と判定された例には、偽陽性の例が含まれるため疾患群には非疾患群の一部が含まれるとともに、陰性と判定された例には、偽陰性の例が含まれるため非疾患群に疾患群の一部が含まれてしまう。そのため、有病率を直接知ることができなくなるとともに、参照基準で分類された疾患群、非疾患群における評価診断法の感度・特異度は真の値の推定値とはなりえないこと

なる。

実際に得られるデータが有病率および参照基準 T_2 、評価診断法 T_1 それぞれの感度・特異度によってどのように決定されるかを考えてみよう。有病率を p で表し、 T_2 の感度を s_2 、特異度を c_2 、 T_1 の感度を s_1 、特異度を c_1 で表すとする。なお、有病率 p は対象者における疾患(+)の者の真の割合を表し、 T_1 、 T_2 の感度・特異度も真の値を表すとする。 T_1 、 T_2 は相関がなく、その結果は独立していると想定できるとすると、 T_1 、 T_2 の両方が陽性となる確率は確率の掛け算の法則により $s_2 \cdot s_1$ となり、対象者の中でそのような結果が得られる確率は $p \cdot s_2 \cdot s_1$ となる。参照基準である T_2 の特異度が100%ではないので、さらに偽陽性の率がこれに加算される。 T_1 の T_2 の偽陽性率はそれぞれ $(1 - c_1)$ 、 $(1 - c_2)$ で非疾患群の率は $(1-p)$ なので、 $(1-p) \cdot (1-c_2) \cdot (1-c_1)$ が加算され、 $p \cdot s_2 \cdot s_1 + (1-p) \cdot (1-c_2) \cdot (1-c_1)$ が対象者における参照基準 T_2 、評価診断法 T_1 の両方が陽性となる確率となる。 T_1 が陽性を T_1^+ 、 T_2 が陽性を T_2^+ で表し、 \cap をandの意味とすると、 $P(T_1^+ \cap T_2^+) = p \cdot s_2 \cdot s_1 + (1-p) \cdot (1-c_2) \cdot (1-c_1)$ の式が成立する。

T_1 、 T_2 の陽性・陰性の組合せは4種類できるが、それぞれの場合の起きる確率を表1に示す。

表1に示す式から、参照基準 T_2 が完全な場合、すなわち感度・特異度が100%の場合の式を求めると、

表1 T_1, T_2 の結果を率で表した四分表 (T_1, T_2 に相関が無い場合)

	参照基準 $T_2(+)$	参照基準 $T_2(-)$
評価診断法 $T_1(+)$	$P(T_1^+ \cap T_2^+) = p \cdot s_2 \cdot s_1 + (1-p) \cdot (1-c_2) \cdot (1-c_1)$	$P(T_1^+ \cap T_2^-) = p \cdot (1-s_2) \cdot s_1 + (1-p) \cdot c_2 \cdot (1-c_1)$
評価診断法 $T_1(-)$	$P(T_1^- \cap T_2^+) = p \cdot s_2 \cdot (1-s_1) + (1-p) \cdot (1-c_2) \cdot c_1$	$P(T_1^- \cap T_2^-) = p \cdot (1-s_2) \cdot (1-s_1) + (1-p) \cdot c_2 \cdot c_1$

$s_2=1.0$ 、 $c_2=1.0$ を代入すればよいので、より単純化され、 $P(T_1^+ \cap T_2^+) = p \cdot s_1$ 、 $P(T_1^+ \cap T_2^-) = (1-p) \cdot (1-c_1)$ 、 $P(T_1^- \cap T_2^+) = p \cdot (1-s_1)$ 、 $P(T_1^- \cap T_2^-) = (1-p) \cdot c_1$ となる。これらは、参照基準が完全なGold standardと言える場合に、いわゆる真陽性 (True positive, TP)、疑陽性 (False positive, FP)、偽陰性 (False negative, FN)、真陰性 (True negative, TN) として扱われる値に相当する。しかし、参照基準が完全でない場合には、これらの式は適用できないことがわかる。

なお、ここに示すのは T_1 と T_2 に相関がない場合であり、相関がある場合には共分散 Covariance を考慮する必要がある。相関があるという意味は、 T_1 が陽性の場合、その一部は必ず T_2 が陽性になるということである。たとえば相関が 100% ある場合を考えてみると、 T_1 が陽性になれば T_2 は必ず陽性になる。検査間の相関の取り扱いが診断能の解析において大きな問題であり、さまざまな理論が提案されている。これについては後で述べる。

参照基準が不完全な場合の HSROC のベイジアンモデル

第 25 回でメタアナリシスのための Dendukuri の HSROC モデルについて述べたが、その特徴は、1) 疾患群、非疾患群における隠れ変数 latent variable の正規分布を仮定し検査閾値をモデルに取り込んでいる、2) T_1 の感度・特異度について階層モデルを用いている、3) 有病率を未知の隠れ変数として取り扱う、4) 四分表の 4 つのセルの人数のデータを解析するなどである。

前回紹介した WinBUGS 用のコードは T_2 の感度・特異度の変数 $s2[]$ 、 $c2[]$ を 1.0 に固定するように書かれていたが、これらをベータ分布からサンプリングするように書き換えるとそのまま今回の参照基準 T_2 が不完全な場合に適用できるコードとして使用できるように書かれていた。以下にそのように書き換えたコードを示す。

```
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[ref[i]] + (1-pi[i])*p[2,i]*
    (1-c2[ref[i]])
    prob[i,2] <- pi[i]*p[1,i]*(1-s2[ref[i]])+(1-pi[i])*p[2,i]*
    *c2[ref[i]]
    prob[i,3] <- pi[i]*(1-p[1,i])*s2[ref[i]]+(1-pi[i]*(1-p[
    2,i]))*(1-c2[ref[i]])
    prob[i,4] <- pi[i]*(1-p[1,i]*(1-s2[ref[i]])+(1-pi[i]*(1-
    p[2,i])*c2[ref[i]])
    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))
for(h in 1:k) {
  s2[h] ~ dbeta(1,1);
  c2[h] ~ dbeta(1,1);
}
}
DATA
list(l=6,k=3)
results[,1] results[,2] results[,3] results[,4] ref[]
55 81 23 224 1
48 30 11 179 1
37 58 28 762 2
26 26 17 193 2
17 16 10 126 3
27 54 9 239 3
END
```

$\theta[]$ は各研究の閾値を表す変数、 $\alpha[]$ は疾患群と非疾患群の平均値の差を表す変数、 β は $\exp(\beta)$ が疾患群と非疾患群の正規分布の標準偏差の比を表し ROC 曲線の対称性を規定する変数である。 β は各研究で共通の値となることを前提としている。 $\theta[]$ と $\alpha[]$ は $[]$ 内の整数が研究番号を示す。この例では、6 件の研究を解析しており、研究数は変数 l (エルの小文字) で設定している。

また、各研究の参照基準がこの例では 3 種類あり、それぞれ異なる感度・特異度の検査であることを前提として解析している。この例では 3 種類で、変数 k で指定し、 $ref[1]=1$ 、 $ref[2]=2$ 、 $ref[3]=3$ に値を設定している。

$\theta[]$ と $\alpha[]$ は上の階層で平均値が THETA、LAMBDA となる正規分布からのランダムサンプルとして扱っている。したがって、THETA と LAMBDA の事後

分布がメタアナリシスの統合値となるが、それを感度・特異度に変換して、 $S_{overall}$ 、 $C_{overall}$ という変数に保存している。MCMCの結果を見る際には、 T_1 の感度・特異度は $S_{overall}$ 、 $C_{overall}$ の中央値を統合値として扱うことになる。また、 S_{new} 、 C_{new} は今後予測される T_1 の感度・特異度を示す。すなわち、将来同じような研究が行われた場合、 S_{new} 、 C_{new} の分布に従うことを知ることができる。なお、 $prec[1]$ 、 $prec[2]$ はそれぞれTHETA、LAMBDAの正規分布の分散の逆数で、精度precisionを表している。

各研究の対象者の有病率は $pi[i]$ で表されており、研究ごとにことなることを想定している。

また、解析されるデータの部分は、list()形式で研究数と参照基準の種類数を指定し、次に配列の変数名が半角スペースで区切られ、改行に続いて例数が T_1^+ 、 T_2^+ の例、 T_1^+ 、 T_2^- の例、 T_2^+ 、 T_1^- の例、 T_2^- 、 T_1^- の例の順に半角スペースで区切られて記述されている¹。最後の行はENDと改行である。OpenBUGSでLoad Dataを行う際には、listの部分を選択反転させ一度Load Dataボタンをクリックして、再度配列の変数名の行を選択反転させLoad Dataボタンをクリックと言うように2回Load Dataを行うことになる。

このコードだけで、メタアナリシを行うことができる。OpenBUGSによるmodel check, load data, compile, initsとgen inits, update, specificationsでのsamples, updateさらに結果の表示の一連の操作については前回は参照のこと。

BRugsを用いてRからOpenBUGSを動かす

DendukuriらはOpenBUGSでのMarkov Chain Monte Carlo (MCMC) シミュレーションの結果をグラフィカルにROC曲線として出力するためのR用のコードも公開している。BRugsはRからOpenBUGSを操作し、データのやり取りができるため、OpenBUGSではできないさまざまな機能をRのスク립トを作成することで追加できる。

BRugsはOpenBUGSを使うことを前提として書かれているので、OpenBUGSを先にインストールしておく必要がある。BRugsはRに対するパッケージとして公開されており、The Comprehensive R Archive Network (CRAN, <http://cran.r-project.org/>) のサイトよりダウンロードする。CRANのホームページの左のサイドバーにあるPackagesをクリックし、BRugsを探し、Windows用であればBRugs_0.8-1.zipをダウンロードする。Rを起動してパッケージメニューからローカルにあるzipファイルからパッケージのインストール…を選んで、ダウンロードしたzipファイルを選択して解凍してインストールする²。さらに、BRugsはcodaというパッケージを使用するので、これも同様にインストールする。

RからBRugsを介してOpenBUGSとデータのやり取りをするためのコマンドあるいは関数のスク립トに

ついて重要なものを表1にまとめた。これらはRのスク립トの画面に書き込んで、選択反転させて、左上に表示される実行ボタンをクリックするか、編集メニューからカーソル行または選択中のRコードを実行を選択するか、コントロールキーを押しながらRのキーを押すとコンソールに書き込まれ実行される。

1 このデータは下記で解析されるデータの一部のみを含んでいるので、下記の結果と同じ結果は得られない。

2 BRugsはWindows7で動かすことができるが自分のWindows8の環境では動作しなかった。

	スクリプト	機能	解説
1	library(BRugs)	BRugs を使用するため、パッケージを読み込ませインストールする。	OpenBUGS もバックグラウンドで起動された状態になる。
2	path = "C:/Users/敏夫 /Documents/R/BRugs/" setwd(path)	Path で指定されたフォルダを作業フォルダに設定する。	あらかじめマイドキュメントの下に R さらに BRugs というフォルダを先に作成しておいた。区切りの¥は/に変えておく。
3	modelCheck("model_cond_Indep.txt")	2 で指定したフォルダにある OpenBUGS 用のモデルを記述したテキストファイル名を指定してモデルのチェックを行う。	上記のコードの DATA 以外の部分を書き込んだテキストファイルを 2 で指定したフォルダに保存しておく。
4	modelData("databinax.txt")	データを記述したテキストファイルを読み込ませる。	上記の DATA の下の部分を書き込んだテキストファイル。
5	modelCompile (numChains=1)	モデルのコンパイルを実行させる。	numChains は通常は 1 とする。
6	modelInits("inits1.txt")	初期値を書き込んだテキストファイルを読み込ませる。	list(LAMBDA=1.12, THETA=0.008, c2=c(0.95,0.95,0.95)...) の様に OpenBUGS の様式で記述する。
7	modelGenInits()	初期値をランダムに生成させる。	OpenBUGS で gen inits を実行するのと同じ。
8	modelUpdate(10000)	Burn in として 10000 回 MCMC を実行させる。	OpenBUGS で Model メニューから Update を開き回数を指定して実行するのと同じ。
9	samplesSet(c("pi", "s2", "c2", "s1", "c1")) dicSet()	MCMC の結果を保存したい変数 (node) を設定する。	OpenBUGS で Inference メニューから Samples を開き変数 (node) を set するのと同じ。
10	modelUpdate(40000)	MCMC を 40000 回実行する。9 で設定した変数のサンプルが保存される。	8 の場合と同じ。
11	dir.create(paste(path, "Results", sep="")) setwd(paste(path, "Results", sep=""))	2 で設定したフォルダの下にデータ保存用のフォルダを作成し作業フォルダをそこに変更する。	この例では Results という名称のフォルダを作成。

12	<pre>sink("Stats.txt") print(samplesStats("**")) sink()</pre>	<p>9で設定した変数の結果をすべて Stats.txt というテキストファイルに書き込み</p> <p>11で設定したフォルダに保存する。</p>	<p>Rのコンソールで結果を表示する場合は samplesStats("**") を実行する。*で指定すると、すべての変数(node)の結果が表示される。OpenBUGS 単独の場合も同様。</p>
13	<pre>pdf("Density.pdf") samplesDensity("**") dev.off()</pre>	<p>事後分布のグラフを Density.pdf というファイルに書き込み保存する。</p>	<p>Rのコンソールで結果を表示する場合は samplesDensity("**") を実行する。</p>
13	<pre>sink("DIC.txt") print(dicStats()) sink()</pre>	<p>MCMCの診断に用いられる Deviance Information Criterion (DIC)のデータを DIC.txt ファイルに書き込み保存する。</p>	<p>Rのコンソールで結果を表示する場合は dicStats() を実行する。</p>
14	<pre>pdf("History.pdf") samplesHistory("**") dev.off()</pre>	<p>MCMCのランダムウォークの確認に用いられる History のグラフを History.pdf ファイルに書き込み保存する。</p>	<p>Rのコンソールで結果を表示する場合は samplesHistory("**") を実行する。</p>
15	<pre>samplesCoda("**", stem="") codamenu()</pre>	<p>MCMCの診断のツールとして coda を用いる場合、coda用のデータを作成し、メニューを表示させる。</p>	<p>coda はメニューから操作するようになっている。</p>

BRugsを用いてHSROCベイジアンメタアナリシスを実行する

まず Dendukuriのホームページ (<http://www.nandinidendukuri.com/>) から、左サイドバーのSoftwareからたどり、必要なファイルをダウンロードする。Cond_Indep_WinBUGS.zipのファイルをダウンロードして適当なフォルダに解凍する。Brugs script_cond_indep.txt、databinax.txt、inits.txt、model_cond_indep.txt、SROC_BUGS.txtの5つのファイルが含まれている。

この内、model_cond_indep.txtには上記のmodelの部分記述されている³。Brugs script_cond_indep.txtがRでBRugsをインストールして走らせるスクリプトが記述されている。このテキストファイルをメモ帳などで開いて、最初の解説部分は除き、library (BRugs)の行から下を最後の行まで選択してコピーし、Rのスクリプトの画面に貼り付ける。library (BRugs)の行の数行下にあるpath=" "の部分を上記5つのファイルを保存したフォルダへのpathを書き込む⁴。あとは全体を選

択してRで実行させればHSROCの図が作成されるところまで一気に実行可能である。MCMCはBurn inを10000回のと40000回実行されるので、かなり時間がかかり、Rが応答していませんという表示が出る場合があるが待っていると正常終了する。

Brugs script_cond_indep.txtの中身を見ると、databinax.txtのデータを読み込んで、Data.txtという配列データを含むファイル、Ref.txtという参照基準の種類数を記述したファイル、Numbers_Studies.txtという研究数を記述したファイルを作成するように書かれている。

その後、OpenBUGSへデータを渡し、解析を実行し、結果のデータとしては、pathで指定したフォルダの中にResultsというフォルダを作成して、その中に、History.pdf、Density.pdf、Stats.txt、DIC.txt、SROC curvesというtiff形式の画像ファイルを作成するように

3 上記のコードは余分な行などを削除して見やすく整形してある。

4 たとえば、“C:\Users\Morizane\Documents\Biostatistics\BayesianStat\DiagnosticTestAccuracy\Cond_Indep_WinBUGS”と書き込む。日本語OSでは区切りが¥となるので、これを/に書き換える。最後はかならず/を含めること。

なっている。SROC curvesを作成するR用のスクリプトを記述したファイルが上記のSROC_BUGS.txtのファイルである。なお、SROC curvesのファイル名には拡張子が付けられていないので、実行前にSROC curves.tiffと書き直した方がいいであろう。

Stat.txtのファイルにはすべての変数 (node) について、平均値、標準偏差、MCエラー、95%確信区間下限値、中央値、95%確信区間上限値、MCMCの開始回数 (この例では10001)、MCMCのサンプリング回数 (この例では40000) が書かれている。Density.pdfのファイルには各変数の事後分布のグラフが描かれている。

実際の結果は、C_overallの中央値0.7068 (95% CI, 0.571~0.8197)、S_overallの中央値0.4339 (95% CI, 0.2666~0.6161) であった。

DIC.txtにはDeviance Information Criterionの値が記述されている。History.pdfはMCMCのランダムウォークの確認ができるよう各変数の40000個のサンプリングの値の変動がグラフで描かれている。MCMCの収束状況の確認の一助となる。

得られたSROCのグラフを図1に示す。

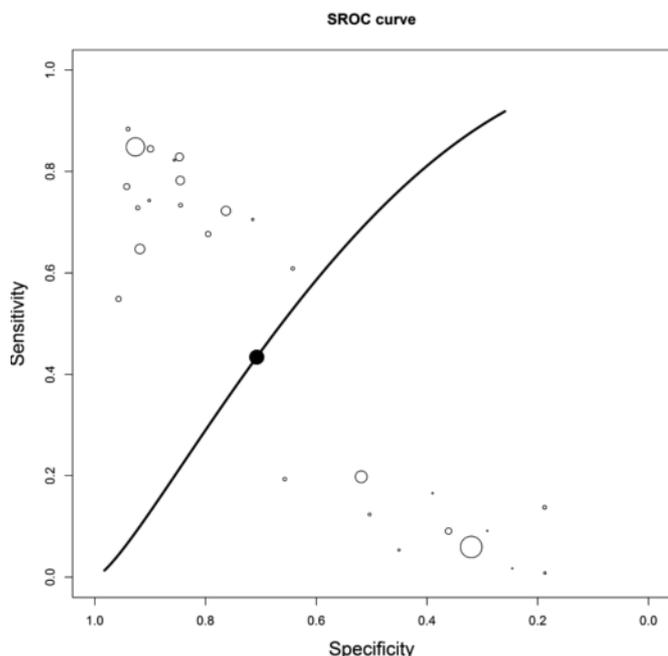


図1 参照基準が不完全で相関が無い場合のHSROCの結果の一例

さて、Shilder I & Dendukuri NはR用のHSROCというパッケージも発表していて、CRANのサイト (<http://cran.r-project.org/>) からダウンロードできる (<http://cran.r-project.org/web/packages/HSROC/index.html>) ので、これを用いても前回述べた参照基準が完全な場合と今回述べた参照基準が不完全な場合のメタアナリシスを行うことができる。

相関がある診断法の場合

2つの診断法に相関がある場合の例を考えてみよう。図2に示すように、疾患群での2つの診断法の結果について考えてみると、Aの場合は、T₁の感度は0.9でT₂の感度が0.8で両方が陽性になる率は0.9×0.8=0.72となり2つの診断法は独立していると言える。一方、Bの場合は、T₁、T₂の感度は同じく0.9と0.8であっても、両方が陽性となる率は0.8で2つの診断法は独立しているとは言えない。この例では0.8-0.72=0.08が共分散 covarianceに相当する²⁾。

すなわち、2つの診断法が独立している場合は $P(T_1^+ \cap T_2^+ | D^+) = P(T_1^+ | D^+) \cdot P(T_2^+ | D^+) = s_1 \cdot s_2$ が成立し、相関がある場合には、 $P(T_1^+ \cap T_2^+ | D^+) = P(T_1^+ | D^+) \cdot P(T_2^+ | D^+) + cov_{s_1s_2} = s_1 \cdot s_2 + cov_{s_1s_2}$ が成立する。

非疾患群についても同様のことが言える。すなわち、2つの診断法が独立している場合は $P(T_1^- \cap T_2^- | D^-) = P(T_1^- | D^-) \cdot P(T_2^- | D^-) = c_1 \cdot c_2$ が成立し、相関がある場合には、 $P(T_1^- \cap T_2^- | D^-) = P(T_1^- | D^-) \cdot P(T_2^- | D^-) + cov_{c_1c_2} = c_1 \cdot c_2 + cov_{c_1c_2}$ が成立する。なお、s₁とs₂はT₁、T₂の感度、c₁とc₂はそれぞれの特異度を表す。

		T2			T2				
		+	-		+	-			
T1	+	72	18	90	+	0.72	0.18	0.9	
	-	8	2	10	-	0.08	0.02	0.1	
		80	20	100			0.8	0.2	1.0

		T2			T2				
		+	-		+	-			
T1	+	80	10	90	+	0.8	0.1	0.9	
	-	0	10	10	-	0	0.1	0.1	
		80	20	100			0.8	0.2	1.0

図2 疾患群を対象に施行した2つの診断法の結果
感度・特異度は同じでも結果が異なる2つの場合。左側は症例数を示し、右側は率を示す。

共分散は対象者iにXとYの2つの測定値がある場合、Xの平均値と各症例の測定値X_iとの差とYの平均値と各症例の測定値Y_iの差の積の総和を症例数Nで割り算した値である。式で表すと以下の様になる。

$$cov_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X}) * (Y_i - \bar{Y})}{N}$$

さて、診断の場合には、対象者iでT₁とT₂の診断法が実施され、陽性の結果はT=1、陰性の結果はT=0とすると、T₁の結果の平均値はT₁の感度s₁に、T₂の結果の平均値s₂はT₂の感度に相当することになる。そこで、上記の式にこれを当てはめると、T₁とT₂の共分散は次の式で求めることができる。Nは対象者の人数である。なお、特異度の共分散 cov_{c₁c₂}は陰性の結果を1、陽性の

結果を0とし、非疾患群を対象にした結果から同じように算出可能である。

$$\text{COV}_{S_1S_2} = \frac{\sum_{i=1}^N (T_1^i - S_1) \cdot (T_2^i - S_2)}{N}$$

ただし、共分散には取りうる値に次のような制限がある⁵⁾。

$$\max(-(1-s_1)(1-s_2), -s_1s_2) \leq \text{COV}_{S_1S_2} \leq \min(s_1(1-s_2), s_2(1-s_1))$$

有病率がpの場合に、2つの診断法の結果の4種類の組み合わせの起きる確率を、相関を考慮して共分散を含めて計算した場合の結果を表2に示す。

なお、このモデルを用いたベイジアンメタアナリシスの方法についてもDendukuriら³⁾は発表しており、ホームページ上でBRugsとOpenBUGS用のコードも発表している。さらに、3つ以上の診断法の場合で相関がある場合のモデルについてはJonesら⁴⁾、Bervensら⁵⁾が発表している。

それでは、最後に表2のような2つの診断法に相関がある場合の2つの検査が陽性の結果が得られた場合に疾患である確率、すなわち陽性的中率 positive predictive value を考えてみよう。次の式で表されるが、参照基準T2が完全とみなした場合、相関がないとみなした場合とかなり違ってくることがわかる。

$$p \cdot (s_2 \cdot s_1 + \text{COV}_{S_1S_2})$$

$$p \cdot (s_2 \cdot s_1 + \text{COV}_{S_1S_2}) + (1-p) \cdot [(1-c_2) \cdot (1-c_1) + \text{COV}_{C_1C_2}]$$

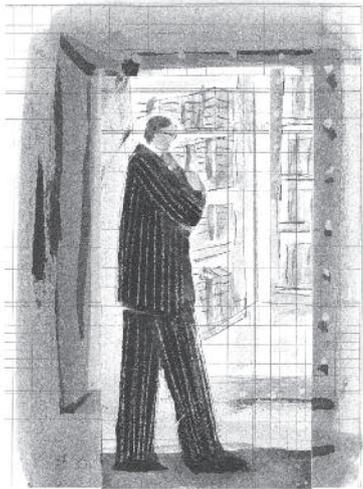
文献

- 1) 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
- 2) Gardner IA, et al: Conditional dependence between tests affects the diagnosis and surveillance of animal diseases. *Preventive Veterinary Medicine* 2000;45:107-122.
- 3) Dendukuri N, Joseph L: Bayesian approaches to modelling the conditional dependence between multiple diagnostic tests. *Biometrics* 2001;57:208-217.
- 4) Jones G, Johnson WO, Hanson T, Christensen R: Identifiability of models for multiple diagnostic tests in the absence of a gold standard. *Biometrics* 2010;66:855-863.
- 5) Berkvens D, Speybroeck N, Praet N, Adel A, Lesaffre E: Estimating disease prevalence in a Bayesian framework using probabilistic constraints. *Epidemiology* 2006;17:145-153.

表2 T₁,T₂の結果を率で表した四分表 (T₁,T₂に相関がある場合)

	参照基準 T ₂ (+)	参照基準 T ₂ (-)
評価診断法 T ₁ (+)	$P(T_1^+ \cap T_2^+) = p \cdot (s_2 \cdot s_1 + \text{COV}_{S_1S_2}) + (1-p) \cdot [(1-c_2) \cdot (1-c_1) + \text{COV}_{C_1C_2}]$	$P(T_1^+ \cap T_2^-) = p \cdot [(1-s_2) \cdot s_1 - \text{COV}_{S_1S_2}] + (1-p) \cdot [c_2 \cdot (1-c_1) - \text{COV}_{C_1C_2}]$
評価診断法 T ₁ (-)	$P(T_1^- \cap T_2^+) = p \cdot [s_2 \cdot (1-s_1) - \text{COV}_{S_1S_2}] + (1-p) \cdot [(1-c_2) \cdot c_1 - \text{COV}_{C_1C_2}]$	$P(T_1^- \cap T_2^-) = p \cdot [(1-s_2) \cdot (1-s_1) + \text{COV}_{S_1S_2}] + (1-p) \cdot [c_2 \cdot c_1 + \text{COV}_{C_1C_2}]$

⁵⁾ max()はカッコ内の値のうち大きいほう、mini()は小さいほうという意味である。



会議での重複演題発表はどこまで許されるか

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

近年、研究論文の一回性は、広く知られており、重複出版は、論文審査、編集、製作、流通、保存、二次文献データベースへの収載などに係わるエネルギーと経費を、二重に必要とするものであり、不適切で無駄な行為であるとみなされている。一方、会議における口演発表やポスター発表については、その一回性をめぐり十分に討議されてきただろうか。例えば、前東北大学総長による一連の不正疑惑も、会議発表と研究論文発表との重複が問題となった。国際会議発表（英国物理学会）は、審査がなされ、既発表でないことが求められていたが、それに抵触したものである。

会議には、様々なスタイルがあり、規模の小さな地域の会議から、全国大会や国際会議といった大規模なものまで多彩である。インフォーマルな会議では、すでに出版された論文や、口頭発表された内容が、取り上げられることもあるだろう。また、演題募集のお知らせに、未発表であることを要求する記載もないかもしれない。同時に、会議は、最新の研究成果や展望を示し、生涯教育の機会を設け、合意を形成するなど、多彩なプログラムを展開している。口演やポスター発表にしても、申し込み演題の審査を行い、これまでに発表されていない内容であることを要求している。会議における重複発表は、歓迎されない行動とみなされ

るようになった。学会活動を振興するために、会議と学会誌の質を上げる努力が持続されねばならない。この文脈のなかで、重複発表問題に着目して検討する必要があるのではないだろうか。

2. 会議抄録の論文化比率

会議参加の大きな魅力は、進行中なホットな話題や結果が出たばかりのオリジナルな最新知識に触れられる点にあり、また発表者にとり同学の専門家に結果や考え方を直接伝え、反響や意見を得られる場になっていることである。それだけに、学術会議で発表される演題が新しいものであり、未発表であることは、企画者側がもっとも注視している点である。また、会議記録（プロシーディングス）を編集する際は、その内容が新しいものであり、雑誌や単行本の二番煎じにならぬよう編集者は注意しているはずである。

会議での発表演題の論文化率は、これまで持続的に調査され発表されてきた。ここでは、PubMedから得られた生命科学・医学領域の先行文献を、2008年以降を中心にまとめてみた。会議での発表演題がどれくらい論文化されるものだろうか、5つの調査¹⁻⁵⁾での論文化率は、25.4%から38.7%に分散していた（表1）。5調査の合計会議発表抄録数は5,446件になり、各発表年から4年前後まで論文化が調査され、1,748件の論文

表1 会議演題発表はどれくらい論文化されているか

会議発表	論文化率	詳細	出典
北米更年期学会(1999-2003)661演題抄録	38.3% 口演57.7% ポスター36.5%	2008年調査、会議発表の論文化率を示す 253件が論文化された	(1) Schnatz PF et al. Menopause 2008
オーストラリア・ニュージーランド心臓学会 (1999-2005)2172演題抄録	29.8%	2007年11月30日調査、PubMedを利用して 論文化を調査:648の原著論文	(2) Chand V et al. 2008 Heart Lung Circ 2008
整形外科スポーツ理学療法合同会議 (2000-2004), 823演題抄録	25.4%	各発表年から5年後までを調査、PubMedと CINAHLを利用し、209の研究論文を識別	(3) Smith HD et al. Physical Therapy 2011
韓国形成外科会議 (2005-2007), 1176演題抄録	38.7% 口演41.0% ポスター34.8%	PubMed, Korea Med, KMBase, Google Scholar などを利用し、発表年後、4年まで調査 455の研究論文	(4) Chung KJ et al. Arch Plast Surg 2012
オーストラリア・ニュージーランド泌尿器科学会 (2005-2009), 614演題抄録	29.8%	2012年調査、PubMedを利用して調査す 183の研究論文が生まれていた	(5) Yoon PD et al. 2012. BJU Int.
Total: 5,446	32.1%	Total: 1,748	

発表を識別していた。5調査の論文化率は、32.1%でしかなかった。67.9%が、フルペーパーにならずに消えていったことになる。会議演題のすべてが論文発表される訳ではなく、誤り (honest error) や検証できなかった研究も含んでいるのである。

近年、会議に占めるポスター発表の役割が大きくなっている。会議での申し込み演題数の増大や、コミュニケーションを重視する運営という視点から、ポスターセッションを取り入れることが普及したのであろう。一対一で個人的に情報交換ができるポスター発表は、若手研究者に好まれ、支持を受けている。

従来の口演発表とポスター発表とでは、論文化率に違いがみられ、表1で示した北米更年期学会と韓国形成外科会議では、ともに口演発表の方がより高い論文化比率であった。ポスター発表では無審査もあり自由な発表が可能であるが、同時に論文化に結びつかないような、完成度の低い演題も混在しているといえよう。質を重視する人々からは、批判的に見られている。

3. 会議における重複発表を考える

会議における重複発表 (duplicate presentation) の現状を、重複発表率として具体的に提示し、討議の場にあげた本格的な調査論文が、Cameronら⁶⁾により1997年のBMJ誌に掲載された(表2)。対象分野は、イギリスの外科領域の会議発表に絞り、学会発表の重複を調査した。発表者の所属がイギリス以外からの演題や、外科系機関以外からの発表演題は除外し、多施設共同研究も除外している。重複発表であるかは、会議の参加者に指摘してもらい、それらを対象に調査チームで最終決定をしたものである。1,646の学会発表抄録から、イギリスの外科系演題945を特定した。821件のオリジナルな演題が識別され、そして124件の重複演題が見出された。重複発表率は15.1%を示した。

なお、実際の重複率は15.1%より高くなると述べていた。いくつかの演題は、調査期間を超えて発表されているかもしれない。また、重複発表であることを聴衆が見逃している可能性もあるからである。

研究論文の重複発表は、異なる言語による並行出版を許容するものの、基本的には科学界で否定されている。しかし、会議での発表演題の重複については十分な議論がなされていない。このCameronらの調査は、問題の所在を示し、合意の形成を求めたものである。

会議における重複発表の是非に関連して、いくつかの論点が提示できるであろう。一般的に言って、会議発表演題の受理率は、33%から66%である。つまり、重複発表演題が受け付けられることにより、発表の機会を奪われた申し込みが存在する。これは、異なる会議で同じ内容の演題を聞かされることに加え、重複発表演題がもたらす大きな欠陥といえる。また、研究者の履歴書を飾るために、重複発表がなされるのであれば、許容されるものではない。当時のCameron論文への意見が、British Journal of Surgery誌の編集委員の連名で表明されていた。彼らは、会議演題の重複は、確かに問題はあるものの、論文の重複と異なり、咎めるほどのものではないと述べていた⁷⁾。

4. 近年の会議発表演題の重複率調査から

会議における演題発表の重複を、実証的に調査した論文は少ない。Cameronの1997年論文以後、「duplicate presentation[in title]」と「duplicate publication as topic AND congresses as topic」などの言葉から検索し、そのリストのなかから重複率を調査した2点の研究論文を得た。

2005年に発表されたBhandariら⁸⁾の調査は、カナダ整形外科学会の2001年次大会で発表された148演題が、米国整形外科学会(2001年・2002年)で、どの程

表2 イギリス外科系学会における重複発表率

学協会名	会議開催年月	重複発表演題(%)
BASO: British Association of Surgical Oncology	May-93	48
BASO	Nov-93	36
SRS: Surgical Research Society	Jan-94	30
SRS	Jul-93	27
Vascular Surgical Society	Nov-93	27
ASGBI: Association of Surgeons of Great Britain and Ireland	Apr-94	25
Nottingham Breast Meeting	Sep-93	24
BSG: British Society of Gastroenterology	Sep-93	20
ASGBI	Apr-93	19
BSG	Mar-93	16
SRS	Jan-93	15
BSG	Mar-94	14
BTS: British Transplant Society	Oct-93	13
British Association of Endocrine Surgeons Society	May-93	9
BTS	Apr-93	7

出典: (6) Cameron IC et al. BMJ 1997; 314: 346. Table 1 を改変

度重複して発表されているかを調査し、29件の重複演題を明らかにした。重複率は19.5%になり、5編に1編の割合である。カナダと米国を代表する整形外科領域の年次大会における29件の重複演題について、発表者の所属国から見ると、23件（79%）がカナダの医師による発表であった。

会議における重複発表について、カナダ整形外科学会は、それを禁じる公式な方針を示しておらず、また会議発表者にこれまでに発表したものでないことを明らかにするよう要求してこなかった。選択の決定は会議の大会長に一任されている。他方、米国整形外科学会では、演題発表者は研究結果が会議で発表済でないかどうかを明らかに示すことが、演題受理プロセスのなかで要求されており、重複発表は認められていない。

Bhandariらの調査で、重複発表の是非をめぐる討議に関連した興味深い指摘があった。重複発表を擁護する人々は、専門分野で重要と思われる発表は、より広く伝えられるべきであると主張するかもしれない。もしそうであるならば、重複発表される演題は査読雑誌に高い比率で掲載されるに違いない。しかし、学会発表に続き論文化されたのは、重複発表された29演題中4件と14%でしかなかった。Bhandariは、論文の参考文献欄で言及した11編の先行文献の論文化率が、11%から68%であることに触れながら、14%は低い比率であり、速やかに論文化されるような質の高さや完成度から遠いのが現状であり、重複して発表されるような価値ある内容とは言えないと批判的に述べていた。

2012年のKimらの調査は、欧州小児泌尿器科学会と米国小児科学会の会議発表演題の重複を調査し、その

重複発表率を明らかにした。欧州小児泌尿器科学会の2006年から2009年の4年間に発表された566演題を対象に、米国小児科学会での会議発表との重複を、抄録タイトル、著者、国や機関、研究デザイン、有意性、サンプルサイズなどから識別し、23件（4.1%）が重複発表と判断された（表3）。注目されるべきは、この4年間の重複率の変化であり、その推移を年ごとに見ていくと、新しい年になるほど増加していた。会議の重複演題発表が増加する傾向にあり、その存在を無視することはできないといえる。発表倫理の視点からも、その是非を含め検討されるべきである。

5. 重複発表はどのように変更されたか

欧州小児泌尿器科学会と米国小児科学会の発表演題を相互に比較し、会議発表演題の重複率を明らかにしたKimら⁹⁾は、その重複演題について興味深い分析を行っていた。結果は意図的な重複隠しとも見なされる可能性もあり、慎重に読み解く必要がある。23件の重複演題は、同じ演題名や同一の共著者によるものではなく、異なりが存在していた（表4）。例えば、著者名順の変更が23件の重複演題中15件（65%）でなされ、著者の追加と削除も11件（48%）で行われた。演題名の変更も12件（57%）あり、またサンプルサイズの変更も8件（35%）でなされていた。

一方、カナダ整形外科協会では、29件の重複発表があり、著者の追加と削除が11件（38%）、著者名順の変更が10件（34%）、サンプルサイズの変更が9件（31%）、演題名の変更が7件（24%）という順になっ

表3 欧州小児泌尿器科学会発表演題の米国小児科学会での重複率

開催年	重複発表数	会議発表数	重複発表率
2006	2	137	1.5%
2007	6	139	4.3%
2008	6	126	4.8%
2009	9	164	5.5%
	23	566	4.1%

出典：(9) Kim S et al. Journal of Pediatric Urology 2012;8: 291-295.

表4 重複会議発表は変化していた

欧州小児泌尿器科年次大会2006-9		カナダ整形外科協会年次大会2001	
変更件数	変更発表率	変更内容	変更発表率
15	65%	著者名順の変更	34%
13	57%	演題名の変更	24%
11	48%	著者の追加と削除	38%
8	35%	サンプルサイズの変更	31%

(9) Kim S. J Pediat Urol 2012(N=23) 出典 (8) Bhandari M. Can J Surg 2005(N=29)

表5 論文化された韓・北米・欧州放射線協会会議抄録の変更内容：2001-02

変更内容	変更演題数	変更率
著者の追加と削除	237	79%
サンプルサイズの変更	128	42.5%
論題名の変更	123	41%

出典：(10) Ha TH et al. Korean J Radiol 2008; 9(4): 302-11のTable6をもとに

ていた。なお、小児科学と整形外科領域における変更内容の順位には、同様の傾向は見られなかった。こうしてみると、重複した内容からなる演題発表も、論題や著者名などで見かけの違いがあると、重複を見逃すかもしれない。

比較のために、普通に論文化された会議演題を対象に、変更内容についての調査が、Haら¹⁰⁾により発表されていた(表5)。著者の追加と削除は、論文化された演題の79%に見られ、サンプルサイズの変更も42.5%で行われていた。また、論題名の変更も41%でなされていた。こうして見ると、重複演題と論文化された演題との間に、顕著な特徴を見出していないが、どちらにしてもかなりの変更が存在している。会議での討議や同僚からの指摘を受け、修正と改良がなされる訳であり、これらの変更が行われたことになる。

6. 研究発表の一回性が教育機能の維持か

1979年に公刊された「生物医学雑誌への統一投稿規程」第1版をめぐる、最初の改訂テーマは重複発表であり、検討をへて1984年の声明「多重出版(multiple publication)」にまとめられた¹¹⁾。許される重複出版が、異なる言語で、異なる読者層を対象に、両誌の編集委員会の了承のもとで、並行出版(parallel publication)として認められた。研究論文の一回性は維持しながら、異なる言語による重複出版を許すという柔軟な対応をした。このことを振り返ると、会議の場での重複発表に対しても、同様な理解が求められるであろう。

会議における重複演題は、すべて否定される訳ではなく、若手研究者の教育目的で重複発表が行われ、さらに会議の場での批判や反響を得るために行われることもあろう。会議における、発表演題の審査が普及し、既発表内容の禁止が求められる一方で、ポスター発表を中心に重複が許されても良いかもしれない。重複演題発表をめぐる議論は、発表する研究者の立場からだけでなく、会議を主催する組織委員会の意向、そして参加する聴衆の声、さらに研究情報の適切な流通といった視点からも検討し、合意が形成されるべきである。

文献・資料

- 1) Schnatz PF, Romegialli A, Abrantes J, Marakovits K, Cunningham D, O'Sullivan DM. The North American Menopause Society: from abstract to publication. *Menopause*. 2008 ;15(5):996-1001.
- 2) Chand V, Rosenfeldt FL, Pepe S. The publication rate and impact of abstracts presented at the Cardiac Society of Australia and New Zealand (1999-2005). *Heart Lung Circ*. 2008;17(5):375-9.
- 3) Smith HD, Bogenschutz ED, Bayliss AJ, Altenburger PA, Warden SJ. Full-text publication of abstract-presented work in physical therapy: do therapists publish what they

- preach? *Phys Ther*. 2011; 91(2):234-45.
- 4) Chung KJ, Lee JH, Kim YH, Kim TG, Ha JH. How many presentations are published as full papers? *Arch Plast Surg*. 2012; 39(3):238-43.
- 5) Yoon PD, Chalasani V, Woo HH. Conversion rates of abstracts presented at the Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ) Annual Scientific Meeting into full-text journal articles. *BJU Int*. 2012; 110(4):485-9.
- 6) Cameron IC, Beard JD, Reed MW. Duplication of surgical research presentations. *BMJ*1997; 314: 346.
- 7) Earnshaw JJ, Farndon JR, Guillou PJ, Johnson CD, Murie JA. Dual publication of surgical abstracts is acceptable. *BMJ*. 1997 Jun 28;314(7098):1903-4.
- 8) Bhandari M, Patenall V, Devereaux PJ, Tornetta P 3rd, Dirschl D, Leece P, Ramanan T, Schemitsch EH. An observational study of duplicate presentation rates between two national orthopedic meetings. *Can J Surg*. 2005 Apr;48(2):117-22.
- 9) Kim S, Braga LHP, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ. Analysis of duplicate presentations accepted at two top international pediatric urology meeting. *Journal of Pediatric Urology* 2012;8: 291-5.
- 10) Ha TH, Yoon DY, Goo DH, Chang SK, Seo YL, Yun EJ, Moon JH, Lee YJ, Lim KJ, Choi CS. Publication rates for abstracts presented by Korean investigators at major radiology meetings. *Korean J Radiol*. 2008; 9(4):303-11.
- 11) International Committee of Medical Journal Editors. Multiple publication. *Br Med J*. 1984; 288(6410):52.

この人 この研究

佐谷秀行 先生

Profile

さや ひでゆき先生

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門

- 1981年 神戸大学医学部卒業
神戸大学医学部脳神経外科研修医
- 1987年 神戸大学大学院医学研究科修了医学博士
- 1987年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校脳腫瘍研究センター研究員
- 1988年 テキサス大学 M.D.アンダーソン癌センター神経腫瘍部門Assistant Professor
- 1994年 熊本大学医学部腫瘍医学講座 教授
- 2007年 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門 教授

所属学会 日本癌学会、米国癌学会、日本分子生物学会、日本脳腫瘍学会、日本癌転移学会
専門分野 腫瘍生物学



はじめに

私は大学を卒業して以来、常に目の前に大きな目標が急峻な山のように現れ、それを必死で登ると、また眼前に次の山が現れるということを繰り返してきたように思います。頂上が見えないロッククライミングは今も続いています。これまで一進一退ながらも、なんとか滑落することなく登ることができているのは、全て私を指導してくださった先生方、そしてともに仕事をしてくださった仲間たちのおかげです。本当に心から感謝しています。今回、私の研究生活を振り返る貴重な機会をお与えいただきましたので、私のこの「山登り」の足取りについて述べてみたいと思います。

研修医時代

今から30年前、医学部を卒業したばかりの私は、ともかく一人前の臨床医になって、一日も早く病で苦しむ人々を助けたいという焦りに襲われていました。医学部5年生の夏休みに神戸市内の病院の救急室で研修を行ったとき、自分よりわずか5歳ほど年上の青年医師た

ちが、日夜運ばれてくる急患の命を救うために奮闘している姿は余りにも眩しく、卒後は早く彼らのようにならなければという強烈な刷り込みを受けていたからです。そのため、救命のために一刻を争う処置が必要である脳神経外科を選択し、厳しい先輩たちの指導の下、充実した研修医時代を送っていました。毎日が悲しみと喜びと苦悩と感動の連続ではありましたが、少なくとも当時の私は、脳外科医としての修練を積んでいけば、いつかは患者さんの命を救うことのできる医



兵庫県立淡路病院脳神経外科で研修を行っていた当時の著者（左）。

師になることができるであろうという漠然とした確信がありました。しかし、グリオブラストーマと呼ばれる悪性脳腫瘍を発症した患者さんとの出会いは、私の確信を根底から揺るがしました。グリオブラストーマが極めて予後の悪い悪性腫瘍であることは既に学生時代の試験勉強で知ってはいましたが、実際の患者さんの症状は教科書などではとても知り得ない激しいものでした。自分とあまり年の変わらない青年が、日に日に腫瘍の増大と治療の厳しさに衰えていく姿を見ることは耐えがたく、この疾患に適切な治療法が見出されていないこと自体に、やり場のない怒りを感じました。

当時、神戸大学脳神経外科の教授であられた松本悟先生（現（財）日本二分脊椎・水頭症研究振興財団会長）に思い切ってこの私のフラストレーションについてご相談したところ、「君自身が研究をして、この病気と闘えばいい」と真っ直ぐ私の目を見ながら言われました。その一言が、私の人生の進路を大きく変えるきっかけになりました。

大学院時代

脳腫瘍を治療するための研究をしたいと思い大学院に入学したのですが、基礎研究の経験が全く無かったので、どこか基礎の教室で実験手技を勉強したいと考えました。当時、モノクローナル抗体の作製法が発表されたばかりで、我が国でもいくつかの研究室がこの新しい手法を用いてがんの研究を行い始めているところでした。私はこれらの研究室に手紙を書き、見学を申し込んだところ、当時東北大学薬学部教授であられた橋本嘉幸先生（故人）からお返事をいただき、研究室を見学させていただくことになりました。すぐに国内留学という形で研修することをお認めいただき、1984年の春から東北大学での研究生生活が始まりました。そこでは、益子高先生（現近畿大学薬学部教授）のご指導の下、抗体の作製法、抗体を用いたがん細胞および組織の解析法を学び、悪性脳腫瘍細胞に発現するがん関連抗原（糖脂質）を認識するモノクローナル抗体を作製することに成功しました。当時の橋本研究室は、東北大学薬学部で最も人気の高い研究室であり、多くの精鋭達が昼夜を問わず実験を行う、素晴らしい環境でした。夜遅くまで真剣にディスカッションを行う若者たちの姿は、私にとって衝撃であり、その環境で研究を行うことができたことが、今も仕事を行う上で、大きな精神的な支えとなっています。しかし、当時はまだ欧米でさえモノクローナル抗体を治療に用いたという例は無く、私自身は自分の行った研究をどのように直接治療や診断に役立たせるべきか全く想像もできず、自分自身が象を前にした蟻のような小さな存在にしか思えませんでした。この抗体作製研究で学位は修得したものの挫折感は強く、このままでは到底グリオブラストーマには勝てないと思い、当時脳腫瘍研

究において世界で最も先進的な研究を行っていたカリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)脳腫瘍研究センターに留学することにいたしました。

UCSF時代

UCSF では当時国際的に脳腫瘍の治療指針を決める立場にあったビクター・レビン教授の研究室で分子生物学の技術を習得しながら、彼のプロジェクトである脳腫瘍を標的としたチロシンキナーゼ阻害剤開発研究にスクリーニング担当として携わりました。華やかな分子生物学手法を用いた実験に比べて薬剤スクリーニングは退屈極まりない作業でした。今考えれば、1987年という時期に、いち早くチロシンキナーゼの阻害剤を開発しようと考えた私のボスの炯眼には驚くばかりです。この時、私達がこのプロジェクトの重要性をもっと深く理解し、渾身の力を込めて薬剤の取得を目指して実験を行っていたら、イマチニブやゲフチニブよりはるかに早い時期に、分子標的薬剤を開発できていたかもしれません。少なくとも、それらの薬剤開発の基礎となるデータが取れていたかもしれないと思うと、残念でなりません。しかし、逆に米国といえども、その当時は大学や研究所などアカデミアから薬剤を開発していくための体制ができていなかったことも事実であり、スクリーニングでいくつかの候補化合物は上がっていたのですが、それを開発にまで持っていくことはできませんでした。

私はこのプロジェクトの失敗を通して、基礎研究を臨床につなぐために何が必要かを繰り返し考えるようになりました。プロジェクトの一つ一つのステップを構成する人材が優れていることは絶対必要な条件ですが、互いの技術と知識を信頼し、きちんとしたフィードバックを行いながら、バトンを前に渡していかなければ、目標を達成することはできません。私たちは、生物学者、化学者、薬学者、臨床医によって構成される一見完璧なチームでしたが、それぞれの研究者が自分の仕事だけを理解し、全体像を見ている人がボス以外にはいなかったこと、そのため互いの信頼感が低く、有機的なディスカッションをタイムリーに行えなかったことが失敗の原因であったと思っています。この苦い経験は、創薬研究を始めることになった今、ようやく生かされることになりました。

M.D.アンダーソンがんセンター時代

悪性脳腫瘍に対するチロシンキナーゼ阻害剤開発プロジェクトのもう一つの弱点は、たとえ候補化合物を取得しても、その効果を確認するための適切な脳腫瘍の動物モデルが無かったことです。動物モデルを用いた前臨床試験は薬剤開発には必須のステップであり、ヒトのグリオブラストーマを再現した動物モデルの無い状況では、いくら良い候補薬剤を見出しても、最後のステップでその効果や問題点をチェックすることができず、それ以上開発を進めることができません。また脳腫瘍は他臓器のがんに比べて発症率が低く、薬剤開発の経費に見合った利益が期待できず、創薬メーカーの関心を惹くことが難しいことから、臨床に移行する前に大きな障壁があることを実感していました。

私はレビン教授がUCSFからテキサス大学M.D.アンダーソンがんセンター神経腫瘍部門の主任教授として異動する際、スタッフとして一緒に来ないかと誘っていただき、分不相応にもAssistant Professorという立場で新しいラボの立ち上げを行うという機会を得ることができました。適切な前臨床モデルがなく、しかも稀少疾患である脳腫瘍で薬剤をいきなり創ることは難しいことに気づいていましたので、M.D.アンダーソンでは、モデルが存在し、患者数の多い他臓器のがんをしっかりと解析し、それらの治療を考えようというので、その薬剤を脳腫瘍にシフトさせるのが、本当に薬剤を取得するためには重要な戦略ではないかと考えるようになりました。そして、脳腫瘍に限らず他の臓器のがんについても積極的に研究を行うことになりました。がん幹細胞の機能的分子として、現在私たちの研究室で解析を進めているCD44vという分子も、この頃大腸がんサンプルの解析を通して見出したものです。

創薬プロジェクトには失敗しましたが、M.D.アンダーソンがんセンターでの研究は思いのほか順調に進みました。PCR技術の出現によって、それまで何カ月もかかっていた遺伝子クローニングや遺伝子配列決定な

どが週単位で行うことができたこと、日本から優秀な脳外科の先生方が援軍としてプロジェクトに参加して下さったこと、M.D.アンダーソンのクリニカル・フェローやテクニシャンたちが私たちの研究に興味を持って下さり、積極的に共同研究を進めることができるようになったことから、いくつか研究成果を出すことができました。特に、mRNAのスプライス変化によって、機能の異なる分子が同じ遺伝子から作製されることについていくつかの報告をしました。これらの成果を評価していただき、1994年に熊本大学医学部腫瘍医学教室に赴任させていただくことになりました。

熊本大学時代

熊本大学では、細胞周期と細胞接着という二つの課題に焦点を絞り、細胞生物学の進歩に少しでも貢献できるような仕事をすることに全力を傾けました。もともと脳腫瘍の治療という極めて臨床的な目標を持って研究を始めた私が、生粋の基礎研究に力を入れたのは訳がありました。研究成果を臨床応用にまで持ち込むためには、最高レベルの基礎研究によって証明された合理的理由 (rational) が必要であることを、実感したからです。もっと具体的な言い方をすれば、臨床応用を実際に担当する医師、製薬会社の人々の協力を得るためには、レベルの高い基礎研究を展開する必要があるということです。

ここでも脳腫瘍にこだわらず、様々な臓器のがんを研究対象とすることで、それらのがんが持つ共通の性質と、各種がんの特有の性質を見出す努力をしました。多くの大学院生や研究生たちの昼夜を問わぬ努力の結果、細胞周期や細胞接着の分野で、次の研究を行う人たちの参考になるような仕事を少しはすることができたと思っています。

更に基礎研究で得た成果は、別の新たな機会を私に与えてくれました。Aurora Aという細胞分裂を制御するキナーゼに関する仕事を認めていただき、2004年の夏にNewportで開催されたGordon Conferenceで発表することができたのですが、自分自身の発表よりも、各種がんの動物モデルの進歩に衝撃を受けました。また、その動物モデル作製の背景にはがん幹細胞の概念が導入されていることを実感し、この概念を用いれば、私が昔から目標としていた「理想的な前臨床モデル」がいよいよ作製できるのではないかという思いがむくむくと湧いてきたのでした。そのGordon Conferenceの出席を機に、マウスを用いた実験系に大きく舵を切り、創薬を念頭に置いた研究を行う体制作りを行いました。

現在、慶應にて

2007年に慶應に移ってからは、従来通り基礎的な研究を行うとともに、その研究で得られた所見から、治



米国留学時代のボス、ビクター・レビン教授(左)と

著者が2001年Deborah M. Richman Memorial Lecture AwardをM.D.アンダーソンがんセンターで受賞した際の記念撮影。

療の標的となる分子（あるいは現象）がないかを常に考えるようにしています。そしてその分子や現象の抑制効果を評価できる適切なアッセイ系を構築し、化合物のスクリーニングを行っています。特に、基礎研究者が創薬を行う場合に最も障壁となる、化合物の合成展開による最適化、安全性のチェック、薬物動態などをスキップする方法として、既に他の疾患の治療薬として用いられている薬剤（既存薬）の中に、目標とする効果が潜んでいないかを第一に調べることにしています。既存薬は安全性や薬物動態に関するデータが存在し、前臨床および臨床試験までの期間が短いのももちろんのこと、アッセイ系の質を確認するうえでも重要であり、より良い後続薬の開発にもつながります。欧米でも最近ではdrug repositioningと呼んで、既存薬に新たな効果を見出すプロジェクトが進行しつつあります。私たちはこの考えに基づき、CD44v-xCTシスチントランスポーターを発現するがん幹細胞に対する治療として、潰瘍性大腸炎および関節リウマチの治療薬であるスルファサラジンをを用いる臨床研究を、がん研究センター東病院のグループとともに現在実施しています¹⁾。

おわりに

私たちが研究結果に基づいて初めての臨床研究に臨むことができたのは、これまで地道に基礎研究を行ってきてくれた研究室のメンバーの弛まない努力と、がんセンター東病院の皆さんをはじめ、多くの素晴らしい共同研究者を得たおかげです。そしてそれに加えて、あの苦しかったチロシンキナーゼ阻害剤開発プロジェクトの失敗から得た経験があったことは間違いありません。経験が役立つまでの期間が余りにも長く、私たちの成果を心待ちにしておられる患者さんには申し訳ない限りですが、これからも着実に一歩ずつ進めていきたいと思っています。

恩師である橋本嘉幸先生は、私が学会のシンポジウムなどで発表があると必ず聞きに来て下さり、発表後に一言お声をかけてくださいました。「なかなかいい研究やってるじゃないか。でも脳腫瘍はどうなった?」。これほど、嬉しくて、そして身の引き締まるお言葉はありませんでした。脳腫瘍の治療を目指して臨床医から基礎研究者に転じた私が、まだ脳腫瘍治療には何一つ貢献できていない現実は、私の最大のコンプレックスであり、自分自身の仕事をいまだに認めることができない理由です。今も講演が終わると、亡き橋本先生のお言葉が脳裏に響き、この山を登るまでは研究を止めることはできないなと思うのです。

参考文献

- 1) 永野修, 佐谷秀行: CD44によって制御されるがん組織の不均一性。実験医学 31(1): 27 -32, 2013



(一財) 国際医学情報センター 営業推進部 田仲清道

はじめに

営業推進部は今年5月のゴールデンウィーク中に本部のある煉瓦館へ移転し、以前のように財団として一つの建物にまとめることができました。物理的距離は大したことはなくても、一人離れているという隔絶感は無意識裡に阻害意識に似た心理作用をもつものです。今回の財団紹介は、この移転＝統合に纏わる経緯報告と言う形で営業推進部の近況報告をさせていただきます。なお、この報告は2号連載とのことですので、今号では最初の煉瓦館から移転することになった顛末について、営業推進部が未だ東京分室と称していた頃の状況についてお話ししてみたいと思います。

移転計画

現在の営業推進部は、4年前の2009年当時は東京分室という名称で、渉外担当（営業）と資料サービス担当という2つの部門がありました。名前の通り、渉外担当は営業活動が主で、資料サービス担当は文献複写サービスを提供する部門でした。

今から10年くらい前は、まだまだ文献複写サービスが事業活動の中心にあり、IMICを支える中核事業でしたが、移転することになる2009年までの数年間、坂を転げ落ちるように事業が縮小し続けていました。今だから話せることですが、当時東京分室長であった私は役員とともに、部門の縮小や存続について検討を重ねていました。その話の中で示された方向性は、数年以内に文献複写サービスから撤退することでした。私自身は、分室長であると同時に渉外担当も兼務していましたので、今後の事業で文献複写事業が中核にならないことは頭でわかってはいるものの、一方で部門全体を預かる立場でもあり、非常に複雑な心境でやりきれない日々を過ごしていたことを今でも鮮明に思い出します。

そんな中で、2009年の6月頃、東京分室の移転計画が持ち上がりました。理由は2点あり、一つは文献複写サービスを少しでも延命させるために固定費を下げ、煉瓦館より安いフロア賃料のところに移転するという事です。もう一つの理由は、当時、文献複写とは交差するように右肩上がりの受託事業（GVP業務やDBコンテンツ作成等）における事業拡大に付随した人員補充によるスペースを確保することです。狭いオフィス

ですので、東京分室が移転すれば、そのスペースを利用できるとの考えによるものでした。

煉瓦館からANNEXへ



IMICの本部は、信濃町駅前の慶應病院の右隣に位置する総煉瓦造りのビル「信濃町煉瓦館」の2階と5階にあり、私たち東京分室はその2階でした。移転をするという前提のもとに話をしていたものの、移転先については決定し切れない状態にありました。移転先の議論の中で、まず出たのが八王子資料室の名前でした。八王子資料室にIMIC所蔵の古い年代の雑誌用の書庫を借りていることから、その敷地内が候補に挙がったのです。この案は結局、複写文献を配送する手立てとして非常に不便ということで却下になりました（内心ホッとしましたが）。次に候補として挙がったのは日本橋エリアでした。製薬会社が多数あり文献複写サービスでの配送にも適していて、信濃町からも遠くないという理由からでした。但し、日本橋という土地柄当然フロア賃料も非常に高く、こちらでも却下になりました。そんな矢先、偶然にも信濃町から四谷三丁目方面に200メートルほど行った場所に、テナント募集中の新築の雑居ビルを見つけ、早速内覧したところ地の利も良く、フロア賃料も信濃町駅前よりも相当下がることから、自身の引っ越しではありませんがすぐに決断しました。この決定は梅雨時期でしたが、引っ越しにお盆の連休を利用することが前もって決まっていたため、移転先決定から引っ越しまでがスムーズかつ迅速でした。引っ越し当日、IMICはお盆休みでしたが、東京分室員は

全員出勤して引っ越しの手伝いをしました。よくよく考えれば、オフィスの移転なので全員出勤しなくても良いのですが、色々な状況下で皆一丸となっていたのかもしれない。何せ、引っ越しだというのにスーツにネクタイの強者もいましたから。

引っ越し後、当時の理事長が移転先を「ANNEX」と命名し、殺風景なオフィスにいくつかの絵画も飾られました。私は移転の記念として、観葉植物を一つ育ててみようと思い、慶應病院内の花屋でガジュマルを購入しました。今になって思えば、必ずしも前向きでない移転だったため、こうした気分転換が非常に重要だったのかもしれない。



新規事業の立ち上げ

ANNEX移転後も文献複写は徹底的なコストダウンを求められ、コピー用紙1枚の原価に至るまで「銭」の単位で切り詰めていきました。それ以外にもありとあらゆる方法でコストダウンを実施していきました。一方で、移転4か月前の2009年4月から、資料サービス担当が主幹となってASPによる文献情報統合管理システムのサービス提供を開始しました。それが「I-dis」です。その当時はまだ海のものとも山のものとも分からない商品でしたが、渉外担当の努力もあり、丁度移転月である8月に1社目の導入が決まりました。当初の想定を大きく上回る大手製薬企業での導入ということもあり、渉外担当の中で「I-dis」が売れる商品になるという確信の元、徹底的に渉外活動をしました。その結果、この4年間で20社を超える製薬企業に導入をして頂きました。そしてもうひとつの新規事業として、著作権ライセンス処理サービスを開始しました。こちらは、ライセンス処理専門のスタッフが異動してきたタイミングで正式業務として立ち上げ、最初は数人のスタッフからでしたが、非常に質の高いサービスの提供が可能となりました。元々文献複写の著作権処理のノウハウを持っていたことも相まって、資料サービス担当の一つの柱となっていきました。そして、「I-dis」と「著作権ライセンス処理」が伸長するに従って、文献複写サービスも息を吹き返してきました。この状況こそが、東京分室を再生させる第一歩となっていったのです。

以下次号につづく。





作・絵
A. K.



編集後記

■残暑お見舞い申し上げます。本号が皆様のお手元に届く秋のお彼岸頃になっても、恐らく「残暑厳しい今日この頃」となりそうです。ご自愛をお願いいたします。東京の今年の夏は、最低気温の高さが特筆的で、亜熱帯どころか熱帯にいるのでは一行ったことありませんがーと錯覚してしまいそうで、不快感も格別です。トロピカルに気分転換と行きたいところですが、東京で仕事となると、あり得ませんしね。全国各地で、最高気温を更新したり、40度超えが続いたり、凶暴化した集中豪雨に見舞われたり、と自然が本性を剥き出し始めている感じです。こんなのが一つの地域で同時に発生するなんてことのないように祈るしかありません。こうした自然環境の変化に対しては、結局は人間の方がライフスタイルを変えなければ「生存」が危うくなるだけでしょう。と言っても、経済成長至上主義を離れて、どこかの国のように、夏は避暑地で“バケーション”てことは見果てぬ夢だろうし、まあ、身丈に合った“肉くって体力つけて、水のんで熱中症をさけて往く夏を待つ”という最近スタンダードになったライフスタイルに落ち着くんですかね。(委員長)

■前から気になっていた近所のカフェに入りました。映画「かもめ食堂」を彷彿とするさっぱりした店内には、これまた小林聡美さんのような小柄な女主さんと、たくさんの本。丁寧に作られたランチをいただき大満足でした。次回行くのが楽しみです。(カビバラ)

■今年の夏の暑さは格別でしたが、ようやく涼しくなってきました。夏休みに、旅行で名古屋へ行きましたが、その際は猛烈な暑さでした！さて名古屋と言えば、皆様ご存じのとおりご当地グルメも多く、きしめん、ひつまぶし、手羽先…などなど、食事の楽しみの多い場所です。名物の「味噌」を使ったモノが多いためか、特徴として濃口の料理が多いですが、もう1つ面白いのは「味噌+トンカツ」「エビ天+おむすび」「トースト+あんこ」など、ユニークな組み合わせの料理がたくさんあることです。皆様も名古屋へ行かれる際は、ぜひ一見ミスマッチと思える組み合わせから産まれたグルメをお楽しみください。(スー)

(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GVPI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