

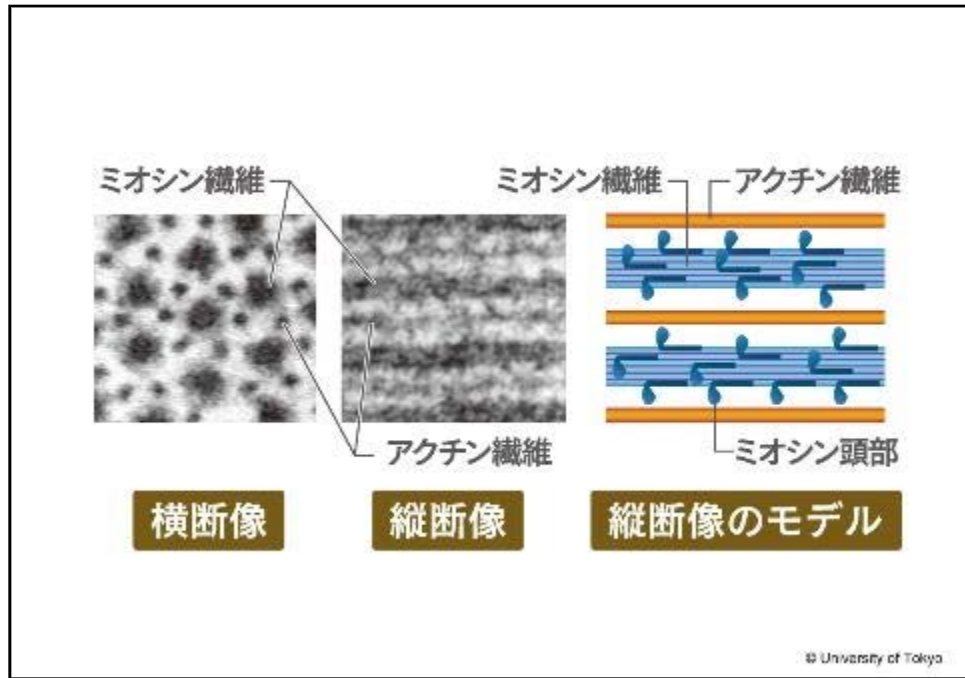
医学研究における偶然と必然

永井良三

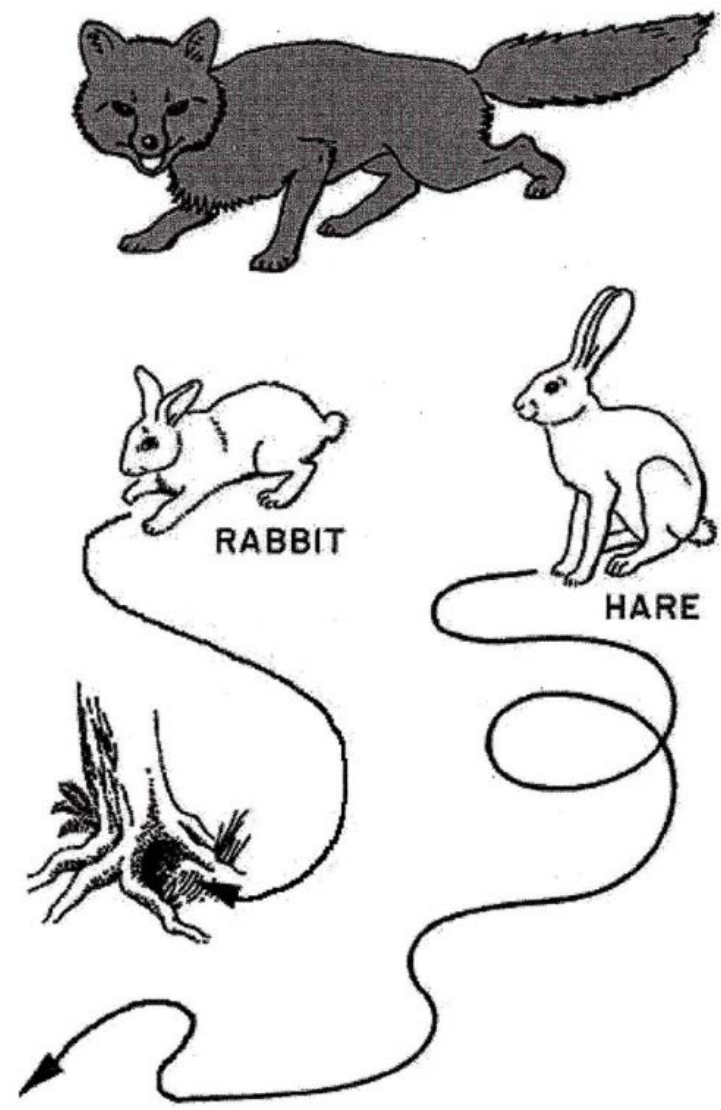
東京大学大学院医学系研究科

※:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。

ミオシンの構造と機能



† 出典：東京大学生命科学教育用画像集
URL : <http://csIs-db.c.u-tokyo.ac.jp/>



3種類の平滑筋ミオシンアイソフォームは発生過程と血管の病変で変化する

4%SDS
-PAGE

SM1 204kDa

SM2 200kDa

SMemb

200kDa

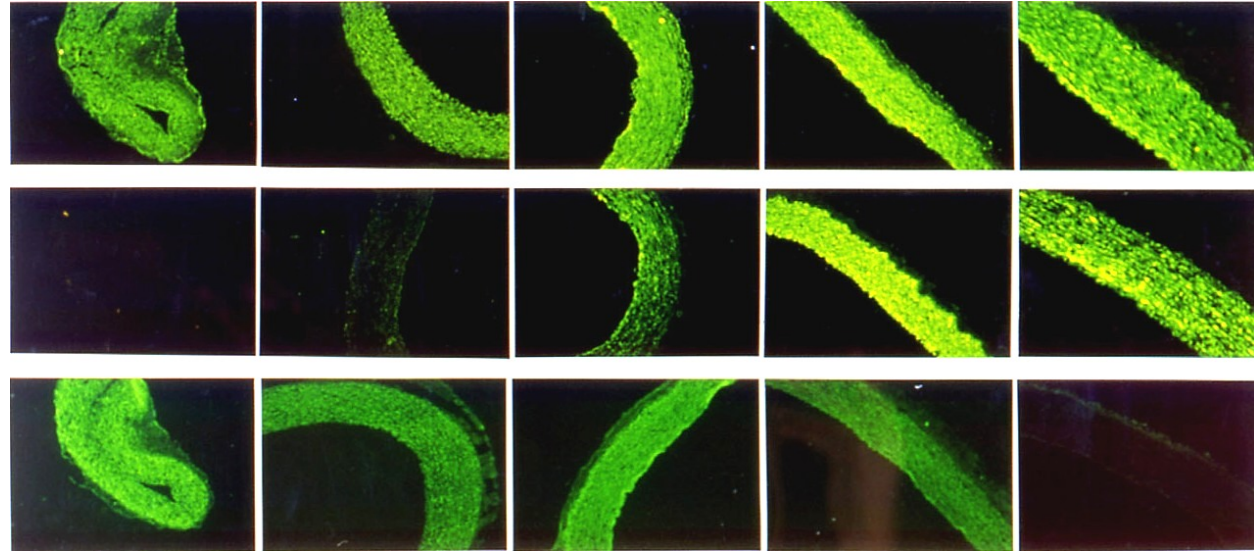
胎児

10日

20日

30日

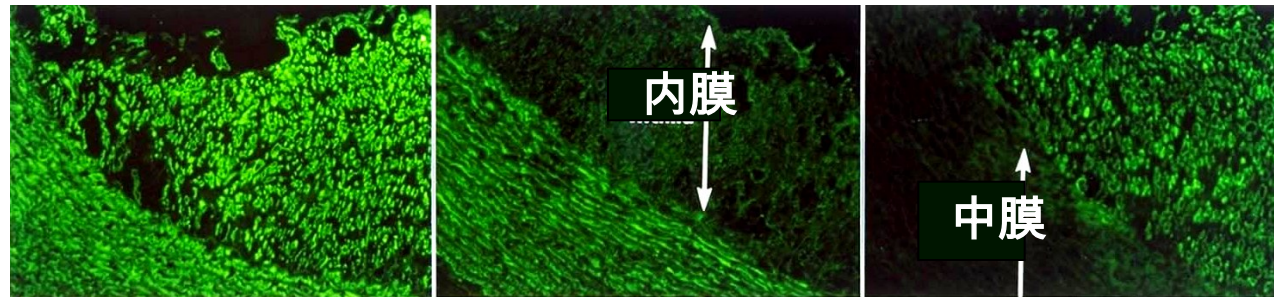
成長後



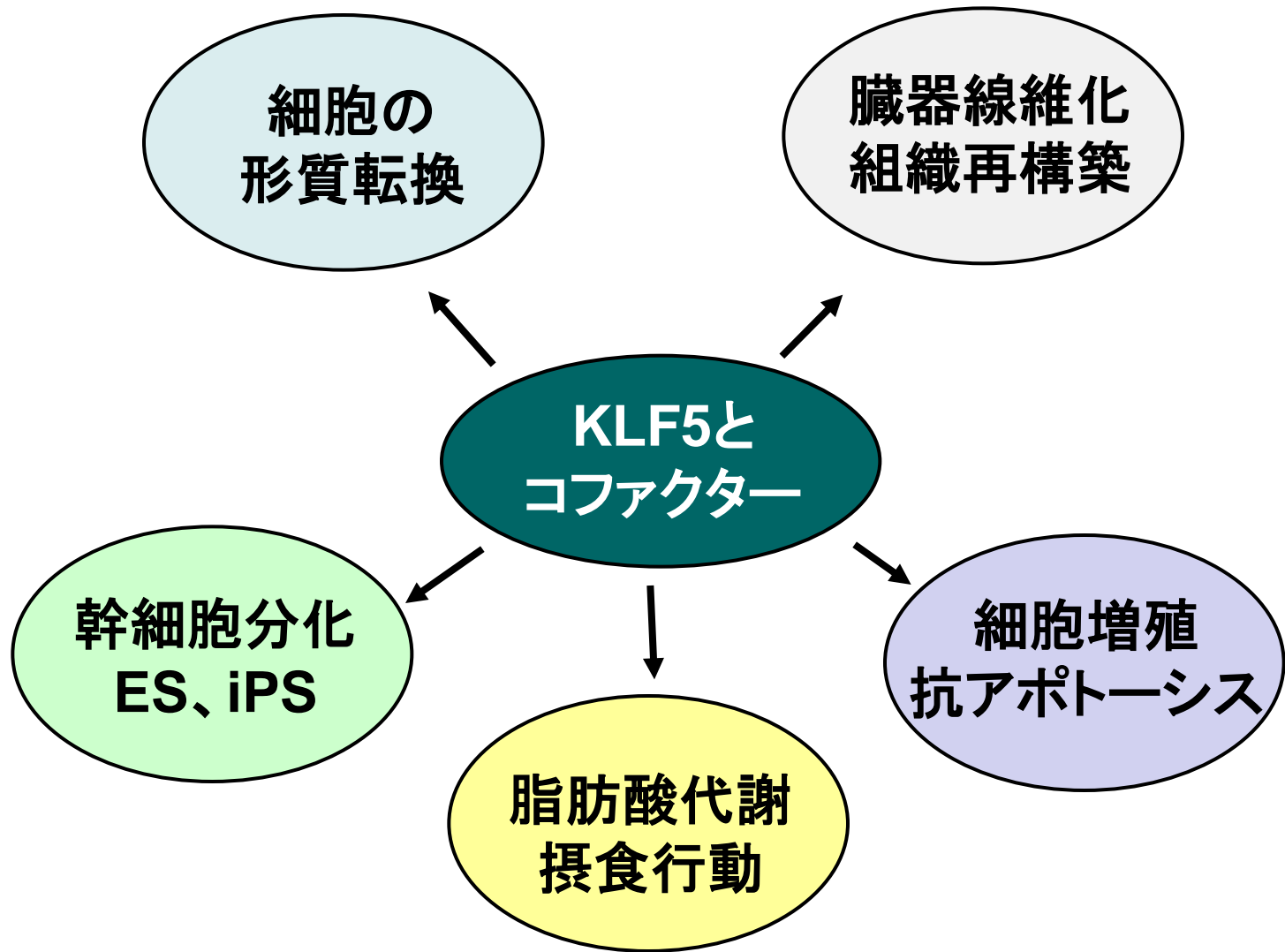
SM1

SM2

SMemb



高脂肪食負荷による動脈硬化病変



ショウジョウバエのKrüppel 遺伝子は体節を決定する

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

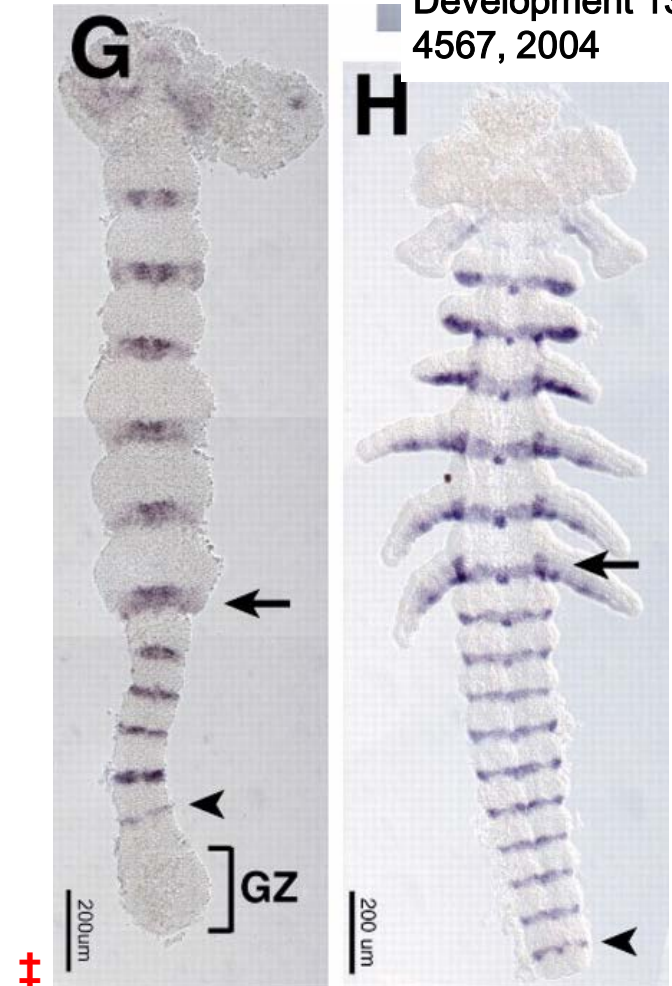
hunchback (red)
Krüppel (green)
giant (blue)

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

fushi tarazu (green)
Krüppel (red)

krüppel: cripple

Liu P et al,
Development 131,
4567, 2004



Adapted with permission from the Company of Biologist.

Paul Z. Liu and Thomas C. Kaufman (2004) Krüppel is a gap gene in the intermediate germband insect *Oncopeltus fasciatus* and is required for development of both blastoderm and germband-derived segments. *Development* 131:4567-4579, Fig.1 (G)(H)

doi:10.1242/dev.01311

大腿動脈(カフ傷害)

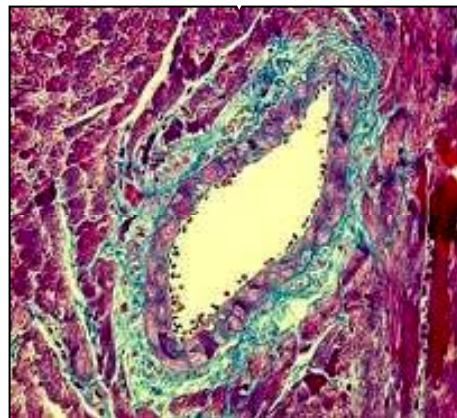
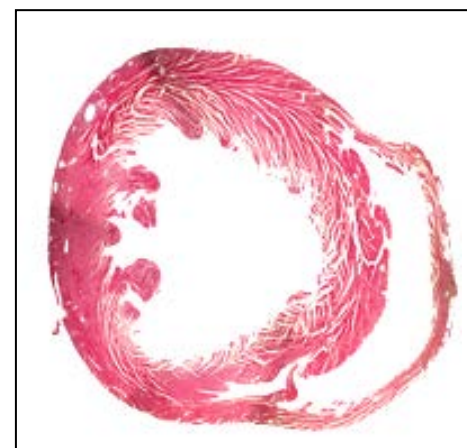
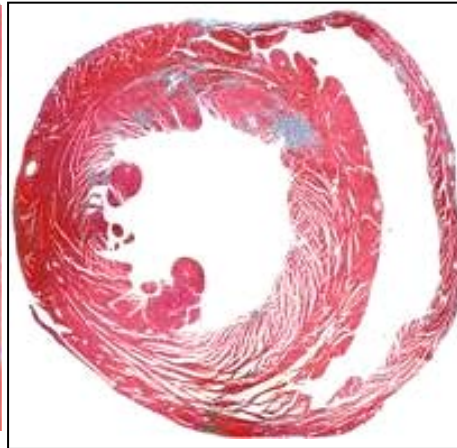
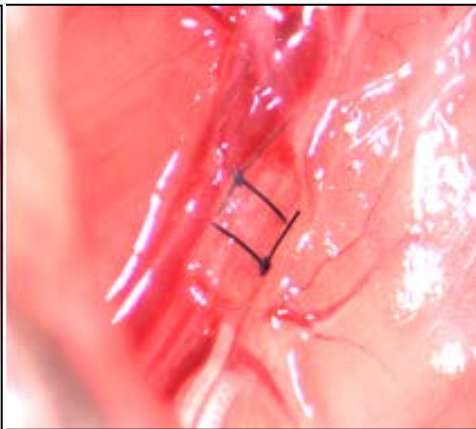
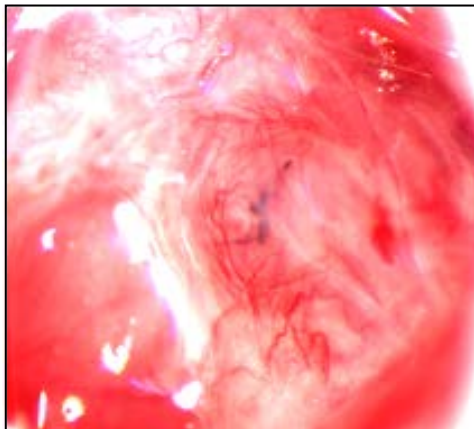
野生型

KLF5+/-

心臓 (アンジオテンシンII投与)

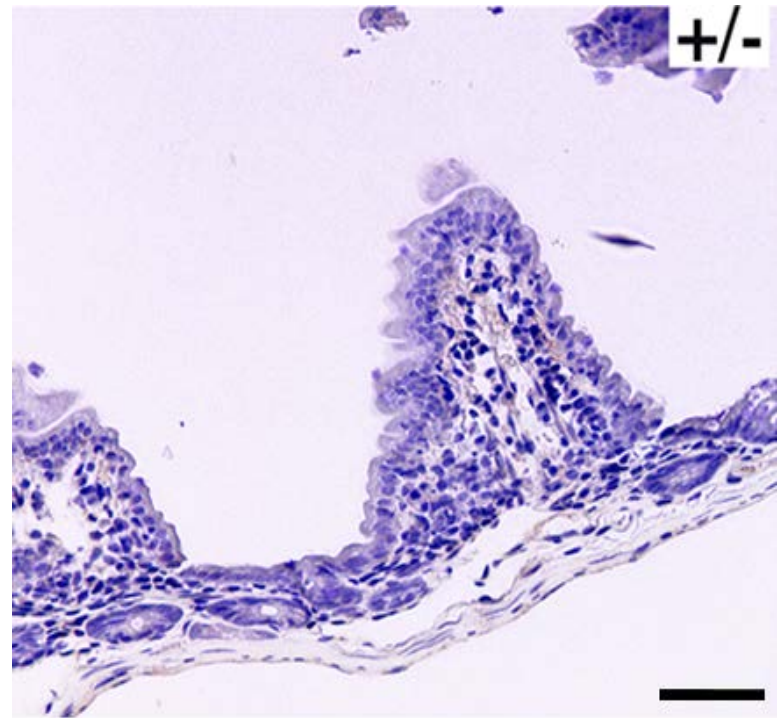
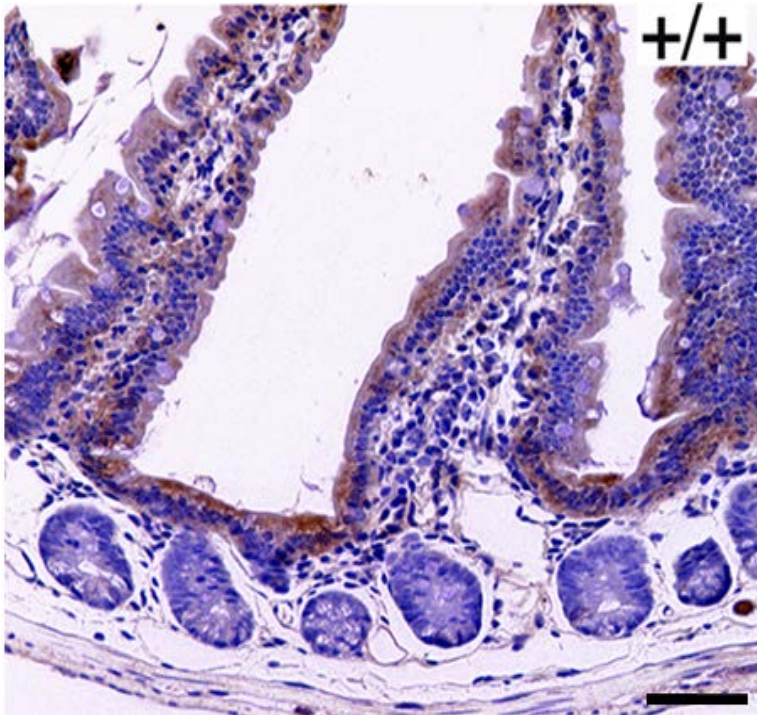
野生型

KLF5+/-



KLF5^{+/-}マウスでは腸管絨毛が短縮する

PDGF-A

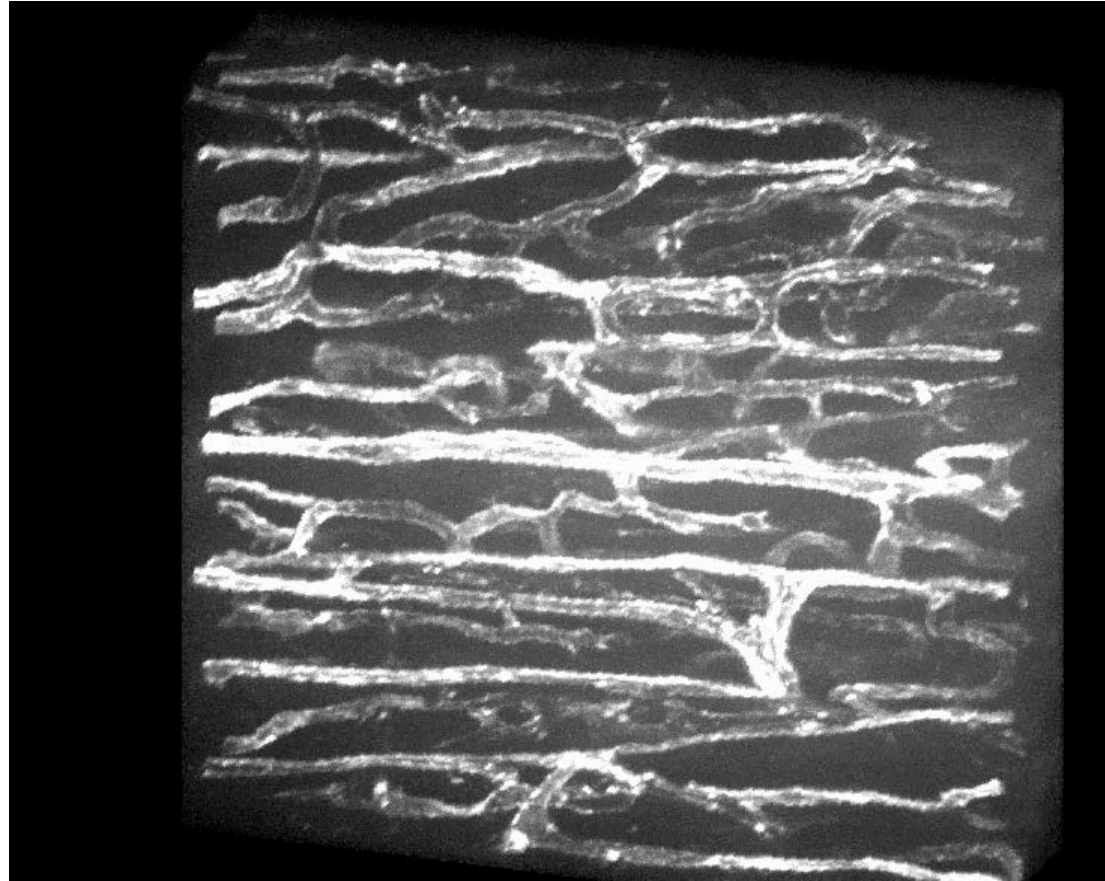
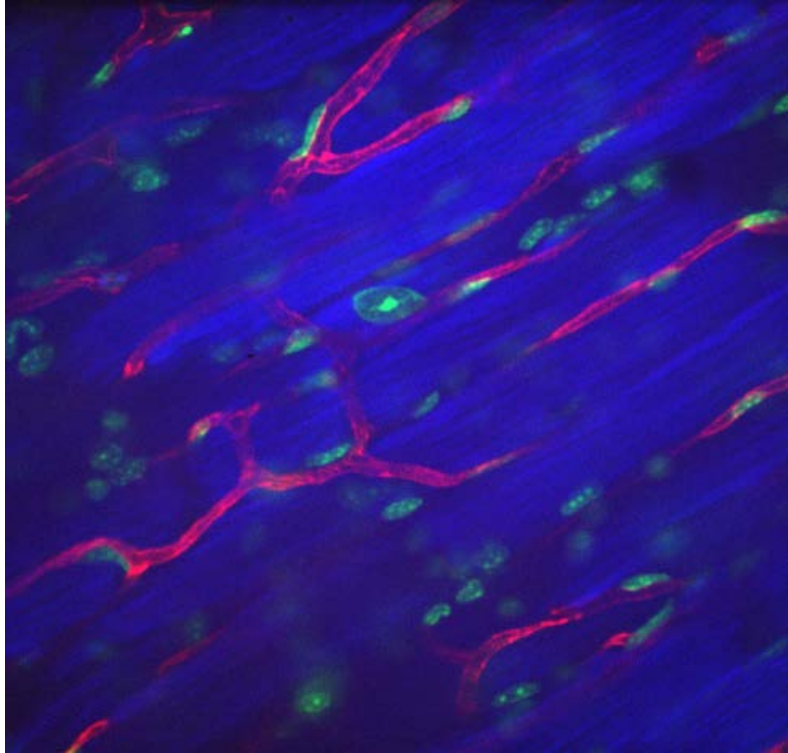


50μm



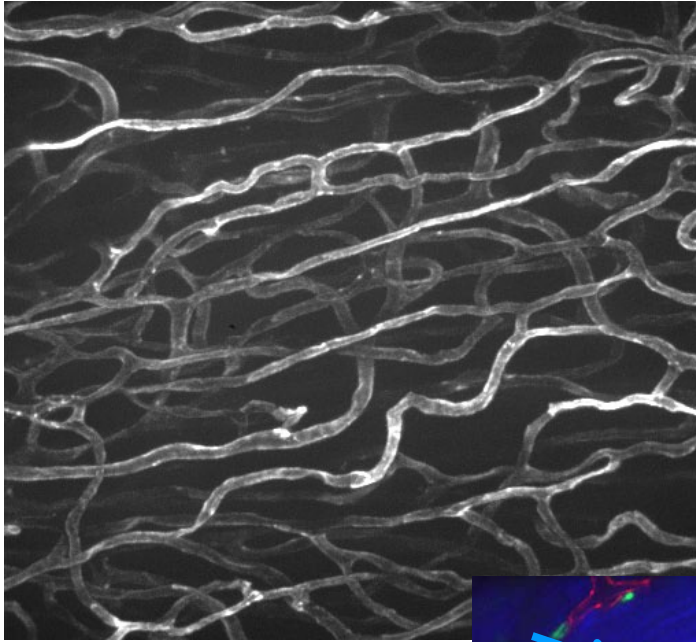
心肥大に間質細胞は重要か？

心筋の生体イメージング

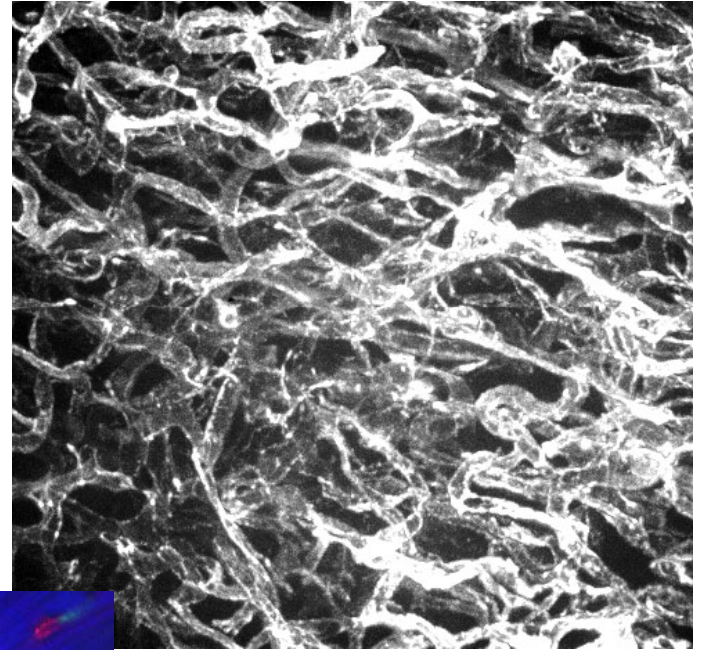
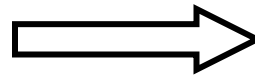


Red: Vasculature, Blue: TMRE,
Green: Hoechst

肥大心筋の組織再構築

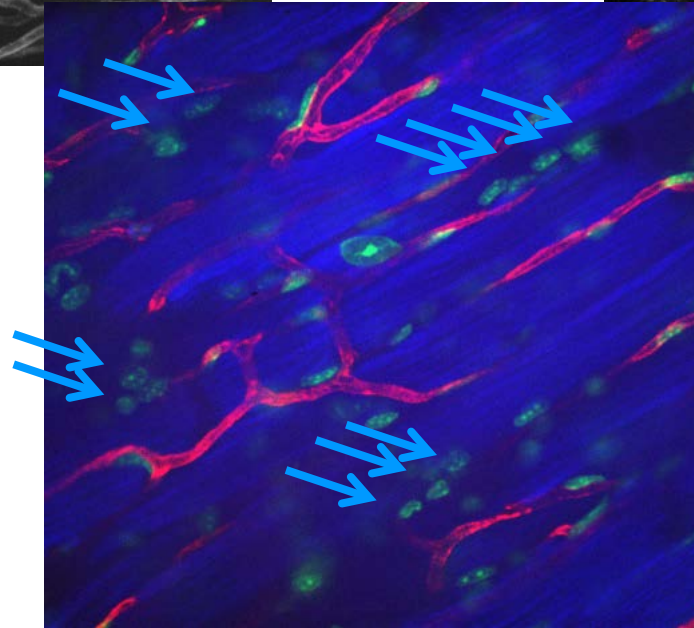
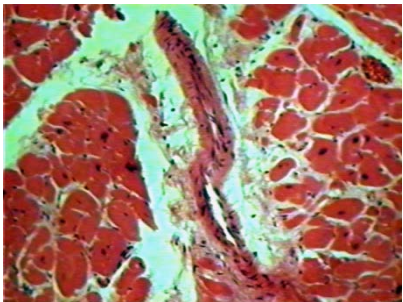


normal ventricle



Remodeling
under Pressure-load

conventional



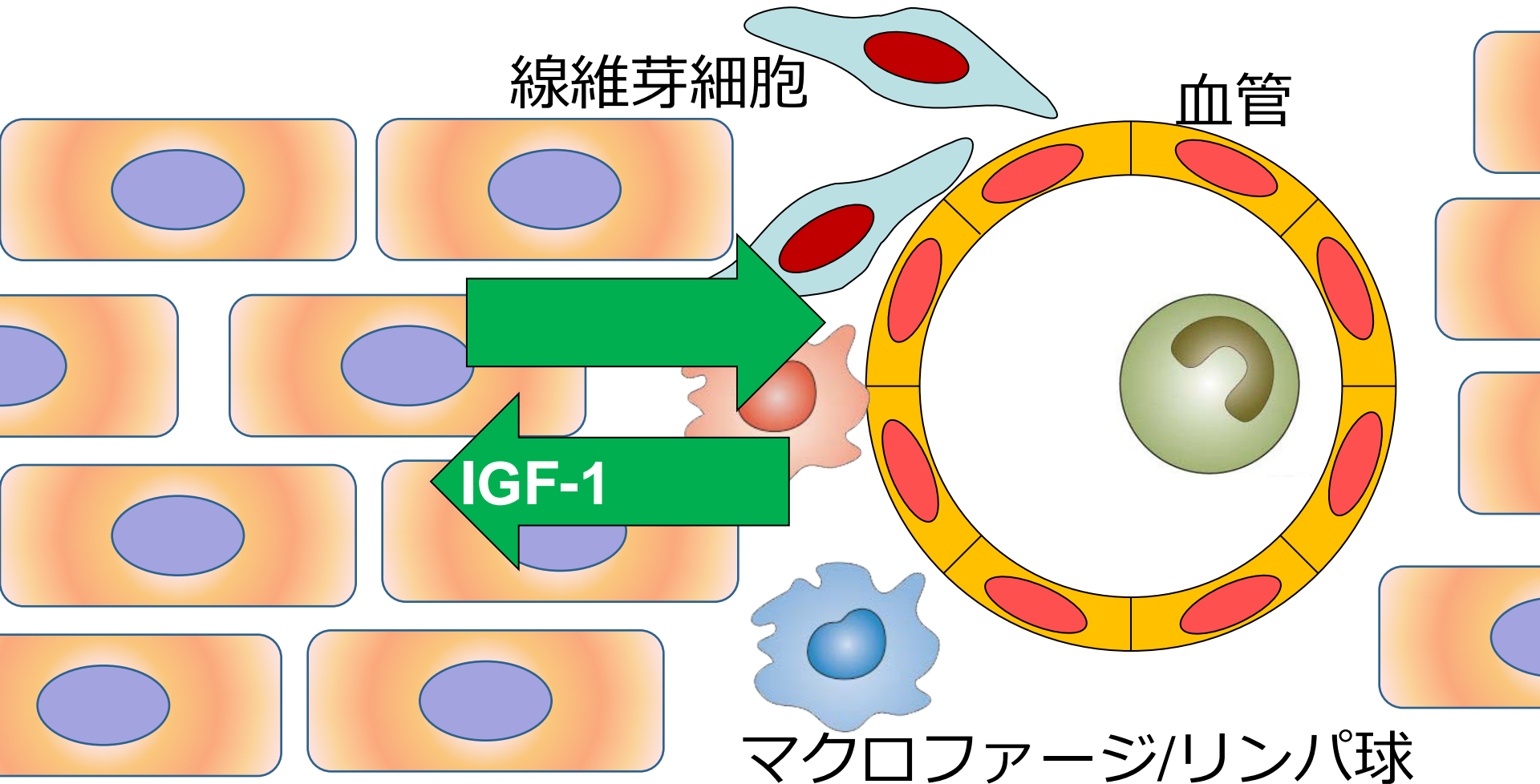
Infiltrations of
stromal
inflammatory cells

unpublished

心肥大・心不全における実質細胞・間質

実質細胞

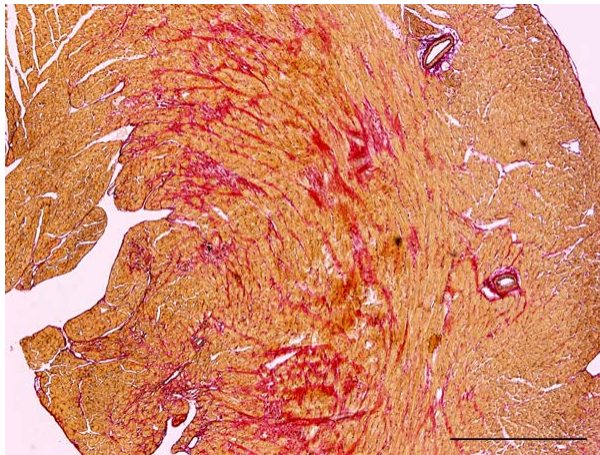
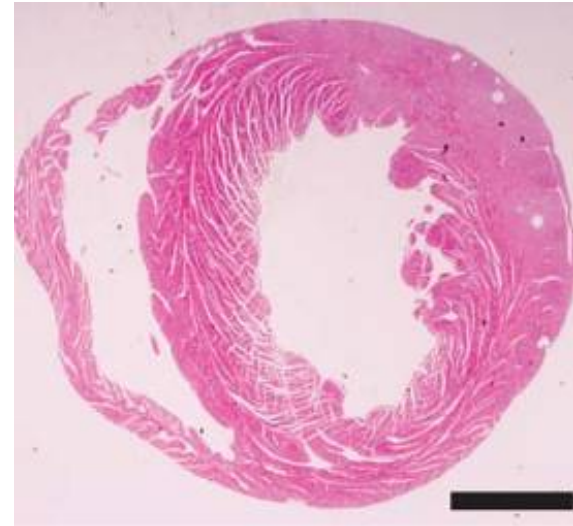
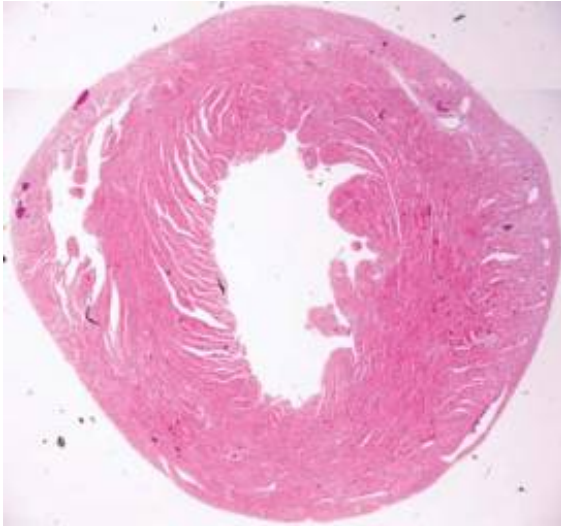
間質



KLF5遺伝子を線維芽細胞でノックアウトすると心肥大と線維化は生じない

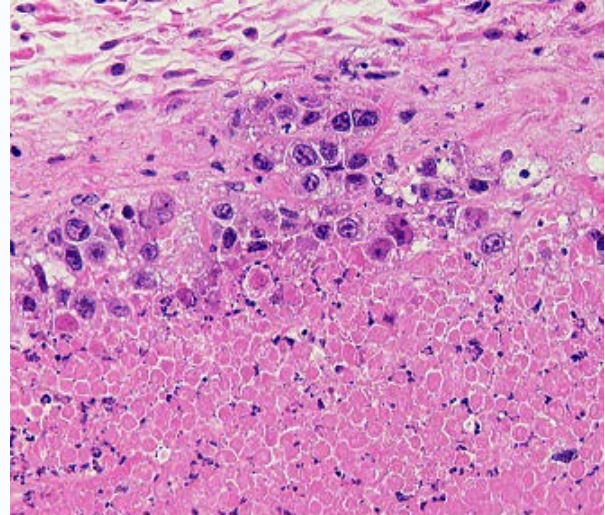
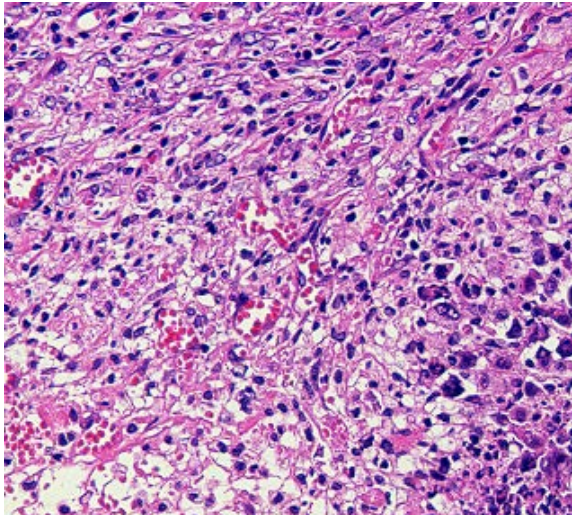
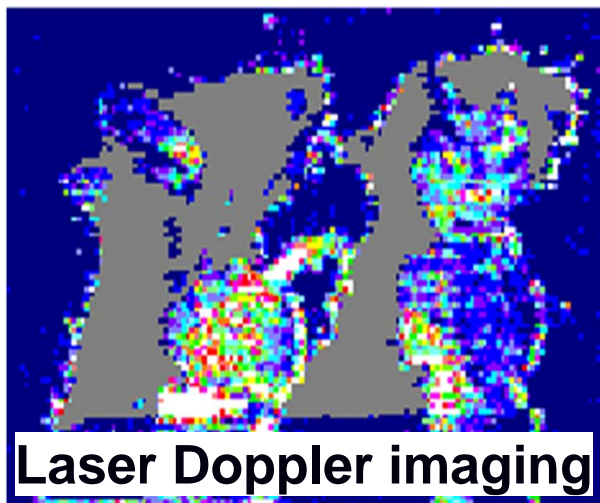
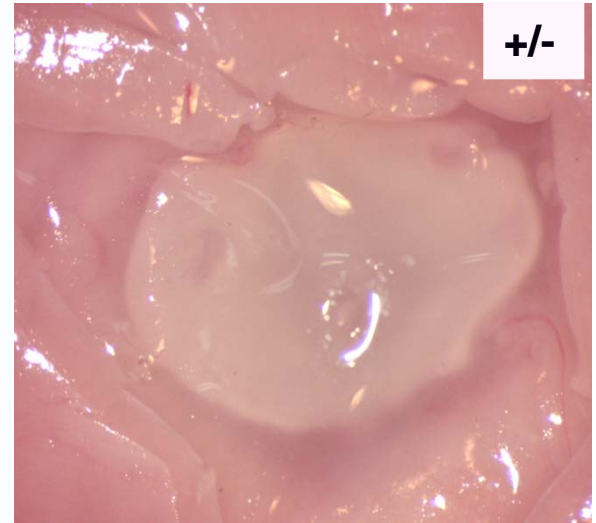
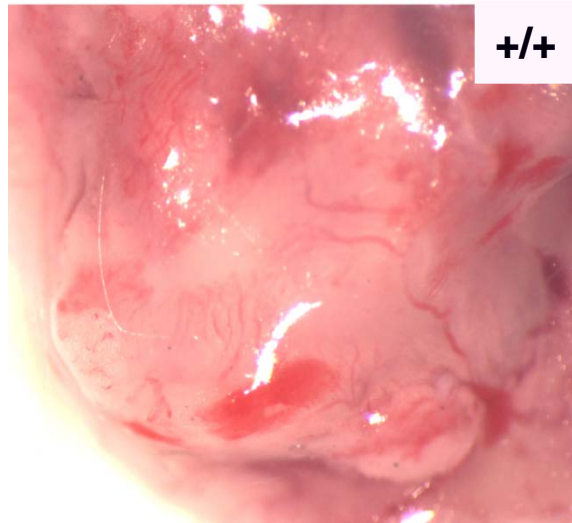
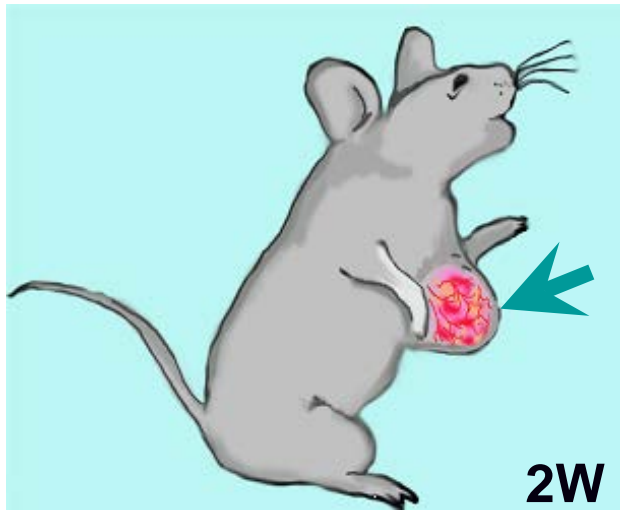
コントロール

線維芽細胞*KLF5*ノックアウト

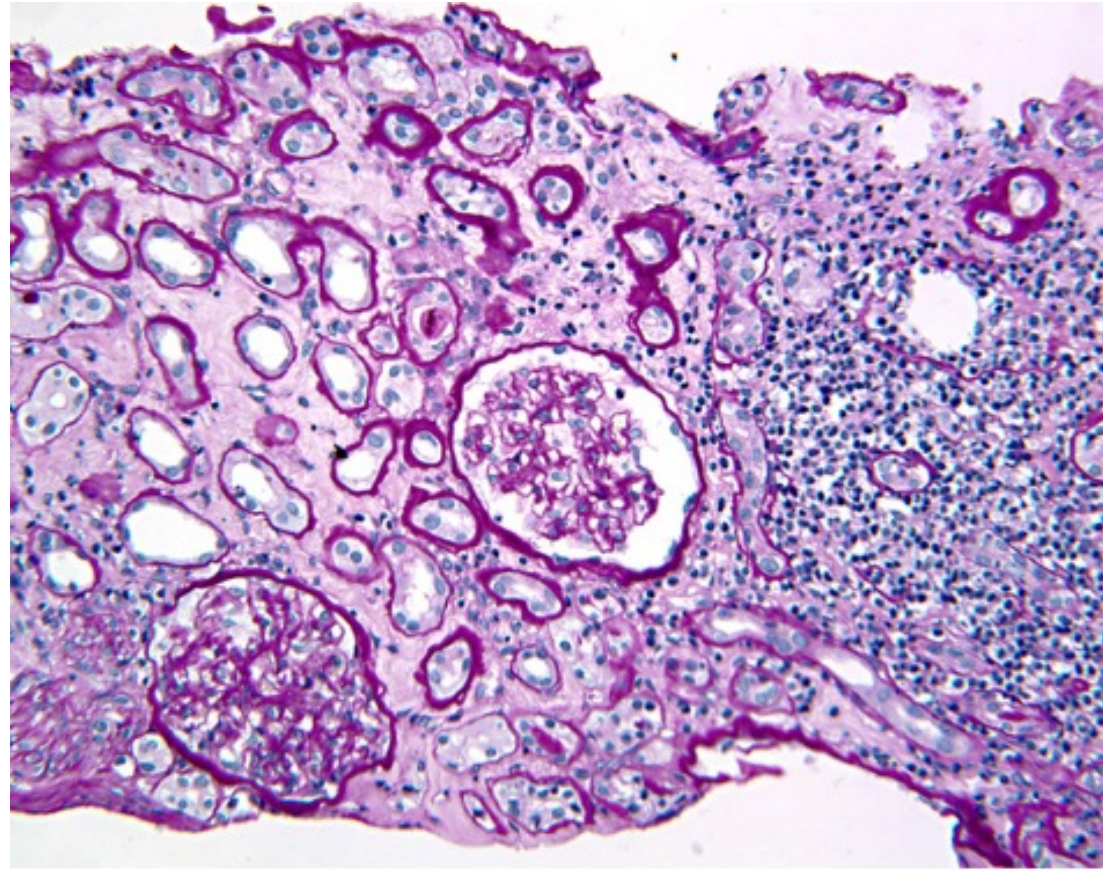
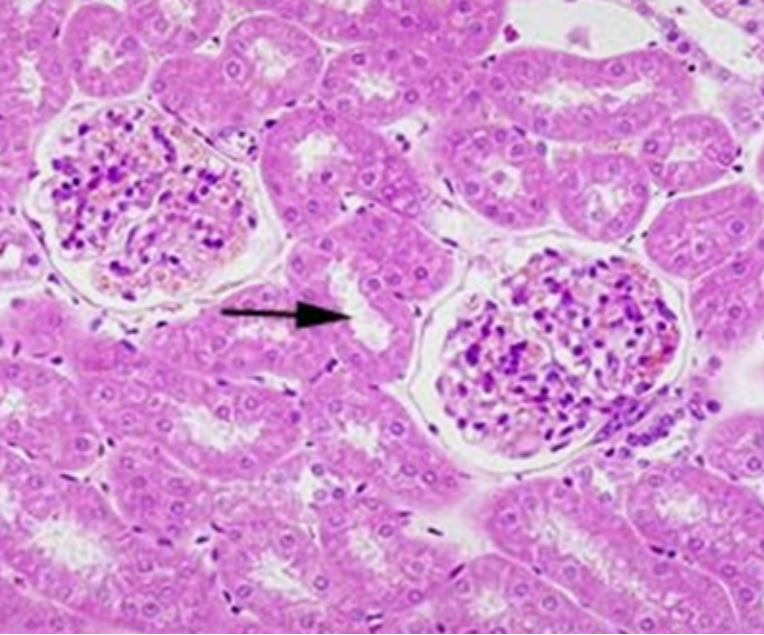


$KLF5^{+/-}$ マウスでは血管の新生が抑制され、 癌は育ちににくい

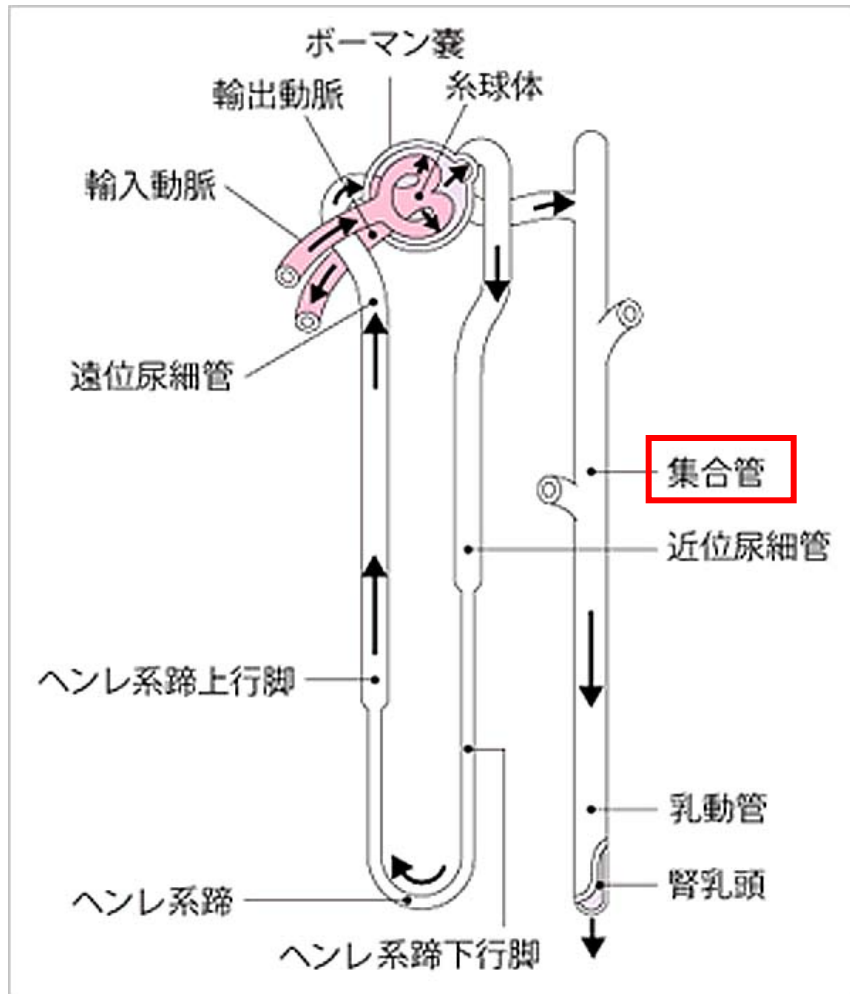
Tumor transplantation model; sarcoma 180 (S180)



**腎不全では腎臓間質
に炎症が持続する**

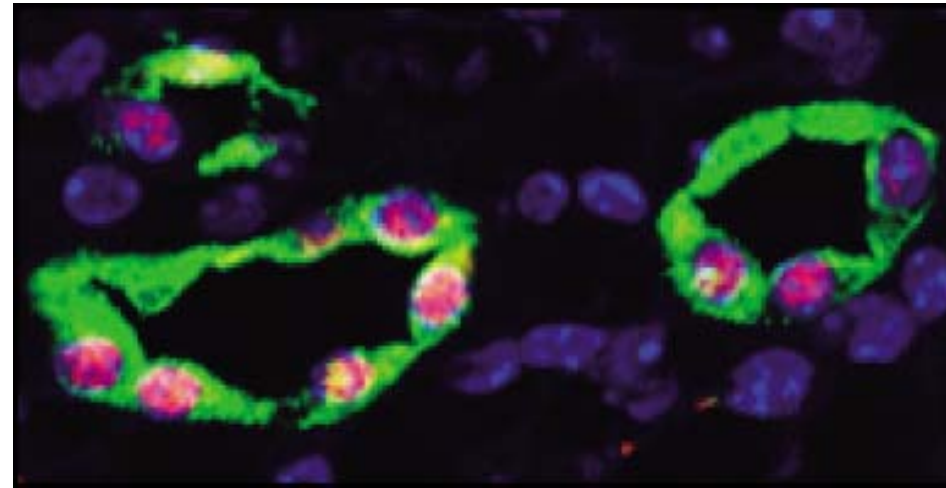


KLF5は集合管上皮細胞に発現する



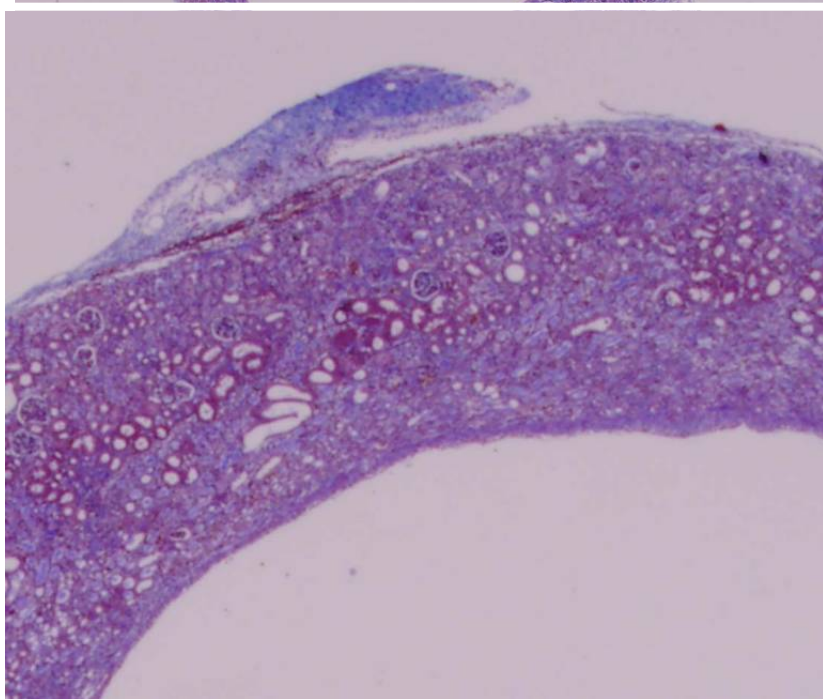
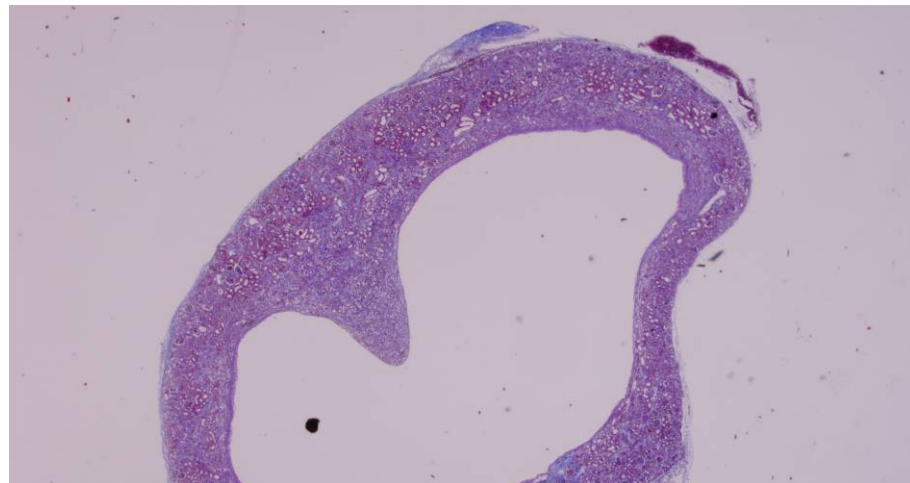
● KLF5

● AQP2



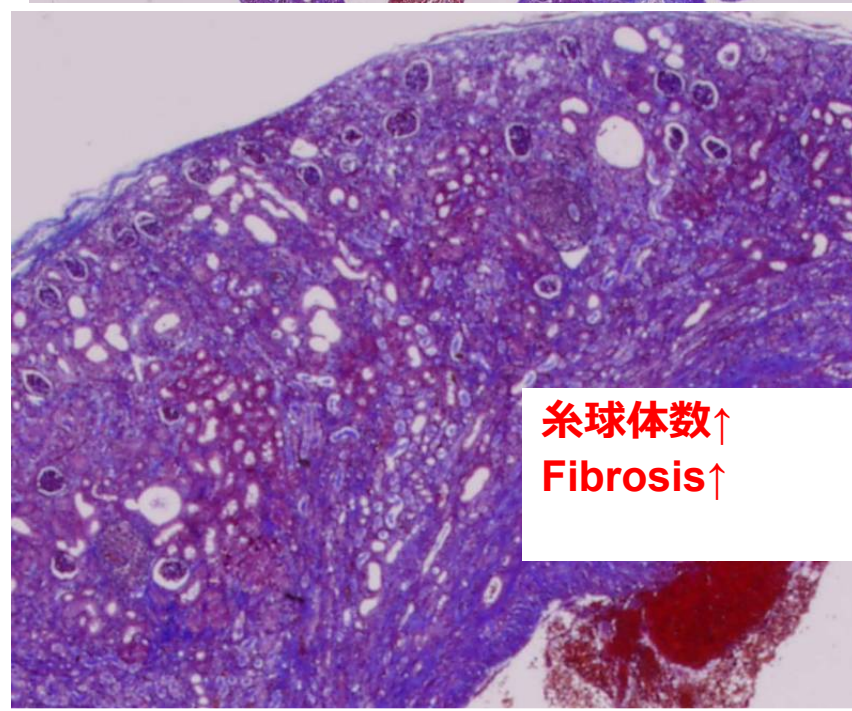
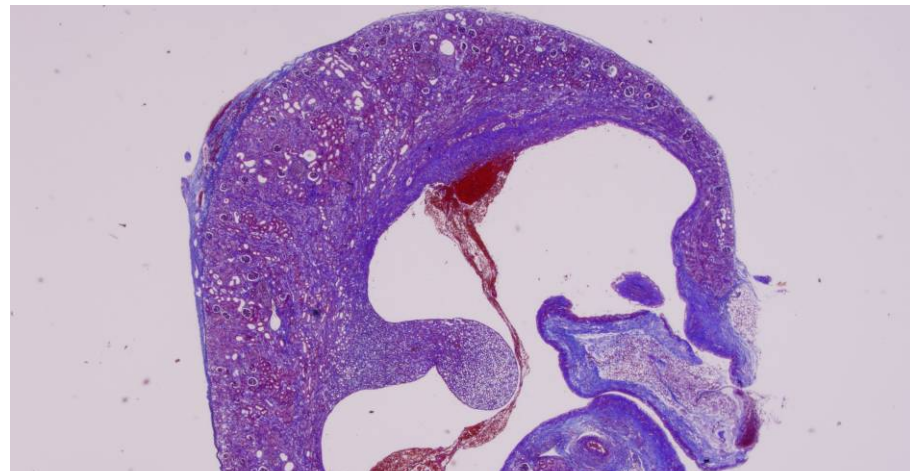
Klf5^{+/-}では糸球体障害は抑制され、線維化は亢進する

野生型



1.0 mm

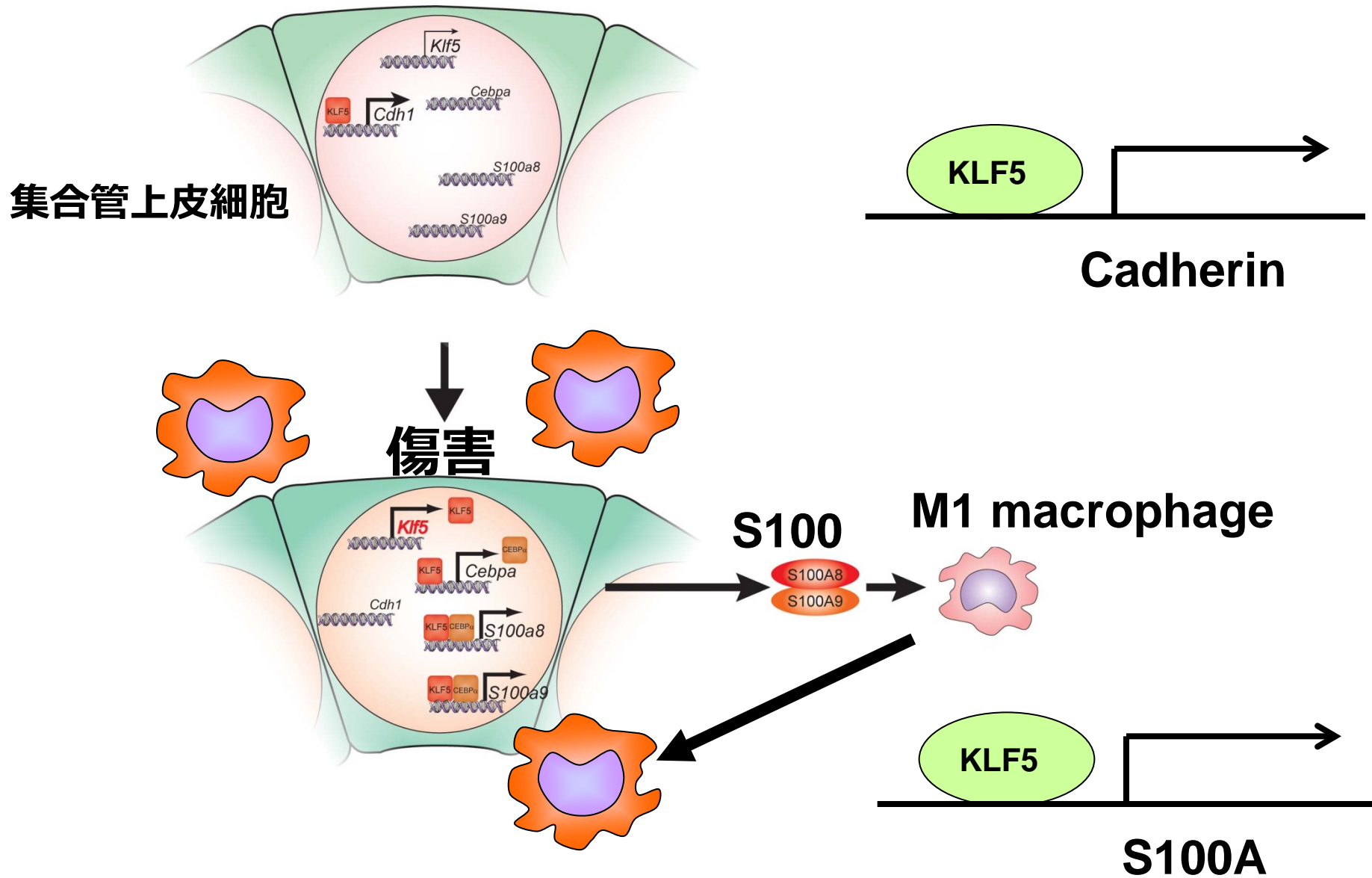
KLF5^{+/-}



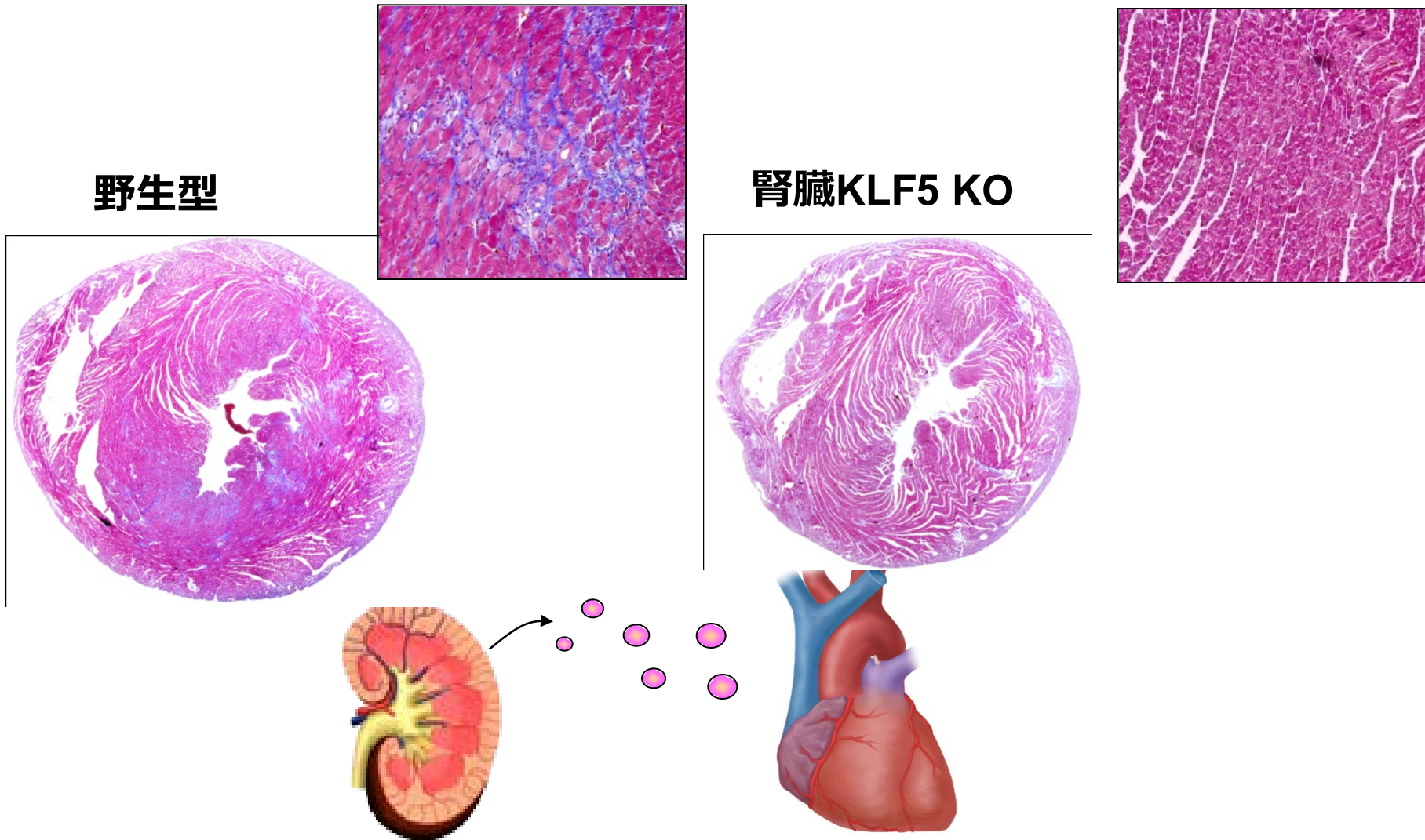
1.0 mm

糸球体数↑
Fibrosis↑

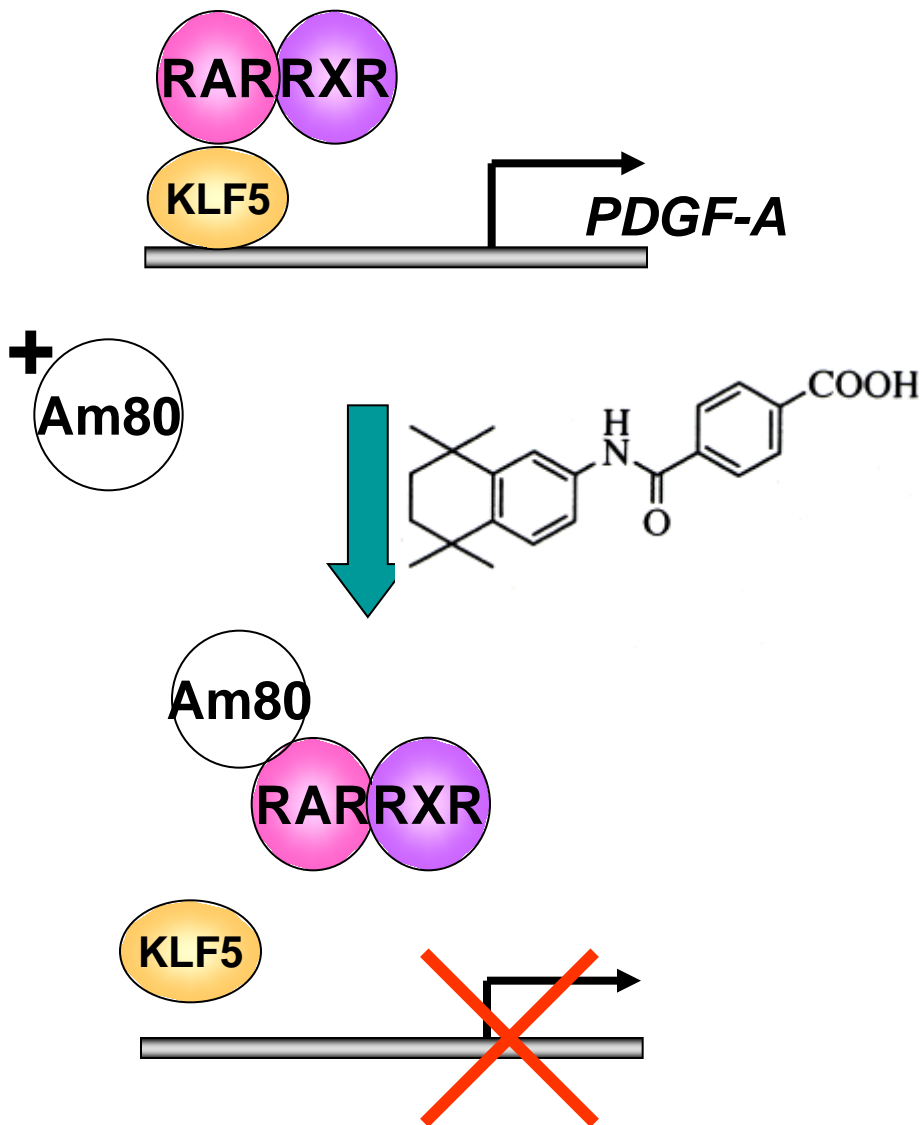
集合管はKLF5/S100のシステムにより、炎症を制御する



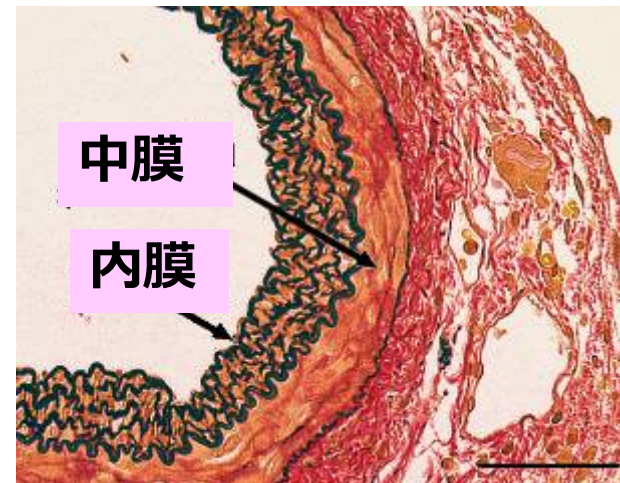
腎臓KLF5ノックアウトではアンジオテンシンII 負荷による心臓線維化が抑制される



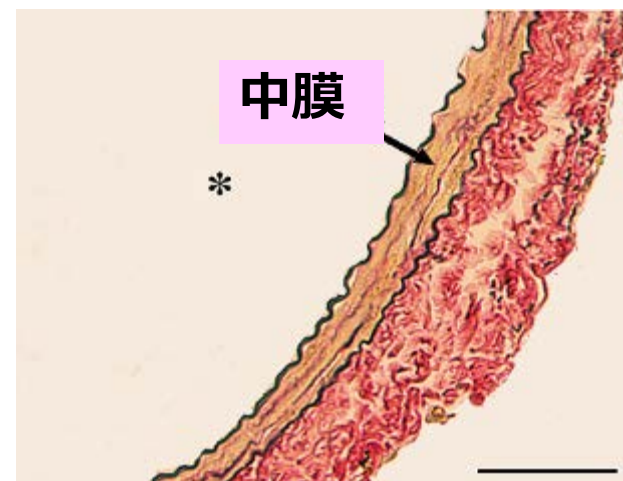
KLF5は腎臓由来心臓線維化促進因子を制御



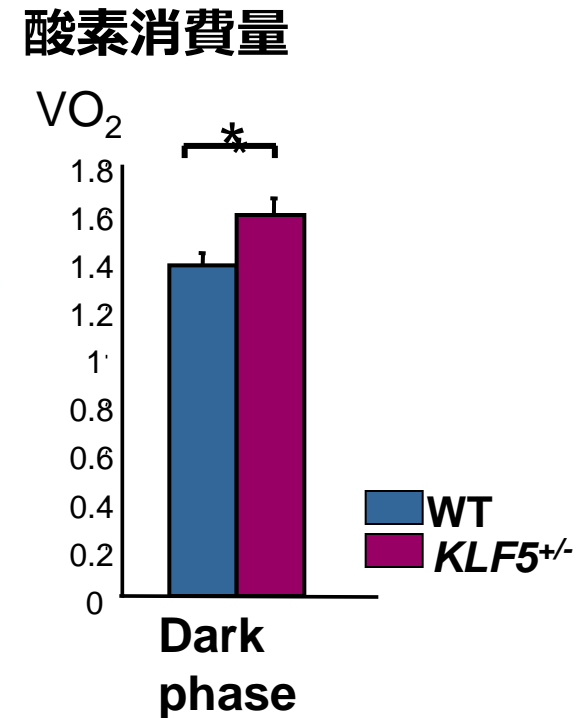
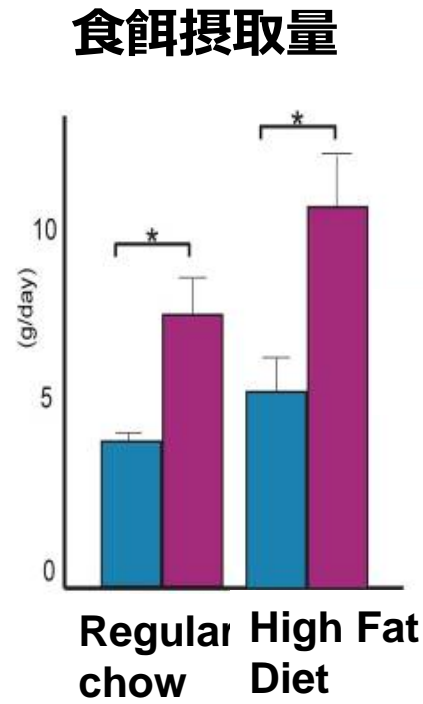
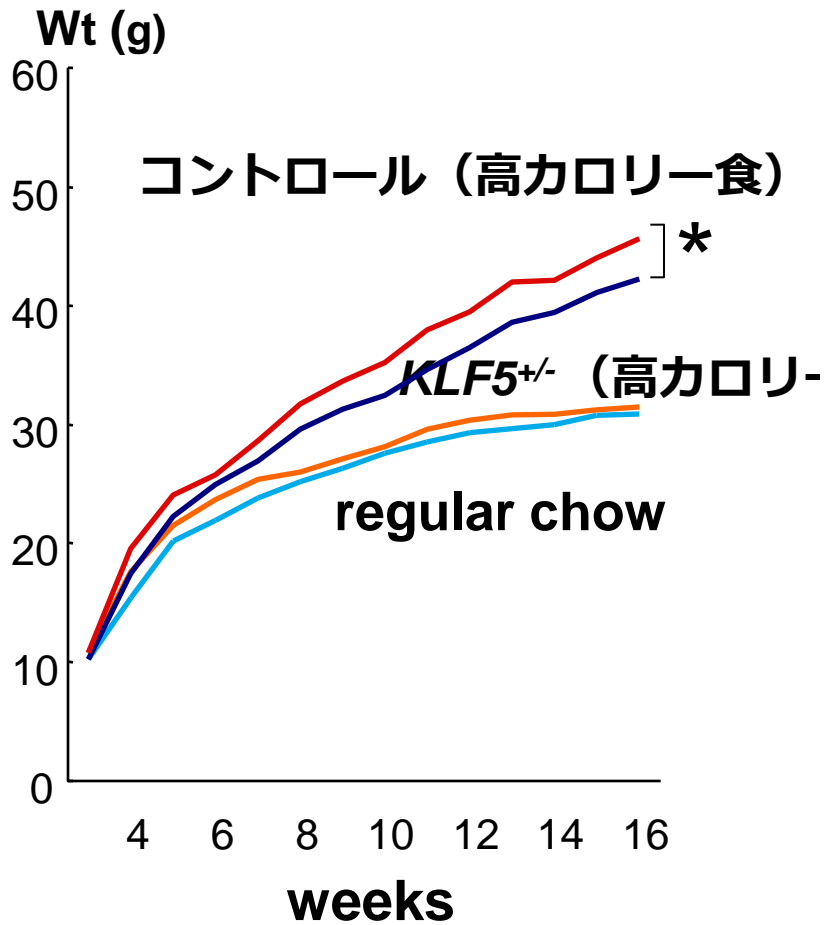
コントロール



Am80投与群

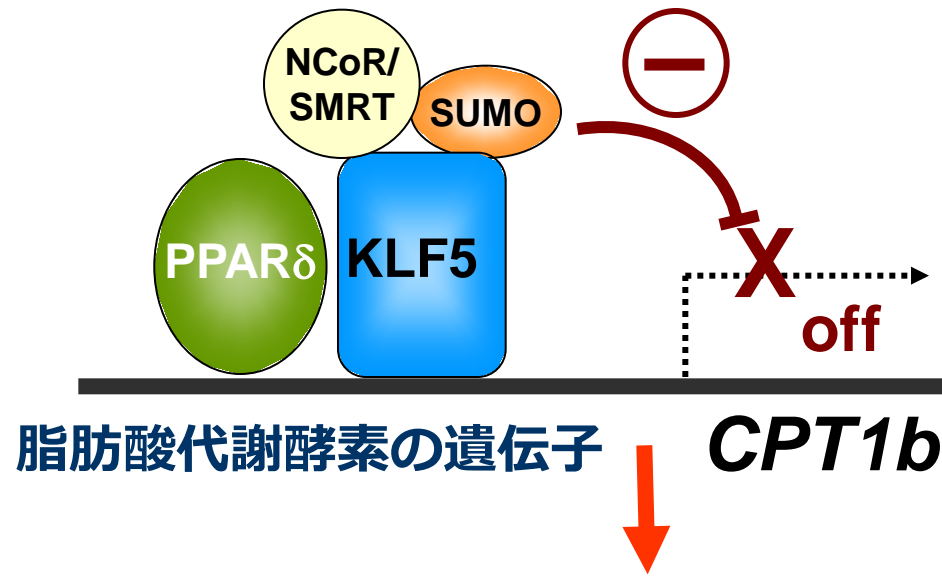


KLF5^{+/-} マウスにおける肥満の抑制

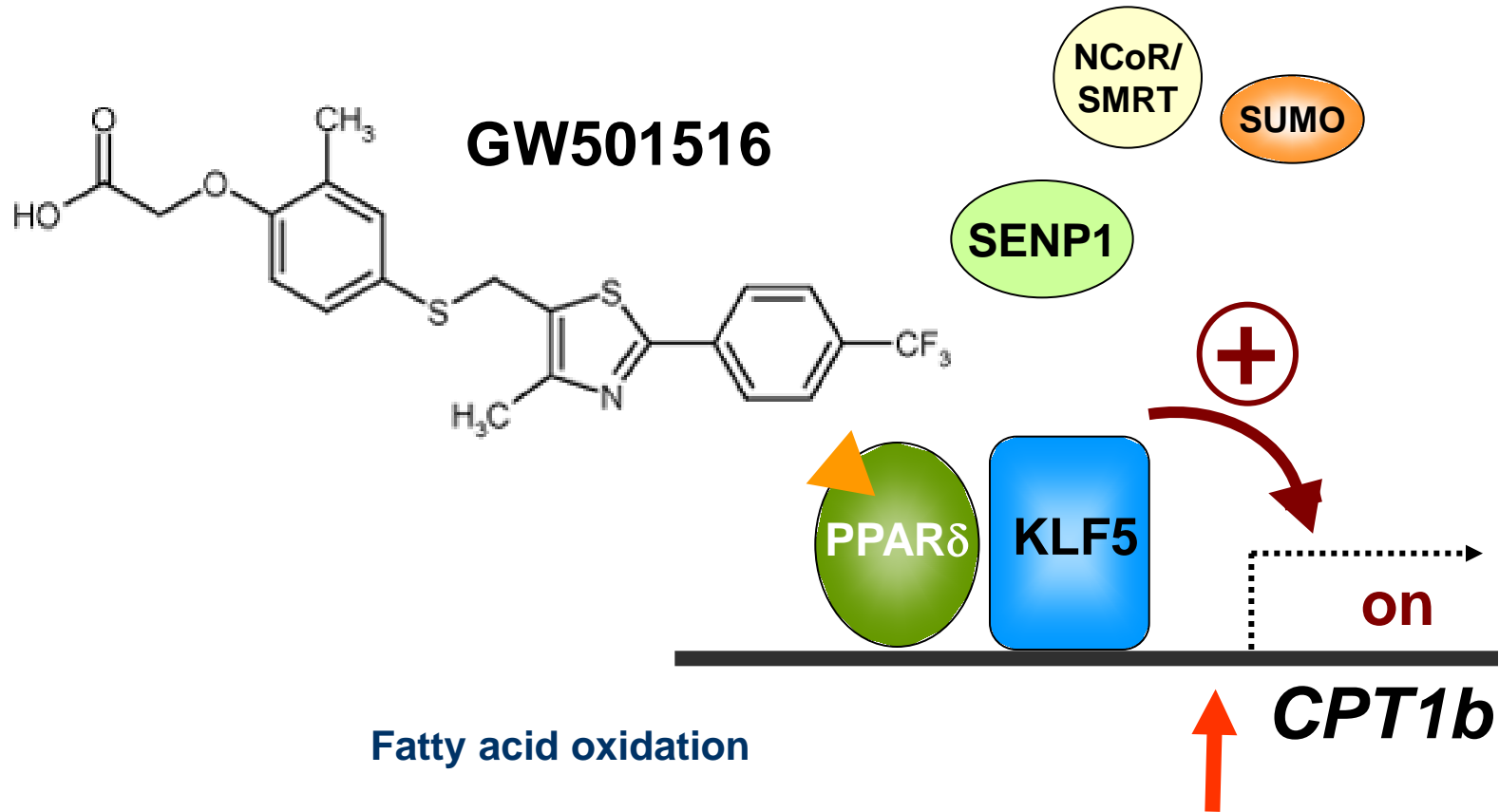


KLF5は骨格筋細胞のエネルギー代謝を制御する

骨格筋



PPAR δ のリガンドはKLF5の脱SUMO化を介して、 脂肪酸酸化を亢進する

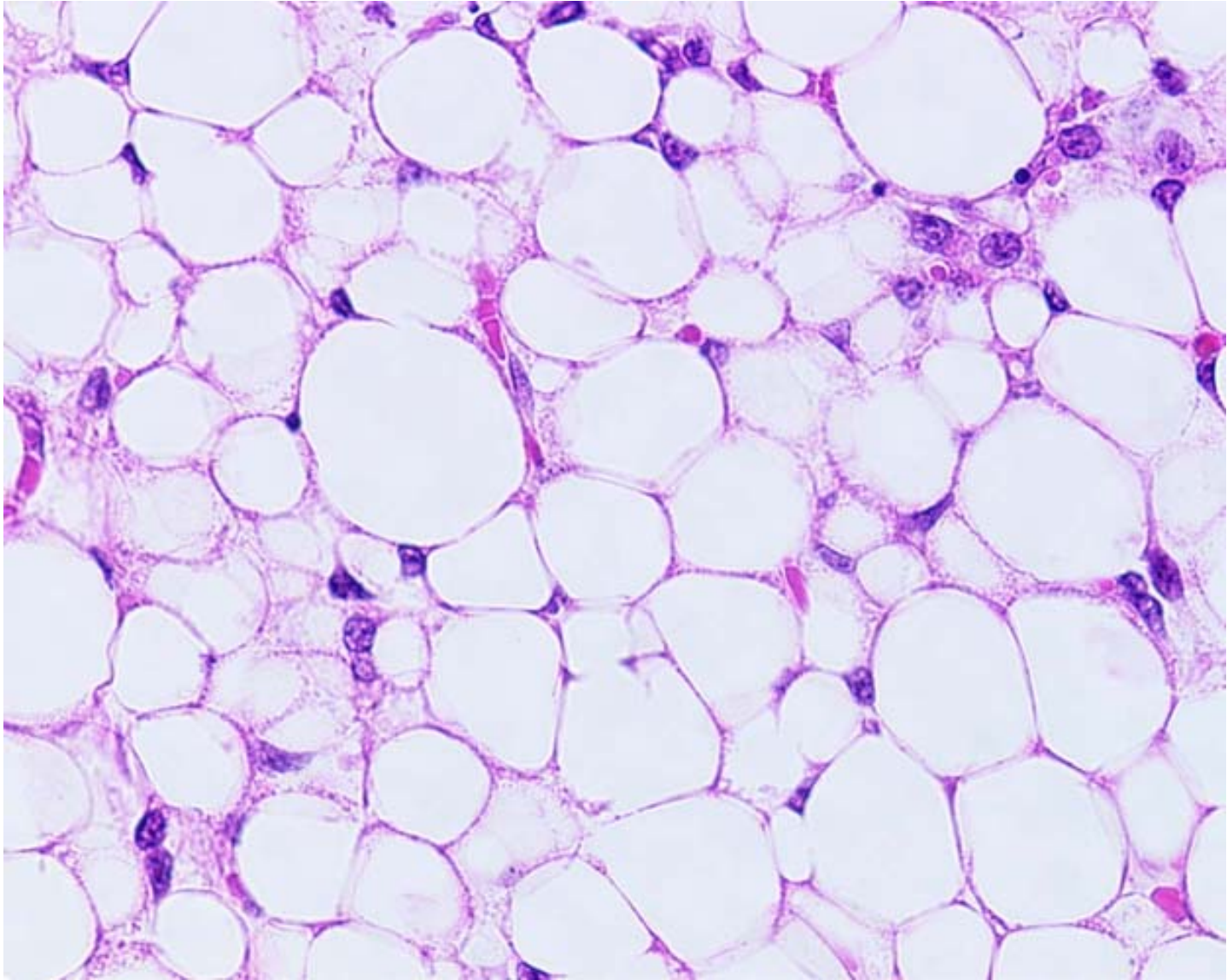


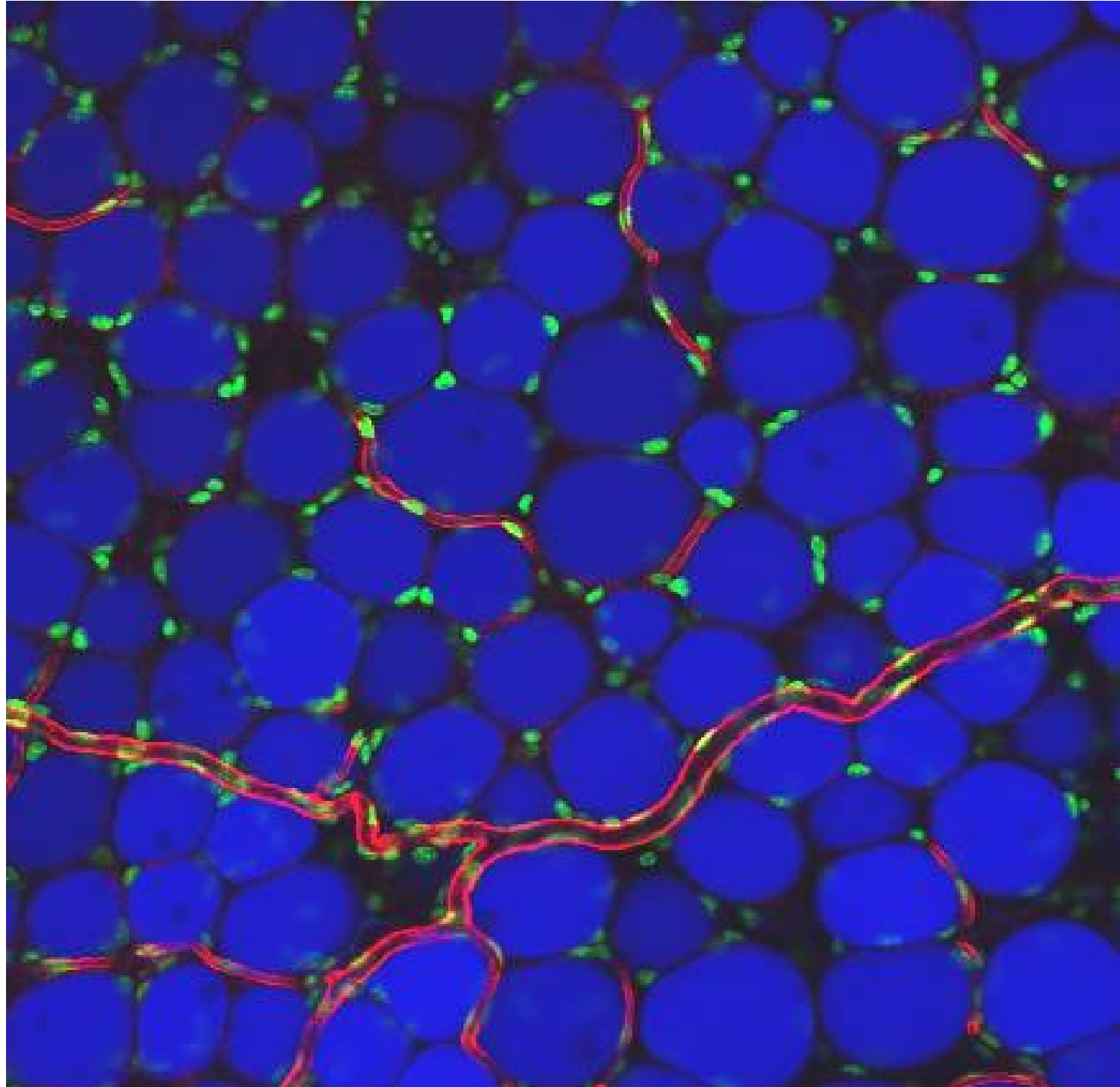
脂肪は内分泌臓器である

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

**Birgit Gustafson et al. (2007) Inflamed Adipose Tissue:
A Culprit Underlying the Metabolic Syndrome and
Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and
Vascular Biology* 27(11): 2276-2283, p.2278 Fig.2**

脂肪組織には本当に炎症が生じているのか？

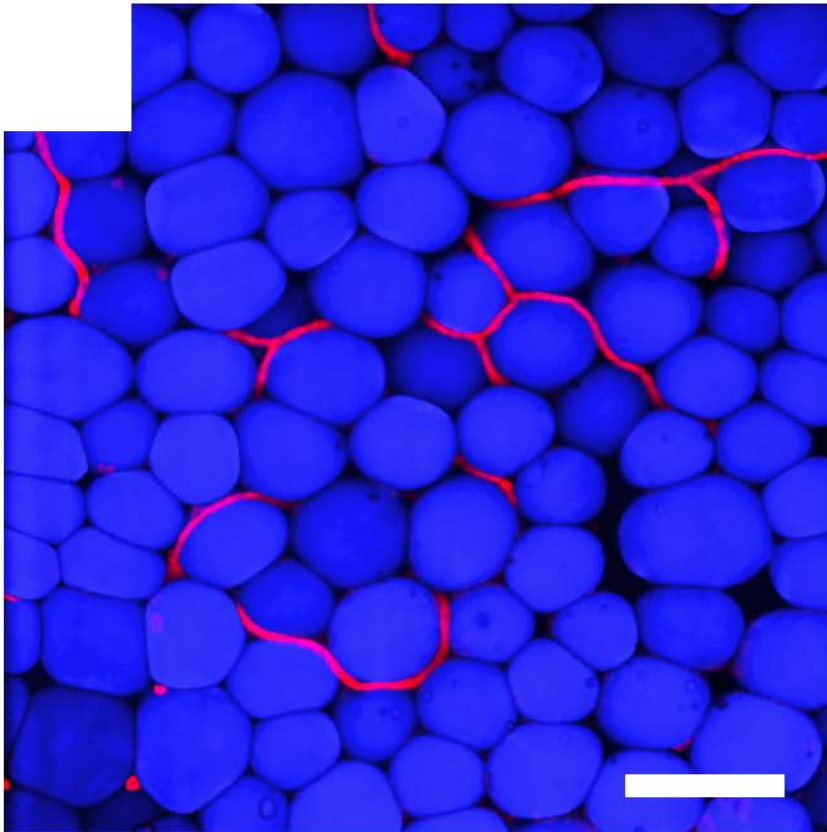




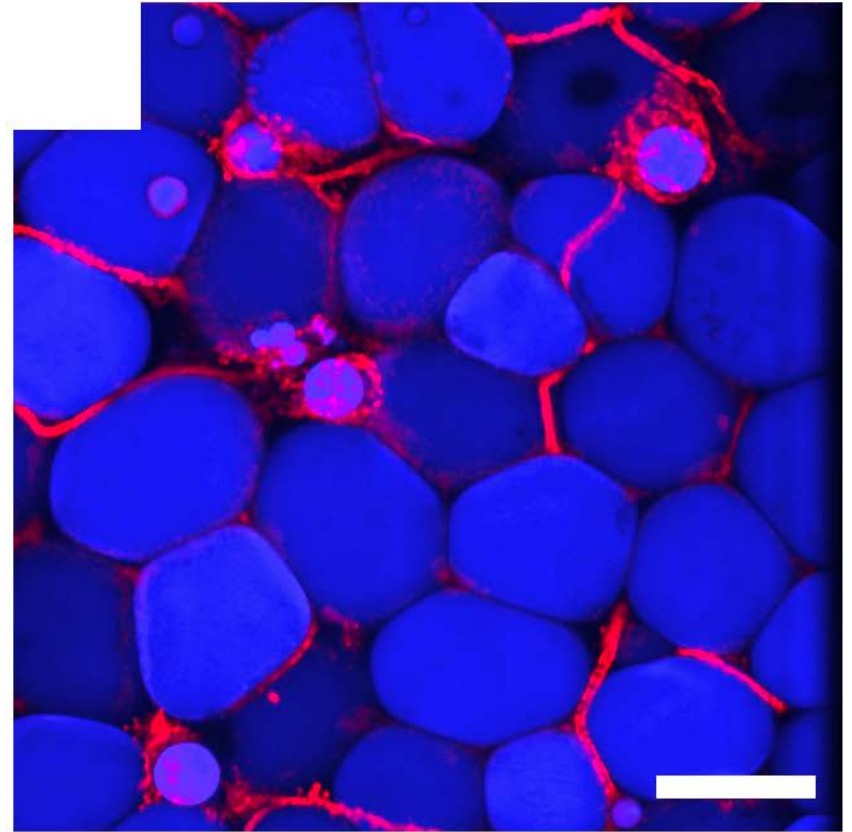
小型脂肪細胞を中心とする細胞集団

精巣上体脂肪組織（内臓脂肪）

8週齢



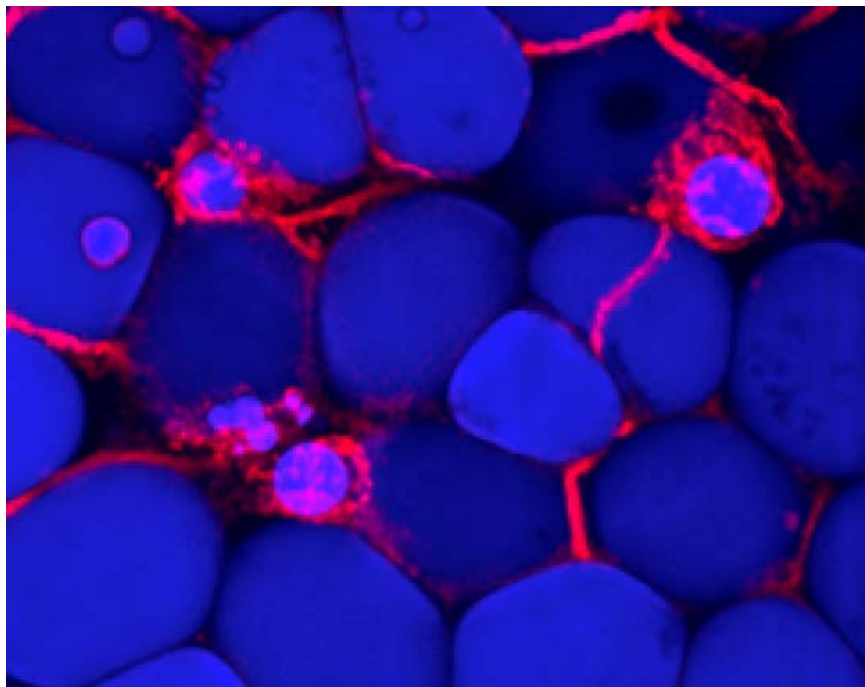
db/+



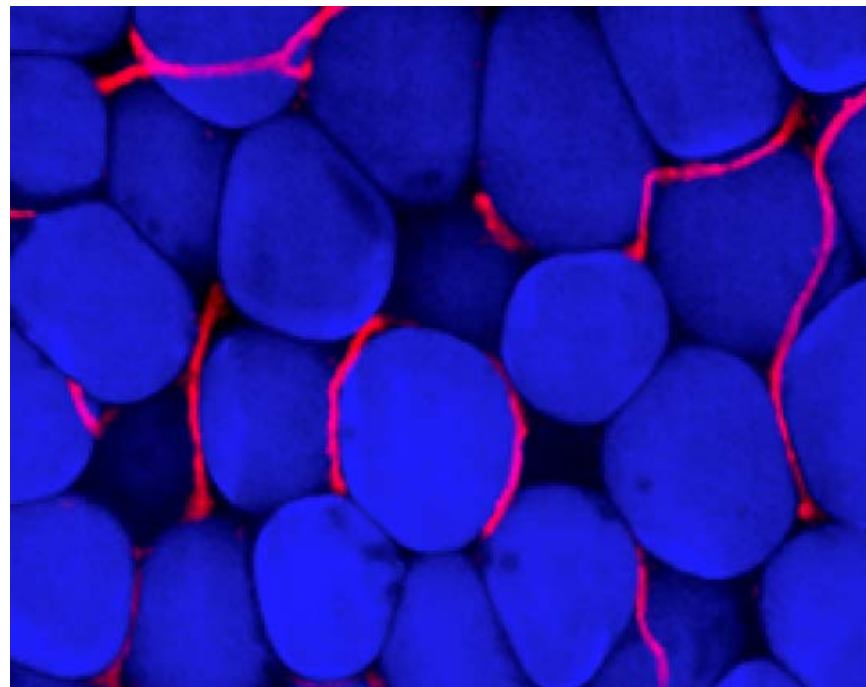
db/db

anti-VEGF抗体は細胞集団の形成を阻害する

db/db



db/db + anti-VEGF



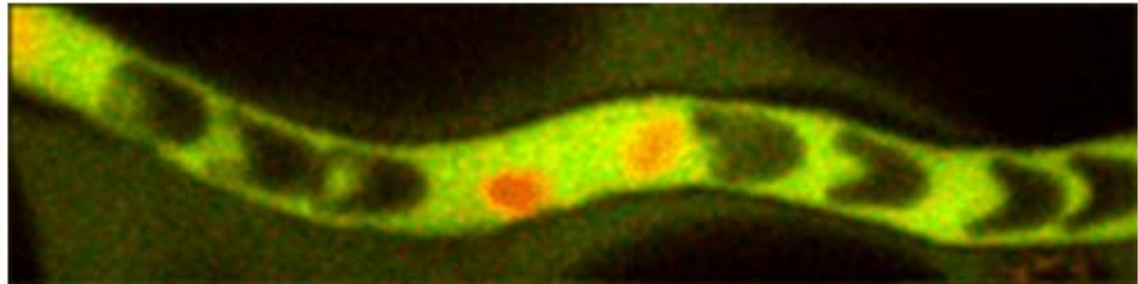
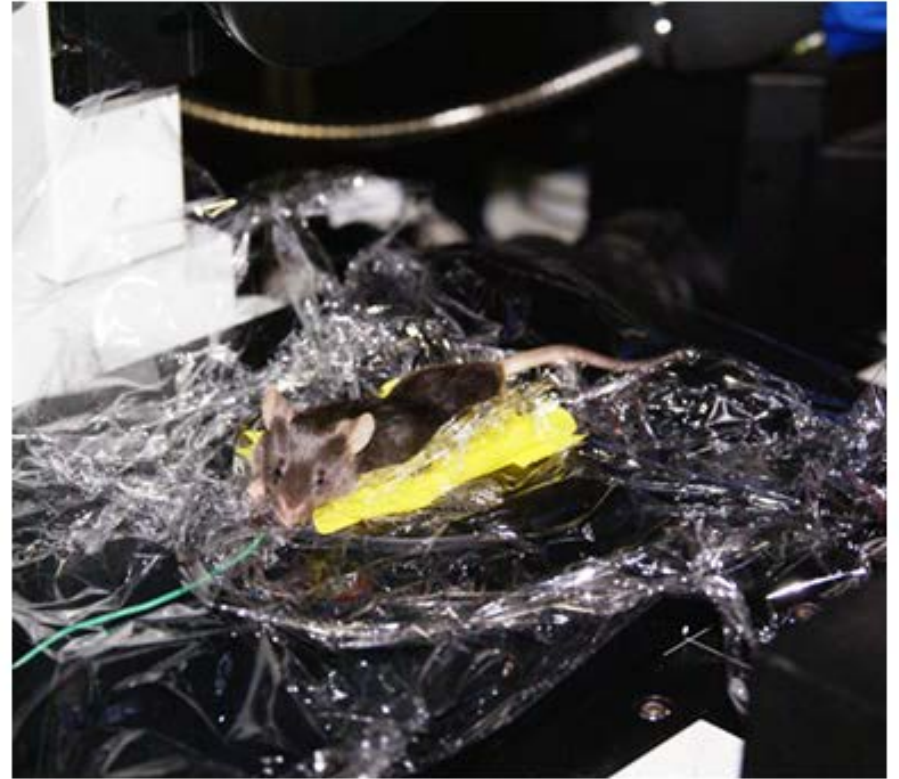
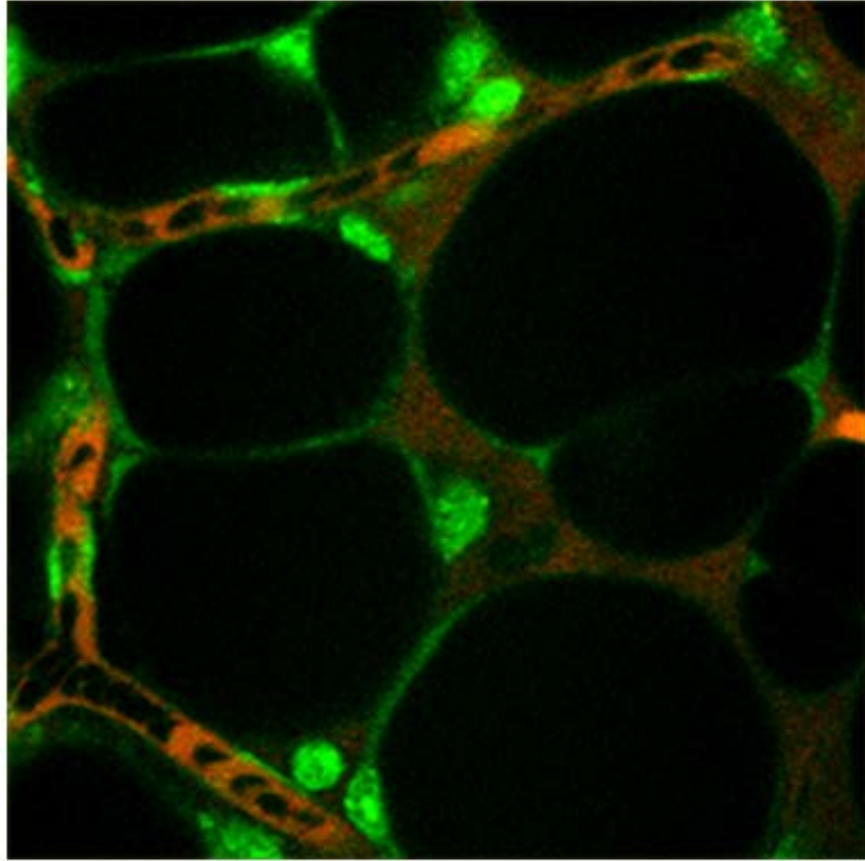
血管新生は脂肪細胞新生を支持する細胞集団形成に必須である

“adipo-/angiogenic cell clusters”

永井先生ご提供画像

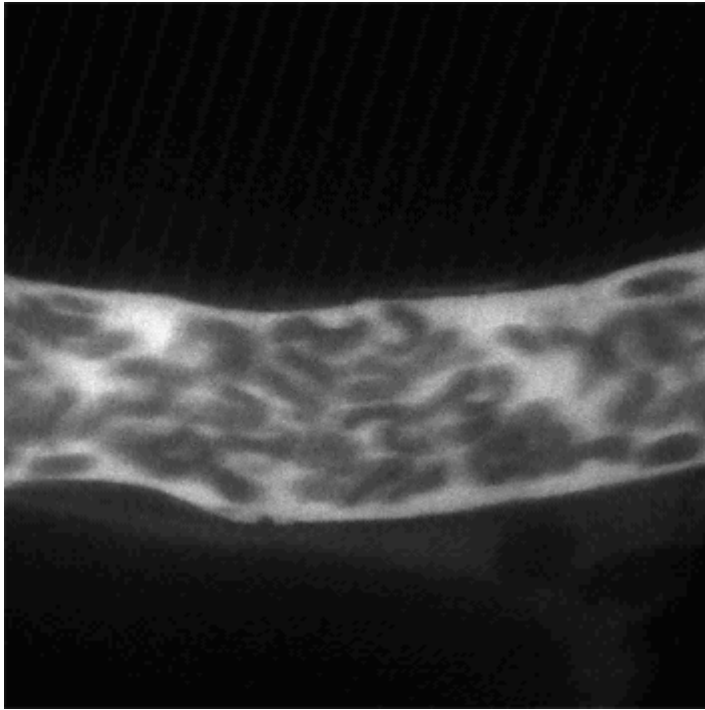
Nishimura, *Diabetes* 2007

血流・細胞ダイナミクスの可視化

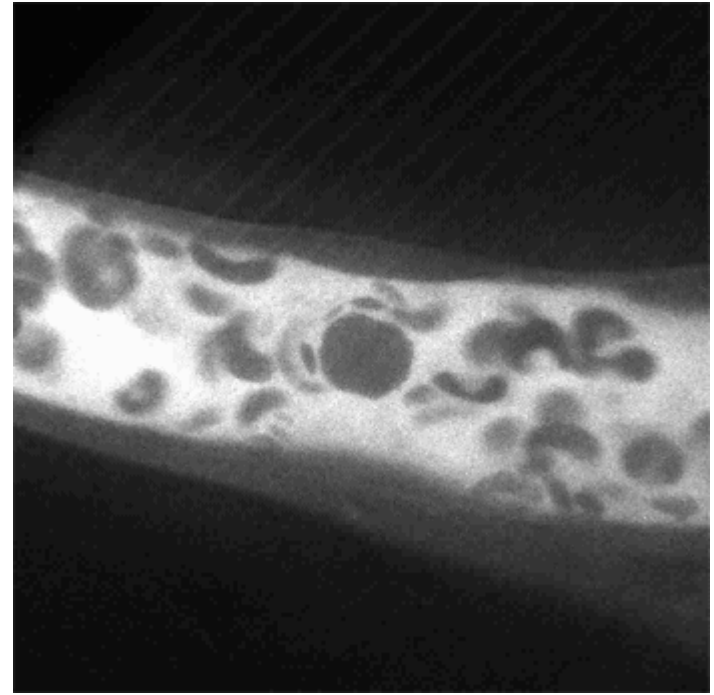


肥満脂肪組織の血流は遅い

ob/+



ob/ob (肥満)

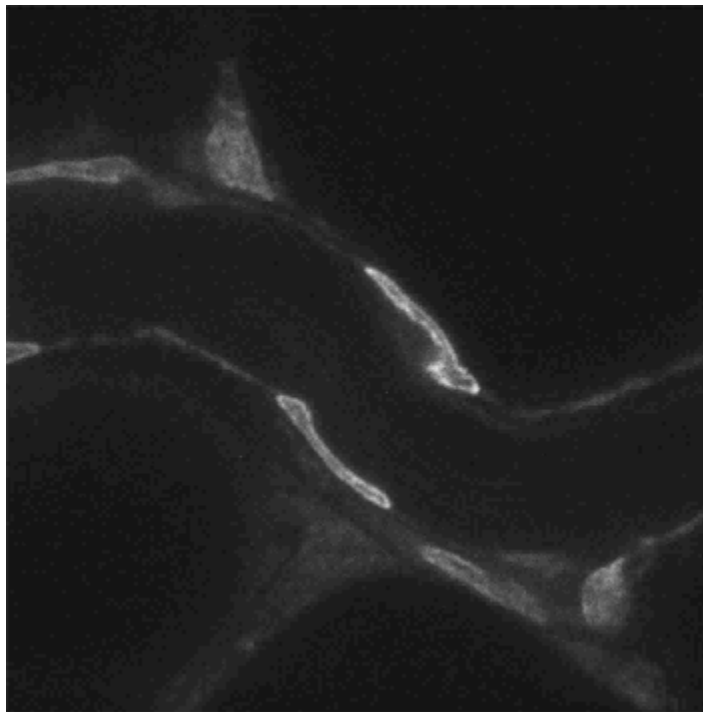


FITC-dextran (MW 150,000)

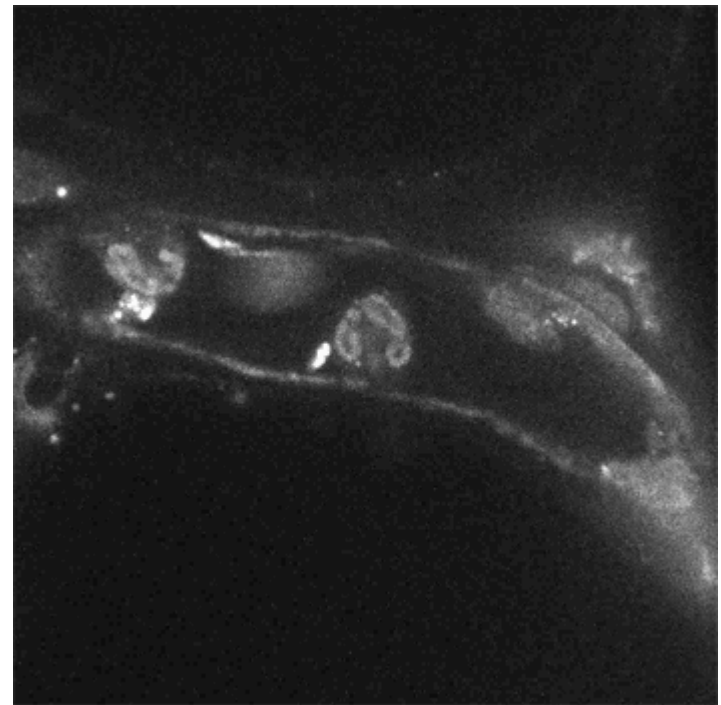
精巣上体脂肪組織

肥満脂肪組織での白血球接着

rolling



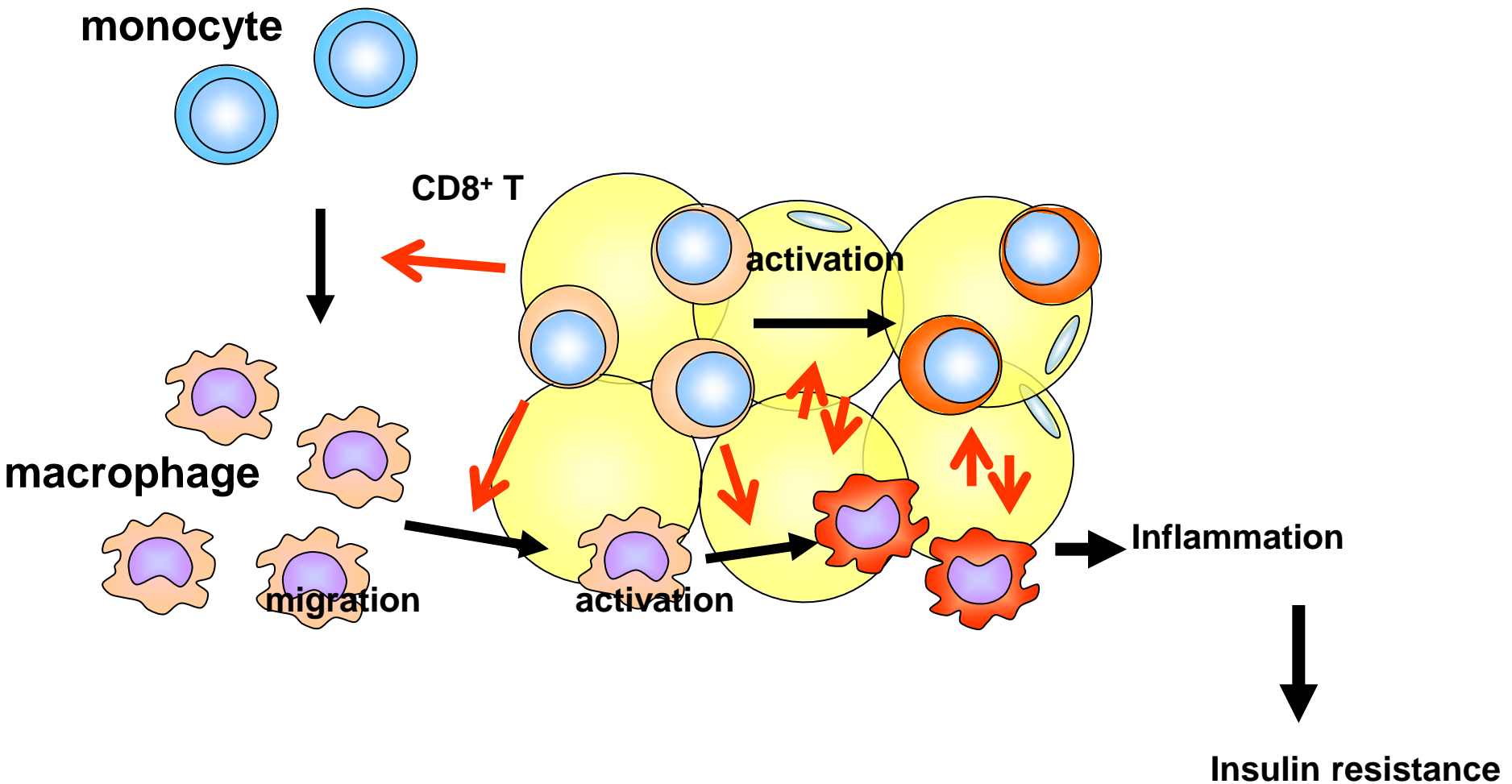
firm adhesion



Nishimura *J Clin Invest* 2008

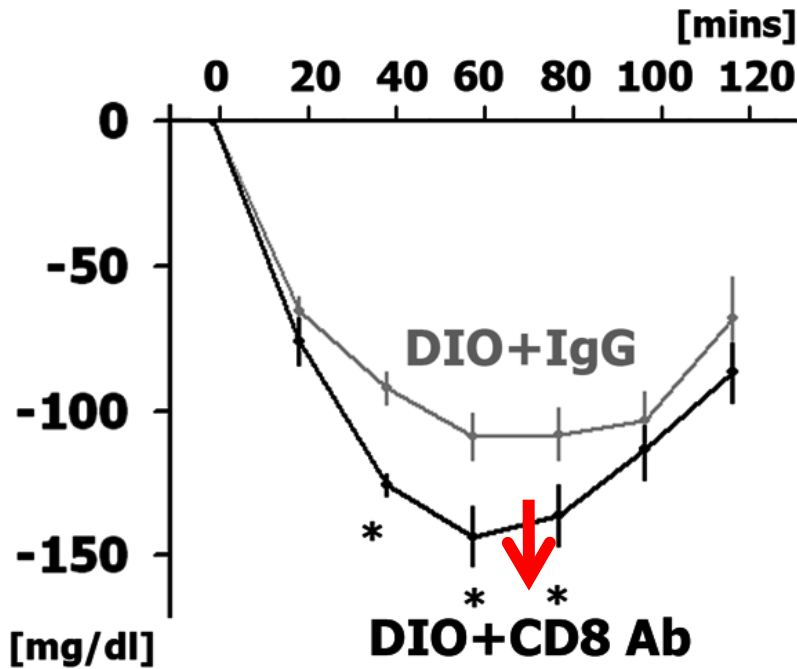
永井先生ご提供画像

脂肪細胞-CD8⁺細胞-マクロファージの相互作用



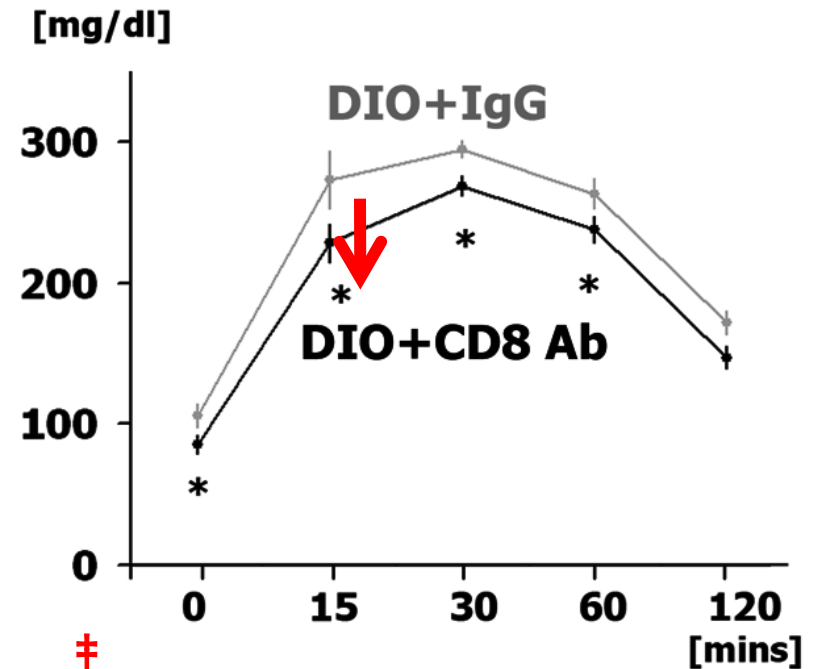
抗CD8抗体のはインスリン抵抗性を改善する

ITT



‡

OGTT



‡

With kind permission from Springer Science+Business Media: Nature Medicine, CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity, 2009, 916, Satoshi Nishimura, Ichiro Manabe, Mika Nagasaki, Koji Eto, Hiroshi Yamashita, Mitsuru Ohsugi, Makoto Otsu, Kazuo Hara, Kohjiro Ueki, Seiryu Sugiura, Kotaro Yoshimura, Takashi Kadowaki, Ryoza Nagai, fig.2(d) and (e)

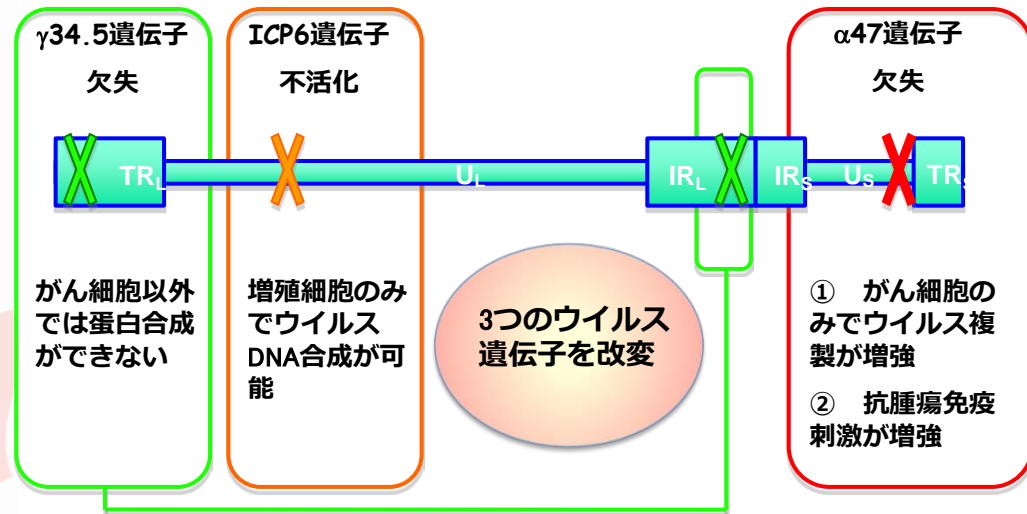
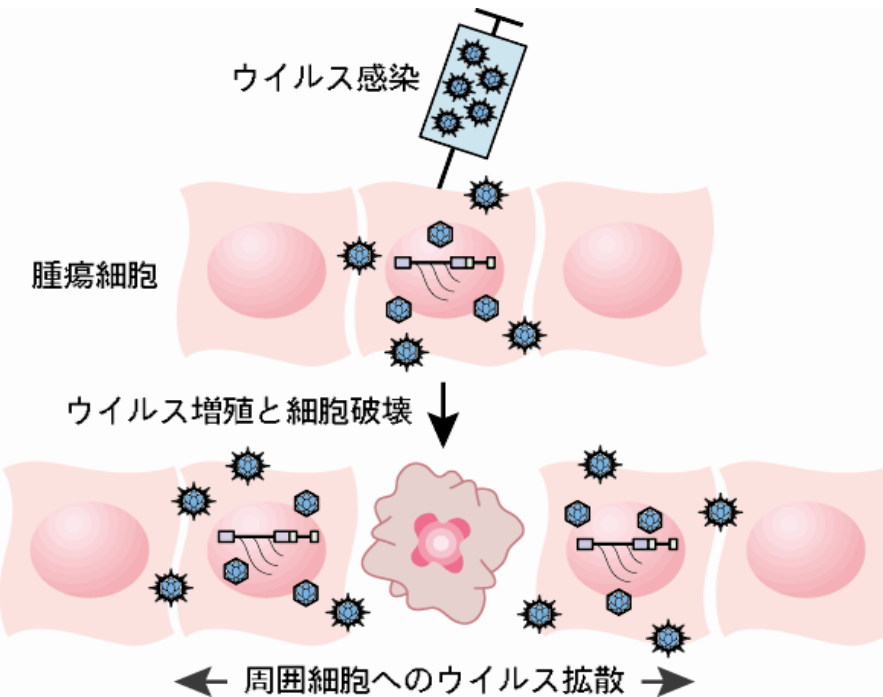
Nishimura et al. *Nat Med* 2009

がんのウイルス療法

開発品: **G47 Δ**

= 第三世代のがん治療用ヘルペスウイルス

G47 Δ のDNA構造と三重変異



試験デザイン：第 I-IIa 相。オープンラベル方式。

3例ずつの用量増加後、設定用量で12例。

対象： 進行性の**膠芽腫**患者 (余命3-9ヶ月)

投与方法： 定位脳手術による腫瘍内投与。2回投与。

エンドポイント： 安全性の確認と抗腫瘍効果の評価。

臨床用ウイルス製剤
は学内施設で製造



国産初のcGMP準拠
ウイルス製剤



平成19年1月 学内倫理委員会承認

平成21年5月 厚生労働省の承認

平成21年11月 被験者登録開始

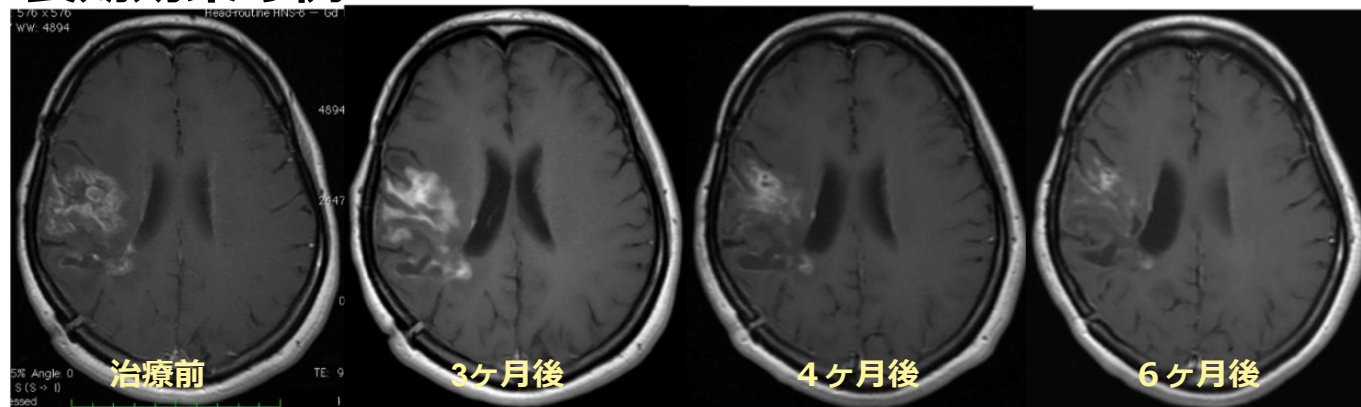


遺伝子組換えウイルスを用いたウイルス療法に対する初めての国の承認

7例の治療が終了： うち CR 1例、PR 1例

(平成23年4月現在)

長期効果の例



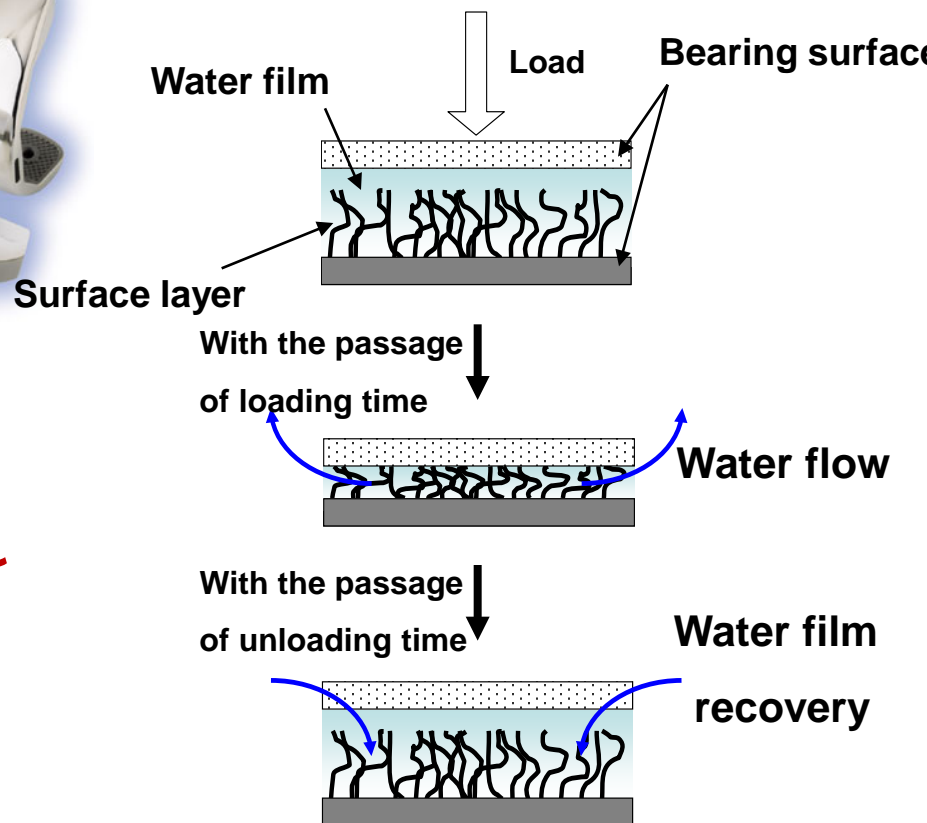
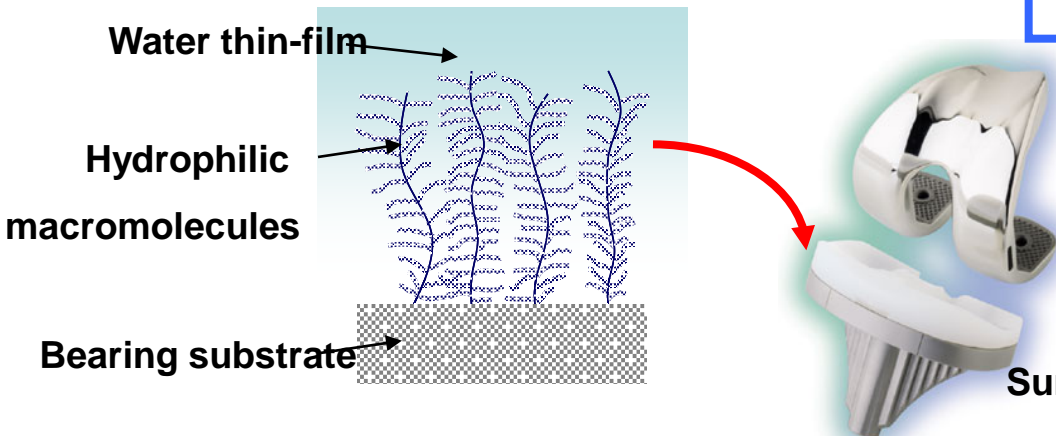
TR23 新規人工関節（膝関節）の開発

目的

水和潤滑により期待される効果

患者のQOLに貢献する長寿命の人工膝関節（TKR）を開発する

- 水和潤滑による耐摩耗特性の向上
- 水和ゲル層による応力緩和・衝撃吸収



人工股関節用ポリエチレンE表面で優れた耐摩耗性を発揮したMPCポリマーをTKRインサート表面に導入する

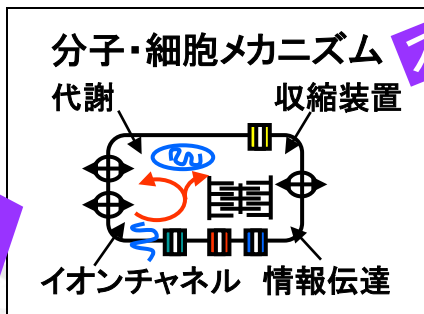
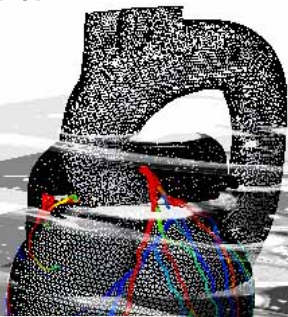
個々の患者の心臓モデルと病気をシミュレーションする



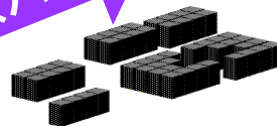
ベッドサイドで患者
心臓モデルが拍動

2,000万個の細胞モデルを
患者心臓に合わせて配置

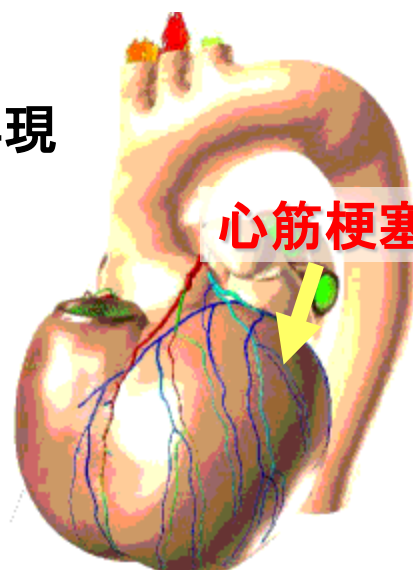
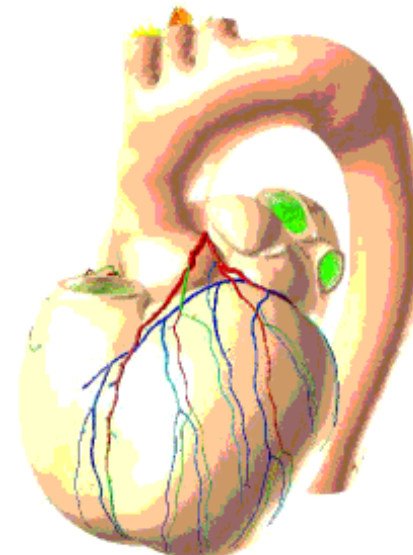
患者CT情報
医療情報



スパコン

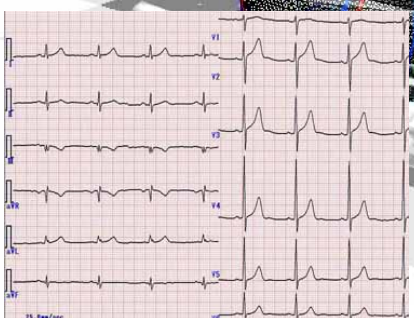
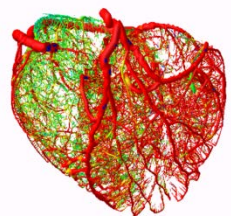


病気・治療を再現



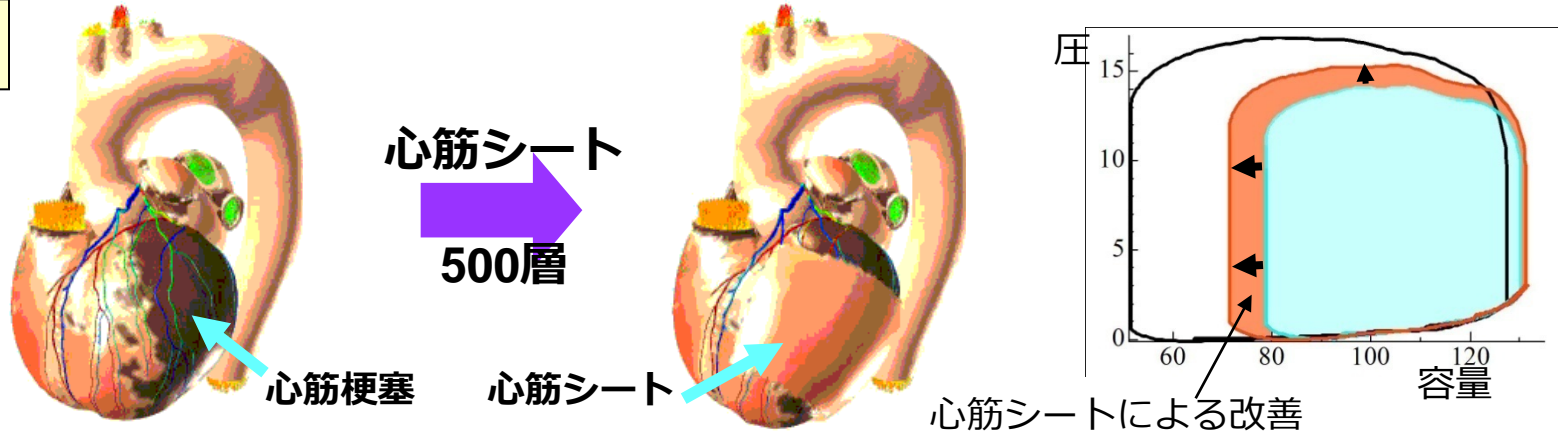
心筋梗塞

心臓弁・血流・
冠動脈も再現



心臓シミュレータによる最適医療と革新的治療法開発

再生医療

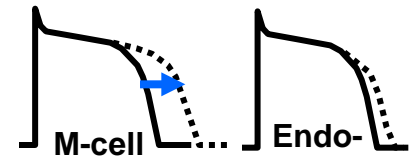


突然死リスク予測

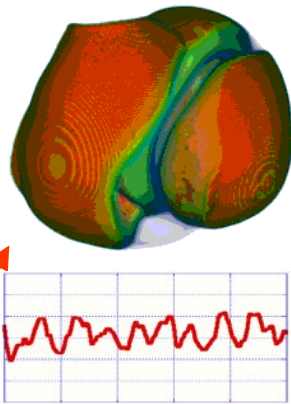
創薬・再不整脈作用の評価

患者心電図・CT

イオンチャネル
への作用データ



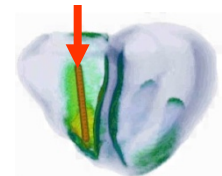
治療効果の評価



治療機器開発

新しい除細動器 (ICD) の設計

電極



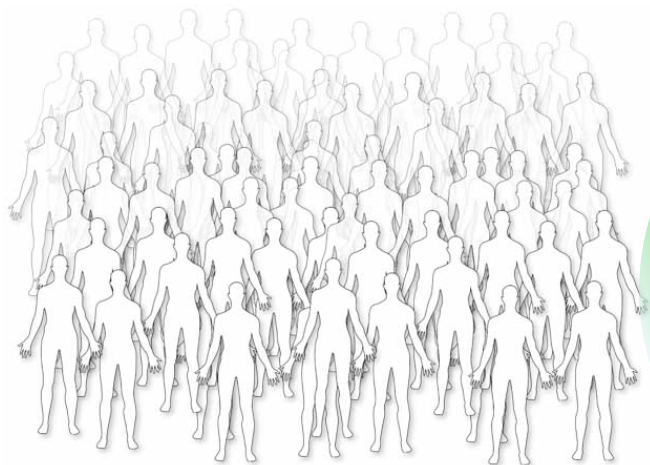
高電流
強いショック

電極位置・形状・通電波形
除細動効果シミュレーション

患者ごとに最適化された心室同期療法 (CRT)

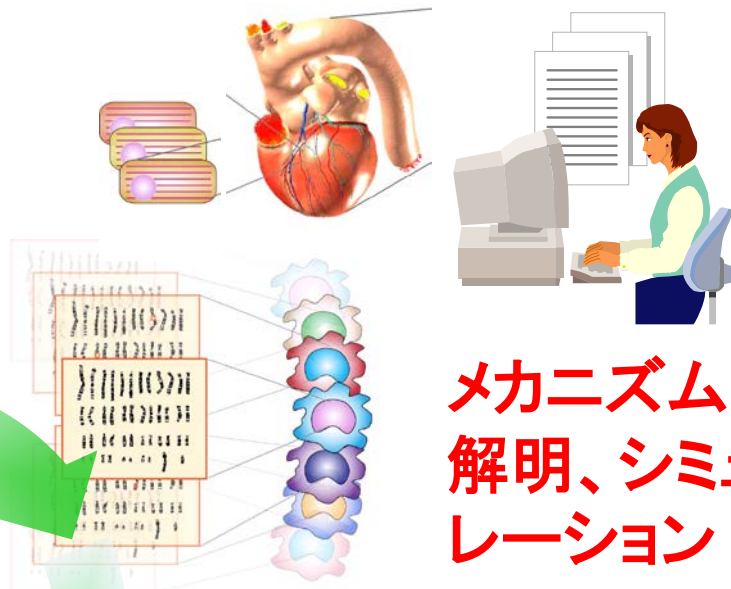
臨床医学研究のあり方

集団・社会(医療の受容者)から課題を抽出

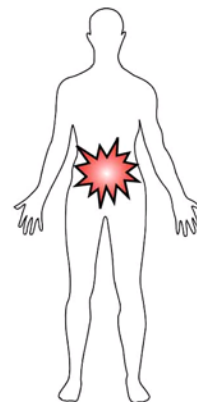


集団の中で評価

個々人に最適な(文脈に沿った)医療・ケア

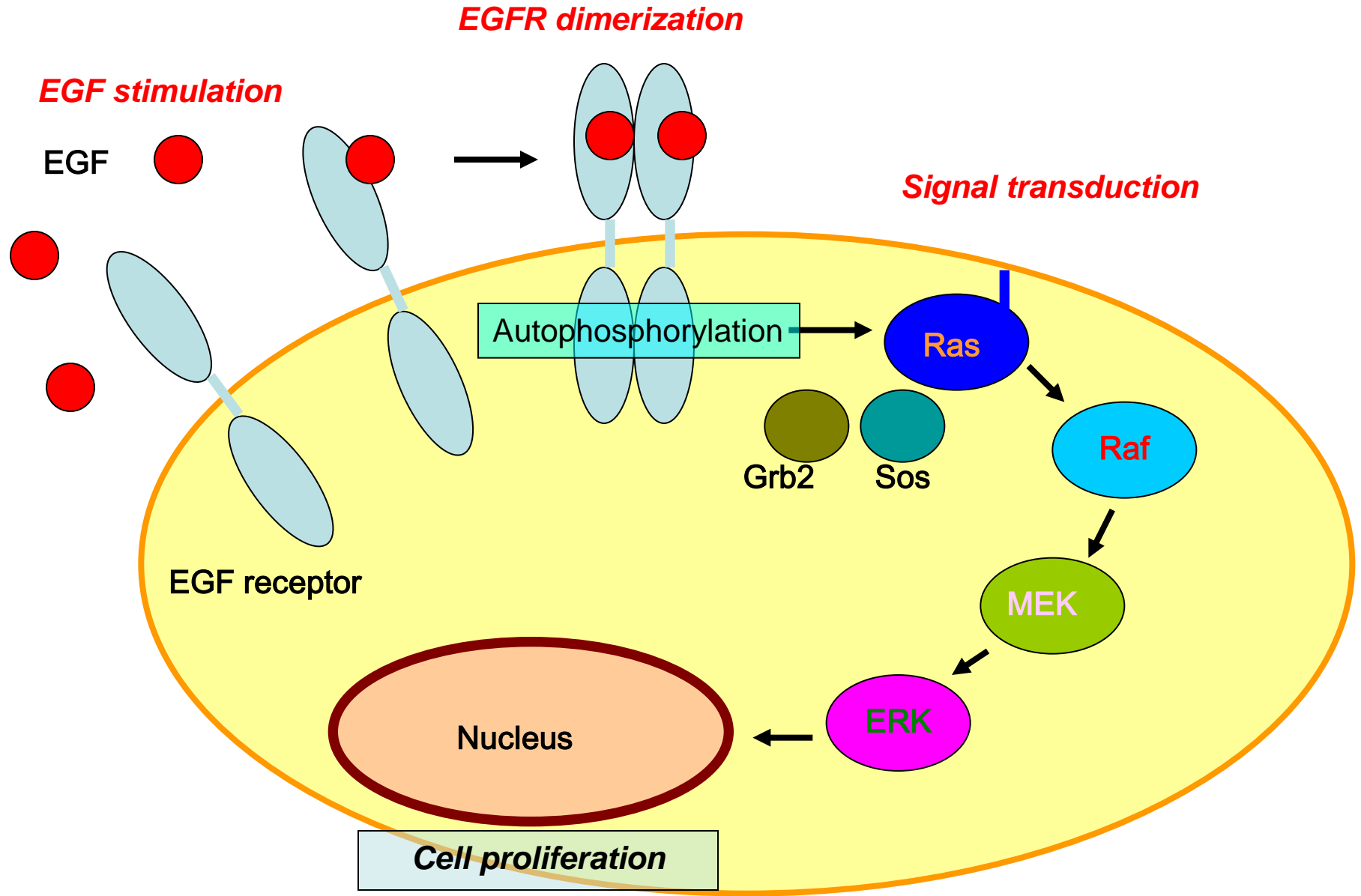


メカニズムの
解明、シミュ
レーション



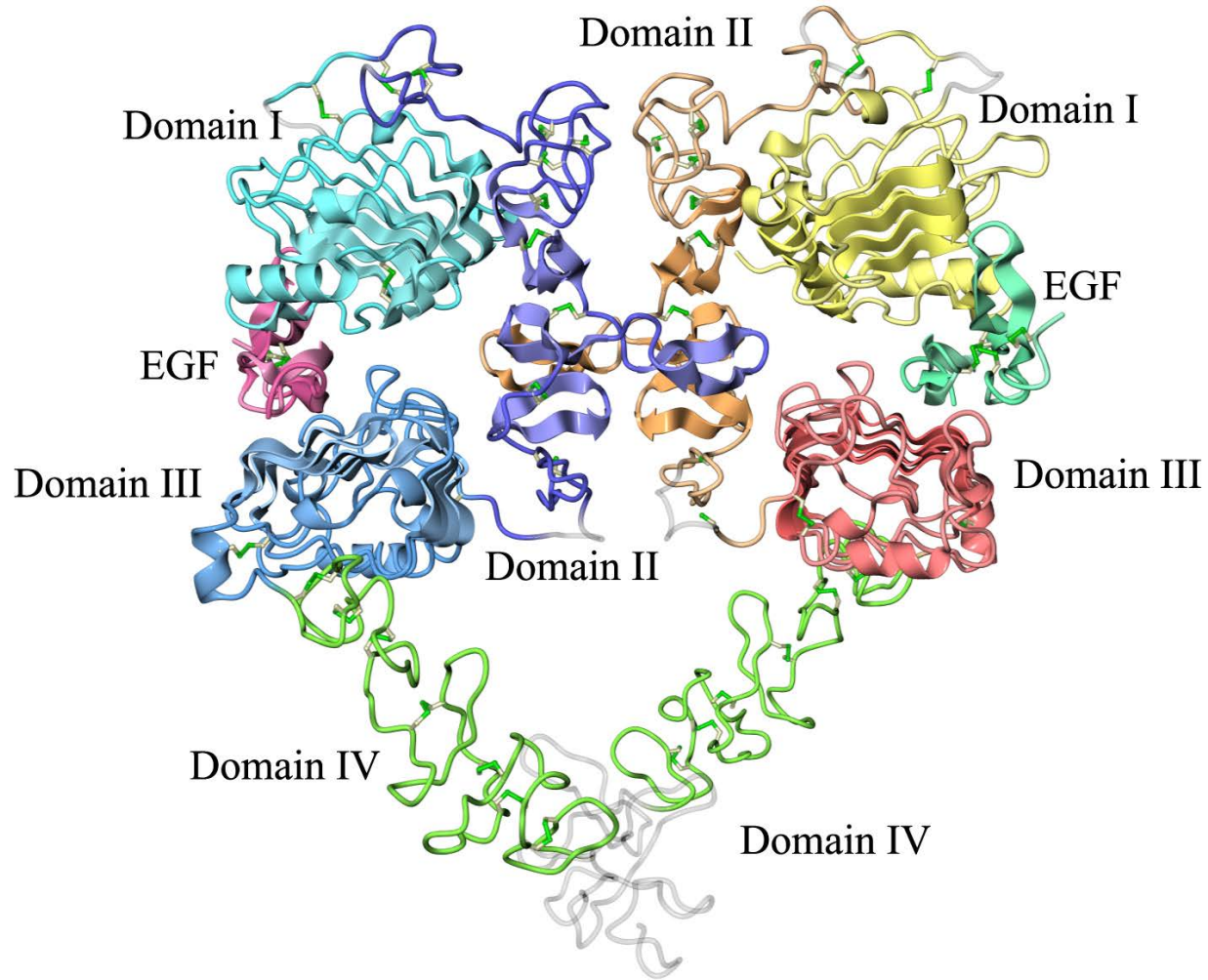
新しい医療・ケアの提供





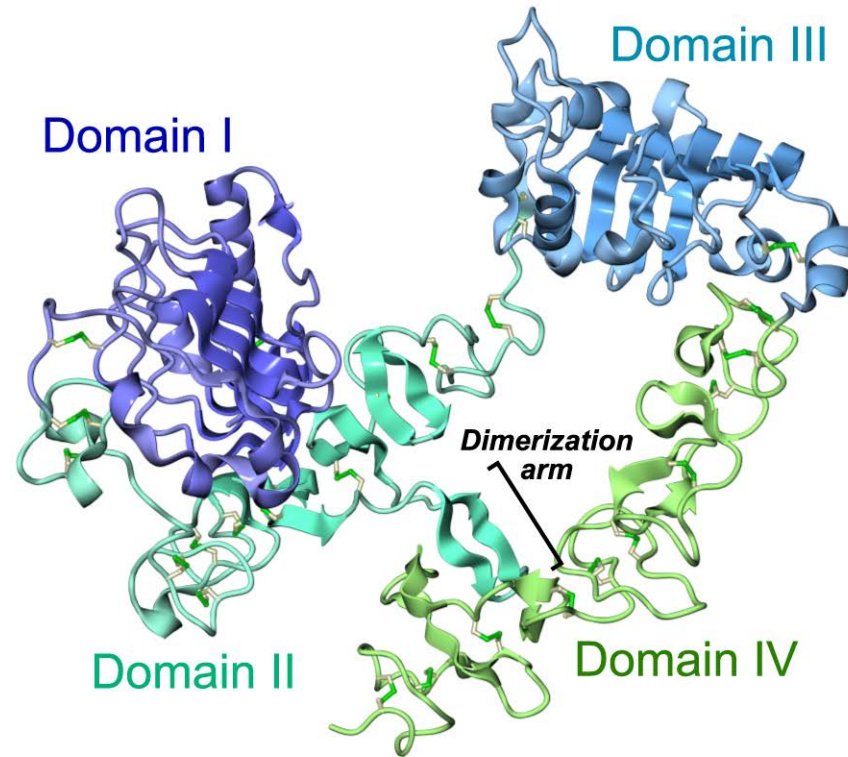
How does EGFR dimerize?

Crystal Structure of EGF•EGFR 2:2 complex

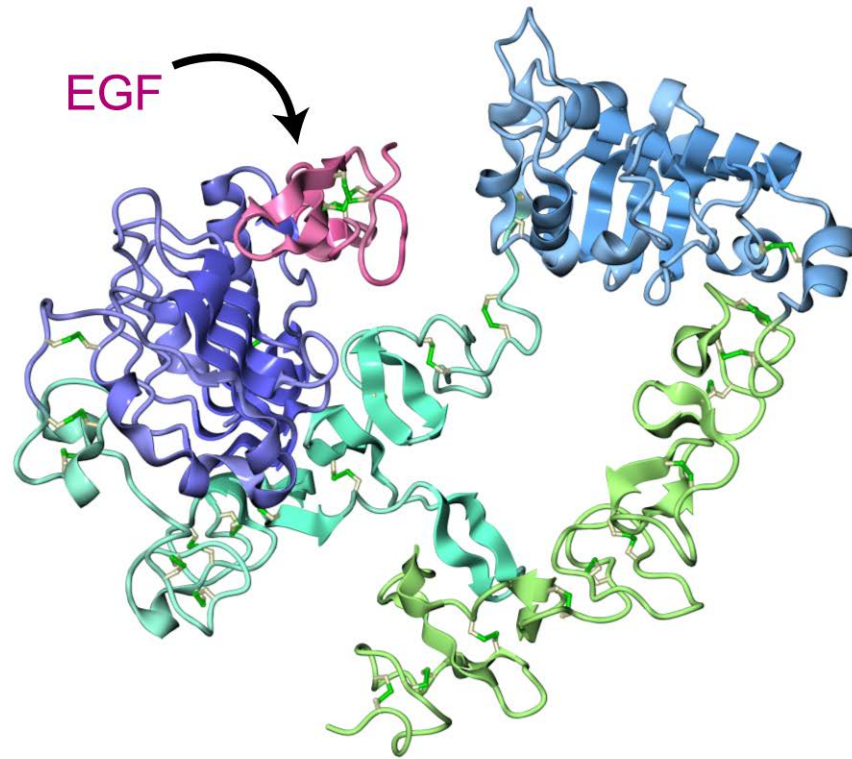


Ogiso *et al. Cell* (2002)

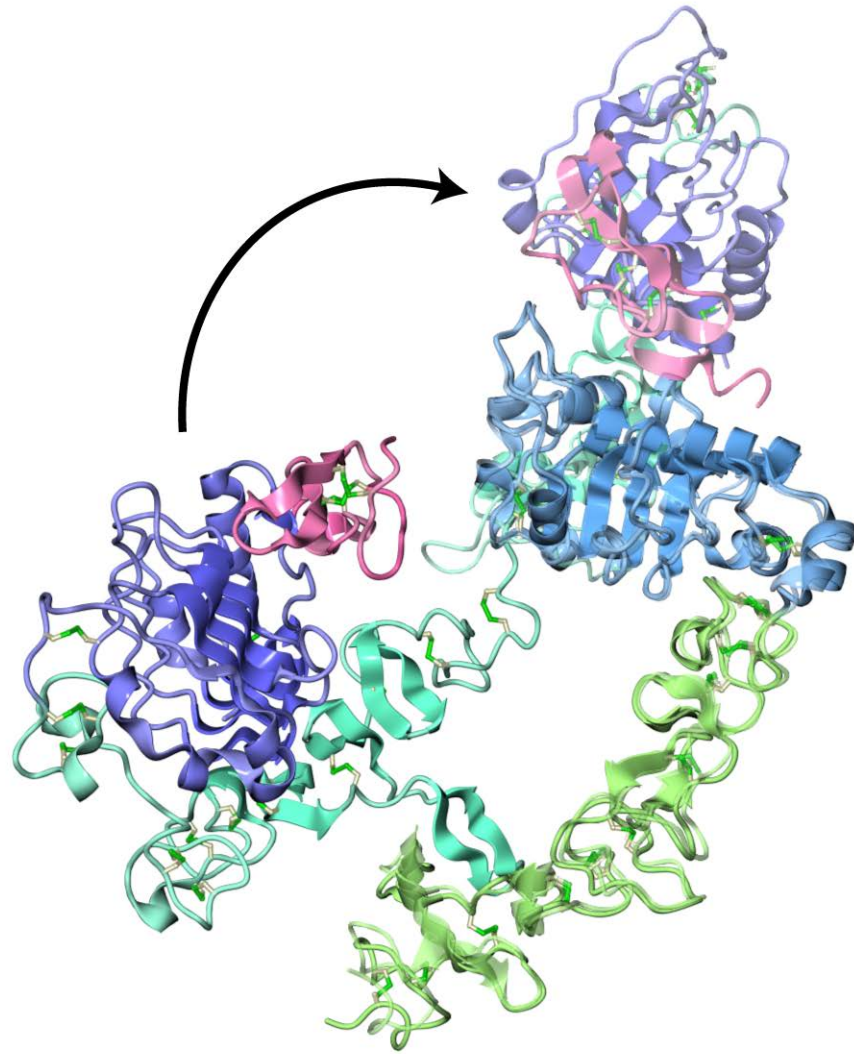
Activation Mechanism of EGFR



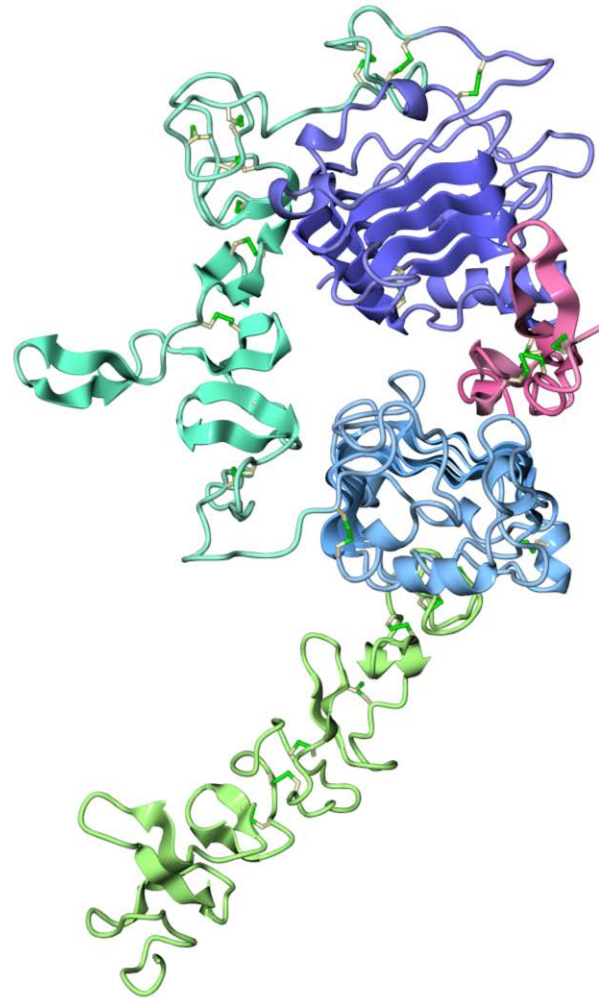
Activation Mechanism of EGFR



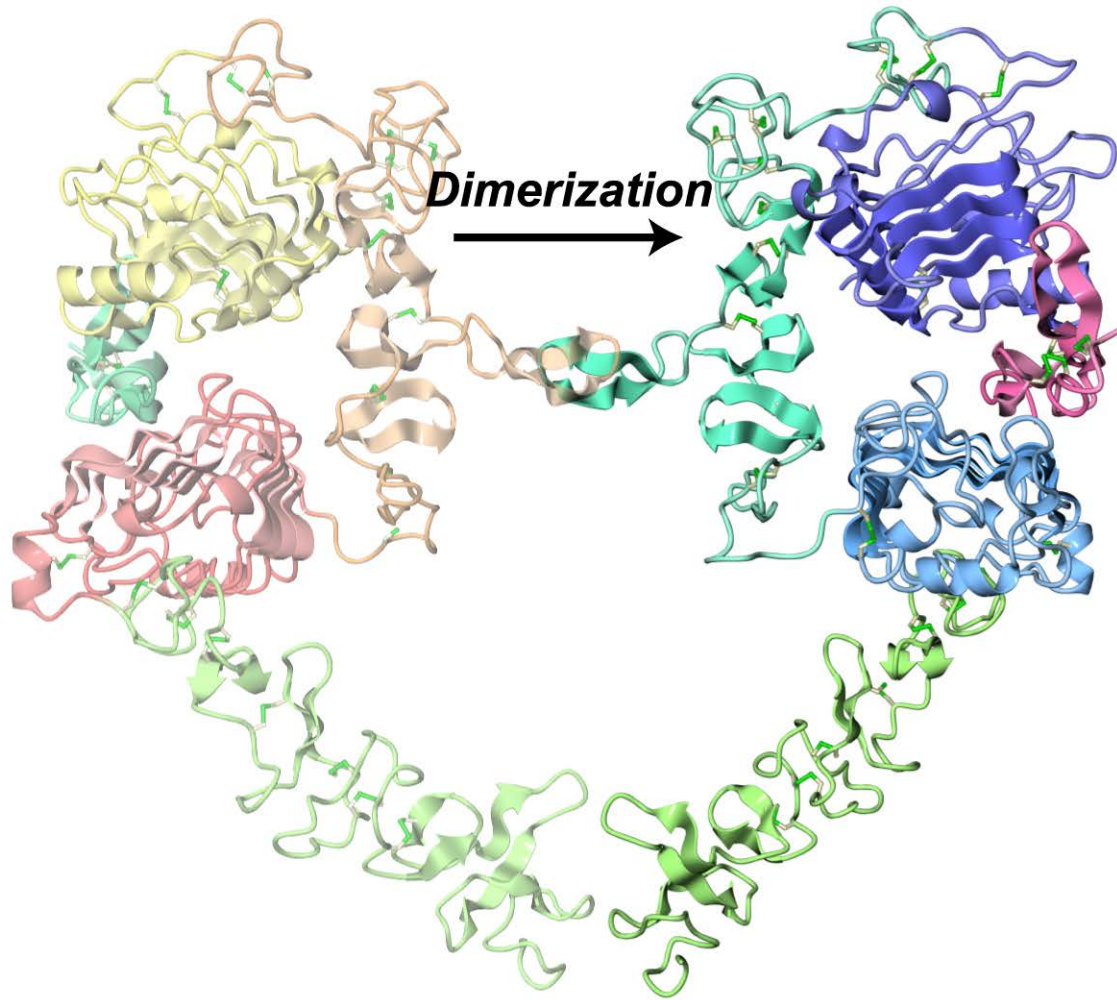
Activation Mechanism of EGFR



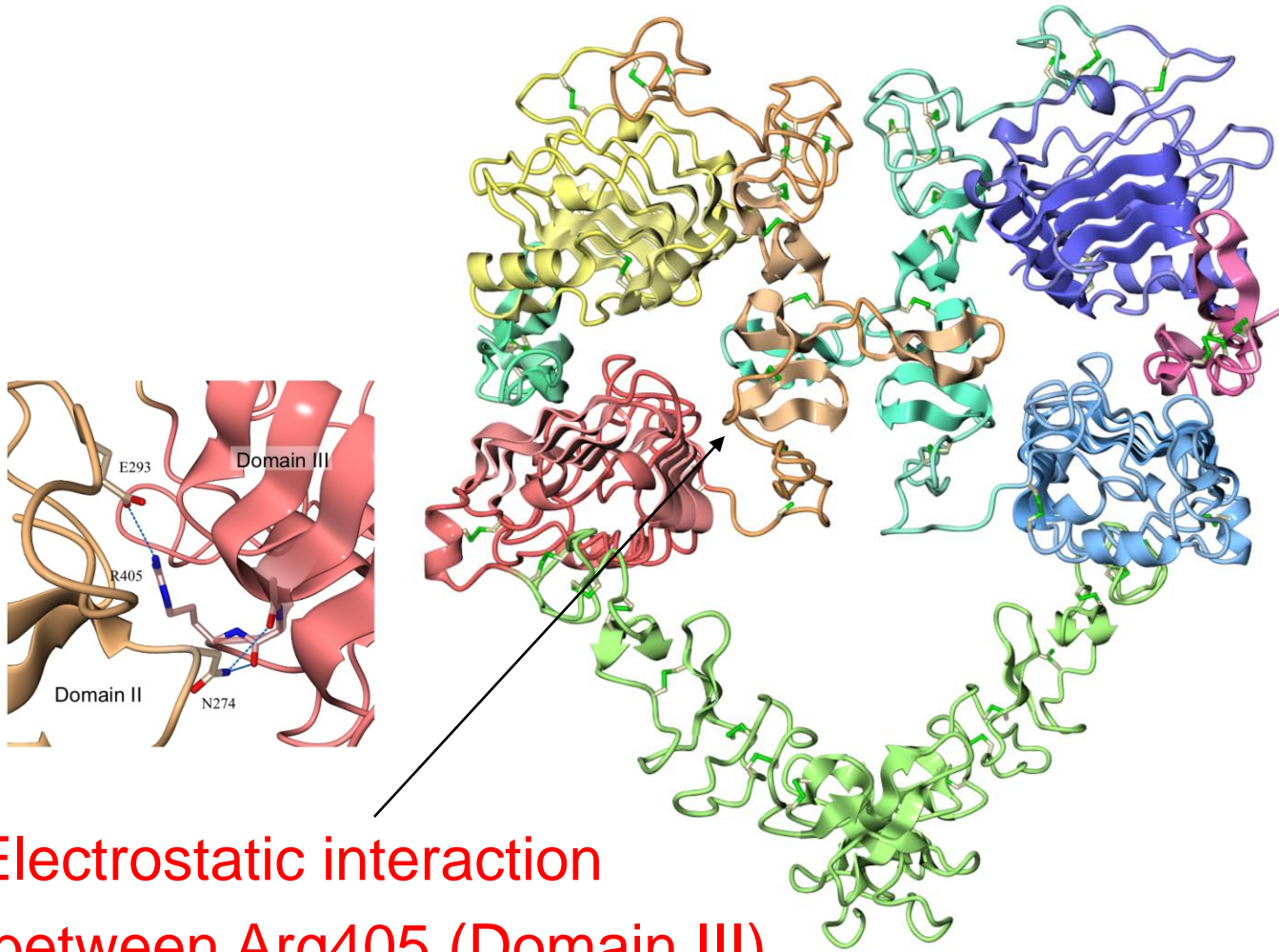
Activation Mechanism of EGFR



Activation Mechanism of EGFR

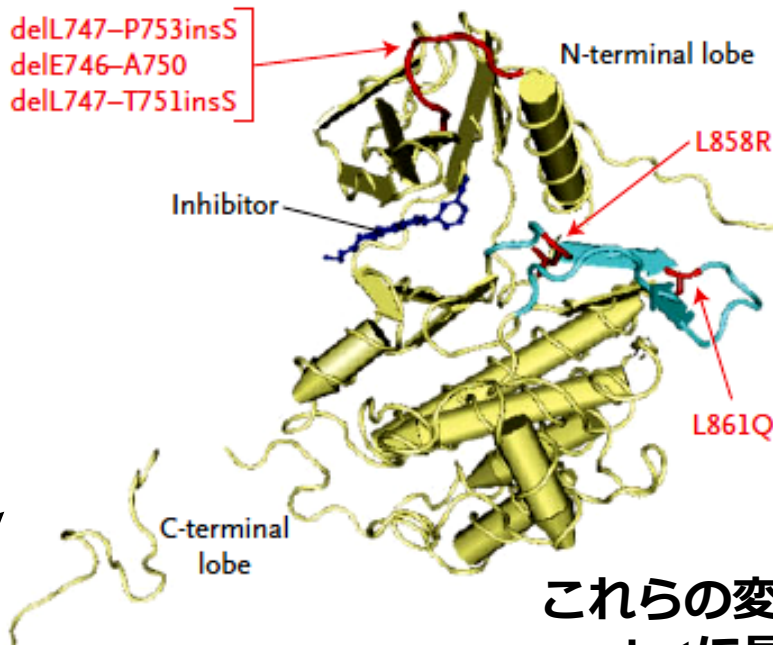
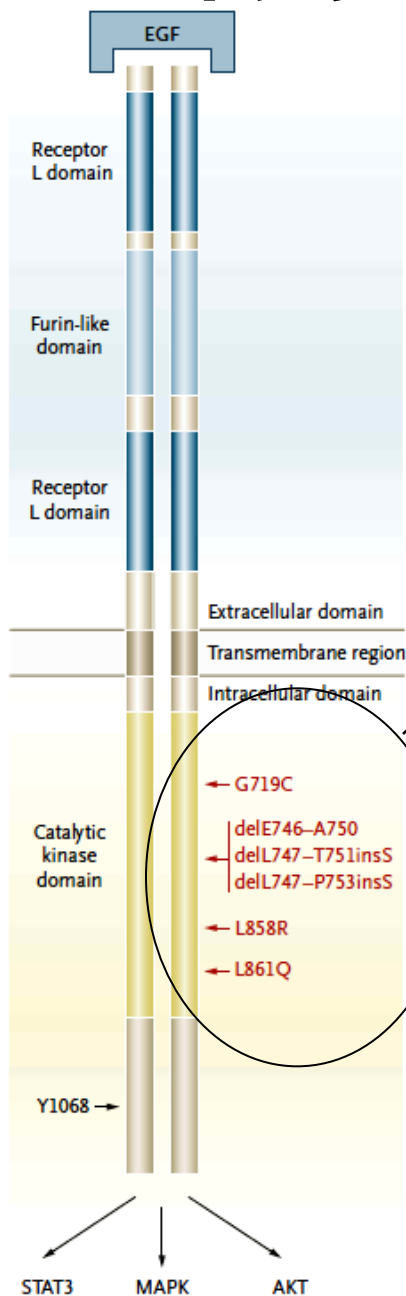


Stabilization of EGFR active form



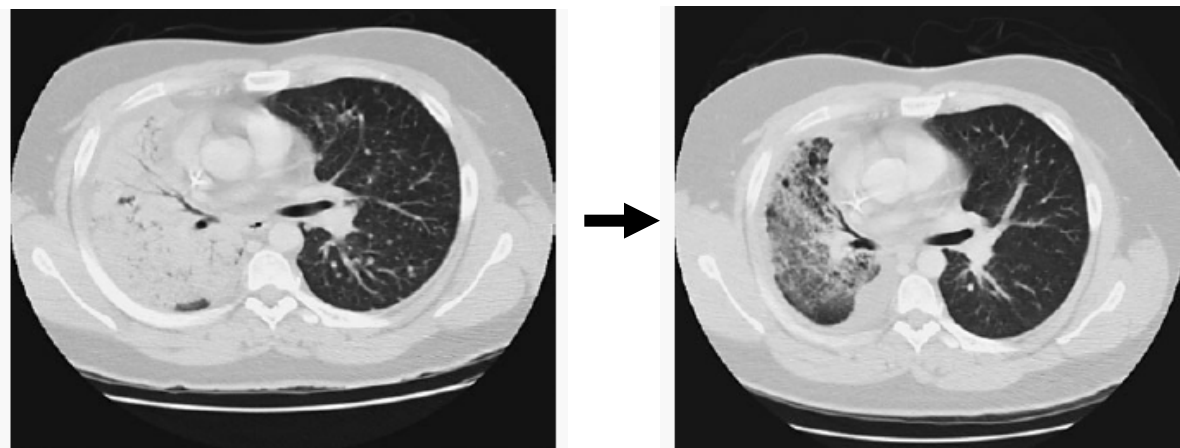
Electrostatic interaction
between Arg405 (Domain III)
and Glu293 (Domain II) locks
the activation form

イレッサ感受性を増強させるEGF受容体の変異



これらの変異はATP-binding pocketに局在

EGFR遺伝子L858R変異陽性肺がんではイレッサが著効



6週間の治療

Second mutation T790M発生の有無で治療効果を比較

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

S. Maheswaran et al.(2008)

Detection of Mutations in EGFR in Circulating Lung-
Cancer Cells.

The New England Journal of Medicine 359(4):366-377

p.372 Fig.1.

Second mutation T790Mが発生すると予後は不良になる。

(NEJM 2008)

イレッサの副作用は重篤な間質性肺炎・呼吸不全、死亡例も多い



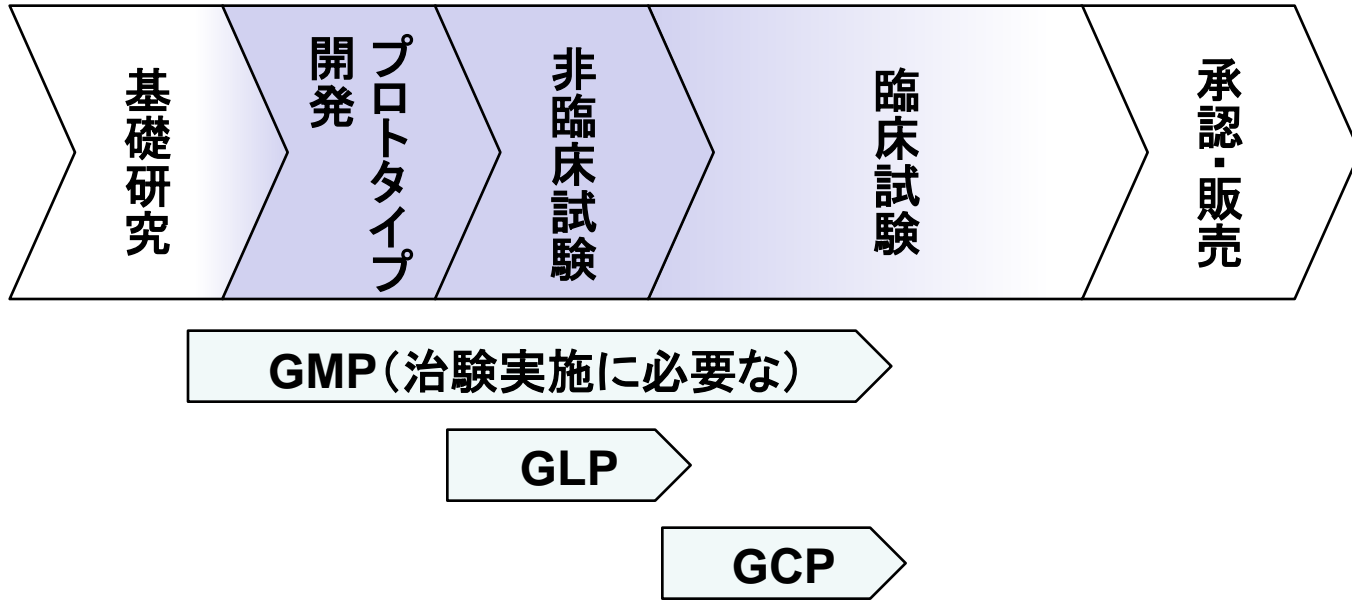
ゲフィチニブによる急性肺障害症例の胸部CT

左肺下葉原発の肺腺癌症例で、ゲフィチニブ投与23日目に急性肺障害を発症した。両肺にびまん性のスリガラス影を認める

株式会社へるす出版「ゲフィチニブによる急性肺障害症例の胸部CT」

http://www.cancertherapy.jp/sideeffect_manual/2009_autumn/05.html

TRにおけるGMP,GLP,GCP



- 予め必要な基準等を把握し、管理や記録等の手順を適切に定めておくことで、資料作りのための再試験等の必要性が減少する可能性がある。
- 被験者の方への安全性を、これまで以上に担保できる可能性がある。

米国

日本

GMP

1962

1974通知、1980公布

GLP

1979

1982

旧GCP

1974

1989

(国家研究法)

(法的拘束力なし)

新GCP

1997

1997

IRB

1966

1989

個人情報保護法

1996

2003



✚ 学校法人北里研究所

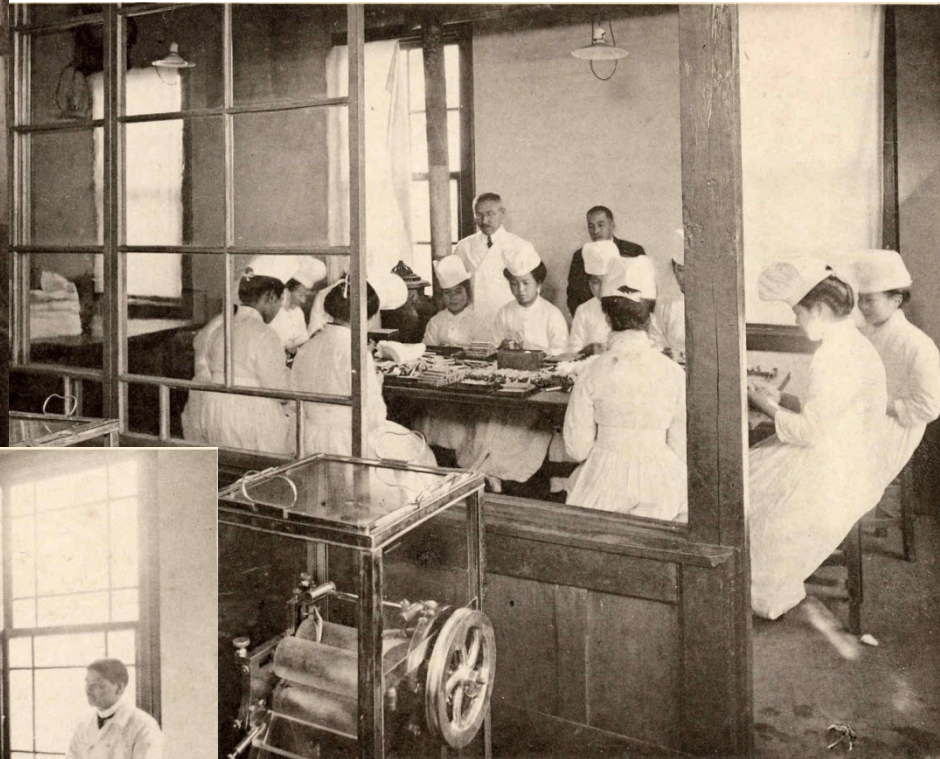
http://www.kitasato.ac.jp/kinen-shitsu/birth150/birth150_8f.html

北里柴三郎博士による 破傷風菌の嫌気培養と 抗血清療法の開発



✚ 学校法人北里研究所

http://www.kitasato.ac.jp/kinen-shitsu/birth150/birth150_8f.html



伝染病研究所
大正5年(1916)

研究室

必然を
究める

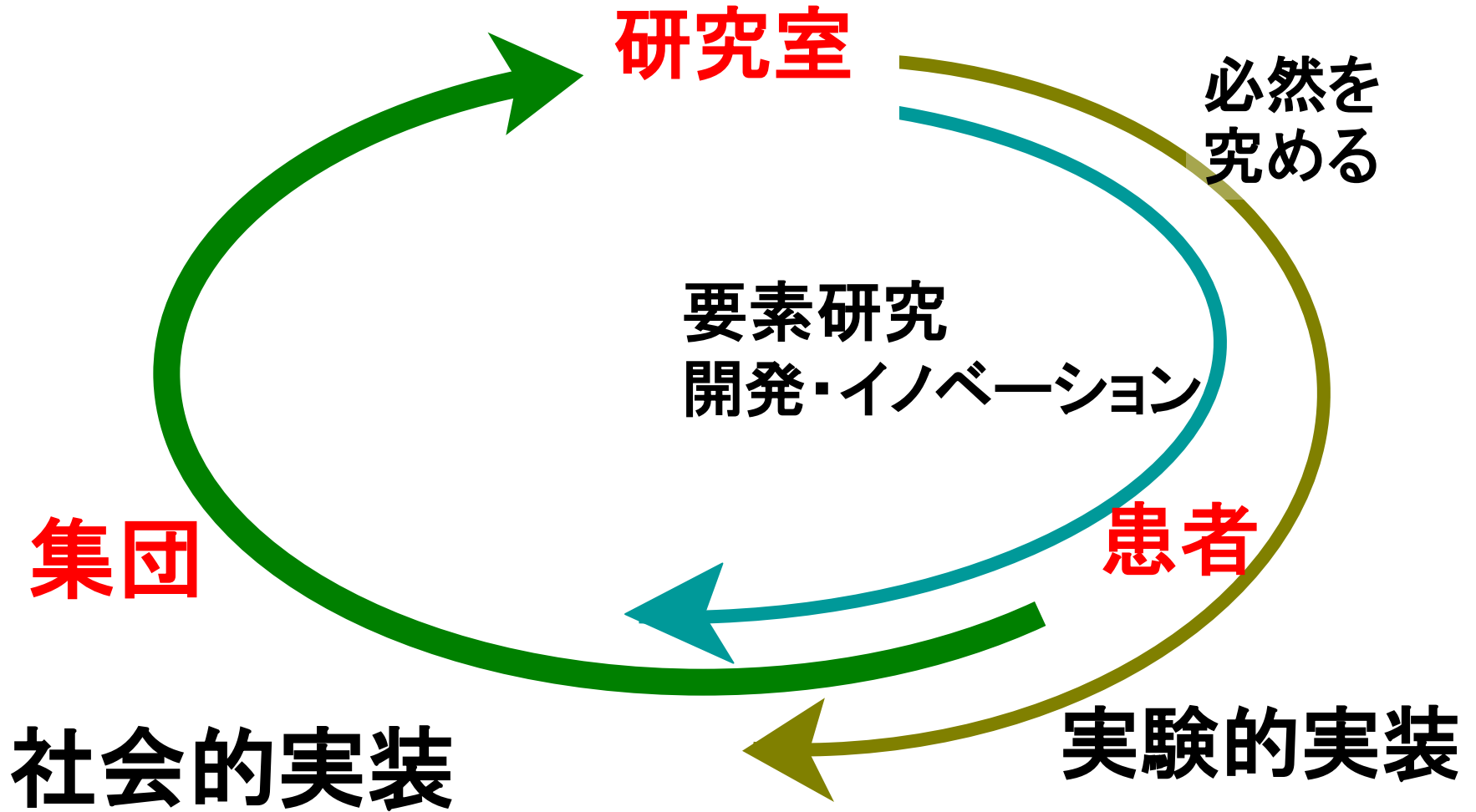
要素研究
開発・イノベーション

集団

患者

社会的実装

実験的実装



高齢社会の到来に伴う疾病構造の変化

糖尿病、高血圧、高脂血症などの生活習慣病、
心不全、呼吸不全、脳梗塞などの慢性疾患の増加

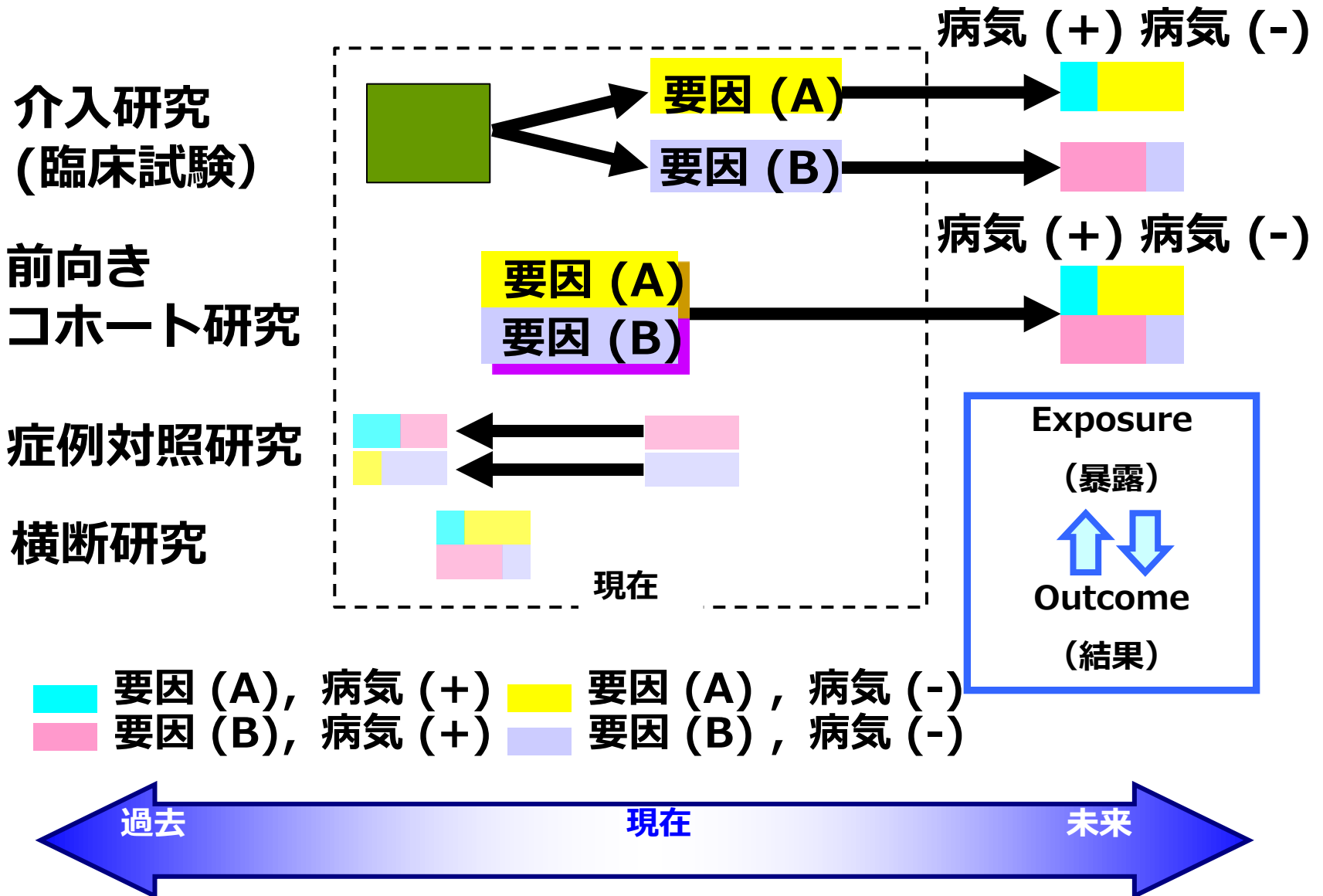
- ? 血中コレステロールを低下させれば、
心筋梗塞が減少するか
- ? 高血圧治療薬の中で、どの薬が脳卒中を
最も予防するか
- ? 偶然発見された脳動脈瘤は放置してよいか

→ 年間1000人あたり数十人以下の頻度で
発生する事象が医療の対象となった

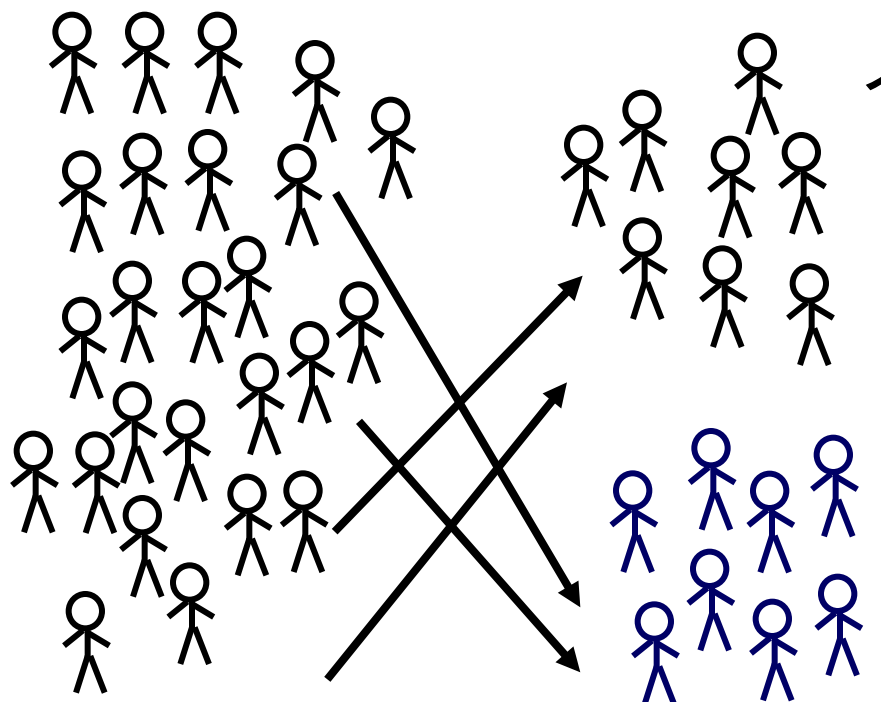


規模の大きな臨床試験が必要となった

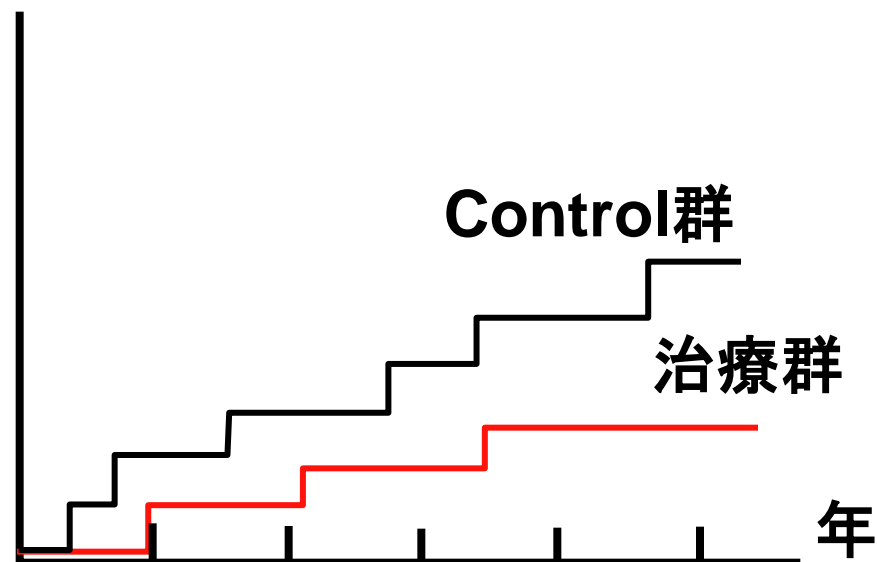
主な疫学研究のデザイン



前向き介入試験



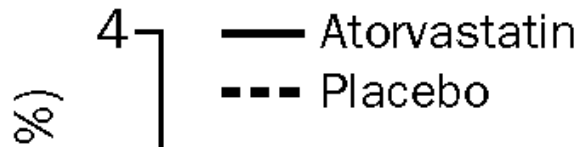
イベント発症率(%)



症例抽出後、グループ割付

- 介入の効果を厳密に評価できるが、
- 1 生活習慣病では数年間、数十億円を要す。
 - 2 母集団全体に対する妥当性は疑問。

ASCOT-LLA



- ・高血圧を含む冠動脈疾患リスクを有しているが、高脂血症を有していない患者が対象
- ・atorvastatin 80mg vs placebo
- ・主要エンドポイントは致死的冠動脈疾患, 非致死性MIの複合
- ・登録時LDL-Cは両群で**132mg/dL**
- ・到達LDL-Cはatorvastatin群で**90mg/dL**、placebo群で**127mg/dL**

0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5

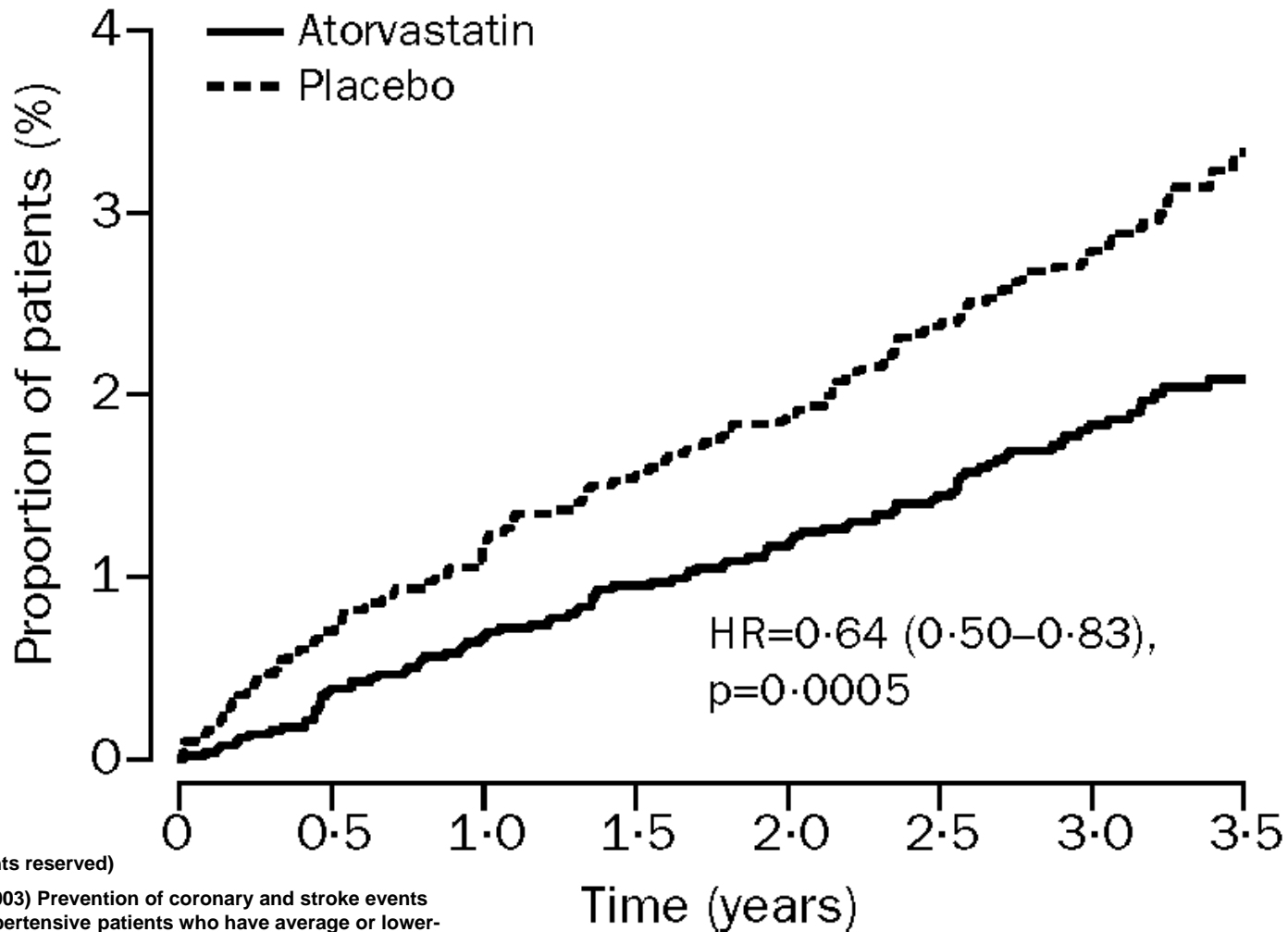
Time (years)

† ©2003 Elsevier (all rights reserved)

Sever, Peter S et al. (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm: a multicentre randomised trial. *Lancet* 361(9364) : 1149-1158, p.1152 Fig.2.

Lancet. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.

ASCOT-LLA



† ©2003 Elsevier (all rights reserved)

Sever, Peter S et al. (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm: a multicentre randomised trial. *Lancet* 361(9364) : 1149-1158, p.1152 Fig.2.

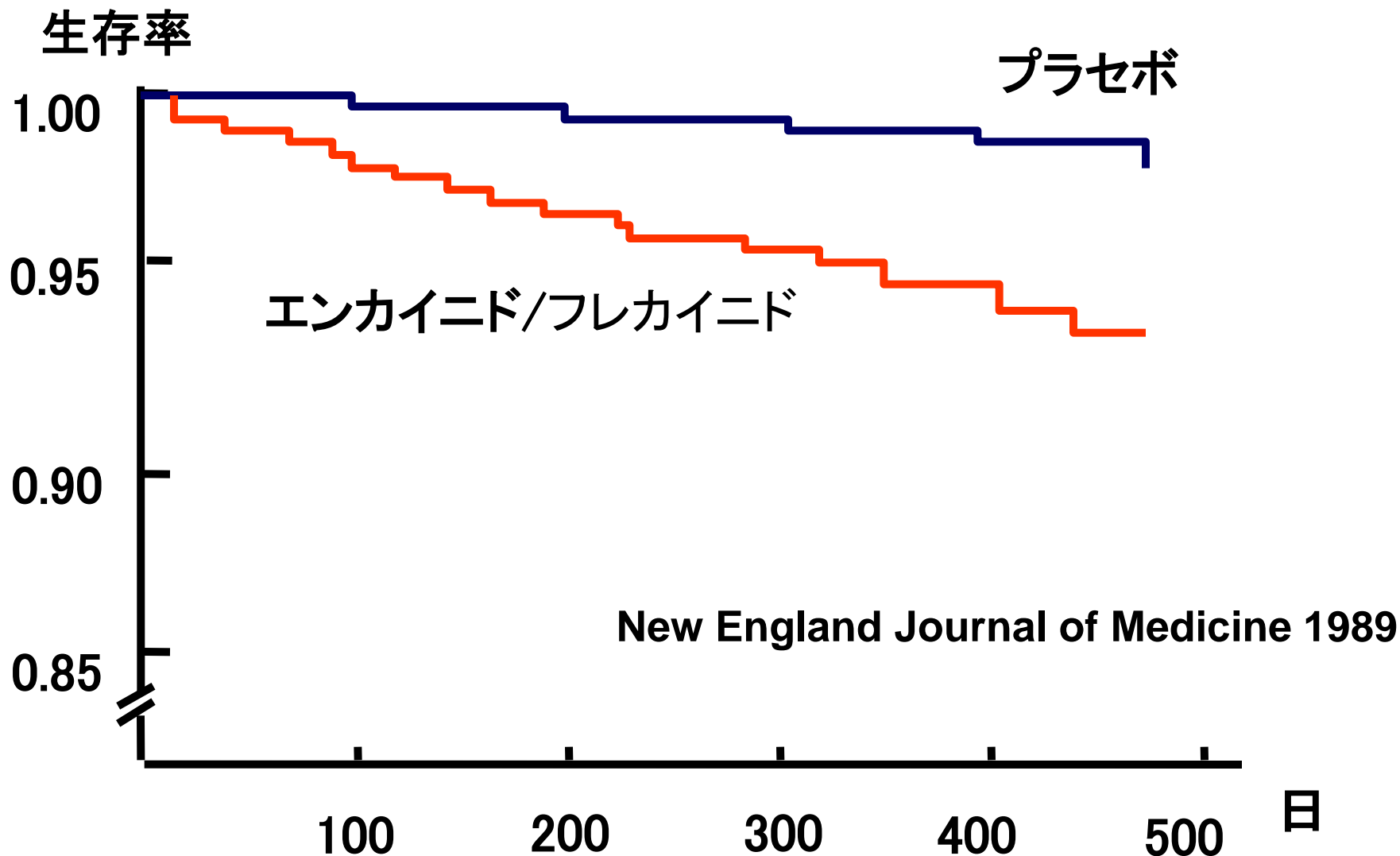
Lancet. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.

どの治療が発作の頻度を減らせるか。
10人／千人／年間→6人／千人／年間

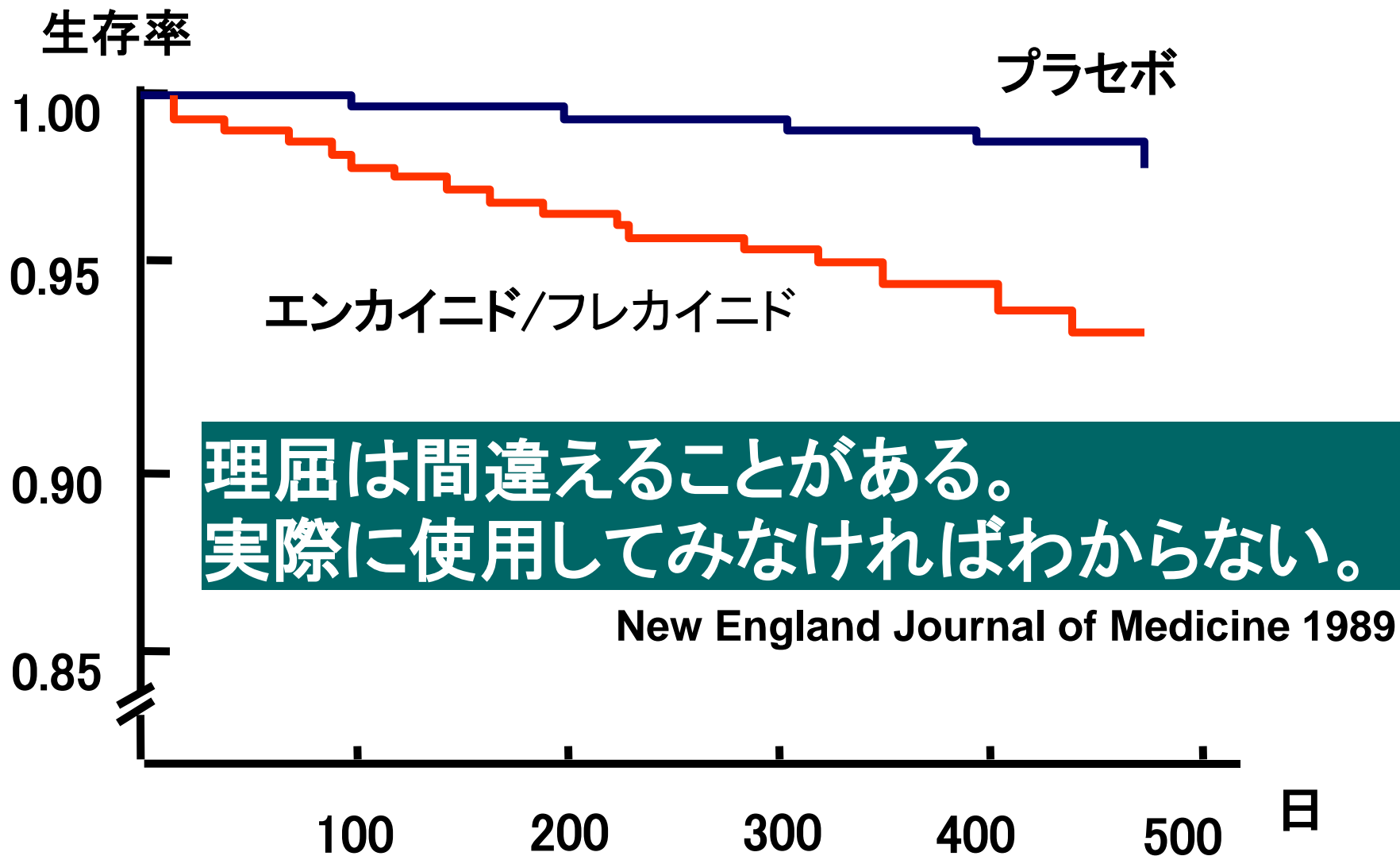
=200人→120人／千人／20年間

=2000万人→1200万人／1億人／20年間

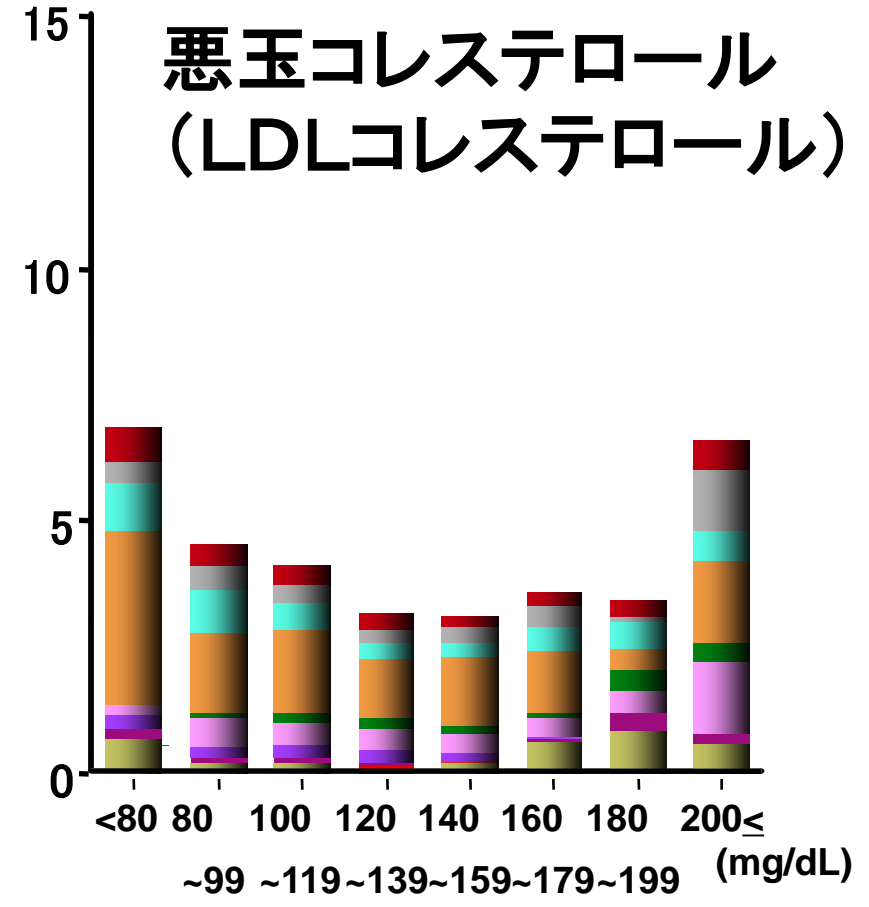
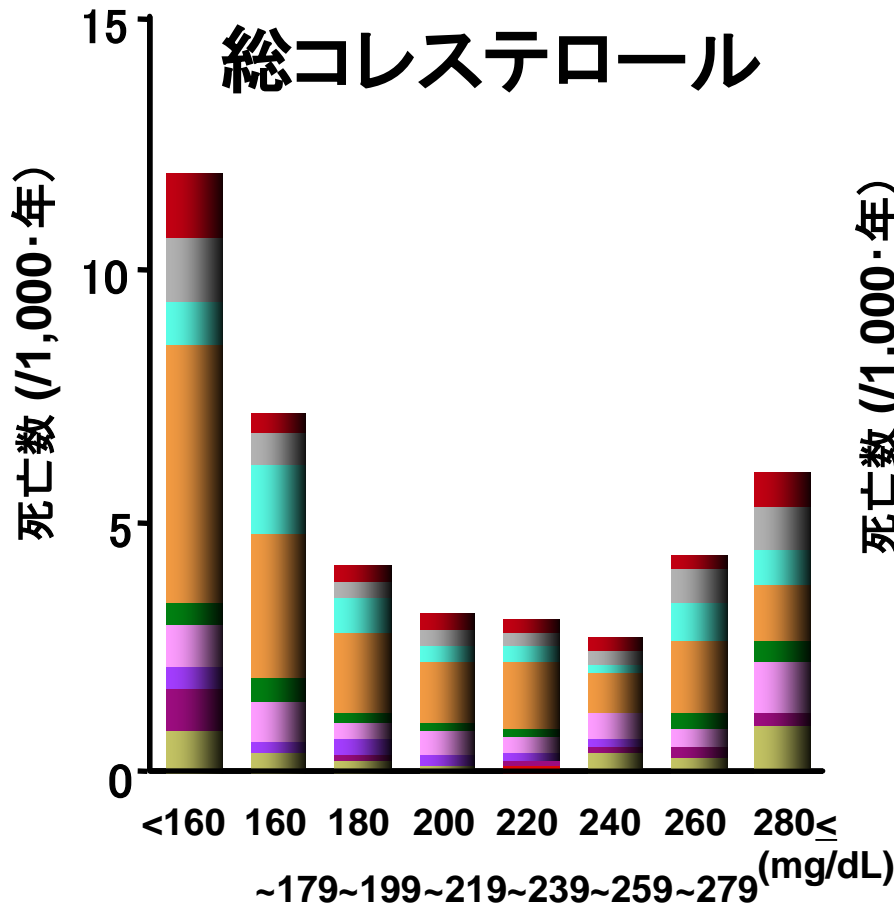
Ic群抗不整脈薬による慢性心不全の 生存率の増悪 (CAST 1991)



Ic群抗不整脈薬による慢性心不全の 生存率の増悪 (CAST 1991)



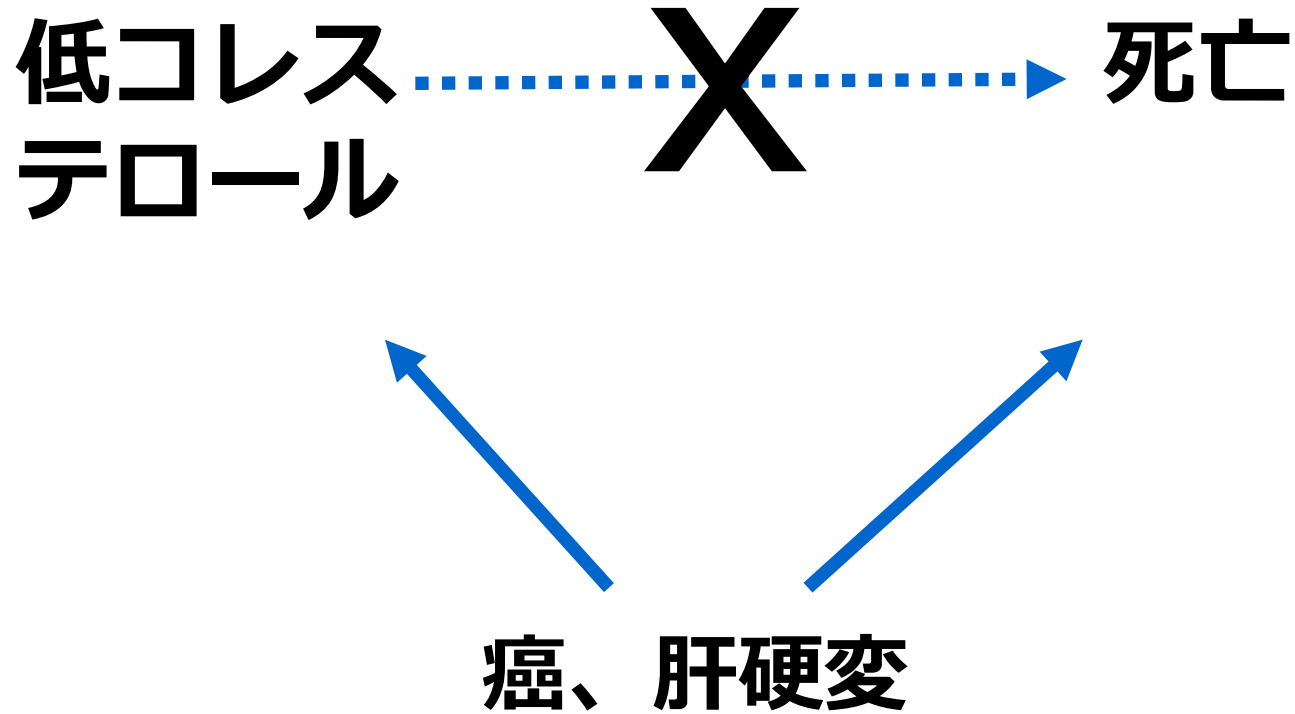
血清脂質別死因



- 心筋梗塞
- 他心疾患
- 突然死
- 脳血管疾患
- 他血管系
- 悪性新生物
- その他
- 原因不明
- 事故・自殺

性、登録時年齢、高血圧症、糖尿病、喫煙習慣で補正

隠れた原因（交絡因子）



いくら頑張っても未知の交絡因子を排除できない

臨床上の疑問と研究デザイン

臨床上の疑問

最適なデザイン

診断 (Diagnosis)

横断研究

有病率 (Prevalence)

横断研究

危険率 (Risk)

前向きコホート研究, 症例対照研究

予後 (Prognosis)

前向きコホート研究

治療 (Treatment)

臨床試験 (RCT)

予防 (Prevention)

臨床試験 (RCT)

(RCT = Randomized Controlled Trial, ランダム化比較対照試験)

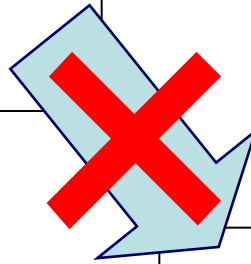
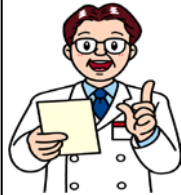
医学における「知の循環」

理論の構築

実践的展開

基礎研究

1. メカニズムの解明



応用研究
(医療を評価する)

3. 新しい医療の展開

- ・ 臨床医学
- ・ 臨床薬学
- ・ 個別医療



医学における「知の循環」

理論の構築

実践的展開

基礎研究

1. メカニズムの解明



2. 理論から実用化へ

- ・ トランスレーショナル・リサーチ
- ・ レギュラトリーサイエンス
- ・ 倫理学



医師主導臨床試験
治験

（医療を評価する）
応用研究

4. 効果の評価と新たな課題の設定

- ・ 臨床疫学
- ・ 医療経済学

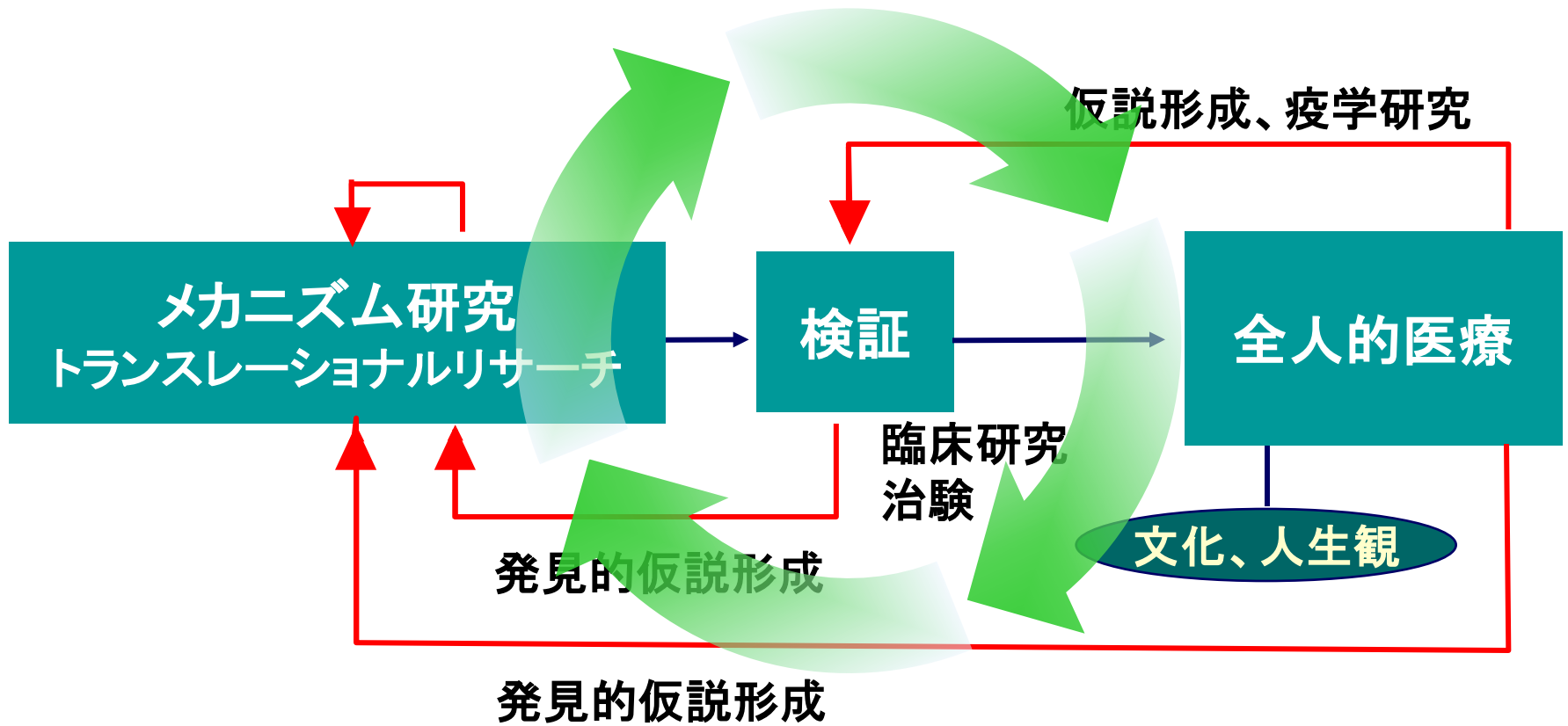


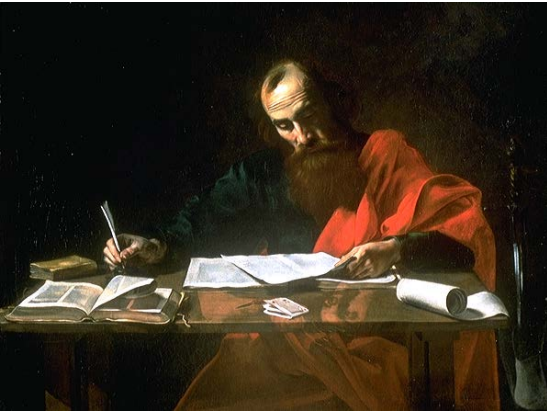
3. 新しい医療の展開

- ・ 臨床医学
- ・ 臨床薬学
- ・ 個別医療



医学研究における検証の重要性





神の書いた「二つの書物」

Two Books

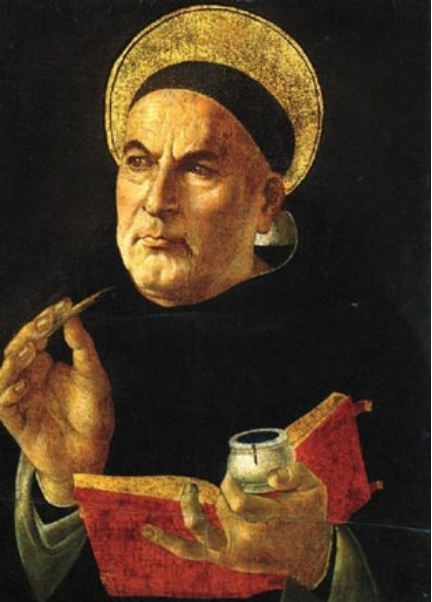
Wikipediaより転載(2011/09/20)

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/71/PaulT.jpg>

聖パウロ ? -60

「神の、目に見えない本性、すなわち神の永遠の力と神性は、世界の創造された時からこのかた、被造物によって知られ、はっきりと認められるのであって、彼らに弁解の余地はないのです」

「ローマ人への手紙」の第1章20節



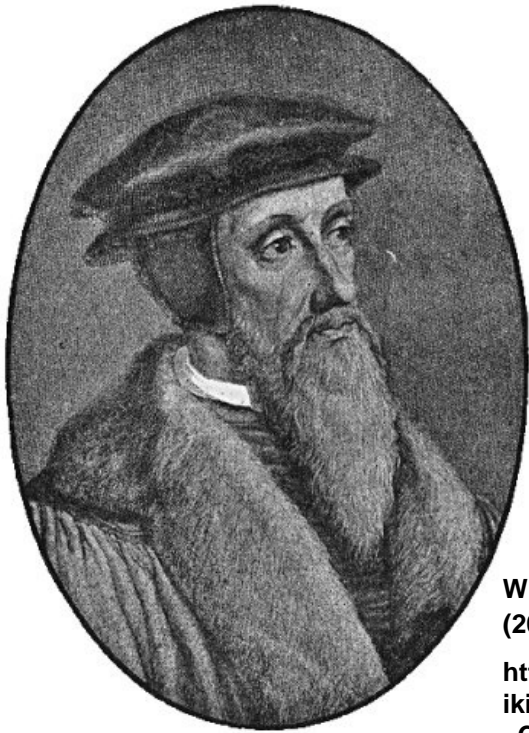
トマス・アクイナス

1225 – 1274

Wikimedia Commonsより転載

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/cc/Aquinat.jpg>

究極の真理は神の摂理としつつも、普遍は個々の事物に存在し、人間はそれを概念的な知として認識する。**理性によって自然を探究することで神を認識**することができ、また、それが善なる行動となる。これはアリストテレスの思想を踏まえたものであり、**人間は理性に従う限り、自由**であることを意味。



ジャン・カルヴァン

Jean Calvin 1509–1564

Wikipediaより転載
(2011/09/20)

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c4/John_Calvin.jpg

「(自然は)我々の眼に最も美しい書物であり、…すべての被造物が文字として、神の、目に見えないものを我々に示している」

→自然科学による、創造の詳細な研究を通して、神を知ることができる。聖書直解主義を取り除く。



✚

Wikipediaより転載
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/70/William_of_Ockham.png

フランシスコ会の修道士。トマス・アクィナスのように自然から神を認識するのではなく、自然から神秘性を取り除き、**「理性は神の意思に従う自然に内在しているのではなく、人間の精神に内在している」**ことを主張した。これは、「科学的な発見を神学的に解釈するという重圧から人間を解放し、新たな姿勢で自然にアプローチできるようになった」ことを示し、近代の経験科学の基礎になった。

ウィリアム・オッカム
1285-1347頃



ドゥーンズ・
スコトゥス
1265頃 - 1308

Wikipediaより転載

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/16/JohnDunsScotus.jpg>

フランシスコ会の修道士。「神は絶対的な自由をもつがゆえに、神のなすことはすべて偶然であり、それゆえに**神は人間の発見しうる自然の法則によっていささかの制約も受けない**」とした（科学的発見が常に仮定的であるという今日の科学的思考の土壌として重要）。

「スコトゥスにおいて、神学は神を理論的に知るだけでなく、われわれの意思を究極目的である神へ秩序づけるための実践知としてとらえ直され、われわれがこの世でいかに生きるべきかを現実を考える知が求められた」。

「中世の覚醒」

偶然も神の自由意志であり、必然は「神の自由意志によって在る偶然」によって支えられている。

されどなんじはよろずのものを、量と数と重さ
とにて定めたまえり。 ソロモンの知恵 第11章20節

ロゴス(ギリシャ語) 「**計算、言葉、理性**」

聖アウグスティヌスのもとで、プラトンのイデアは創造主の心の内なる観念(イデア)、つまり創造主がこの世界を創造した際の内なる観念となる。・・この一節は、中世を通じてあらゆる自然学の基礎として理解されていた。・・**神の内なる観念と数学的観念とを同一視**することがほとんど通例となってしまった。

ボアズ G 「観念・イデア 西洋思想大辞典」



ガリレオ・ガリレイ 1564-1642

「哲学(知識)は宇宙のなかに数学の言葉で書かれている」

Wikimedia Commonsより転載

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/85/Galileo_by_leoni.jpg



Wikipedia より転載

http://ja.wikipedia.org/wiki/ファイル:Frans_Hals_-_Portret_van_Ren%C3%A9_Descartes.jpg

ルネ・デカルト 1596-1650

「原理なくして事物は認識され得ない」

「自然の主人にして所有者たらしめることができる。」

「学問の成果は、医学、機械学、とくに道徳に実る」



運命の天球

Destiny

統治者は
知識

Record "The Castle
of Knowledge"

英語で書かれた最
初の科学書(1575)

運命の輪

Fortune

支配者は
無知

知識の城

正しい知識には栄誉をささげる。すべての学問に対しては友が手をさしのべる。そして彼等は称賛を得て、良い結果と共に名声を得る。

Fortunaがどれだけ「偶然の車輪」を回しても、「運命の球」は動かない。この運命の球は偶然の車輪に抵抗し、Fortunaのいたずらを避けるのである。

確かに地球はFortunaの球に敬意をもっている。そして地球は盲目の女神に車輪が進んでいることを伝える。

しかし宇宙はFortunaにはとらわれず、運命の球はFortunaの偶然の車輪に打ち勝つのである。



ヨハン・ペーター・
ズュースミルヒ

1707~1767



神の秩序(1741)

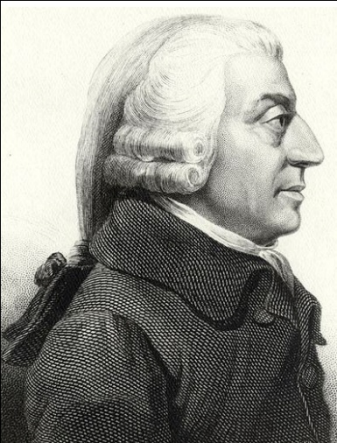
✚ 法政大学大原社会問題研究所
<http://oohara.mt.tama.hosei.ac.jp/tenji2/Suss19.html>

「常に1000人の出生女兒に対して1050人の男児の割合になる。」

「人間の偶然的な諸変動のうちに存在する多様な秩序を通して、吾々はこの御摂理をはっきりと確信させられる。」

神の秩序(1741)

この(労作)の主要な目的とは、吾々が人間種族の出生・死亡及び存続における否認しがたい秩序から、吾々の仁慈且つ聡明な神の隠秘な御統治をより明白に認識することを学び、且つそれに鼓舞されて吾々が神の天父としての配慮を崇敬し、それより生ずる諸義務を遂行するに至る、といふことにほかならぬのである。

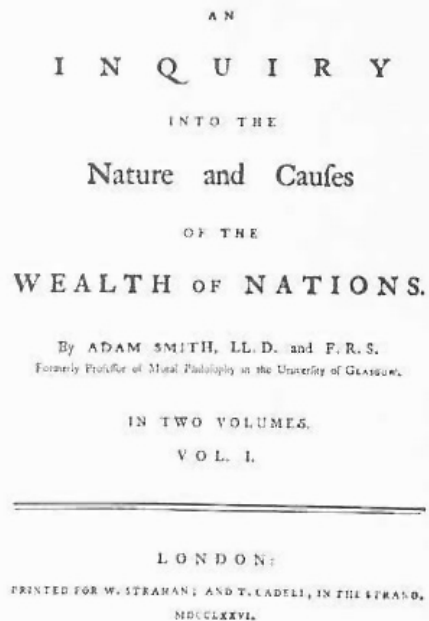


Wikipediaより転載

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0a/AdamSmith.jpg/402px-AdamSmith.jpg>

アダム・スミス

1723～1790



Wikipediaより転載(2011/10/05)

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1a/Wealth_of_Nations.jpg

人は自分自身の安全と利益だけを求めようとする。この利益は、例えば「莫大な利益を生み出し得る品物を生産する」といった形で事業を運営することにより、得られるものである。そして人がこのような行動を意図するのは、他の多くの事例同様、人が全く意図していなかった目的を達成させようとする**見えざる手**によって導かれた結果なのである。led by an invisible hand to promote an end which was no part of his intention.

－『国富論』第4編「経済学の諸体系について」
第2章

THORNTON WILDER
THE BRIDGE
OF
SAN LUIS REY

(Complete and unabridged)

Edited with Notes
by
Tatsuo Matsumura

TOKYO
NAN'UN-DO



ワイルダー作 松村達雄訳

『サン・ルイス・レイ橋』岩波文庫（1951）の表紙

It seemed to Brother Juniper that it was high time for theology to take its place among the exact sciences and he had long intended putting it there. What he had lacked hitherto was a laboratory.

(中略)

But this collapse of the bridge of San Luis Rey was a sheer Act of God. It afforded a perfect laboratory. Here at last one could surprise his intentions in a pure state.

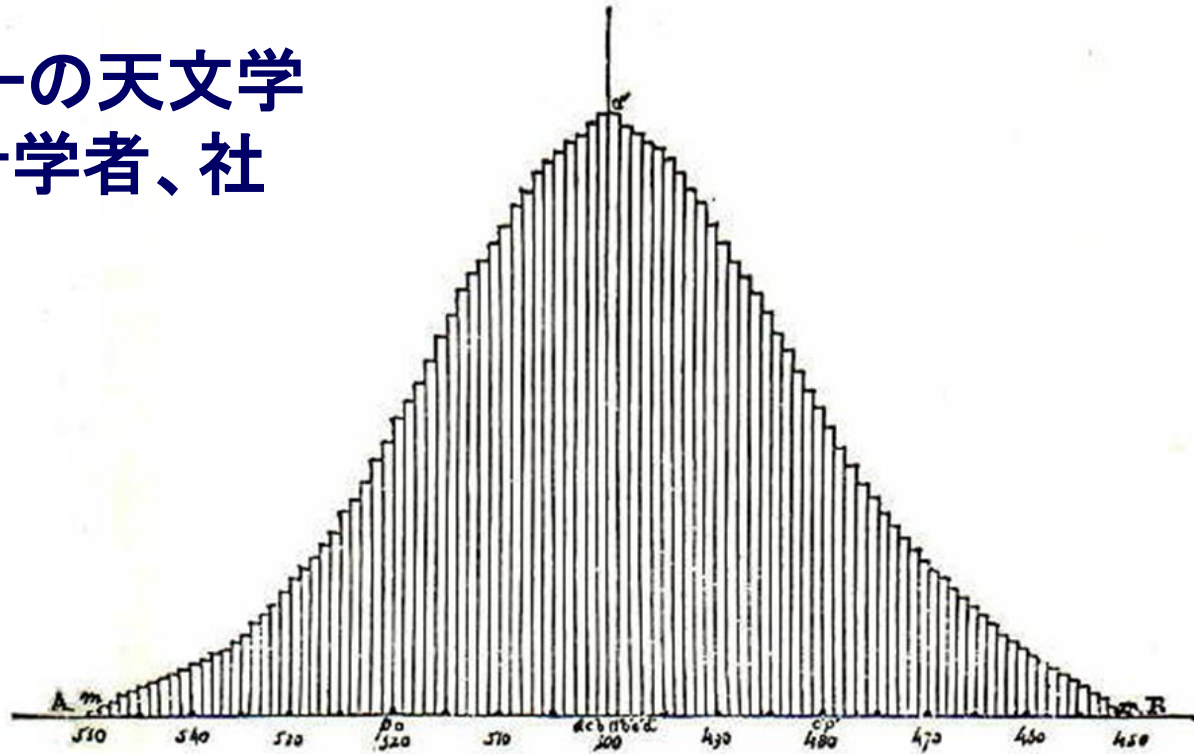
Thornton Wilder(1927) *The Bridge of San Luis Rey*

Thornton Wilder, *The bridge of San Luis Rey and other novels, 1926-1948*
/The Library of America 2009, pp114-115.



アドルフ・ケトレー
1796-1874

ベルギーの天文学
者、統計学者、社
会学者



「神の秩序を数学的に明らかにする」というよりも、
「**個人の行動や社会の活動における法則性**」を明
らかにする。

Wikipediaより転載(2011/09/20)

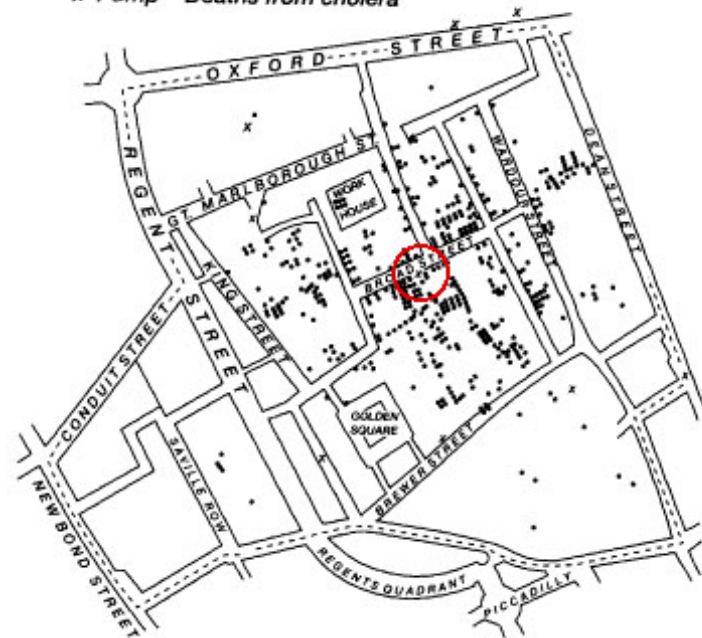
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:
Adolphe_Qu%C3%A9telet_by_J
oseph-Arnold_Demannez.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Adolphe_Qu%C3%A9telet_by_Joseph-Arnold_Demannez.jpg)



Wikipediaより転載(2011/09/21)

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/cc/John_Snow.jpg

Yards
50 0 50 100 150 200
x Pump · Deaths from cholera



Wikipediaより転載

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c7/Snow-cholera-map.jpg/613px-Snow-cholera-map.jpg>

John Snow 1813—1858

1848年、ロンドンで発生したコレラの発生源が同じ井戸水であることを推測、井戸の閉鎖により、流行をとめた(ブロード・ストリート事件)。従来の空気感染説を否定した。

	S社	L社
コレラ死亡	4093	461
人口	266,516	173,748
発病率	0.0154	0.0027



推計統計学

抽出集団AとBが同じ母集団から由来と仮定する（帰無仮説）。この仮定から推定される統計量と実際の抽出集団から得られる統計量が一致する確率(p値)を求める。

Wikipediaより転載(2011/09/20)

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/46/R._A._Fischer.jpg

p値の意味

帰無仮説が正しいと仮定したときに、観察された事象が起こる確率。

推計学では仮説が棄却されて初めて意味をもつ。仮説を棄却できない場合は何もいえない。

仮説が棄却されても、差がないとは言えないし、間違えて判断する可能性もある。推計学は、真実の究明と言うよりも、**いかに利用するかが重要**。

Rothman KJ, 「ロスマンの疫学」

フィッシャー

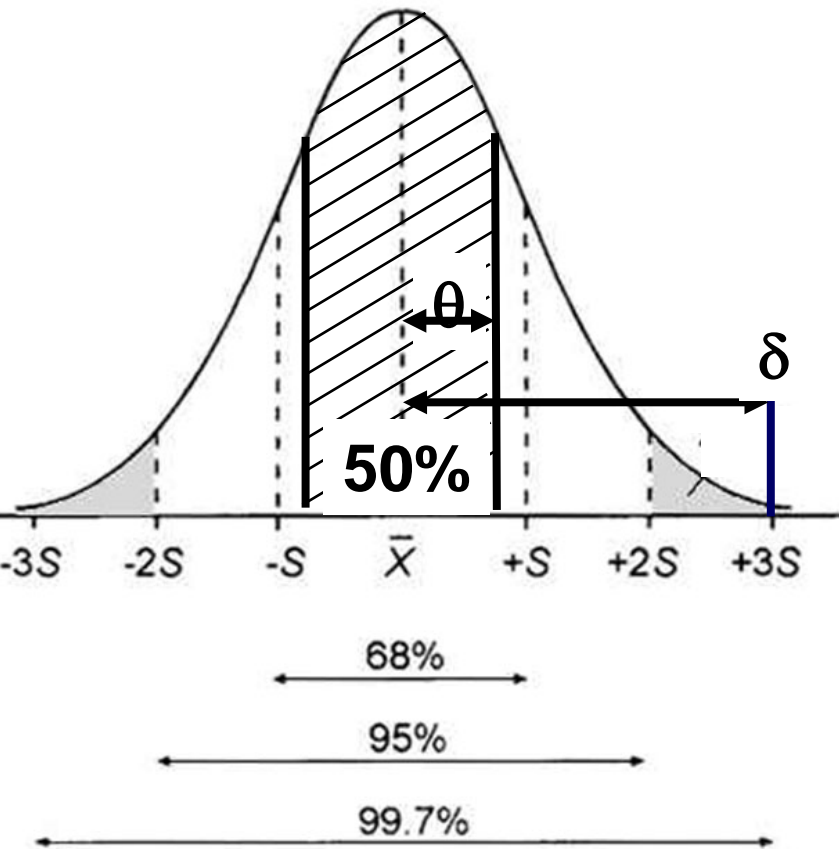
R. A. Fisher

1890 - 1962

統計的推測の理論的基礎の枠組を構築

FJM Stratton 1881-1960

イギリスの天文学者で、RA Fisherの指導教官。
1910年に確率誤差検定を行う。



2群間の平均値の差が、偶然で許容できるゆらぎの3.5倍のとき、これを「偶然側」に賭けたときの、予想配当 *Odds* は300倍である。両群の差は偶然というには稀な現象であるという理屈。

偶然を手
なずける

研究室

必然を究める
(偶然を排除する)

システム研究

要素研究

検証・評価

開発・イノ
ベーション

仮説設定

社会実装

実験的実装

大量かつ高品質の医療提供の要件

- ・製造業における品質管理6σの発想が必要

明治初期の紡績工場の労働者：士族の子女

「傭者被傭者の関係はあたかも封建時代における君臣のごとき美風」があった反面、仕事に対して他から干渉されることを絶対嫌うなど、いわば管理を拒否する点で、近代工場の労働になじまない点が強くあった。

高村直助「日本紡績業史序説」

人法地 地法天 天法道 道法自然

人は地に、地は天に、天は道に、道は

自然にのつとる。 老子

自然 自ずから然り

他から何の力も及ぼされることなく、
それ自体でそうである。

自然 おのずから

=花鳥風月、山川草木

≠ nature

葦原の 水穂の國は 神ながら
言拳せぬ國・・・

蜻蛉島（あきづしま） 日本（や
まと）の國は 神（かむ）からと
言拳げせぬ國・・・

万葉集 卷一三

神ながら

神の意志のままに、神慮のままに、
人為的はからいのない状態

かなし 愛し・悲し

自分の力ではとても及ばないと感じる切なさ

「かなし」は、力の不足を痛く感じながら何もすることができないでいる状態。

「・・・しかねる」

竹内整一 「かなしみ」の哲学

神はまず悲哀の姿して我らに来たる。悲哀のうち、空ずべからざる一味の權威(ちから)あり。…悲哀そのもの既に一恩寵なり、神人感応の一証果なり。

網島梁川(1873-1907)

悲哀憂愁の感情なるものは、それ自身としてはどこまでも不快感であるが、しかし斯様な形而上学直感を含んで深化された感情体験となれば、それはやがて**悲哀を通じ、憂苦を貫いて「存在」の深き実相に触れることの意識からして、そこに一種の深い精神的満足の快感に似たものが発想するであろう。**

大西克禮(よしのり) 1888-1959

竹内整一 「かなしみ」の哲学

偶然を手
なずける

研究室

必然を究める
(偶然を排除する)

システム研究

要素研究

検証・評価

開発・イノ
ベーション

仮説設定

社会実装

実験的実装

研究室

道を究める
求道

要素研究

開発・イノ
ベーション

システム研究

検証・評価
仮説設定

実験的実装

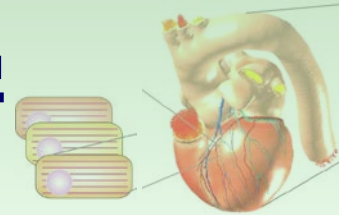
社会実装

和
実利

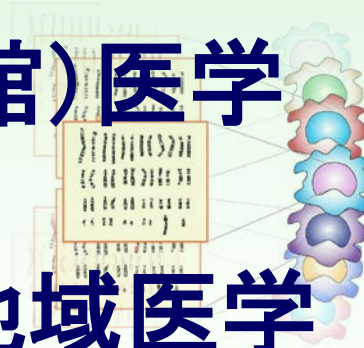
哀しみの共有
神秘性

臨床医学研究のあり方

病床医学



書齋(図書館)医学



病院医学、地域医学



研究室医学



社会の中の医学



諸科学

成果

自然の
法則

形而上学

知るとは？ いかにかに生きるか？
どういう社会を作るか？ 社会との連携とは？



Wikipediaより転載(2011/10/05)

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/33/Tree_of_Knowledge.jpg/220px-Tree_of_Knowledge.jpg

医学の
二面性