

シリーズ「計量生物学の未来に向けて」

Laird & Ware から学んだこと

佐藤泰憲（千葉大学大学院医学研究院・理化学研究所 統合生命医科学研究センター）

生物統計家であれば、“Laird & Ware model”という用語を一度は耳にしたことがあるのではないのでしょうか。1982年にHarvard大学公衆衛生大学院生物統計部門のNan M. Laird教授とJames H. Ware教授は、個人ごとの経時測定データに治療効果を評価できる線形モデルを導入することが可能な場合に、個体差を変量効果で表現することで、患者内の観測データ間の相関を考慮することができる柔軟なモデルを提案しました。提案されたモデルは“Laird & Ware model”と呼ばれ（Nanは、“Laird & Ware model”と呼ばれることを嫌い、“Generalized model”だと言っていました）、線形混合効果モデルを直感的に理解するために有用であり、現在では医学分野のみならず幅広く用いられています。

幸運にも私は、2007～2008年にHarvard大学公衆衛生大学院生物統計部門に博士研究員として留学する機会を得て、Laird先生から研究指導を受けました。Laird先生の指導は、一週間に一度、約2時間、1対1のゼミ形式で研究の進捗状況を確認し、研究に対する助言をしてくれましたし、投稿論文原稿を見せると真っ赤になって戻ってきて、研究に対しては大変厳しかったです。しかし、週末になるとホームパーティやピクニック等に誘ってくれ、Laird先生のご家族や友人を紹介してくれ、アメリカで積極的にコミュニケーションを図る環境を提供してくれました。

Laird先生が紹介してくれた友人の一人が、Ware先生です。Ware先生は、日本食と桜をこよなく愛していたこともあり、日本人研究者に大変親切で、「Nanから無理難題を言われたらいつでも相談においで!」と言ってくれました。あるとき、Ware先生を訪ねると、これから雑誌の編集委員会があるから、一緒に来ないかと誘ってくれました。よく分からずについて行くと、部屋の前にOffice of New England Journal of Medicine (NEJM)と看板があり、NEJMの編集会議の様子を見学してよいとのことでした。Ware先生はNEJMのStatistical Editorをしていたこともあり、臨床医学論文査読の仕方やカバーレターの書き方等を熱心に指導してくれました。また、NEJMの統計手法の変遷を調査した論文<sup>1)</sup>を紹介してくれ、NEJMに適用されている統計手法は1980年代から進歩しているから、この進歩を医学研究者に理解させることが、臨床研究を発展させるために重要だと助言してくれました。

帰国後も共同研究を続けていたこともあり、2015年春にWare先生と面談した際に、私が「前回のNEJMの統計手法の調査からそろそろ10年経過するので、2015年の調査をしようと考えているけど、どうだろうか?」と相談したところ、「NEJMの編集会議でも話題になっていて、日本の生物統計家のチームで是非やってみてくれないか。もちろん、サポートはするから!」とお返事を頂きました。そのようなこともあり、日本に戻って、調査チームを立ち上げ、すぐにプロトコルと調査票を作成しました。Ware先生のところにプロトコルや調査表を送ると、プロトコルを丁寧に加筆し、NEJMの査読のポイント等を踏まえて助言してくれました。調査表が出来上がったら、あとは論文をひたすら読んで調査するだけでしたが、この作業が一番大変で、半年以上の時間を費やしました。

2016年春に調査結果をまとめ、論文原稿を作成し、Ware先生に送ると、いつもは数時間以内に返信があるのですが、数週間後に“Excellent! Jim”という簡単なメールが戻ってきました。GW中に、研究結果を報告するから会おうと約束をしていたところ、4月26日にボストンからWare先生の訃報が飛び込んできました（私が論文原稿を送ったときに、すでに緩和ケアに入る直前で、具合が悪い中、論文原稿を読んでお返事をくれたようです）。Laird先生とも相談したところ、「Jimが最後までNEJMの調査研究に興味を持っていたことだし、最後の論文になってしまったけど、Jimのためにこの論文を完成させるべきよ」と言い、その日からLaird先生の熱烈な指導が始まりました。論文の図表や本文を一字一句丁寧

に添削してもらいましたが、Laird 先生は、調査結果を一目で分かるような図を作成することに拘り、何度も何度も図を修正し、OK がでるまで1ヶ月以上の時間を費やしました。しかし、この図を見た瞬間、調査結果が一目で分かり、データを要約するということはこのようなことなのだとは再認識させられました。このような指導もあり、論文を投稿するとすぐに採択されました<sup>2),3)</sup>。

私は、留学して、Laird 先生と Ware 先生にお会いすることができ、たまたま良い経験をさせてもらったのかもしれませんが、二人の先生から学んだことは、常に相手の立場に立って考えることのできる Humanity に満ちた対応、統計学のみならず科学と技術を十分身につけ、何よりも社会に役立つことを開拓する Ambition をもちなさいということでした。二人の巨人から技術と精神を受け継ぎ、それらをさらに発展させ、計量生物学会の発展に貢献できるよう、より一層の精進をしたい所存です。特に、若い研究者には、海外留学できるような機会を増やしていきたいと思います。

#### 引用文献

1. Horton NJ, Switzer SS. Statistical methods in the Journal. N Engl J Med 2005; 353:1977-1979
2. Sato Y, Goshō M, Nagashima K, Takahashi S, Ware JH, Laird NM. Statistical Methods in the Journal - An Update. N Engl J Med. 2017;376(11):1086-1087.
3. Goshō M, Sato Y, Nagashima K, Takahashi S. Trends in study design and the statistical methods employed in a leading general medicine journal. J Clin Pharm Ther 2017. In press.