

## 講演録

# バイオヘルスサイエンスとテクノロジーにおいて 進行するパラダイムシフト\*1

福島 雅典\*2

一般財団法人LHS (ラーニングヘルスソサエティ) 研究所 代表理事

## Ongoing paradigm shift in BioHealth science and technology

Masanori Fukushima

Representative Director, Foundation of Learning Health Society Institute

### Abstract

Today's lecture consists of 7 chapters as follows:

1. Era with corona, changed, unchanged and changing
2. COVID-19 Pandemic, what should we learn toward the next decade
3. A brief introduction of myself as a clinical scientist and medical oncologist
4. Where are we now, what was done during these two decades, and how was it done
5. Newer conception of cancer biology ~ Beyond molecular biology
6. Horizon of cancer therapy in terms of post immune checkpoint inhibitor
7. Road to disease control, building learning health society and global research network ~ Grand design and operation model

### Key words

post-vaccination death, prognostic factor, predictive factor, post immune checkpoint inhibitor, IL-8, microbiome in cancer

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2021 ; 49(2) : 263-82.

### 抄録

本講義では、新型コロナウイルスパンデミック時代にあつてバイオヘルスサイエンスの研究開発で変わったもの、変わりつつあるもの、変わらないものから説き起こし、そこから未来に向けて何を学ぶべきかを洞察し、現在進んでいるバイオヘルス分野における科学・技術革命の例としてアカデミア発の再生医療等製品、医療機器開発の成功例を紹介しつつ、がん臨床研究による新たながんの腫瘍生物学的知見をもとに、ポスト・チェックポイント阻害薬の開発に何が必要かを論じ、パンデミックから学ぶべきグローバル研究ネットワークのオペレーションモデルについても触れたい。

### キーワード

コロナウイルスワクチン接種後死亡、予後因子、予測因子、ポスト・チェックポイント阻害薬、IL-8、腸内細菌叢

\*1 本記事は2021年7月2日(金)京都大学大学院医学研究科創薬医学講座における講義の記録である。

\*2 京都大学名誉教授 (Professor Emeritus, Kyoto University)

## はじめに

今年も皆さんに、またお話しできることができうれしく思います。

私たちは間違いなく今、文明の分岐点に生きています。そのような時によりどころとするのは歴史しかありません。私たちは歴史のプロセスをしっかりと見つめて、そこから可能な限りを学び、真に望ましい未来を創る、それが私たちの使命だと思います。

ですから最初にTake home messageとして“歴史から学ばぬものに未来はない”とあえてこの言葉を申し上げたいと思います。現在を知るには過去を知らなければなりません。未来を知る手がかりは現在にあり、未来を創るには現在に有効に働きかけねばなりません。

コロナパンデミックによって凶らずも私たちは大きな社会の変化に直面しました。

現在を洞察してより良い未来を築くために、変わったもの、変わらないもの、そして変わりつつあるものを能く区別して、そこからものを深く考えることが役に立つのではないかと、思います。未来に目を向けた時、私たちはどのようなビジョンを描き、そこにどのようにアプローチできるか、キーワードは目標と予測です。こうして私たちは健康・医療の問題に目を向けて、ものごとを厳密に考えていくことができるのではないのでしょうか？

本日は、7つのトピックで構成してお話します。

## 1. Era with corona, changed, unchanged and changing

まずコロナ時代にあって変わったもの、変わらないもの、そして変わりつつあるものを区別します。変わったもの、それは言い換えれば“目前の課題”と言うことになります。

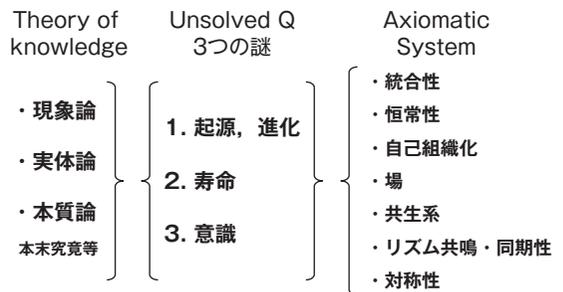
目に見えて変わったものは働き方、時間の使い方でしょう、これは“あらゆる事業はテレワーク体制においてその組織構築と雇用・経営を変えていくことになる”と言うテーゼで表現されます<sup>1)</sup>。本日はこの点については深くは入りません。皆様方は心の中にこのテーゼを留めて反芻してください。ここから実に多くの有益な着想を得ることができるでしょう。

さて、“変わらないもの”、これが重要です。

言うまでもなく自然を支配する原理は変わりません。一言で生命について申し上げれば、その根本原理は自己同一性原理です。そしてこの原理は7つの公理：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、で支配されているとみることができますが (Fig. 1)<sup>2)</sup>、絶対に忘れてはならないのはエントロピーは増大すると言う熱力学の第二法則です。ここでシュレディンガーの著した“生命とは何か”(岩波新書)を思い起こさずにはおれませんが、皆さんには、“生命とは何か？”について、既成概念に囚われず、あらためて定義してみてください。

いまひとつ、“変わらないもの”としてあげたいのが“従前からの課題”です。Table 1に示す5つの重大な挑戦が今ここにあることを

Fig. 1 物質・生命を支配する自己同一性原理



2016.5.9 M. Fukushima

Table 1 5つの重大な挑戦

変わらないもの	➡	従前からの課題：文明の分岐点
1. 人口高齢化少子化と社会負担増		→ 2040年 Problem of hyper-aging：65歳以上が4,000万人となる「2040年問題」
2. 未曾有の科学・技術革命の加速		→ 2045年 Singularity (特異点：A Iが人類の知能を超える転換点 (技術的特異点), または、それにより人間の生活に大きな変化が起こるという概念)
3. 地政学的変化		→ 2028年 China as No 1 GDP：中国が米国を抜いて2028年にGDP世界トップとなる
4. 地球温暖化		→ 2030年 Point of no return：地球温暖化が2030年から tipping point (ティッピング・ポイント：少しずつの変化が急激な変化になってしまう転換点) となるとする国際的議論の潮流
5. 海洋汚染		→ 2030年 Point of no return：マイクロ/ナノプラスチックが年480万～1,270万tが海に流出？：アメリカの大学の研究チーム 2015年発表) 食物連鎖による近海魚汚染限界に達する

知れば、われわれはまさに文明の分岐点に生きていると言うことを深刻に自覚せざるを得ません。厄介なことにそれぞれにタイムリミット、それが顕在化する時期が迫っております。それらに対応する1つの科学的な実践がレギュラトリーサイエンスです。5つの挑戦のうちの、5番目の海洋汚染は、言うまでもなくマイクロプラスチックあるいはナノプラスチックによる汚染ですが、九州大学のグループがシミュレーションして、日本はもろに甚大な被害を受けることを予測しています<sup>3)</sup>。

先般、桜の頃、Natureが主催するウェビナー Spring Forumがありました。そこでEditor in ChiefのMagdalena Skipper先生が使ったスライドをお借りしました。曰く、“The ocean in humanity’s future”。水俣を忘れてはなりません。

今から23年前、毎日新聞から頼まれたコラムを紹介します (Fig. 2)。当時名古屋市ではゴミの処理が大問題になっており、市長が藤前干潟を埋め立てると言い出しておりました。委員会が作られ、何処かの工学部教授が、藤前干潟を埋め立て、その代替に人工干潟を作ることを提案しました。私はコラムでそれに噛み付きました。名古屋市の対応は著しく愚鈍である。即刻ゴミを有料化せよ、何をモタモタしているのだ、と。名古屋市はいち早くゴミの有料化に踏み切りました。

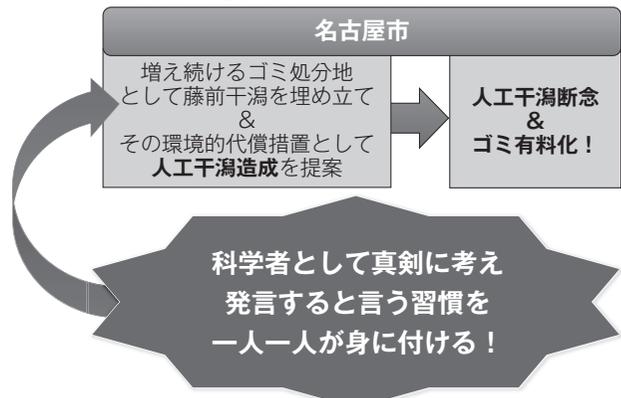
似非科学の典型的な発想、主張をここで演習してみましょう。レギュラトリーサイエンスの初歩的演習です。

「マイクロプラスチックは食べても問題

Fig. 2 自然と共に生きる原則

藤前干潟 (名古屋市)

干潟の面積はおよそ350ヘクタール。潮位が名古屋港基準面で70センチメートル以下になると、干潟が海面の上にあられる。伊勢湾に残る最後の大規模な干潟で、シギ・チドリ類やオナガガモ・スズガモのカモ類などの渡り鳥の飛来地として有名 (Wikipediaより)



毎日新聞コラム：1998年12月28日掲載より作成

ない、なぜならマイクロプラスチックは分解されないから腸で吸収されず便に排泄されてしまう。したがって無害である。」

「遺伝子組み換え食品は安全である、なぜならタンパク質は腸でアミノ酸に分解されてしまうから全く問題ない。」等が似非科学、その典型です。皆さんはどう思いますか？

レギュラトリーサイエンスの要請は有効であることと、安全であることを、その時点の最高水準の科学で厳密に実証することです。

つまりレギュラトリーサイエンスの観点からは、上記のマイクロプラスチックや遺伝子組み換え食品についてはその安全性を実証しなければ安全とは言えないということですよ。

余りにも当然のことですね。

科学的であると言う事は、仮説は仮説として、ファクトをファクトとしてありのまま受け止めることです。科学する心は、Scientists explore the world as it is, rather than as they would like to be. です。この言明は肝に銘じてください。

レギュラトリーサイエンスでは生化学的ないし分子生物学的説明で満足することを拒否します。すなわち「自明である」と言う主張は受け入れられません。

科学的な研究が進むにつれて、マイクロプラスチック／ナノプラスチックは、自然界でそれに有毒化学物質が吸着され、食物連鎖に入って、そして分解されずに蓄積することが判明しています。そして、人に摂取された場合に脳にまで入り込むことがわかっています。

なお、それを細胞が取り込んだ場合にその細胞の応答は不明ですし、また分解されるか代謝されるかもまだ不明です。

全世界において、小麦は98%以上が既に高度に品種改良されたそれに置き換わっていますが、もちろん小麦を原料とする食品には「遺伝子組み換えでない」という表示はありません。しかしながら大豆を原料とする食品については「遺伝子組み換えでない」という表示があり、おそらく皆さんは豆腐を買うときなどにはそのような表示のものをスーパーでは確認するでしょう。どういうわけか、食物アレルギーはほぼ2000年以降、急激に増加しています。

実は私も、今から十数年ほど前からそれに悩まされました。ほとんど毎日明け方から蕁麻疹が体中至る所に出るようになったのです。ダニでもいるかと思って家中、ベッドの裏も含めてしっかり消毒して、日干ししたり、ダニ退治の掃除をしました。また界面活性剤がいけないかとも思って、界面活性剤が全く入っていないロクシタンの高価なバーベナ石鹸をしばらく使って、ちょっといいような気もしました。にもかかわらず、だんだん蕁麻疹では済まず、慢性湿疹になってしまいました。そんな中、私の大学の同級生で三重県多気郡で開業している上瀬英彦先生が、問診だけでいとも簡単に診断してくれました。小麦製品のアレルギーだからパンやパスタやうどん、もちろんケーキ、天ぷらもフライ等々も全てやめるようにと教えてくれました。“昔からパンやパスタ食ってもこんな事はなかったけどね”、“小麦は遺伝子組み換えにほとんどが切り替わってからそういう人がたくさんいるんだ”。それで私は小麦製品をピタッとやめたのでした。それから3ヶ月ですっかり軽くなり6ヶ月でもはや出なくなりました。時にレストランで人が食べているものをみていると、美味しそうで、たまたま食べてしまうと、てきめんです。肌がざわざわしてそのうち上腕やお尻にポツンポツンとかゆいのが出るのです。最近になって、米粉パン、玄米パンの美味しいものが売られており嬉しい限りです。

## 2. COVID-19 Pandemic, what should we learn toward the next decade

さて、COVID-19 Pandemicから我々は何を学ぶべきか？このチャプターではNature Editor in ChiefのSkipper先生からのスライドを紹介しながらレギュラトリーサイエンスの核心部分をお話しましょう。

コロナパンデミックに際し、瞬く間に世界中の科学者がその解決のために取り組み、驚異的な数、20数万編の論文が出版されました。しかしながら一向に解決の見通しは立ちません。So many papers, too little gain?

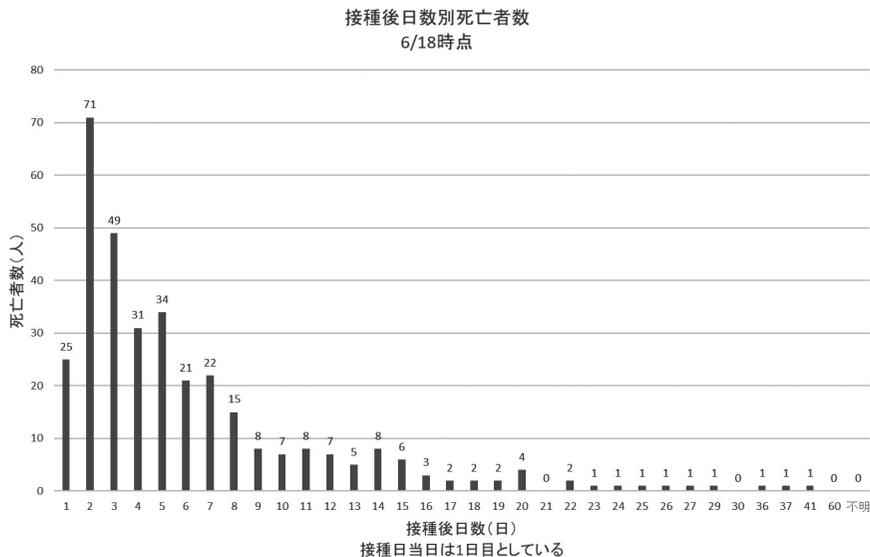
ワクチンが救世主として崇められ、本来なら10年以上かかるワクチンの開発を一年の間に行って各国がそれをこぞって承認したのです。人類が一丸となってやれば何でもできるんだ、というわけです。添付文書を見ると特例承認されたものであることが明記されております。臨床試験登録、ClinicalTrials.gov (URL: <https://clinicaltrials.gov/>) を見てみましょう。まだどのワクチンも臨床試験は終了していません。臨床試験が終わっていない段階でワクチンは世界中億単位の人々に接種されています。このことをきちんと心に留めてください。

日本でももはや20,000,000人に及ぶ人たちがワクチンを進んで受けました。

案の定、次々と死亡者数が更新されて6月18日の時点で355人と発表されています。厚労省の発表です。事実上ほとんどすべての人が評価不能と判定されています。この中には、医師が因果関係ありと報告しているにもかかわらず評価不能にされたりしている症例もあります。

この公表されたデータを可視化してみました (Fig. 3)。右軸に接種後の日数と縦軸に死亡者数です。ワクチン接種後2日後にピークをつけて減衰する特徴的なパターンが得られています。ほとんどが心・脳・

Fig. 3 新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例 (接種後日数別死亡者数)



ソース：新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要  
(コミナティ筋注、ファイザー株式会社)：2021(令和3)年6月23日  
URL：<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000796557.pdf>

肺血管に関連する致死的な病理プロセスで亡くなっている事はワクチン接種による副作用であることを強く示唆しています。1ヵ月もすれば間違いなく500人を超えてすぐに1,000人に近づきます(2021年7月7日の厚生労働省の発表では554人: URL: <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000802338.pdf>)。6月初旬に196人のワクチン接種後の死亡が厚労省から報告されたときにこの図を作成し、記者クラブにも公表を促しましたが握りつぶされました。

ここではこれ以上この薬剤疫学的な問題に深入りしませんが、Messenger RNA ワクチンは人類はじめての試みであり全人類を挙げての人体実験であると言うことをあえて指摘しておきます。ナノ粒子化しているため極めて危険であると私は考えます。つまりこのようなものはいろいろな細胞に取り込まれ、当然、脳にも入り込むと考えて良いからです。いえいえこれ以上は深入りしません、キリがありませんから。

さて医学的な論文は先ほど示しましたように20数万と言う数で出ましたが、パンデミックの解決には本質的な問題が他にあることをわれわれは忘れてはなりません。感染拡大防止の三原則は3つのUです(universal quarantine, universal decontamination, universal zoning)。厳格なその実施につきます。それがなされていないからいつまでたっても収束しないわけです。そのことについては、前の日本医師会長横倉義武先生らと提言をまとめて政府にも提出し<sup>4)</sup>、論文としても出版しています<sup>5)</sup>。私どものLHS研究所のホームページ[[www.lhsi.jp](http://www.lhsi.jp)]から見る事ができますのでご覧ください。

さていよいよ本論に近づきました。

変わりつつあるもの、言い換えれば“来たるべき課題”。将来のビジョンに欠かせない現在の正確な把握です。いつも繰り返し同じスライドで申し上げますように、現在われわれは人類未曾有の科学・技術革命の真っ只中に生きています。それは: 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/AI革命であり、従来のブレイクスルーと違うのは、それらが複合して革命が加速していることです。人が人を超える、機械が人間を超える。そのような技術の特異点が2045年に訪れるとカーツワイルは予測しました。ここでは深く立ち入りませんが、AIについてとても重要なことと思いますので、中心的な知識について少しだけ触れます。今後のAIの進化、発展を予測する上で、AIの父の一人であるノーバート・ウィーナーの遺言とも言える著書“科学と神”(みすず書房刊)の学習する機械の章には、“一般にゲーム機械を使ってある機能を自動的に遂行させることができるためには、その機能が遂行されたか否かを判断するための明確で客観的な判断基準が存在すればいい”とあります。

これから次々と登場するAI搭載の医療機器はすべてここから演繹可能です。医療においては明確な診断基準があるし治療効果については明確な効果判定基準があります。また診療のアルゴリズムははっきりしておりガイドラインもありますからそこから外れているかどうか瞬時に判定できるわけです。そもそも医療の目的は予後改善、治癒ですから明確で客観的な判断基準を設定できます。よって医療分野は、AIがその本領を最も発揮しうる分野の一つです。

さて現在、応用研究が加速しているディープラーニングの中で、可能なものとして“予測”が期待されています。ここで認識論的な命題をわれわれは深く理解しておくことが必要です。皆さん、“ラプラスの悪魔”を聞いたことがあるでしょう。あらゆるデータを放り込みAIを駆使して将来予測するというのがラプラスの悪魔に比喩される技術です。

ところがデータサイエンスの観点から次の事はよくよく理解しておかなければなりません。例えば、予後予測する事は医学の中の最も重要な科学的な作業ですが、あらかじめ収集された初期データを解析する限り、それには限界があると言うことです。当然のことになりますが、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のデータからだけです。また、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、その病気を説明する全体のほんの一部に過ぎず、それを以って疾患全体を説明するには常に限界があるのです。

要約すると、データサイエンスの決定的限界は、解析する時点にあって与えられたデータしか解析できないと言うことです。

We do not know what we do not know.

病気の複雑性は、それが介入の有無にかかわらず、経時的に変化することをカウントするならばあらゆるデータといってもそれらは容易に手に負えるものでないことは明らかです。

問題は、いかなるデータが必要か？われわれはそれをどのようにして認識できるか？

これが問題で、AIにビックデータを放り込めば何か出てくるだろうと言うのはおよそ幼稚な発想だと言うことです。人間の健康そして疾患に対する既成概念や先入観に一切囚われない、幅広い視野、知識と深い洞察力が求められます。

さて、現在を知り未来のビジョンを描くのに、これまでの歴史を知ることが重要だ、と最初に申し上げました。本日、後に紹介する創薬に係る新しいコンセプトを打ち立てるのにやはり過去にさかのぼってお話することが必要です。

治療成績向上のために何が必要か？

当然、最新知識、その時点のstate-of-the-artをすべての医師が持っていなければなりません。そのためにどうしたら良いか？

### 3. A brief introduction of myself as a clinical scientist and medical oncologist

私は研修医の時代にメルクマニュアルをいつも白衣のポケットに入れて持ち歩きました。その内容は当時出版されていた日本のテキストのはるか及ばないものでした。ベッドサイドで患者さんを診察して帰ってからメルクマニュアルを読めば適切な治療ができることを身をもって学びました。まさに診療のバイブルです。1973年、医学部を卒業した私はこの翻訳を決意しました。1992年、京都大学、名古屋大学、大阪大学の学生さんたちに下訳をしてもらって、各診療科の専門医の先生方が監訳してついに1994年に16版を完訳出版できました。以後、17、18版と出版して、19版は今、MSDマニュアル (URL: <https://www.msmanuals.com/ja-jp/>) と日本では呼びますが、ハードコピーを出版せず、データベースとなっており、アクセス数は月間9,000,000ページビューに達します。

現在、我々は、完全なAI翻訳へのステップに入っており、すでにAIによる翻訳は人間を凌駕するところまで来ています。AI-Assistedの翻訳は今や日常です。先に紹介したノーバート・ウィーナーの“科学と神”をぜひお読みいただきたいと思います。

医療の質を向上し、患者さんの予後を改善するためには何が必要か？その都度、医師は責任を持って考えそして解決策を提示し、解決のための実践をしなければなりません。私自身はがんの臨床医として現場にいて、日本の医薬品開発と薬事行政に致命的な欠陥があることを認識し、その解決策を、1989年*Nature*誌に寄稿出版しました<sup>6)</sup>。厚生省規制当局は、GCPを施行し、インフォームド・コンセントを制度化し、厳格なランダムイズドトライアルを指導しなければならない、審査システムに抜本的な改革が必要である、等々提言しました。*Nature*が1995年に*Nature medicine*を創刊したときには、依頼されてClinical trials in Japanと題して論説を寄稿しました<sup>7)</sup>。日本の医学教育には重大な欠陥があるので解決しなければならない。救急医学や腫瘍内科学や臨床薬理学や生物統計学等々を学科として確立しなければならない、等指摘しました。

そして、こうしたことの起こる原因は、わが国においては科学・技術立国の基礎であるところの哲学と思想の軽視とその未熟にあること、そしてそれゆえに科学・技術を推進する法律と制度に欠陥があり、肝心の、科学の構造とダイナミクスに関する理解が、根本的に不足していることを上記の2篇の論説において指摘しました。

この自覚はその後の私の活動の原点となり、一貫して現在もそうですが、私はわが国の科学と技術に深い懸念を持ち続けています。

この件は極めてわが国の将来に重大でありますので近々あらためて提言論文として世に問う所存です。では、いったいどのようにして改革していくのか？

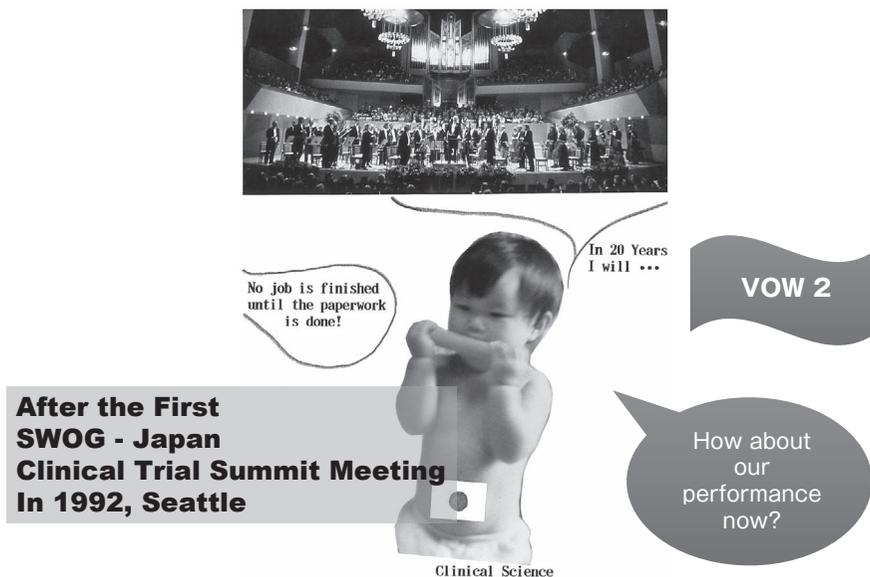
*Nature* 誌に私の Commentary が出て間もなく世界最大のがん臨床研究組織である South West Oncology Group の Chairman, Charles A. Coltman 博士から“何か手助けできないか？”と連絡が入りました。1991年5月17日、ヒューストンで開催されていた ASCO (米国臨床腫瘍学会) 期間中に昼食を一緒に取りながら、教育プログラムを開始することに合意し、翌1992年から毎年、各分野ごとにアメリカのがんの臨床研究のリーダーたちと日本のリーダーや将来のリーダーたちを引き合わせました。それが SWOG-Japan Clinical Trial Summit Meeting でした。2005年まで計12回実施しました<sup>8)</sup>。

シアトルで開催した第1回目は婦人科腫瘍と泌尿器系の腫瘍に焦点を絞りました。

そこで発表したデータが卵巣癌のアウトカムリサーチすなわち治療成績調査の結果でした<sup>9)</sup>。卵巣癌については世界ではじめてのまとまった症例数でのアウトカムリサーチでした。4年生存率で見ると施設間で大きな差がありました。標準治療を行っていない施設では軒並み治療成績が悪いことが明らかになりました。ここで日本の婦人科の指導者たちは標準治療の重要性をまざまざと覚ったのでした。

当時の日本はこの赤ちゃんの状態でした。赤ちゃんはハーモニカを吹きながらオーケストラを頭に描いて悦に入ってるのですが、当時の日本の臨床科学の状況は、このような姿に私の目には映ったのでした (Fig. 4)。

Fig. 4 日本の臨床科学，1992年のイメージ



SWOGのColtman先生とお会いしてから、早30年が過ぎました。SWOG肺癌研究グループと共通対照群比較臨床試験Common arm trialを私が発案して、それを実施してから20年経ちます。この肺癌臨床試験の解析から、本日お話しする、ポスト・チェックポイント阻害薬の開発につながる発見があり、ついに新しい治療学コンセプト誕生につながりました。

この間Coltman先生は2005年に彼が四半世紀をかけて率いてきたSWOG Chairmanを退きましたが、彼の退任記念式典に招かれ、最初にスピーチしました。

ああ光陰矢の如し。Coltman先生は2018年にお亡くなりになりましたが、米国臨床腫瘍学会ASCO機関紙である*J.Clinical Oncology*に追悼文が出ております<sup>10)</sup>。我が国の指導的ながん臨床医とSWOGとの交流は人類のがん研究の歴史の1ページ、否一行として刻まれました。

#### 4. Where are we now, what was done during these two decades, and how was it done

さて、歴史を踏まえて、今まさに変わりつつあるもの、すなわち来たるべき課題を考えてみましょう。21世紀に入り、日本のアカデミア発の画期的な新規治療薬が次々と世に出ました。現国立がんセンター研究所の間野博行先生のクリゾチニブ、現愛知医科大学の上田龍三先生によるモガリズマブ、京都府立医科大学酒井敏行先生のトラメチニブ、そして京都大学本庶佑先生のニボルマブがそれらです。

Fig. 5にがんの薬物療法の発展の歴史を簡単にまとめました。現在、免疫療法から次の世代の治療、すなわち生物学的治療に移りつつあります。

ここで特筆すべきは、先月ついに、東京大学医科学研究所の藤堂具紀先生による遺伝子組み換えヘルペスウイルス療法が承認されたことです。

がんのウイルス療法は、2004年に文科省が始めた、がんトランスレーショナルリサーチ事業と、それに続く橋渡し研究支援推進プログラムによるアカデミア発新規医薬品開発の金字塔です。文科省によって始められ、さらに厚労省も加わって推進した、わが国の戦略的トランスレーショナルリサーチ推進

Fig. 5 がん治療の発展段階とゲノム・免疫医学革命

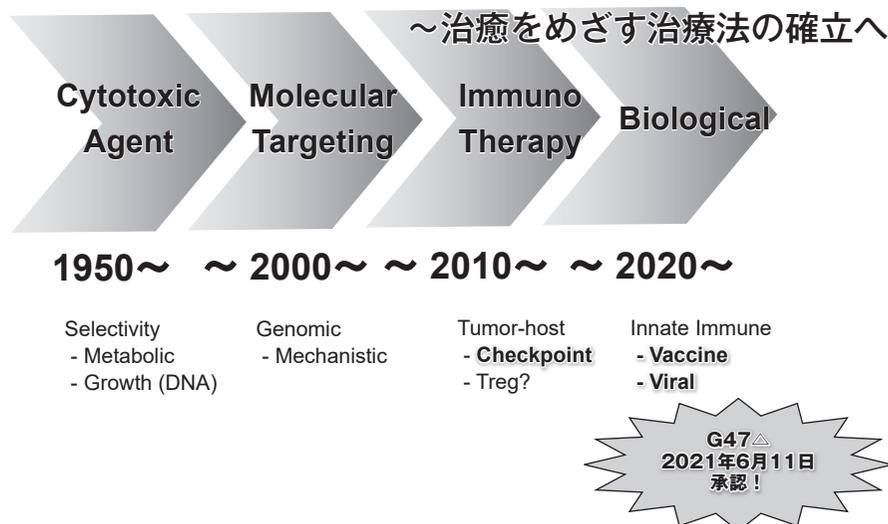
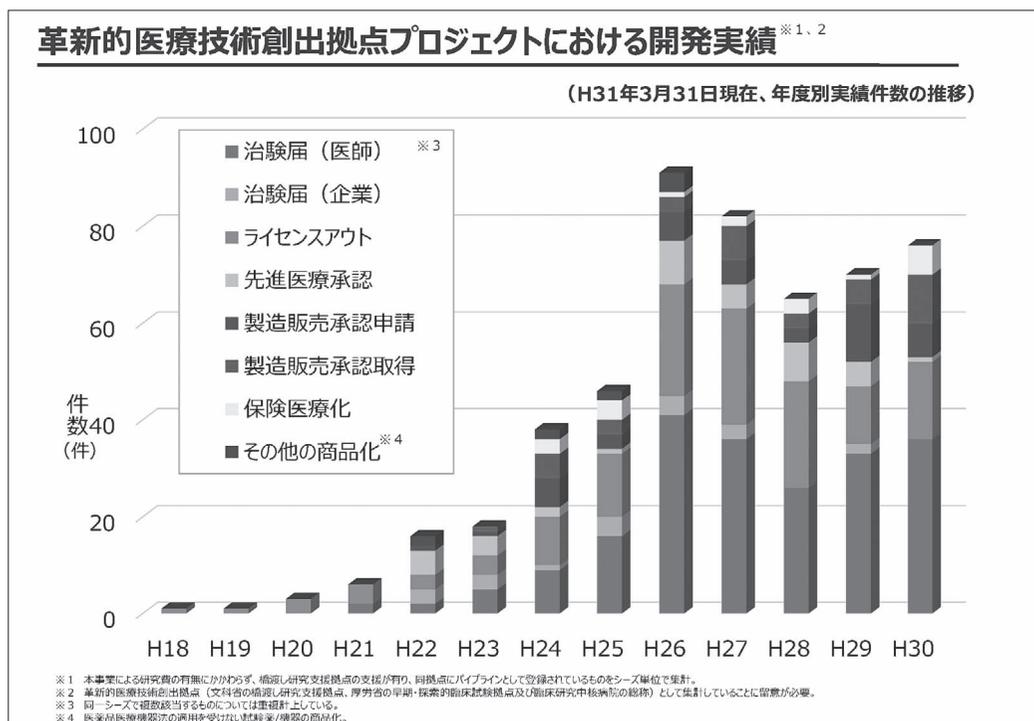


Fig. 6 革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける開発実績

(「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)



出典：橋渡し研究戦略的推進プログラム中間評価委員会。橋渡し研究支援総合戦略。令和元年8月7日。P.40。  
[https://www.mext.go.jp/component/b\\_menu/shingi/toushin/\\_icsFiles/afieldfile/2019/09/20/1421363\\_002\\_1.pdf](https://www.mext.go.jp/component/b_menu/shingi/toushin/_icsFiles/afieldfile/2019/09/20/1421363_002_1.pdf)

事業は2015年には、AMEDに引き継がれ、アカデミアの医療イノベーション創出インフラストラクチャーは完成し、膨大なR&Dパイプラインが現出しました (Fig. 6)<sup>11)</sup>。

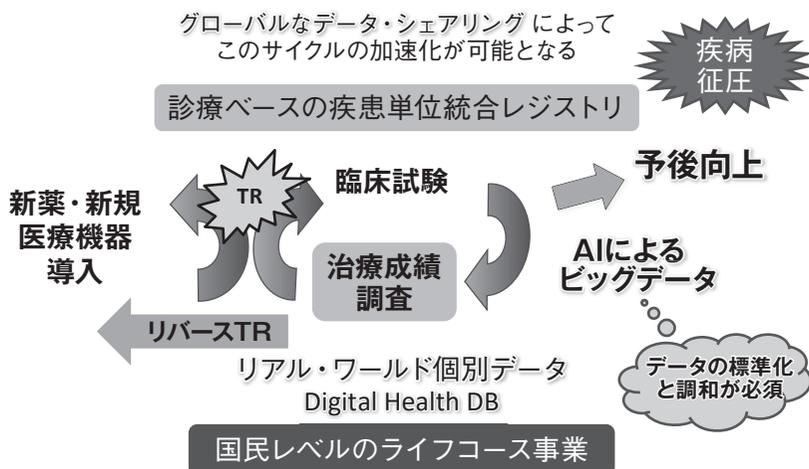
このイノベーション創出基盤形成プログラムはアカデミアにおける新規医薬品・医療機器候補すなわちシーズを棚卸して、その中から有望なものを文科省や厚労省、そして経産省が支援して、薬機法の下で研究開発を推進し、企業へのライセンス、薬事承認をとって患者さんのもとに届ける壮大な国家事業です。これは疾病征圧に向けて、クリニカルサイエンスのセントラルドグマを効率的に駆動する科学事業に他なりません (Fig. 7)。

トランスレーショナルリサーチを推進するためには、薬機法に基づいて、適切なマネジメントがなされねばなりません。科研費の募集要項はいわば仕様書ですから、そこには、何を目的にして、何を、どのように行うか等を明確に指示しておく必要があります<sup>11)</sup>。研究者の勝手に任せておいて、新しい医薬品や医療機器が世に出ることはないのです。

したがって、開発ステージに応じ、必要な資金投入がなされなければなりません。すなわち、薬機法に基づいてGMP製造、あるいはGLPによる非臨床安全性試験、そしてGCPによる治験に対する予算措置がそれです<sup>11)</sup>。

そのような募集要項は2012年度厚生労働省科研費、難治性疾患実用化研究事業において初めて適用されました。同年文科省の橋渡し研究加速ネットワーク事業においても同様な予算投入が行われ、AMED

Fig. 7 疾病征圧に向けて — 臨床科学のセントラルドグマ —



に引き継がれて今日に至っております。

これらのプログラムによって、医師主導治験を行って承認に至ったアカデミア発の新規医薬品、医療機器、医療技術は私がAMED前理事長末松誠先生と二人で講演した2018年末の時点で160件に達しておりました<sup>12)</sup>。2020年までに私が直接的または間接的にマネジメントに関わり、あるいはスーパーバイズして承認に至った案件の主なものをTable 2に示しました。さらに承認申請中、申請準備中、治験終了案件が続いております。

このような経緯を背景に2015年に厚労省はついに医療法に、臨床研究中核病院、すなわちアカデミッ

Table 2 薬事承認取得済みアカデミア医療シーズ例

	販売名	開発者／研究代表者 (承認時の所属機関)	国の支援プログラム	承認年月日	対象疾患／ 診断技術
1	メトレプレチン皮下注用 11.25mg「シオノギ」	中尾一和 (京都大学)	文科省 橋渡し研究支援 プログラム	2013年3月25日	脂肪萎縮症
2	HAL医療用下肢タイプ	山海嘉之 (筑波大学)	厚労省 難治性疾患等克 服研究事業	2015年11月25日	緩徐進行性 神経・筋疾 患
3	アイリスモニタ	木村芳孝 (東北大学)	東北大学	2017年2月23日	胎児心拍数 計測
4	チタンブリッジ	讃岐徹治 (熊本大学)	厚労省 難治性疾患等克 服研究事業／AMED 難 治性疾患実用化研究事業	2017年12月15日	内転型痙攣 性発声障害
5	ステミラック注	本望修 (札幌医科大学附属病院)	文科省 橋渡し研究支援 プログラム	2018年12月28日	脊髄損傷
6	タウリン散98%「大正」	砂田芳秀・大澤裕 (川崎医科大学)	厚労省 難治性疾患等克 服研究事業／AMED 難 治性疾患実用化研究事業	2019年2月21日	MELAS
7	リティンバ耳科用250µg セット	金丸眞一 (田附興風会北野病院)	文科省 橋渡し研究支援 プログラム	2019年9月20日	鼓膜穿孔

クリサーチオーガニゼーションAROを規定し、平成27年より施行に至りました。2021年7月現在、14大学病院が承認されております（臨床研究中核病院一覧、厚生労働省、URL：<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/tyukaku.html>）。ここに、医療法に規定されるところの、特定機能病院は高度な医療技術の開発・評価をしなければならない、と言う条項はついに実体化されました。

こうして、わが国は世界に先駆けてトランスレーショナルリサーチを推進

するために必要な基盤を形成し、また法律、制度の整備も着々と行ってきました。その結果、わが国は、アカデミア主導によって再生医療を、世界を圧倒するスピードで開発実用化して、患者さんのもとに届けることに成功しました。アカデミアには世界の追随を許さぬ再生医療R&Dパイプラインが確立し、神経再生、鼓膜再生に続いて続々と、大学で生まれた再生医療が承認されております。

幹細胞療法と組織工学的治療の先駆的代表的なもの3件ずつ選んで各開発者の先生に執筆していただき、再生医療原論としてまとめ、*Nature*の協力により2020年に出版することができました<sup>2)</sup>。

幹細胞医学革命のエッセンスとは、自然治癒力の本体を利用する医療の確立です。言い換えれば、一人一人が自身の骨髄や脂肪組織等に保有する幹細胞そのものを利用する新しい医療です。この治療法の開発によって我々は新しい疾患概念に至りました。再生修復細胞過程ホメオスタシス障害と言って良いでしょう。これはそのまま、新しい創薬コンセプト、方法につながり、すべての疾患に適用できます。これは医学のコペルニクス的転回を意味します (Fig. 8)。

分子生物学を超えて、これまで全く治療法がなかった疾患に対して治療の道を拓く生物原理が明らかになったのです。生命・生物原理はchemistryではないのです。

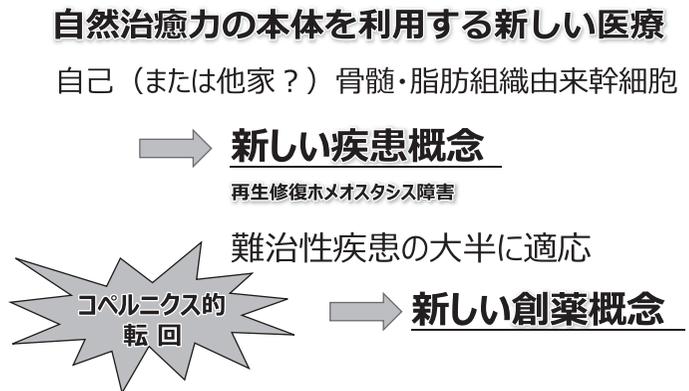
生命体は、ダーウィン進化する多細胞共生系であり自己保存能を内在する恒常性維持機構として理解することができます。その細胞メカニズムは幹細胞を中心とした再生修復系と自然免疫/獲得免疫を中心とした自他識別クリアランス系との絶妙のカップリングによっています<sup>2)</sup>。この原理をもとにあらゆる病理発生プロセスを解明していくことが可能になります。

## 5. Newer conception of cancer biology ~ Beyond molecular biology

さていよいよ腫瘍生物学の新しい概念に入ります。

現代のがんの診断・治療学の基本原理は1980年代初頭には完成しておりました。がんの診断・治療のパイオニアの先生方が総力をあげて執筆出版したのが *Cancer Medicine*<sup>13)</sup> です。Emil Frei先生はがんの化学療法を確立した先生ですが、1982年に彼とJames Holland先生が出版されたテキストで10 cmの厚さがあるんですよ。 *Cancer Medicine*の急性リンパ性白血病の章には、その治癒率の経年的な改善を示す Kaplan-Meier 曲線が描かれた図が載っています。1982年、今から40年前、この時点で既に急性リンパ性白血病は治癒する病気になっていました。「ええ！？白血病が治る？ いったい日本の教科書はどうなって

Fig. 8 幹細胞医学革命



るんだ？白血病の治療の章には、治療法無し、としか書いてない」、この図を初めて見たとき私は雷に打たれたような衝撃を受けたのであります。いまでは当たり前になった、がん血管新生阻害療法の提唱者 Judah Folkman 先生も一章を執筆されています。皆さんご存知のベバシズマブは、彼が初めて提唱した腫瘍生物学的コンセプトのもとにすすめられた、がんの血管新生阻害に関する研究の果実なのです。

治療学は卓越した臨床研究と地道な基礎研究によって驚異的な進歩を遂げました。今我々は全面的な治癒を目指す治療法の開発を狙うところまで来ているのです。我々の目標は予後の絶対的向上すなわち、治癒であります。治癒はここに示す Kaplan-Meier 曲線のプラッターで定義することができます (Fig. 9)。

治療成績の向上には予後因子の解明が決定的に重要であることを知っておく必要があります。予後因子の解明は治療法革新の根幹です。この原理はいくら強調しすぎてもしすぎる事はありません。なんでもかんでも遺伝子を解析すれば何とかかなると言うのは極めて未熟な発想であり、生物学・臨床医学を理解しない戯言です。

ここで臨床科学の座標軸を頭に入れてください (Fig. 10)<sup>8, 11)</sup>。言うまでもなく疾患実体の解明なくして治療法の革新はあり得ませんし、診断法の進歩なくして治療成績の向上はあり得ません。診断法の開発や疾患実体の解明には観測技術の進歩がクリティカルです。新しい観測技術として High resolution live imaging を用いてダイナミックな細胞プロセスや細胞間のクロストークを解明していくことが病理発

Fig. 9 ゴール：予後向上

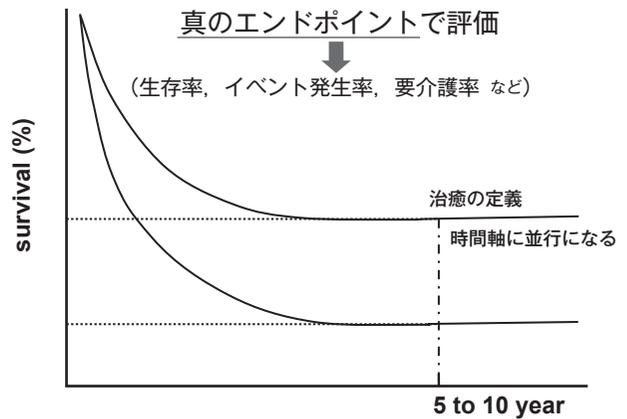
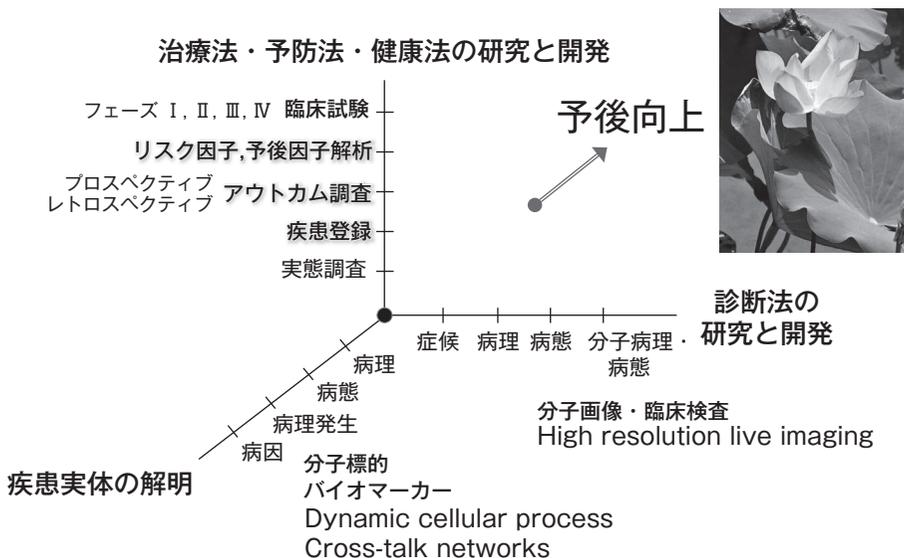


Fig. 10 臨床科学の座標軸



生の解明に今後大きな威力を発揮するでしょう。

以下、予後因子の解明とそれに続く研究の発展の実例を卵巣癌を例に示します。

1992年のSWOGとのミーティングより10年、故寺島芳輝教授の弟子、落合和徳教授と改めて、3期4期卵巣癌の治療成績の全国調査、アウトカムリサーチを実施しました。この時点で卵巣癌の治療、臨床研究において日本は世界のトップに立ちました。現在、京都府立医科大学教授である手良向聡先生と予後因子を解析し、卵巣癌について初めて予後因子指標を開発してJCO誌に発表しました<sup>14)</sup>。

直ちに英国のグループが彼らの持つコホートで追解析して<sup>15)</sup>。この予後因子指標は確立しました。生存曲線を比べてみると明白ですが、日本の治療成績は5年生存率で見ても英国の倍を達成しております。

その後米国のグループとオランダのグループも追解析をして全く同じ結果になることを示しました<sup>16)</sup>。卵巣癌の予後は、腫瘍因子と、宿主因子すなわち年齢とPS、そして手術による根治レベル、言い換えれば残存腫瘍量によっています。ここで問題は「宿主因子の実体はいったい何か？」と言うことです。

それに対する回答の一部が進行肺癌の臨床試験コホートの解析から判明しました。この臨床試験こそ、先ほど紹介しましたSWOGとのCommon arm trialであり、主論文は当時のスタンダードであったプラチナム製剤ベースのスタンダードを革新するプラチナムフリーコンビネーションキモセラピーの開発としてLancet Oncology誌に出版しました<sup>17)</sup>。

この臨床試験のコホートを解析した結果、なんと好中球が重大な予後因子であることが判明したのです<sup>18)</sup>。通常、がんの化学療法では白血球数が減りますから白血球数の少ない患者さんには抗がん剤は慎重投与と言うことになるのですが、実は治療前から白血球の少ない患者さんの方が圧倒的に予後が良いのです。白血球数を区分すると、白血球数の多いほど生存率が低くなりますが、リンパ球数ではそれは認められません。白血球数を4,500/mm<sup>3</sup>で線引きしますと、4,500未満の人と4,500以上の人の生存期間中央値には1.5倍を超える差があることが判明しました。この論文は大きな反響を呼び、ほとんどすべてのがん腫で検討されレビュー論文も出ております<sup>19)</sup>。卵巣癌でも好中球リンパ球数の比率が独立した予後因子であることが報告されました<sup>20)</sup>。こうして、がんの予後因子を構成する腫瘍-宿主連関の本体の1つが判明したわけです。

がんにおいて好中球はもはや中立ではないと言う重要なレビュー論文が2016年に出版されました<sup>21)</sup>。好中球はがんを攻撃するT細胞を抑制することが明らかになっています。

## 6. Horizon of cancer therapy in terms of post immune checkpoint inhibitor

さあ、いよいよポスト・チェックポイント阻害薬開発のフロンティアに移りましょう。

またしても卵巣癌の予後因子の話です。2007年に京都大学の濱西潤三先生と現在の産婦人科教授である万代昌紀先生らは、腫瘍のPDL-1抗原発現が独立した予後因子であることを発見し、さらに腫瘍へのCD8陽性T細胞浸潤が予後を決める本体であることを突き止めて、PNAS誌に報告しました<sup>22)</sup>。さらに濱西先生らは抗PD-1抗体ニボルマブの第I～II相臨床試験を行ってその抗腫瘍効果をJCOに報告しました<sup>23)</sup>。

米国政府の臨床試験登録サイトClinicalTrials.govをみると現在、世界中で卵巣癌だけで、第Ⅲ相試験を含む109件の臨床試験がチェックポイント阻害薬について実施されていますが (Table 3)、まだ結論は出ていません。ここで皆さん驚かれると思います。濱西先生らがJCOに早期の臨床試験の結果を報告したのが2015年です。何を珍多楽やっているのだと呆れるばかりです。はっきりしているのはこれら臨床試験をレビューするとわかりますが、患者選択基準において、予後因子によるまともな層別化をしております。

Table 3 PD-1/PD-L1 卵巣癌臨床試験実施状況 (ClinicalTrials.gov)

卵巣癌未承認

2021/3/30 現在

薬剤名	製薬企業	合計	Phase I	Phase I-II	Phase II	Phase II-III	Phase III
Nivolumab	BMS-ONO	26	8	13	4		1
Nivolumab + Ipilimumab	BMS-ONO	7	2	1	4		
Nivolumab or Pembrolizumab	BMS-ONO /Merck	5	4	1			
Pembrolizumab	Merck	8	4	2			2
Avelumab	Pfizer	15	5	3	3		4
Atezolizumab	Roche	16	4	3	4	1	4
Durvalumab	AZ	17	3	5	8		1
Tremelimumab (new CTLA-4 inhibitor)	AZ	2		1	1		
Durvalumab + Tremelimumab	AZ	11	4	2	5		
Cemiplimab (new PD-1 antibody)	Sanofi	2		2			
合計		109	34	33	29	1	12

太字：卵巣がん以外で日本既承認      白抜き：グローバルPhase IIIに日本から参加

小島伸介博士作成

せん。ですからなかなか結論が出ないのです。予後因子が異なるがんは、同じ卵巣癌といえども別の病理プロセスを持つ、あえて言えば別の病気なのです。

ここで、聡明な皆さんは気付かれると思います。ではチェックポイント阻害薬で治療した場合の予後因子ないし予測因子は一体どうなのか？ということなのです。そうです、その予後因子解析をすると驚くべきことが判明したのです。

一昨年 (2019年) のBolandらの論文ですが、なんとリンパ球・好中球の比率が卵巣癌のチェックポイント阻害薬による早期の病勢進行ないし治療中止の予測因子だと言うのです<sup>24)</sup>。では、その本体は一体何か？ついに昨年 (2020年) 血清中のインターロイキン8が腫瘍中に好中球を誘導しチェックポイント阻害薬の効果を阻害することが報告されました。なんと血中のIL-8濃度は予後と強い相関を示すことが報告されました<sup>25)</sup>。すなわち、IL-8の血中濃度は卵巣癌の独立した重大な予後因子であることが明らかになったのです。

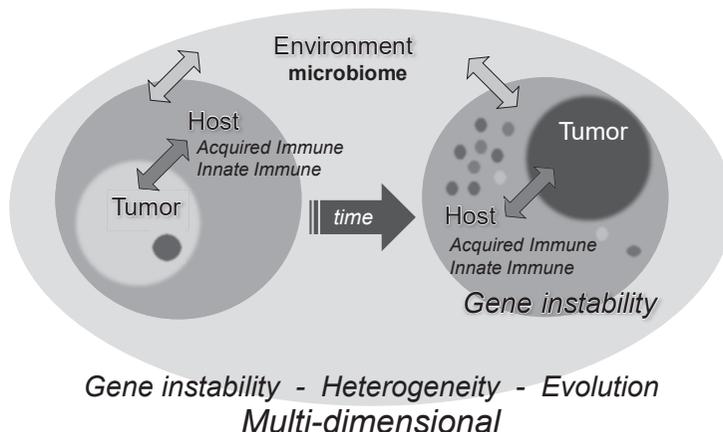
すでに抗IL-8抗体の第I相臨床試験は終了していますが<sup>26)</sup>。その臨床効果については現在進行中の臨床試験の結果をまたねばなりません。

ここで現時点での腫瘍生物学をまとめます (Fig. 11)。一言で言えば、がんは進化する細胞プロセスとして理解しなければならないということであり、宿主の中にあって、がん細胞は共生状態を保ちながら成長進化を続ける、まさしく悪性の新生物であるということです。分子的かつ細胞学的にはgene-instabilityとheterogeneityで特徴付けられ、マルチディメンショナルに宿主との相互関係の中で進化を繰り返します。なんか、SARS-Cov2も同じですね。ここでさらなる生物学的な、また治療学的なフロンティアに挑む必須の新しい知見を紹介して最後のチャプターに移ります。

新しい決定的な成果は日本から発信されました。白血病患者さんにおいて、白血病細胞の根絶化学療法

**Fig. 11 Dynamics of Cancer Biology**

Evolutional cellular process in Cancer



後の骨髄移植の予後に係る予測因子の解析結果です。大阪大学の草壁信輔先生と福島健太郎先生らによって2019年に *British Journal of Hematology* に報告されました<sup>27)</sup>。化学療法後に腸内細菌叢が破壊される患者さんの予後は著しく悪いことが判明しました。この事実は腫瘍の根絶、骨髄の再建に係る重要な因子は宿主が腸内細菌叢の健常恒常性を保つことができるか否かにあることを意味しています。この知見は極めて重大であり、今後、がんを治癒に導く診断学、治療学研究を推し進める上で多くの示唆、作業仮説の手がかりを与えております。

もう一つの重要な示唆は、まさしくビッグデータの解析から与えられております。台湾は国民皆保険で膨大な保険医療データ解析が進んでおり世界の追従を許しません。驚くべきことに白血病の患者さんにおいても中薬、Traditional Chinese Medicine, TCMを併用している患者さんの方が圧倒的に予後が良いことが判明しました<sup>28)</sup>。時間の関係でこれ以上は示しません、ビッグデータ解析によってほとんどのがん、心筋梗塞、脳卒中あるいは自己免疫疾患においてTCMの効果が報告されています。

わが国では漢方薬と言って大幅にその臨床も基礎研究も遅れてしまっています。日本は新たに中医学TCMを導入し、研究を中国、台湾と協力して推進する必要があることをあえてここで強調しておきたいと思えます。TCMがなぜ効果があるかをいちど皆さんも静かに考えてみて下さい。

## 7. Road to disease control, building learning health society and global research network ~ Grand design and operation model

いよいよ最後のチャプターです。Nature Editor in ChiefのSkipper先生は互惠的、包括的共同研究が必要と言います。No question! しかしいつたい、どのように研究全般をインテグレートし世界とネットワークを作るのか？

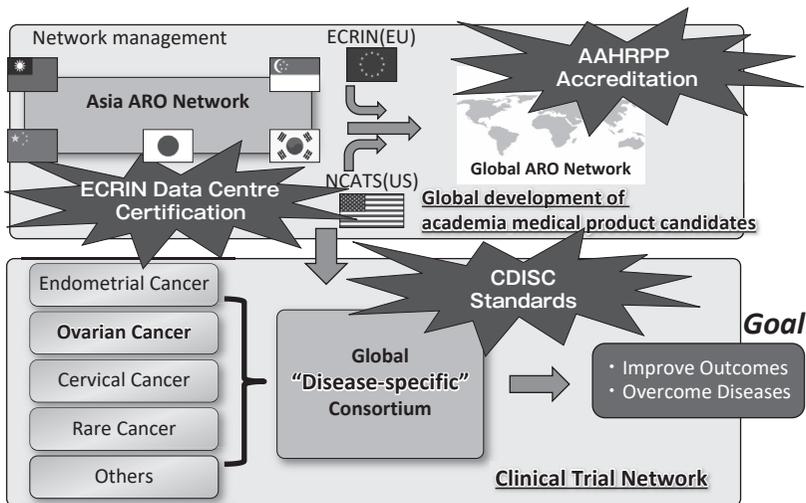
そのグランドデザインを示します。

研究と実地臨床を結ぶラーニングヘルスシステムの社会実装が第一のカギであり (Fig. 12)<sup>29)</sup>、そのような新たな社会をラーニングヘルスサエティと私は呼びたいと思えます。そのような社会の実現のために新しい強力なコンセプトによるLHS研究所 (www.lhsi.jp) を名古屋に設立し稼働させました。

Fig. 12 Learning Health Society ~ Solution for disease control



Fig. 13 Global Network for Disease Control



全世界にまずこのようなラーニングヘルスシステムを実装した研究体制を構築する。次にそれらを疾患単位でネットワーク化する (Fig. 13)<sup>11)</sup>。このプロセスを地道に進めることが互恵的、包括的な共同研究体制構築の道であり、それは各国で構築されている臨床試験グループをネットワークとしてまとめ上げる努力によって実現可能であります。

さて最後に Take home message として、アリストテレスの言葉を皆さんの心に残して本日の講義を終え

たいと思います。

Man is a goal seeking animal. His life only has meaning if he is reaching out and striving for his goals.

人間は目標を追求する動物である。目標に向けて到達しようと努力を続けられない限りその人生の意味はない。

私たちは、科学者として医師として、全ての疾病の征圧に向けて使命に生きる。

Be ambitious! Keep climate justice, ocean justice and build peace and happy planet.

私の臨床科学者としての四半世紀にわたる実践の一端を記したこの講義の内容が、皆さんのこれからの研究の一つの参考になれば幸いです。

どうもご清聴ありがとうございました。

最後に快くスライドを貸してくださいました *Nature* Editor in Chief の Magdalena Skipper 先生、スライド作成に尽力くださった MCL 社の平井由里子様 に感謝の念を表するとともに、京都府立医科大学手良向聡教授、医療イノベーション推進センター小島伸介博士の助力に深謝します。

## 文 献

- 1) 福島雅典. 特別寄稿：新型コロナウイルス関連肺炎に罹らないために～一人一人が気を付けるべきこと、新しい社会の建設に向けて～. 臨床評価. 2020 ; 48 (1) : 145-50.  
[http://cont.o.oo7.jp/48\\_1/p145-50.pdf](http://cont.o.oo7.jp/48_1/p145-50.pdf)
- 2) Translational Research Center for Medical Innovation. The Principles of Regenerative Medicine (再生医療原論).  
[https://www.tri-kobe.org/files/topics/354\\_ext\\_05\\_0.pdf](https://www.tri-kobe.org/files/topics/354_ext_05_0.pdf)
- 3) Isobe A, Iwasaki S, Uchida K, Tokai T. Abundance of non-conservative microplastics in the upper ocean from 1957 to 2066. *Nat Commun.* 2019 Jan 24; 10(1): 417. doi: 10.1038/s41467-019-08316-9. PMID: 30679437; PMCID: PMC6345988.
- 4) 21世紀 先端医療コンソーシアム 緊急提言策定委員会 主幹 福島雅典. 21世紀メディカル研究所 (事務局). 緊急提言「新型コロナ感染対策の抜本的改革～臨床からの提言」. 令和3年2月.  
[http://cont.o.oo7.jp/49\\_1/p41-51.pdf](http://cont.o.oo7.jp/49_1/p41-51.pdf)
- 5) 福島雅典. 新型コロナウイルス感染対策を問う～臨床からの提言. 臨床評価. 2021 ; 49 (1) : 53-66.  
[http://cont.o.oo7.jp/49\\_1/p53-66.pdf](http://cont.o.oo7.jp/49_1/p53-66.pdf)
- 6) Fukushima M. The overdose of drugs in Japan. *Nature.* 1989 Dec 21-28; 342(6252): 850-1. doi: 10.1038/342850a0. Erratum in: *Nature* 1990 Jan 11; 343(6254): 112. PMID: 2594079.
- 7) Fukushima M. Clinical trials in Japan. *Nat Med.* 1995 Jan; 1(1): 12-3. doi: 10.1038/nm0195-12. PMID: 7584938.
- 8) 福島雅典. 疾病征圧への道 (上巻) 創英社/三省堂書店; 2019.
- 9) 寺島芳輝, 他. 21施設による進行卵巣癌の治療成績—とくに治療法の相違による生存率の差異を中心に—, 日産婦会誌. 1993 ; 45 (4) : 363.
- 10) Blanke CD, Crowley J, Baker LH, Fisher RI. In Memoriam: Charles A. Coltman, 1930 to 2018. *J Clin Oncol.* 2019; 37(13): 1037-40.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.00270>
- 11) 福島雅典. 疾病征圧への道 (下巻). 創英社/三省堂書店; 2019.
- 12) 末松 誠. AMED のミッション：グローバルデータシェアリング. 臨床評価. 2019 ; 47 (Suppl XXXVI) : 11-24.
- 13) Frei E, Holland J, editors. *Cancer Medicine, 2nd edition.* Philadelphia : Lea & Febiger: 1982.
- 14) Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M; Japan Multinational Trial Organization OC01-01. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J Clin*

- Oncol.* 2007 Aug 1; 25(22): 3302-6. doi: 10.1200/JCO.2007.11.0114. PMID: 17664478.
- 15) Clark TG, Stewart M, Rye T, Smyth JF, Gourley C. Validation of a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer: results from its application to a UK-based cohort. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 10; 25(35): 5669-70; author reply 5670-1. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2976. PMID: 18065745.
  - 16) Wahner Hendrickson AE, Hawthorne KM, Goode EL, Kalli KR, Goergen KM, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA, Keeney GL, Visscher DW, Tarabishy Y, Oberg AL, Hartmann LC, Maurer MJ. Assessment of published models and prognostic variables in epithelial ovarian cancer at Mayo Clinic. *Gynecol Oncol.* 2015 Apr; 137(1): 77-85. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.539. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25620544; PMCID: PMC4380608.
  - 17) Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, Nishiwaki Y, Komuta K, Minato K, Fujita Y, Teramukai S, Fukushima M, Furuse K; Japan Multi-National Trial Organisation. 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. *Lancet Oncol.* 2008 Dec; 9(12): 1135-42. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70261-4. Epub 2008 Nov 13. PMID: 19013107.
  - 18) Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, Minato K, Mio T, Fujita Y, Yonei T, Nakano K, Tsuboi M, Shibata K, Furuse K, Fukushima M. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer.* 2009 Jul; 45(11): 1950-8. doi: 10.1016/j.ejca.2009.01.023. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19231158.
  - 19) Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 May 29; 106(6): dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124. PMID: 24875653.
  - 20) Zhao Z, Zhao X, Lu J, Xue J, Liu P, Mao H. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Apr; 297(4): 849-57. doi: 10.1007/s00404-018-4678-8. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368160.
  - 21) Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer.* 2016 Jul; 16(7): 431-46. doi: 10.1038/nrc.2016.52. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27282249.
  - 22) Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, Higuchi T, Yagi H, Takakura K, Minato N, Honjo T, Fujii S. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Feb 27; 104(9): 3360-5. doi: 10.1073/pnas.0611533104. Epub 2007 Feb 21. PMID: 17360651; PMCID: PMC1805580.
  - 23) Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, Kanai M, Mori Y, Matsumoto S, Chikuma S, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Ueda A, Hosoe Y, Morita S, Yokode M, Shimizu A, Honjo T, Konishi I. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1; 33(34): 4015-22. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3397. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26351349.
  - 24) Boland JL, Zhou Q, Martin M, Callahan MK, Konner J, O' Cearbhaill RE, Friedman CF, Tew W, Makker V, Grisham RN, Hensley ML, Zecca N, Iasonos AE, Snyder A, Hyman DM, Sabbatini P, Aghajanian C, Cadoo KA, Zamarin D. Early disease progression and treatment discontinuation in patients with advanced ovarian cancer receiving immune checkpoint blockade. *Gynecol Oncol.* 2019 Feb; 152(2): 251-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.11.025. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30470581; PMCID: PMC6613945.
  - 25) Schalper KA, Carleton M, Zhou M, Chen T, Feng Y, Huang SP, Walsh AM, Baxi V, Pandya D, Baradet T, Locke D, Wu Q, Reilly TP, Phillips P, Nagineni V, Gianino N, Gu J, Zhao H, Perez-Gracia JL, Sanmamed MF, Melero I. Elevated serum interleukin-8 is associated with enhanced intratumor neutrophils and reduced clinical benefit of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Med.* 2020 May; 26(5): 688-92. doi: 10.1038/s41591-020-0856-x. Epub 2020 May 11. PMID: 32405062; PMCID: PMC8127102.

- 26) Bilusic M, Heery CR, Collins JM, Donahue RN, Palena C, Madan RA, Karzai F, Marté JL, Strauss J, Gatti-Mays ME, Schlom J, Gulley JL. Phase I trial of HuMax-IL8 (BMS-986253), an anti-IL-8 monoclonal antibody, in patients with metastatic or unresectable solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2019 Sep 5; 7(1): 240. doi: 10.1186/s40425-019-0706-x. PMID: 31488216; PMCID: PMC6729083.
- 27) Kusakabe S, Fukushima K, Maeda T, Motooka D, Nakamura S, Fujita J, Yokota T, Shibayama H, Oritani K, Kanakura Y. Pre- and post-serial metagenomic analysis of gut microbiota as a prognostic factor in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2020 Feb; 188(3): 438-49. doi: 10.1111/bjh.16205. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566729.
- 28) 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*. 2017 Jun; 16(2): 156-64. doi: 10.1177/1534735416664171. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27531548; PMCID: PMC5739127.
- 29) 福島雅典. 医療費, 介護等による社会負担激減のために～アカデミア発イノベーションの社会実装とラーニングヘルスソサエティの建設. 臨床評価. 2021 ; 48(Suppl 37) : 47-55.  
<http://cont.o.oo7.jp/48sup37/p47-55.pdf>

\* \* \*