



Title	ポストゲノム時代のEvidence Based Healthと温泉医学
Author(s)	中谷, 純; Nakaya, Jun; 大塚, 吉則 他
Description	JOI JST.JSTAGE/seikisho/41.101
Citation	日本生気象学会雑誌, 41(3), 101-108
Issue Date	2004
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/43928">https://hdl.handle.net/2115/43928</a>
Rights	©日本生気象学会
Type	journal article
File Information	41_101rev.pdf



総説

## ポストゲノム時代の Evidence Based Health と温泉医学 Balneology as Evidence Based Health in Post-Genome era

中谷 純<sup>1</sup>, 大塚 吉則<sup>2</sup>

Jun Nakaya<sup>1</sup>, Yoshinori Ohtsuka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東京大学医科学研究所先端医療研究センター <sup>2</sup> 北海道大学保健管理センター

<sup>1</sup>*Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science of the University of Tokyo,* <sup>2</sup>*Health Administration Center, Hokkaido University*

(受付 2004 年 6 月 11 日 / 受理 2004 年 6 月 11 日)

ヒトゲノムプロジェクトが一応の終焉をみた後、ポストゲノムという旗の下にトランスレーショナルリサーチをはじめ様々な研究が始まっている。ポストゲノム研究は、主に、ゲノムがどのような実質的発現系を現すかということを探査する研究であるが、この発現は人の内部および外部の環境の影響を大きく受けるため、環境とのインターアクションに関する研究が大変重要となってきた。一方、医療費の高騰に伴い健康を維持し疾病を回避しようとする動きがWHO、米国NIHを中心として見られるが、その具体的方策は科学的証拠に基づいて行われることが期待されている。温泉医学は、人体を取り巻く温泉および自然環境を使って健康を維持増進し、疾病を回避あるいは前病状態からの回復を狙う意味でポストゲノム時代の先にある医学ということが出来るが、その科学的な裏づけを強化しうる仕組みが必要である。

キーワード: Evidence Based Health, ポストゲノム研究, トランスレーショナルリサーチ, 温泉医学, ヒューマンゲノムプロジェクト

After the accomplishment of the human genome project, the various researches including genome-translational research started as the post genome-research around the world. The post-genome research tries to reveal the causal relations between genome and practical human phenotype mainly. This phenotype is influenced from internal or external environment, so the research about the interactions between human and environment shades into more important. On the other hand, the world wide effort toward the reduction of health care cost should be conducive to avoiding diseases through keeping health. Promoting this health keeping should have scientific background and reasoning. Balneology make avoiding disease or recovering from early morbidity state possible through its non specific biomodulation effect by optimizing surrounding environment through Spa or natural environment. In this way we can say that balneology is in the advance of post genome-research, but its background and reasoning should become more scientific.

Key words: Evidence Based Health, Post-Genome Research, Translational Research, Balneology, Human Genome Project

### 1. 緒言

米国NIH(National Institute of Health)の今後10年の目標として発表された Road Map(Elias Zerhouni, 2003)に示されるように、医療費削減の

観点から見て、疾病予防、健康維持、健康増進というテーマは、世界的に重要である。一方で、現代における医療行為の基本は Evidence Based Care であり、証拠に基づいて医療行為あるいは医療類似行為を行うことが必要である。従って、科

学的な証拠に基づいて健康維持、健康増進を推進するという Evidence Based Health は、今後 20 年間の世界の医学分野における中心的課題のひとつであるといえる。科学的な証拠を提供する上で有力な現代的科学分野として、ゲノム科学を位置付けることができる。ゲノム科学分野では、ヒューマンゲノムプロジェクトが終わりを告げポストゲノム時代となり、新しい節目の時代に突入した。新しい時代では、単に知的好奇心を満足するだけでなく、具体的な臨床成果が求められるようになり、橋渡し研究としてのトランスレーショナルリサーチが注目を集めるようになってきた。トランスレーショナルリサーチを支えゲノム知見を臨床につなげるためには、システムとしての人およびその周辺環境とゲノムとの因果関係を解明記述する必要がある。システム医科学は、旧来、要素で行われていた点研究の科学成果をシステムとして統合しゲノム知見を実行あるものとするを目的とした学際的学問分野であり、今後のポストゲノム研究を支える情報学的基盤研究として期待されている。

一方で、温泉療法は、温泉環境という外的環境を利用して人の内的環境を正常化する非特異的変調作用を中心とした薬物療法の際に認められるような副作用のない物理刺激療法である。疾病予防、健康増進、健康維持という医療前段階は、健康人を対象とする点で治療という医療段階とは決定的に異なる。健康な状態において「治療リスクとしての副作用は受け入れられない」という前提を考慮すると、温泉療法をベースとした健康維持、健康増進は、現代的健康維持手法としての要求にこたえる数少ない解決策のひとつといえる。健康維持のための温泉療法による内的変調作用と現代科学的根拠としてのゲノム知見をシステム医科学として統合し、疾病の予防、回避をすることができれば、ゲノム知見を真に実効性のあるものとするだけでなく、疾病の未然回避という新しい医療が可能となる。

## 2. EBH と温泉医学

健康維持、健康増進を目的とした予防医学は、医療費削減を犠牲を強いることなしに可能とする

医学分野であり、今後の医学の中心課題として期待される分野である。米国においては、NIHロードマップの5つの基本施策のひとつとして健康増進が強うたわれており、Healthy people 2010 (David Satcher, 2000) というプログラムをスタートしている。健康増進をすることで医療費の削減が可能であることに鑑み、健康増進に対する具体的なプログラムを今後10年で重点的に作ることを明言している。EUにおいても、ECDC (European Center for Disease prevention and Control) を創設し予防医学に重点をおいている。日本においては、「第3次国民健康づくり10ヵ年計画」として健康日本21(2001)という名目のプログラムが始まり、「健康増進法」が制定された。

温泉医学は米国、ヨーロッパにおいては代替補療の分野に属し、健康増進を通じて予防医学に資することが期待されている。米国では、近年、ISPA iWellness Uta Birkmayer らが温泉医学についてのグループを立ち上げている。ヨーロッパでは、ドイツを中心とした伝統勢力が、予防医学を温泉医学のターゲットフィールドとし始めている (Christine Rose, 2001)。また、ロシアを中心とした旧共産圏勢力の資本による巨大健康リゾートの開発がはじまっている。

日本の国民健康保険中央会が平成13年にまとめた報告書(2001)の中で、温泉を活用した保健事業を行っている市町村では高齢者医療費が減少していると指摘し、地域住民の健康づくりの観点から温泉の医療活用について提言している (Table 1)。実際に地元の高齢者に無料温泉入浴券を配布したところ、町の医療費が約7,000万円節約となった例もある。このほかにも山形県村山市のクアハウスや鳥取県の三朝温泉では、温泉水を使った水中運動などのプログラムを取り入れた温泉療法を実施しており、温泉の医療活用に積極的である。こういった温泉療法の効果に加えて、健康づくり活動を通じて住民の健康管理に対する意識が高まれば、結果として病気の予防につながる効果も期待できる。

健康増進を行うことはそのまま疾病になるのを予防することと等価であり、予防医学としての健康維持、健康増進は、次世代医療の中核といえる。

Table 1 Healthcare Cost (Yen) per an aged person

市町村名	1994年	1997年	1994～97年の減少率
長野県 北御牧村	600,417	496,153	17.40%
青森県 新郷村	506,168	457,505	9.60%
北海道 北広島市	1,001,353	917,570	8.40%
埼玉県 玉川村	532,089	488,954	8.10%
秋田県 協和町	601,766	564,462	6.20%
広島県 甲奴町	591,318	554,667	6.20%
青森県 浪岡町	643,712	607,568	5.60%
秋田県 八竜町	740,082	702,754	5.00%
山形県 大蔵村	391,848	372,297	5.00%
北海道 奈井江町	784,234	749,631	4.40%
山形県 村山市	494,741	473,580	4.30%
福島県 大玉村	501,786	484,140	3.50%
山口県 日置町	630,148	611,275	3.00%
青森県 天間林村	505,658	495,242	2.10%
全国市町村平均	639,500	658,682	

現代において、この健康維持、健康増進は科学的である必要がある。証拠に基づいて医療を行うというEBM(Evidence Based Medicine)(Friedlandら、1998)は、すでに国際的には常識となってきたが、医療と同じく人を対象とする健康増進、健康維持も証拠に基づいてEBH(Evidence Based Health)という形(Rychetnik Lら、2004)で行われるべきである。一方で、証拠はその質が問題となるが、この証拠の質を評価する基準は、EBM Cochran Collaboration(Palnera White、2002)において5段階に分類された表にまとめられている。しかし、

最も良い証拠とされるRCTでも、予測を行うには母数が足りないという議論もある上に、RCTは費用、規模の面で現実的には実現が難しいのも問題となっている。解決策としては、メタ解析(Spiessens Bら、2000)を用いるのが最近の趨勢である。

温泉医学においては、ほとんどの証拠がクラス4か5の低位に位置するものばかりであり、国際的な協調によるメタ解析を用いるか、新たにいくつか巨大プロジェクトを起こして、RCTなどを行い証拠の質を高める必要がある。Resch KLら(2002)は、EBMを温泉医学に適用するEvidence Based Balneologyという考え方を提唱している。ここで問題となるのは、温泉医学においては、患者、泉質、環境要素など複雑すぎる系と条件設定のために、上位の証拠の質であるRCT(ランダム化臨床試験)を行うだけの症例が集められず、質の高いEvidenceが得られないという現状があることである。統計学的にはRCTが本当に質が高いかどうかという議論(MacLehose RRら、2000)もあるが、温泉医学を発展させるためにはこういった現状を打破していかなければいけない。RCTを行うためには、多くの症例数を必要とするため、世界的なネットワークによる症例収集が必要である。フランス、ポーランド、ドイツ、アメリカ、スペインなどの温泉研究者たちは、情報を集めるためにデータベースの構築を計画している。日本でも、民活プロジェクトとして、Evidenceをしっかりと蓄積しようという動き、および、国際的なコラボレーションに協調しようとする動きが始まっている。

温泉医学におけるEvidenceを蓄積するための手法としては、二つの方法がある。

ひとつは、旧来知見から得られるEvidenceを整理して用いるという手法である。具体的には、EvidenceをEBM Cochran collaboration分類によって整理する。この場合、単独ではEvidenceの質は低いので、Evidenceの質を上げるため旧来の知見を収集してメタ解析を行う必要がある。この際に、日本の知見データだけでは足りないため、世界中からデータを収集する必要がある。温泉医学文献の多くは英語以外の言葉で書かれているが、症例の中には貴重なものも数多くあり、これらを集めて科学的な証拠としてゆくことも意義がある。

もうひとつは、RCTを行い、新たなEvidenceを得るという方法である。実際には、RCTに耐えうる

だけの症例数は、一般には少なくとも2万例以上は必要である。このため、先のみんかつプロジェクトでは、年間6000人を少なくとも4年以上続ける計画となっている。さらに、臨床Evidenceの収集に加えて、ゲノム分子科学知見を網羅的に整理して、理論的な根拠付けを行うことも重要である。肥満などにおける核内レセプター、糖尿病レセプターなどは、生活習慣病における直近の課題として重要である。

### 3. ポストゲノム研究と温泉医学

ゲノム研究ではヒトゲノムプロジェクトが一応の終わりを告げ、ゲノムシーケンス解読から、ゲノム変化が人体に与える影響、あるいはその相互の因果関係の解明へと研究対象が移ってきている。こういったヒトゲノム解読の次の研究群をポストゲノム研究と呼ぶ。医学におけるゲノムの意義は、総合細胞体であるヒトに対してゲノム変化がどういう影響をどのくらい起こすかということを理解することに尽きる。ゲノムからヒトへの影響因果関係は、ヒトの体内そのものだけでなく体外環境にも関係しその間に多くの反応と多くの要素が複雑に絡み合っている。数学的には、これらは非線形関係を持ちしかも確率要素が絡む複雑系で、現代数学で全てを表現するのは大変困難である。ポストゲノム時代においてもっとも重視されていることは、この複雑系の確率的非線形関係をいかにうまく切り出して捉えるかということであり、インターネットの出現によって、膨大な数の遺伝子、膨大な数の動物実験結果、膨大な数のタンパク質などについての情報があふれかえっている現代において、最初に必要なことは情報の整理と処理である。このような人智を超えた膨大な情報の整理と処理はコンピューターによって可能となるが、最近では、バイオインフォマティクスという、生物学と情報学が結びついた新しい学問分野が誕生している(Sansom CEら, 2000)。北野(2002)が提唱しているComputer Systems Biologyはそのひとつといえる。さらに、より具体的な貢献を目指して、臨床医学と情報学あるいは統計学を結びつけたクリニカルインフォマティクスという分野がある(Ball MJら, 1997)。東京大学では、

永井らを中心としてクリニカルインフォマティクス研究ユニットというプロジェクトが始まっている。具体的には電子カルテを用いて臨床例の効率的な整理をした上で生物統計学を使って効率的に症例を解析して新たな知見を見出そうとする試みである。症例解析は、EBM(Evidence Based Medicine)にならって、RCT(Randomised Control Trials)などの大規模臨床試験を行う場合が中心になると思われるが、この分野の専門家が日本にまだ少ないことから、医療生物統計学の専門家を育てる教育が最初のミッションとなっている。

こういったコンピュータを用いたポストゲノム研究をin silico(コンピュータ内)という新しい区分けで呼び(Cheng Aら, 2003)、その中にWET系のin vitro(試験管内)、in vivo(生体内)を表現しようという考え方が出てきている。これは、生体シミュレーションあるいはバーチャルリアリティーと呼べるものである。生体シミュレーションの研究例としては宮野ら(2001)のGONというソフトウェアがあり、バーチャルリアリティーの研究例としては富田ら(1999)のE-Cellという試みがある。GONは、細胞内のシグナルトランスダクションモデルなどをin silicoで表現しようとするものであり、E-Cellはin silicoに擬似的に生きた細胞を表現しようという試みである。

現実の創薬、新医療手法の提案という臨床医学的な立場では、ゲノムトランスレーショナルリサーチという研究が始まりつつある。ゲノムトランスレーショナルリサーチは、ゲノム研究によって見出された知見を現実の臨床の場に応用していく遷移研究である(清水哲男, 2004)。トランスレーショナルリサーチは癌研究の分野では古くからあるテーマであるが、ポストゲノム時代となって新たな展開を迎え重要な位置をしめるようになってきている。米国NIHロードマップでは、トランスレーショナルリサーチをポストゲノム研究の中心のひとつとして位置付け、ゲノム科学からの現代臨床医学へのトランスレーションを推進しようとしている。日本では、東京大学医科学研究所、京都大学探索医療センターを中心として同様の試みが始まった状況である(手良向聡ら, 2004)。

広義に解釈すると、トランスレーショナルリサーチは、現代医学と非現代医学を橋渡しし現代医学に新たな見地を見出す研究である。

一方で、システム医科学は、人体を知識システムとしてIT上で記述して総合的に表現理解しようとする新しい医科学分野として、BioInformatics, Clinical Informatics, Computational Systems Biologyなどを包含する分野であり、ゲノムトランスレーショナルリサーチを今後支える研究として注目されてきている。人は細胞を単位とした一種のシステムと考えることができ、細胞は細胞小器官、あるいは分子を単位としたシステムと考えることができる。このように、人をシステムとしてとらえ学際的統合化研究を行い医学に役立てる学問がシステム医科学である。情報学的な観点から見ると、システム医科学は、情報を統合し知識として利用できるように昇華するための学問分野である。逆に、さらに大きなスケールで見ると、人の周りには環境があり、その環境は宇宙につながっている。従って、人も環境システムを構成する一要素と考えられ、環境による影響は、人の内的ホメオスターシス、特にゲノムからの命令発動システムに大きな影響を与えることとなる。この意味で、温泉などの環境によるゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームの変動を研究することは、今後の医学・生物学において基本的な位置をしめることとなると思われる。

#### 4. 知識処理と温泉医学

こういったトランスレーショナルリサーチ、システム医科学において、橋渡しされる本質は、知識である。基礎医学と臨床医学との間で双方向に知識の移行が行われることで、基礎医学と臨床医学が有機的に融合して新しい成果をあげることができる。情報学的に見ると、トランスレーショナルリサーチは、こういった知識をコンピュータで処理できるように電子化して、従来ばらばらであった基礎医学と臨床医学をつなぐための研究と見ることができる。この知識は、ゲノム、蛋白、細胞、組織、人体、動物実験、病気、環境など多岐にわたる。出来上がった知識は、コンピュータによる状況予測に使うことができる。予防医学を行うためには、将来発生する病気を未然に回避することが前提となるため、的確な予測は必須である。そのために、システムとしての人間をゲノムから

個体に至るまでの因果関係および知識システムとしてとらえるシステム医学は、予防医学の基本といえる。“知識”とその“移行”、これらを如何に効率的に行うかが、今後の重要な課題の一つである。

しかし、実際にコンピュータ上でこういった膨大な量の知識を扱うにはどうすればよいか。情報はそれだけではただの置物であり、人が利用できる形にしてはじめて意味を持ち、その形を「知識」と呼ぶが、その知識を電子処理上どのように扱うかということが次の課題である。知識をどのようにコンピュータ上で表現するかということは基本的かつ重要なことであり、知識工学、人工知能(AI)分野、ロボット分野などで様々な研究が行われてきた(Fukumura Aら, 1999)。医学における知識処理の課題とあるべき姿については、今後10年のAIの進むべき道を示した国際会議 Future of AIで指針が示されている(Sasaki ら, 2002)。

一方で、現代のインターネット社会において氾濫する莫大な医療情報および知識は、すでに一人が扱う範疇を大幅に越えており、これらを駆使して予測を行うためには、ITの力を借りることは必須である。また、未来のイベントをある程度以上の確率を持って予測を行うための基礎となるものは知識であり、知識をIT上で処理できるようにする必要がある。最近では電子知識として整理するための手法としてオントロジーという考え方が始めている。これは、簡単に言えば、よく整理された電子百科事典を作るというのと近い考え方である。スタンフォード大学S M I (Stanford Medical Informatics)のMusenら(1994)は、こういった考え方で医学知識を次々と整理し続けている。このように整理された知識はオントロジー辞書と呼ばれる。この整理された医学知識によって、米国ではProtocol Based Care (Musen MAら, 1998)という管理型治療が始まっている。また、Gene Ontology (GO)という分野(Iwei Yehら, 2003)が、新たに始まっている。これをユビキタスコンピューティングと結びつけると、完全な管理治療が可能となる。

一般に、医学知識は、いわゆる整理された情報とその情報の質の評価とのセットによって構成されるべきである。医学において、この情報の質の評価は、Evidenceといわれ、EBMの根拠となる。東京大学医科学研究所ではEvidenceをクラス分け

して、情報の質的評価を行っている。その基準は、cochran 計画を基にコンセンサスのある程度得ら

知識である。

温泉環境と人との関係に関する知識を IT 上で処理できる形に整理することができれば、ポストゲノムで研究されているシステム医学の仕組みを流用することが可能となる。システム医学の支えを得ることで、温泉医学をトランスレーショナルリサーチの枠組みに載せることが可能となり、温泉医学を科学的に現代医学の中に組み込む素地ができる。Fig.1 は、東京大学医科学研究所で構築中の統合知識作成探索システムの表示ウインドー例である。現代医学知識としての鉄欠乏性貧血 (IDA: Iron Deficiency Anemia) についての温泉医学的治療法である飲泉療法と分子生物学的知識である鉄芽球 (SideroBlast) における分子ネットワークモデルがそれぞれの関連、証拠とともに表示されている。分子ネットワークモデルは、外部シミュレーターを起動してダイナミックな予測計算が可能である。

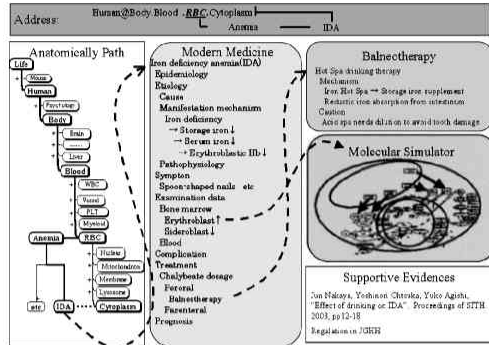


Fig. 1 An example of the integrated knowledge browsing system

れたものを採用している。東京大学医科学研究所における知識構築の最初の臨床テーマは、臍帯血幹細胞移植である。出来上がった知識は、コンピュータにより状況予測に使われる。また、WET系のラボや現実の機械と連動して、試験的幹細胞移植におけるいくつかの重要なプロセスを自動機械化する。この機械のコントロール、効率化および安全性の確保は、知識による状況予測がなければ不可能なことである。こういったコンピュータと実験機械が連動したシステムを、DRY・WET ハイブリッド システムと呼ぶ。この中心にあるのは、

また、温泉医学知識を構築すると、個人の状況に合わせた温泉健康プログラムの提示が可能となる。個人のための健康維持増進プログラムは複雑多岐にわたる診断治療要素を個人の要求に応じて組み合わせるといふ点において一種の知的処理システムといふことができ、こういった知識処理システム医学の背景を得てはじめて可能になるものである。この温泉健康維持増進プログラムは、

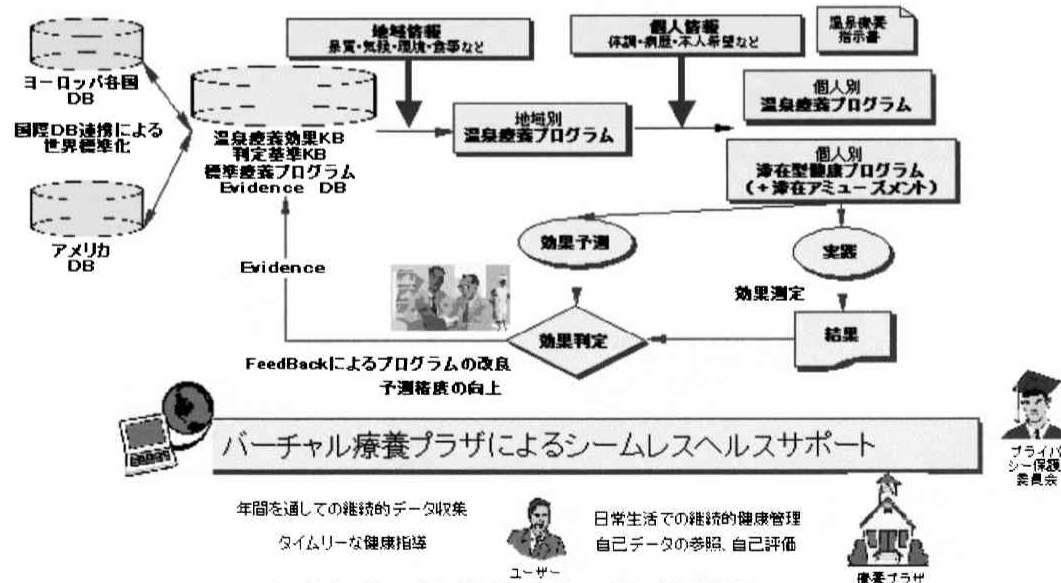


Fig. 2 Outline of the Evidence Based Health (EBH) system

経済産業省民活プロジェクトにおいてプロトタイプが作成される予定である。プロトタイプを利用したEBHシステムの概要をFig. 2に示す。

こういった動きの中で、温泉環境と生物、特に、人体との関係を研究することは、ポストゲノム研究の先にある予防医学という観点から大変重要なことである。特に、温泉という温熱環境において、人体におけるこういった一連のオミックス研究（各オームと情報処理を融合した研究）を行うことは重要な意義がある。

## 5. 結語

ポストゲノム研究が進むことでより複雑な医学現象を説明できるようになり、次第にゲノム医学は複雑系の医学へと近づくこととなる。温泉医学は、環境と人との関係に力点を置いた実生活に近い複雑系の総合医学であり、この意味でポストゲノム時代の先にあるターゲットといえる。健康維持のための温泉療法による内的変調作用と現代科学的根拠としてのゲノム知見をシステム医科学として統合し、疾病の予防、回避をすることができれば、ゲノム知見を真に実効性のあるものとするだけでなく、疾病の未然回避という新しい医療ステージを実現することができる。

## 引用文献

- Ball MJ, Douglas JV, Hoehn BJ. (1997): Clinical informatics: a new paradigm. First Consulting Group. MD Comput., 14(1):18-20, 22-3.
- Cheng A, Dixon SL (2003): In silico models for the prediction of dose-dependent human hepatotoxicity. J Comput Aided Mol Des, 17(12):811-23.
- Christine Rose. (2001): The Situation in Germany. Society of General Practice/Family Medicine (eds.), Health promotion in Primary Health Care, LBIMGS, Vienna (Austria), p 33.
- David Satcher (2000): A Systematic Approach to Health Improvement. U.S. Department of Health and Human Services (eds.), Healthy People 2010: Understanding and Improving Health, US Government Printing Office, Washington, DC(USA), pp. 7-23.
- Elias Zerhouni. (2003): The NIH Roadmap, Science. 302(3): 63-72.
- Friedland, Daniel J. (1998): Evidence-based Medicine: A Framework for Clinical Practice. Stamford, CT: Appleton & Lange
- Fukumura A, Shimura M, Nagao S, et al. (1999): AI handbook. Japan AI Society: Ohm, pp. 21-66.
- Iwei Yeh, Peter D. Karp, Natalya F. Noy, et al. (2003): Knowledge Acquisition, Consistency Checking and Concurrency Control in Gene Ontology, Bioinformatics 19: 241-248.
- 健康日本21 企画調査会編 (2001): 健康日本21 (21世紀における国民健康づくり運動について): 健康・体力づくり事業財団
- Kitano H. (2002): Computational systems biology. Nature.; 420(6912):206-10.
- Koji Sasaki, Jun Nakaya. (2002): Knowledge Founded BioMedicine, Report on The Future of AI Workshop in Amagi Homestead IBM Japan, 4: 75-101.
- 国民健康保健中央会編 (2001): 医療・介護保険制度下における温泉の役割や活用方策に関する報告書. 国民健康保健中央会
- MacLehose RR, Reeves BC, Harvey IM, Sheldon TA, Russell IT, Black AM. (2000): A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies (Review). Health Technol Assess., 4(34):1-154.
- Matsuno H, Doi A, Hirata Y, et al. (2001): XML documentation of biopathways and their simulations in Genomic Object Net, Genome Inform Ser Workshop Genome Inform 2001; 12: 54-62.
- Musen MA, Eriksson H, Gennari JH, et al. (1994): PROTEGE-II: a suite of tools for development of intelligent systems from reusable components, Proc Annu Symp Comput Appl Med Care. 1065, PMID: 7949900
- Musen MA. (1998): Domain ontologies in software engineering: use of Protege with the EON architecture, Methods Inf Med. 37 (4-5): 540-50.
- Pamela J. White. (2002): Evidence-based medicine for consumers: a role for the Cochrane Collaboration, J Med Libr Assoc. 90 (2): 218-222
- Resch KL, Just U. (2002): Evidence Based Balneology, 34th World Congress of the International Society of Medical Hydrology and Climatology, 14-19 at Budapest-Heviz
- Rychetnik L, Wise M. (2004): Advocating evidence-based

- health promotion: reflections and a way forward. *Health Promot Int.*, **19**(2):247-57.
- Sansom CE, Smith CA. (2000): Computer applications in biomolecular sciences. Part 2: bioinformatics and genome projects. *Biochem. Educ.*, **28**(3):127-131.
- 清水哲男 (2004): トランスレーショナルリサーチとは. *バイオベンチャー*, **4**(3) pp. 60-63
- Spiessens B, Lesaffre E, Verbeke G, et al. (2000): An overview of group sequential methods in longitudinal clinical trials. *Stat Methods Med Res.* **9**(5): 497-515.
- 手良向 聡, 松山晶子, 小島伸介, 多田春江, 福島雅典, 川本篤彦, 浅原孝之, 澤芳樹, 中村憲正, 金倉謙 (2004): 本格的トランスレーショナルリサーチ拠点. *バイオベンチャー*, **4**(3) pp. 69-75
- Tomita M, Hashimoto K, Takahashi K, Shimizu TS, Matsuzaki Y, Miyoshi F, Saito K, Tanida S, Yugi K, Venter JC, Hutchison CA 3rd. (1999): E-CELL: software environment for whole-cell simulation, *Bioinformatics*, **15**(1):72-84.

---

\*Corresponding Author: Advanced Clinical Research Center,  
Institute of Medical Science, University of Tokyo, Kioicho  
3-1-202, Chiyoda, Tokyo, 102-0094, Japan

Email: [junnaka@poplar.ocn.ne.jp](mailto:junnaka@poplar.ocn.ne.jp)

別刷請求先 :

〒102-0094 東京都千代田区紀尾井町 3-1-202

東京大学医科学研究所先端医療研究センター

中谷 純