

あいみっく

32(1) 2011

CONTENTS

Editorial		
平成23年度の年頭にあって	相川直樹	1
年間シリーズ 再生医療		
人工皮膚	黒柳能光	2
医学統計学シリーズ 第16回		
非劣性試験:率を比較する場合	森實敏夫	9
連載 論文発表の倫理①		
研究公正局の新たな展開	山崎茂明	13
「この人・この研究」		
第11回 牛島俊和先生		17
IMICだより		20



IMiC
International Medical Information Center

(財) 国際医学情報センター

表紙写真

「蟬梅」とは良い名前をつけたもので、冬の薄日の中で輝いていると本当の口ウ細工のように見えます。これが終わると梅が咲いて、また春がやってきます。

あいみっく Vol.32-1

発行日 2011年2月10日

発行人 相川 直樹

編集人 「あいみっく」編集委員会 編集長 加藤 均
糸川 麻由、加納 亮一、杉本 京子、田子 智香子、柳野 明子

発行所 財団法人国際医学情報センター
〒160-0016 東京都新宿区信濃町35番地 信濃町煉瓦館
TEL 03-5361-7093 / FAX03-5361-7091 E-mail henshu@imic.or.jp
(大阪分室)
〒541-0046 大阪市中央区平野町2丁目2番13号 マルイト堺筋ビル 10階
TEL 06-6203-6646 / FAX 06-6203-6676



平成23年の年頭にあたって

財団法人国際医学情報センター 理事長 相川 直樹

新年明けましておめでとうございます。

旧年中に皆様からいただきましたご厚誼に感謝いたすとともに、皆様にとりまして平成23年が更なるご発展の年となることをお祈り申し上げます。

昨年は我が国にとりまして内憂外患の年でした。政権交代を果たした民主党の支持率が急落し景気も低迷した年でしたが、日本人の頭脳と努力で成し得た2名のノーベル化学賞など明るい話題もありました。平成23年には、我が国の文化、経済、環境、安全保障などの面で着実な進歩を期待したいと思います。

さて、医学・薬学・医療・公衆衛生などの分野を対象とした情報事業を展開している私どもの財団を取り巻く環境はこの数年、急速に変わりつつあります。国内では、平均寿命は4年連続で過去最高を更新したことは喜ばしいことですが、少子高齢化が進み、景気低迷と相俟って、医療を中心とした健康政策が大きく見直されています。

国民の健康に十分な資源を投入することができなくなる一方で、医療ニーズは膨らみ、質の高い安全な医療を求める国民の声は益々高まっています。欧米で承認されている薬剤が我が国では使えないという drug lag や日本人特有の民族的要因のために、外国で創られた診療ガイドラインではなくて、我が国独自のエビデンスの集積に基づく診療ガイドラインが多くの診療分野で整備されつつあります。安全な医療のためには、pharmacovigilance や医療機器を含む諸製品の product surveillance は益々重要となってきています。

このようなニーズに的確に対応するために、当財団では、その事業内容の大幅な変革を進めてきました。財団発足以来の主要事業であった、医学・薬学・医療関係の文献検索や翻訳、複写などのサービスでは効率化を図ってきましたが、英文論文を中心とした電子ジャーナル化と電子図書館化が進んだこともあり、その需要は定常化しております。一方、昨今では高度化した情報提供・情報管理サービスが求められるようになっており、新たに I-dis や New SELIMIC を開発しました。

当財団には、医師、歯科医師、獣医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、司書、行政書士、Systems Engineer など多種多様な資格や能力を有する職員がおります。これらの職員の基礎知識とスキルレベルを一層高めるために、財団独自の研修プログラムを履修させています。このような日常的教育によって涵養される底力こそ、これからの新たな事業展開に資するものと考えております。

従来、外資系企業には、日本支社を通じてサービスを受注し、プロダクトを提供してまいりましたが、昨年からは、米国本社からの依頼に対応して直接本社に情報提供する事業も始めました。このような global business こそ「国際医学情報センター」という本財団の名称に相応しいと考えています。

今年も、製薬業界や医療機器業界などの会員企業様はじめ、医学、薬学、医療、行政など幅広い分野の方々に、質の高い情報を迅速に提供して、広く健康社会に貢献することを財団の使命として、事業を進めて参りますので、皆様の更なるご支援とご協力をお願いいたす次第であります。

平成23年 正月

人工皮膚

黒柳 能光

Yoshimitsu Kuroyanagi
北里大学医療衛生学部教授

キーワード：

人工皮膚、創傷被覆材、培養皮膚代替物、細胞成長因子、再生医療

Key words:

artificial skin, wound dressing, cultured skin substitute, growth factor, regenerative medicine



1. 創傷治癒の機序

体の最前線で命を守る皮膚が損傷したとき、傷はどのように治るのか？ その答えは、創傷治癒の機序を理解することにより見つけることができる。創傷治癒を促進する因子、そして阻害する因子、これらの働きを解明して治療に効果的に反映させることが最善の結果を生み出す。すなわち、創傷治癒の過程が順調に進む機序を上手く再現し、順調に進まない要因をいかにして排除するかである。極めて単純な戦略が正攻法となりえる。通常の創傷治癒過程は、血液凝固過程 (coagulation)、炎症過程 (inflammation)、増殖過程 (proliferation)、再構築過程 (remodeling) の一連の事象からなりたっている。各過程で出現する各々の細胞は、それ以降の過程にとって重要な細胞成長因子や細胞外マトリックスを産生する。これらの成分により、各々の細胞の機能は巧みに制御されている。例えば、血小板は血液凝固という重要な課題をクリアーし、その後の過程に出現する種々の細胞を創傷部位に呼び寄せて増殖を促す。マクロファージは創傷部位の壊死組織の除去という重要な課題をクリアーし、その後の過程に出現する種々の細胞を創傷部位に呼び寄せて増殖を促す。このようにして呼び寄せられた線維芽細胞は各種の細胞成長因子と細胞外マトリックスを産生し、血管新生を伴う増殖過程を完了する。主要な成分がプログラム通りに機能すれば傷は順調に治癒する。しかしながら、正常に機能しなければ難治性潰瘍となる。そこで、研究者達は、創傷治癒過程が順調に進行する環境を提供できるような人工皮膚の開発に挑戦する。このような創傷治癒の機序を材料設計にフィードバックするシナリオにそって、筆者も25年間にわたり人工皮膚の研究開発に携わってきた。

細胞成長因子を介した体の不思議な仕組みを上手く応用して損傷した皮膚・軟骨・角膜などを再生する治療が受けられるようになった。そして、心臓疾患まで

も、血管新生因子や心筋細胞により治療できる可能性が高まってきた。それが再生医療である。再生医療の基盤となる研究分野が組織工学 (Tissue Engineering) であり、『組織機能の再生・維持・修復を目的とする生物学的代替品の開発に工学と生物学を応用する学際的な研究分野』と定義されている¹⁾。本稿では、再生医療のトッランナーの一つである皮膚再生医療について述べる。

2. 人工皮膚の分類

人工皮膚は、創傷被覆材 (wound dressing) と培養皮膚代替物 (cultured skin substitute) に大別される (図1)。創傷被覆材は、ポリウレタンやシリコーン等の合成高分子材料およびセルロース誘導体やアルギン酸等の生体材料から構成されており、創傷面を物理的に被覆することにより外部からの細菌の侵入を阻止し、創傷面を湿潤環境に保って治癒を促進する。熱傷や難治性皮膚潰瘍の治療において、壊死組織を切除した創傷面に貼付して自家分層皮膚移植のための移植床を形成する目的で開発された製品がある。コラーゲンのスポンジ状シートの上にシリコーン膜を貼付したものである。これは、通常の創傷被覆材と区別して「人工真皮」とよぶ。因に、この製品の原型は、YannasとBurk

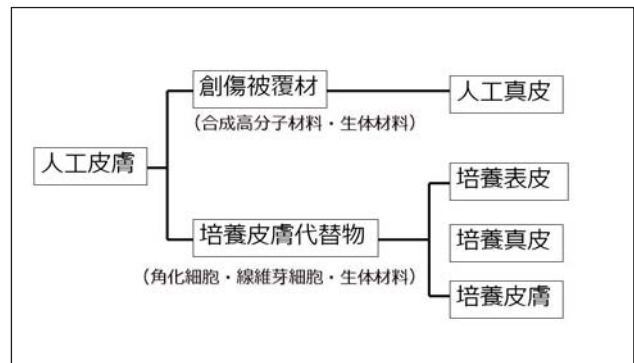


図1 人工皮膚の分類

が開発した Artificial Skin であり、コラーゲンにコンドロイチン硫酸を配合したスポンジ状シートの上にシリコン膜を貼付した製品である^{2,3)}。この製品の臨床研究に多大な貢献をされた研究者は、当時、Burk 教授の研究室に留学中であった慶応義塾大学の相川直樹博士（現国際医学情報センター理事長）である。

一方、培養皮膚代替物は、皮膚由来の細胞を利用して細胞から産生される細胞成長因子の生物学的作用により治癒を促進するものであり、本人の細胞を使用したものと他人の細胞を使用したものがある。前者は、本人の細胞を使用しているため免疫拒絶反応を起こすことなく生着する。一方、後者は、免疫拒絶反応により徐々に他人由来の細胞は排除されるが、その間に、他人由来の細胞が産生する種々の細胞成長因子により創傷治癒が促進される。より厳密な分類として、角化細胞を利用したものを「培養表皮」、線維芽細胞を利用したものを「培養真皮」、角化細胞と線維芽細胞を利用したものを「培養皮膚」とよぶ（図2）。そして、患者自身の細胞を使用したものには“自家”を付け、他人の細胞を使用したものには“同種”を付ける。

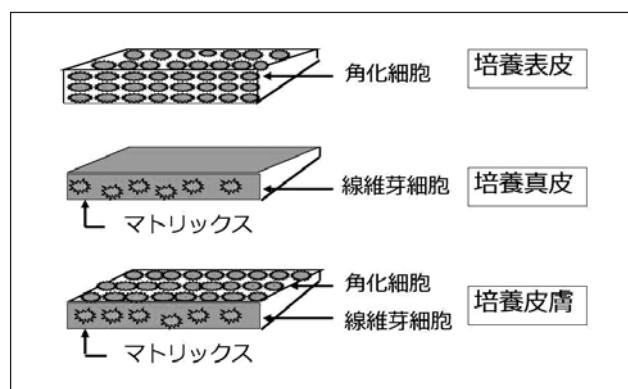


図2. 細胞と細胞成長因子と生体材料を応用した培養皮膚代替物の構造

3. 培養皮膚代替物

組織工学の技術を応用して製造される自家の培養皮膚代替物は、患者自身の角化細胞や線維芽細胞を使用するため、免疫拒絶反応はなく生着して損傷した皮膚の再生に寄与する。一方、同種の培養皮膚代替物は、他人の角化細胞や線維芽細胞を使用している。それゆえ、免疫拒絶反応により徐々に他人由来の細胞は排除される。しかしながら、他人由来の細胞が産生する種々の細胞成長因子により肉芽組織形成と表皮形成が促進される。すなわち、他人由来の細胞は、種々の細胞成長因子の小さな生産工場（growth factor tiny factory）としての役割をもつ。上記したように、難治性皮膚潰瘍の創傷面には過剰なタンパク分解酵素が存在しているため、細胞成長因子の水溶液をスプレー式に局所投与しても早期に失活してしまう。これに対して、同種の細胞は、細胞成長因子の産生を継続的に行

うことが可能である。創傷治癒には複数の細胞成長因子が関与しており、同種の細胞は、創傷面からの刺激に応じて、必要な細胞成長因子を産生して放出することが可能である。『同種の培養皮膚代替物』は、創傷治癒の機序を念頭においた理想的な設計である。

3-1. 自家培養表皮

Greenらにより開発された培養表皮は、マウス由来の線維芽細胞である3T3細胞を feeder layer（細胞支持層）として用いる培養系において、表皮から採取した角化細胞を急速に培養して薄いシート状に作製するものである⁴⁾。この自家培養表皮は、米国において約25年前に製品化された。その後、韓国で製品化され、3年前から日本でも製品化された。熱傷センターから輸送された広範囲重症熱傷患者の正常部分の小さな皮膚から3～4週間で自家培養表皮を調製して患者に供給するシステムである。しかしながら、自家分層皮膚移植による救命が不可能な程の広範囲重症熱傷患者に対して、3～4週間の製造期間を要することから、実践的医療として普及させることは容易ではない。実際には、自家培養表皮を製造している期間、凍結保存屍体皮膚を皮膚欠損創に使用して移植床を形成することが米国では推奨されている。しかしながら、米国においても自家培養表皮の普及は低迷しているのが現状である。凍結保存屍体皮膚の入手量が限定されている我が国においては、米国よりもさらに普及が難しいと考えられている。

3-2. 自家培養真皮

小児の熱傷瘢痕や巨大色素性母斑の治療として、患部を切除した創傷面に適切な移植床を形成し、この上に、患者自身の正常な部分から切除した薄い皮膚を移植する。この移植床の形成として、患者自身の線維芽細胞をヒアルロン酸とコラーゲンから成るマトリックスに組み込んだ自家培養真皮が有効と考えられる。現在は、予備的な臨床研究段階である^{5,6)}。

3-3. 自家培養皮膚

Hansbroughらにより開発された自家培養皮膚は、コンドロイチン硫酸を少量含有したコラーゲンスポンジの下層面に線維芽細胞を播種し、上層面に角化細胞を播種して培養したものである⁷⁾。黒柳らの開発した自家培養皮膚は、貫通孔を有するコラーゲンのスポンジにコラーゲンのゲルを塗布したものをマトリックスとして、この下層面に線維芽細胞を播種し、上層面に角化細胞を播種したものである⁸⁾。自家培養皮膚移植は、自家分層皮膚移植と比較すると整容的に劣る。自家分層皮膚移植が不可能なほどの広範囲重症熱傷患者を対象とすれば、使用目的が明確になるように思われるが、緊急性を要する広範囲重症熱傷患者に対して、短期間に自家培養皮膚を製造することは不可能である。このような現状から、自家培養皮膚は、研究としては興味深い実践的な皮膚再生医療として普及させることは

容易ではない。実際に、1993年に筆者らが自家培養皮膚の予備的な臨床研究を報告した以降は臨床研究の報告はない。

3-4. 同種培養表皮

Greenらにより開発された技術を用いて、他人由来の角化細胞から作製された同種培養表皮は、細胞成長因子を産生放出するので生物学的な被覆材として浅達性皮膚欠損創に使用できる。しかしながら、浅達性皮膚欠損創であれば、市販の創傷被覆材で治療が可能である。一方、深達性皮膚欠損創の治療促進を目的とする場合には、角化細胞よりも線維芽細胞のもつ能力の方が優れている。そのため、同種培養表皮は、実践的な皮膚再生医療から外して考えるのが妥当であろう。

3-5. 同種培養真皮

既に2種類の同種培養真皮が米国で製品化された。その一つは、生体吸収性の合成高分子からなるネット上に線維芽細胞を播種して培養したものである⁹⁾。他の一つは、シリコン膜にナイロンネットを貼付した創傷被覆材のナイロンネット側に線維芽細胞を播種して培養したものである¹⁰⁾。これらの製品を開発した米国企業が経営的に挫折した理由は幾つか考えられるが、その理由の一つとして、材料設計に問題があったと考えられる。これらの製品は、「材料は細胞の足場」という発想で設計されており、材料自身に創傷治療促進効果がない。実践的な皮膚再生医療においては、細胞の足場であると同時に創傷治療促進効果を発現できる材料を使用することが重要である。このようなコンセプトで、筆者は創傷治療促進効果の顕著なコラーゲンを使用して凍結真空乾燥法によりスポンジ状のシートを作製し、これをマトリックスとした同種培養真皮を開発した¹¹⁾。

3-6. 同種培養皮膚

Bellらにより開発された同種培養真皮は、コラーゲンを溶解した培養液に線維芽細胞を浮遊させてゲル化させ、この上に角化細胞を播種して培養したものである¹²⁾。Bellらは、当初、自家培養皮膚の開発を目指していた。自家培養皮膚であれば、頻繁な繰り返し使用は要求されないため、高い製造コストでも問題は生じない。しかしながら、同種培養皮膚として米国で市販されている。同種培養皮膚を難治性皮膚潰瘍の治療に使用する場合は、頻繁な繰り返し使用が要求されるため、高い製造コストが普及の障害となる。また、マトリックスがゲル状であるため、凍結保存して適宜解凍することができないという材料設計上の大きなデメリットが普及の障害となる。このような理由で普及は低迷しているのが現状である。

4. 同種培養真皮のバンキングシステム

筆者は、上述したように自家培養皮膚が実践的な医療として成立しないと判断して1993年に自家培養皮膚の予備的な臨床研究を報告した後、コラーゲンスポンジに他人由来の線維芽細胞を播種した同種培養真皮の開発と臨床応用に方向転換した。北里大学病院および関連病院において同種培養真皮の臨床研究を展開し、145症例の臨床研究結果を2001年に報告した¹¹⁾。その後、材料設計に改良を加え、創傷治療促進効果の顕著なヒアルロン酸とコラーゲンの2層構造スポンジをマトリックスとした新規の同種培養真皮を開発した¹³⁻²³⁾。厚生科学高度先端医療研究事業（1998～1999年）に続き、厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト研究事業（2000～2005年）の支援を受けて、全国規模の多施設臨床研究を展開した²⁴⁻⁴²⁾。

同種培養真皮中の線維芽細胞は、VEGF（血管内皮成長因子）、bFGF（塩基性線維芽細胞成長因子）、HGF（肝細胞成長因子）などの血管新生を強力に促進する各種細胞成長因子を産生する。一方、マトリックスの素材であるヒアルロン酸分子は、細胞の移動を促進する効果を発現する。また、コラーゲン分子およびコラーゲン由来のポリペプチドは線維芽細胞に対して走化性因子（正常な部位から損傷部位へ細胞を呼び寄せる因子）としての働きもつ。それゆえ、線維芽細胞から産生される各種細胞成長因子による創傷治療促進効果とマトリックスを構成する生体材料自体の創傷治療促進効果の相乗作用により、きわめて優れた治療効果が得られる（図3）。すなわち、「材料は細胞の足場であると同時に、材料自体が創傷治療を促進する能力を有する」という材料設計である。

厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクトとして、北里大学医療衛生学部人工皮膚研究開発センターで製造された同種培養真皮は全国の医療機関に搬送され、各医療機関の倫理委員会の承認を受けて多施設臨

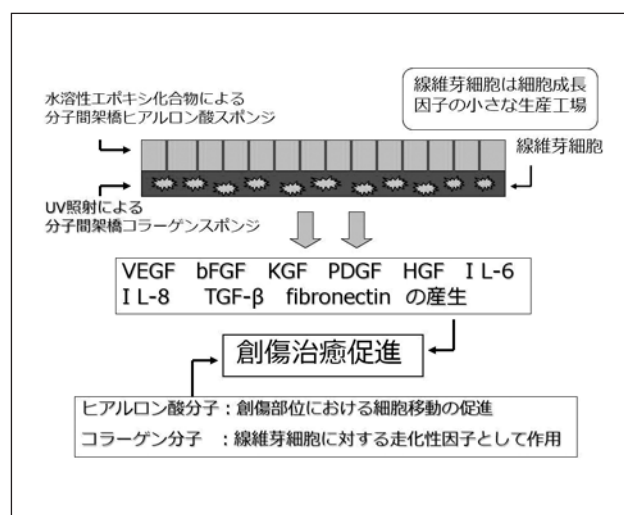


図3 ヒアルロン酸とコラーゲンを基材とした培養真皮の材料設計

床研究が展開された（図4）。この間に、4700枚の同種培養真皮が医療機関に搬送され、重症熱傷ならびに難治性皮膚潰瘍などを対象として415症例（内11例は参考症例）の臨床研究が行われ93%の症例において優れた結果が得られた（図5、図6、図7）。

代表症例として難治性皮膚潰瘍を負った高齢者の患者に同種培養真皮を適用した症例を示す（図8、図9、図10、図11）。線維芽細胞から産生される種々の細胞成長因子による創傷治癒促進効果とマトリックス自体による創傷治癒促進効果の相乗作用により創傷治癒が顕著に促進された。創傷治癒は1種類の細胞成長因子の働きでは不十分である。それゆえ、種々の細胞成長因子を産生する培養細胞の応用が求められる。同種培養真皮中の線維芽細胞は、免疫拒絶が弱いため免疫拒絶されるまでの間、創傷面において各種の細胞成長因子を産生して創傷治癒を促進し、治癒が完了した頃に徐々に拒絶される。まさに、同種培養真皮は究極のドラッグデリバリーシステム（必要な医薬が必要な場所に必要な期間供給するシステム）と考えられる。

従来の治療方法の中で、深い傷の治療としてゴールドスタンダードになっているものが自家分層皮膚移植である。これは、健全な部位から採取した薄い皮膚を深い創傷面に移植するものである。糖尿病や血管壊疽が原因となる難治性皮膚潰瘍や広範囲重症熱傷の治療

には、創傷被覆材や人工真皮を数週間適用して、良好な移植床を形成し、そこに、自家分層皮膚移植を行う。この場合、凍結保存屍体皮膚を一時的に全層皮膚欠損創に適用する。これを同種皮膚移植とよぶ。米国では、凍結屍体皮膚を保存する皮膚バンクがほとんどの医療機関に設置されており、広範囲重症熱傷の治療に凍結保存屍体皮膚が使用される。我が国では、屍体皮膚の入手が容易ではないため皮膚バンクの稼働には制限が伴う。このような状況から、凍結保存屍体皮膚の代替物として凍結保存同種培養真皮のバンキングが有力な選択肢となりえる。

5. 最先端医療から通常の医療へ

組織工学のキーワードは、細胞と細胞成長因子と生体材料である。植物栽培の3要素に例えると、種子と養分と土壌となる。その種子が花を咲かせ果実をつけることが重要である。最先端医療の確立は『花』を咲かせることであり、通常の医療として普及させることが『果実』を供給することである。通常の医療として普及させるプロセスこそが、実は大変な情熱と時間と労力を必要とする。

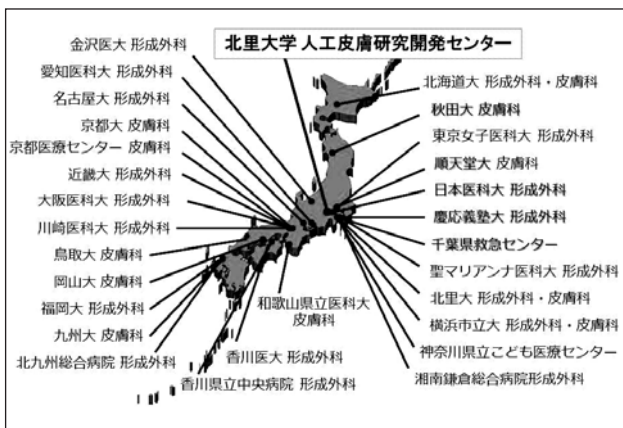


図4 厚生労働科学皮膚再生医療ミレニアムプロジェクトに参加した医療機関（2001～2005年）

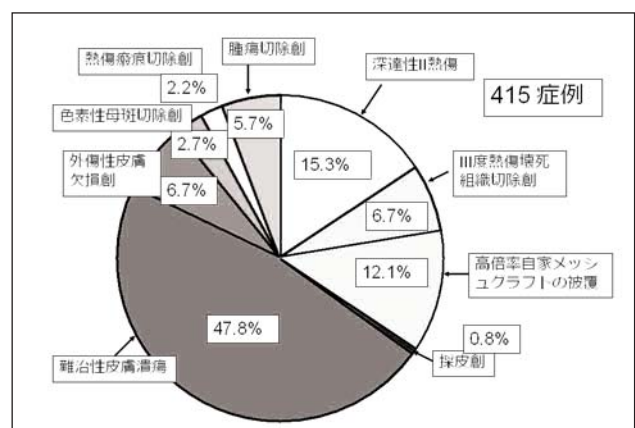


図6 多施設臨床研究の症例分類



図5 北里大学人工皮膚研究開発センターに保管されている多施設臨床研究の報告書（415冊）

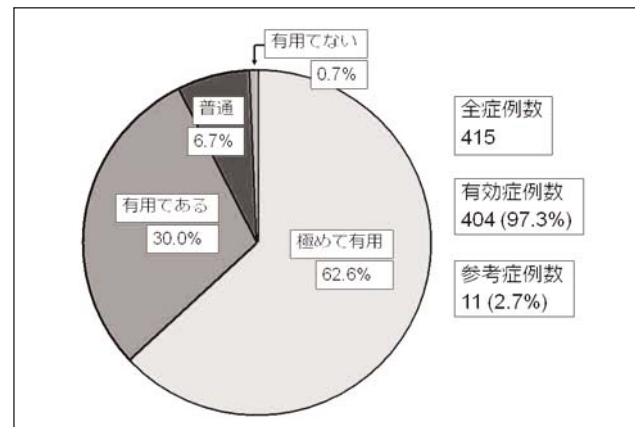


図7 多施設臨床研究の総合評価

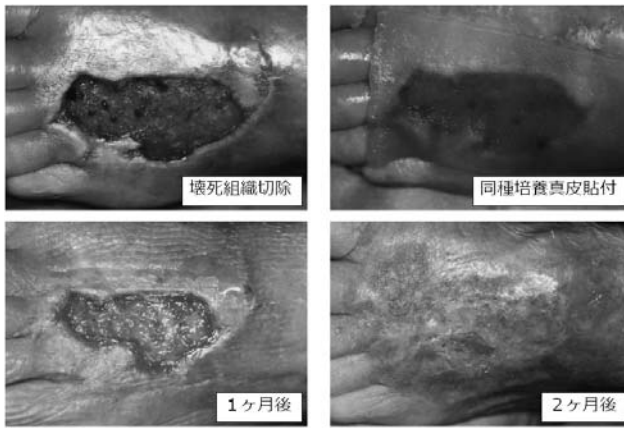


図8 95歳女性：難治性皮膚潰瘍に同種培養真皮を使用して創閉鎖（東京女子医大形成外科の症例報告）

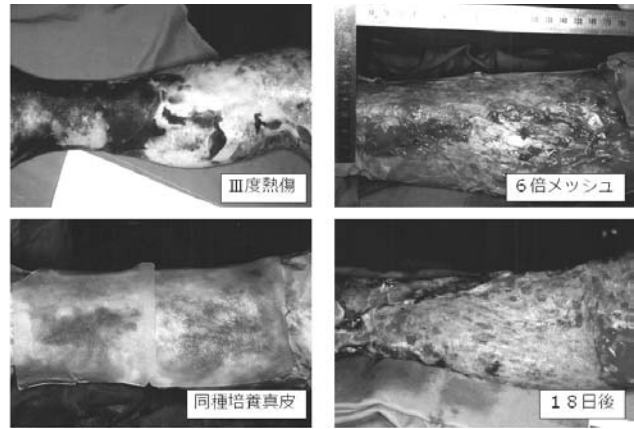


図10 81歳女性：III度熱傷壊死組織切除後、6倍メッシュ自家分層植皮上に同種培養真皮を適用（香川県立中央病院形成外科の症例報告）³⁰⁾

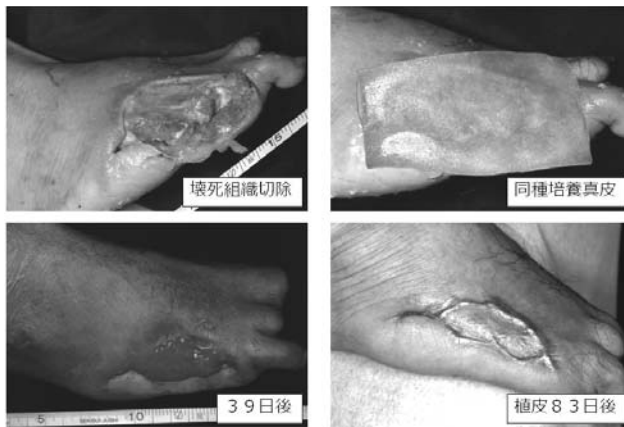


図9 63歳男性：難治性皮膚潰瘍に同種培養真皮を使用して移植床形成後、自家分層植皮（和歌山県立医大皮膚科の症例報告）³¹⁾

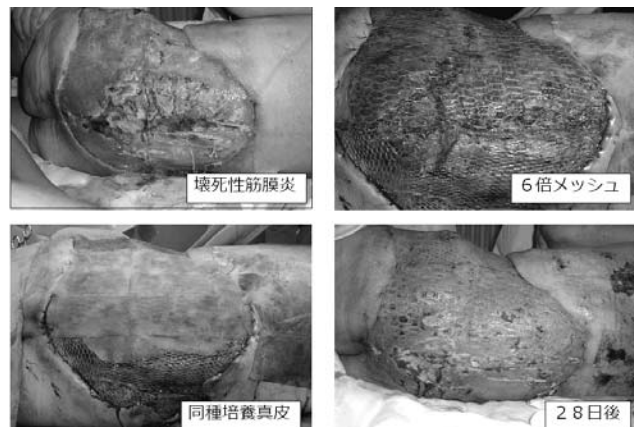


図11 88歳女性：壊死性筋膜炎切除後、6倍メッシュ自家分層植皮の上に同種培養真皮を適用（香川県立中央病院形成外科の症例報告）²⁹⁾

文献

- 1) Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science, 260:920-926, 1993
- 2) Yannas IV, Burk JF, Orgill DP, Skrabut EM. Wound tissue can utilize a polymeric template to synthesize a functional extension of skin. Science, 215:174-176, 1982
- 3) Burke JF, Yannas IV, Quinby WC, Bondoc CC, Jung WK. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. Ann Surg, 194:413-428, 1981
- 4) Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. Proc Natl Acad Sci USA, 76:5665-5668, 1979
- 5) Kobayashi S, Kubo K, Matsui H, Torikai K, Kuroyanagi Y. Skin regeneration for giant pigmented nevus using autologous cultured dermal substitutes and epidermis separated from nevus skin. Ann Plast Surg, 56:176-181, 2006
- 6) Fujimori Y, Ueda K, Fumimoto H, Kubo K, Kuroyanagi Y. Skin regeneration for children with burn scar contracture using autologous cultured dermal substitutes and superthin auto-skin grafts; preliminary clinical study. Ann Plast Surg, 57:408-414, 2006
- 7) Hansbrough JF, Boyce ST, Cooper ML, Foreman TJ. Burn wound closure with cultured autologous keratinocytes and fibroblasts attached to a collagen-glycosaminoglycan substrate. JAMA, 262:2125-2130, 1989
- 8) Kuroyanagi Y, et al. A cultured skin substitute composed of fibroblasts and keratinocytes with a collagen matrix; preliminary results of clinical trials. Ann Plast Surg, 31:340-349, 1993
- 9) Gentzkow GD, et al. Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. Diabetes Care, 19:350-354, 1996
- 10) Hansbrough JF, Mazingo DW, Kealey GP, Davis M, Gidner A, Gentzkow GD. Clinical trials of a biosynthetic temporary skin replacement, Dermagraft-Transitional Coverage, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage of excised burn wounds. J Burn Care Rehabil, 18:43-51, 1997
- 11) Yamashita R, Kuroyanagi Y, Nakakita N, Uchinuma E, Shioya N. Allogeneic cultured dermal substitute composed of spongy collagen containing fibroblasts; preliminary clinical trials. WOUNDS, 11(2):34-44, 1999

- 12) Bell E, Ivarsson B, Merrill C. Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76:1274-1278, 1979
- 13) 黒柳能光, 他. 同種培養真皮の製造と供給システム (厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト). *熱傷*, 29:28-38, 2003
- 14) 黒柳能光. 皮膚の再生医療. *日本再生医療学会雑誌*, 2:39-45, 2003
- 15) Kubo K, Kuroyanagi Y. Development of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and atelo-collagen combined with fibroblasts: fundamental evaluation. *J Biomater Sci Polymer Edn*, 14:625-641, 2003
- 16) Kubo K, Kuroyanagi Y. Spongy matrix of hyaluronic acid and collagen as a cultured dermal substitute; evaluation in an animal test. *J Artif Organs*, 6:64-70, 2003
- 17) Kubo K, Kuroyanagi Y. Characterization of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and collagen combined with fibroblasts. *J Artif Organs*, 6:138-144, 2003
- 18) Kubo K, Kuroyanagi Y. Effects of vascular endothelial growth factor released from cultured dermal substitute on proliferation of vascular endothelial cells in vitro. *J Artif Organs*, 6:267-272, 2003
- 19) Kuroyanagi Y, et al. Establishment of banking system for allogeneic cultured dermal substitute. *Artif Organs*, 28:13-21, 2004
- 20) Kubo K, Kuroyanagi Y. Development of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and atelo-collagen combined with fibroblasts; Cryopreservation. *Artif Organs*, 28:182-188, 2004
- 21) Kubo K, Kuroyanagi Y. The possibility of long-term cryopreservation of cultured dermal substitute. *Artif Organs*, 29:800-805, 2005
- 22) Kubo K, Kuroyanagi Y. A study of cytokines released from fibroblasts in cultured dermal substitute. *Artif Organs*, 29:845-849, 2005
- 23) Hashimoto A, Kuroyanagi Y. Standardization for mass production of allogeneic cultured dermal substitute by measuring the amount of VEGF, bFGF, HGF, TGF- β , and IL-8. *J Artif Organs*, 11:225-231, 2008
- 24) 岡博昭, 他. 熱傷および難治性皮膚潰瘍に対する同種培養真皮の臨床使用経験 (厚生科学再生医療ミレニアムプロジェクト). *熱傷*, 28:333-342, 2002
- 25) 播磨奈津子, 他. 同種培養真皮を用いた皮膚潰瘍治療の試み (厚生科学再生医療ミレニアムプロジェクト). *日皮会誌*, 113:253-264, 2003
- 26) 藤森靖, 上田晃一, 大宮由香, 久保健太郎, 黒柳能光. 全層皮膚欠損創に対する同種培養真皮の臨床応用. *日形会誌*, 23:475-484, 2003
- 27) 長谷川敏男, 他. 難治性皮膚潰瘍に対して同種培養真皮が奏効した先天性表皮水泡症 (劣勢栄養障害型) の1例. *日皮会誌*, 113:1651-1659, 2003
- 28) 石田勝英, 他. 難治性皮膚潰瘍に対する同種培養真皮の使用経験 (厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト). *Skin Surgery*, 12:2-8, 2003
- 29) 上田武滋, 伊藤理, 柏尚裕, 久保健太郎, 黒柳能光. 同種培養真皮と6倍自家分層メッシュ植皮を併用した壊死性筋膜炎の1例. *日本皮膚科学会雑誌*, 114:1131-1137, 2004
- 30) Kashiwa N, Ito O, Ueda T, Kubo K, Matsui H, Kuroyanagi Y. Treatment of full-thickness skin defect with concomitant grafting of 6-fold extended mesh auto-skin and allogeneic cultured dermal substitute. *Artif Organs*, 28:444-450, 2004
- 31) Ohtani T, et al. Digital gangrene associated with idiopathic hypereosinophilia; treatment with allogeneic cultured dermal substitute (CDS). *Eur J Dermatol*, 14:168-171, 2004
- 32) Moroi Y, et al. Clinical evaluation of allogeneic cultured dermal substitutes for intractable skin ulcers after tumor resection. *Eur J Dermatol*, 14:172-176, 2004
- 33) Hasegawa T, et al. Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitute for the treatment of intractable skin ulcers in 3 patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*, 50:803-804, 2004
- 34) Hasegawa T, et al. An allogeneic cultured dermal substitute suitable for treating intractable skin ulcers and large skin defects prior to autologous skin grafting: three case reports. *J Dermatol*, 32:715-720, 2005
- 35) 岸岡亜紀子, 他. 両下肢の広範囲熱傷に同種培養真皮を用いた1例. *熱傷*, 32:48-52, 2006
- 36) Hasegawa T, et al. Intractable venous leg ulcer treated successfully with allogeneic cultured dermal substitute. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 41:326-328, 2007
- 37) Yonezawa M, et al. Clinical study with allogeneic cultured dermal substitutes for chronic leg ulcers. *Int J Dermatol*, 46(1):36-42, 2007
- 38) Nishimoto J, Amoh Y, Tanabe K, Niiyama N, Katsuoka K, Kuroyanagi Y. Treatment with allogeneic cultured dermal substitute. *Eur J Dermatol*, 17(4):350-351, 2007
- 39) Yamada N, Uchinuma E, Kuroyanagi Y. Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitute for intractable skin ulcers of the lower leg. *J Artif Organs*, 11:100-103, 2008
- 40) Yamada N, Uchinuma E, Matsumoto Y, Kuroyanagi Y. Comparative evaluation of re-epithelialization promoted by fresh or cryopreserved cultured dermal substitute. *J Artif Organs*, 11:221-224, 2008
- 41) Toyozawa S, et al. Case report; A case of

pyoderma gangrenosum with intractable leg ulcers treated by allogeneic cultured dermal substitutes. *Dermatology Online Journal*, 14(11):17, 2008

- 42) Ohara N, et al. A case of lower-extremity deep burn wounds with periosteal necrosis successfully treated by use of allogeneic cultured dermal substitute. *J Artif Organs*, 13:101-105, 2010

黒柳 能光

工学博士・理学博士 (Dr.rer.nat) ・医学博士
北里大学医療衛生学部教授
北里大学大学院医療系研究科教授
北里大学医療衛生学部再生医療・細胞デザイン研究施設長
北里大学医療衛生学部人工皮膚研究開発センター長

経歴

1977年 東京工業大学大学院博士課程修了 (工学博士取得)。
1979年
～82年 旧西独フィリップス大学大学院博士課程修了 (理学博士取得)。
1982年
～85年 東京大学生産技術研究所において制癌剤の徐放化の研究。
1985年 北里大学医学部形成外科講師、人工皮膚の研究を開始。
1987年 北里大学医学部にて医学博士取得。
1989年 米国テキサス大学に留学、帰国後、培養皮膚の研究を開始。
1996年 北里大学医学部生体工学助教授。
2000年 北里大学医療衛生学部人工皮膚研究開発センター教授。
2001年 北里大学大学院医療系研究科再生組織工学教授。
2006年 北里大学医療衛生学部再生医療・細胞デザイン研究施設長。

1991年 日本バイオマテリアル学会技術賞受賞。
1994年 第7回北里柴三郎記念賞受賞。
2009年 日本人工臓器学会技術賞受賞。



非劣性試験： 率を比較する場合

森實 敏夫

Morizane Toshio

国際医療福祉大学教授 塩谷病院内科

前回、非劣性試験（Non-inferiority trial）で連続変数を比較する場合のサンプルサイズの算出について、Rを用いたモンテカルロ・シミュレーションと理論式による算出法とを比較し、同じ結果が得られること述べた。今回は、率あるいは割合を比較する場合を取り上げてみよう。

非劣性試験について復習しよう。非劣性試験は、対照群に対して、実験群が同等か優れていることを証明するために行われる臨床試験である。対照群には標準治療が行われることが多く、実験群では新しい治療が行われる。同等と言っても、全く同じということではなく、臨床的に、また、常識的にほぼ同じと言っても問題ないと考えられるわずかな差以上には劣っていないということを証明する。この差は δ （デルタ）とかマージンと呼ばれる。デルタの設定は任意ではあるが、対照群がプラセボに対して、有意に優れていることが既に証明されていることが前提であり、プラセボと対照群とを比べた場合の差の95%信頼区間の下限值よりも小さくする必要がある。また、 δ は一般的にはできるだけ小さい方が望ましいが、あまりに小さく設定すると、サンプルサイズが大きくなるので、実行可能性と、臨床的な意義に基づいて決めることになる。

有効率とアウトカム陽性率

たとえば、独立した2群で有効率を比較するパラレルデザインのランダム化比較試験を想定しよう。群1は標準治療を受ける対照群とし、群2は試験治療を受ける実験群とする。それぞれ群1の真の有効率を p_1 、群2の真の有効率を p_2 とすると、その差 $\varepsilon = p_2 - p_1$ が >0 であれば、実験群の有効率の方が、対照群の有効率より高いことを意味し、試験治療の方が優れていることになる。逆に、 $\varepsilon < 0$ であれば、試験治療の方が劣っていることになる。 p_1 および p_2 はそれぞれ有効率を表しているから、 $p_1 < p_2$ の場合に試験治療の方が優れており、逆に $p_1 > p_2$ の場合に試験治療の方が劣っていることに

なるのは当然である。なお、ここで言う真の有効率と言う意味は、母集団の有効率と言う意味である。したがって、ほとんどの場合には直接知ることはできず、サンプルサイズ算出の時点では、パイロット研究から想定された値を用いることになる。

さて、治療応答を有効率ではなく、アウトカム陽性率で表したとすると、この関係が逆になってしまう。アウトカム陽性率と言っているのは、たとえば、頭痛に対する治療薬の臨床試験で、投薬後1時間の時点で頭痛がまだ残っている被験者の割合で表すと、試験薬が優れている場合には、 $p_1 > p_2$ となり、したがって、その差 $\varepsilon = p_2 - p_1$ が <0 となる。試験薬が劣っている場合には、 $p_1 < p_2$ となり、したがって、その差 $\varepsilon = p_2 - p_1$ が >0 となる。

全く同じデータであっても、有効率で表すのと、アウトカム陽性率で表すのでは、データの取り扱いが、全く逆になることをまず理解しよう。文献によって、どちらの表現法も使用されている。また、群1と群2のどちらを対照群とするかによっても、これらの関係が違ってくる。

本稿では、群1を対照群、群2を実験群とし、有効率で表現して、話を進めることにする。

非劣性の帰無仮説

帰無仮説は否定したい方の仮説である。対立仮説は証明したい方の仮説である。 p_1 が対照群の有効率、 p_2 が実験群の有効率であるから、実験群のほうが劣っているとすると、 $p_2 < p_1$ であり、その差 $\varepsilon = p_2 - p_1$ で $\varepsilon \leq \delta$ である。そして、 δ は負の値を設定する。すなわち、実験群の有効率は対照群より δ 分だけ劣っているか、それ以上劣っているというのが帰無仮説である。帰無仮説を棄却できれば、実験群の方が、劣っているとしても δ 分だけで、対照群より有効率が高いかもしれないということが言える。

非劣性試験の帰無仮説 H_0 と対立仮説 H_1 は次のような

ものとなる：

$$H_0 : \varepsilon \leq \delta \quad H_1 : \varepsilon > \delta$$

非劣性試験のサンプルサイズの計算表

対照群の症例数 n_1 のサンプルと実験群の症例数 n_2 のサンプルは以下の条件を満たすように設定しなければならない¹⁾。 \hat{p}_1 は対照群のサンプルの有効率、 \hat{p}_2 は実験群のサンプルの有効率である。 z_α は α エラーに対応する標準正規分布における横軸の値、 z_β は、Power (検出力) すなわち $1 - \beta$ エラーに対応する標準正規分布における横軸の値である。たとえば、 $\alpha = 0.05$ 、Power = 0.8 であれば、 $z_\alpha = 1.645$ 、 $z_\beta = 0.842$ となる。なお、非劣性試験では、劣っていないということを証明するため、片側検定で行われる。

帰無仮説 H_0

$$\frac{\hat{p}_2 - \hat{p}_1 - \delta}{\sqrt{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)/n_1 + \hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)/n_2}} > z_\alpha \rightarrow H_0 \text{を棄却 (片側検定のみ)} \quad \text{式1}$$

対立仮説 H_1

$$\Phi \left(\frac{\varepsilon - \delta}{\sqrt{p_1(1 - p_1)/n_1 + p_2(1 - p_2)/n_2}} > z_\alpha \right) \rightarrow \text{Power} = 1 - \beta \text{の水準で } H_1 \text{を採用} \quad \text{式2}$$

これらの式を展開すると：

$$\frac{\varepsilon - \delta}{\sqrt{p_1(1 - p_1)/n_1 + p_2(1 - p_2)/n_2}} - z_\alpha = z_\beta \quad \text{式3}$$

$$n_1 = kn_2$$

$$n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{(\varepsilon - \delta)^2} \left[\frac{p_1(1 - p_1)}{k} + p_2(1 - p_2) \right] \quad \text{式4}$$

以上の計算を Microsoft Excel で行ってみよう。図1に示すような計算表を作成し、薄いグレーのセルに必要な値を入力すると、セル B12 と B13 にサンプルサイズが算出される。

図1には1例として、対照群の真の有効率が0.5、実験群の真の有効率が0.65、 δ が-0.05、 α 水準0.05、Power0.8、2群の例数が1：1の場合を示す。すなわち、試験治療の有効率が対照治療の有効率よりも高い

と想定されているにもかかわらず、劣っていないことだけを証明しようとする試験である。 $\delta = -0.05$ ので、劣っているとしても、有効率は0.45までであることを証明しようとするものである。したがって、帰無仮説が棄却されれば、試験治療の有効率は0.45よりも高いことが証明されたことになる。もし、帰無仮説が棄却できなければ、試験治療の有効率は0.45以下であるということになる。

なお、同じ計算表を用いて、 $\delta > 0$ の値とすると、優位性試験 superiority trial の場合のサンプルサイズを算出することができる。また、 $\delta = 0$ として、計算すると、通常の有意差検定の場合、すなわち等性試験 equality trial のサンプルサイズの算出と同じになるが、 α 水準は両側検定の場合には、半分の値を入力する必要がある。すなわち、これら3つの統計学的手法は同じ原理に基づいており、マージンを0とするか負とするか、正とするかによって、それぞれ等性試験、非劣性試験、優位性試験となる。

Rによるモンテカルロ・シミュレーション

さて、上記の例では、帰無仮説は $p_1 = 0.5$ に対して、 $p_2 = 0.45$ ($= 0.5 - \delta = 0.5 - 0.05$) ということになる。一方対立仮説は、 $p_1 = 0.5$ 、 $p_2 = 0.65$ である。これら、 p_1 、 p_2 の値は母集団の真の値と言う意味である。

率が0.45で起きる事象を74回繰り返した場合に、何回その事象が起きるかは二項分布に従う。たとえば、100個中45個黒い玉を含む箱から、ランダムに1個玉を抜き出し、色を確認したら箱に戻して再度ランダムに1個玉を抜き出すということを74回繰り返した場合に、74回中何回黒い玉が出たかということと同じことである。この場合、1個の玉を抜き出す際に、その球が黒の確率は0.45である。

これをRで行うには、rbinom(サンプル数, 試行回数, 率)という関数を用いることができる。この関数は、率と試行回数(この場合はサンプルサイズに相当する)を与え、サンプル数は1とすることで、サンプルサイズ分の症例数を1回集めた際に何例が有効かという値を得ることができる。たとえば、rbinom(1, 74, 0.5)では

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	2群比較で率: 非劣性/優位性									
2	p1	0.5								
3	p2	0.65	ε	0.15	=B3-B2					
4	δ	-0.05								
5	α	0.05								
6	Power	0.8								
7	Ratio(k=n1/n2)	1								
8										
9	z_α	1.644854	=NORMSINV(1-B5)							
10	z_β	0.841621	=NORMSINV(B6)							
11										
12	n1	74	=B13*B7							
13	n2	74	=ROUNDUP(POWER((B9+B10),2)*(B2*(1-B2)/B7+B3*(1-B3))/POWER((D3-B4),2),0)							

図1. 非劣性試験の場合のサンプルサイズ算出用計算表。濃いグレーのセルには、その右側に示す式が入力されている。

0.5の成功率で起きる事象を74回施行した際の成功回数を返す。この値は、毎回異なるが、二項分布に従う。

```
Rを起動して、コンソールに次のように記述する：
> cyc = 10000; s.num = 74
> #null hypothesis
> np1 = 0.5; np2 = 0.45
> #alt hypothesis
> ap1 = 0.5; ap2 = 0.65
> null.74 = replicate(cyc, rbinom(1,s.num, np2)/s.
  num - rbinom(1,s.num, np1)/s.num)
> alt.74 = replicate(cyc, rbinom(1,s.num,ap2)/s.
  num - rbinom(1,s.num,ap1)/s.num)
> quantile(null.74,0.95)
  95%
0.08108108
> quantile(alt.74,0.2)
  20%
0.08108108
```

以上より、74症例ずつのランダム化比較試験を行うと、 $\hat{p}_2 - \hat{p}_1$ 、すなわちサンプルの有効率の差の値が、帰無仮説のもとで、0.081以上になる確率が0.05、対立仮説のもとで、同じく0.081以上になる確率が0.8になることが示された。ちょうどぴったり、0.81の右側の分布曲線の面積が、0.05と0.8になるということである(図2)。したがって、このサンプルサイズ、74例ずつ計148例で帰無仮説を棄却し、非劣性を証明できることが分かった。なお、今回は連続変数の場合について、同様のモンテカルロ・シミュレーションを行ったので、今回と比較していただいてもよい。基本的には同じことを行っていることが分かるはずである。

試しに、サンプルサイズを73例ずつにして同じようにモンテカルロ・シミュレーションを行うと、次のようになる。

```
> s.num = 73
> null.73 = replicate(cyc, rbinom(1,s.num,np2)/s.
  num - rbinom(1,s.num,np1)/s.num)
> alt.73 = replicate(cyc, rbinom(1,s.num,ap2)/s.
  num - rbinom(1,s.num,ap1)/s.num)
> quantile(null.73,0.95)
  95%
0.09589041
> quantile(alt.73,0.2)
  20%
0.08219178
>
```

すなわち、73症例ずつのランダム化比較試験を行うと、 $\hat{p}_2 - \hat{p}_1$ 、すなわちサンプルの有効率の差の値が、帰無仮説のもとで、0.096以上になる確率は0.05であるが、対立仮説のもとでは0.082以上になる確率が0.8になることが示された。0.096 > 0.082であるから、

α 0.05、Power0.8という基準を満たすことができないことになる。 α を0.05にするには、Powerは0.8より小さくなってしまふ。したがって、73例ずつではサンプルサイズは不十分であることが分かった。

サンプルサイズ74症例ずつの場合の帰無仮説と対立仮説における率の差の分布を図2に示す。グラフを描くには次のように記述する。prob=Tというのはprob=TRUEと同じ意味で、ヒストグラムを描く際に、縦軸を実数ではなく、率で表すという意味である。横軸は、seq(最小値、最大値、間隔)で指定する。add=Tですでに描かれているグラフに重ねがきする。lines(density(変数名,bw=0.1))では、prob=Tで描かれたヒストグラムに、確率密度分布曲線を上書きする。bwはband widthで曲線を描く際の2点間の横幅である。

```
> hist(null.74,seq(-0.5,0.5,0.05),prob=T)
> hist(alt.74, prob=T,add=T)
> lines(density(null.74, bw=0.05))
> lines(density(alt.74, bw=0.05))
>
```

データが得られた際の率の差の信頼区間

さて、母集団の真の率の値、すなわち p_1 、 p_2 の真の値を知ることはできない。サンプルから推定するだけである。上記の例では、パイロット研究から、 $p_1 = 0.5$ 、 $p_2 = 0.65$ であると想定した。対立仮説に相当する値である。実際に74症例ずつで試験を実施できた場合に、サンプルの値として、 $\hat{p}_2 - \hat{p}_1$ がどのような値になるかは、結果が出るまでは正確に知ることはできない。実際に74症例ずつで試験を繰り返し、1回ごとに2群の率の差を算出した場合、その値は図2の右側の曲線のように分布する。この分布の中のどれか1つの値を得るこ

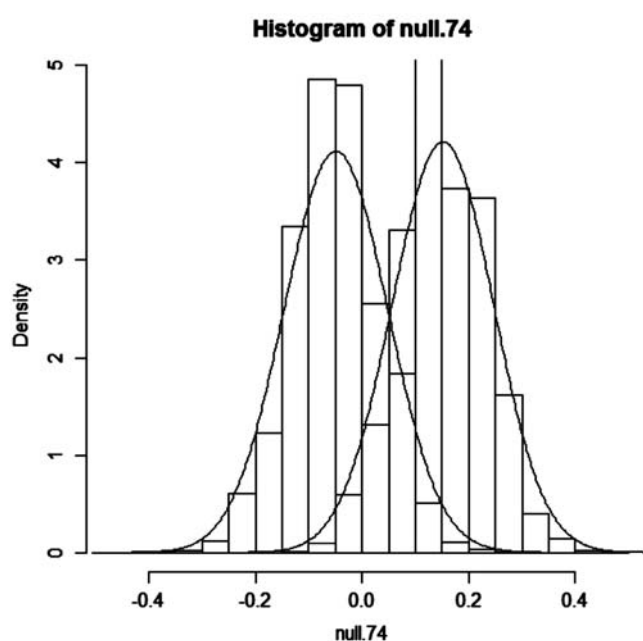


図2. 帰無仮説と対立仮説のもとでの74症例ずつの場合の率の差の分布。左側が非劣性の帰無仮説のもとでの率の差の分布。右側が対立仮説のもとでの率の差の分布。

とになる。

試しに、`rbinom(1,74,0.5)`および`rbinom(1,74,0.65)`の値をRで1つずつ出してみよう。

```
> n1rs = rbinom(1,74,0.5)
> n2rs = rbinom(1,74,0.65)
> n1rs; n2rs
[1] 40
[1] 51
> p1s = n1rs/74
> p2s = n2rs/74
> p1s; p2s
[1] 0.5405405
[1] 0.6891892
```

対照群の有効率は0.541 (40/74)、実験群の有効率は0.689 (51/74)、有効率の差 = 0.689 - 0.541 = 0.148というデータを得たことになる。表で表すと、次のようになる：

表1. 実際に得られたデータ

	有効	無効	計
実験群	a = 51	b = 23	e = 74
対照群	c = 40	d = 34	f = 74
計	g = 91	h = 57	n = 148

有効率の差の95%信頼区間は、有効率の差 $\pm 1.96 \sqrt{(g \times h)/(e \times f \times n)}$ で算出することができる。この例の場合は、 1.48 ± 0.157 (-0.00815 ~ 0.305) となり、95%信頼区間下限値は-0.05より大きな値なので、帰無仮説を棄却できる。もし、95%信頼区間に-0.05が含まれれば、帰無仮説を棄却できずに、それを受け入れることになる。その場合には、すなわち、試験治療は対照治療より劣ることになる。

このように、率の差の95%信頼区間下限値が δ をまたぐかどうかで非劣性かどうかを判定することもできる。

また、この95%信頼区間をRを用いたモンテカルロ・シミュレーションで算出してみよう。10000個の有効率の差のランダムサンプルを得て、その95%の値が含まれる範囲を算出する：

```
> samp.dist = replicate(10000, rbinom
(1,74,0.689)/74 - rbinom(1,74,0.541)/74)
(samp.dist, c(0.025,0.975))
2.5% 97.5%
-0.01351351 0.29729730
```

若干の誤差が生じたが、-0.0135 ~ 0.297という値が得られた。

さて、最後に運悪く、74症例ずつで、 $\hat{p}_2 = 0.55$ で、 $\hat{p}_1 = 0.52$ という値が得られたとしよう。その場合の、有効率の差 = 0.55 - 0.52 = 0.03となり、95%信頼区

間は次のようになる：

```
> samp.dist2 = replicate
(10000,rbinom(1,74,0.55)/74 -
rbinom(1,74,0.52)/74)
> quantile(samp.dist2,c(0.025,0.975))
2.5% 97.5%
-0.1351351 0.1891892
```

有効率の差の95%信頼区間の下限値が $\delta = -0.05$ より小さな値になってしまうので、帰無仮説を棄却することができない。したがって、非劣性を証明することができないことになる。

文献

- 1) Chow SC, Shao J, Wang H: Sample size calculations in clinical research.2003, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA.



研究公正局の新たな展開

あいみつく*連載
論文発表の倫理⑪

山崎 茂明

Shigeaki Yamazaki

愛知淑徳大学人間情報学部 教授

1. 研究公正局への道

生命科学領域における研究不正を監視する組織として、1992年に米国で Office of Research Integrity (ORI: 研究公正局) が創設された。この翌年の1993年に、BMJ誌の編集委員長(1975年から1991年)として医学ジャーナリズムをリードしてきた Stephen Lock 博士が、英国製薬工業会の Frank Wells 博士とともに、“*Fraud and Misconduct in Medical Research*” を公刊した。その初めの章で、不正行為事例をリストし、1974年のスローン・ケタリング癌研究所の William Summerlin によるネズミの皮膚移植実験での捏造事件が、広く一般社会へ報知された最初の事例としてあげられていた。成果を求められるプレッシャーから、彼はネズミの皮膚を黒く着色し、実験が成功したとした。不正行為事件は、サマーリン事件以前に存在していたが、科学界の中だけで語られ、ポピュラーメディアでスキャンダルとして、報道されずにきた。しかし、公的資金による生命科学研究の成果に、不正行為によるものが混在すれば、診断や治療に悪影響をあたえかねないことに人々は気づいたといえる。サマーリン事件を含め、当時の主要事件は、“*Betrayers of the Truth*” (New York, Simon and Schuster, 1982、邦訳牧野賢治『背信の科学者たち』) に詳しく記載され、多くの関心が寄せられた。

科学の不正行為への関心の増加を受けて、1981年にゴア議員が下院の科学技術監視委員会 (Investigations and Oversight Subcommittee of the House Science and Technology Committee) で、この問題を取りあげ公聴会を開催した。人々の関心に応え、連邦政府は対策を模索し始め、国立衛生研究所 (National Institutes of Health)、大学、研究所などは、不正行為の告発への対処や報告について対応を試みた。1985年、連邦政府は健康研究拡張法 (Health Research Extension Act) を制定し、連邦助成を受けるために、研究機関にたいして不正行為への管理プロセスを確立するよう要請した¹⁾。助成の条件と位置づけたのである。多くの不正行為事件に悩まされた公衆衛生庁 (Public Health Services) は、この法律を受けて、1989年に

Office of Scientific Integrity (OSI: 科学公正局) と Office of Scientific Integrity Review (OSIR: 科学公正監督局) を創設した。議会での不正行為追求に限界があり、解明のためには、政治家でなく科学研究者を中心とした専門家による調査・検証を必要とさせた。そして、1992年6月に、これらの2機関を統合し、Office of Research Integrity (ORI: 研究公正局) が組織された。人的対応からみて、法律家や社会科学専門家を加えることで、告発事例の調査、関係機関との調整、不正行為への対処モデル・方針の作成と普及、研究の公正さについての教育啓蒙活動など、多彩な活動を可能とさせるものであった。

2. 80年代のボルチモア・イマニシ=カリ事件

ボルチモア・イマニシ=カリ事件が報じられたのは1986年であり、80年代最大の事件となり、研究不正を考えるための格好な材料となった。タフツ大学の分子生物学者イマニシ=カリ博士が、分子生物学の一流誌である *Cell* へ発表した論文への疑惑が、同じ研究室の若手研究者であったマーゴット・オートールにより告発された。論文データと実験ノートとの違いを、意図的な改ざんと指摘したものであった。共著者の一人にノーベル賞受賞者であるボルチモア博士がおり、ボルチモア・イマニシ=カリ事件として語られた。事件の波紋は大きく、ボルチモアは就任したばかりのロックフェラー大学学長職を辞任しなければならなかった。議会の公聴会、マスコミ、科学公正局、そして研究公正局と、長期にわたり疑いが払拭されぬままとなった。彼らの潔白が証明されたのは、報道から10年後の1996年になっていた。

私は、この事件に触れた自著 (『科学者の不正行為』) で、不正疑惑が晴れたことを報じた総合科学雑誌 *Science* の記事 (1996年273巻5277号: 873頁) を転載しようと考えた。記事には、議会の公聴会で答えるボルチモアと、追及しているディンゲル議員の姿が掲載されていた。使用許諾を取るメールを編集部へ送ると、写真撮影のカメラマンを含め、*Science* 誌編集部の了解が得られた。ただし、ボルチモアとディンゲル議

員が写っているので、編集部で確認した二人のアドレスに、許諾確認のメールを送信し、了承の返事をもらって欲しいというものであった。早速、二人にメールを出してみた。すると、当時カリフォルニア工科大学学長に就任していたボルチモアからはすぐに了解する旨の返信が来たが、ディンゲル議員からは再送メールにも返事をもらえなかった。そのために、残念であったがScience記事の転載は断念せざるを得なかった。ボルチモア博士にとり名誉回復を報じる記事であったが、ディンゲル議員にはそれほどではなかったのだろう。事件をめぐる二人の違いを感じた。なお、告発者のオートルは、事件当初には勇気ある聖女とシマスコミに取りあげられ、いくつかの科学賞を受賞した。一方、イマニシ=カリは冷静に事態を見守った大学の理解を得て、研究生活を継続し、改ざん疑惑を晴らすことができた。不正行為へどう対処したらよいか、模索の80年代であったのだ。

3. 研究公正局の形成と活動

1992年6月に創設された研究公正局が最初に向き合った課題は、不正調査を実行し、研究機関によって行われた調査を監査するための、標準的な指針と対処手順を確立することであった。また、研究公正局内部での業務管理やスタッフの教育・育成が進められ、不正調査への体制が整えられた²⁾。1993年1月に、“ORI Newsletter”が季刊で刊行され、1994年には年次報告書を発刊し、1997年からは研究機関との協力で、責任ある研究行動へ向けたワークショップを開始した。不正調査活動から教育啓蒙活動へと展開を図ってきたのである。2010年現在、研究公正局は、主に以下の3部門から形成されている。

- ・ 公正教育部門 (Division of Education and Integrity)
- ・ 調査監督部門 (Division of Investigative Oversight)
- ・ 研究監督法律チーム／総合顧問部 (Research Oversight Legal Team/Office of the General Counsel)

公正教育部門は、不正告発への対処手順、対処方針、規則などを発展させる責任があり、多くのガイドやモデル案を作成している。不正行為の定義、不正行為調査の手順、不正行為を告発した申立人の保護、訴えられた被告発人の権利保護、必要な報告事項、控訴のための手順、不正行為への行政的な処罰、情報の公開など、幅広い内容を含んでいる。

この部門は、責任ある科学研究の重要性を普及させるために、大学、学会、専門団体などと協力し、会議やワークショップを企画している。不正行為を防止するための有効な方法は、厳しい行政措置や処罰にあるのではなく、むしろ教育活動にあると考えている。さらに、多くの資料をホームページ上で公開し、著作権を設定せずに、自由な情報利用を推奨している。

調査監督部門は、不正行為の調査を実際に行う部門

であり、生命科学領域の研究内容を調査できる専門研究者から形成されている。公衆衛生庁 (PHS: Public Health Services) は健康福祉省 (DHHS) に属し、生命科学を対象にして、毎年アメリカの2000以上の研究機関にたいし、3万件以上の研究助成を提供しており、助成額は300億ドルに及んでいる。調査監督部門は、この公衆衛生庁によって助成された研究プロジェクトに関係する不正行為の告発に対応し、研究の公正さを監視する責任がある。故に、他省庁や民間の研究プロジェクトは、研究公正局の不正調査対象にならない。

三番目の部門である研究監督法律チーム／総合顧問部は、法学博士号取得者や弁護士資格を持った法律家から組織されている。研究公正局が行う調査活動に付随する法的問題への助言や解決を示し、法的な整備を行う役割であり、調査活動を支えている。

不正調査から教育へと、展開を図ってきた研究公正局は、2000年から新しい活動を開始した。ベセスダで Research Conference on Research Integrity (第一回：2000年11月) を開催し³⁾、最終日に Research on Research Integrity Program の創設を知らせた。科学界に、研究の公正さや不正行為を対象にした研究活動を促進させるための場と研究資金の助成へと踏み込んだといえる。ベセスダ会議の2年後に、ポトマック (メリーランド州) で第二回の会議が開催され、2年に一度の会議として定着している。ポトマック会議に参加した際は、“Bibliometric analysis of the literature on scientific misconduct” というテーマでポスター発表をした。参加者は157名で87%が米国内からであった (図1)。会場のボルガー会議センターは、静かな森の中に宿泊施設や会議棟が点在しており、参加者は三度の食事を共にすることになる。二日目のプログラムを終え電子メールを見ていたら、精華大学の楊先生から、『科学者の不正行為』の中国語訳を同大学出版部から刊行したいというメールがあった。責任ある研究行動や不正行為をめぐるテーマが、さまざまな研究者の関心と呼び、さらに国際的に広がりつつあることを確かなものと感じた。



図1
会場のボルガー会議センター (Bolger Center, Potomac, MD)

2002年からは、研究プロジェクトへの助成に加え、責任ある研究行動（RCR：Responsible Conduct of Research）のための教材開発へも助成を始めて、2003年には全米医科大学協会との協力で、最初のRCR Expoを開催し研究倫理教育への関与を強めている。2004年には、“ORI Introduction to the Responsible Conduct of Research (by NH Steneck)”を刊行し、日本語（『ORI研究倫理入門』丸善、2005）や中国語にも翻訳され、大学院生や若手研究者への研究倫理教科書になっている。

4. 研究公正局から編集者へ

不正行為の防止へ向けた活動を推進させるための大切なパートナーに、学術雑誌編集者が存在する。不正論文にどう対応すべきか、研究公正局は、“Managing Allegations of Scientific Misconduct：A Guidance Document for Editors”（ORI, 2000）を作成し、編集者の責務として、不正行為への対応を位置づけている。

研究公正局は、過去の不正調査の経験から、編集者が不正論文の公表に積極的でないばかりか、不正の通知を無視する事例も経験してきた。また、一部の編集者は、論文内容に本質的な責任を持っているのは著者であり、対応は著者側に任せるケースもあり、著者の意向を優先する姿勢であった。調査機関で正式な不正判定が出て、著者が認めない限り、撤回や訂正の公告ができなくなってしまう。また、疑わしい論文について、その利用の注意を伝えることも不可能となる。雑誌編集者は、論文審査に関し公表の決定をしたのであり、著者ととも出版責任を共有している。もし、不正を含め重大な誤りが、出版した論文について指摘されたら、撤回や訂正などを読者へ伝え、適切な説明責任が求められる。

このガイダンスの冒頭で、科学の不正行為への編集者の責務について、「編集者は、投稿原稿や出版した論文に、不正行為があるかどうかチェックし、掲載された不正論文の撤回を公刊する責任がある」と、ICMJE（国際医学雑誌編集者委員会）の言葉を引用していた。ただし、編集者は、不正行為が存在したかを調査し、決定をする責任は求められておらず、調査への協力の範囲である。不正調査は、助成機関や所属機関に課せられた責任となるからである。

5. 不正論文に出会ったら

編集者が、投稿された論文の審査過程で不正に気づいた時、一般的には不採用とすれば、雑誌としては適切な判断となろう。しかし、不正論文の著者は、他誌へ投稿し、気づかれずに掲載されてしまうかもしれない。当該誌だけで対応せずに、不正論文を投稿した研究者の所属機関へ伝え、必要に応じ不正調査を要請し、研究活動全体へ注意するよう情報提供すべきである。

2000年時点であるが、研究公正局は33カ国の181名を含め、3900名の研究機関の研究倫理・調査対応者の氏名を検索できるデータベースを保持している。もし、所属機関の連絡先が不明の場合は、研究公正局へ問い合わせれば、適切な窓口や責任者を知らせてくれる。また、研究公正局は多くの告発事例を扱ってきた経験をもとに、論文審査中であれ、出版後であれ、具体的な対処方法などを助言できる。この過程で、不正に気づいたレフェリーの氏名を明らかにせざるを得ない事例もできるかもしれない。本来、レフェリー名は、匿名性が保持されるべきであるが、不正への適切な対処を優先する状況下で許容されるだろう。研究公正局は、編集者への支援や助言を通して、不正防止への活動を現実化しようとしている。

6. 訂正と撤回を知らせる

自誌に掲載された論文の不正が明らかになったら、編集者は記事の訂正や撤回に積極的に取り組むべきである。研究公正局の不正調査が終了し、不正が検証され、被告発者も認めると、自発的除外同意書（Voluntary Exclusion Agreement）にサインする。内容は、3年前後の助成申請の辞退を中心とした行政処分を受け入れるというものである。同時に、不正調査報告書の全文を社会に公表し、政府公報（Federal Register）にサマリーを掲載することが含まれている。さらに、行政処分の内容に、被告発者は30日以内に不正論文について当該誌へ訂正や撤回を要請する手紙を出すことも含んでいる。研究公正局は、編集者が訂正や撤回に取り組めるよう、不正論文に関係した被告発者の自発的除外同意書や政府公報などのコピーを同封した訂正・撤回処置の要求レターを出している。ただし、編集者への訂正・撤回処置の要求に、法的な強制力は持たされておらず、不正をした研究者の編集者への訂正・撤回要求を補足するものといえる。研究公正局は、編集者側の主体的な判断と取り組みを尊重し、情報提供と助言という立場で編集者と向き合っている。

2000年11月のベセスダ会議で、研究公正局のScheetz博士が、1992年から1999年の間で、不正が明らかにされ訂正が求められた41誌を対象にして、投稿規程を調査し、研究の公正さに関する記載状況を分析した⁴⁾。著作権、オーサーシップ、引用などについての言及は68パーセント以上で記述されていたが、論文の撤回・訂正や研究の不正行為については15パーセントの雑誌が触れていただけであった。不正論文への対処方針を示し、不正を幅広く定義し、撤回や訂正を速やかに行うなど、投稿案内などに明記する必要性を明らかにした。この発表を聞いた後で、日本の雑誌でも同じ問題を抱えていることを、Scheetz博士に伝えたことを思い出した。

文献・資料

- 1) Scheetz MD. Office of Research Integrity: a reflection of disputes and misunderstandings. Croatian Medical Journal. 1999; 40(3): 321-5.
- 2) Pascal CB. The history and future of the Office of Research Integrity: scientific misconduct and beyond. Science and Engineering Ethics 1999; 5(2): 183-98.
- 3) 山崎茂明. 科学の不正行為と出版倫理. 実験医学. 2003; 21(7): 944-7.
- 4) Scheetz M. Promoting integrity through "Instructions to authors" . In: Proceedings of the First ORI Research Conference on Research Integrity: Nov.2000. Bethesda: Office of Research Integrity; 2001, p.285-93.

この人 この研究

牛島 俊和先生

Profile

うじま としかず先生

国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野

- 1986年 東京大学医学部医学科卒業
東京大学病院内科研修医
- 1987年 東芝林間病院内科医師
- 1988年 東京大学病院第三内科に入局。関東通信病院血液内科医師
- 1989年 国立がんセンター研究所発がん研究部 リサーチレジデント
- 1991年 国立がんセンター研究所発がん研究部 研究員
- 1994年 国立がんセンター研究所発がん研究部 室長
- 1994-1995年 米国Massachusetts Institute of Technology留学
- 1999年 国立がんセンター研究所発がん研究部 部長
- 2010年 国立がん研究センター研究所 副所長(評価担当)
同 エピゲノム解析分野長
現在に至る



エピジェネティクスとの17年

「カエルの子はカエル」となる理由は、遺伝子が同じだからである。しかし、クリッとした眼の細胞とヌルッとした皮膚の細胞は同じ遺伝子をもっているが、眼の細胞は分裂しても眼の細胞、皮膚の細胞は皮膚の細胞である。その理由は、眼や皮膚の細胞が遺伝子の使い方を覚えているからであり、その仕組みがエピジェネティクスである。遺伝子は細胞が分裂しても全く変化しないことはよく知られているが、実はDNAメチル化などのエピジェネティック修飾も体細胞分裂の際に保存される(図1)。

私がエピジェネティクスの世界に触れたのは、1994年、米国マサチューセッツ工科大学へ留学中のことである。留学するまで、たくさんの実験動物腫瘍で突然変異を解析したが、*ras* 遺伝子にも *p53* 遺伝子にもほとんど突然変異がなくてすっかり参っていた。そのような折、留学先の幾つかのラボの合同ミーティングで、あるポスドクがDNAメチル化が体細胞分裂の際に複製される仕組みを説明したので聞いて「これだっ」と思った。勉強してみると、*RB* などのがん抑制遺伝子が異常DNAメチル化により不活化されることが、既に報告されていた。当時は「だから実験動物の腫瘍には突然変異がなかったのか」と早合点した。

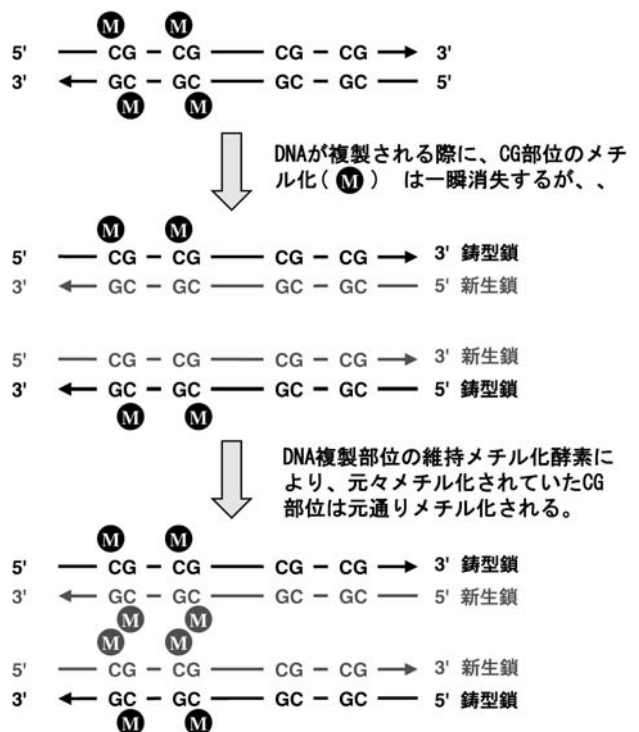


図1

1995年7月末に帰国し、何とかDNAメチル化の世界に食い込みたいと思った。食い込むためには独自性がなくてはいけない。そこで、留学前に実験系を立ち上げたゲノムの引き算であるrepresentational difference analysis (RDA)法を、DNAメチル化の引き算に応用することにした。がん細胞と正常細胞とでDNAメチル化の引き算を行えば、がんでだけDNAメチル化されているところが見つかるだろう、そして、がんでの異常なDNAメチル化のそばにはがん抑制遺伝子があるだろうと考えた。

マウスに作った肝がんを材料にメチル化感受性RDA法という方法を完成させ、1996年12月、グレートバリアリーフのヘロン島で行われたDNAメチル化の研究会に出かけた。後に米国癌学会会長になるPeter Jones博士、メチル化DNAのシークエンス法で有名なSusan Clark博士、Holliday構造を発見し、エピ変異原の提唱者でもあるRobin Holliday博士とはこの時に初めて出会った(図2)。珊瑚礁と青い海の中にボツンと浮かんだ島で、白い砂の上に散在するコテージの中の会議室で、初めてメチル化感受性RDA法を発表した。大いに質問をもらい、その晩はおいしいビールを飲んだことは忘れられない。が、翌朝、同室だったHolliday先生が耳栓を外す姿を見たときの申し訳ない気持ちも忘れがたい。

メチル化感受性RDA法は手技的に煩雑であり、外国

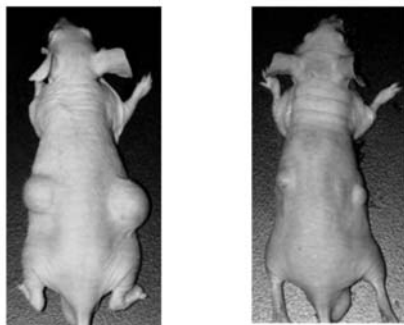
人にはなかなか真似できなかった。これまで何人かの外国人が習いに來たし、メールでは数知れずの外国人に伝授したが、うまく使えた人はほんの少しであった。一方、一緒に実験をした日本人は、皆、器用に習得し、胃がん、神経芽細胞腫、肺がん(高井大哉先生)、乳がん(宮本和明先生)、膀胱がん(萩原淳司先生)、メラノーマ(古田淳一先生)などを次々に解析し、皆さん立派な論文を発表した。

胃がんでは、東大の第三外科から来ていた金田篤志先生が、異常メチル化を指標にLOXというがん抑制遺伝子をついに同定した(図3)。「がんでの異常なDNAメチル化のそばにはがん抑制遺伝子があるだろう」という考えが証明されたわけで、感慨深い瞬間であった。時は既に2004年であり、この間、ヒトゲノムが解読されたことは我々の研究にとっても大きな助けになった。同時に、ゲノム情報も何も無い1997年にマウス肝がんの解析と一緒に猛進してくれた森村圭一郎先生の勇気と努力を改めて思い出す瞬間でもあった。

神経芽細胞腫の解析は、千葉がんセンターの中川原章所長(当時)との共同研究で進めた。東大の口腔外科から来ていた阿部雅修先生がメチル化感受性RDA法を行い、神経芽細胞腫症例の予後とDNAメチル化異常とが密接に関連することを証明した。臨床的に使用されている予後マーカーであるMYCN遺伝子増幅をもつ症例は全てメチル化異常をもち、メチル化異常が



図2



胃がん細胞を背中に移植したマウス

LOXを導入した胃がん細胞を背中に移植したマウス

図3

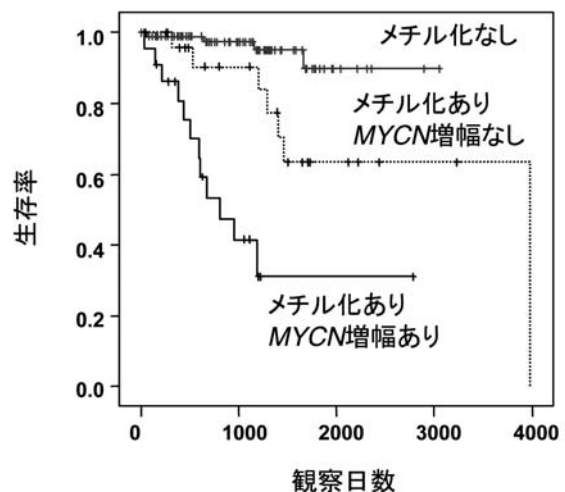


図4

MYCN遺伝子増幅よりも更に強力な予後マーカーであることには驚いた(図4)。この研究成果は、2004年の1月にハワイ島で行われた日本癌学会と米国癌学会の合同カンファレンスで初めて発表し、大変に大きな拍手を頂いた。キラウエア火山観光に行き、ヒロに向かう途中、雷による倒木で道路前方が塞がれ、Uターンした道路後方も倒木で塞がれ、数時間雷に打たれた数日後であった。

がん抑制遺伝子を探しているとき、どうしても困ったことが起きた。がん組織にのみ存在し、周辺の非がん組織には存在しないはずのDNAメチル化異常が、非がん組織でもほんの少量ながら検出されてしまうのである。突然変異であれば、通常の解析方法で非がん組織で検出されるなどということはまずない。非がん組織に癌細胞が混入しているためであろうなどと考えたが、いつもほんの少量検出されてしまい、辻褄が合わない。そこは、転んでもただでは起きないのが科学者である。逆に「DNAメチル化がほんの少量あることが、がんが発生するための素地を作っているのではないか」と考えてみた。

この突飛な発想も、山形大学の田村元助教、和歌山医大の一瀬雅夫教授のお蔭で確かめることが出来た。多くの方にご協力を頂き、健常者の胃粘膜ではDNAメチル化の量は少ないのであるが、胃がん患者さんのがんではない部分の胃粘膜には既にDNAメチル化が多量に蓄積していることを、前北隆雄先生が証明した。また、DNAメチル化異常の蓄積は、ピロリ菌感染と関係していることもわかった。自分たちとしては大発見と思ったので、超一流誌に始まり何誌にも投稿したが連戦連敗、2006年初頭にClin Cancer Res誌に発表した。この論文はNat Rev Cancer誌、Gastroenterology誌にも取り上げられ(図5)、これまでに100回以上引用された。Gastroenterology誌は、連敗した相手の1誌であり、実に爽快であった。

色々ながんでのDNAメチル化異常を見つけ、がんになる前にもDNAメチル化異常が蓄積していることをみつけたので、これらの成果は国民の皆様へ還元したい

と真剣に思っている。神経芽細胞腫の予後診断は前向きに実施しているし、胃粘膜のDNAメチル化異常の定量による発がんリスク診断も前向きな試験を実施している。その他、食道がんや胃がんの転移予測の研究も行っている。

エピジェネティクスのがん予防への応用には、世界的には数個の研究グループが取り組んでいる。エピジェネティック異常はいったん起きてしまったものでも解除出来る可能性があるという点で、異常の誘発防止を主眼とする予防とはひと味違う。我々は独自性を発揮するために、ピロリ菌による胃がんをDNAメチル化異常の抑制により予防する研究を行っている。更に、ピロリ菌によるDNAメチル化異常誘発をよいモデル系として、DNAメチル化異常誘発の分子機構の解明も進めている。将来、機能性食品の開発や、前立腺がんや脳腫瘍など「DNAメチル化異常があるのだけれども、なぜ誘発されたのかわからない」病態の解明などにつなげたいと思っている。

治療への応用は、世界的には2000年代半ば頃から急速に進んできた。現在、DNA脱メチル化剤2剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤2剤が米国FDAにより承認されている。我が国でも、2011年1月、最初のエピジェネティック薬としてDNA脱メチル化剤がついに承認された。例によって、FDAに遅れること7年であるが、血液の病気である骨髄異形成症候群の患者さんには福音である。これまで対症療法しかなかったこの病気に、二重盲見法でも有効性が確認出来た治療法が登場することの意義は深い。我々は、適切な投与量の診断マーカーの開発、作用機構の解明、血液以外の固形腫瘍への応用などで貢献していきたいと思っている。

今や、エピジェネティクスは世界的なトレンドになった。エピジェネティクスをキーワードとして含む論文が、全PubMed論文の1%に迫る時代である。古くからエピジェネティクスの研究に従事してきたお蔭で、このようなトレンドが形成される舞台裏も見る事が出来た。例えば、米国癌学会は、2005年、エピゲノムタスクフォースとして世界中のエピジェネティクス研究者を結集、エピジェネティクス研究の重要性を多方面にアピールした。その結果、2007年に「エピゲノミクス」が米国NIHのロードマッププロジェクトに採用され、また、今年(2011年)は国際ヒトエピゲノムコンソーシアムが正式に発足する。役割を終えた米国癌学会タスクフォースは、先日静かに解散した。

「カエルの子はカエル」だが、「氏より育ち」でもある。細胞が健やかであるためには、それぞれの遺伝子に適切なエピジェネティック修飾がなくてはならない。ピロリ菌感染などよくない環境に曝露してしまうと、エピジェネティック異常が誘発され、最終的にはがんなどの疾患に結びつく。ピロリ菌感染に限らずエピジェネティック異常を誘発する環境要因はまだたくさんあると思われるし、その分子機構も未解明である。当面、ますます忙しそうである。

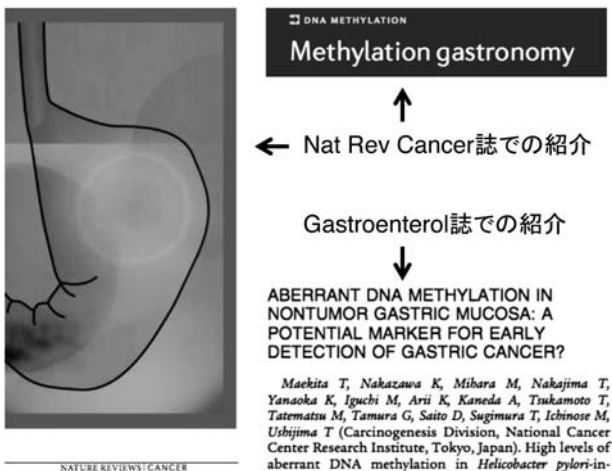


図5

営業課紹介



(財)国際医学情報センター 営業推進部 営業課 林 拓也

みなさま、日頃はIMICのサービスをご利用いただき、まことにありがとうございます。今回は営業課のご紹介をさせていただきます。

一昔前までは、財団法人という性格上、営業活動に対してあまり積極的に取り組んでいませんでしたが、昨今では、他の一般企業と競合する機会も増え、以前のようにゆったりと構えても居られないのが実情です。そのような背景のなか昨年には新人も入り、体制が強化されたおかげで、現在の営業課は史上最強の布陣と自負しております。

また、IMICの業務も文献検索・複写や翻訳といった設立時の業務に、製薬企業様の自社品データベースのコンテンツ作成やEBMを取り入れたガイドライン作成支援業務、医学会の事務局運営等が加わり、さらに安全性情報収集・解析や医薬品の適正使用情報作成といったサービスによって、医師、研究者の方々のみならず、製薬企業様、医療機器メーカー様の様々なニーズにお応えできるようになりました。今年度のトピックとしては、国内医薬品有害事象情報速報サービス「SELIMIC-Alert」のリニューアル（欧州 Volume9A対

応）と文献情報統合管理システム「I-dis」のサービス開始があり、どちらもお客様に大変ご評価をいただいております。

このような状況の中、IMICとして明確に見えてきたビジョンがあります。それは、お客様のニーズにこそ、IMICが進んでいく道があるということです。研究志向のスタンスではなく、お客様の状況、求めている情報をしっかりと把握し、ベストなご提案を差し上げるこそ、あるべき姿だと考えます。当然ながらその中には、医学・薬学に関する専門性や国内のみならずグローバルな意味での各国規制当局ならびに治験関連の動向分析、さらに論文投稿、出版、権利処理といった分野のスペシャリストが必要であり、その意味では、現在のIMICの業務スタッフは高いスキルとお客様のニーズに応える柔軟性を兼ね備えていると言えます。また、品質の向上はもちろんですが、低コストでサービスをご提供することも、お客様のニーズとして捉え、業務の効率化、生産コスト抑制に日々全力で取り組んでおります。

さて、これまでお話しした状況において営業の果た



前列左から塩月、野田、室井、後列左から林、本庄、朝倉、岩崎、加納、田仲

す役割は大変重要であり、ベストなご提案を差し上げることはもちろんですが、業務部門にお客様や業界の状況を伝えることも同じくらい大切です。時には業務部門と意見を闘わせながら、少しでも理想形に近づけていくことは、営業の醍醐味ではないでしょうか。そんな営業課に昨年新しく加わったスタッフ（3名とも中途入社です）を少しご紹介させていただきます。

野田は前社で製薬企業様の作成する資材関係を担当しており、業務部門と営業の両面から案件を捉えることができるのが強みです。また英語が堪能なこともあって、これまでとは違うアプローチでの営業スタイルで既に実績を重ねています。

室井も前社ではMRを経験しており、まさにお客様の視点、というお客様そのものの考え、ニーズをしっかりと把握しております。また、明るく、誰からも愛される性格は、これからたくさんのお客様を獲得できると確信しています。

最後になりましたが、別格として、岩崎をご紹介します。彼は国際学術出版流通機関において、長年、著作物の権利関連業務に携わってきました。特に海外

の出版社との繋がりは、これまでの実績を含めて、IMICにとっての財産となっております。これから、様々な場面で著作物の権利処理業務が増えていくと思われませんが、出版業界、規制当局、管理団体、製薬業界の様々な情報を踏まえて、ご安心いただける対応をお約束いたします。

以上3名が昨年加わり、現在、9名が営業課として活動しております。さきほど申しましたとおり、営業を育てていただくのはお客様ですので、時に厳しく、時に楽しく、これからもみなさまと共に泣き笑いしていきたいと思います。今後とも営業課を何卒よろしくお願いたします。

最後になりましたが、みなさまエニアグラムという分析方法をご存じでしょうか。営業課スタッフのタイプをお知らせして、締めくくりたいと思います。

<田仲：8、本庄：7、朝倉：4、塩月：4、

加納：9、野田：5、室井：7、岩崎：1、林：3>

*ご興味がある方は、各タイプについて調べてみてください



昨年の5月からIMICに在籍していますが、皆様ご存知でしょうか？IMICのインチキ伊達眼鏡男子こと、営業課の野田です。

今回、第1回目の自己紹介では、趣味のひとつであるマラソンに触れたいと思います（もちろん第2回はないです…）。IMICランニングクラブという公認されていないであろうクラブに属し、大の苦手なランニングを頑張っています。幸か不幸かTOKYOマラソンに当選してしまい、これまでのマラソン大会では味わったことのないプレッシャーに押しつぶされている今日この頃です…。大会当日はIMICのタオルを身につけて、宣伝しながら走るの、みなさん、適度な応援をお願いいたします。

まだまだお仕事でご迷惑をおかけすることが多いとは存じますが、何卒長～い目で見守っていただければ幸いです。今後とも宜しくお願い申し上げます。



こんにちは。11月より入社致しました室井です。

新卒で、製薬会社（イヒッ）に入社し、MRを4年致しました。その後は、少しの留学経験を活かし、留学のエージェントで3年働き、昨年、11月にIMICに入社致しました。毎日、新しいことを覚えている日々ですが、一生懸命頑張ってますので、どうぞ宜しくお願いいたします。



作・絵
A. K.



編集後記

■新年に入りもう2月です。今年の冬はどうやら厳寒のようです。雪も局地的には大変らしいですが、東京は低温、とにかく寒い。猛暑の夏のは後には厳寒の冬、自然のメッセージはなかなか読みづらいのですが、人間が生きづらくなっていることだけは確実のようです。インフルエンザの流行が懸念されますが、今のところ、昨年ほどの爆発的な感染力はないようです。これは一安心ですが、人の移動がグローバルフリーになっている限り、いつ昨年のようなパンデミック騒ぎが起きてもお不思議ではないので、用心するに如くはありません。用心したからといって、災難を免れる保証はありません。しかし、まさかの時に、天命や運の所為にして腹を括れるかどうか、生存戦略上、結構大事な点だと思うのですが、それは日頃の用心の有無次第ではないでしょうか。と言っても、手洗いやうがいぐらいしか手立てはないのですが。それを心細い、だからどうでもいい事と思うかどうか、それも覚悟の内と考えればそれも結構。ただ、土壇場での狼狽、後悔や自己反省などは修羅場の別名、無益が過ぎて有害なだけだという事は覚悟すべきでしょう。最も有効な生存戦略とは、そういう修羅場になる事態をいかに回避するかだと思います。事に臨んでそれ相応の覚悟というか、腹の括りというか、まあ究極の居直りとも言えますか、こういうメタ行動力というもの日頃の注意や用心の積み重ねの上でしか発揮出来ないように思います。火事場の馬鹿力、これは意味が違うかも知れませんが、要は、生死を決する卓越した行動力も小学生の「火の用心、マッチ一本火事のもと」や「注意一秒怪我一生」と言ったポスター標語が喚起する小さな注意力の実践の結果に過ぎないのかも知れません。いずれにしろ、最終審級は天命か運ですから、自戒して生活改善に努めるしかありません。パンデミックという言葉のイメージに引き摺られて大仰な話になってしまいましたが、結論は、皆さん今年一年心身の健全さをメンテナンスしながら仕事に頑張りましょうということです。今年の「あいみっく」は第32巻となります。32年間も発行してきた事になります。発行当初の詳細は不明ながら、後進としてそれなりの感慨もありますが、要は読者の皆様方があっての事業ですから、先ずは読者の皆様方に感謝したいと思います。今後も編集委員会一同、32年間の情性に引きずられずに、これだけ続けてきた何かしらの力が誌面に反映できるよう鋭意努力していきますので、ご懇意の上ご愛読賜りますよう宜しくお願い申し上げます。(編集長)

■このお正月はとても正しく過ごしました。まず、年末に大掃除をしました。私の担当は浴室、洗面所などの水周りでした。掃除そのものは半日もあれば出来るのですが、こだわったのはインテリアです。洗面所には、Duffyの絵(プリント)を飾り、陶器のオシャレな容器に泡の石鹸を詰め替えました。お花屋さんで購入した、お正月用アレンジメントを飾りました。さらに戸棚にある無数の化粧水等の空き瓶、使わなくなったヘアメイク道具などをすべて処分し、代わりに香水コーナーなどを設けました。数時間後、見慣れたはずの場所がウツリするくらい素敵になりました(力尽きて、浴室の掃除は母に任せてしまいました)。お次は、着付けの練習。元日は着物で初詣、と思っていました。ここ数年は着物を着ていないため、一人で着付けができるのか不安になり、3,4回「お太鼓結び」の練習をしました。練習するにつれて手が覚えていたようで、なんとか大丈夫そう。夜なべ仕事で長襟袷に半襟を縫い付けたり、新しい足袋を買いに呉服屋さん立ち寄りたり、着物を着るといのは準備がたくさんあるなあ、と改めて思いました。余裕がない日常では、軽い気持ちで着られないのが残念です。明けて元日、新年の挨拶、おせち料理、お屠蘇、年賀状チェック、と我が家の一通りの行事が終わったところで自室に戻り、いよいよお着付け番。小豆色の大島紬を着付け、お太鼓結びもなんとか形になりました。髪も和風に結いあげて、いざ初詣。家族からは「木曾路(しゃぶしゃぶ店)の仲居さんみたい」と揶揄されましたが、意気揚々と近所の松陰神社へ参りました。こちらは吉田松陰のお墓があるので有名ですが、龍馬伝の影響か、例年になく混雑しており、参拜までに1時間も並びました。神社では甘酒を飲みました。パン屋さんが元日にも関わらず営業していたので、焼き立てパンを購入できて、幸せな気持ちになりました。翌日は箱根駅伝を観て、タスキをつなぐために懸命に走る学生の姿に胸が熱くなりました。優勝した早大の渡邊監督は、大学生の頃、クラスメイトがファンでして(授業を休んで、渡邊さんを観に早稲田にいつてこようかなあ)と言っていたほどでした。当時ヒーローだった人が現在は監督として現役大学生に胸上げされている姿は感動的で、また、みんな年を取るのだなあ感慨深かったです。これからも、年に1度のお正月は着物を着たいな、と思います。(カビバラ)

平成22年度 IMICユーザー会 開催案内

毎年多くの皆様にご参加頂いているIMICユーザー会が、今年度も東京と大阪の2会場で開催されます。日頃からIMICの各種サービスをご利用頂いている皆様のご参加を心よりお待ちしております。

東京会場

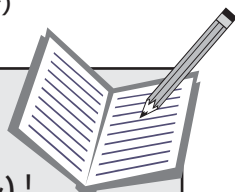
■講演■

- ・ 国際共同治験(MRCT)参加への日本の課題
財団法人 国際医学情報センター
理事長 相川 直樹
- ・ 国際共同治験における
日本のclinical coordinating centerの役割
慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター
丸山 達也 先生
- ・ UP-to-Date
・ ~リニューアルから1年~
New SELIMIC-Alertを検証
・ I-dis : 文献情報統合管理システム
ver.2リリース
「ver.1からの機能向上について」
・ All about Copyright
資料作成における適切な権利処理

■日時・会場■

日時：2011年2月24日（木）
会場：明治記念館 蓬莱の間
東京都港区赤坂2-2-23
(JR信濃町駅より徒歩3分)

☆今年もユーザー会限定の
IMICグッズをご用意して
おりますので、ご期待下さい！



大阪会場

■講演■

- ・ ガス分子による生体制御機構の系統的探索と
医薬開発への展開
慶応義塾大学医学部長 末松 誠 先生
- ・ UP-to-Date
・ ~リニューアルから1年~
New SELIMIC-Alertを検証
・ I-dis : 文献情報統合管理システム
ver.2リリース
「ver.1からの機能向上について」
・ All about Copyright
資料作成における適切な権利処理

■日時・会場■

日時：2011年2月17日（木）
会場：ヴィアール大阪エメラルドルーム
大阪府大阪市中央区安土町3-1-1
(地下鉄「本町」・「堺筋本町」各駅より
徒歩3~5分)



<誤植のお詫びと訂正>

「あいみっく」Vol.31-4の25ページ「IMIC Information」におきまして下記の誤植が判明致しました。深くお詫びを申し上げますとともに、下記に訂正させていただきます。

- ・ 東京会場 開催日時 誤) 2010年2月24日(木) ⇒ 正) 2011年2月24日(木)
- ・ 大阪会場 開催日時 誤) 2010年2月17日(木) ⇒ 正) 2011年2月17日(木)

(財) 国際医学情報センター サービスのご案内

(財) 国際医学情報センターは慶應義塾大学医学情報センター（北里記念医学図書館）を母体として昭和47年に発足した財団です。医・薬学分野の研究・臨床・教育を情報面でサポートするために国内外の医・薬学情報を的確に収集・分析し、迅速に提供することを目的としています。

医学・薬学を中心とした科学技術、学会・研究会、医薬品の副作用などの専門情報を収集し企業や、病院・研究機関へ提供しています。またインターネットなどを通じて一般の方にもわかりやすい、がん、疫学に関する情報を提供しています。

昨今では医薬品、医療機器に関する安全性情報の提供も充実させております。また、学会事務代行サービスや診療ガイドライン作成支援、EBM支援なども行っております。

ファーマコビジランスサービス

■ 受託安全確保業務

GVP省令に定められた安全管理情報のうち、「学会報告、文献報告その他の研究報告に関する情報」を収集し、安全確保業務をサポートするサービスです。

■ Medical Device Alert

医療機器製品の安全性（不具合）情報のみならず、レギュレーション情報、有効性までカバーする平成17年度改正薬事法対応の市販後安全性情報サービスです。

■ SELIMIC Web

SELIMIC Webは、国内文献に含まれる全ての医薬品等の安全性情報をカバーする文献データベースです。

■ SELIMIC Web Alert

大衆薬(OTC)のGVPに対応した安全性情報をご提供するサービスです。

■ SELIMIC-Alert (国内医薬品安全性情報速報サービス)

医薬品の安全性に関する国内文献情報を速報でお届けするサービスです。

■ 生物由来製品感染症速報サービス

平成17年度改正薬事法の「生物由来製品」に対する規制に対応したサービスです。

文献複写・検索サービス

■ 文献複写サービス

医学・薬学文献の複写を承ります。IMICおよび提携図書館所蔵資料の逐次刊行物（雑誌）、各種学会研究会抄録・プログラム集、単行本などの複写物をリーズナブルな料金でスピーディにお届けします。

■ 文献検索サービス(データベース検索・カレント調査)

医学・薬学分野の特定主題や研究者の著作（論文）について、国内外の各種データベースを利用して適切な文献情報（論題、著者名、雑誌名、キーワード、抄録など）をリスト形式で提供するサービスです。

■ 著作権許諾サービス

学術論文に掲載されている図や表を、自社プロモーション資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。

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