

2020年7月17日（金） 16:30-18:00 Zoom Webinar

京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座

# 2040年問題のリアル

## —健康寿命延伸に効く薬はあるのか？—

竹屋蕭然烏雀喧  
風光自適臥寒村  
唯思起死回生術  
何望輕裘肥馬門



華岡青洲肖像,和歌山市立博物館所蔵,  
「文化遺産オンライン」より

京都大学名誉教授

福島 雅典 Masanori FUKUSHIMA

上医は国を医し、  
中医は民を医し、  
下医は病を医す

「小品方」陳延之（四五四・四七三年頃）

上医は未病を医し、  
中医は病まんとする病を医し、  
下医は已病を医す

「千金方」孫思邈（六五二年）



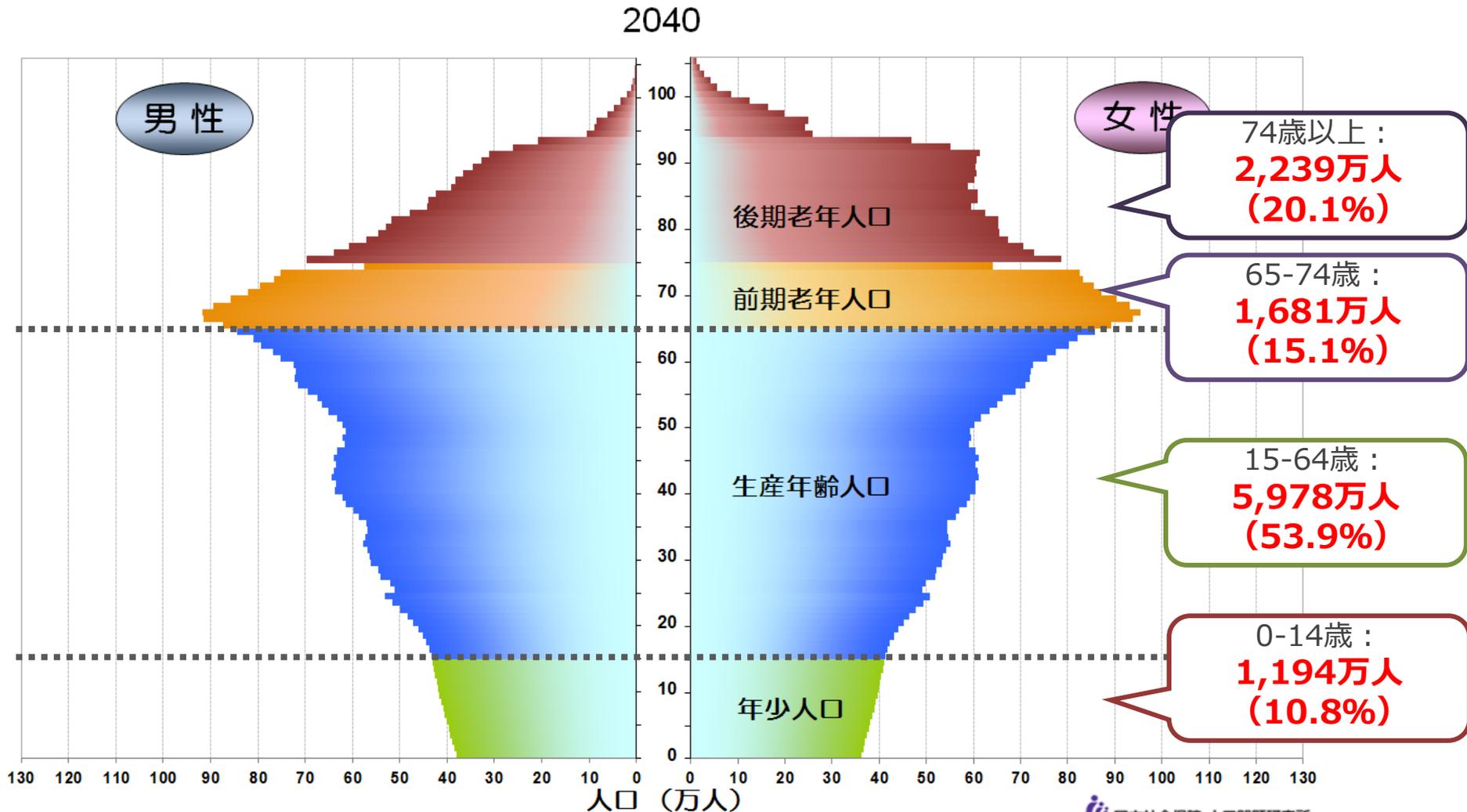
**1. 2040年問題のリアル**

**2. 医療イノベーションによる克服**

**3. TRIの役割と責務**

**4. 分子生物学的生命像の終焉**

# 2040年（20年後）のわが国の人口比率予測



資料：1965～2015年：国勢調査、2020年以降：「日本の将来推計人口（平成29年推計）」（出生中位(死亡中位)推計）。

# 2040年問題

**生産世代**  
(20-64歳)

**約5,542万人**  
(49.9%)

**高齢世代**

**高齢者 (65-74歳)**  
**約1,681万人**  
(15.2%)

**後期高齢者 (75歳以上)**  
**約2,239万人**  
(20.1%)

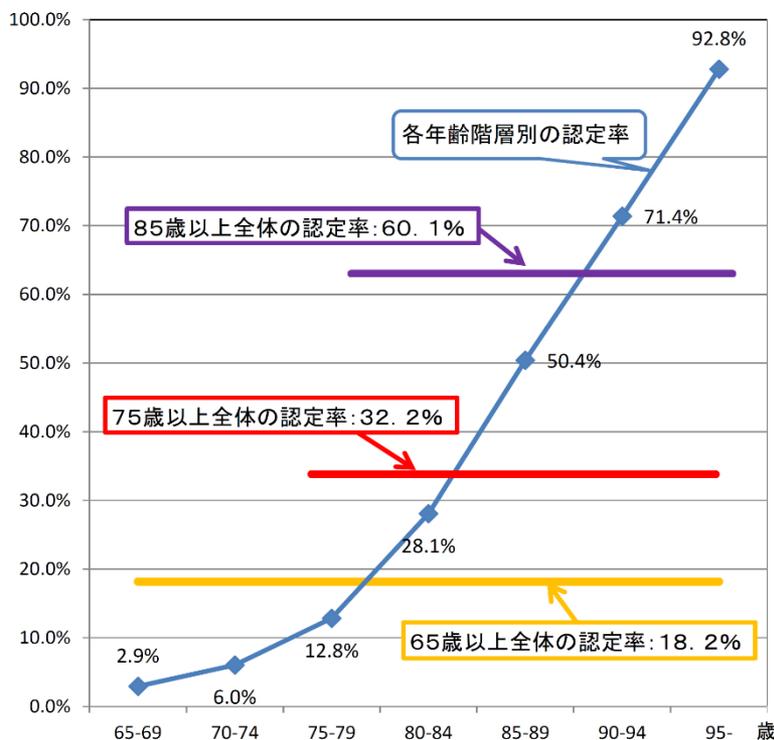
**このままでは社会が維持できない**

# 年齢階級別要介護認定率(平成29年度)

## 今後の介護保険をとりまく状況(1)

### 年齢階級別の要介護認定率の推移

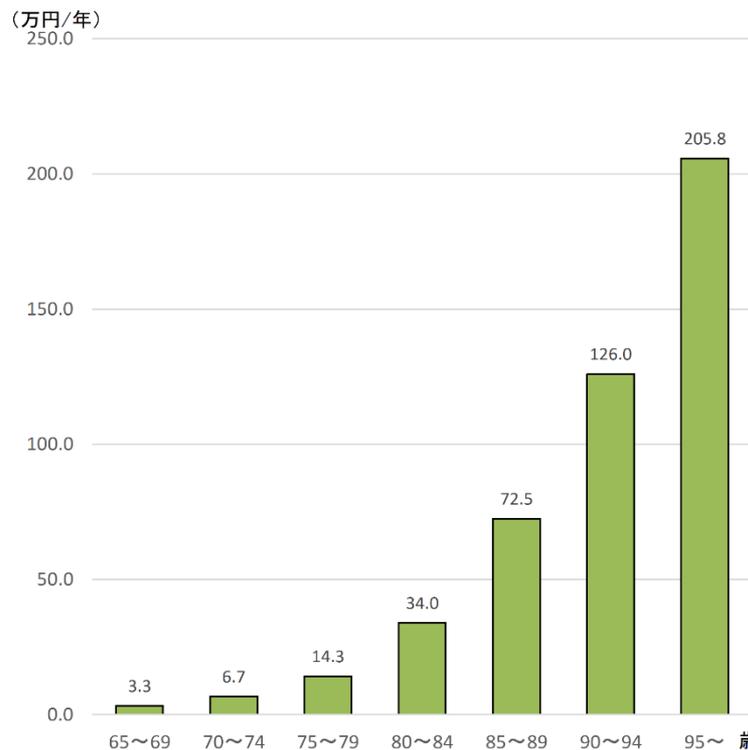
○75歳以上人口は、介護保険創設の2000年以降、急速に増加してきたが、2025年までの10年間も、急速に増加。



出典：総務省統計局人口推計及び介護給付費等実態調査(平成29年10月審査分)

### 人口1人当たりの介護給付費(年齢階級別)

○一人当たり介護給付費は85歳以上の年齢階級で急増。



出典：平成29年度「介護給付費等実態調査」を元に老健局で推計  
注)高額介護サービス費、高額医療合算介護サービス費は含まない。

補足給付に係る費用は、サービスごとに年齢階級別受給者数に応じて按分。15

平成31年2月25日 厚生労働省老健局社会保障審議会介護保険部会(第75回)  
資料3「介護保険制度をめぐる状況について」より

## 1. 要介護の原因

- ・認知症 18.7%
- ・脳血管障害 15.1%
- ・関節障害、骨折、転倒 10.2+12.5%



**全体の 66.5%**

## 2. 要介護認定率と負の相関

- ・スポーツ行動割合 75歳以上 -0.841  
64歳以上 -0.835

## 1. 日本国の財政は既に破綻している

- ・ 公債残高は900兆円（GDPの約2倍）
- ・ 一般会計歳出の57%が国債費と社会保障費
- ・ 国債の46.3%を日銀が購入

## 2. 人口の高齢化は止まらない

10年後の2030年には

- ・ 75歳以上 2280万人（要介護率 32.2%）
- ・ 85歳以上 831万人（要介護率 60.1%）

## 3. 少子化、人口減少が進む

20年後の2040年には 全人口は**1億1091万人に減少**

## 4. 社会インフラが老朽化する

2019年からの30年間の維持管理・更新費の合計は、**176.5～194.6兆円程度**

## 5. 天変地異・他国侵逼難

# 課題解決に向けて

今から何をしなければならないか？

医療面で為すべき最重要課題は**要介護率を激減させる**こと。

如何にして可能か？

- ・**即効性のある社会的仕組みを直ちに作りあげる**こと。
- ・何か研究を推進すれば何とかなるというものではない。

 **全ての研究の統合戦略マネジメント**

# 課題解決に強力（robust）な社会システムを創り出す

## ＜提案の条件＞

- **具体性** – 明快なコンセプト、Learning Health System
- **整合性** – 施策間に矛盾がない
- **即効性** – すぐに着手可能である
- **実効性** – 何を、誰が、どうするか（5W1H）が明確である
- **有効性** – アウトカムが数値として算出され、フィードバックできる
- **発展性** – 前年や他の取り組みの結果を反映できる
- **経済性** – 巨大な投資はできず、また、不要である

# 要介護激減に向けた先進自治体の取り組み、行政的介入-1

都道府県別・男女別健康寿命の比較（2016年度）

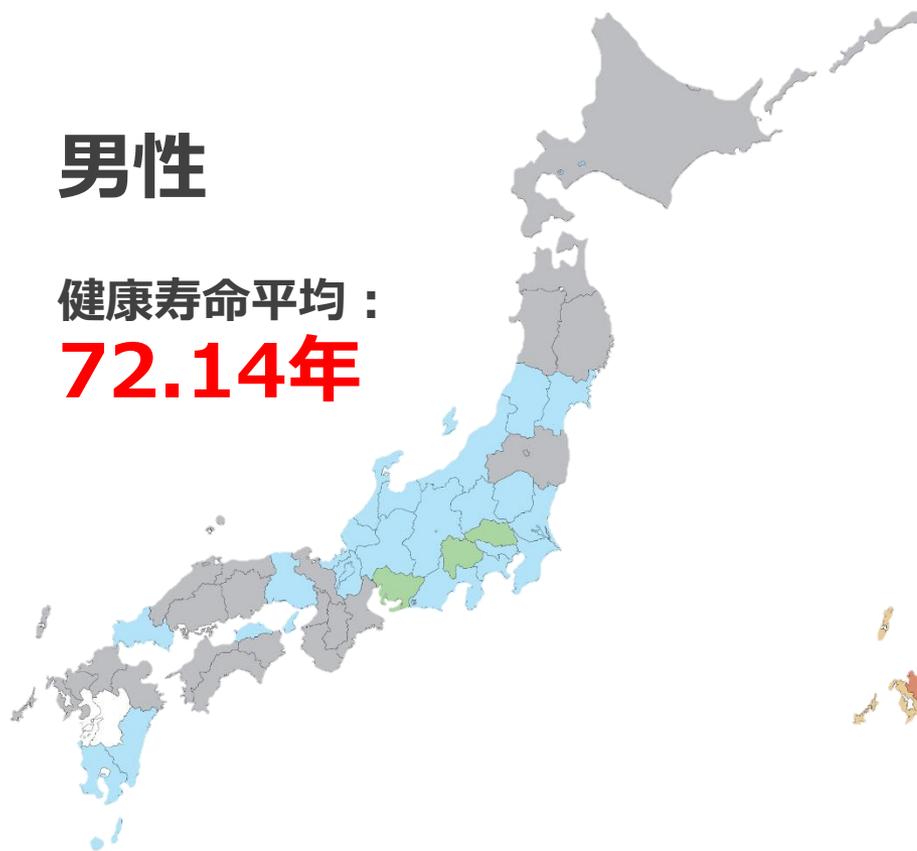
| 男性 |             |              | 女性 |             |              |
|----|-------------|--------------|----|-------------|--------------|
| 順位 | 都道府県        | 健康寿命（歳）      | 順位 | 都道府県        | 健康寿命（歳）      |
| 1  | <b>山梨</b>   | <b>73.21</b> | 1  | <b>愛知</b>   | <b>76.32</b> |
| 2  | 埼玉          | 73.1         | 2  | 三重          | 76.3         |
| 3  | <b>愛知</b>   | <b>73.06</b> | 3  | <b>山梨</b>   | <b>76.22</b> |
| 4  | <b>岐阜</b>   | <b>72.89</b> | 4  | <b>富山</b>   | <b>75.77</b> |
| 5  | 石川          | 72.67        | 5  | 島根          | 75.74        |
| 6  | 静岡          | 72.63        | 6  | 栃木          | 75.73        |
| 7  | 山形          | 72.61        | 7  | <b>岐阜</b>   | <b>75.65</b> |
| 8  | <b>富山</b>   | <b>72.58</b> | 8  | <b>茨城</b>   | <b>75.52</b> |
| 9  | <b>茨城</b>   | <b>72.5</b>  | 9  | 鹿児島         | 75.51        |
| 10 | 福井          | 72.45        | 10 | 沖縄          | 75.46        |
|    | <b>全国平均</b> | <b>72.14</b> |    | <b>全国平均</b> | <b>74.79</b> |

（厚生労働省「第11回健康日本21（第二次）推進専門委員会資料」より）

# 男女別都道府県別健康寿命分布 (2016年度)

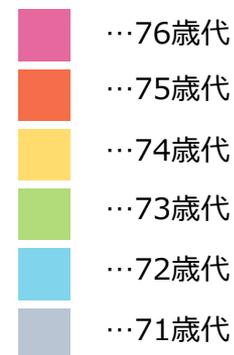
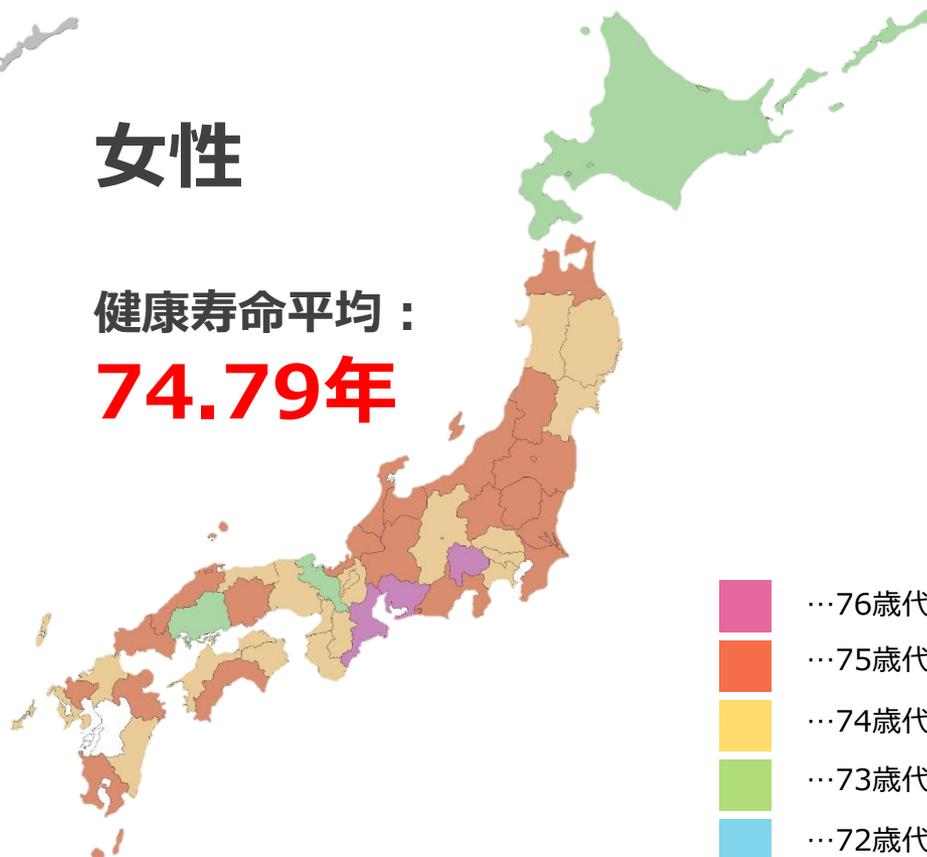
## 男性

健康寿命平均：  
**72.14年**



## 女性

健康寿命平均：  
**74.79年**



**女性の方が2年半長く健康な高齢期を過ごすことができる**

(厚生労働省 第11回健康日本21 (第二次) 推進専門委員会資料1-2より)  
(2016年度は熊本地震により熊本県は調査対象外)

# 要介護激減に向けた先進自治体の取り組み、行政的介入-2

## 男女ともに健康寿命TOP10に入った5自治体の取り組み

| 自治体 | 担当課                         | 健康増進計画  | 主な取り組み   |
|-----|-----------------------------|---|--|
| 山梨県 | 福地保健部<br>健康増進課<br>健康企画担当    | <b>健やか山梨21（第2次）<br/>（山梨県健康増進計画）</b><br>( <a href="https://www.pref.yamanashi.jp/kenko-zsn/72343926645.html">https://www.pref.yamanashi.jp/kenko-zsn/72343926645.html</a> )  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・2013年度から2022年度の10年計画</li> <li>・80の数値目標を設定し、生活習慣病の発症・重症化予防を中心に、市町村や関係団体と協働で健康づくり施策を推進（やまなししばルトメニュー等）</li> </ul> |
| 愛知県 | 保健医療局<br>健康医務部<br>健康対策課     | <b>健康日本21あいち新計画</b><br>( <a href="https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kenk-otaisaku/0000059629.html">https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kenk-otaisaku/0000059629.html</a> )  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・2013年度から2022年度の10年計画</li> <li>・健康寿命の延伸・健康格差の縮小を基本目標に、「あいち健康チャレンジ」、「あいち健康マイレージ事業」などの取り組みを実施</li> </ul>          |
| 岐阜県 | 健康福祉部<br>保健医療課              | <b>第3次ヘルスプランぎふ21<br/>（岐阜県健康増進計画）</b><br>( <a href="https://www.pref.gifu.lg.jp/kodomo/kenko/s-eikatsu-shukan/11223/3-herusupuran.html">https://www.pref.gifu.lg.jp/kodomo/kenko/s-eikatsu-shukan/11223/3-herusupuran.html</a> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・2018年度から2023年度の6年計画</li> <li>・健康寿命の延伸を目的として、生活習慣病の発症予防と重症化予防を重点においた食生活（「野菜ファーストプロジェクト」）や運動改善などを提案</li> </ul>   |
| 富山県 | 厚生部<br>健康課                  | <b>富山県健康増進計画（第2次）</b><br>( <a href="http://www.pref.toyama.jp/cms_cat/104020/kj00013023.html">http://www.pref.toyama.jp/cms_cat/104020/kj00013023.html</a> )  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・2013年度から2022年度の10年計画</li> <li>・ライフステージに応じて健やかで心豊かに生活できる活力ある社会の実現を目指し、“とやま健康ラボ”を中心に健康情報発信やイベント開催を企画</li> </ul>  |
| 茨城県 | 保健福祉部<br>健康・地域ケア推進課<br>健康増進 | <b>第3次健康いばらき21プラン</b><br>( <a href="https://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/yobo/zukuri/kennkouibaraki21pulan.html">https://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/yobo/zukuri/kennkouibaraki21pulan.html</a> )                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・2018年度から2023年度の6年計画</li> <li>・県民の健康保持・増進のため、県公式健康アプリ「元気アップ！りいばらき」を活用したいばらきヘルスケアポイント事業等健康づくり事業を拡充</li> </ul>    |

## まとめ – 要介護者数激減のために –

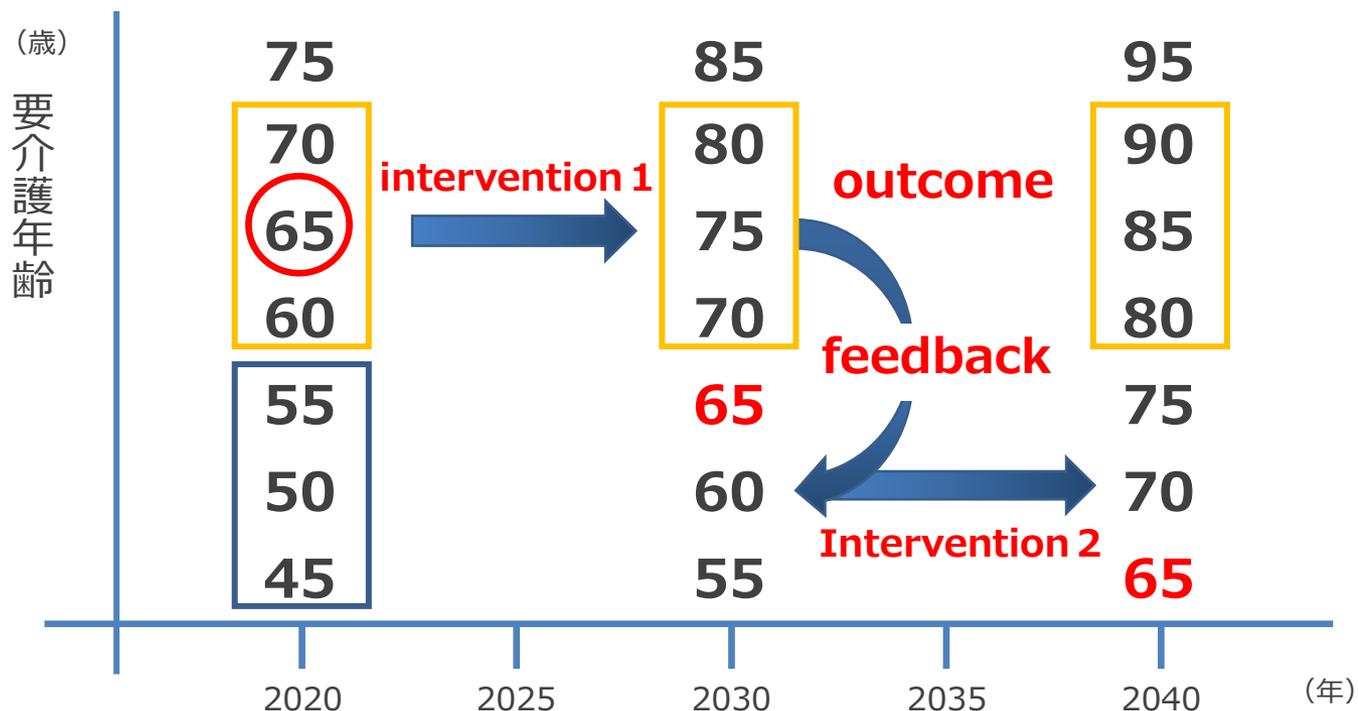
1. 多くの自治体が健康寿命延伸に取り組んで成果を上げつつある
2. 先達世代のアウトカム（介護認定）データを**次世代にフィードバック（PDCAサイクル）**する取り組みが必要
3. **高品質のデータ収集と科学的解析、評価**による介入プラン等の策定、実施
4. **データ活用地域拠点の整備**が必須（特定機能病院の責務）
5. 要介護への進行防止に、幹細胞療法とBMI治療を普及

「医療費，介護等による社会負担の激減のために  
— 地域データ活用拠点ならびに治癒的治療の開発促進とその提供基盤整備構想 —」  
臨床評価，Vol.47，Supple XXXVI 2019

# 健康寿命延伸・要介護者数激減のために

先達世代のアウトカムデータを次世代にフィードバック

## → Learning Health Society



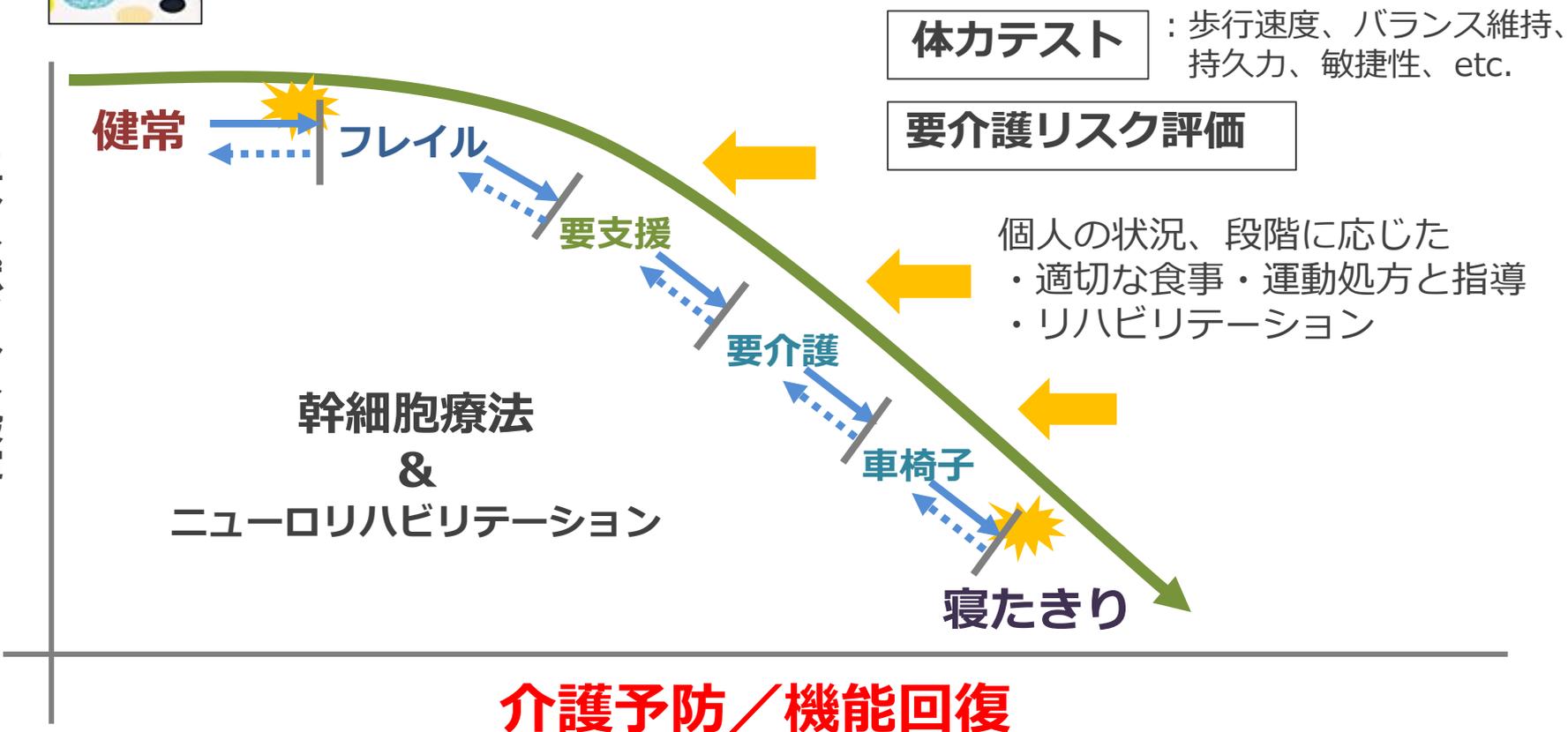
# 要介護激減のに向けた全方位・統合戦略的アプローチ



## “インターバル歩行”

「ウォーキングの科学」  
(ブルーバックス, 2019)  
能勢 博 教授 (信州大学)

エンドポイント設定

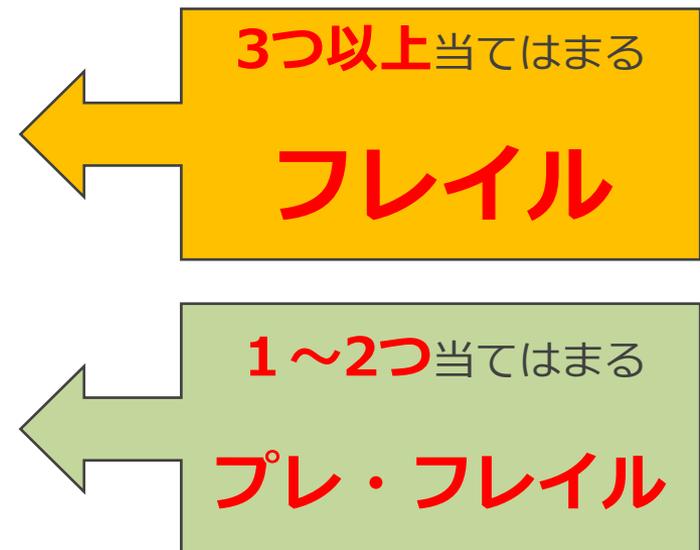


# フレイルになる前に手を打つ！

## 「J-CHS基準」

Freidらの提唱するcriteriaに、わが国独自の基本チェックリストの質問を取り入れた診断基準

1. 体重減少
2. 疲労感
3. 歩行スピードの低下
4. 筋力（握力）の低下
5. 身体活動量の低下



Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-156.

# 要介護激減に向けた臨床科学の適用

フレイル予防、介護予防、機能回復介入研究・試験 等々事業

アウトカム評価  **エンドポイント**

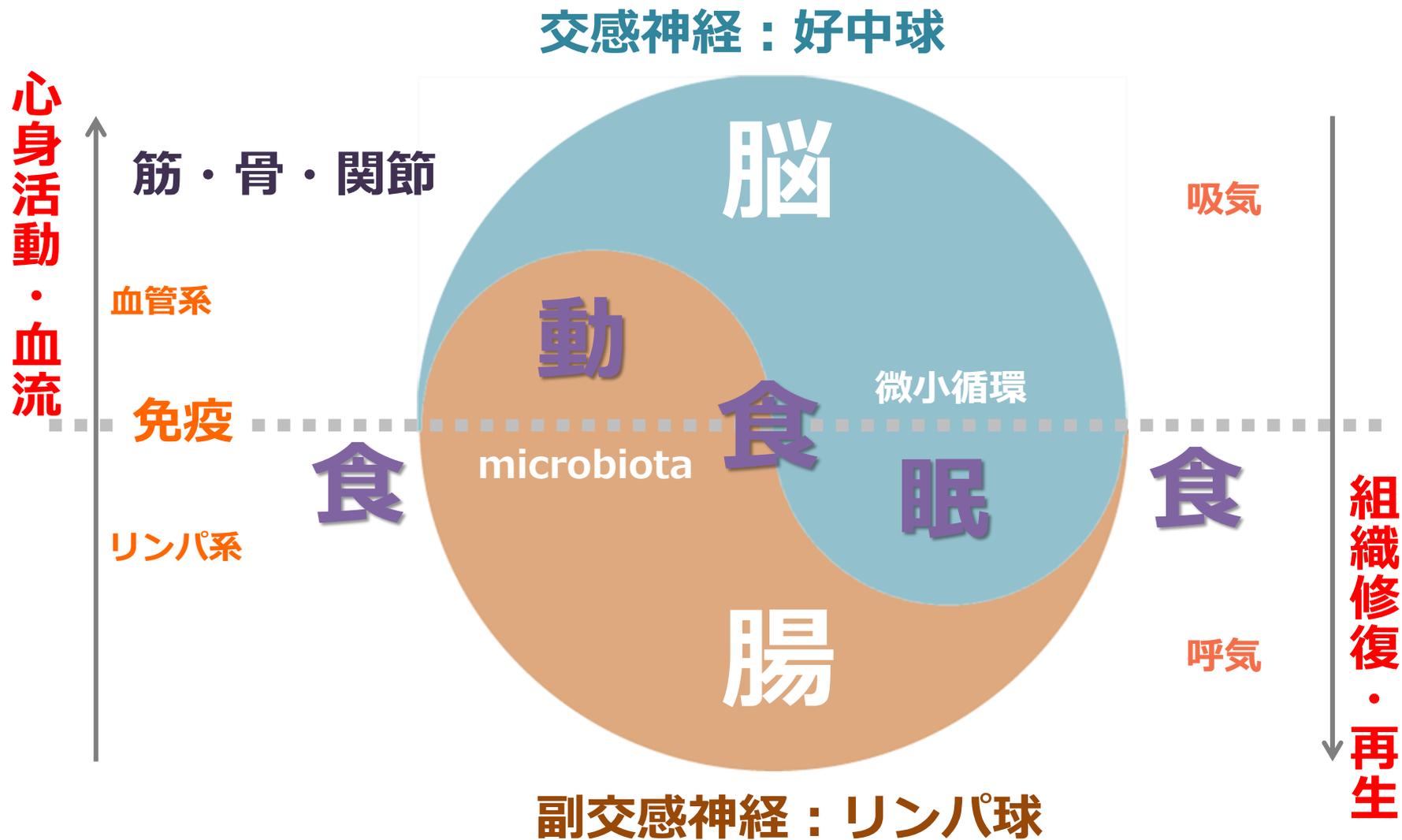
## 介護予防

- ・ **フレイル診断**
- ・ **要介護リスクスコア**
- ・ 要支援・要介護割合
- ・ 介護不要期間
- ・ 介護不要生存

## 生活機能回復

- ・ 要支援・要介護認定
- ・ 要介護・要支援スコア改善
- ・ 要支援・要介護離脱割合
- ・ 要介護・要支援期間
- ・ 要介護・要支援生存

# 心身一如 食・動・眠・心の在り方（心態） 認知機能と運動機能とそれを支える栄養－三位一体



***But how ??***

# 答えは、敬老パスにあり 一母子手帳に倣う敬老手帳の配布と活用

## <名古屋市の例>



- ・ 65歳の名古屋市在住の方（外国籍の方を含む）
- ・ 市バス・地下鉄などを無料で乗車

※名古屋市ウェブサイト（<http://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/page/0000009582.html>）より

スマホアプリとしても  
開発可能

所以は如何に・・・

1. 行政サービスによる、登録、エンドポイントの**データ収集**が既に行われている。

→ **この仕組みを標準化、進化させればよい。**

Kojima S, Murotani K, Zhou B, Kothari KU, Fukushima M, Nagai Y.  
**Assessing long-term care risk in older individuals with possible cognitive decline: A large population-based study using the Kihon Checklist.**  
Geriatr. Gerontol. Int. 2019;1-6. <https://doi.org/10.1111/ggi.13677>

2. **エクササイズ・大学等での学習活動を単位としてカウント**

→ **インセンティブとして、税控除、自己負担率軽減等の措置**

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| 敬老パスの発行・・・・・・・・・・・・・・・・ | → コホートへの登録、ベースラインデータ入力 |
| 医師による入力・・・・・・・・・・・・・・・・ | → 検査データ、介入データ          |
| 敬老パス利用記録（運動や学習履歴）       | → 介入データ                |
| 要支援、要介護認定・・・・・・・・・・・・   | → エンドポイント              |

## 1. 母子手帳に倣う

高齢者パスポートの発行

高齢者検診普及 → インセンティブ付与

## 2. 健康長寿管理医師によるアドバイス

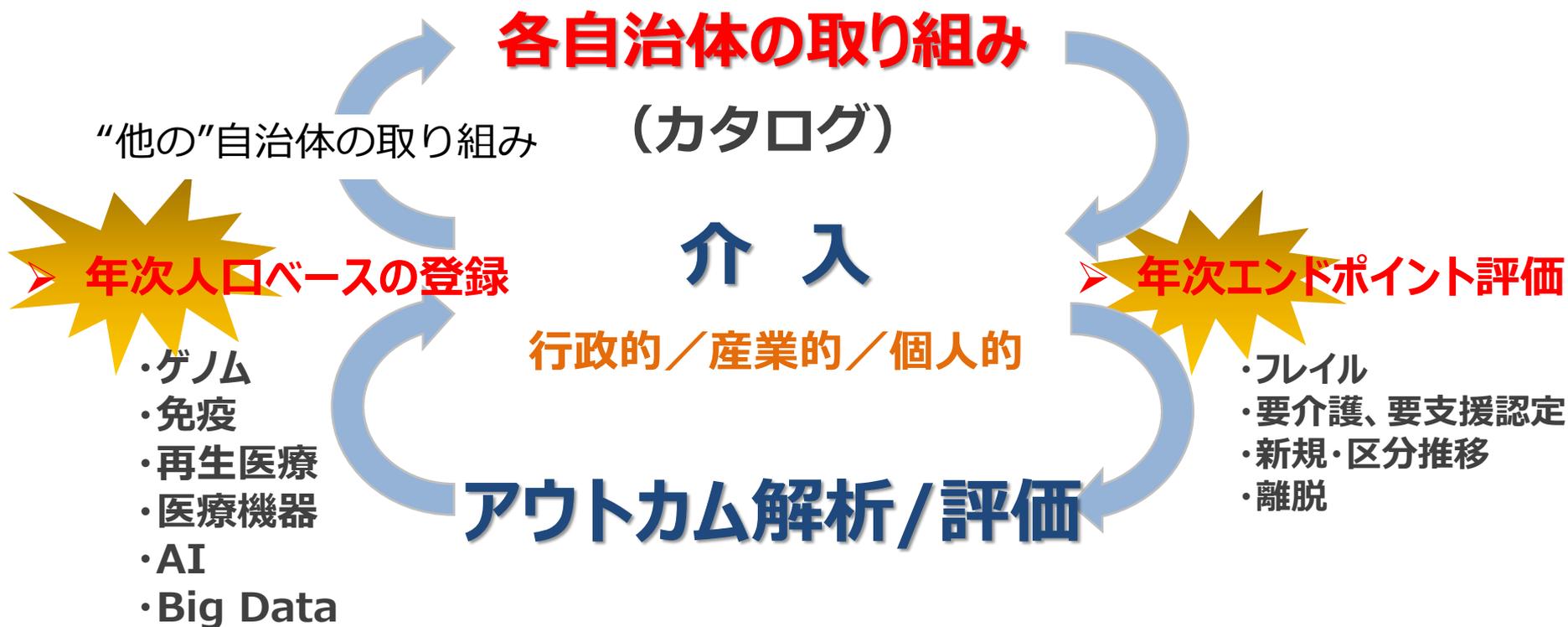
医師、研修医、認定医、指導医等の活用

## 3. アウトカム評価

エンドポイント、各段階における要支援・要介護の割合

# 国家枢軸事業としての ラーニングヘルスシステムの社会実装

## 全国民レベルの予後向上セントラルドグマ社会実装



# 社会負担激減のための法／制度の整備－1

1. i) 直ちに、地域ポピュレーションベースの**ラーニングヘルスシステム構築**に向けて計画を策定する。
- ii) 2020年度中に 新たに65歳になる人を対象として、事業を開始するために、**全国共通の標準プロトコル**を作成し、データセンターを指定して、**自治体の保有するデータを解析できる体制**を整える。
- iii) 並行して、各自治体の**介護予防等にかかる取り組みの棚卸し**を行うための調査票を作成し、作業を進めて、**カタログ化**するとともに、誰もがネットで検索して参考にできるようにする。
- vi) 各自治体の介護予防アプローチの効果を評価できるように**統合データベースを構築**する。
- v) 各個人の健康管理のための**相談医師、健康管理責任医師登録制度(仮称)の確立**する。

## 社会負担激減のための法／制度の整備－2

2. 各自治体の単位で**データ活用拠点**を定める、公的なデータセンターであることが望ましく、データサイエンティスト養成のためにも、要件を定義した上で**特定機能病院にデータセンターを整備**することが合理的である。
3. 全国を合理的な医療圏ブロックに分けて、**再生医療提供基盤を整備**する。  
まず、治療法が確立している脊髄損傷治療センター、フットケアセンター、骨折・関節障害治療リハビリテーションセンターを認定、整備充実する。

1. 2040年問題のリアル

2. 医療イノベーションによる克服

3. TRIの役割と責務

4. 分子生物学的生命像の終焉

1. ゲノム・免疫医学革命
2. **幹細胞**・エクソソーム医学革命
3. サイバニクス・**BMI/BCI**革命
4. ナノテクノロジー・センシング革命
5. IT革命 → AGI

人が人を超える  
機械が人を超える



# 大学がイノベーションに取り組むべき法的根拠（抜粋）

## 日本国憲法

### 第25条

すべて国民は、健康で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する。

2 国は、すべての生活部面について、社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない。

## 医療法

### 第4章 病院、診療所及び助産所

第16条の3 特定機能病院の管理者は、厚生労働省令の定めるところにより、次に掲げる事項を行わなければならない。

- 1 高度の医療を提供すること。
- 2 **高度の医療技術の開発及び評価を行うこと。**
- 3 高度の医療に関する研修を行わせること。
- 4 医療の高度の安全を確保すること。
- 6 他の病院又は診療所から紹介された患者に対し、医療を提供すること。

## 薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）

### 第1章 総則

#### （目的）

第1条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、**医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。**

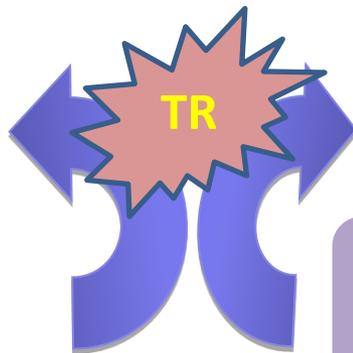
# 疾病征圧に向けて – 臨床科学のセントラルドグマ –

グローバルなデータ・シェアリングによって  
このサイクルの加速化が可能となる



診療ベースの疾患単位統合レジストリ

新薬・新規  
医療機器  
導入



臨床試験

治療成績  
調査

予後向上

AIによる  
ビッグデータ

リバースTR

リアル・ワールド個別データ  
Digital Health DB

データの標準化  
と調和が必須

国民レベルのライフコース事業

### 1. 目的

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や、**薬事法に基づく試験物製造**のような**橋渡し研究の支援を行なう機関を重点的に整備**するとともに、これら**拠点の整備状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などによりサポートする体制を整備**することを目的にしています。

<2009年6月2日 橋渡し研究支援推進プログラム第1回中間評価委員会 発表資料より>

### 2. 本事業の概要と審査に際しての基本的考え方

・・・ この事業を通じ、5年間で、1機関あたり有望な基礎研究の成果が、**2件ずつ薬事法に基づく治験の段階に移行すること**を目指します。

#### ① 橋渡し研究支援機関の機能強化

- ・ 候補試験物に合わせた開発戦略の策定の支援
- ・ **戦略的な知的財産の確保・活用**の支援
- ・ **データセンター機能**
- ・ 非臨床試験、**試験物製造**等の支援

#### ② 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成

#### ③ 橋渡し研究支援

#### ④ 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進（サポート機関） **進捗管理、ネットワーク形成、シーズ情報の収集・提供**

<2009年6月2日 橋渡し研究支援推進プログラム第1回中間評価委員会 発表資料より>

# 平成24年度 厚生労働科学研究費補助金 公募要項

## 目標設定・・・ 科研費公募要領は仕様書

### <公募研究課題>

#### (ア) 重点研究分野

希少難治性疾患（明らかな外因性疾患、急性疾患等は除く）に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究

…中略…本分野の研究対象は、**開発候補物の非臨床試験、医師主導治験、及びそれらに伴う製剤または製品開発**を対象とする。…中略… 臨床開発の段階に応じて、以下のステップごとに公募を行う。

①ステップ1…**医師主導治験への移行を目的とした非臨床試験**（GLP）（安全性薬理試験、毒性試験、薬物動態試験等）、**製剤または製品の確保**（治験薬のGMP製造、製品のGMS製造等）、治験プロトコルの作成、治験相談の実施（公募課題番号24133401）

②ステップ2…**医師主導治験の実施**（治験届、第I相試験、第II相試験、POC（proof of concept）の取得、GMP・QMS製造等）（公募課題番号24133501）

いずれについても、研究期間内に現在のステップを完了すること、かつ次のステップを開始することが求められる。

# History of Medical Innovation Projects

## —医療イノベーション創出事業の歴史とTRIの関わり—

(年度)

2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020

AMED発足

AMEDIによる一元・一貫管理

医療法に基づく臨床研究中核病院

TRIは  
2004年のがんトランスレーショナル  
リサーチ事業から  
サポート室、サポート機関として  
イノベーション創出に関わってきた

2011-2015 サポート室/機関  
【厚生労働省/日本医療研究開発機構(AMED)】  
早期・探索的臨床試験拠点整備事業

2014-  
革新的医療技術創出  
拠点プロジェクト

2012/2013-2016/2017 サポート室/機関  
【厚生労働省/AMED】  
臨床研究品質確保体制整備事業  
(旧:臨床研究中核病院整備事業)

2002-2005 受託事業  
【文部科学省】  
トランスレーショナルリサーチの基盤整備事業

2012-2016 補助金事業  
【厚生労働省/AMED】  
日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業

2004-2008 TR支援機関  
【文部科学省】  
がんトランスレーショナルリサーチ事業

2012-2016 サポート室/機関  
【文部科学省/AMED】  
橋渡し研究加速ネットワークプログラム  
(第2期プログラム)

2017-2021  
【AMED】  
橋渡し研究戦略的推進プログラム  
(第3期プログラム)

2007-2011 サポート室  
【文部科学省】  
橋渡し研究支援推進プログラム  
(第1期プログラム)

2017 請負事業  
【AMED】  
平成29年度「橋渡し研究戦略的  
推進プログラム」の成果活用支援

2014 【厚生労働省】 補助金事業  
平成26年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班(難治性  
疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究)

2012-2019 【厚生労働省/AMED】 請負事業  
難治性疾患等克服研究事業 進捗管理

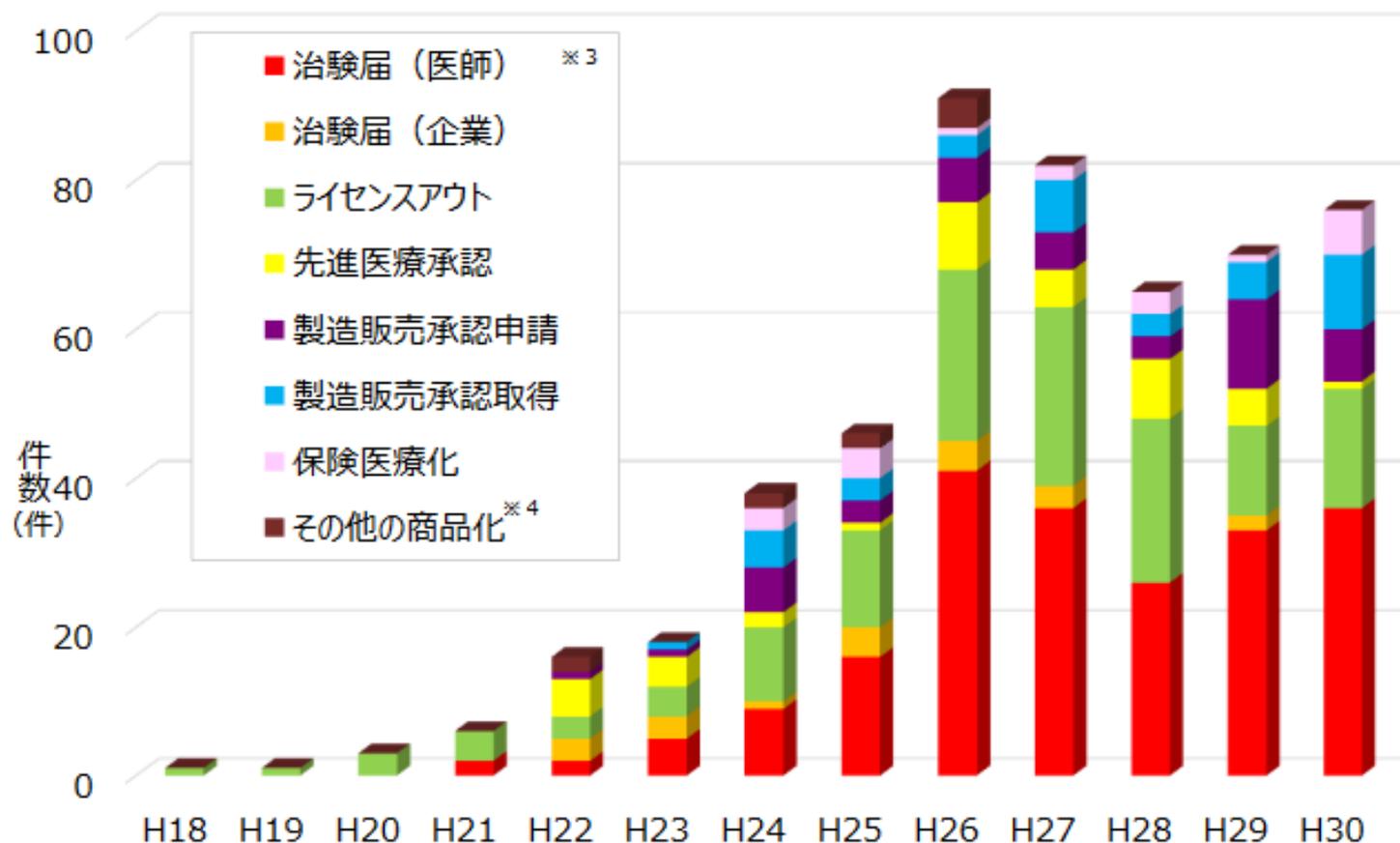
難治性疾患政策研究事業評価委員/難病克服プロジェクト評価委員・PO 33

# 革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける開発実績

（「橋渡し研究支援総合戦略」令和元年8月 橋渡し研究戦略的推進プログラム中間評価委員会）

## 革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける開発実績<sup>※1、2</sup>

（H31年3月31日現在、年度別実績件数の推移）



※1 本事業による研究医の有無にかかわらず、橋渡し研究支援拠点の支援があり、同拠点にパイプラインとして登録されているものをベースで集計。  
 ※2 革新的医療技術創出拠点（文科省の橋渡し研究支援拠点、厚労省の早期・深層的臨床試験拠点及び臨床研究中核病院の機能）として集計していることに留意が必要。  
 ※3 同一シーズで複数報告するものについては重複計上している。  
 ※4 医薬品医療機器法の適用を受けない試験薬/機器の商品化。

40

# 臨床研究中核病院 承認要件

医政発0331第26号  
令和2年3月31日

各  
都道府県知事  
保健所設置市長  
特別区長

厚生労働省医政局長  
(公印省略)

「医療法の一部改正（臨床研究中核病院関係）の  
施行等について」の改正について

今般、臨床研究中核病院制度の運用状況等を踏まえ、「医療法の一部改正（臨床研究中核病院関係）の施行等について」（平成27年3月31日医政発0331第69号。以下「通知」という。）について、下記のとおり改正し、令和2年4月1日から適用することといたしました。

貴職におかれましては、御了知いただくとともに、管下の医療機関や関係団体等に周知をお願いいたします。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項の規定に基づく技術的助言であることを申し添えます。

記

通知の本文並びに様式第1から様式第10まで及び別添1から別添3までを別紙のとおりとする。

## 「医療法」での位置付け（平成27年4月施行、令和2年3月改正）

- ・日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発推進
- ・国際水準の臨床研究等を担う中心的な役割
- ・特定領域の臨床研究を主として実施する機関としての役割

## <承認要件見直し後の概要（主たるものの抜粋）>

|                                |  |   |
|--------------------------------|--|---|
| <b>能力要件<br/>実施体制</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・不適正事案防止のための管理体制の整備</li> <li>・国民への普及・啓発及び患者・研究対象者への相談体制</li> </ul>  |   |
| <b>能力要件<br/>実績<br/>(過去3年間)</b> | <b>自ら実施した</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>医師主導治験 8件</b></li> </ul> または<br><ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>医師主導治験 4件</b></li> <li>・ <b>かつ臨床研究 40件</b></li> </ul> | <b>多施設共同研究を主導した</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>医師主導治験 2件</b></li> </ul> または<br><ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>臨床研究 20件</b></li> </ul> (※特定領域も同数) |
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>特定臨床研究に関する論文 45報以上</b></li> <li>・ <b>プロトコル論文 6報 等</b></li> </ul>   |   |
|                                | <b>他の医療機関が行う特定臨床研究への支援 15件以上</b>   |   |
| <b>施設要件</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 診療科（10以上）・病床数（400以上）</li> <li>・ 外部評価を受けた臨床検査室</li> </ul>  |   |
| <b>人員要件</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師・歯科医師（各5名）・薬剤師（5名）・看護師（10名）</li> <li>・ 臨床研究の実施支援者 専従（24名）</li> <li>・ データマネジャー 専従（3名）・生物統計家 専任（2名）</li> </ul>  |   |

# 研究開発の Eco Cycle の確立

## アカデミア主導の *Innovation & Marketing*



## 大学の経営 – 企画・運営能力

- ① 研究戦略 = 知財戦略
  - ➡ 基礎的な本質的発見ほど知財価値は高い
  - ➡ *Management Science for Science* (科学経営学)
- ② 知財管理経営
  - ➡ 専任専従教授が必須
- ③ 研究開発マネジメントの強化／ライセンスング
- ④ グローバル展開
  - ➡ **Global ARO Network, Disease-specific consortium**

<2018年3月5日 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度第二回全体会議 発表より>

# アカデミア発Disruptive Innovation 例 添付文書 - HAL & ステミラック -

2016年2月15日作成(第1版) 承認番号 227000ZKX00366000

機械器具 58 整形外科用機械器具  
生体信号反応式運動機能改善装置 JMDIN:71049002  
骨格医療機器 特定保守管理医療機器  
**HAL 医療用下肢タイプ**

**【警告】**  
＜使用方法＞  
本品の装着および使用時には、患者に頼らない転倒防止策(例えばホイスT等)を用いて転倒を防止すること【立位・歩行時には転倒の可能性を伴うが、本品のみで転倒を防止することはできない。また、本品が異常を検出した場合は、意図しない動作を防ぐために自動停止する場合があります。】

**【禁忌・禁止】**  
＜適用対象(患者)＞  
次の患者には使用しないこと  
(1) 体重、大腰長、下腿長、膝関節など身体サイズが本装置にあわない、ならびに体に大きな変形があるなどの理由により、本装置の装着が困難な者【本品が適切に使用できない】。  
(2) 立位・歩行練習の実施が適切ではないなど、医師が不適当と判断した者【本品を利用して立位・歩行に相当する運動を実施するため】。  
(3) 皮膚の疾患等により電極の貼り付けができない者【CVC モードが動作しない】。

| 名称 | タイプ | サイズ | 形式              |
|----|-----|-----|-----------------|
| 本体 | 両脚  | X   | HAL-ML05-DXM-JP |
|    | 両脚  | L   | HAL-ML05-DLM-JP |
|    | 両脚  | M   | HAL-ML05-DMM-JP |
|    | 両脚  | S   | HAL-ML05-DSM-JP |

| 名称   | タイプ | サイズ | 形式         |
|------|-----|-----|------------|
| 大腿カフ | B 右 | L   | HTF010C40A |
|      | B 左 | L   | HTF010C41A |
|      | B 右 | M   | HTF010C42A |
|      | B 左 | M   | HTF010C43A |
|      | A 右 | L   | HTF010C44A |
|      | A 左 | L   | HTF010C45A |
| 下腿カフ | A 右 | M   | HTF010C46A |
|      | A 左 | M   | HTF010C47A |
|      | 右   | L   | HTF010C48A |
|      | 左   | L   | HTF010C49A |
|      | 右   | M   | HTF010C4AA |
|      | 左   | M   | HTF010C4BA |

| 名称      | サイズ        | 形式         |
|---------|------------|------------|
| センサシューズ | 23cm       | HTF010C23B |
|         | 24cm       | HTF010C24B |
|         | 25cm       | HTF010C25B |
|         | 26cm       | HTF010C26B |
|         | 27cm       | HTF010C27B |
|         | 28cm       | HTF010C28B |
| 29cm    | HTF010C29B |            |
| 30cm    | HTF010C30B |            |

| 名称       | 形式         |
|----------|------------|
| ベルト 70cm | HTF016Z00A |
| ベルト 60cm | HTF016Z01A |
| ベルト 50cm | HTF016Z02A |
| ベルトバックル  | HTF015Z01A |
| サイドベルト   | HTF016Z03B |
| 体操マット    | HTF016A01A |

| カフパッド        | 形式         |
|--------------|------------|
| 大さびタイプ       | HTF015D30C |
| 股関節電極ケーブル(脚) | HTF010C80A |
| 膝関節電極ケーブル(脚) | HTF010C81A |
| パッチリストラップ    | HTF012306E |
| パッチリストラップ    | HTF012306E |
| 取扱説明書        | HTF010901B |

| 付属品            | 形式         |
|----------------|------------|
| 充電器(赤外線機器)     | HP0180WL3  |
| 六角レンチ(赤外線機器)   | HTF01B173A |
| HALスタンド(赤外線機器) | HTF010C55A |

併用する電極(電極は別途購入となる)  
別途販売されている単回使用型電極のうち、下記の条件を満たすものから選定する。電極の粘着部により皮膚が赤くなることもあるため、肌との相性を考慮して選定すると良い。

- 導電ゲル部の厚さが15~25mm程度のものであること。
- 本品の電極ケーブルとの接続で、電解液の漏れが可能なもの。
- 取り付けたまま運動し歩行を伴うため、汗や動きなどにより電極が剥がれにくいもの。
- 異なる形式の電極を同時に使用しない。
- 当社が使用を認めている電極。その他の電極については個別に問い合わせること。

産学連携電極(本文書作成時不在)

| 販売名            | 製造販売業者                                 |
|----------------|--|
| ハル・ハイオ エレクトロード | 株式会社ハイメディックス<br>届出番号: 1233X00034000100 |
| デイスエ電極 L       | 日本光電工業株式会社<br>届出番号: 13B1X00206000157   |



3. 寸法、重量

| 高さ [cm] | S       | M       | L       | X |
|---------|---------|---------|---------|---|
| 125-130 | 128-140 | 132-147 | 138-153 |   |

- 幅: 48-56cm
- 奥行: 43-49cm(センサシューズのサイズによる)
- 重量(付属品取り付け時): 約 14kg

| 脚長調整範囲 [cm] | S     | M     | L     | X     |
|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Size        | 36-38 | 38-41 | 40-45 | 43-48 |
| 調整範囲        | 35-38 | 37-41 | 39-45 | 42-48 |

- 腰調整範囲: 28-36cm
- 可動範囲(直立時 0度、屈曲+、伸張-)  
腰関節: 20~120度  
膝関節: 6~120度

2018年12月作成(第1版) 承認番号 2300FZX0001000

ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品  
ヒト(自己) 骨髄由来間葉系幹細胞  
再生医療等製品 **ステミラック注**

再使用禁止

**【警告】**  
1. 製造販売業者が実施する本品に関する講習会を修了し、「用法及び用量又は使用方法」の項の内容を熟知した医師のもとで本品を使用すること。【適正な使用により安全性を確保するため】  
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、腎臓機能の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。【適正な使用により安全性を確保するため】  
3. 本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を取得した上で使用すること。【患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため】

| 成分        | 自己骨髄由来系幹細胞 | 分量(1製品中)      |               |
|-----------|------------|---------------|---------------|
|           |            | 1パック(20mL)/製品 | 2パック(40mL)/製品 |
| 副成分       | RPMI 1640  | 8 mL          | 16 mL         |
|           | ジメチルスルホキシド | 2 mL          | 4 mL          |
|           | デキストラン40   | 200mg         | 400mg         |
|           | 塩化カルシウム水和物 | 0.4mg         | 0.8mg         |
|           | 塩化カリウム     | 0.6mg         | 1.2mg         |
|           | 塩化ナトリウム    | 12.0mg        | 24.0mg        |
| L-乳酸ナトリウム | 6.2mg      | 12.4mg        |               |
|           | 自己血清       | 8 mL          | 16 mL         |

(2)骨髄採取キット  
本品の副構成体であり、1単位あたり、以下の構成体を同梱したものである。

| 構成体        | 形状、構造、成分又は本質   | 分量   |
|------------|--|------|
| 骨髄希釈液 DMEM | 成分名  | 20mL |
|            | DMEM   |      |
| ニプロセルトリ骨髄用 | 原材料名   | 10本  |
|            | ポリプロピレン(容器本体)<br>ポリエチレン(キャップ)<br>ポリカーボネート(コネクタ袖)<br>ポリ塩化ビニル <sup>(1)</sup> (連結管) |      |

(3)採血キット  
本品の副構成体であり、1単位あたり、以下の構成体を同梱したものである。

| 構成体        | 原材料名   | 分量  |
|------------|--|-----|
| ニプロセルトリ血清用 | ポリプロピレン(容器本体)<br>ポリエチレン(キャップ)<br>ポリカーボネート(コネクタ袖)<br>ポリ塩化ビニル <sup>(2)</sup> (連結管) | 12本 |

(注) 1) 可開閉型フタル酸ジ-2-エチルヘキシルを使用している  
2) 可開閉型フタル酸ジ-2-エチルヘキシルを使用している

**【形状、構造、成分、分量又は本質】**  
1. 本品の構成体の概要  
本品の構成体の概要は下記のとおりである。

| 構成体              | 概要  |
|------------------|---|
| (1)自己骨髄間葉系幹細胞懸濁液 | 本品の主構成体であり、自己骨髄由来系幹細胞の懸濁液をバッグに充填し、凍結保存したものである。        |
| (2)骨髄採取キット       | 本品の副構成体であり、医療機関において患者本人の骨髄液を採取、運搬する際に用いるものである。        |
| (3)採血キット         | 本品の副構成体であり、医療機関において採取した患者本人の末梢血を運搬、分離調整するために用いるものである。 |

2. 各構成体の形状、構造、成分、分量又は本質  
本品の各構成体の形状、構造、成分、分量又は本質は以下のとおりである。

(1)自己骨髄由来系幹細胞懸濁液  
本品の主構成体であり、1製品1パック(20mL)又は2パック(40mL)中に下記成分を含有する。

(2)骨髄採取キット  
本品の副構成体であり、1単位あたり、以下の構成体を同梱したものである。

(3)採血キット  
本品の副構成体であり、1単位あたり、以下の構成体を同梱したものである。

| 名称           | 由来            |
|--------------|---------------|
| 骨髄液          | ヒト(自己)、骨髄液    |
| 自己血清         | ヒト(自己)、血液     |
| ヘパリンナトリウム    | ブタ、豚粘膜        |
| トリプシン-EDTA溶液 | ブタ、豚臓<br>ウシ、乳 |

適正使用ガイドを必ずご参照下さい。

1/4 取説説明書を必ず参照すること HTF010910A-U01

## 自然治癒力の本体を利用する新しい医療

自己（または他家？） 骨髄・脂肪組織由来幹細胞

➡ 新しい疾患概念

再生修復ホメオスタシス障害

難治性疾患の大半に適応

コペルニクスの  
転回

➡ 新しい創薬概念

# 神経再生、脊髄損傷

|                              | 案件名                                      | 対象疾患  | PI                          | 先駆け審査指定      |
|------------------------------|--|---|-----------------------------|--------------|
| <b>承認</b><br>2018年<br>12月20日 | <b>神経再生</b><br>(自己骨髄由来CD105陽性<br>間葉系幹細胞) | <b>脊髄損傷</b><br><br>Vol. 552 No. 7684_suppl   December 14, 2017<br><a href="https://www.nature.com/collections/ctdkppqqnx/videos">https://www.nature.com/collections/ctdkppqqnx/videos</a>    | <b>本望修先生</b><br>(札幌医科大学)    | ★<br>2016年2月 |
| <b>承認</b><br>2019年<br>9月20日  | <b>鼓膜再生</b><br>(bFGF/ゼラチンスポンジ)           | <b>鼓膜穿孔,</b><br><br>Vol. 546 No. 7659_suppl   June 22, 2017<br><a href="http://www.nature.com/collections/rzfrydkflp/videos">http://www.nature.com/collections/rzfrydkflp/videos</a>         | <b>金丸真一先生</b><br>(北野病院)     |              |
| 治験中                          | <b>血管再生</b><br>(CD 34陽性末梢血幹細胞)           | <b>重症下肢虚血</b><br><br>Vol. 548 No. 7658_suppl   August 24, 2017<br><a href="http://www.nature.com/collections/vmxkcnxvvg/videos">www.nature.com/collections/vmxkcnxvvg/videos</a>             | <b>川本篤彦先生</b><br>(TRI)      | ★<br>2018年3月 |
| <b>症例登録<br/>終了</b>           | <b>骨再生</b><br>(CD34/アテロコラーゲン)            | <b>難治性骨折</b><br><br>Vol. 550 No. S193   October 26, 2017<br><a href="https://www.nature.com/collections/qmptxkbn/videos">https://www.nature.com/collections/qmptxkbn/videos</a>             | <b>黒田良祐先生</b><br>(神戸大学)     | ★<br>2018年3月 |
| <b>承認申請<br/>準備中</b>          | <b>角膜再生</b><br>(口腔粘膜細胞シート)               | <b>角膜幹細胞疲弊症</b><br><br>Vol. 544 No. 7650_suppl_out   April 20, 2017<br><a href="http://www.nature.com/collections/pdryjrsvz/videos">http://www.nature.com/collections/pdryjrsvz/videos</a> | <b>外園千恵先生</b><br>(京都府立医科大学) |              |
| 治験中                          | <b>軟骨再生</b><br>(軟骨細胞/コラーゲン)              | <b>軟骨損傷</b>   | <b>石橋恭之先生</b><br>(弘前大学)     |              |

## TRI ADVANCES



The image is a screenshot of a website page. At the top left, there is a logo for TRI (Translational Research Center for Medical Innovation). To the right of the logo, the text "Translational Research Center for Medical Innovation" is visible. In the top right corner, there are links for "TRI website" and "Menu". Below the header, there is a large graphic of a human torso with the spine highlighted in a glowing orange and yellow color. On the left side of the page, there is a vertical sidebar with social media icons: Twitter, Facebook (with "6.6K" next to it), Print, Star, and Plus (with "124" next to it). The main content area features a dark teal background with the following text: "Research Highlight | 4 July 2017", "A stem cell fix for spinal injury", and "Stem cells derived from bone marrow could help people with damaged spinal cords to recover".

### [TRI Advances Research Highlight](https://advances.tri-kobe.org/en/research/8/-a-stem-cell-fix-for-spinal-injury)

<https://advances.tri-kobe.org/en/research/8/-a-stem-cell-fix-for-spinal-injury>



Vol. 552 No. 7684\_suppl, December 14, 2017

## Spinal-cord injury: spurring regrowth

<https://www.nature.com/collections/ctdkppqqnx/videos>

Prof. Osamu Honmou

Department of Neural Regenerative Medicine, Research Institute for Frontier Medicine,  
Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan



### 論 文

Honmou O., et al.

**Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke.**

Brain 2011; 134; 1790–1807.

Honmou O., et al.

**Mesenchymal stem cells: therapeutic outlook for stroke.**

Trends in Molecular Medicine 2012 May;18(5); 292-7.

# 人類初の再生医療の実用化 —ステミラック—

2018年12月作成（第1版）

承認番号 23000FZX00001000

ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品  
ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞

## 再生医療等製品 **ステミラック注**

### 再使用禁止

#### 〔警告〕

1. 製造販売業者が実施する本品に関する講習会を修了し、「用法及び用量又は使用方法」の項の内容を熟知した医師のもとで本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
3. 本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を取得した上で使用すること。[患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため]

#### 禁忌・禁止

1. 再使用禁止。
2. 本品は原料として用いる骨髄液及び末梢血を採取した患者本人以外に適用しないこと。[自己細胞由来製品のため]
3. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

| 成分   |            | 分量（1製品中）                  |                   |
|------|------------|---------------------------|-------------------|
|      |            | 1バッグ<br>(20mL)/製品         | 2バッグ<br>(40mL)/製品 |
| 構成細胞 | 自己骨髄間葉系幹細胞 | 0.5～2.0×10 <sup>8</sup> 個 |                   |
| 副成分  | RPMI 1640  | 8 mL                      | 16mL              |
|      | ジメチルスルホキシド | 2 mL                      | 4 mL              |
|      | デキストラン40   | 200mg                     | 400mg             |
|      | 塩化カルシウム水和物 | 0.4mg                     | 0.8mg             |
|      | 塩化カリウム     | 0.6mg                     | 1.2mg             |
|      | 塩化ナトリウム    | 12.0mg                    | 24.0mg            |
|      | L-乳酸ナトリウム  | 6.2mg                     | 12.4mg            |
|      | 自己血清       | 8 mL                      | 16mL              |

#### (2)骨髄採取キット

本品の副構成体であり、1単位あたり、以下の構成体を同梱したものである。

| 構成体           | 形状、構造、成分、分量<br>又は本質 |      | 分量  |
|---------------|---------------------|------|-----|
| 骨髄希釈液<br>DMEM | 成分名                 | 分量   | 10本 |
|               | 骨髄希釈液<br>DMEM       | 20mL |     |
|               | 原材料名                |      |     |

# ステミラック注 PMDA平成30年11月21日発出 審議結果報告書

表 14 被験者毎の有効性データ

| 症例番号       | 投与直前AIS <sup>a</sup> | 受傷後220日AIS | AISの変化 |       |       | ISCSCI-92              |      |      |     |             | SCIM-III                 |          |           |             |        |
|------------|----------------------|------------|--------|-------|-------|------------------------|------|------|-----|-------------|--------------------------|----------|-----------|-------------|--------|
|            |                      |            | 不変     | 1段階改善 | 2段階改善 | 受傷後220日目における投与直前からの変化量 |      |      |     | 受傷後220日合計得点 | 受傷後220日目における投与直前からの合計変化量 | 受傷後220日目 |           |             |        |
|            |                      |            |        |       |       | 運動機能                   | 表在触覚 | ピン痛覚 | 合計  |             |                          | 合計得点     | セルフケア(小計) | 呼吸と排泄管理(小計) | 移動(小計) |
| STR0103-03 | A                    | C          | —      | —     | ●     | 18                     | 23   | 26   | 67  | 120         | 4                        | 14       | 1         | 10          | 3      |
| STR0103-04 |                      | C          | —      | —     | ●     | 13                     | 44   | 47   | 104 | 149         | 9                        | 11       | 0         | 10          | 1      |
| STR0103-14 |                      | B          | —      | ●     | —     | 0                      | 16   | 10   | 26  | 54          | 2                        | 4        | 0         | 4           | 0      |
| STR0103-15 |                      | B          | —      | ●     | —     | 3                      | 19   | 11   | 33  | 61          | 2                        | 4        | 0         | 4           | 0      |
| STR0103-16 |                      | B          | —      | ●     | —     | 5                      | 20   | 13   | 38  | 66          | 3                        | 5        | 0         | 4           | 1      |
| STR0103-17 |                      | A          | ●      | —     | —     | 0                      | 8    | 6    | 14  | 24          | 0                        | 0        | 0         | 0           | 0      |
| STR0103-07 |                      | B          | C      | —     | ●     | —                      | 7    | 1    | 4   | 12          | 183                      | 17       | 21        | 2           | 10     |
| STR0103-12 | D                    |            | —      | —     | ●     | 57                     | 48   | 47   | 152 | 277         | 2                        | 12       | 0         | 10          | 2      |
| STR0103-05 | C                    | D          | —      | ●     | —     | 56                     | 21   | 10   | 87  | 252         | 76                       | 86       | 15        | 34          | 37     |
| STR0103-06 |                      | D          | —      | ●     | —     | 51                     | 6    | 4    | 61  | 220         | 24                       | 34       | 2         | 21          | 11     |
| STR0103-09 |                      | D          | —      | ●     | —     | 47                     | 0    | 0    | 47  | 219         | 65                       | 77       | 17        | 33          | 27     |
| STR0103-10 |                      | D          | —      | ●     | —     | 36                     | 38   | 36   | 110 | 286         | 67                       | 77       | 14        | 36          | 27     |
| STR0103-11 |                      | D          | —      | ●     | —     | 39                     | 6    | 6    | 51  | 224         | 82                       | 92       | 18        | 36          | 38     |

a : 二次症例登録前で治験製品の投与前7日以内に評価された。

[http://www.pmda.go.jp/regenerative\\_medicines/2019/R20190125001/53010000\\_23000FZX00001\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/R20190125001/53010000_23000FZX00001_A100_1.pdf)

# ASIA score transition in spinal cord injury

## - from Guideline of ICCP in US (issued 2007)

| cervical      | 2day | week 4 | week 8 | week 16 | week 26 | week 52 |                           |
|---------------|------|--------|--------|---------|---------|---------|---------------------------|
| <b>ASIA A</b> | ○    | 252    | 221    | 202     | 202     | 188     | From w4 (d28) to w52 (1y) |
| ASIA B        |      | 29     | 39     | 43      | 47      | 33      | ASIA A ⇒ B/C/D            |
| ASIA C        |      | 13     | 21     | 20      | 27      | 25      | 17.2 %                    |
| ASIA D        |      |        | 4      | 13      | 17      | 19      |                           |
| ASIA E        |      |        |        |         |         |         |                           |
| total         |      | 294    | 285    | 278     | 293     | 265     |                           |
| cervical      | 2day | week 4 | week 8 | week 16 | week 26 | week 52 |                           |
| ASIA A        |      | 9      | 8      | 6       | 7       | 5       | ASIA B ⇒ C/D/E            |
| <b>ASIA B</b> | ○    | 49     | 34     | 28      | 25      | 23      | 49.4 %                    |
| ASIA C        |      | 28     | 25     | 19      | 20      | 11      |                           |
| ASIA D        |      | 9      | 25     | 37      | 41      | 44      |                           |
| ASIA E        |      | 1      | 1      | 3       | 6       | 6       |                           |
| total         |      | 96     | 93     | 93      | 99      | 89      |                           |
| cervical      |      | week 4 | week 8 | week 16 | week 26 | week 52 |                           |
| ASIA A        |      |        | 1      |         |         |         |                           |
| ASIA B        |      |        |        |         |         |         | ASIA C ⇒ D                |
| <b>ASIA C</b> | ○    |        | 22     | 12      | 8       | 6       | 71.3 %                    |
| ASIA D        |      |        | 17     | 28      | 32      | 32      |                           |
| ASIA E        |      |        | 0      |         |         |         |                           |
| total         |      |        | 40     | 40      | 40      | 38      |                           |

Ref: Guideline of ICCP (International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis)

Fawcett JW, Curt A, et al. . Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. Spinal Cord. (2007) 45:190–205. PMID: 17179973

# ベイズ流アプローチによるステミラック注の効果の検証

## Sygen Study (2001)

|   | 4Week | 52 Week | STR01-03  |       |           |                   |
|---|-------|---------|-----------|-------|-----------|-------------------|
|   |       |         | 1段階以上改善割合 |       | 1段階以上改善割合 |                   |
| A | 252   | 188     | 64/252    | 25.4% | 5/6       | 83.3%(43.7, 97.0) |
| B | 49    | 23      | 26/49     | 53.1% | 2/2       | 100%(34.2, 100)   |
| C | 22    | 6       | 16/22     | 72.7% | 5/5       | 100%(56.6, 100)   |

- 事後分布の比較 -

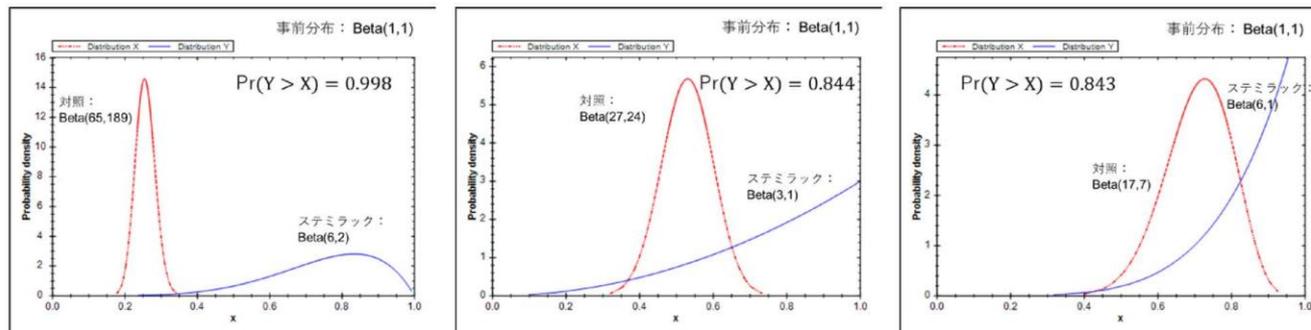


Fig.1b, ベイズ流アプローチ

「再生医療製品におけるレギュラトリーサイエンスの要諦」, 尾前 薫ら  
 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS, 50 (12), 770-778 (2019)

# MSC:自家骨髄間葉系幹細胞 (STR-01)に関する 試験情報-1

【JMACCT : 治験促進センター】 <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/JMACTR/App/JMACTRS01/JMACTRS01.aspx?kbn=5>

| 1/1ページ  |  |          |                            |  |
|---------|--|----------|----------------------------|--|
| Row No. | 日医治促ID:試験名(クリックで詳細画面へ)   |          |                            |  |
|         | 試験進捗   | 試験簡略名    | センター登録日<br>最終更新日           | 試験実施地域<br>XMLダウンロード                            |
| 1       | JMA-IIA00331: <a href="#">認知症患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 オープン無作為化比較試験</a>       |          |                            |  |
|         |  | STR01-06 | 2018年02月15日<br>2019年02月18日 | 日本<br><input type="button" value="XMLダウンロード"/> |
| 2       | JMA-IIA00332: <a href="#">認知症患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 非盲検試験</a>              |          |                            |  |
|         |  | STR01-07 | 2018年02月15日<br>2019年02月18日 | 日本<br><input type="button" value="XMLダウンロード"/> |
| 3       | JMA-IIA00333: <a href="#">慢性期脳損傷患者(脳卒中以外)に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与(PhaseII)</a> |          |                            |  |
|         |  | STR01-08 | 2018年02月15日<br>2019年02月18日 | 日本<br><input type="button" value="XMLダウンロード"/> |
| 4       | JMA-IIA00330: <a href="#">慢性期脳卒中患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与(Phase II)</a>       |          |                            |  |
|         |  | STR01-05 | 2018年02月15日<br>2019年02月18日 | 日本<br><input type="button" value="XMLダウンロード"/> |

# MSC:自家骨髄間葉系幹細胞 (STR-01)に関する 試験情報-2

【JMACCT : 治験促進センター】 <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/JMACTR/App/JMACTRS01/JMACTRS01.aspx?kbn=5>

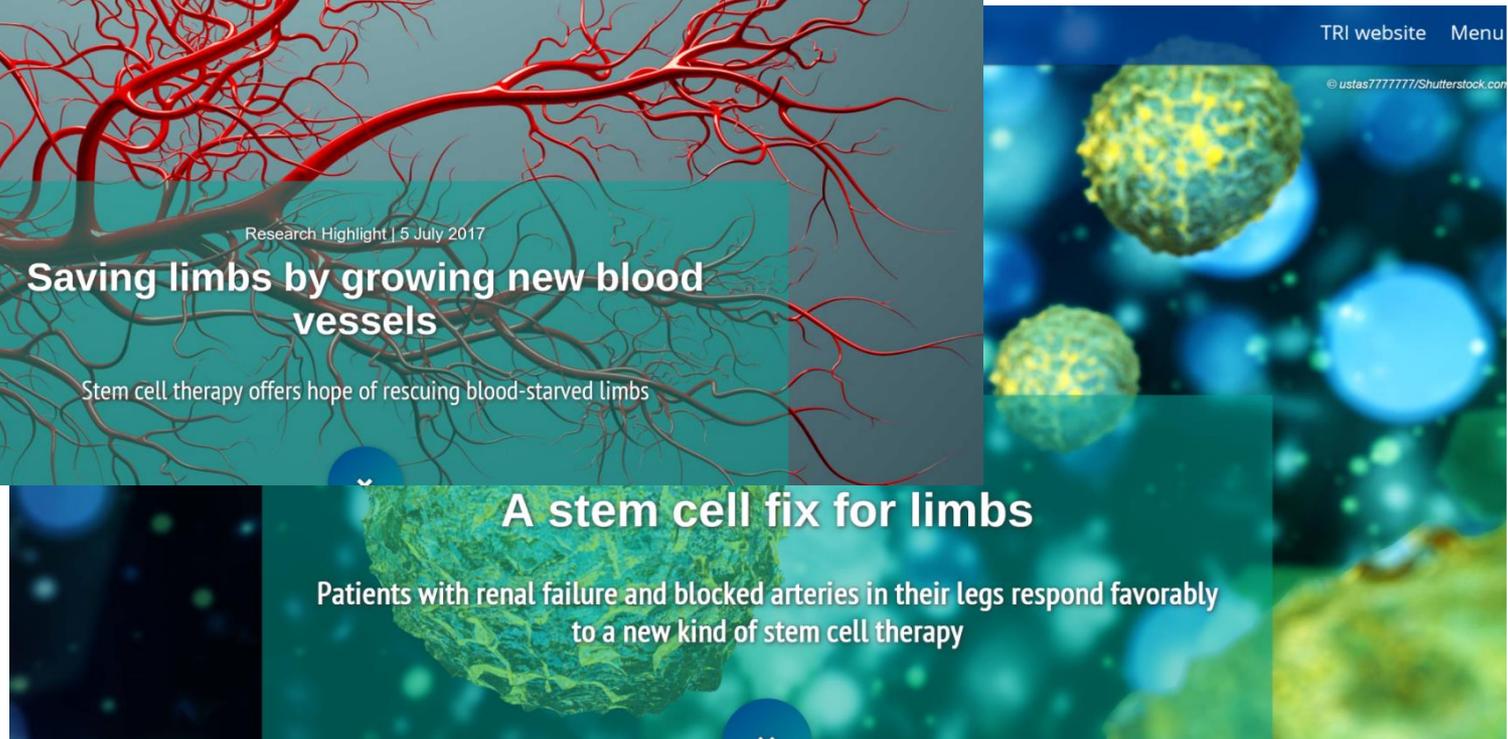
| Row No. | 日医治促ID: 試験名(クリックで詳細画面へ)  |   |                            |        |                           |
|---------|--|---|----------------------------|--------|---------------------------|
|         | 試験進捗   | 試験簡略名   | センター登録日<br>最終更新日           | 試験実施地域 | XMLダウンロード                 |
| 5       | JMA-IIA00329: <a href="#">慢性期脊髄損傷患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 (PhaseII)</a>        |   |                            |        |                           |
|         |  | STR01-04  | 2018年02月15日<br>2019年02月18日 | 日本     | <a href="#">XMLダウンロード</a> |
| 6       | JMA-IIA00154: <a href="#">脊髄損傷患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 非盲検試験 (探索的試験)</a>       |   |                            |        |                           |
|         | 試験終了   | STR01-03  | 2013年12月05日<br>2017年08月31日 | 日本     | <a href="#">XMLダウンロード</a> |
| 7       | JMA-IIA00118: <a href="#">脳梗塞患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 単群非盲検試験</a>              |   |                            |        |                           |
|         | 実施中  | INVEST-CI study II (Intravenous Stem cell for Cerebral Infarction Study II) | 2013年03月12日<br>2019年02月18日 | 日本     | <a href="#">XMLダウンロード</a> |
| 8       | JMA-IIA00117: <a href="#">脳梗塞患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 二重盲検無作為化比較試験 (検証的試験)</a> |   |                            |        |                           |
|         | 実施中  | INVEST-CI study I (Intravenous Stem cell for Cerebral Infarction Study I)   | 2013年03月12日<br>2019年02月18日 | 日本     | <a href="#">XMLダウンロード</a> |

1/1ページ

- 1. 急性期脊髄損傷に対する自己骨髄間葉系幹細胞 (MSC)の静脈投与は、13例中12例でASIA スコアを1段階以上改善した。  
プロトコルに規定する適格規準に適合する急性期脊髄損傷患者さんの予後を改善できる可能性が高い。**
- 2. MSC の適応拡大を目指す治験が進行中である。**
- 3. MSC の臨床効果を見極めることは、紛れもなく医学上最重要課題の一つである。**

# 重症下肢虚血

## TRI ADVANCES



### [TRI Advances Research Highlight](#)

<https://advances.tri-kobe.org/en/research/40/a-stem-cell-fix-for-limbs>

<https://advances.tri-kobe.org/en/research/6/saving-limbs-by-growing-new-blood-vessels>

# Critical limb ischaemia



Vol. 548 No.7668\_suppl, August 24, 2017

## Critical limb ischaemia

<https://www.nature.com/collections/vmxkcnxvvg/videos>

Prof. Atsuhiko Kawamoto  
Institute of Medical Research and Development, Translational  
Research Center for Medical Innovation, Foundation for Biomedical  
Research and Innovation, Kobe, Japan



### 論文

Kawamoto, A. et al.

**Intramuscular transplantation of G-CSF-mobilized CD34(+) cells in patients with critical limb ischemia: a phase I/IIa, multicenter, single-blinded, dose-escalation clinical trial.**

Stem Cells 27, 2857-2864 (2009).

Kinoshita, M. et al.

**Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia.**

Atherosclerosis 224, 440-445 (2012).

Fujita, Y. et al.

**Phase II clinical trial of CD34+ cell therapy to explore endpoint selection and timing in patients with critical limb ischemia.**

Circ J 78, 490-501 (2014).

# CLI: G-CSF mobilized peripheral blood mononuclear cells –手技–

**Day 1 - 5**

**G-CSF  
subcutaneous  
injection**



**Day 5**



**Leukapheresis**



**Day 6**



**Magnetic  
sorting of  
CD34+ cells**



**Intramuscular injection  
of CD34+ cells**

**EPC mobilization**

**Total MNCs harvest**

**EPC purification**

**EPC transplantation**

# CLI: CD34+細胞治療

Atherosclerosis 224 (2012) 440–445

Contents lists available at ScienceDirect

**Atherosclerosis**

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

**Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia**

Makoto Kinoshita<sup>a,b</sup>, Yasuyuki Fujita<sup>a</sup>, Minako Katayama<sup>a</sup>, Rie Baba<sup>c</sup>, Maki Shibakawa<sup>d</sup>, Kimiko Yoshikawa<sup>e</sup>, Nobuyuki Katakami<sup>d</sup>, Yutaka Furukawa<sup>b</sup>, Tomio Tsukie<sup>e</sup>, Tohru Nagano<sup>f</sup>, Yasuo Kurimoto<sup>g</sup>, Kazuo Yamasaki<sup>h</sup>, Nobuhiko Handa<sup>i</sup>, Yukikatsu Okada<sup>j</sup>, Kaori Kuronaka<sup>j</sup>, Yukiko Nagata<sup>j</sup>, Yoshihiro Matsubara<sup>j</sup>, Masanori Fukushima<sup>j</sup>, Takayuki Asahara<sup>k,l,\*</sup>, Atsuhiko Kawamoto<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Division of Vascular Regeneration Therapy, Unit of Regenerative Medicine, Institute of Biomedical Research and Innovation, Aichi, Japan  
<sup>b</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan  
<sup>c</sup>Department of Clinical Laboratory, Institute of Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan  
<sup>d</sup>Department of Clinical Research Promotion, Institute of Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan  
<sup>e</sup>Department of Heart Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan  
<sup>f</sup>Department of Dermatology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan  
<sup>g</sup>Department of Ophthalmology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan  
<sup>h</sup>Department of Anesthesiology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan  
<sup>i</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan  
<sup>j</sup>Translational Research Informatics Center, Kobe, Japan  
<sup>k</sup>Advanced Regeneration Research Group, Institute of Biomedical Research and Innovation, Aichi, Japan  
<sup>l</sup>Department of Regenerative Medicine Science, Tohoku University School of Medicine, Iwata, Japan

**ARTICLE INFO**

**ABSTRACT**

**Background:** Our phase IIIa clinical trial revealed that intramuscular transplantation of autologous, G-CSF-mobilized CD34+ cells was safe, feasible and potentially effective at week 4 and 12 post cellular therapy in 17 patients with chronic critical limb ischemia (CLI) (5 patients with atherosclerotic peripheral arterial disease (PAD) and 12 with Buerger's disease). However, long-term outcome of the cell therapy has yet to be reported.

**Methods and results:** Incidence of major clinical events and physiological parameters of limb ischemia were evaluated at week 52, 104, 156 and 208 post CD34+ cell therapy. No patients died by week 104, whereas 3 patients with PAD died by week 156 and 1 patient with Buerger's disease died by week 208 due to cardiac complications. No patients underwent major amputation, whereas 1 patient with Buerger's disease underwent minor amputation by week 104. CLI-free ratio was 88.2% at week 52 and 104, 92.3% at week 156 and 84.6% at week 208 in all patients. Significant improvement of toe brachial pressure index versus baseline was sustained up to week 208 and that of transcutaneous partial oxygen pressure was kept up to week 156. The Wong-Baker FACES pain rating scale, ulcer size and exercise tolerance significantly improved at week 52, the final evaluation time point, compared with baseline. Subgroup analysis revealed the similar outcome in patients with Buerger's disease.

**Conclusions:** Favorable clinical outcomes as well as physiological evidences strongly indicate the long-term benefit of G-CSF-mobilized CD34+ cell transplantation for relief from CLI, especially in patients with Buerger's disease.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Kinoshita et al. Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):440-5.

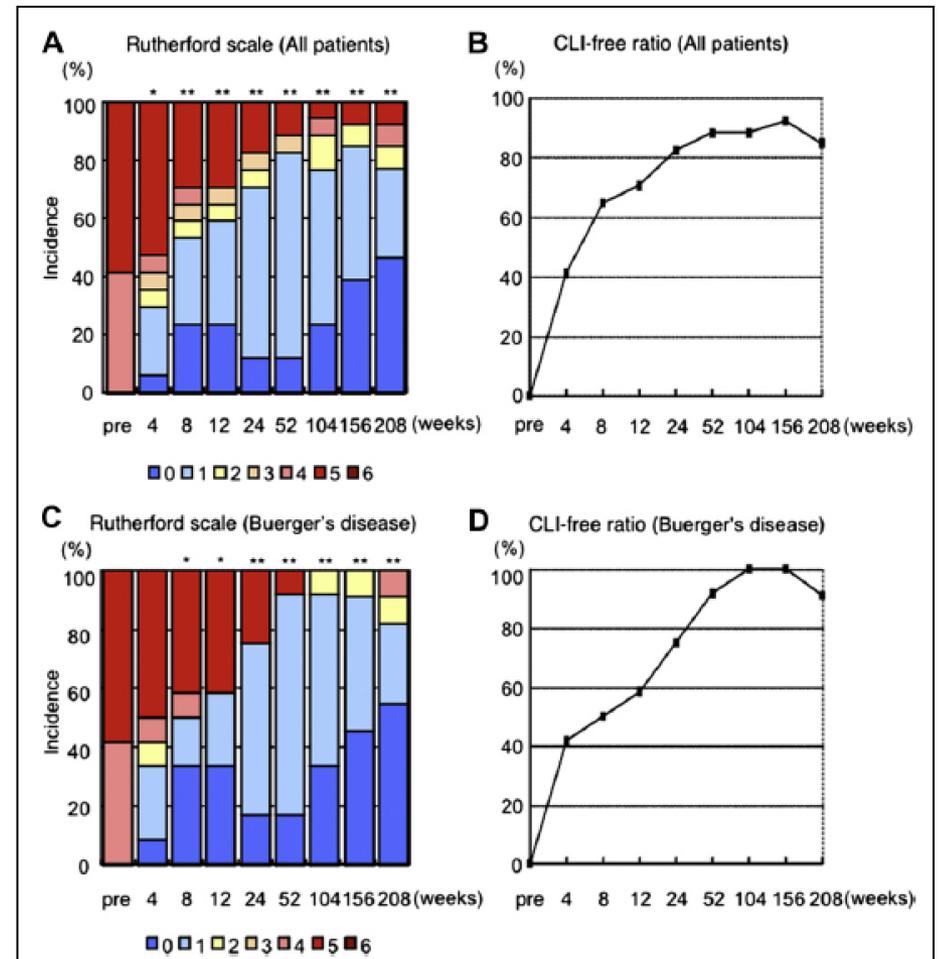


Fig. 1. Serial changes in the proportion of Rutherford scale (0–6) and CLI-free ratio following CD34+ cell transplantation in all patients (n = 17 at week 0–104, n = 13 at 156–208) (A, B) and patients with Buerger's disease (n = 12 at week 0–104, n = 11 at week 156–208) (C, D). \*, p < 0.05 versus baseline; \*\*, p < 0.01 versus baseline.

# CLI: bFGF+アテロコラーゲン (治験準備中)

**Advance Publication**

**ORIGINAL ARTICLE**  
Peripheral Vascular Disease

**First-in-Man Clinical Pilot Study Showing the Safety and Efficacy of Intramuscular Injection of Basic Fibroblast Growth Factor With Atelocollagen Solution for Critical Limb Ischemia**

Kazunori Ono, MD; Kenji Yanishi, MD, PhD; Makoto Ariyoshi, MD, PhD;  
Satoshi Kaimoto, MD, PhD; Motoki Uchihashi, MD, PhD;  
Keisuke Shoji, MD; Satoaki Matoba, MD, PhD

**Background:** Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor (bFGF) with atelocollagen was confirmed in a study using a limb ischemia mouse model. Because the number of elderly patients with critical limb ischemia (CLI) is increasing, particularly that caused by atherosclerosis obliterans (ASO), the development of less invasive angiogenesis therapies is desired.

**Methods and Results:** This first-in-man clinical study was designed to assess the safety and efficacy of i.m. injection of bFGF with atelocollagen. Human recombinant bFGF (200 µg), combined with 4.8 mL 3% atelocollagen solution, was prepared and injected into the gastrocnemius muscle of the ischemic leg. The primary endpoint was safety, evaluated on all adverse events over 48 weeks after this treatment. The secondary endpoint was efficacy, evaluated by improvement of ischemic symptoms. No serious procedure-related adverse events were observed during the follow-up period. Visual analogue scale (VAS) score was significantly improved at 4, 24 and 48 weeks compared with baseline ( $P < 0.05$ ), and 7 patients became pain free during the follow-up period. Fontaine classification was improved in 4 of 10 patients at 48 weeks. Cyanotic lesions disappeared in 2 patients at 4 weeks.

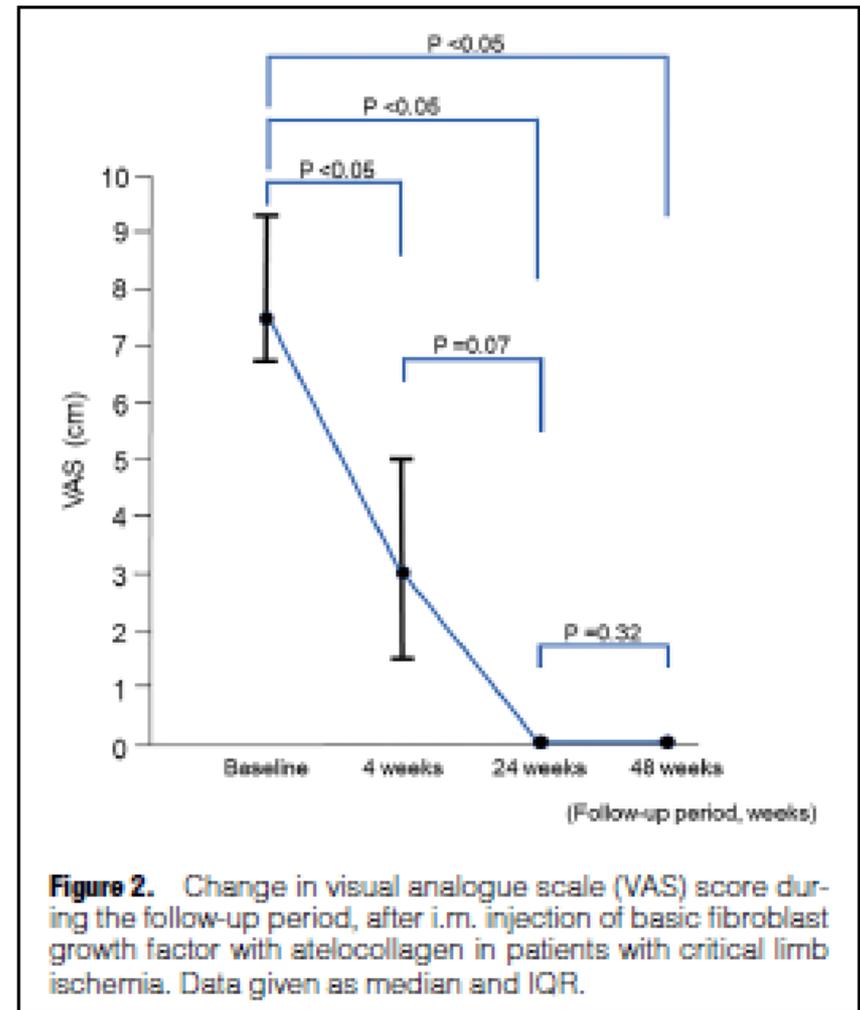
**Conclusions:** I.m. injection of bFGF with atelocollagen is safe and feasible in patients with CLI. Randomized controlled trials are therefore needed to confirm these results.

**Key Words:** Basic fibroblast growth factor; Critical limb ischemia; Peripheral artery disease; Therapeutic angiogenesis

**D**ue to the recent rise in the number of diabetic patients, as a result of the aging of the general population worldwide, the prevalence of critical limb ischemia (CLI; Fontaine classification III and IV, or Rutherford classification categories 4, 5, and 6) has also been increasing. Although medical and surgical treatment, including percutaneous transluminal angioplasty (PTA) and bypass procedures, have markedly contributed to the treatment of CLI, many patients are forced to undergo amputation of the lower limbs because of atherosclerosis obliterans (ASO) or Buerger's disease (thromboangiitis obliterans; TAO). In spite of the remarkable progress in the treatment of CLI, therapeutic outcomes remain far from satisfactory and the prognosis of CLI remains challenging.<sup>1-3</sup> Therefore, new therapeutic approaches are needed for the effective management of CLI.

No effective alternatives to percutaneous or surgical revascularization presently exist for the treatment of CLI.

In recent years, cell therapies have been developed and are performed, in clinical practice, as advanced medical treatment. Procedures that facilitate angiogenesis and collateral circulation have recently been assessed for the reduction of tissue damage. These procedures include the use of growth factors (vascular endothelial growth factor, VEGF; hepatocyte growth factor, HGF; and basic fibroblast growth factor, bFGF and FGF-2), and bone marrow cells (CD34+ or mononuclear cells [MNC]).<sup>4-9</sup> The Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation (TACT) trial reported on the safety and efficacy of i.m. implantation of bone marrow MNC (BM-MNC implantation) as a treatment for CLI and, in particular, those patients with ASO or TAO with no option for other treatment.<sup>10,11</sup> Concerns regarding the effectiveness, immune or inflammatory responses to genetic materials and invasiveness of gene therapy or cell transplantation, however, still exist. Many patients with CLI, especially those with ASO, have ischemic heart dis-



Ono K et al., First-in-Man Clinical Pilot Study Showing the Safety and Efficacy of Intramuscular Injection of Basic Fibroblast Growth Factor With Atelocollagen Solution for Critical Limb Ischemia, *Circulation Journal*, 2018, doi:10.1253/circj.CJ-18-0815

# 小括

1. G-CSF 動員末梢血CD34陽性細胞の局所筋注によって、**80%の患者さんが重症下肢虚血(Fontain 3、4期)から離脱可能。**
2. 透析を受けている患者さんであっても、プロトコルの適格規準の適合する場合には同様の効果が期待できる。
3. **下肢虚血による歩行障害の患者さんの要介護への移行は、CD34陽性細胞 治療によって防止できる。**  
→ラーニングヘルスシステムへの繰り込み
4. **細胞の代わりに、bFGF+ アテロコラーゲンの筋注によって下肢虚血による疼痛は解消できる。この治療法は、現在、治験準備中である。**
5. **各地域に最高度のフットケアセンターを設置認定すべきである。**

# Non-union bone fracture

## TRI ADVANCES



The banner features a background image of a human shoulder and upper arm, with a bright yellow and orange glow highlighting a specific area of the bone, likely representing a fracture site. The text is overlaid on a dark teal gradient at the bottom of the image.

TRI Translational Research Center for Medical Innovation

TRI website Menu

© Science Photo Library/Getty

Research Highlight | 4 July 2017

### Stem cell therapy could help fractures heal better faster

A stem cell treatment offers a faster and less invasive way to fix fractured bones that have failed to heal

Navigation icons: Twitter, Facebook, Print, Star, Plus

[TRI Advances Research Highlight](https://advances.tri-kobe.org/en/research/7/stem-cell-therapy-could-help-fractures-heal-better-faster)

<https://advances.tri-kobe.org/en/research/7/stem-cell-therapy-could-help-fractures-heal-better-faster>

# Non-union bone fracture: a quicker fix

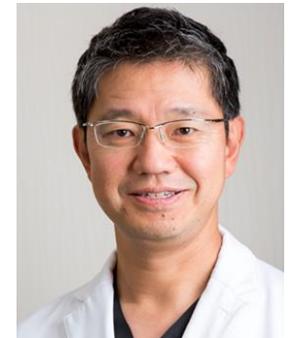


Vol. 550 No. S193, October 26, 2017

## Non-union bone fracture: a quicker fix

<https://www.nature.com/collections/qmpthxknbn/videos>

Prof. Ryosuke Kuroda  
Department of Orthopaedic Surgery, Kobe  
University Graduate School of Medicine



### 論文

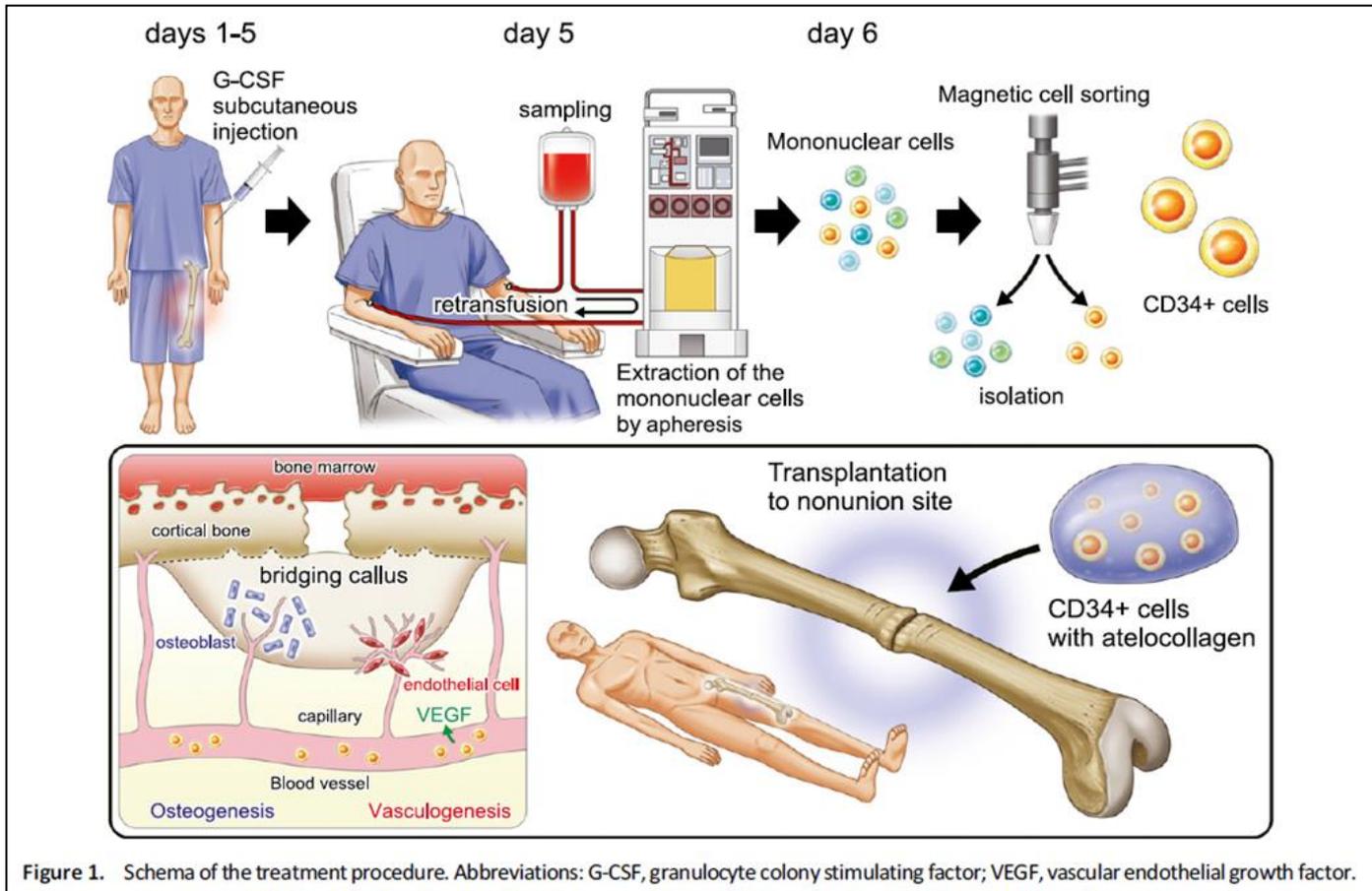
Kuroda R, Matsumoto T, Niikura T, Kawakami Y, Fukui T, Lee SY, Mifune Y, Kawamata S, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A, Kurosaka M.

**Local transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34+ cells for patients with femoral and tibial nonunion: pilot clinical trial.**

Stem Cells Transl Med. 2014;3(1):128-34.

# Non-union bone fracture

## — 手技 —

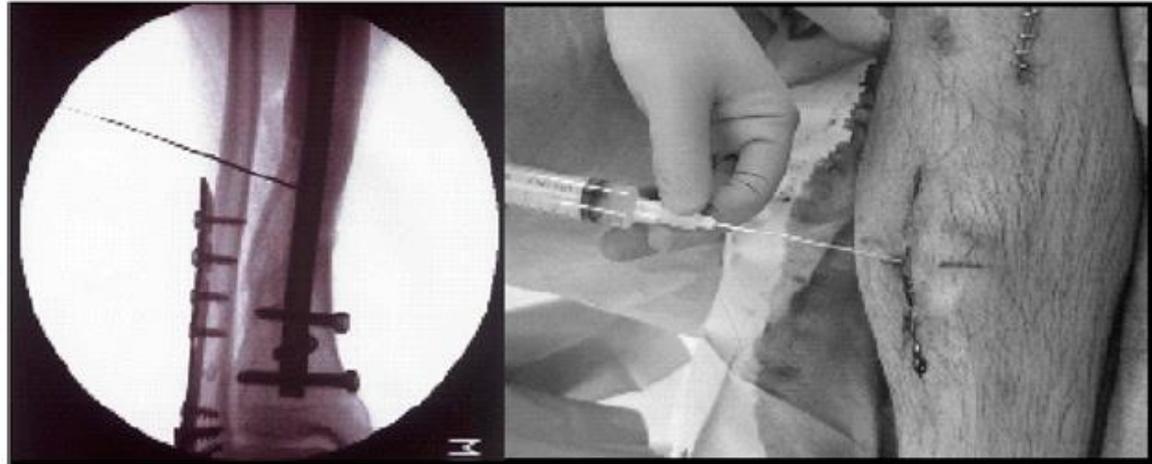


出典: Kuroda R, Matsumoto T, Niikura T, Kawakami Y, Fukui T, Lee SY, Mifune Y, Kawamata S, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A, Kurosaka M.

Local transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34+ cells for patients with femoral and tibial nonunion: pilot clinical trial. Stem Cells Transl Med. 2014;3(1):128-34.

# Non-union bone fracture

## — 手技と結果 —



出典: Kuroda R, Matsumoto T, Niikura T, Kawakami Y, Fukui T, Lee SY, Mifune Y, Kawamata S, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A, Kurosaka M.

Local transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34+ cells for patients with femoral and tibial nonunion: pilot clinical trial.

Stem Cells Transl Med. 2014;3(1):128-34.

1. **CD34陽性細胞 + アテロコラーゲンを用いる組織工学的治療によって、難治生骨折の治療が可能である。**
2. **軟骨再生医療の開発も治験中であり、要介護の原因である骨折、関節障害の克服は可能である。**
3. **骨折、関節の障害からの回復には適切な整形外科的リハビリテーションが必須であり、地域に高度な骨折、関節障害治療・リハビリテーションセンターを認定、整備を充実させる必要がある。**

# 幹細胞療法と組織工学的治療

|   |   |                   |      |
|---|---|-------------------|------|
| 序<br>Preface  |   |                   |      |
| 総論 Theory: An overview of regenerative medicine: its principles and the scope of the current revolution |   |                   |      |
| 幹細胞療法<br>Stem Cell Therapy  | 1 | 本望 修先生 (札幌医科大学)   | 神経再生 |
|   | 2 | 湊口信也先生 (岐阜市民病院)   | 心筋再生 |
|   | 3 | 川本篤彦先生 (TRI)      | 血管再生 |
| 組織工学的治療法<br>Tissue Engineering  | 4 | 黒田良祐先生 (神戸大学)     | 骨再生  |
|   | 5 | 外園千恵先生 (京都府立医科大学) | 角膜再生 |
|   | 6 | 金丸眞一先生 (北野病院)     | 鼓膜再生 |

## 自然治癒力の本体を利用する新しい医療

自己（または他家？） 骨髄・脂肪組織由来幹細胞

➡ 新しい疾患概念

再生修復ホメオスタシス障害

難治性疾患の大半に適応

コペルニクスの  
転回

➡ 新しい創薬概念

**生体の組織修復を担う細胞(幹細胞)は、  
体中すなわち結合組織、脂肪組織、骨髄に  
分布存在して、それは進化の過程で嚴重に  
保存されてきた。**

**幹細胞は、常に流血中に存在して  
身体中を循環しており、  
常時、組織の細胞のターンオーバー、  
修復、再生に当たっている。**

# 生体における組織再生の生物原理 -3

組織損傷時には、  
損傷組織からのシグナルをキャッチして . . . . signaling  
幹細胞は末梢血中に動員され、 . . . . mobilization  
損傷部にホーミングして、 . . . . homing  
修復に必要なコンディショニング、 . . . . conditioning  
死滅する細胞と、生き残れる細胞を識別し、  
前者は除去し、後者は保護し、炎症を抑えて  
(M-M2変換)、血管の透過性を制御し、  
毛細血管を新生し、  
修復再生できる条件を整えることによって . . . . repairing  
正常な組織が再生する。 . . . . regeneration

**損傷が大きく、動員幹細胞で足りない場合には、体外で幹細胞を培養増幅して戻すことによって、幹細胞は損傷部に到達し、そこで修復再生に必要な全細胞過程を実行する。**

**欠損巾が大きい場合は、足場（scaffold）が必要となる。**

# The Principles of Regenerative Medicine

**The Principles of Regenerative Medicine**

Learn more at [advances.tri-kobe.org](http://advances.tri-kobe.org)

**“This collection describes the paradigm shift occurring in medicine.”**

— Masanori Fukushima, TRI Director

© Masanori Fukushima 2019. All rights reserved. ISBN: 978-4-905111-11-1

**Theory of Disease Control** Masanori Fukushima

Reprinted from *The Principles of Regenerative Medicine*, a collection of articles to be published soon on regenerative medicine research being conducted by researchers associated with the Translational Research Center for Medical Innovation (TRI) in Kobe.

## An overview of regenerative medicine: its principles and the scope of the current revolution

Masanori Fukushima  
CEO and Chairman, Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Japan

### 1. INTRODUCTION

Regenerative medicine represents a coming revolution in the treatment of many illnesses. Emerging therapies that use stem cells harvested from the patients themselves are demonstrating extremely promising results in clinical trials and other studies. Referred to as stem-cell therapies, or just cell therapies, they involve taking stem cells from the body, culturing them, and then putting them back into the body to induce tissue to regrow. Japanese researchers are world leaders in this field and their many years of hard work are bearing fruit as clinical trials progress according to schedule. We can be optimistic that novel therapies will soon make currently untreatable diseases and disorders treatable.

The chapters of this collection describe six regenerative therapies. Before considering specifics, however, in this essay I provide an overview, explaining the principles common to all regenerative therapies: the use of bioactive stem cells in a patient and the provision of framework materials as scaffolds for tissue regeneration using tissue engineering.

### 2. WHAT IS STEM-CELL THERAPY?

Stem cells are found in various tissues in the body, including the blood, bone marrow, fat, connective tissue, nerves, skin, etc. When stimulated, stem cells have the capacity to produce specific, mature cell types. Stem cells are believed to replenish damaged or dead cells in the body.

The stem cell therapies described here use adult stem cells. Since cell manipulation is not applied, there is no risk of developing tumours. The ethical issues associated with embryonic cells are also avoided. There is no risk of rejection by the immune system, as the patient's own cells or immunotolerant stem cells are used. This means that, unlike organ transplantation, stem-cell therapy does not need adjuvant therapies such as the continuous administration of immunosuppressants. Furthermore, both cell extraction from the body and cell replacement (either *in vivo* or *in vitro*) can be partially automated. Many procedures can be performed using relatively simple techniques, such as intravenous infusion and other techniques that do not require general anaesthetic.

Adult stem cells fall into two broad categories. One is haematopoietic stem cells. As their name indicates, these stem cells can produce blood cells, but they can also generate vascular cells. The other type is currently referred to as mesenchymal stem cells. They are so named because these stem cells were originally thought to produce cells that originate in the mesoderm (mesenchyme), including the bone and fat. However, recent studies have revealed that some mesenchymal stem cells can create nerve cells, which are not of mesodermal origin. Further research is needed to uncover more about these cells.

How do we identify adult stem cells when they exist only in minute quantities in the body? The answer lies in using markers for the glycoproteins that are expressed on their membranes. For example, since haematopoietic stem cells have a glycoprotein called CD34, they can be identified as CD34<sup>+</sup> cells. These CD34<sup>+</sup> haematopoietic stem cells show potential for treating blood vessels in the legs that have been obstructed in critical limb ischemia (Stem Cell Therapy 3) and for treating intractable fractures (Tissue Engineering 1) in combination with a scaffold. An example of an emerging stem-cell therapy that uses mesenchymal stem cells is one for spinal cord injuries (Stem Cell Therapy 1), in which nerve cells are regenerated using CD105<sup>+</sup> cells.

Some adult stem cells defy categorization due to their diverse characteristics. For example, multilineage differentiating stress enduring (Muse) cells, which were discovered by Mari Dezawa of Tohoku University in 2010<sup>1</sup>, are thought to create cells of various tissue types and to play a specialized role in the repair of body tissues. Muse cells are the basis for an experimental approach to treating myocardial infarction (Stem Cell Therapy 2) and have been used to regenerate cardiac muscles, which had previously been considered difficult to do. Remarkably, studies have indicated that intravenous infusion of Muse cells is effective for treating myocardial infarction patients and, despite being an allogeneic transplant, immunosuppression is not needed for the initial infusion.

The above-mentioned stem-cell approaches all employ extremely simple medical procedures. They harness the body's innate healing mechanism, by extracting stem cells, boosting them outside the body and then returning them to the patient, as is the case in intravenous infusion of stem cells from the patient. The therapies are based on biological principles known as stem-cell physiology, which have been described in the publications listed in Ref.

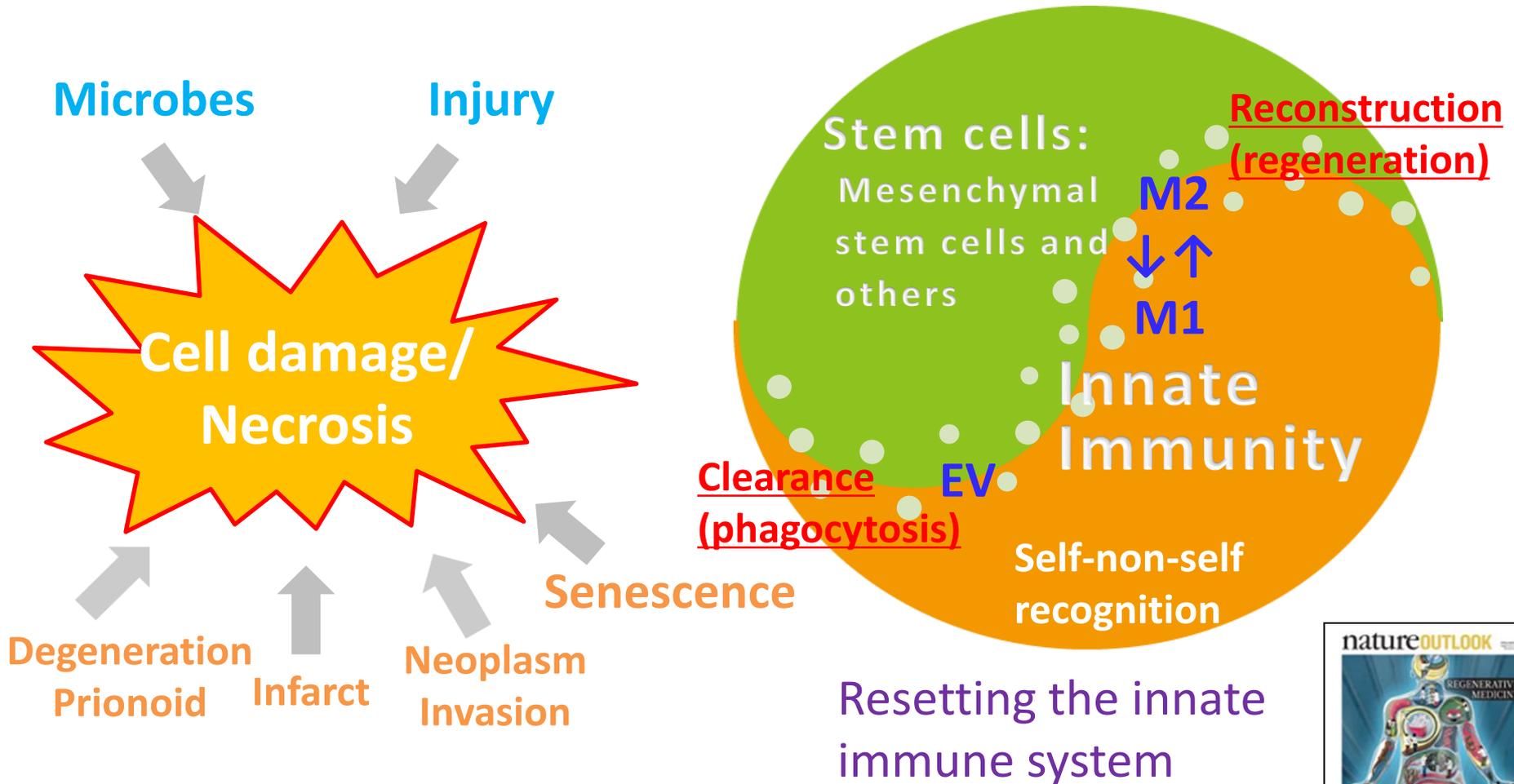
**ATTACKS TO A LIVING BODY**

**INTERNAL REPAIR IN A LIVING BODY**

**Figure 1.** Multicellular symbiotic system for maintaining homeostasis that inherits self-preserving ability

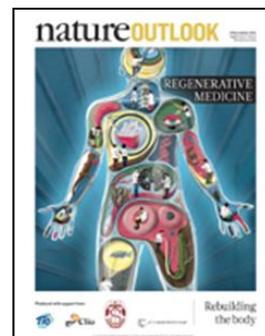
1 *The Principles of Regenerative Medicine* [advances.tri-kobe.org](http://advances.tri-kobe.org)

# Multicellular symbiotic system for maintaining homeostasis that inherits **self-preserving ability**

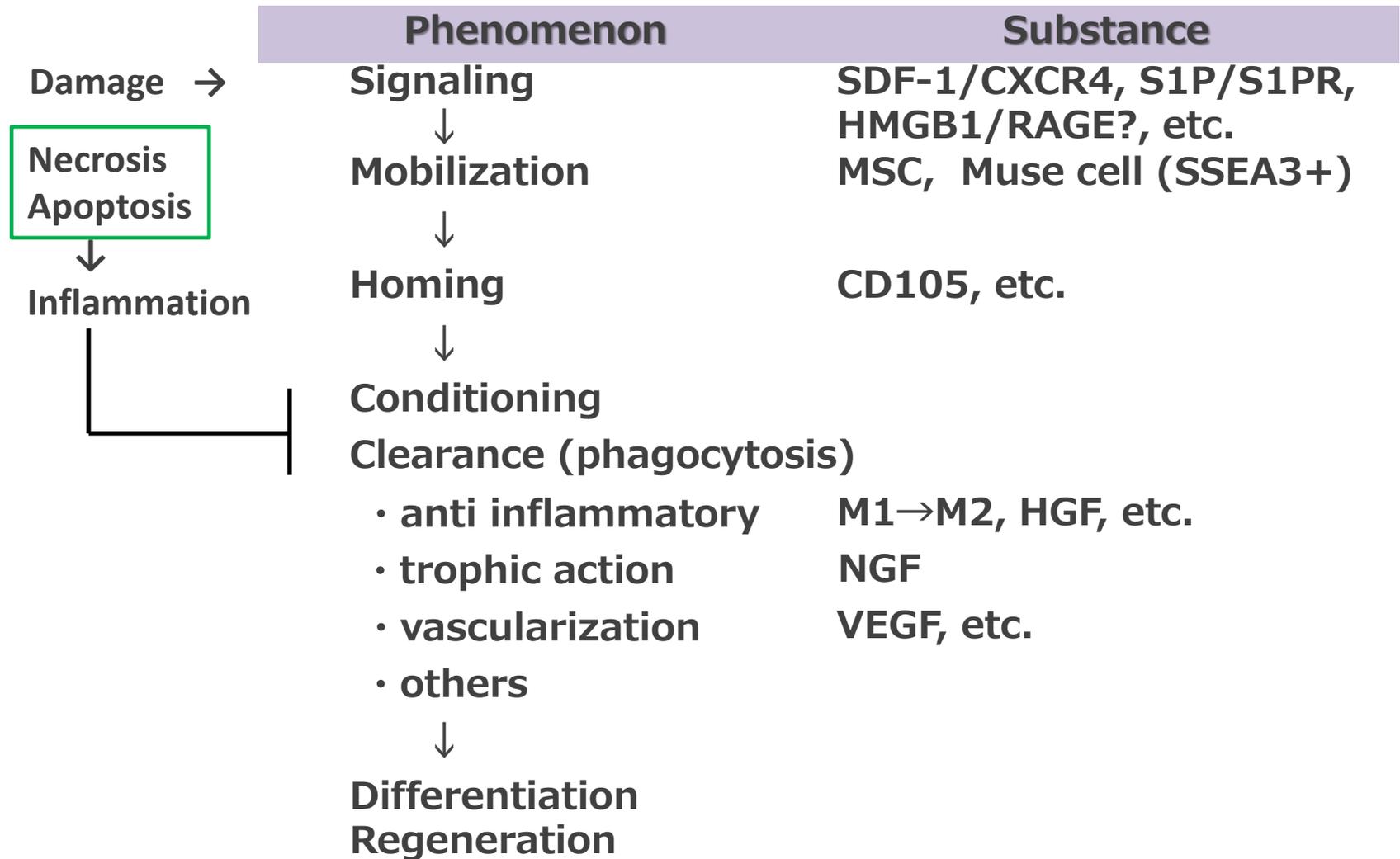


Ref: Nature Outlook: Regenerative Medicine, December 7, 2016

Figure 2. Mechanisms regulating maintenance of normal functioning of multicellular symbiotic systems.



# Physiology and pathology of stem cell and its molecular basis



## 現状の認識 I

再生医療イノベーションの第1ラウンド  
- **Disruptive Innovation Phase**  
は終了し、第2ラウンドに突入した。

第1ラウンド：組織再生に係る生物原理—**細胞過程の解明**とその利用の確立

第2ラウンド：組織再生に係る生物原理の**分子基盤の解明**とその利用の確立

## 現状の認識 II

再生医療イノベーションの第2ラウンド  
- **Continuous Innovation Phase**  
は、Cell Free, CPC free, One Step 技術であり、  
いくつかは治験準備中の段階にある。

## 展望

再生医療は、  
イノベーションからマーケティング、  
迅速な普及が現実の重要課題、  
**国を挙げての戦略的投資による  
再生医療提供インフラ整備が必要である。**

-  要介護・寝たきりの激減
-  グローバル展開

# 今後5年以内に実現可能なこと

## 日本再興戦略

二. 戦略市場創造プラン . . . . . 57

テーマ1：国民の「健康寿命」の延伸 . . . . . 59

- ①効果的な予防サービスや健康管理の充実により、健やかに生活し、老いることができる社会
- ②医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会
- ③病気やけがをしても、良質な医療・介護へのアクセスにより、早く社会に復帰できる社会

✓ **脊損**による車椅子生活、寝たきり生活を  
限りなく「0」に近づけること

✓ **脳梗塞**による寝たきり生活、要介護状態を  
限りなく「0」に近づけること

✓ **重症下肢虚血**による下肢切断を  
限りなく「0」に近づけること

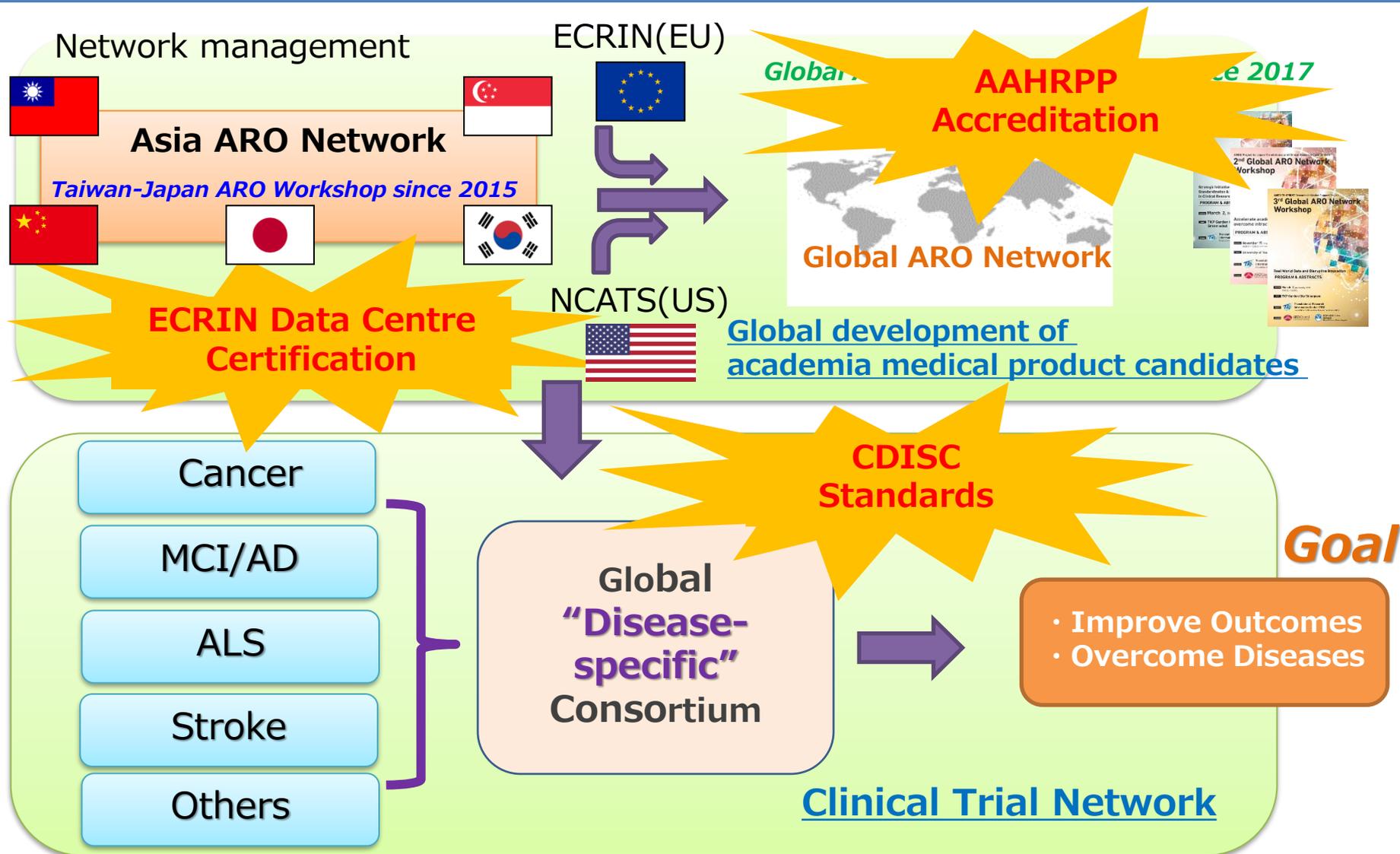
✓ その他 Much more...



**社会負担激減へ**

**但し、適切な医療政策と適切な投資によって**

# グローバル展開のグランドデザイン



1. 2040年問題のリアル

2. 医療イノベーションによる克服

**3. TRIの役割と責務**

4. 分子生物学的生命像の終焉

# TRIの支援実績例 – 疾病征圧のあゆみ –

## TRIが目指すのは、疾病征圧と健康寿命延伸です。

これまでの活動により、幾つかの疾患、とりわけ要介護の原因となる  
 主要な疾患は、克服の目途がたつところまでできました。  
 今後、デジタルヘルスイノベーションを強力に推進し、健康寿命延伸に貢献します。

-  承認済み / 承認申請中
-  治験中 / 承認申請見込み
-  新たなシーズ開発



**\* 声の再生 鼓膜再生 角膜再生**      **100歳現役社会を生きるには、コミュニケーション力が必須です。**  
 鼓膜の再生、声の再生、角膜の再生により、「聞く」「話す」「見る」が可能になります！

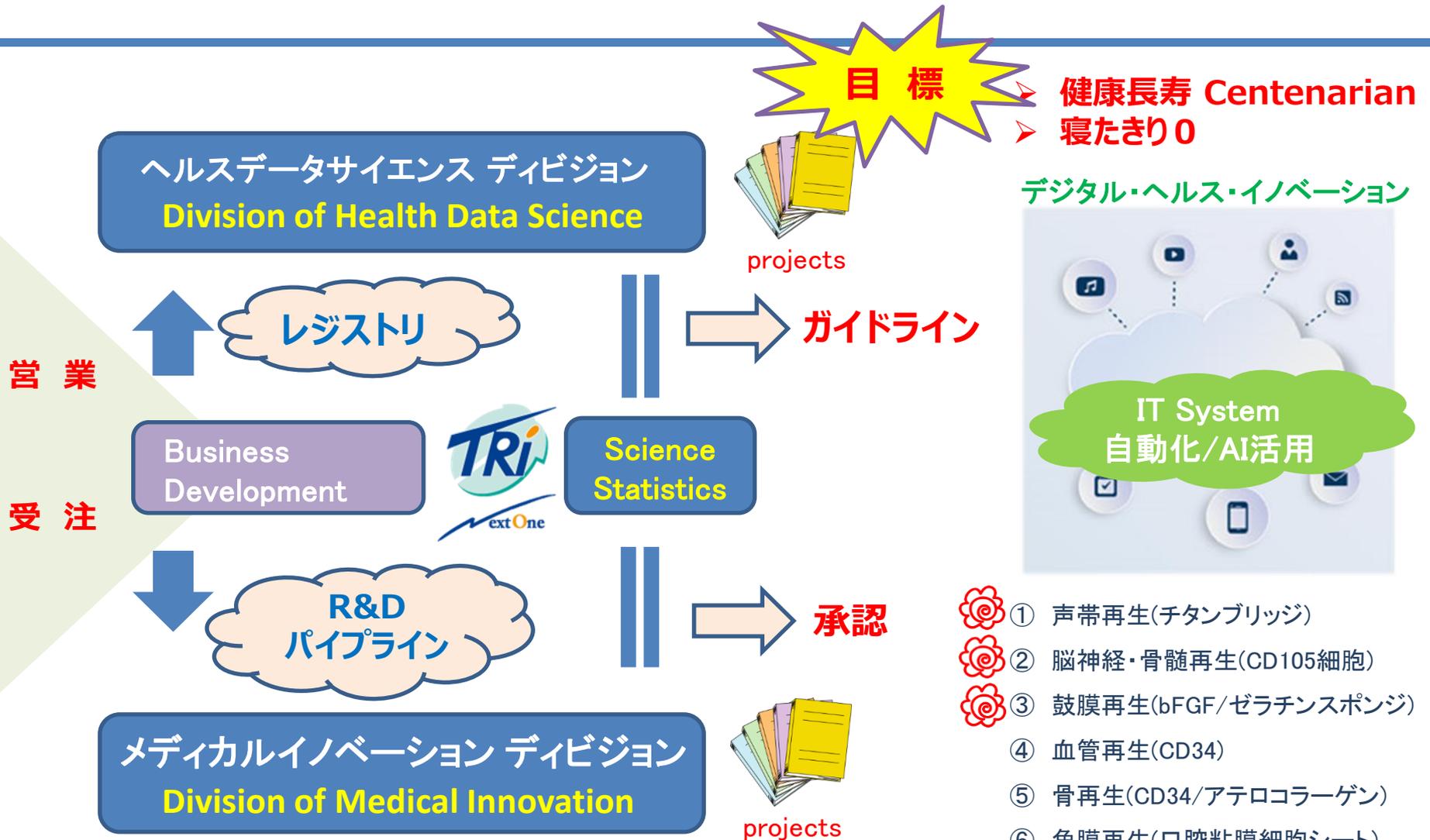
**\* 声の再生：2017年12月15日チタンブリッジ承認(厚労省先駆け審査制度による承認第一号!!)**

**\*\* 脳神経脊髄再生 血管再生 軟骨再生 骨再生**      **100歳現役社会を生きるため、寝たきりゼロ・要介護ゼロに限りなく近づけます。**  
 脳梗塞、脊髄損傷、バージャー病やASOによる下肢切断、様々な寝たきり・要介護の状態から、神経の再生、血管の再生、軟骨の再生により、「自立」が可能になります！

**\*\* 脳神経脊髄再生：2018年12月28日ステミラック注® 条件及び期限付き承認**

**認知症 前立腺癌 大腸癌 動脈硬化**      認知症、前立腺がん、大腸がん、動脈硬化の治癒に向けて、新しい治療法を開発中です。

# TRIの目指すところとそれを実現する組織体制



\*上記名称は平成31年4月以降予定

- ① 声帯再生(チタンブリッジ)
- ② 脳神経・骨髄再生(CD105細胞)
- ③ 鼓膜再生(bFGF/ゼラチンスポンジ)
- ④ 血管再生(CD34)
- ⑤ 骨再生(CD34/アテロコラーゲン)
- ⑥ 角膜再生(口腔粘膜細胞シート)
- ⑦ 軟骨再生(軟骨細胞/コラーゲン)

# メディカルイノベーションセンター これからの日本・TRI が進むべき道

## 【背景】医療・福祉分野における「2040年問題」

- ・ 高齢者(65歳以上)人口 : 4,000万人へ増加
- ・ 生産者(20~64歳)人口 : 6,000万人に激減
- ・ **このままでは、医療・介護制度が崩壊**

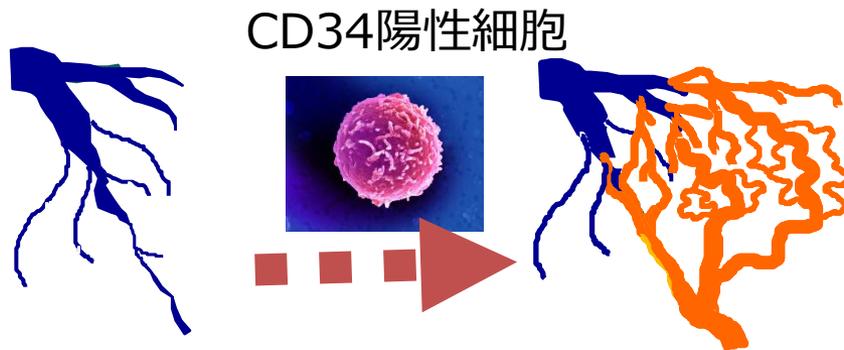
### 要介護の3大要因

- 1) 認知症(MCI・AD)
- 2) 心血管・脳血管障害
- 3) 骨・関節・筋肉障害

### 【対策】 = 健康寿命の延伸

- ・ **微小循環の再構築**
- ・ **抗線維化**

再生医療等の新規医療技術  
による克服



# ヘルスデータサイエンスセンター これからの日本・TRI が進むべき道

【背景】 医療・福祉分野における「**2040年問題**」

高齢者（65歳以上）人口：4,000万人へ増加

生産者（20～64歳）人口：6,000万人に激減

**このままでは、医療・介護制度が崩壊**

## 要介護の3大原因

- 1) 認知症（MCI・AD）
- 2) 心血管・脳血管障害
- 3) 骨・関節・筋肉障害

【対策】 = **健康寿命の延伸**

「治療」から「予防」へのシフト  
・個人の行動変容の促進

**デジタルヘルスイノベーションによる解決**

Learning Health Care Systemsの社会実装

データ駆動型社会への変革により社会課題の解決を実現

**ヘルスデータサイエンスセンター**

# 2040年問題の解決に向けて

## －再生医療とデジタルヘルスのシナジーカップリング－

**再生医療センター**

再生医療開発と普及

**地域データ活用拠点**

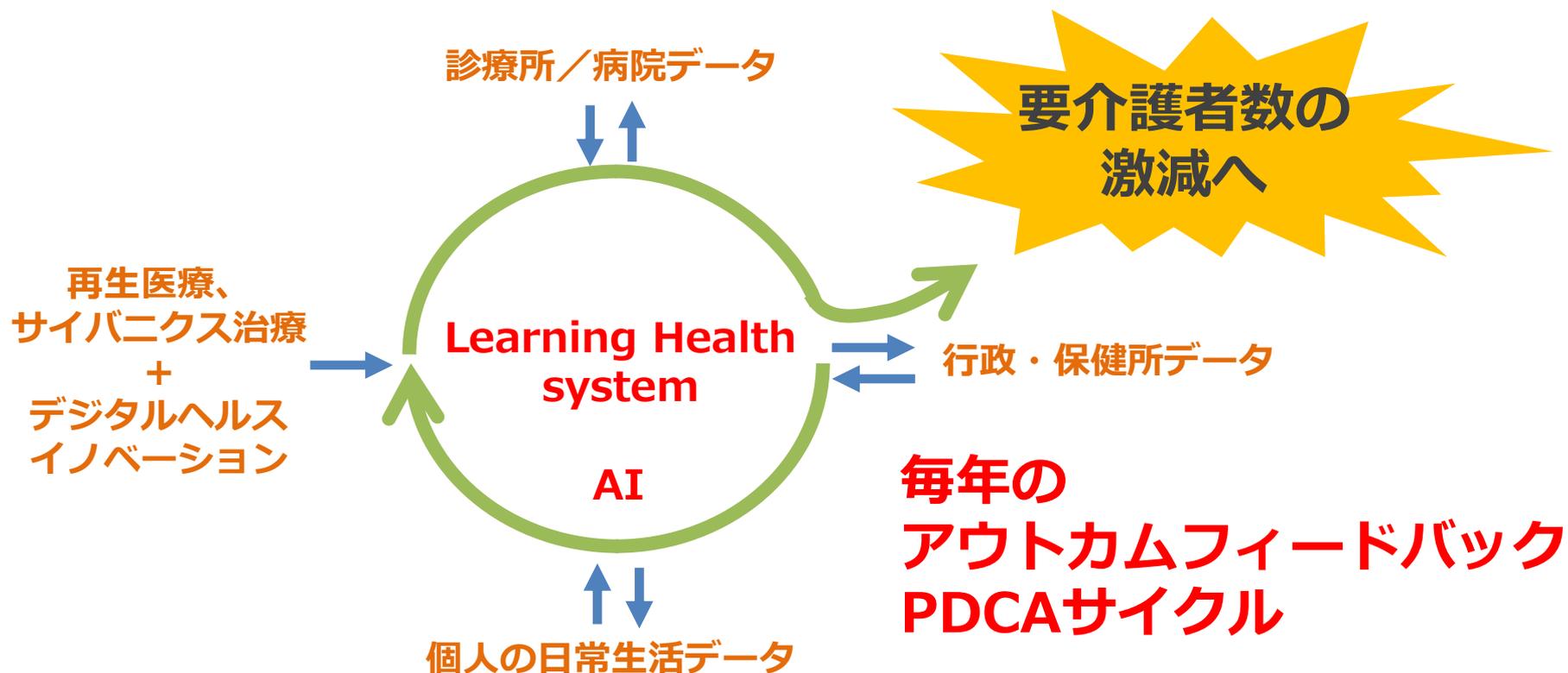
データ駆動型社会

**健康寿命延伸**

**医療費／介護負担の激減**

**地域創生／医療圏単位  
(200万人)**

## ラーニングヘルスケアシステムの社会実装 データ統合とデータシェアリング



# 我々の目指すところは 疾病の克服、予後の絶対的向上である

われわれ人類は、2018年現在漸く疾病征圧への道を着実に歩み始めている。研究者一人一人の個人的関心や興味に駆動される非効率的な競争的取り組みからは離脱して、知恵を結集して、シナジー効果を得るような強力なプロジェクトマネジメントを適用してすすめる、科学事業として医学研究を束ねる、その結果着実に成果につながる。そういう新しい、科学経営が今こそ求められている…（略）

<福島雅典著「疾病征圧への道」（上）（2019年初版）序より>

1. 2040年問題のリアル

2. 医療イノベーションによる克服

3. TRIの役割と責務

4. 分子生物学的生命像の終焉

# 科学とは・・・その定義 / 生命の定義？

科学とは：

森羅万象における物事の相互関係、

因果について、そのあるがままを観測\*して

認識し得たところを正確に記述し、説明すること

\*そのために実験を考案し、実施し、観測することを含む

2016.4.12 M. Fukushima

*Scientists explore the world as it is,  
rather than as they would like it to be.*

『Nature』 449. 25 Oct, 2007  
Editorials “Watson’s folly”

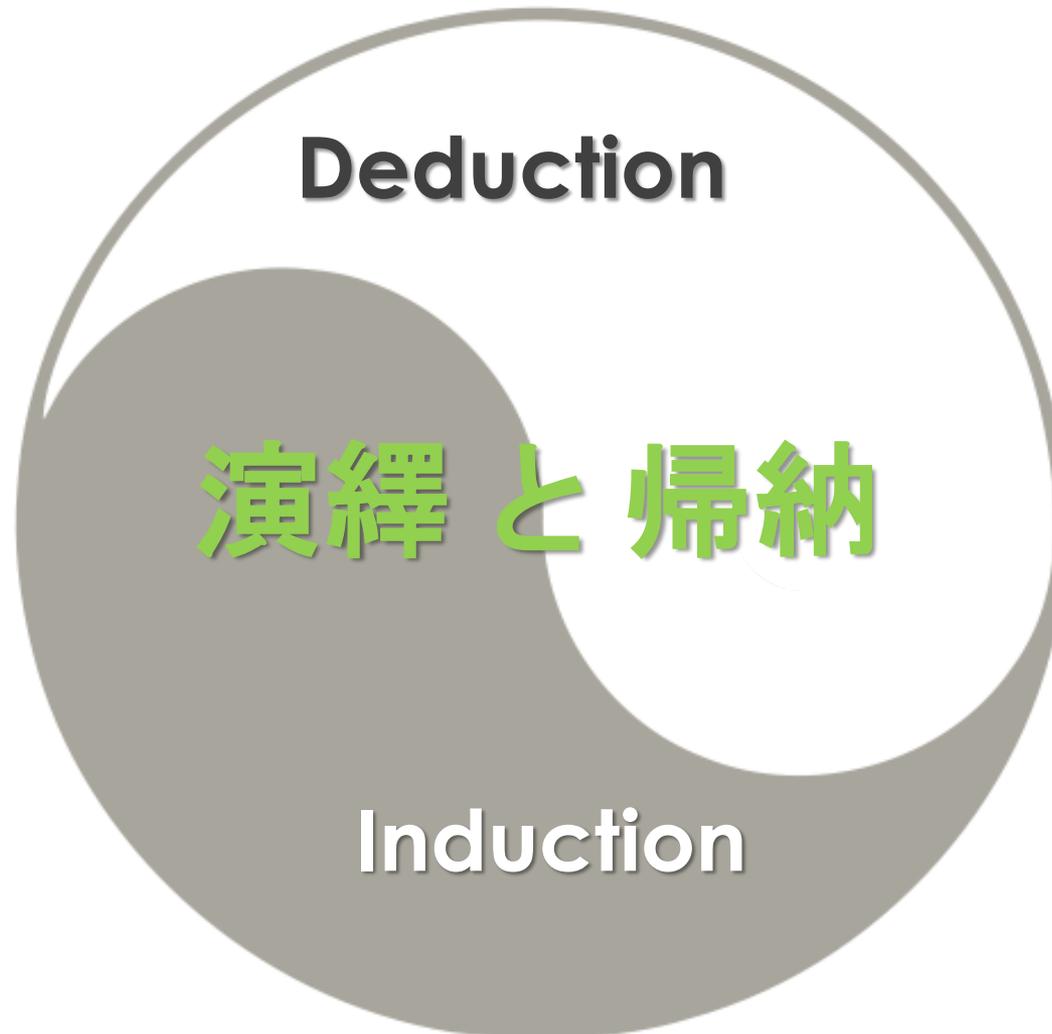
# 科学の未熟の自覚 群盲象を撫でる (群盲撫象)

... far from as it is!



日本の浮世絵師、英一蝶 (1652 - 1724) による『衆瞽摸象を撫ず』図  
出典：ウィキペディア

# Science based on epistemology: theory of knowledge



# Precision Medicine may be Laplace's Demon

## 病気の複雑性

ほとんどの疾患は多因子によって起こる。たとえ、病因（内的・外的）が単一であっても、病理発生、そして病態においては、多数の内的・外的因子が複雑に関わっている。疾患の経過・予後には生活習慣—食事・運動・睡眠・心のあり方・仕事他、そして環境が影響、そして経時的に変化していく

⇒**経時的に変化する確率的世界**

## コスト

疾患コントロールの精度を向上させようとすればするほどコスト上昇してしまう。

⇒**保険医療制度**

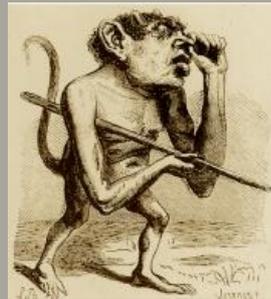
ニボルマブ

# Understanding the world/life: prediction of phenomena

## Laplace's Demon



Stochastic



Deterministic:  
Mechanistic

## Maxwell's Demon

Demon illustration cited from  
<https://www.atlasobscura.com/articles/demons-illustrations-dictionnaire-infernal>

## 疾患コントロールの精度向上： ある治療法を適用したときの

- 予後因子
  - リスク因子
  - 予測因子
- を明らかにする

➡ **Omics活用の前提**

# 診断学・治療学の発展段階 -1

疾患制御のレベル

| <b>科学</b><br>(認識レベル) | <b>アプローチ</b> |            |             |
|----------------------|--------------|------------|-------------|
| <b>現象論</b>           | <b>確率論的</b>  | <b>分析的</b> | <b>機械論的</b> |
| <b>実体論</b>           | ↓<br>?       | ↓          | ↓           |
| <b>本質論</b>           | <b>決定論的</b>  | <b>統合的</b> | <b>全体論的</b> |

# 診断学・治療学の発展段階 -2

疾患制御のレベル

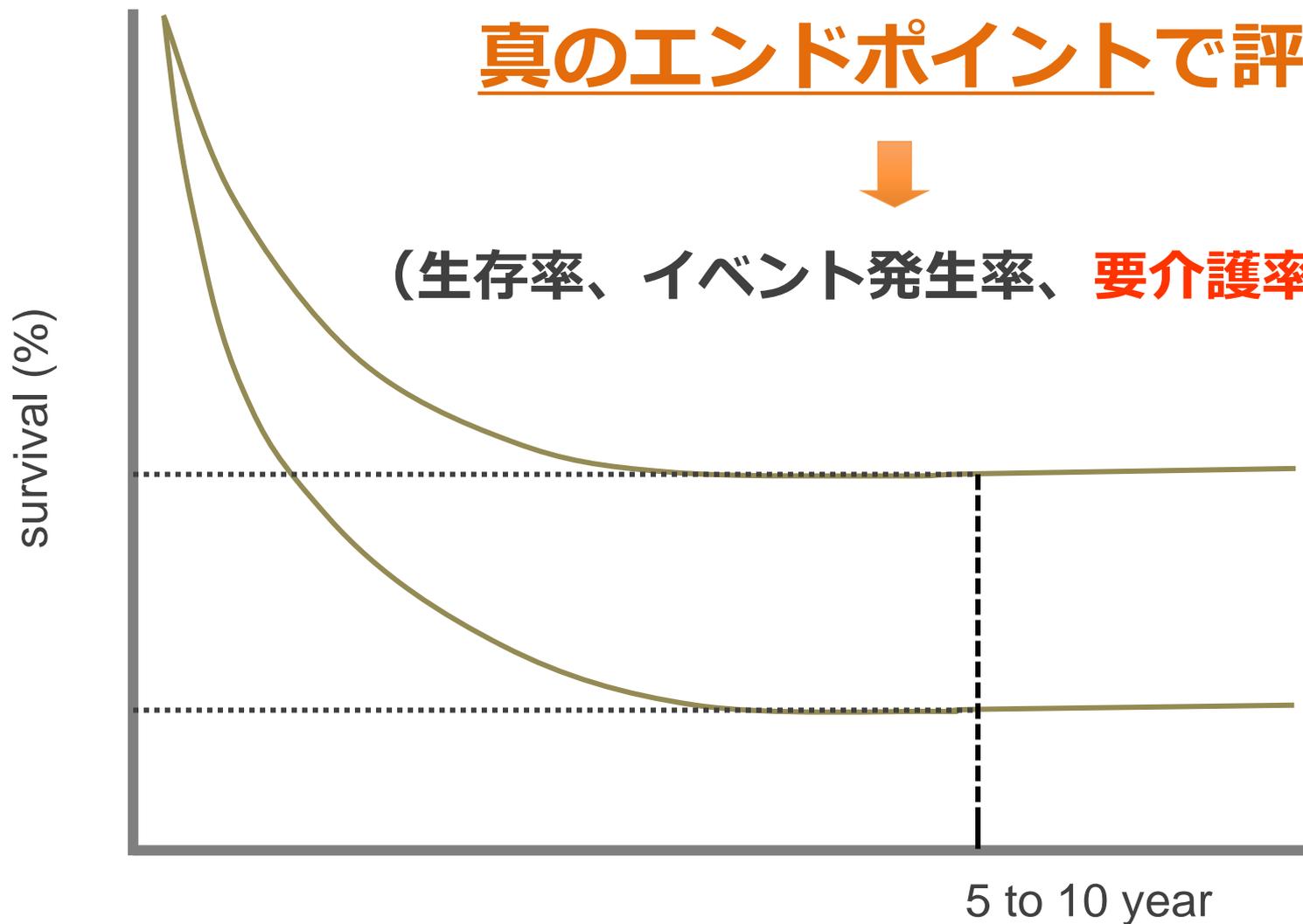
| <b>科学</b><br>(認識レベル) | <b>診断</b>                    | <b>治療</b>  | <b>評価</b>  |
|----------------------|------------------------------|--|--|
| <b>現象論</b>           | <b>症状・徴候</b>                 | <b>症候<br/>コントロール</b>   | <b>代理<br/>エンドポイント</b>  |
| <b>実体論</b>           | <b>病理・病態</b>                 |  |  |
| <b>本質論</b>           | <b>病理発生</b><br><br><b>病因</b> | <b>イベント<br/>コントロール</b>   | <b>真の<br/>エンドポイント</b>  |

# ゴール：予後向上

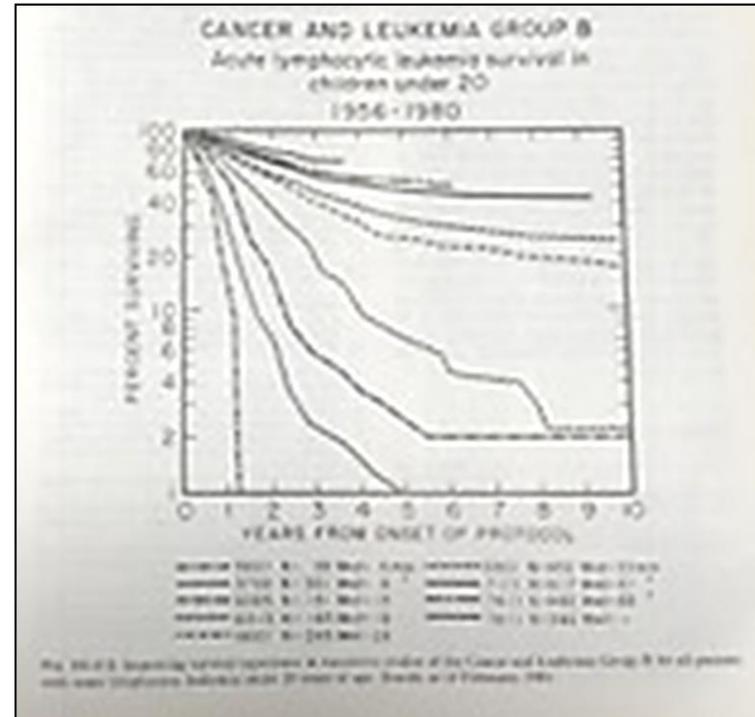
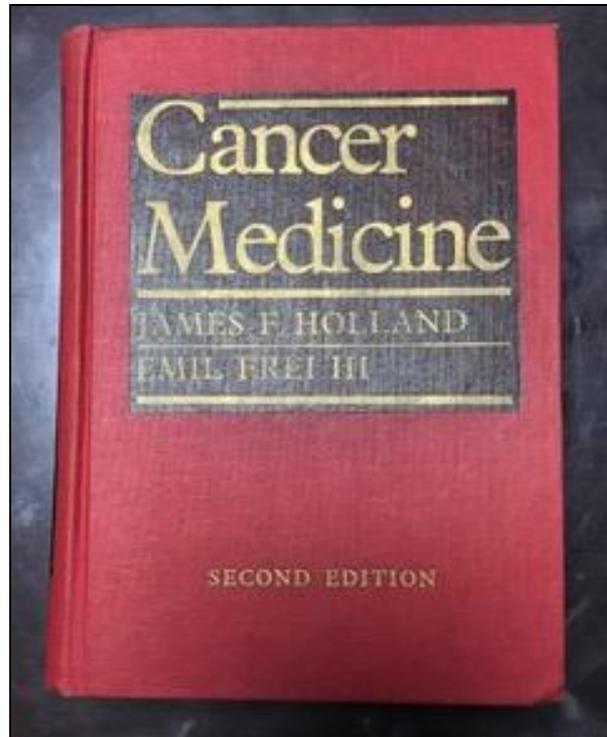
真のエンドポイントで評価



(生存率、イベント発生率、**要介護率** など)



# Acute lymphocytic leukemia (ALL)



Acute lymphocytic leukemia (ALL):

A type of leukemia (blood cancer) that comes on quickly and is fast growing. In ALL, there are too many lymphoblasts (immature white blood cells) in the blood and bone marrow. Also called acute lymphoblastic leukemia and acute lymphocytic leukemia.

Ref: PDQ <http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/dictionary/detail.jsp>

# Non-Small-Cell Lung Cancer, state-of-the-art before the age of molecular targeting RX

Articles

## Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study



Kaoru Kubota, Masaaki Kawahara, Mitsumasa Ogawara, Yutaka Nishiwaki, Kiyoshi Komuta, Koichi Minato, Yuka Fujita, Satoshi Teramukai, Masanori Fukushima, Kiyoyuki Furuse, on behalf of the Japan Multi-National Trial Organisation

### Summary

**Background** Platinum-containing two-drug combinations improve survival and cancer-related symptoms in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, survival benefit is modest and platinum-containing regimens cause substantial toxic effects. We did a prospective randomised open-label phase III study to compare an experimental platinum-free, triplet, sequential regimen of vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel with the standard platinum-containing, doublet regimen paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced NSCLC.

**Methods** Between March, 2001, and April, 2005, patients with stage IIIB (positive pleural effusion) or IV NSCLC, performance status 0 to 1, and adequate organ function, were randomly assigned to experimental treatment or to standard treatment. Randomisation was done centrally by use of a dynamic balancing algorithm. Patients were stratified by weight loss, lactate dehydrogenase concentration, and disease stage. Patients in the experimental group were scheduled to receive intravenous vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>) plus gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) on days 1 and 8 every 21 days for three cycles, followed by intravenous docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) on day 1 every 21 days for three cycles. Patients in the standard group were scheduled to receive intravenous paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) plus carboplatin (area under the curve=6) for 3 h on day 1, every 21 days for six cycles. The primary endpoint was overall survival, and secondary endpoints were progression-free survival, response, and toxic effects. Analyses were by intention to treat. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00079287.

**Findings** Of the 401 patients enrolled and randomised in the trial, five patients in the experimental group and three in the standard group were ineligible for analysis; thus 196 patients in the experimental group and 197 in the standard group were included in analyses. Patient characteristics were well-balanced between the two groups with regard to

*Lancet Oncol* 2008; 9: 1135–42

Published Online

November 13, 2008

DOI:10.1016/S1470-

2045(08)70261-4

See [Reflection and Reaction](#) page 1116

National Cancer Centre Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan (K Kubota MD, Y Nishiwaki MD); National Hospital Organisation, Kinki-chuo Chest Medical Centre, Kita, Sakai, Osaka, Japan (M Kawahara MD, M Ogawara MD); Osaka Police Hospital, Tennoji-ku, Osaka, Japan (K Komuta MD); Gunma Prefectural Cancer Centre, Ohta, Gunma, Japan (K Minato MD); Dohoku National Hospital, Asahikawa, Hokkaido, Japan (Y Fujita MD); Kyoto University Hospital

Lancet Oncol 2008; 9: 1135-42

# Non-Small-Cell Lung Cancer, Kaplan-Meier estimates of survival

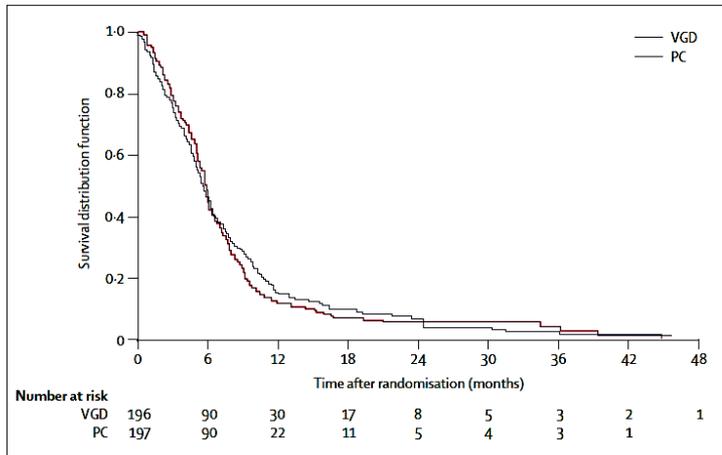


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival  
VGD=vinorelbine and gemcitabine followed by docetaxel. PC=paclitaxel and carboplatin.

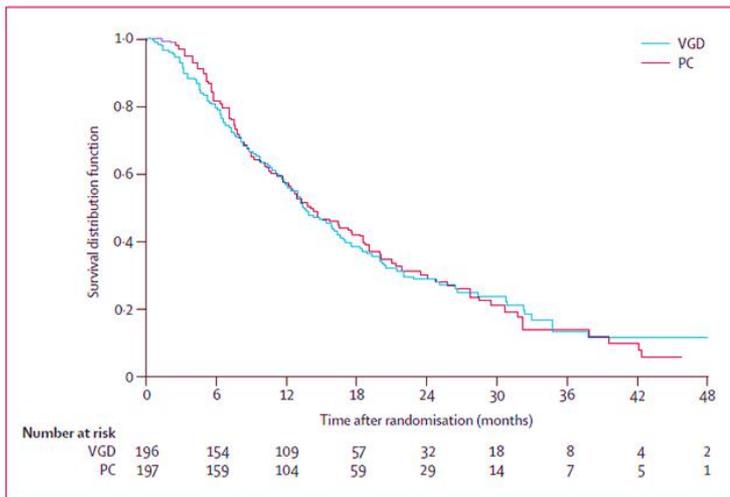


Figure 3: Kaplan-Meier estimates of overall survival  
VGD=vinorelbine and gemcitabine followed by docetaxel. PC=paclitaxel and carboplatin.

|  | Treatment                            |                                  | p value |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|---------|
|  | Experimental group<br>(N=196), n (%) | Standard group<br>(N=197), n (%) |         |
| <b>Haematological toxic effects</b>  |                                      |                                  |         |
| Leucopenia   | 79 (40.3)                            | 89 (45.2)                        | 0.359   |
| Neutropenia  | 116 (59.2)                           | 137 (69.5)                       | 0.035   |
| Neutropenic fever  | 23 (11.7)                            | 24 (12.2)                        | 1.000   |
| Thrombocytopenia   | 6 (3.1)                              | 14 (7.1)                         | 0.106   |
| Anaemia  | 9 (4.6)                              | 16 (8.1)                         | 0.214   |
| <b>Non-haematological toxic effects</b>  |                                      |                                  |         |
| Allergic reaction  | 0 (0)                                | 4 (2.0)                          | 0.123   |
| Fatigue  | 10 (5.1)                             | 14 (7.1)                         | 0.528   |
| Constipation   | 3 (1.5)                              | 7 (3.6)                          | 0.337   |
| Nausea   | 8 (4.1)                              | 17 (8.6)                         | 0.097   |
| Vomiting   | 2 (1.0)                              | 6 (3.0)                          | 0.284   |
| Anorexia   | 16 (8.2)                             | 22 (11.2)                        | 0.394   |
| Neuropathy (motor)   | 1 (0.5)                              | 8 (4.1)                          | 0.037   |
| Neuropathy (sensory)   | 1 (0.5)                              | 19 (9.6)                         | <0.0001 |
| Arthralgia   | 0 (0)                                | 17 (8.6)                         | <0.0001 |
| Myalgia  | 0 (0)                                | 14 (7.1)                         | <0.0001 |
| Dyspnoea   | 11 (5.6)                             | 3 (1.5)                          | 0.032   |
| Drug-related pneumonitis   | 9 (4.6)                              | 1 (0.5)                          | 0.011   |
| Pneumonia  | 14 (7.1)                             | 1 (0.5)                          | 0.0004  |
| Liver dysfunction  | 6 (3.1)                              | 5 (2.5)                          | 0.771   |
| Experimental treatment=vinorelbine and gemcitabine followed by docetaxel. Standard treatment=paclitaxel and carboplatin. |                                      |                                  |         |

Table 3: Grade 3 and 4 toxic effects occurring in ≥3% of patients in at least one group

Lancet Oncol 2008; 9: 1135-42

# Non-Small-Cell Lung Cancer, WBC count as a prognosis factor

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 1950-1958

available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal homepage: www.ejconline.com



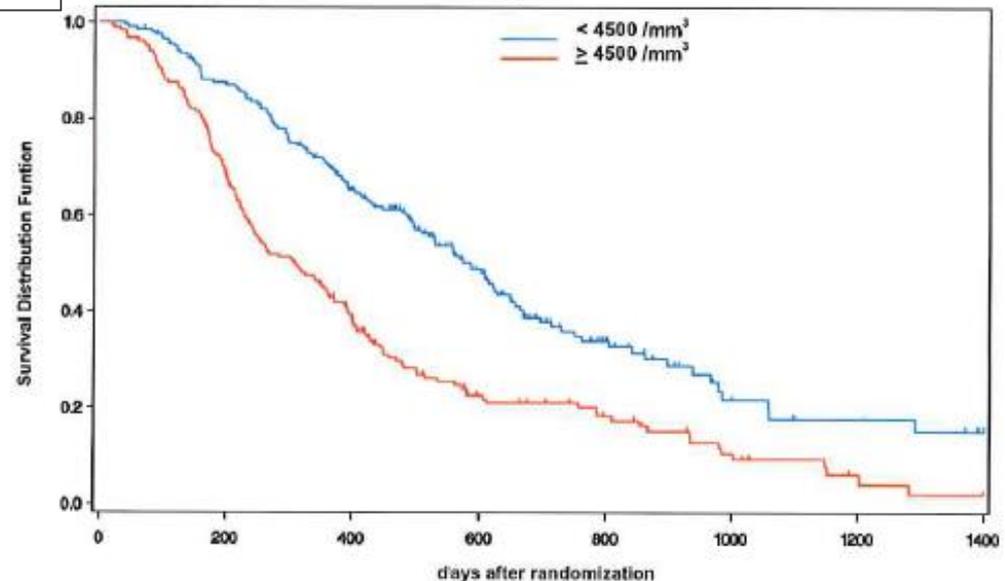
## Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03

Satoshi Teramukai<sup>a,\*</sup>, Toshiyuki Kitano<sup>b</sup>, Yusuke Kishida<sup>a</sup>, Masaaki Kawahara<sup>c</sup>, Kaoru Kubota<sup>d</sup>, Kiyoshi Komuta<sup>e</sup>, Koichi Minato<sup>f</sup>, Tadashi Mio<sup>g</sup>, Yuka Fujita<sup>h</sup>, Toshiro Yonei<sup>i</sup>, Kikuo Nakano<sup>j</sup>, Masahiro Tsuboi<sup>k</sup>, Kazuhiko Shibata<sup>l</sup>, Kiyoyuki Furuse<sup>m</sup>, Masanori Fukushima<sup>a,b</sup>

Teramukai S, et al.

European Journal of Cancer 45 (2009)1950-1958.

Overall survival  
Neutrophils



|                         | No. at Risk |     |     |    |    |    |   |   |
|-------------------------|-------------|-----|-----|----|----|----|---|---|
| < 4500 /mm <sup>3</sup> | 204         | 174 | 119 | 68 | 31 | 12 | 8 | 3 |
| ≥ 4500 /mm <sup>3</sup> | 184         | 125 | 67  | 29 | 19 | 9  | 3 | 1 |

Fig. 2 - Kaplan-Meier estimates according to optimal cut-off point (4500 mm<sup>-3</sup>) for the effect of pretreatment neutrophil count on overall survival.

# チェックポイント阻害薬 Pembrolizumab 5年生存率

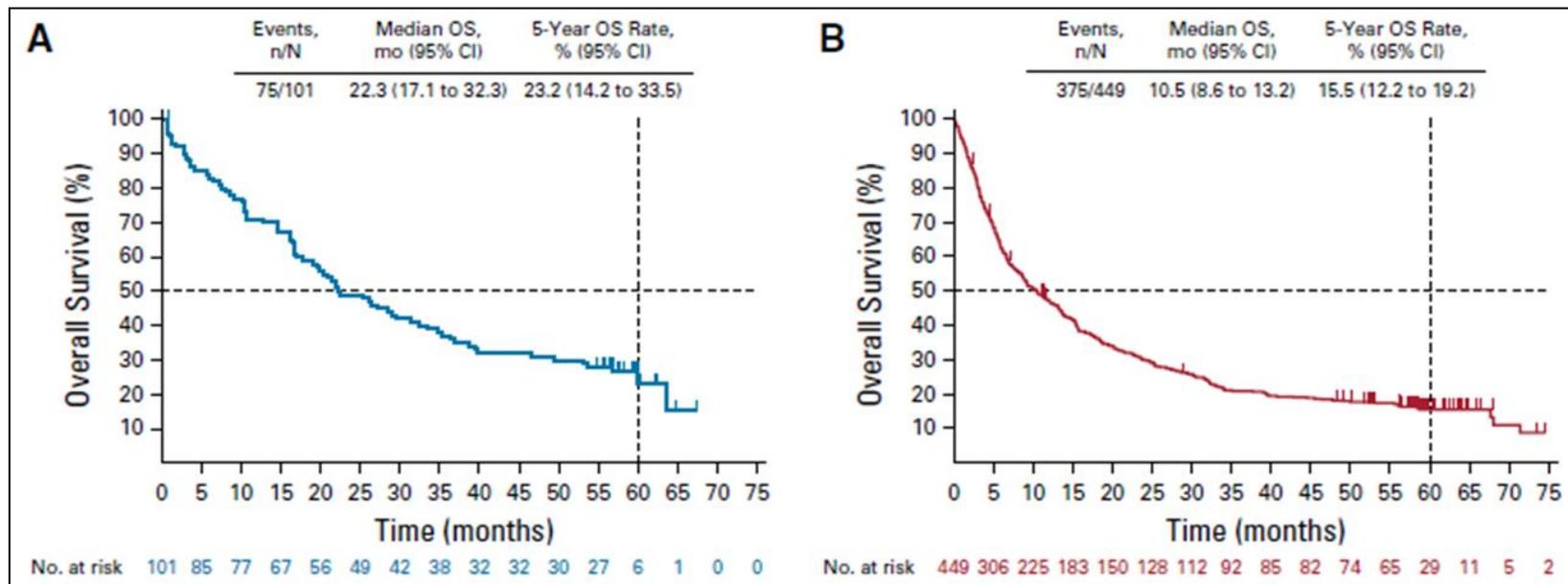
© rapid communication

## Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study

Edward B. Garon, MD, MS<sup>1</sup>; Matthew D. Hellmann, MD<sup>2</sup>; Naiyer A. Rizvi, MD<sup>3</sup>; Eric Carcereny, MD<sup>4</sup>; Natasha B. Leighl, MD, MMSc<sup>5</sup>; Myung-Ju Ahn, MD, PhD<sup>6</sup>; Joseph Paul Eder, MD<sup>7</sup>; Ani S. Balmanoukian, MD<sup>8</sup>; Charu Aggarwal, MD, MPH<sup>9</sup>; Leora Horn, MD, MSc<sup>10</sup>; Amita Patnaik, MD<sup>11</sup>; Matthew Gubens, MD, MS<sup>12</sup>; Suresh S. Ramalingam, MD<sup>13</sup>; Enriqueta Felip, MD, PhD<sup>14</sup>; Jonathan W. Goldman, MD<sup>1</sup>; Cathie Scalzo, MA<sup>15</sup>; Erin Jensen, MS<sup>15</sup>; Debra A. Kush, BSN, MBA<sup>15</sup>; and Rina Hui, MBBS, PhD<sup>16</sup>

J Clin Oncol 37:2518-2527.

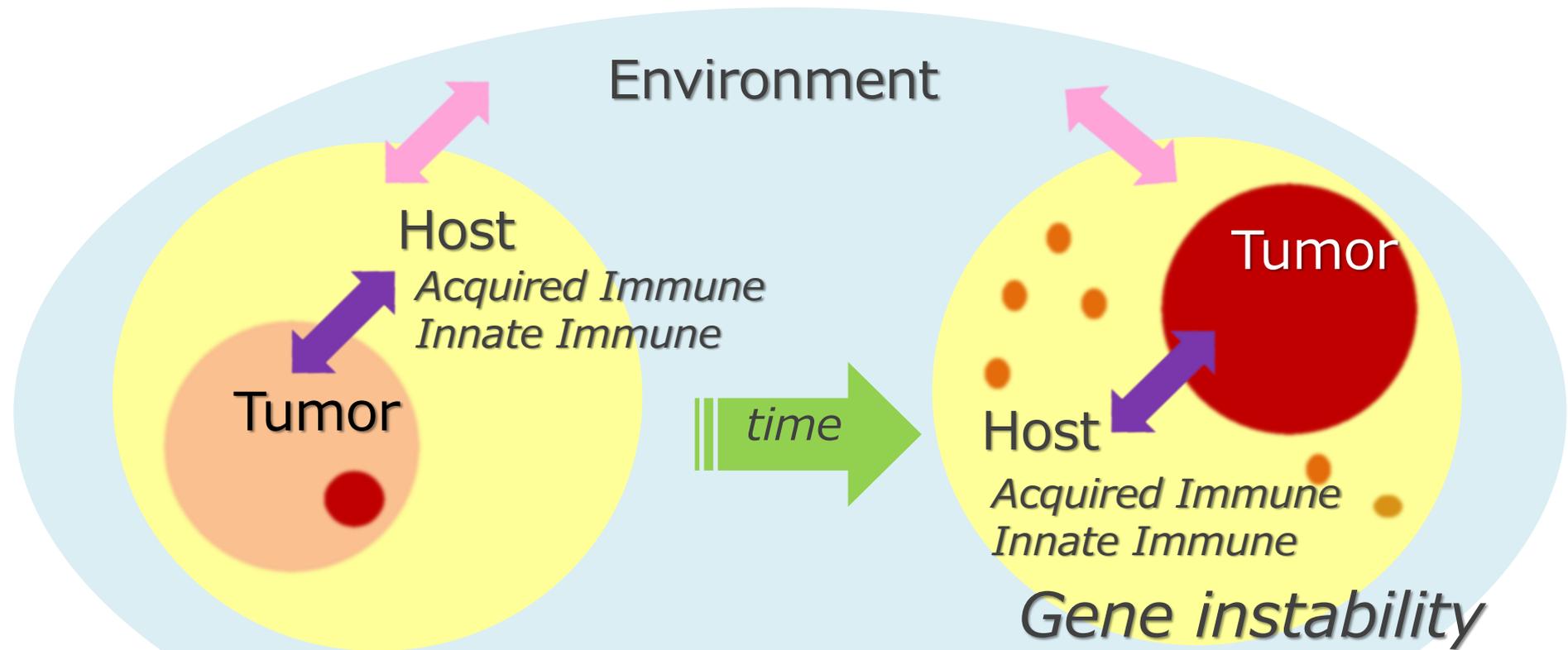
治療歴のないまたは以前に治療された進行被小細胞肺癌患者において、ペンブロリズマブ単独療法は持続的な抗腫瘍活性と高い5年全生存率を示した。  
(PD-L1腫瘍割合スコアが50%以上の患者の5年OS > 25%)



(A) 今までにがん治療を受けていない患者

(B) 今までにがん治療を受けた患者

# Evolutional cellular process in Cancer



***Gene instability - Heterogeneity - Evolution***

***Multi-dimensional***

<https://advances.tri-kobe.org/>

TRI Translational Research Center for Medical Innovation

TRI website Menu

© 2019 Hideki Ueno

Research Highlight | 23 August 2019

### A budding prognostic tool

Analysis of the invasive front of colorectal tumours provides a useful prognostic factor to aid in treatment decisions

#### ABOUT THE RESEARCHER



*Hideki Ueno, Professor of Surgery*

Professor Ueno's research is focused on surgical pathology and the personalized treatment of colorectal cancer.

Department of Surgery, National Defense Medical College

<https://advances.tri-kobe.org/en/research/60/a-budding-prognostic-tool>

# 【Colon cancer Stage II】

便潜血検診で早期発見⇒手術/化学療法 (UFT単剤内服のみ)

SACURA trial (Stage II 大腸がんの術後補助化学療法に着目した唯一のRCT)

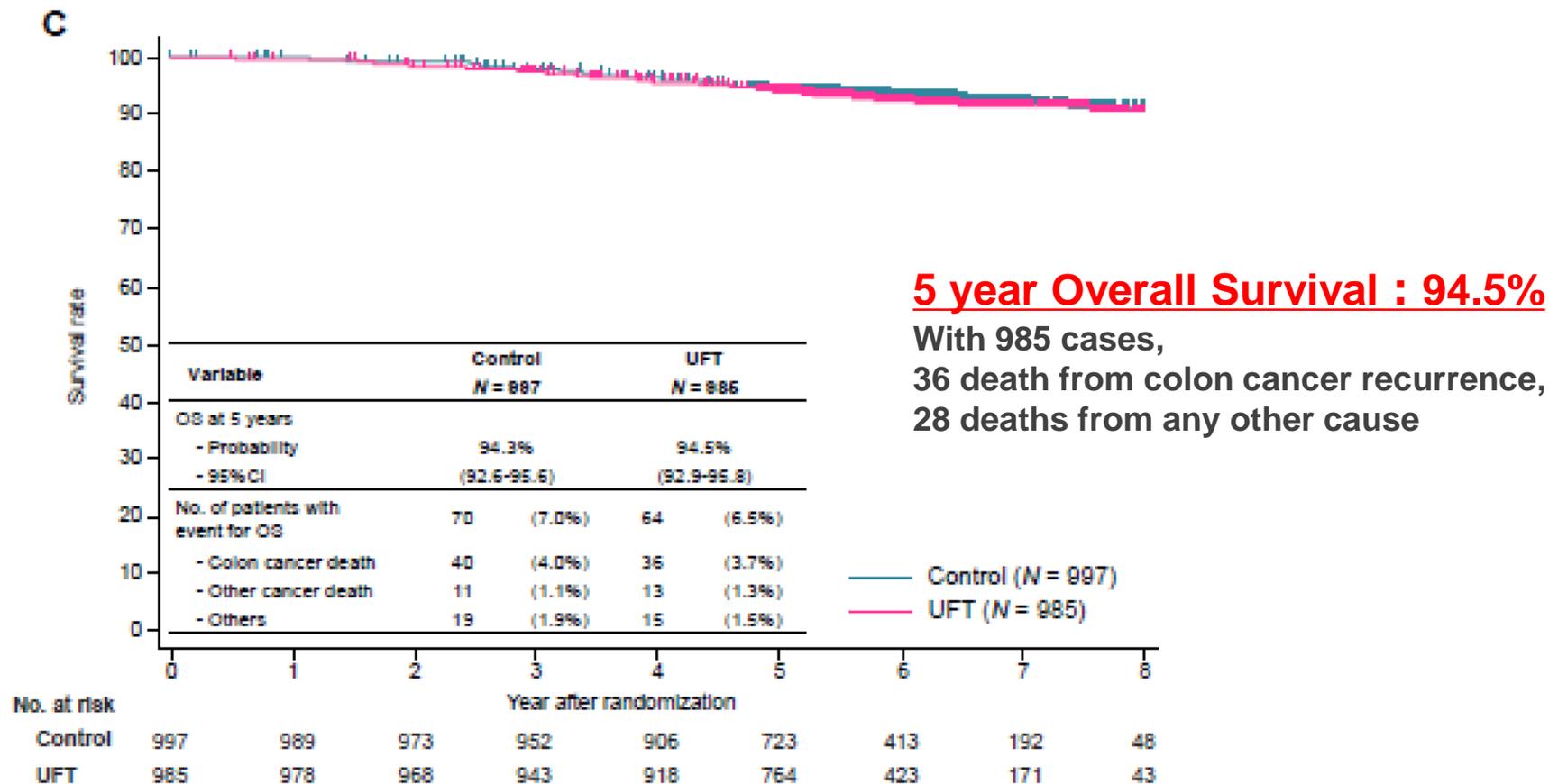


Fig. 3. Survival curves. (A) Disease-free survival (DFS). (B) Relapse-free survival (RFS). (C) Overall survival (OS). Abbreviations: CI, confidence interval; No., number. UFT, tegafur-uracil.

Matsuda C, et al. A randomised-controlled trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil versus surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. Eur J Cancer. 2018 Jun;96:54-63.

# New prognostic factor of Colon Cancer

## original report Prospective Multicenter Study on the Prognostic and Predictive Impact of Tumor Budding in Stage II Colon Cancer: Results From the SACURA Trial

Hideki Ueno, MD, PhD<sup>1</sup>; Megumi Ishiguro, MD, PhD<sup>2</sup>; Eiji Nakatani, PhD<sup>3</sup>; Toshiaki Ishikawa, MD, PhD<sup>2</sup>; Hiroyuki Uetake, MD, PhD<sup>2</sup>; Chu Matsuda, MD, PhD<sup>4</sup>; Yoshihiko Nakamoto, MD<sup>5</sup>; Masanori Kotake, MD<sup>6</sup>; Kiyotaka Kurachi, MD, PhD<sup>7</sup>; Tomohisa Egawa, MD, PhD<sup>8</sup>; Keigo Yasumasa, MD<sup>9</sup>; Kohei Murata, MD, PhD<sup>10</sup>; Osamu Ikawa, MD<sup>11</sup>; Seiichi Shinji, MD, PhD<sup>12</sup>; Kenta Murotani, PhD<sup>13</sup>; Shigeyuki Matsui, PhD<sup>14</sup>; Satoshi Teramukai, PhD<sup>15</sup>; Naohiro Tomita, MD, PhD<sup>16</sup>; and Kenichi Sugihara, MD, PhD<sup>2</sup>; on behalf of the SACURA Study Group

abstract  
**PURPOSE** The International Union Against Cancer highlighted tumor budding as a tumor-related prognostic factor. International assessment criteria for tumor budding were recently defined by the 2016 International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC2016). This study aimed to clarify the prognostic and predictive values of tumor budding in a randomized controlled trial evaluating the superiority of adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil over surgery alone for stage II colon cancer (SACURA trial; ClinicalTrials.gov identifier: NCT00392899).

**PATIENTS AND METHODS** Between 2006 and 2010, we enrolled 991 patients from 123 institutions with stage II colon cancer. Tumor budding was diagnosed by central review on the basis of the criteria adopted in the ITBCC2016. We prospectively recorded all clinical and pathologic data, including the budding grade, and performed prognostic analyses after 5 years of completing the patients' registration.

**RESULTS** Of 991 tumors, 376, 331, and 284 were classified as BD1, BD2, and BD3, respectively; the 5-year relapse-free survival (RFS) rate was 90.9%, 85.1%, and 74.4%, respectively ( $P < .001$ ), and ranged widely in T4 tumors (86.6% to 53.3%). The budding grade significantly correlated with recurrence in the liver, lungs, lymph nodes, and peritoneum ( $P < .001$  to  $.01$ ). Multivariable analysis revealed that budding and T stage exerted an independent impact on RFS, and on the basis of the Harrell concordance index, these two factors substantially contributed to the improvement of the Cox model for predicting RFS. Both the BD2 and BD3 groups demonstrated greater improvement in the 5-year recurrence rate in the adjuvant chemotherapy group than the surgery-alone group by approximately 5%, but the difference was statistically nonsignificant.

**CONCLUSION** Tumor budding grade on the basis of the ITBCC2016 criteria should be routinely evaluated in pathologic practice and could improve the benefit of adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer.

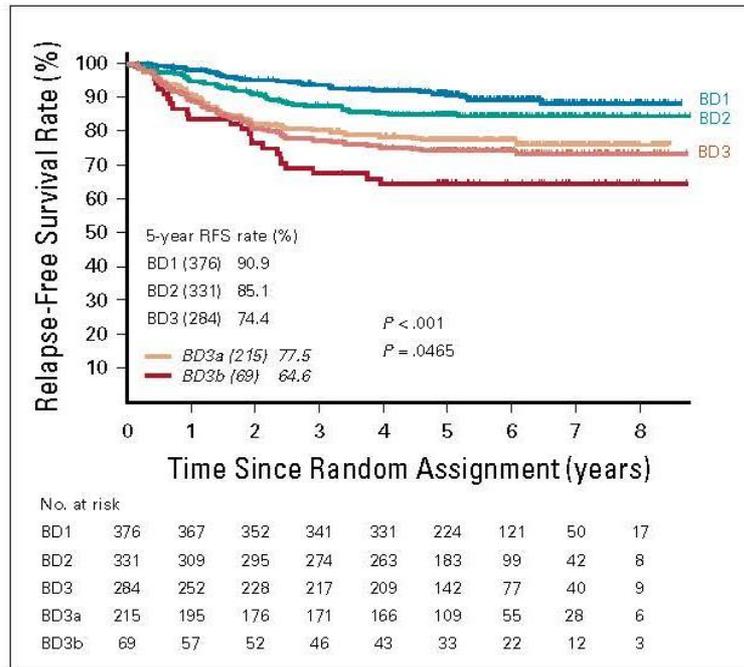
J Clin Oncol 37:1886-1894. © 2019 by American Society of Clinical Oncology

Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives 4.0 License 

Ueno H, et al. J Clin Oncol 37:1886-1894, 2019.

# New prognostic factor of Colon Cancer

Tumor Budding With ITBCC2016 Criteria in Stage II Colon Cancer



**FIG 1.** Kaplan-Meier estimates of the relapse-free survival (RFS) rate in patients with colon cancer according to grade of tumor budding.

budding grade and RFS in both T3 and T4 ( $P = .0100$  and

differentiation, lymphatic and venous invasions, and number of lymph nodes examined.

Multivariable analysis for RFS revealed budding (BD2: HR, 1.5; 95% CI, 1.0 to 2.3;  $P = .0692$ ; BD3: HR, 2.6; 95% CI, 1.7 to 3.9;  $P < .001$ ) along with T stage (T4: HR, 2.5; 95% CI, 1.8 to 3.6;  $P < .001$ ) as independently affecting the prognostic outcome (Table 3). In sensitivity analysis with the other two sets of combined prognostic factors, we had similar results in which tumor budding was selected as an independent factor for RFS (Appendix Table A1, online only).

## Value of Tumor Budding as a Prognostic Model Factor on the Basis of Harrell C-Index

Table 4 lists a comparison of multivariable Cox models for predicting RFS according to the Harrell C-index. The C-index of a prognostic model consisting of eight elemental prognostic factors was 0.6805 (full model). Among the prognostic models excluding a component factor from the full model, the reduction in C-index was the most significant in the model excluding tumor budding (0.0423), and its 95% CI did not contain zero (0.0086 to 0.0712). Similarly, T factor was associated with a substantially reduced C-index, of which 95% CI did not

# 診断学・治療学の発展段階 -1

疾患制御のレベル

| <b>科学</b><br>(認識レベル) | <b>アプローチ</b>  |            |             |
|----------------------|---------------|------------|-------------|
| <b>現象論</b>           | <b>確率論的</b>   | <b>分析的</b> | <b>機械論的</b> |
| <b>実体論</b>           | ↓<br><b>?</b> | ↓          | ↓           |
| <b>本質論</b>           | <b>決定論的</b>   | <b>統合的</b> | <b>全体論的</b> |



### ABOUT THE RESEARCHER



*Kazuto Ito, Director, the Institute for Preventive Medicine, Kurosawa Hospital*

Kazuto Ito, MD, PhD, is currently the director of the Institute for Preventive Medicine, Kurosawa Hospital following 12 years as an associate professor in the Department of Urology at Gunma University Graduate School of Medicine, Japan. Ito graduated from medical school at Gunma University and conducted research at the Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Netherlands, between 2002 and 2003. He was selected as a scholar of the American Urological Association–Japanese Urological Association Academic Exchange Program and, in 2010, worked at the University of California, San Francisco, USA. His research interests include prostate cancer epidemiology, screening and biomarkers, including PSA and related factors, minimally invasive surgery and radiation therapy for urological cancer. Ito has served on the Editorial Board of *European Urology* since 2008 and was one of the 2017 Reviewers of the Year for *European Urology*.

[Kurosawa Hospital](#)

prostate cancer

prostate-specific antigen

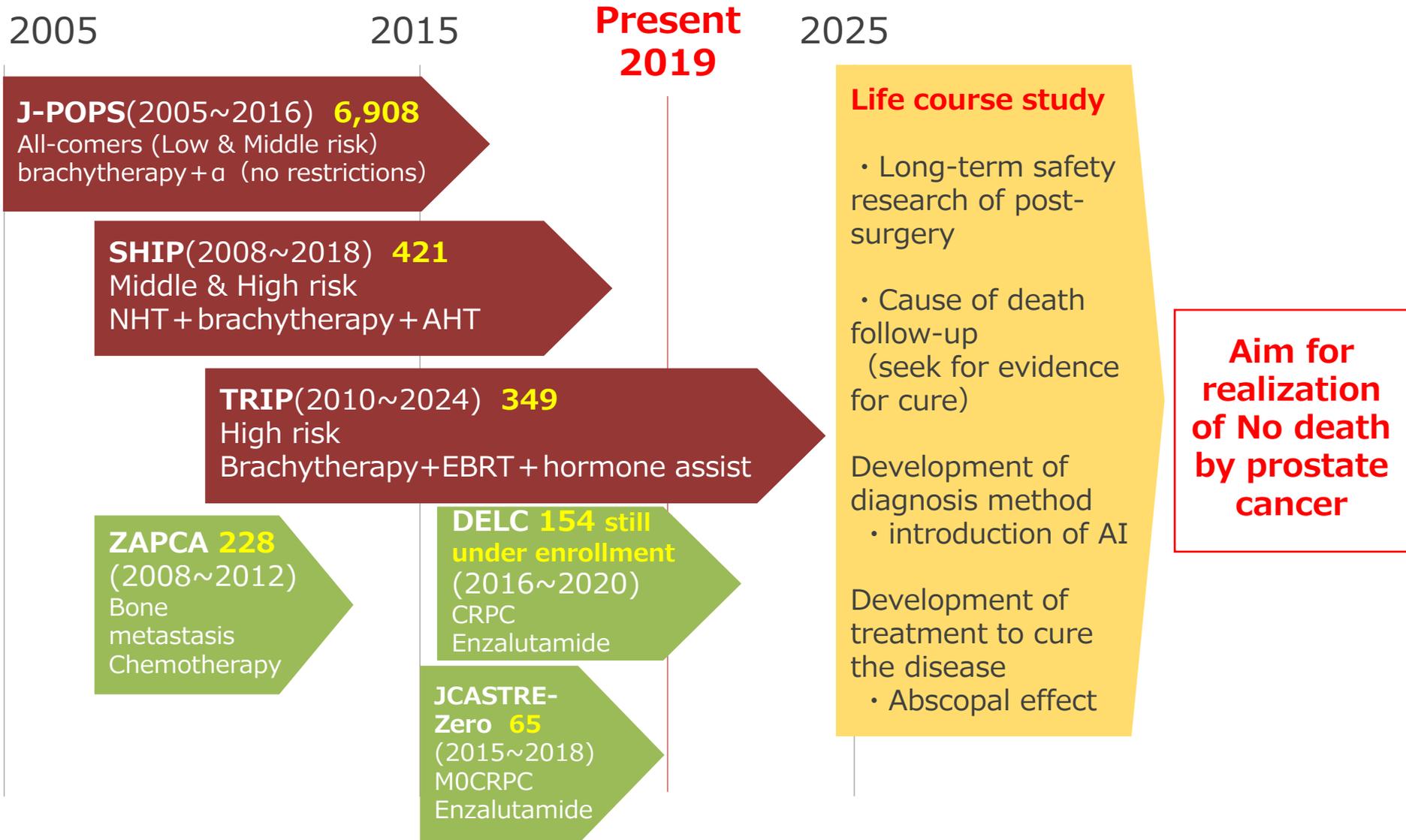
Phoenix definition

J-POPS

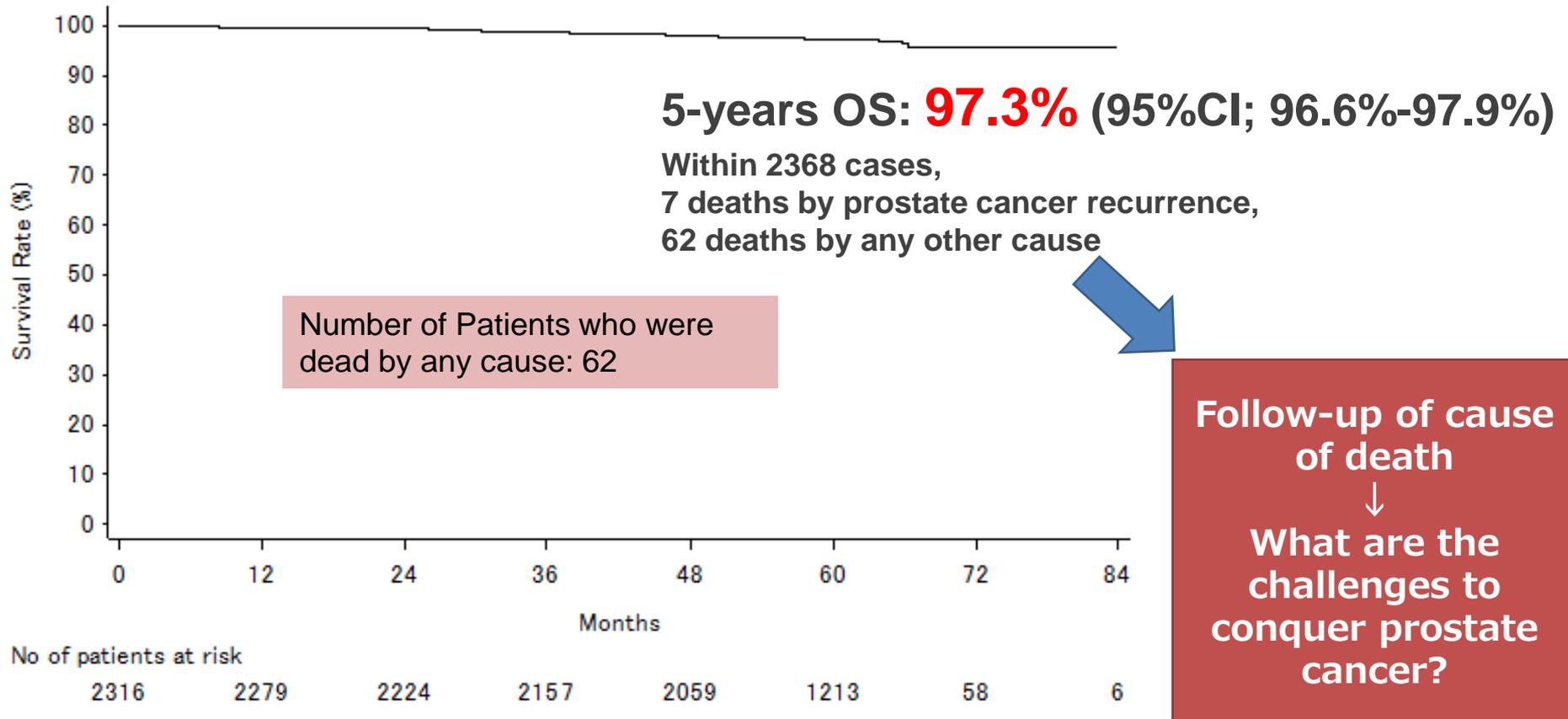
quality control

<https://advances.tri-kobe.org/en/research/38/tight-quality-control-pays-off-for-prostate-cancer-treatment>

# Roadmap to conquer prostate cancer



# Overall survival in in the J-POPS cohort study (Prostate cancer)



Ito K, et al. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival. Int J Clin Oncol. 2018 Jun 22[Epub]

# Search results for mega cohort from Clinical Trials.gov

Search results from Clinical Trials.gov by  
[prostate cancer], [implant radio therapy] → 199 Hits

| Number of cases | Number of reports |
|-----------------|-------------------|
| More than 5000  | <b>1</b>          |
| 3001~5000       | 1                 |
| 1001~3000       | 4                 |
| Less than 1000  | 185               |
| Unknown         | 8                 |

|        |            |
|--------|------------|
| J-POPS | 6905 cases |
| SHIP   | 421 cases  |
| TRIP   | 349 cases  |

The world largest follow-up study is possible  
From J-POPS, SHIP, TRIP studies

# Publications from J-POPS Cohort study

| 論文課題                       | Principle Author | Journal                              | Status    |
|----------------------------|------------------|--------------------------------------|-----------|
| Baseline Paper             | Dr. Saito        | IJCO                                 | Published |
| Main Paper                 | Dr. Ito          | IJCO                                 | Published |
| SAE                        | Dr. Ohashi       | Red Journal                          | Published |
| Radiation transfer<br>移動線源 | Dr. Nakano       | Radiation Oncology                   | Published |
| Rectal disorder            | Dr. Katayama     | Brachytherapy                        | Published |
| Sexual function            | Dr. Okihara      | IJU                                  | Published |
| Treatment conditions       | Dr. Nakamura     | Strahlentherapie und Onkologie       | Published |
| Urological impairment      | Dr. Tanaka       | Brachytherapy                        | Published |
| QOL                        | Dr. Koga         | Brachytherapy                        | Published |
| Dose assessment            | Dr. Aoki         | <b>JRR or JJR<br/>In preparation</b> |           |
| PSA-bounce                 | Dr. Sato         |                                      |           |

# Abscopal effect

RTによって障害された癌細胞が免疫を惹起することによって全身に効果が出ると推測

## BIOLOGY CONTRIBUTION

### IONIZING RADIATION INHIBITION OF DISTANT UNTREATED TUMORS (ABSCOPAL EFFECT) IS IMMUNE MEDIATED

SANDRA DEMAREIA, M.D.,\* BRUCE NG, M.S.,<sup>†</sup> MARY LOUISE DEVITT, A.A.S.,<sup>‡</sup> JAMES S. BABB, PH.D.,<sup>§</sup>  
NORIKO KAWASHIMA, M.S.,\* LEONARD LIEBES, PH.D.,<sup>†</sup> AND SILVIA C. FORMENTI, M.D.<sup>‡</sup>

Departments of \*Pathology, <sup>†</sup>Medicine, <sup>‡</sup>Radiation Oncology, and <sup>§</sup>Radiology, New York University School of Medicine, New York, New York

Abscopal effect

Mole RJ. Whole body irradiation—radiology or medicine?  
*Br J Radiol* 1953;26:234–241.

Demaria S. et al.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58(3).  
862-870, 2004

mPCでも局所にRTを施行したほうが、OSが良好

VOLUME 34 · NUMBER 24 · AUGUST 20, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

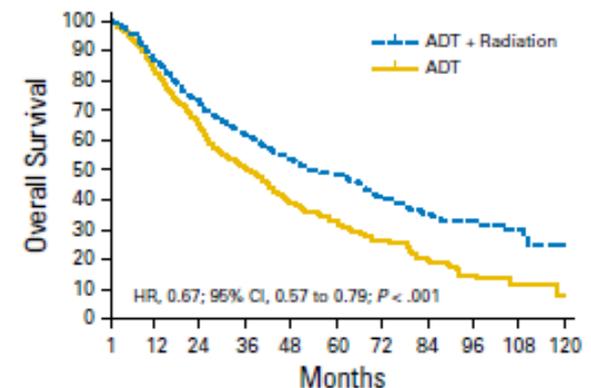
ORIGINAL REPORT

### Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer

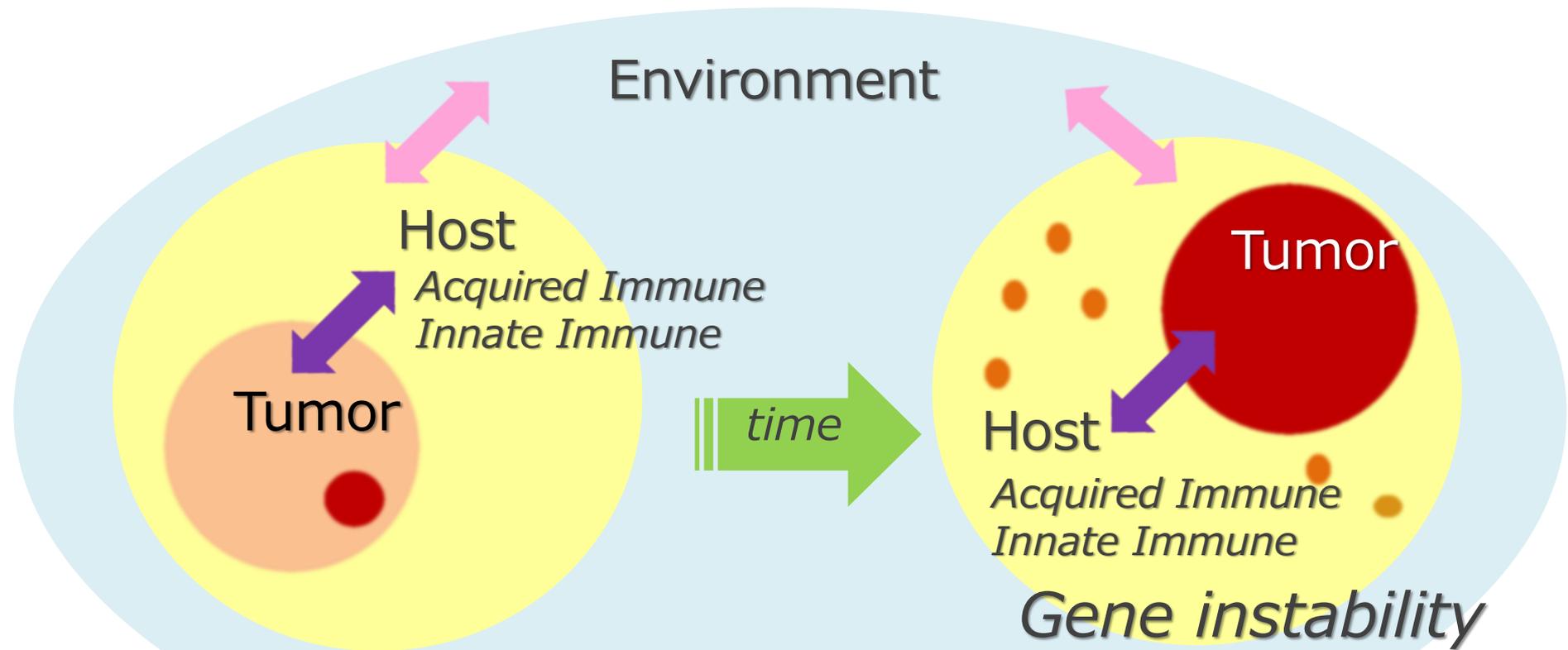
Chad G. Rusthoven, Bernard L. Jones, Thomas W. Flaig, E. David Crawford, Matthew Koshy, David J. Sher, Usama Mahmood, Ronald C. Chen, Brian F. Chapin, Brian D. Kavanagh, and Thomas J. Pugh

See accompanying editorial on page 2810

B



# Evolutional cellular process in Cancer



***Gene instability - Heterogeneity - Evolution***

***Multi-dimensional***

# がん患者における総死亡率に対する中医薬使用の有無

中医薬（TCM）を西洋医学治療と併用する癌患者は、  
中医薬を使用しない患者よりも高い生存率を示した

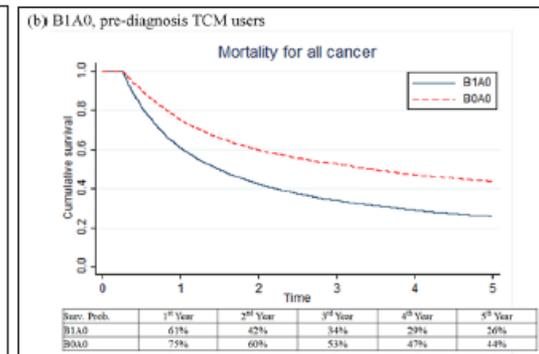
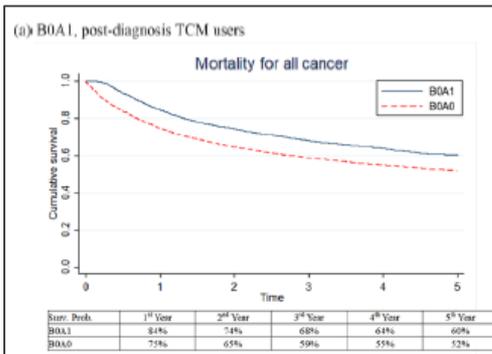
Research Article

**The Association Between Different Patterns of Traditional Chinese Medicine Treatment and All-Cause Mortality Among Cancer Patients**

Integrative Cancer Therapies  
Volume 18(1): 1–11  
© The Author(s) 2019  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/1534735418823273  
journals.sagepub.com/home/ict  
SAGE

Shao-Yi Lu, MD<sup>1</sup>, Jian-Jung Chen, MD, PhD<sup>2</sup>, Jiann-I Pan, PhD<sup>3</sup>,  
Zi-Xuan Fu, MS<sup>4</sup>, Jung-Lun Wu, MS<sup>1</sup>, and Tsung-Cheng Hsieh, PhD<sup>1</sup>

Integr Cancer Ther. 2019 Jan-Dec;18:1534735418823273.

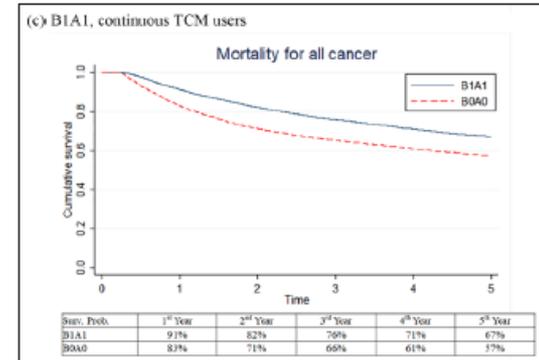


**Table 5.** Subgroup Analysis for HR of Death in Patients With Different Types of Cancer Receiving TCM Treatment.

| Type of Cancer    | B0A1        |                               | B1A0        |                               | B1A1        |                               |
|-------------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------|
|                   | TCM:Control | HR (99% CI)                   | TCM:Control | HR (99% CI)                   | TCM:Control | HR (99% CI)                   |
| Lung cancer       | 284:1136    | 0.70 (0.56–0.87) <sup>a</sup> | 1842:1842   | 1.31 (1.18–1.45) <sup>a</sup> | 784:784     | 0.78 (0.66–0.94) <sup>a</sup> |
| Liver cancer      | 309:1236    | 0.73 (0.59–0.92) <sup>a</sup> | 1378:1378   | 1.49 (1.32–1.70) <sup>a</sup> | 1296:1296   | 0.56 (0.48–0.65) <sup>a</sup> |
| Colorectal cancer | 391:1564    | 0.83 (0.65–1.07)              | 1315:1315   | 1.44 (1.23–1.69) <sup>a</sup> | 1299:1299   | 0.77 (0.64–0.94) <sup>a</sup> |

Abbreviations: HR, hazard ratio; TCM, traditional Chinese medicine; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Statistically significant at  $P < .01$ .



使用パターン別に階層化された伝統的中医薬（TCM）治療を受けている癌患者のカプラン・マイヤー曲線：  
(a) B0A1：診断後TCM使用、(b) B1A0：診断前TCM使用、(c) B1A1：連続TCM使用（診断前も診断後もTCM使用）。

# Chinese Herbal Medicine Therapy for AML

Research Article

## Improved Survival With Integration of Chinese Herbal Medicine Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Population-Based Cohort Study

Tom Fleischer, MS<sup>1</sup>, Tung-Ti Chang, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Jen-Hual Chiang, MS<sup>3</sup>, Mao-Feng Sun, MD, PhD<sup>1,2</sup>, and Hung-Rong Yen, MD, PhD<sup>1,2</sup>

### Abstract

**Purpose.** Acute myeloid leukemia (AML) is the most deadly subtype of leukemia, and many patients with this disease seek other complementary therapies, one of which is Chinese medicine. We set out to provide reliable data regarding the benefit of Chinese herbal medicine (CHM) for AML patients, using mortality as the main outcome measure. We also characterized the herbal prescriptions of patients. **Methods.** Using the Taiwanese National Health Insurance Research Database, we performed a nationwide population-based cohort study among AML patients from 1997 to 2010. The Cox regression model was used to adjust for comorbidities and other variables, and the hazard ratios (HRs) of CHM users and non-CHM users were compared. **Results.** After 1:1 matching, 498 patients were included into the study. The HR of the CHM group was 0.41 (95% CI = 0.26-0.65;  $P = .0001$ ) compared with the non-CHM group. This decrease in HR was also shown to be dose dependent ( $P < .001$ ). The 3 single-herbs most commonly prescribed were *Salvia miltiorrhiza* (Dan Shen), *Astragalus membranaceus* (Huang Qi), and *Spatholobus suberectus* (Ji Xue Teng). The 3 multi-herb products most commonly prescribed were Jia Wei Xiao Yao San, Gui Pi Tang, and Qi Ju Di Huang Wan. **Conclusion.** Prospective controlled clinical data is still needed, however, this study provides real-world data regarding the benefit AML patients may have from CHM. This study suggests that all AML patients, regardless of age or other prognostic factors, may achieve longer survival times when receiving CHM in addition to standard therapy.

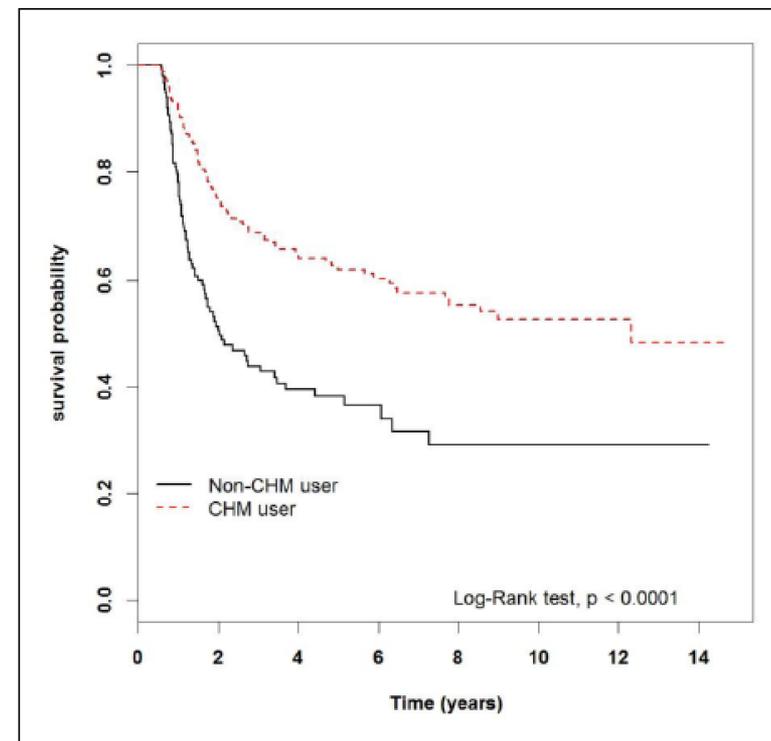
### Keywords

leukemia, acute myeloid leukemia, Chinese medicine, NHIRD, Taiwan

Submitted Date: 18 February 2016; Revised Date: 13 June 2016; Acceptance Date: 11 July 2016

Integrative Cancer Therapies  
2017, Vol. 16(2) 156–164  
© The Author(s) 2016  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1534735416664171  
journals.sagepub.com/home/ict  
SAGE

Fleischer et al



**Figure 2.** Kaplan-Meier curves of overall survival of patients according to length of consumption of Chinese herbal medicine (CHM): non-CHM user (included < 30 days), 30-89 days, 90-179 days, and >180 days (see Table 3). The curves have been adjusted according to the median lag time to treatment (213 days), as described in Table 3.

Fleischer T, Chang TT, Chiang JH, Sun MF, Yen HR. Improved Survival With Integration of Chinese Herbal Medicine Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Integr Cancer Ther.* 2016 Aug 16. (IF=1.706)

# Role of Microbiota in BMT

**bjh** research paper

## Pre- and post-serial metagenomic analysis of gut microbiota as a prognostic factor in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation

Shinsuke Kusakabe,<sup>1</sup> Kentaro Fukushima,<sup>1</sup> Tetsuo Maeda,<sup>1</sup> Daisuke Motooka,<sup>2</sup> Shota Nakamura,<sup>2</sup> Jiro Fujita,<sup>1</sup> Takafumi Yokota,<sup>1</sup> Hirohiko Shibayama,<sup>1</sup> Kenji Oritani<sup>3</sup> and Yuzuru Kanakura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Haematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Infection Metagenomics, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan and <sup>3</sup>Department of Haematology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Narita, Chiba, Japan

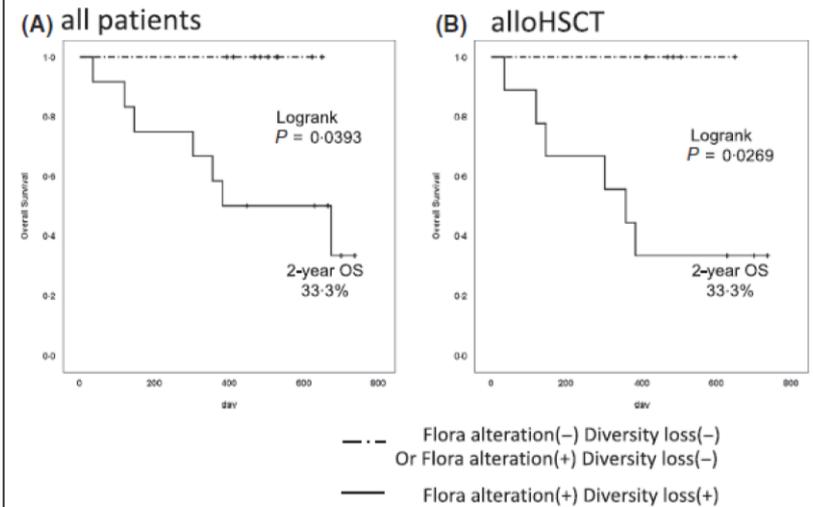
Received 22 April 2019; accepted for publication 17 July 2019

Correspondence: Kentaro Fukushima, Department of Haematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2-C9, Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.  
E-mail: kfukushi@bldon.med.osaka-u.ac.jp

### Summary

The human gut harbours diverse microorganisms, and gut dysbiosis has recently attracted attention because of its possible involvement in various diseases. In particular, the lack of diversity in the gut microbiota has been associated with complications of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), such as infections, acute graft-versus-host disease and relapse of primary disease, which lead to a poor prognosis. However, few studies have serially examined the composition of the intestinal microbiota after HSCT. In this study, we demonstrated, using next-generation sequencing of the bacterial 16S ribosomal RNA gene, combined with unifracs distance analysis, that the intestinal microbiota of patients undergoing allogeneic HSCT substantially differed from that of healthy controls and recipients of autologous transplants. Faecal samples were obtained daily throughout the clinical course, before and after transplantation. Notably, the proportions of *Bifidobacterium* and genera categorized as butyrate-producing bacteria were significantly lower in patients with allogeneic HSCT than in healthy controls. Furthermore, among allogeneic transplant recipients, a subgroup with a preserved microbiota composition showed a benign course, whereas patients with a skewed microbiota showed a high frequency of complications and mortality after transplantation. Thus, we conclude that the stability of intestinal microbiota is critically involved in outcomes of HSCT.

**Keywords:** stem cell transplantation, gut microbiota, next-generation sequencing, unifracs analysis, beta-diversity.



**Fig 6.** Two-year overall survival rate of patients with various microbiota characteristics. Dotted line, overall survival (OS) of patients with preserved flora composition and diversity ( $n = 9$ ) and with altered flora composition but preserved diversity ( $n = 1$ ). Solid line, overall survival of patients with altered microbiota composition and diversity loss ( $n = 12$ ). alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. \* $P < 0.05$  by logrank test.

Kusakabe\_et\_al-2019-British\_Journal\_of\_Haematology

# Precision Medicine may be Laplace's Demon

## 病気の複雑性

ほとんどの疾患は多因子によって起こる。たとえ、病因（内的・外的）が単一であっても、病理発生、そして病態においては、多数の内的・外的因子が複雑に関わっている。疾患の経過・予後には生活習慣—食事・運動・睡眠・心のあり方・仕事他、そして環境が影響、そして経時的に変化していく

⇒**経時的に変化する確率的世界**

## コスト

疾患コントロールの精度を向上させようとすればするほどコスト上昇してしまう。

⇒**保険医療制度**

ニボルマブ

# 一つの事実で全体を説明することはできない

予後因子解析において、予後因子として同定できるのは、あらかじめ入力した初期条件データだけ

解析によって、新たな予後因子をそれとして同定できたとしても、全体のほんの一部に過ぎない  
それを持って疾患全体を説明しきる事には常に限界がある

初期条件として観測して入力しておかない限り、当然解析から外れて新たな展望は出てこない

## ラプラスの悪魔は妄想に過ぎない

**→ 常に全体像を眺めて考え抜かねばならない**

# Understanding the world/life: prediction of phenomena

## Laplace's Demon



Stochastic

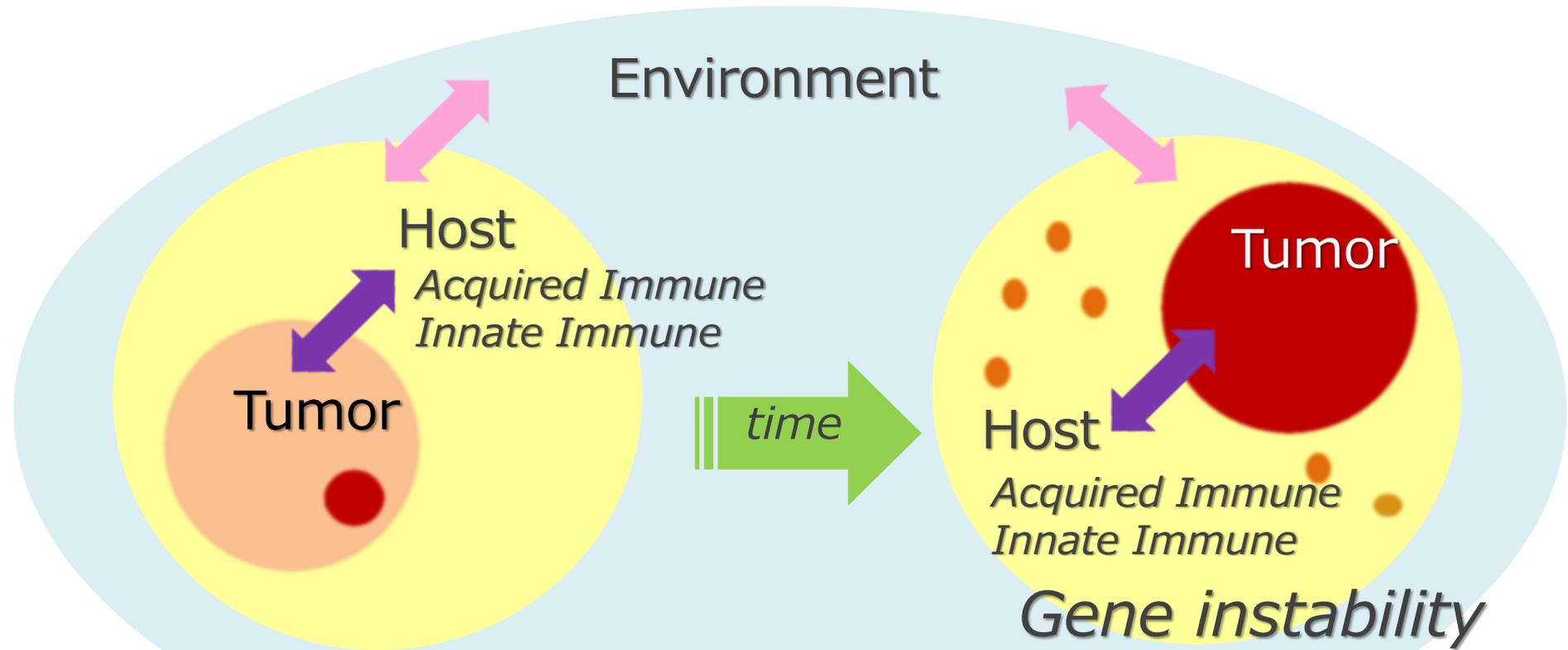


Deterministic:  
Mechanistic

## Maxwell's Demon

Demon illustration cited from  
<https://www.atlasobscura.com/articles/demons-illustrations-dictionnaire-infernal>

# Evolutional cellular process in Cancer



***Gene instability - Heterogeneity - Evolution***

***Multi-dimensional***

# AIは信頼できるか？

4 of 8 | JNCI Natl Cancer Inst, 2017, Vol. 109, No. 5

## M. D. Anderson Breaks With IBM Watson, Raising Questions About Artificial Intelligence in Oncology

By Charlie Schmidt

NEWS

In 2012, the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center in Houston partnered with IBM to develop the artificial intelligence program, called IBM Watson, as a clinical decision tool in oncology. Five years and \$62 million later, M. D. Anderson let its contract with IBM expire before anyone used Watson on actual patients.

Last February, a university audit of the project exposed many procurement problems, cost overruns, and delays. Although the audit took no position on Watson's scientific basis or functional capabilities, it did describe challenges with assimilating Watson into the hospital setting.



Amy Abernethy, M.D.  
Photo credit:  
Flatiron Health

Experts familiar with Watson's applications in oncology describe problems with the system's ability to digest written case reports, doctors' notes, and other text-heavy information generated in

medical care. That type of unstructured

resources. IBM Watson Health, a specialized division commercializing the system in genomics and drug discovery, as well as oncology, has relationships with roughly 50 other institutions.

*"The M. D. Anderson experience is telling us that solving data quality problems in unstructured data is a much bigger challenge for artificial intelligence than was first anticipated."*

Watson's selling point is that it helps doctors stay current with the volume of new findings published every day. IBM has been working on natural language processing capabilities that allow Watson to increasingly understand human speech. Oncologists have been trying to teach the computer system to think like a cancer doctor by training it with real and made-up cases. At M. D. Anderson, these training exercises started with a

timely com  
stated.

And  
cologic  
ing to  
cancer  
lated l  
tients  
be bet  
ical re  
"Th  
would  
autom  
of the  
ar

we  
"it rem

And  
health o  
knowledg  
tions in unstructured medical notes and  
"other things Watson hasn't seen before." He added, "But this isn't rocket science—the trick is getting the right digital content to Watson so that Watson can read it." In M. D. Anderson's case, a third party—the London-based consulting firm PricewaterhouseCoopers—was

M. D.アンダーソンの経験は、AIにとって、非構造化データの品質問題を解決することは最初に予想されていたよりもはるかに大きな課題である、ということを知ることができる。

strack/109/5/dj/x113/384

科学において最も重要なこと

**パラダイムをどのように設定するか**  
**どのようなコンセプトで現象を捉えるか**

物事のプロセスの前と後を見て因果を推定

見たことと  
経験したことを  
関連付けて  
因果推論してしまう



一つ一つのFactから  
全体像を見極める

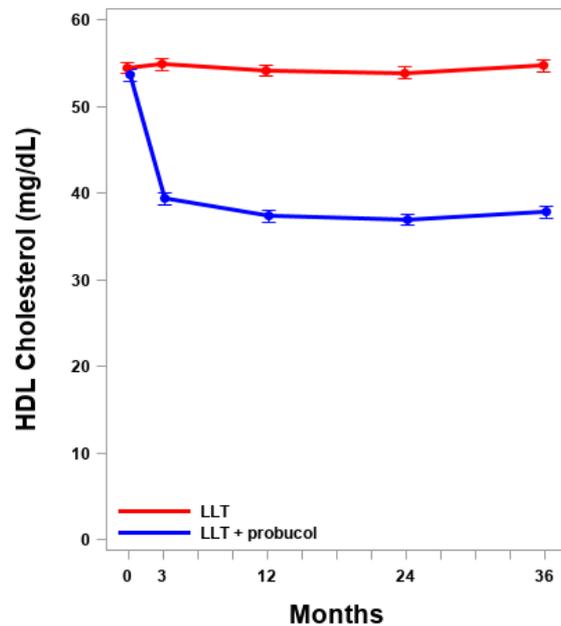
**落とし穴**

**原理**

# PROSPECTIVE試験 (TRICVD0809) 解析報告書

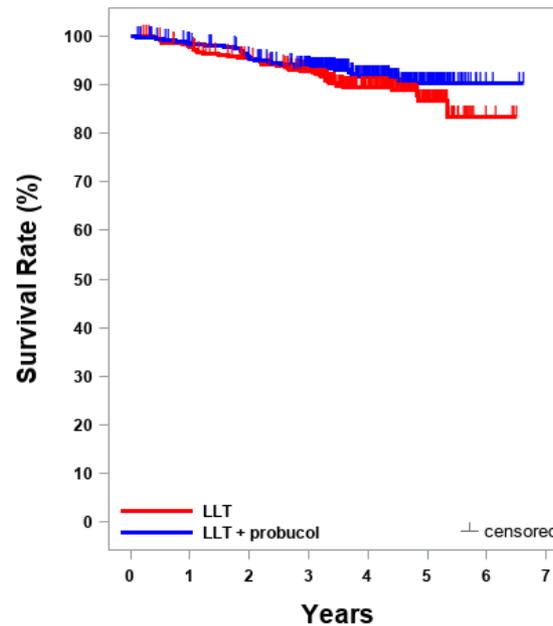
冠動脈疾患既往患者における高脂血症治療薬（プロブコール）の血管イベント発症の二次予防効果および抗動脈硬化作用を評価する臨床研究<ランダム化比較臨床試験>  
主任研究者：山下 静也（日本動脈硬化学会理事長） 876例, 2010年6月～2017年2月

## HDL-コレステロール



|                | No. of Patients | 0   | 3   | 12  | 24  | 36 |
|----------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|----|
| LLT            | 431             | 416 | 405 | 381 | 353 |    |
| LLT + probucol | 400             | 386 | 367 | 340 | 317 |    |

## 脳心血管イベント



|                | No. at Risk | 0   | 1   | 2   | 3   | 4  | 5 | 6 | 7 |
|----------------|-------------|-----|-----|-----|-----|----|---|---|---|
| LLT            | 431         | 415 | 391 | 348 | 184 | 66 | 4 | 0 | 0 |
| LLT + probucol | 400         | 380 | 363 | 331 | 174 | 73 | 4 | 0 | 0 |

プロブコールによる HDL-コレステロール低下は、スタチンを併用投与している患者のイベントリスクとはならない。

Yamashita Shizuya, et al.  
Probuco Trial for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Coronary Heart Disease (PROSPECTIVE).  
J Atheroscler Thromb.2020;27:000-000.Apr 24.  
doi:10.5551/jat.55327.  
[Epub ahead of print]

# 科学の未熟の自覚 群盲象を撫でる (群盲撫象)

... far from as it is!



日本の浮世絵師、英一蝶 (1652 - 1724) による『衆瞽摸象を撫ず』図  
出典：ウィキペディア

# 物質・生命を支配する自己同一性原理

## Theory of knowledge

・現象論

・実体論

・本質論

本末究竟等

## Unsolved Q 3つの謎

1. 起源、進化

2. 寿命

3. 意識

## Axiomatic System

・統合性

・恒常性

・自己組織化

・場

・共生系

・リズム共鳴・同期性

・対称性

## 人類の悲願を胸に歩むなり 地平は近し 疾病征圧



# With Charles A. Coltman Jr.

*The final test of a leader  
is that he leaves behind others with  
the conviction and the will to  
carry on.*

*...to paraphrase Walter Lippman*



# *Carry on !*

Charles A Coltman Jr. M.D.  
SWOG Chairman (March 1981-April 2005)