

NPO 法人サイバー絆研究所

神沼二眞

Tsuguchika Kamainuma

Institute for Cyber Associates

はじめに

薬づくりは今、大きな転換期に突入している。疾患に関する基礎研究から新薬を市場に投入するまでを自社完結的に展開するやり方は、世界市場のビッグプレイヤーであるビッグファーマといえどもはや維持不可能になった¹⁾。製薬会社は、前競争的な領域で他者やアカデミア（大学など）とのオープンなコラボレーションを取り入れた新しい R&D モデルを模索するようになった。それに呼応するように国も、生物医学の進歩を医療や薬づくりに移転するトランスレーショナル研究（Translational Research, 以下 TR）を支援するようになり、アカデミアもそれに参画するようになった²⁾。

こうした状況を踏まえて、昨年度の JASIS2015 の初日の基調講演では、欧州の製薬企業のオープンコラボレーション（例えば IMI, the Innovative Medicine Initiative）の動向や、米国 NIH の（NCATS の設立による）TR への挺入れ、活動を開始した日本の AMED の動きなどが紹介された³⁾。本年度の基調講演では、現在開発中の薬が使われるようになるであろう、これから 10 年から 20 年後の世界を想定し、製薬産業がどのように変化していくかを予見してみるためのヒントとなるような講演が予定されている。

それらの講演の底に流れているのは、「薬づくりから外の世界を見るのではなく、スマートフォン、タブレット PC、クラウド、IoT（Internet of Things）など、現在進行中のネット第 2 革命の影響が本格的になる未来社会から薬づくり、あるいは健康へのソリューションを考える」という新しい時代精神ではないかと筆者は考えている。そうした時代精神は、「製薬産業は、薬という『ものを売る』だけでなく、それを使って患者の状態を改善する『サービスを売る』産業に進化していかざるをえない」という言葉に要約される。それは、「次世代のヘルスケアを視野に入れた薬づくり」だとも言える⁴⁾。

ただし、次世代ヘルスケアを実現するためには、技術的なイノベーションだけでなく、現在のヘルスケアを、患者や生活者が参加する「参加型」に進化させる社会的なイノベーションが必要になる。以下では、このイノベーションについて簡単に紹介する。

1. 次世代ヘルスケアの特徴

最初に我々のいう「次世代ヘルスケア」を簡単に定義しておきたい。ここでいうヘルスケアとは、英語でいう Healthcare（または Health Care）であり、それは疾患を含むヒトの健康状態全体に関する対処あるいはサービス全体を意味している。そこには日常の生活において健康（英語でいうウェルネス Wellness）に気をつけることから、（我が国では国民健康保険が適用される）病院や診療機関のサ

ービスや、リハビリテーションや介護が含まれている。我が国では「ヘルスケア」という言葉が、英語の Wellness の意味(だけ)に使われることが多いようなので、その違いをとくに注意しておきたい。

この定義を前提にして、我々は次世代ヘルスケアを以下のようなサービスが実現している環境だと考えている。

(1) p-Medicine をめざしたサービスが提供されている。すなわち、個々の患者にもっとも効果的な対策を低価格で提供しようという努力がなされている。ここで p-Medicine とは、予測的(Predictive)、予防的(Preventive)、個別的(Personalized)、参加的(Participatory)な医療 Medicine を意味する⁵⁾。予兆的に介在する医療は、もともと NIH の Roadmap 構想を打ち出した前長官のザフニ E. Zerhouni が提唱していた⁶⁾。その概念は先制医療 Preemptive や精密(Precision)医療と通ずるところがある。これに Political, Proactive, Psycho-Cognitive など、さまざまな意味の P を付け加えた言い方もある。

(2) 薬にあらざる介在法(Non Pharmacologic(al) Intervention)が活用されている。そうした介在法とは、食事、歩きや体操を含む運動、睡眠、瞑想(Mindfulness)、その他の生活様式 Lifestyle の工夫であり、健康食品やサプリメントや OTC 医薬品を摂ることも含まれる⁷⁾。

(3) サービスに学習の仕組み(Learning Healthcare System)が組み込まれている。生物学の進歩は猛烈である。そうした学問の進歩を実践に活用するためには、サービスシステムの中に適応と進化の仕組みが埋め込まれている必要がある⁸⁾。例えば、がんに関しては、ゲノムやオミックス、さらに各種の組織や細胞の画像診断技法などの進歩が、生殖系列細胞と体細胞のゲノムの変異やエピジェネティックな変化を精密に解析することを可能にしており、そこからより個別的ながんの診断治療法が工夫されている⁹⁾。そのような臨床における診療技法の不断の改善を可能にする仕組みづくりには、必然的に先端的な ICT/IoT が活用されることになる。

(4) 生活者や患者が参加できる仕組み、すなわちプラットフォーム環境が整っている。このことはサービスの受け手である顧客(生活者)や患者が、これまでと違った、より主体的な存在としてサービスに関わっている状況を意味する¹⁰⁾。これは現在と次世代のヘルスケアの違いを際立たせる最も重要な特徴である。

2. 個別化と参加型の関係

以上4つの特徴は、独立した事項ではなく互いに深く関係し合っている。それらに共通するのは、ゲノム解読と ICT に先導された技術的な進歩が基盤になっていることである。ゲノム解読の技術を先導役として、それに随伴する生物学の進歩の成果を現実の医療に反映させることは、ヒトゲノム解読計画が完了した今世紀初めからの先端的な医学の基本課題あるいは潮流になっている。それはゲノム医学 Genomic Medicine と呼ばれるが、p-Medicine も Precision Medicine, Personalized Medicine も、この大きな潮流に含まれると言える¹¹⁾。その流れは究極において、個人にとって最適な対策をできるだけ低い経費で提供する医療をめざしている。だが、その理想実現の道は、極めて複雑に絡み合っている。

例えば、個別的な医療を実現するためには、参加型の医療が普及しなければならない。なぜなら、研究にできるだけ多くの 人々が参加してくれなければ、個人の特性を際立たせたサービスは実現できないからだ。この意味でゲノム医学は、研究対象として大きな集団を必要とする。だが、その集団

に含まれる個人の特性も（少なくとも DNA の塩基配列に関しては）詳細に分析されるから、個人にとっても利益がある。これがゲノム医学とこれまでの集団的な医学研究の違いである。

しかし個人の参加を促すためには、研究への参加者やサービスの受け手をパートナーとして尊重する環境づくり Ecosystem が必要になる。実際、すでに米国や欧州においては、サービスの受け手である患者中心の考え方が重視されている。そのことは、単に患者に丁寧に説明して診療方法を納得してもらおうというような (Informed Consent) サービスの普及だけではない。研究においても、患者を被験者としてではなく研究のパートナーと考え、治療効果を患者の立場から評価する (Patient Centered Outcomes Research) 取り組みへの関心が高まっていることに現れている（残念ながらこのような変化は、我が国ではまだ顕著ではない）。

3. 個人の状態を記述する

科学の視点からみた次世代ヘルスケアの特徴は、健康や病気に関係した個人の状態に関わる観測（検査）値が多様となり、かつ繰り返し取得されうようになったことである。さらにそうしたデータの一部が、個人でも収集可能になってきたことだ。

20 世紀の後半、医療機関や健診センターにおける検査（観測）項目は、漸進的に増え続けてきたが、それらの多くは必要に応じて離散的に得られた観測値であった。もちろん特別な観察が必要な ICU や CCU においては、生体信号の時系列（連続）的計測も行われてきたが、そうしたサービスの対象者は、限られていた。

そのような状況を劇的に変えつつあるのが、ゲノムやオミックスのような網羅的かつ膨大なデータの収集を可能にした分析計測技法の進歩である。いまやコストを度外視するなら、ある個人を対象として多様な観測を繰り返し、膨大なデータを収集することが可能になってきた。実際、まだ少数ではあるが、そのような例が報告されている^{12),13)}。また未来においては、そうした測定を受胎前から死に至るまで (from prewomb to tomb) 実施するサービスがなされるようになるだろうとも予想されている¹⁴⁾。

それと併行して台頭してきたのが、生体に装着して生体の状態や活動の状況を自動的かつ連続的に収集できる簡便なセンサー機器の普及である。ある計算機の研究者は、自分の健康問題を自分でしらべてみたいという動機から、さまざまな計測を試み血液検査を含む、多くの項目の検査データを集めて、健康状態の改善に役立たせうことを実証した経験を報告している¹⁵⁾。そのようなセンサーが計測したデータを、スマートフォンを介してクラウドに転送して解析する ICT/IoT 応用も急速に普及してきた。さらに仲介役のスマートフォンのアプリ Apps の数も爆発的に増大し、10 万を超えるまでになっている。

かくして健康医療データは、病院や診療所などで行われている診療行為の電子化された記録 (Electric Medical Record, EMR) だけでなく、個人が自ら収集した記録 (Personal Health Record) としても生成されるようになった。さらに技術が進歩したことで、病気になった患者が必要に迫られて医療機関を利用することで発生する従来型の記録だけでなく、新しい量が多い個人の健康医療データの活用が医学研究の新しい課題として浮上してきた。次世代ヘルスケアでは、こうした“ビッグデータ”を扱うデータサイエンスが医療を支える基盤サイエンスとして浮上してくることは容易に想像さ

れよう。それは“Big Data からの Precision Medicine へ”という標語に象徴される新しい動きに他ならない¹⁶⁾。

4. ビッグデータと N=1 研究

ゲノム解析を基盤とした大規模な集団を対象とした研究としては、英国の Genomic England が先駆的事業として知られている。これは希少疾患やがんについて（数万人規模の患者を対象にした）10 万ゲノムを解読し、これとそれらの患者に関する既存の診療記録を組み合わせる解析する計画である。健康人を対象としたいわゆるコホート研究としては、米国 NIH の 100 万人の対象者を目標にした研究や、数十万人を目標にした日本の東北メディカルメガバンク計画が知られている。

こうした大規模なデータ収集は、患者の集団を対象とするより、一般の生活者を対象にした方がやさしいと考えられる。米国シアトルのシステム生物学研究所を主宰するフッド L. Hood らは、Hundred Person Wellness Project (HPWP) を 2014 年より開始した¹⁷⁾。これはゲノム配列決定や腸内細菌の検査を行った 100 人の健康者を対象に、睡眠パターンや脈拍や身体活動の連続的な計測と、3 ヶ月毎の 100 項目におよぶ生化学的検査の 10 ヶ月におよぶ検査データを解析して、健康状態を推測し、必要なら健康指導や医療的な介入を紹介することを目的とした研究である。この計画は、最終的には 10 万人を対象とした大規模研究の予備研究と位置づけられている。

同じような試みは、ヒトゲノム解読計画でも知られるベンチャー G. Venter が設立した Human Longevity, Inc. (HLI) も取り組んでいる。さらに Google (Alphabet) も複数の大学と組んで 175 人の健康人の集団のデータを継続的に収集することで検査値の基準値を見つける Baseline Study を計画していると報じられている。その後 Google は、ライフサイエンスの関連事業を Verily と呼ぶ新会社に移しているが、この計画のその後はわかりにくい。

以上のような大きな経費が必要な研究的な事業でなく、一般の生活者が、彼らを顧客とする (Direct-to-Consumer, DTC) サービスや、市場に出ているスマートフォンを介した多様なセンサーを活用して自分の体の状態を把握し、一方で、睡眠、運動、食事など医師の処方箋を必要としない介入法を活用して、健康や疾患に自らも対処することを可能にする環境も整ってきた¹⁸⁾。DTC サービスとしては、(全) 遺伝子検査、腸内細菌検査、微量の血液サンプルによる血糖値やケトン体の経時的な測定などが含まれてきている。

一方で、個人の健康あるいは疾患特性や薬に対する応答特性を把握することは、治験における患者の層別化や、臨床における薬の適正使用の研究にも必要である。そこでは薬物代謝酵素の遺伝子多型の有無や、腸内細菌に関する検査も有用だろう。この場合、研究対象者の数が 1 の研究という意味で、N=1 研究 (N-of-1 trials) と呼ばれているが、そうした研究の必要性も広く訴えられるようになってきている¹⁹⁾。

5. バイオマーカーとヘルスメトリック

このように、さまざまな技術進歩によって医療データはビッグデータと見なされるようになってきた。ここでデータサイエンスから見た重要な課題のひとつは、診療所や病院の基本業務に伴って生成された診療記録(あるいは Electric Medical Record, EMR と呼ばれるその電子化された部分)と、集団

あるいは個人を対象にした臨床や疫学やコホート研究データと、装着型のセンサーからのデータや DTC サービスのデータを含めた個人が集めたデータ(Personal Health Record, PHR)など、性格を異にするデータ群をうまく統合することである。

それと併行してもうひとつ重要なのは、健康や疾患の状態把握や、(薬を含む) 介入法の開発に必要なバイオマーカーの探索である。バイオマーカーとは、健康や疾患の状態あるいは薬の作用や効果の判定に必要な判断の根拠となる客観的に測定可能な指標を意味する。したがって必要なバイオマーカーは目的、つまり何を判断あるいは推測するかで、異なってくる。医学的には病気か否かに関わる多様な判定や、経過や介入法の効果に関わる沢山の判断に随伴して選択される。例えば、同じ疾患でもその患者には多様性があり、層別化のための判断が必要なことがある。薬の開発であれば、候補となる標的の妥当性の判断、薬となる候補化合物が標的に結合するかの確認、その結合が引き起こす生体応答の判定、副作用を引き起こす可能性の判定、薬の効果を計るための判断指標などは、その例の一部である。薬の開発には承認という関門が存在している。そこでは承認する行政機関の判断が決定的に重要であるため、バイオマーカーもその判断様式を前提に探索されることになる²⁰⁾。

バイオマーカーの重要性は、製薬関連の研究者には、よく知られているが、新たに関心が高まっているのが健康状態を判定するための指標である。これは英語では **Wellness Metric** と呼ばれている。これを文字通り訳せば「健やかさ」の度合いである。これはヘルスメトリック **Health Metric** と表現してもよいであろう。いずれにしても複数の **Wellness Metric** を適切に選択すれば、健康(健やかさ)の度合いが判定でき、適切な対策を助言できるし、その実行を助ける指導者 **Coach** を紹介することもできる。疾患の有無や予兆の把握、予防対策も、そうした判断の延長にある。これは先に言及した **Hood** らの健康者 100 人プロジェクト (HPWP) の骨子である¹⁷⁾が、次世代ヘルスケアにおいては、ごく常識的な目標と言える。

データサイエンスの視点から言えば、バイオマーカーやヘルスあるいはウェルネスメトリックは、判断を根拠づける特徴的かつ計測可能な生体(あるいは生体と外部との相互作用)事象の一つである。だが、そうした観測指標が存在しないか、まだ見つからない場合でも、観測可能な他の項目を(関数として)組み合わせて代替できる可能性はある。これは次世代ヘルスケアにおける計測とデータサイエンスとが関連した課題であり、分析や計測機器の専門家と実験や臨床の専門家とデータサイエンスの専門家の共同作業が必要な研究領域である。

6. 個別化医療から個人に適した食事の助言へ

次世代ヘルスケアにおいては、薬にあらざる介入法が活用されると述べた。そうした介入法の代表は食であるが、化学物質としての食は、薬よりずっと複雑である。したがってその作用や効果も薬のそれよりずっと複雑であり、解析もずっと難しい。そうした栄養学は、これまでの栄養学とは様相が違っている。その顕著な例は、ホルモン様の働きをするポリフェノールで代表されるファイトケミカルの作用である。現在の栄養学は、ゲノムやオミックス、経路網データ、食の成分分子と受容体と目される生体分子との相互作用などの研究を基盤にしている。**Personalized Nutrition** の実現をめざす研究者は、食事への生体の応答を腸内細菌や分子経路網やメタボロミックスのレベルで解析し、適切な食事パターンを探索しようとしている^{21), 22)}。さらに、体と腸内細菌のそれぞれに固有なリズムをしら

べることにより適切な食事の時間を推定する、というような研究も構想されている²³⁾。こうした研究手法はすべて Precision Medicine のそれに通ずるところがある。

7. 交差点となる複合化した慢性疾患の3次予防

次世代ヘルスケアの視点から考察すると、製薬会社は薬の適正使用にもっと研究力を割くことが期待される。それには患者の特性を、ゲノムだけでなく、食事やその他の生活状況の影響を考慮に入れてより多様に、より経時的に把握する研究に関わる必要がある。このことは治験における患者の層別化をより適切に行うことに通じる。さらに複合慢性化した疾患を抱えた高齢者が多い我が国では、疾患間の相関を、疾患の分子的な機序 Pathway/Network の重なりから分析し、それらの時間的な推移をしらべて、薬の効果を再考する N-of-1 trials 研究を展開する必要があるだろう。

だが、そうした詳しい研究を、自社に関係した薬のすべてについて単独で実施することは不可能であろう。そこで最初の課題は、患者が多い複合化した慢性疾患ごとに、アカデミアや国の研究者や競合他社と患者やその支援団体などを加えた研究プラットフォームを構築するのが現実的であろう。そのためには、異なる専門家を結びつけることができる「仕組みづくりの専門家」としてのデータサイエンティストの参加が必要になる^{24),25)}。そのような活動は、製薬会社の one-size-fits-all 文化からの脱却を意味するものである。

そうしたオープンコラボレーションは、一方で参加型ヘルスケアの例にもなる。その成否のカギを握るのは、一般の生活者や患者やその支援者など、サービスの受け手の積極的な関与を可能ならしめる仕組みづくりにある。その実現は社会的なイノベーションに他ならない。そこには公的資金が投入されてもよいであろう。なぜなら、こうした参加型ヘルスケアは、国あるいは社会の疾病対策の全体としての経費の抑制につながるからである。

おわりに：変化は発展か混乱か？

ヒトゲノム解読計画がほぼ成功裡に完了したと報告されてから約10年後、ニューヨークタイムズ誌に、ゲノム解読は科学としては成功しているが医療を変えていない、という記事が掲載された²⁶⁾。ちょうどその頃から、基礎研究の成果を臨床に迅速に移行する TR が脚光を浴び、さらに最近は大統領オバマの Precision Medicine の実現への臨床研究者の動きも盛んになっている。その先にある Genome/Personalized/p/Digital Medicine が ICT の Buzzword であるビッグデータや AI と結びつけて論議されるようになってきた。それと併行して、同じ技法を健康 Wellness や食 Food/Nutrition に拡張する研究も盛んになっている。薬づくりもオープンコラボレーションや、アカデミアと産業界の共同研究のような、新しい R&D モデルが実験されている。

一方、スマートフォン、タブレット、クラウドなどの進歩に先導されたネット第2革命は、個人が自分の健康（および疾病）状態を簡便に計測できるセンサーの普及や、体に関する計測（検査）サービスを医療や検査機関を介さず直接顧客に提供できる DTC（Direct to Consumer）サービスの市場拡大を後押ししている。

ここにおいて医療機関や健診センターに依存せず、自らの体の状態を計測し、それらに自分がこれ

まで利用してきた医療機関の診療記録を加え、それらの統合されたデータを解析することで、健康か病気かを推定する技術を開発する基盤が整ってきた。これは個別化医療とも言えるし、参加者1の臨床医学的な研究とも言える。

次世代のヘルスケアは、そのような技術を基盤にしているが、患者であると健常とみなされる生活者であろうと、一般の人々の積極的な参画なくして実現することはできない。つまり参加型ヘルスケアを促進することが、次世代ヘルスケア実現の前提になる。現在からそこに至る努力の対象となる領域は、複合化した慢性疾患の精密な診療 Precision Medicine である。それは製薬会社が one-size-fits-all の企業文化を脱却するための橋頭堡となる研究領域であり、さらに台頭しつつある Personalized Wellness/Nutrition 研究でもある。この交差点領域に、いまや多様な研究者とビジネス関係者が集いつつある。だが、こうした変化はまだ極めて見え難い。

沖縄でサンゴ礁の浅瀬に潮が満ちてくる時、干上がった砂地にヒタヒタ潮が寄せてくるのではなく、まずあちらこちらの砂地から海水が湧き出し、それらがつながって、気がついたらあたり一面が海水で覆われてしまうそうである。同じように、次世代ヘルスケアも、最初に実現される技術やサービスは個別的であるが、気がついた時には、それらが繋がって新しいサービス環境になっているだろう。要は、そうした変化に我々が積極的に関わるのか否かにある。

参考文献

1. 神沼二眞、多田幸雄、堀内正訳、「薬づくりの未来～危機を打破する R&D」、日経 BP 社、2014 年 : Bartfai T and Lees GV (2013) The Future of Drug Discovery: who decides which diseases to treat? Elsevier/Academic Press: Amsterdam
2. J. Hunter, Collaboration for innovation is the new mantra for the pharmaceutical industry, Drug Discovery World, 9-15, Spring 2014 ; 神沼二眞、薬づくりの未来～ネット第 2 革命の衝撃、PHARMA TECH JAPAN, 31(9):69, 2015
3. 神沼二眞、危機あるいは転換期にある薬づくり、創薬のひろば、2:4-7, 2015 ; A. Schuhmacher et al. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies, J Transl Med14:105, 2016.
4. 神沼二眞、変わる薬づくり～2020 年までを視野に入れて、3:3-7, 2016.
5. L. Hood, and S. H. Friend, Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine, Nature Reviews Clinical Oncology, 8: 184-187, 2011.
6. E. Zerhouni, Translational and clinical science-time for a new vision. N Engl J Med 2005;353:1621-3.
7. R. Arena et al. Who will deliver comprehensive healthy lifestyle interventions to combat non-communicable disease? Introducing the healthy lifestyle practitioner discipline, Expert Review of Cardiovascular Therapy, 1-8, 2015.
8. National Research Council; Olsen L, Aisner D, McGinnis JM, eds. The Learning Healthcare System: Workshop Summary (IOM Roundtable on Evidence-Based Medicine). Washington, DC: The National Academies Press, 2007.

- 9 . J. Shrager and J. M. Tenenbaum, Rapid learning for precision oncology, *Nature Reviews Clinical Oncology* 11:109–118, 2014.
- 1 0 . I. Budin-Ljøsne, J. R. Harris, Patient and interest organizations’ views on personalized medicine: a qualitative study, *BMC Medical Ethics*, 17:28, 2016.
- 1 1 . E. D. Green, M. S. Guyer, Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside, *Nature*, 470:204-213, 2011.
- 1 2 . R. Chen, Mias et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell*. 2012; 148(6):1293–1307
- 1 3 . G. Gibson et al. PART of the WHOLE: A Case Study in Wellness-Oriented Personalized Medicine, *Yale J Biol Med*. 88(4): 397–406, 2015.
- 1 4 . E. J. Topol, Individualized Medicine from Prewomb to Tomb. *Cell*, 157:241-253, 2014.
- 1 5 . L. Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, *Biotechnology, Journal*, 7, 980–991, 2012.
- 1 6 . B. E. Huang et al. The path from big data to precision medicine, *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 1:2, 129-143, 2016.
- 1 7 . L. Hood et al. Integrating big data and actionable health coaching to optimize wellness, *BMC Medicine*, 13:4, 2015.
- 1 8 . R. Steinbrook, Personally Controlled Online Health Data –The Next Big Thing in Medical Care? *New England Journal of Medicine*, 358(16):1653-56, 2008.
- 1 9 . N. Schork, Time for one-person trials, *Nature*, 520:609-611, 2015.
- 2 0 . 小田吉哉、医薬品開発のためのバイオマーカー、*J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.* (2): 54-59, 2016
- 2 1 . D. Zeevi et al., Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses, *Cell* 163, 1079–1094, 2015.
- 2 2 . J. H. M. Stroeve et al. Phenotypic flexibility as a measure of health: the optimal nutritional stress response test, *Genes Nutr* (2015) 10:13.
- 2 3 . C.A. Thaiss, M Levy, E. Elinav, Chronobiomics: The Biological Clock as a New Principle in Host–Microbial Interactions. *PLoS Pathog* 11(10) (2015): e1005113
- 2 4 . B. E. Huang et al. The path from big data to precision medicine, *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 1:2, 129-143, 2016.
- 2 5 . K. Shameer et al. Translational bioinformatics in the era of real-time biomedical, health care and wellness data streams, *Briefings in Bioinformatics*, 1–20, 2016.
- 2 6 . N. Wade, A decade later, genetic map yields few new cures: despite early promise, diseases’ roots prove hard to find. *The New York Times*. 2010:1.

.....

この原稿は、(株) じほうの PHARMA TECH JAPAN Vol.32 No.9(2016)別冊に掲載されています。

.....