

臨床試験部発足 10 周年・未来医療教育研究センター発足記念シンポジウム

「21 世紀の未来医療への創造をめざして」

2012 年 3 月 19 日

主催

千葉大学医学部附属病院臨床試験部  
千葉大学未来医療教育研究センター  
千葉大学医学部附属病院・医学研究院・薬学研究院

共催

特定非営利活動法人ちば生命科学支援センター

プログラム・抄録集

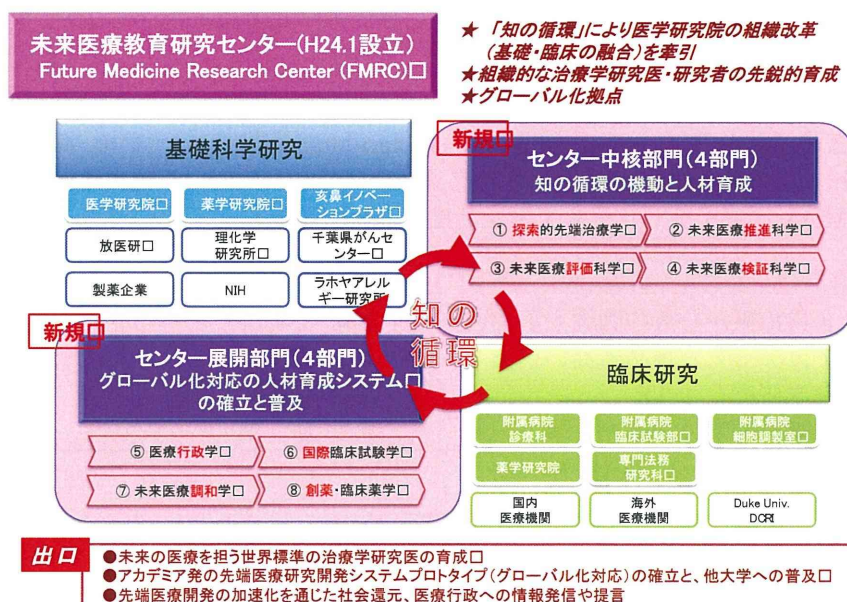
<b>臨床試験部発足 10 周年・未来医療教育研究センター発足記念シンポジウム</b> <b>21 世紀の未来医療への創造をめざして</b>	
<b>【主催】</b> 千葉大学医学部附属病院臨床試験部 千葉大学未来医療教育研究センター 千葉大学医学部附属病院・医学研究院・薬学研究院 <b>【共催】</b> NPO 法人ちば生命科学研究支援センター <b>【研究プログラム】</b> 千葉大学医学系 G-COE プログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」 千葉大学医学部附属病院 臨床研究基盤整備推進研究事業（治験中核病院） 「臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究」 <b>【日時】</b> 2012 年 3 月 19 日(月) 17：30-19：30（シンポジウム）/19：30-21：00（記念祝賀会） <b>【会場】</b> シンポジウム：千葉大学医薬系総合研究棟Ⅱ、1F 薬学部 120 周年記念講堂 祝賀会： 同上 地下 1 階（千葉市中央区亥鼻 1-8-1）	
<b>プログラム</b>	
17：30～ 17：45  開会の辞 挨拶	〈開会の辞〉 花岡 英紀（千葉大学医学部附属病院臨床試験部部长・診療教授） 本橋 新一郎（千葉大学大学院医学研究院免疫細胞医学 准教授）  〈挨拶〉 齋藤 康（千葉大学 学長） 山本 恵司（千葉大学 理事） 宮崎 勝（千葉大学医学部附属病院長） 玉上 晃（文部科学省 高等教育局医学教育課大学病院支援室長） 山田 雅信（厚生労働省 医政局研究開発振興課治験推進室長）
17：45～ 18：40  基調講演	『未来医療教育研究センターのめざすところ』 中山 俊憲, MD, PhD（千葉大学未来医療教育研究センター長）  Keynote address 1 『米国での新規喘息治療法開発研究』 Dale T. Umetsu, MD, PhD（Harvard Med. School）  Keynote address 2 『アカデミア主導の新薬開発：Lessons from ARISTOTLE』 John H. Alexander, MD, MHS（DCRI, Duke Univ.）
18：40～ 19：15  パネル ディスカ ッション	『21 世紀の未来医療への創造をめざして』 21 世紀の未来医療への創造をめざして千葉大学はどのような方向性をもって活動をするのか？ 人材育成をどうするのか？また、アカデミア（医学、薬学領域）と企業、規制当局との連携をどのようにするのか？  〈座長〉 齋藤 康／中山 俊憲  〈パネリスト〉 山本 恵司／Dale T. Umetsu／John H. Alexander／花岡 英紀／本橋 新一郎 齋藤 和季（千葉大学大学院薬学研究院 教授）／宇山 佳明（千葉大学医学研究院客員教授・PMDA レギュラトリーサイエンス推進部研究課長）  〈発言〉 (1) 企業治験から真の医師主導治験へ 花岡 英紀 (2) アカデミアと規制当局の橋渡し 宇山 佳明 (3) 薬学研究院の TR 齋藤 和季 (4) 医学研究院の TR 本橋 新一郎
19：30～ 21：00 祝賀会	〈司会〉 花岡 英紀／本橋 新一郎  〈挨拶〉 中谷 晴昭（千葉大学大学院医学研究院・医学部長）

「未来医療教育研究センターのめざすところ」  
 千葉大学未来医療教育研究センター長 中山 俊憲

最先端の研究成果に基づく「新規の医薬品、医療機器、医療技術及び発症予防法の開発」は、未来医療を具現化していくための中心的なミッションですが、残念ながら、これまで諸外国に比べて我が国の開発実績は、大きく見劣りすると言わざるを得ません。この現状を打破するために、千葉大学では「治療」に的を絞り、「治療学」を「治療の理論的背景を明らかにし、その知見に基づいた新規治療法の開発を系統的に研究・実践する学問」と定義することにより、新しい学問領域の創生を目指します。その第一歩として、我が国をリードし得る教育研究システムを構築し、未来の治療学研究を拓く人材の育成を目指し、平成24年1月に「未来医療教育研究センター」を設立いたしました。私どもの目指す「治療学研究」は、学際的な共同研究を基盤に、一般社会との継続的な対話により、医療に求められているものを実現可能性も含めて的確に把握した上で、基礎科学と臨床現場の間で知を循環させながら、グローバルに通用する世界標準の教育研究システムを機動させて発展するものであり、これまででない、21世紀における医学研究の在り方の重要なモデルになると考えています。

本取り組みは、千葉大学の医学研究院、薬学研究院、医学部附属病院、専門法務研究科が中核となり、米国Duke大学、米国ラホヤアレルギー免疫科学研究所、理化学研究所、放射線医学総合研究所、医薬品医療機器総合機構、製薬企業などの国内外の様々な産官学の機関に所属する研究者が参画して推進します。センター内には、8部門(探索的先端治療学部門、未来医療推進科学部門、未来医療評価科学部門、未来医療検証科学部門、医療行政学部門、国際臨床試験学部門、未来医療調和学部門、創薬・臨床薬学・医薬品開発部門)を置き、トランスレーショナルリサーチ、臨床試験、国際共同治験などの臨床研究を強力に推進できる研究者及び実務者を国内外の複数の一流専門機関が協力して先鋭的に教育することで、最新の医療を国民に提供するためのグローバルな視点を持つリーダーを育成します。

図:未来医療教育研究センターのコンセプト



## ご略歴

なかやま としのり

氏名

中山 俊憲

学歴： 昭和 59 年 山口大学医学部卒業

昭和 63 年 東京大学大学院医学系研究科修了

職歴： 昭和 63 年 米国国立癌研究所客員研究員

平成 3 年 東京大学医学部免疫学教室 助手

平成 7 年 東京理科大学生命科学研究所 助教授

平成 10 年 千葉大学大学院医学研究院 助教授

平成 13 年 同 教授

平成 23 年現在 千葉大学バイオメディカル研究センター長

千葉大学未来医療教育研究センター長

医学部附属動物実験施設長

学長特別補佐、医学研究院副研究院長

受賞： 第 3 回日本免疫学会賞 (2000)

第 14 回アボットジャパン・アレルギー学術奨励賞 (2004)

学会： 日本免疫学会理事 (2006-2010)

Clinical Immunology Society, Councilor (2009-)

日本バイオイメージング学会理事 (2009-)

日本癌学会評議員 (2005-)

雑誌編集：

Cancer Science (Associate Editor, 2009-)

Journal of Biological Chemistry (Editorial Board, 2005-2010)

Journal of Clinical Immunology (Editorial Board, 2011-)

Frontiers in Immunology (Review Editor, 2011-)

**Innate Lymphoid Cells Shape Immunity in the Lungs**  
**Dale T. Umetsu, MD, PhD, Professor of Harvard Medical School**

Asthma is a major public health problem that affects 300 million individuals worldwide. Airway hyperreactivity (AHR) and airway inflammation are major components of the disease, and are thought to be orchestrated by allergen-specific Th2 cells in combination with eosinophils and basophils. Such cells are present in the lungs of virtually all patients with asthma, particularly in those with allergic asthma, the most common form of asthma. However, while Th2 cells may be responsible for many of the classical features of asthma, several clinical and experimental observations suggest that the causes of asthma are more heterogeneous and complex than suggested by the Th2 paradigm. Such observations suggest that other cell types, in addition to Th2 cells, regulate the development of asthma.

For example, viral respiratory infection precipitates asthma symptoms in virtually all patients with asthma, regardless of the presence of allergy. The asthma symptoms that occur with viral infection are often severe, and frequently result in hospitalization due to a failure of conventional asthma therapies, such as corticosteroids, which effectively limit the function of eosinophils and Th2 cells. Rhinovirus is the most common cause of virus-associated asthma exacerbations, but infection with influenza virus is also extremely common, and is associated with significant morbidity and mortality in patients with asthma, as observed during the 2009 H1N1 influenza A virus pandemic. Precisely how viral infection, and in particular influenza virus infection, causes acute asthma, and whether viral-induced asthma requires the presence of Th2 cells or innate cells, is not known.

To define the inflammatory cell types and processes involved in the development of acute virus-induced asthma, we established an experimental mouse model, in which mice were infected with the influenza A virus, and examined the development of acute AHR. Surprisingly, infection with influenza acutely induced airway inflammation and AHR within five days of infection, independent of Th2 cells and adaptive immunity. Moreover, influenza-induced AHR required the presence of an innate lymphoid cell population, called nuocytes or natural helper cells, characterized by the absence of lineage markers, but by expression of Thy1 (CD90), Sca-1, and the IL-33 receptor, ST2. These results strongly suggest that infection with influenza virus causes acute AHR by activating a novel innate lymphoid cell population and an IL-13-IL-33 axis, in the absence of adaptive immunity. Further study of this innate pathway may lead to improved therapies for acute severe exacerbations of asthma associated with viral infection.

**[対訳]自然免疫系細胞が肺における免疫を形成する**  
**Dale.T.Umetsu, MD, PhD, Professor of Harvard Medical School**

喘息は世界規模で3億人に影響している重大な社会的健康問題である。気道の反応性亢進(AHR)と炎症がこの疾病の主な要素であり、抗原特異的なTh2細胞が好酸球と好塩基球と共同してその症状を調節していると考えられている。そのようなTh2細胞は、実際全ての喘息患者、とりわけ最も一般的な形態であるアレルギー性の喘息患者の肺に存在する。しかし、Th2細胞が喘息の最も一般的な症状の原因であるかもしれないと言われている一方で、いくつかの臨床的および研究的な所見から、喘息を引き起こす原因はTh2細胞理論よりももっと多様化しており、複雑であると言われている。このような報告はTh2細胞に加えて他の細胞タイプが喘息の進行を制御していることを示唆している。

例えば、ウイルス性の呼吸感染は、喘息を有する患者がアレルギーを有しているかいないかに関わらず、事実上全員に喘息の症状を引き起こす。ウイルス性の感染による喘息症状は多くの場合重症であり、好酸球とTh2細胞の機能を効果的に制限するコルチコステロイドのような通常の治療法が功を奏さないのが、入院を余儀なくされることも多い。ライノウイルスはウイルスに関連した喘息の悪化に最も一般的な原因であるが、インフルエンザウイルスによる感染もまた非常にありふれているので、2009年のH1N1インフルエンザAウイルスのパンデミックに見られたように、喘息を有する患者の重症化と致死率に関連している。ウイルス性の感染、特定のインフルエンザ感染において、どのように急性の喘息を引き起こすのか、そしてウイルス惹起の喘息にTh2細胞あるいは自然免疫系細胞が必要であるか、などまだ詳細は明らかにされていない。

急性のウイルス惹起喘息の進行に関わっている炎症性細胞のタイプは何か、そしてそのプロセスを明らかにするために、我々は実験的マウスモデルを構築した。即ち、マウスをインフルエンザAウイルスに感染させ、急性の気道反応性亢進(AHR)の進行について調べた。驚くべきことに、インフルエンザ感染によって、Th2細胞および適応免疫とは無関係に気道炎症およびAHRが5日以内に急激に引き起こされた。更に、インフルエンザ惹起のAHRにはnuocyteあるいはナチュラルヘルパー細胞と呼ばれる自然免疫のリンパ系細胞集団の存在が不可欠であり、それらの細胞は細胞系マーカーを有しないが、Thy1(CD90)やSca1およびIL-33の受容体であるST2を有することが同定されている。これらの結果から、インフルエンザウイルスによる感染は、適応免疫不在の状態で新規のリンパ系細胞集団およびIL-13-IL-33経路を活性化することにより、急性のAHRを引き起こしていることを強く示唆している。この自然免疫系の更なる研究が、ウイルス感染による喘息の重大な劇症増悪に対してよりよい治療につながると期待される。

**ご略歴**

学歴	1969-73	コロンビア大学 生化学学士
	1973-79	ニューヨーク大学医学部 MD,PhD 取得
	2005	ハーバード大学(名誉修士学位)
職歴	1984-86	ハーバード大学医学部小児科 専任講師
	1984-86	同大学 小児病院 助教授
	1986-93	スタンフォード大学小児科 助教授
	1993-98	同大学 准教授
	1999-2004	同大学 教授
	2005-	ハーバード大学小児病院 教授
	2011-	同大学 小児病院喘息センター長
受賞	NIH、大学、ジャーナルより受賞多数 ベストドクター選出多数	
学会	American Academy of Allergy & Immunology 研究費審査委員など多数	
雑誌編集	Lancet, NEJM, Nature Medicine 等レビュワー	

## **Academic Physician Involvement in New Drug Development: Lessons from ARISTOTLE**

**John H. Alexander, MD, MHS, Associate Professor of Duke University**

Drugs are one of the most important tools available to physicians caring for patients with serious illness. Historically clinical research on new drugs was sponsored by industry, regulated by government agencies and conducted by academic investigators. Today, however, most clinical trials are multicenter and are run by the pharmaceutical industry and contract research organizations under the oversight of government regulators. In these multicenter clinical trials, the role of the physician investigator has largely been limited to enrolling patients. This is undesirable as physicians are in the best position to understand disease and its treatment, to design and execute a rigorous clinical trial, to appreciate how a new drug might or might not fit into clinical practice and to advocate for the interests of our patients. While there are concerns about conflicts of interest when academic physicians collaborate with for profit industry, the alternative seems much less desirable.

To play a meaningful role in leading modern multicenter clinical trials, academic physician investigators need a new paradigm. As physicians, we receive almost no training in drug development or clinical trials in modern medical education. There are a growing number of formal training programs; however, most successful investigators get experience through collaboration with other investigators, interaction with industry colleagues, and communicating with government regulators. Academic research organizations (AROs), like the Duke Clinical Research Institute (DCRI), are one model that facilitates bringing together such expertise.

The ARISTOTLE trial, comparing the novel oral anticoagulant, apixaban, to warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation, is a recent example of a successful ARO led clinical trial. ARISTOTLE was sponsored by Bristol Myers Squibb and Pfizer and led by academic investigators from the Duke Clinical Research Institute (Durham, NC, USA) and the Uppsala Clinical Research Center (Uppsala, Sweden) together with collaborators from BMS and Pfizer and academic physician leaders from all of the 39 countries that participated in ARISTOTLE. The success of ARISTOTLE will hopefully provide a promising new therapy for our patients with atrial fibrillation and also serve as a model for academic physician led clinical trials in the future.

## [対訳]アカデミック主導の新薬開発：ARISTOTLE に学ぶ

John H. Alexander, MD, MHS, Associate Professor of Duke University

重症の患者を治療する医師にとって、薬剤は最も重要な手段の一つである。歴史的に新薬の臨床試験は、企業や政府の規制当局がスポンサーとなり、大学研究者によって行われてきた。しかしながら、今日多くの臨床試験は多施設共同臨床試験であり、政府規制当局の監督のもと製薬企業や CRO (Contract Research Organization) と呼ばれる開発業務委託機関によって動かされている。このような多施設共同臨床試験において、研究者である医師の役割は被験者の登録に限定されてきた。これは医師にとって望ましくない状況であると言える。なぜなら医師は、病気や治療法を熟知し、臨床試験を計画して厳格に実施し、また新薬が実際の診療に適しているのか、適していないのかを評価して、我々の患者の利益を代弁することのできる最適な位置にいるからである。大学の医師が利潤を追求する企業と協力することについて利益相反の議論もあるが、協力しないという選択肢が望ましいとは決して言えないと思われる。

主要な現代の多施設共同臨床試験において重要な役割を果たすために、大学の研究者には新しい枠組みが必要である。医師である我々は現在の医学教育において、薬の開発や臨床試験について全くと言っていいほど教育を受けていない。正規の教育プログラム数が増加はしているものの、成功した研究者の多くは他の研究者との共同や、企業に所属する仕事仲間との相互作用、政府規制当局との情報交換によって経験を積み重ねている。Duke Clinical Research Institute(DCRI)のような Academic Research Organization(ARO)は一つのモデルであり、そのような高度の専門的知識を集積する機関である。

ARISTOTLE 試験は、ワルファリンと比較した新規経口抗凝固製薬「アピキサバン(apixaban)」の心房細動患者における脳卒中の発症抑制に関する試験であり、ARO が主導して成功した臨床試験の近年の成功例である。ARISTOTLE 試験はブリストルマイヤーズとファイザー社をスポンサーとし、DCRI および Uppsala Clinical Center (ウプサラ, スウェーデン) からの大学研究者、そしてブリストルやファイザーからの協力者と、ARISTOTLE に参画した 39 ヶ国からの大学研究者リーダーと共に実施した。ARISTOTLE の成功が心房細動を有する我々の患者に有望な新規治療法を提供し、将来におけるアカデミック主導の臨床試験モデルとなることを期待している。

### ご略歴

デューク大学 医学部 循環器内科学 准教授  
デューク大学 臨床研究所 心血管学研究 責任者

アレクサンダー医師の臨床的専門は、急性および一般の心血管病態で心臓弁膜症やエコー心電図学である。研究の専門は臨床試験を通じて新規治療の概念を臨床データに反映させることである。特に焦点をあてているのが、急性冠動脈症候群と慢性冠動脈疾患に対する治療や、抗血栓症の治療、臨床試験についての新規方法論アプローチである。デューク大学臨床研究所における心血管研究の責任者の一人として、心血管の臨床試験について幅広く監督している。論文発表に精力的であると同時に運営にも携わり、多くの多施設共同臨床試験の責任研究者をつとめている。近年急性冠動脈症候群に対するアピキサバンの試験 APPRAISE-2 の責任医師を務め、完遂した。また、心房細動を有する被験者対象のアピキサバンの ARISTOTLE 試験において管理委員として試験をけん引した実績を有する。



## パネルディスカッション 『21世紀の未来医療への創造をめざして』

21世紀の未来医療への創造をめざして千葉大学はどのような方向性をもって活動をするのか？  
人材育成をどうするのか？ また、アカデミア（医学、薬学領域）と企業、規制当局との連携を  
どのようにするのか？

〈座長〉

齋藤 康／中山俊憲

〈パネリスト〉

山本恵司／Dale T. Umetsu／John H. Alexander

花岡英紀／宇山佳明／斉藤和季／本橋新一郎

〈発言〉

(1) 「企業治験から真の医師主導治験へ」

花岡英紀（千葉大学医学部附属病院臨床試験部部长・診療教授）

臨床試験部が発足し10年が経過した。治験の支援・管理から臨床試験の計画・立案・オペレーションと、その役割は変貌した。今後、大学発の未来医療の創成の基盤および人材育成の場として重要な役割を担うこととなる。

(2) 「アカデミアと規制当局の橋渡し」

宇山佳明（千葉大学医学研究院客員教授・PMDA レギュラトリーサイエンス推進部研究課長）

医薬品・医療機器の規制の科学（レギュラトリーサイエンス）は、単に医薬品・医療機器の承認申請審査のためだけでなく、臨床試験の国際化の中においてアカデミアと規制当局の連携した体制の中で試験が適切に実施されるためのカギとなりうる。連携大学院（医療行政学）では、人材育成を行うとともに医薬品・医療機器の規制の科学の中で新たな取り組みを行いたい。

(3) 「薬学研究院の TR」

斉藤和季（千葉大学大学院薬学研究院・教授）

薬学研究からのシーズ開発、人材育成について、具体的な現在までの取り組みを紹介し今後の方向性を示す。

(4) 「医学研究院の TR」

本橋新一郎（千葉大学大学院医学研究院免疫細胞医学・准教授）

基礎研究からシーズを生み出しこれを実施する TR に関して、NKT 細胞を用いた肺がん免疫細胞治療に焦点を当て、現在行っている高度医療としての取り組みとこれに携わる人材育成を紹介する。

# **CCRC 10<sup>th</sup> Anniversary and CFMRC Inauguration Symposium Program**

**'Creating the future of medicine to improve patients' health'**

**MARCH 19<sup>th</sup>, 2012**

## **17:30 Opening Remarks**

Yasushi Saito, MD	President of Chiba University
Keiji Yamamoto, PhD	Vice President of Chiba University
Masaru Miyazaki, MD	Director of Chiba University Hospital
Akira Tamagami	Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology
Masanobu Yamada	Ministry of Health, Labor, and Welfare

## **First Session Keynote addresses**

Chairpersons / Hideki Hanaoka, MD, PhD, Sinichiro Motohashi, MD, PhD

17:45 " Our goals as Chiba University Future Medicine Research Center "

Toshinori Nakayama, MD, PhD, Professor of Chiba Univ., Director of CFMRC

18:00 " Innate Lymphoid Cells Shape Immunity in the Lungs "

Dale T. Umetsu, MD, PhD, Professor of Harvard Medical School

18:20 " Academic Physician Involvement in New Drug Development: Lessons from ARISTOTLE "

John H. Alexander, MD, MHS, Associate Professor of Duke Univ., DCRI

## **Second Session Panel Discussion 'Our roles, human resources, and collaboration'**

Chairpersons / Yasushi Saito, Toshinori Nakayama

Panelists

Dale T. Umetsu, John H. Alexander, Keiji Yamamoto and the presenters

18:40 Presentations

1) " Our 10 years history and new roles to create the future of medicine "

Hideki Hanaoka, Director of CCRC

2) " A bridge to collaboration between academic investigators and government regulators "

Yoshiaki Uyama, Visiting Professor of Chiba Univ., PMDA,

3) " Translational research in pharmaceutical sciences at Chiba University "

Kazuki Saito, Professor of Pharmaceutical Sciences, Chiba Univ.

4) " Targeting lung cancer with NKT cells "

Sinichiro Motohashi

Discussion and Summary

19:15 **Closing**

Group Photographs

19:30 **Reception**

Greeting Remarks by Haruaki Nakaya, MD, PhD Dean of Graduate School of Medicine,  
Chiba Univ.

CCRC Chiba University Hospital Clinical Research Center

CFMRC Chiba University Future Medicine Research Center

PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

臨床試験部発足 10 周年・未来医療教育研究センター発足記念シンポジウム アンケート  
「21 世紀の未来医療への創造をめざして」

シンポジウムにご参加いただきましてありがとうございました。下記アンケートにご協力をお願いいたします。

1) シンポジウムの内容はいかがでしたか。

つまらなかった                      どちらともいえない                      とても勉強になった  
1                      2                      3                      4                      5

2) 開催時間はいかがでしたか。

長い                      ちょうどよい                      短い  
1                      2                      3                      4                      5

3) シンポジウムの難易度はいかがでしたか。

難しい                      どちらともいえない                      分かりやすい  
1                      2                      3                      4                      5

4) 所属をお答えください。

学生                       大学院生                       研究員                       教員                       医療職  
 企業                       その他

5) 専門をお答えください。

医学                       薬学                       生物学                       生化学                       工学  
 看護学                       その他

6) 特に印象に残った内容についてご記入ください。

7) その他お気づきの点がございましたらお聞かせください。



ご協力ありがとうございました。




臨床試験部発足10周年・未来医療教育研究センター発足記念シンポジウム  
2012年3月19日

## 未来医療教育研究センターのめざすところ

千葉大学未来医療教育研究センター長  
中山俊憲

未来医療教育研究センター



## 未来の医療を具現化する新規医薬品等の開発 ハードルと海外頼みの現状

Crossing the Valley of Death only to Arrive  
in the Waters of the Darwinian Sea



● 死の谷  
● ダーウィンの海  
● 規制の山(日本)

★医学主要論文  
基礎分野は世界4位  
臨床分野は18位

★医薬品(外国に依存)  
◇輸入額11,400億円、輸出は3,800億円(7,600億円の輸入超過)  
◇世界で承認された新規NME医薬品の15.4%のみ日本発  
(2008年財務省貿易統計、JST2011年版科学技術・研究開発の国際比較より)

未来医療教育研究センター



## 現在の日本の大学医学部の研究教育組織

既存

基礎研究(基礎医学講座)  
医学研究科 薬学研究科 インキュベーション施設

生命や疾病のメカニズムの原理原則(必然性)を追求

基礎医学講座と臨床医学講座の組織的・機能的な交流や融合が少ない(少数の研究者による個人の努力のみ)

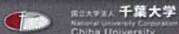
既存

臨床研究(臨床医学講座)  
附属病院 診療科 附属病院 臨床試験科 薬学部

グローバル化に対応したアカデミア発の新規治療開発や人材育成システムはない

ヒトの遺伝的多様性  
必然性に加え偶然性(環境・生老病死)の影響  
法則性を見いだすための科学的アプローチ

未来医療教育研究センター



## 千葉大学でのこれまでの人材育成の取り組み

基礎科学研究  
医学研究科 薬学研究科 医薬イノベーションプラザ  
放医研 理化学研究所 千葉癌がんセンター  
製薬企業 NIH ラホヤアレルギー研究所


学際的共同研究実績  
Bench to Bedside  
Bedside to Bench

臨床研究  
附属病院 診療科 附属病院 臨床試験科 附属病院 臨床試験科  
薬学研究科 専門医科 研究科  
国内医療機関 海外医療機関 Duke Univ. DCRI

多施設連携(国内外)でがん・アレルギー等の免疫関連疾患の治療学研究と人材育成のグローバル化(21世紀COEやG-COEプログラム等)

臨床試験部の設立(10周年)、新規大学院教育プログラムによる先端医療開発を担う若手医師の育成(臨床研究基盤整備費・治験中核病院等)

未来医療教育研究センター



## 未来医療教育研究センター(H24.1発足) Future Medicine Research Center (FMRC)

病院内ではなく全学のセンターとして設置(人材育成に焦点をあてたセンター)  
★組織的な治療学専門医療人の先駆的育成

基礎科学研究  
医学研究科 薬学研究科 医薬イノベーションプラザ  
放医研 理化学研究所 千葉癌がんセンター  
製薬企業 NIH ラホヤアレルギー研究所

センター中核部門  
知の循環の機動と人材育成  
①探索的先端治療学 ②未来医療推進科学  
③未来医療評価科学 ④未来医療検証科学

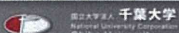
新規

センター展開部門  
グローバル化対応の新規治療の研究開発システムの確立と普及・提言  
⑤医療行政学 ⑥国際臨床試験学  
⑦未来医療観光学 ⑧創薬・臨床薬学

臨床研究  
附属病院 診療科 附属病院 臨床試験科 附属病院 臨床試験科  
薬学研究科 専門医科 研究科  
国内医療機関 海外医療機関 Duke Univ. DCRI

★グローバル化拠点

未来医療教育研究センター



## センター中核部門 知の循環の機動と人材育成

基礎科学研究から新規シーズを創成

有望シーズから新規治療(臨床研究)への循環を誘導

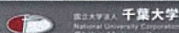
①探索的先端治療学 ②未来医療推進科学  
③未来医療評価科学 ④未来医療検証科学

学内シーズの開発(進行中)  
・肺癌に対するNKT治療  
・頭頸部癌に対するNKT療法  
・急性脊髄損傷のGCSF治療  
・心筋損傷に対する細胞療法  
・食道がんに対する免疫ワクチン療法  
・LCAT遺伝子導入療法

学外シーズの導入と開発(進行中)  
・EP4拮抗薬  
・CB2作動薬  
・TRPM8遮断薬K  
・モズリン受容体作動薬J  
・5-HT4部分作動薬  
・HDL改善薬

3年で倍増

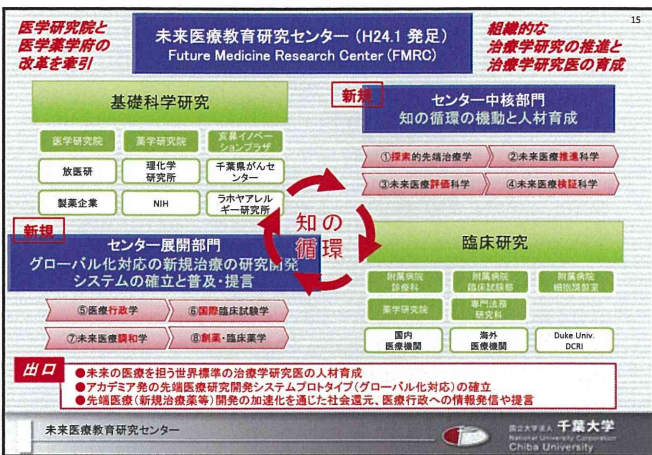
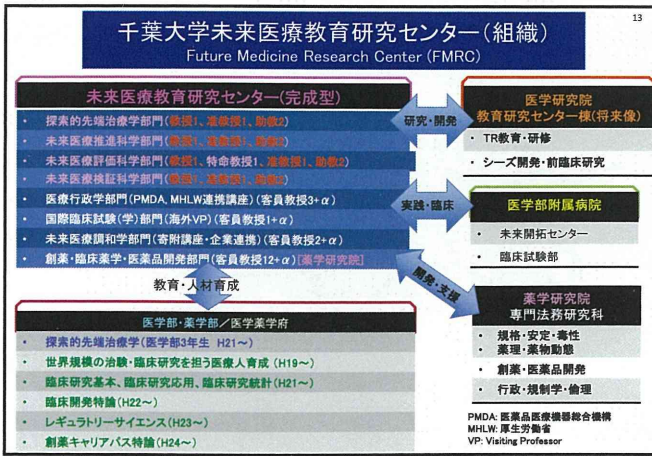
未来医療教育研究センター









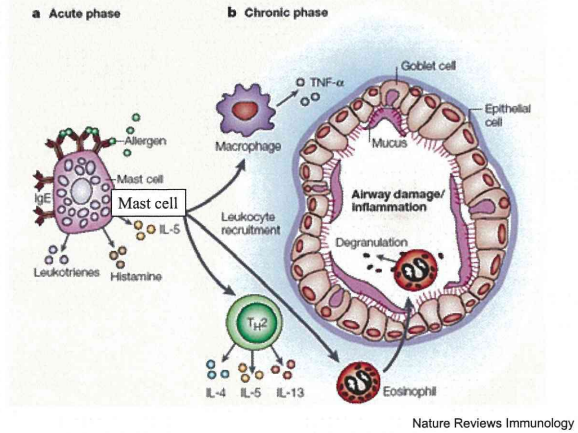




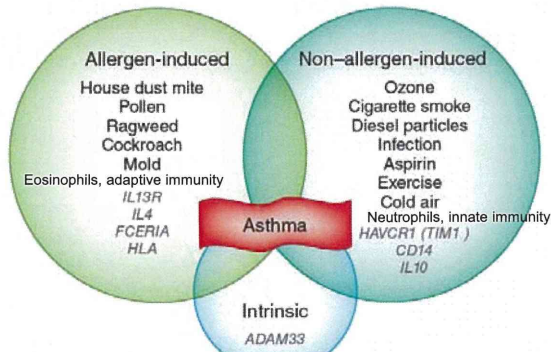
*Innate Lymphoid Cells Shape Immunity in the Lungs in Asthma*

Dale T. Umetsu, MD, PhD  
 Harvard Medical School  
 Division of Immunology and Allergy  
 Children's Hospital Boston  
 dale.umetsu@childrens.harvard.edu

*Asthma is an Immunological Disease Mediated by Th2 Cells*



*Asthma is a Heterogeneous and Complex Trait, with at Least Several Distinct Phenotypes*



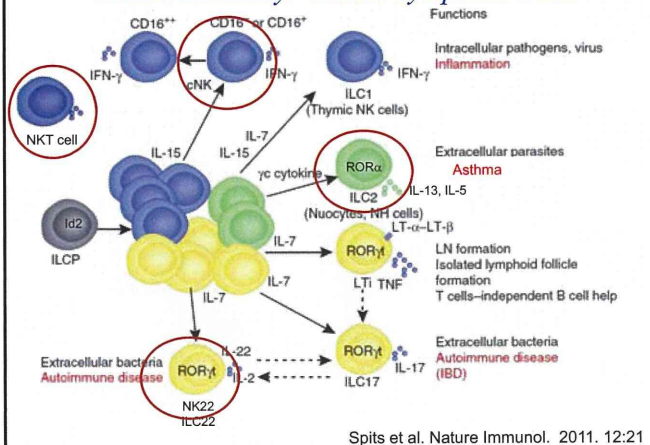
Kim et al. Nature Immunol. 2010. 11:557

*Many observations in human asthma cannot be explained by the Th2 paradigm*

- IFN- $\gamma$ , IL-17 and neutrophils are frequently found in the lungs.
- Many non-Th2 factors such as viruses, air pollution and exercise, cause asthma symptoms.
- Most patients who are sensitized to allergens do not develop asthma.
- Th2 targeted treatments have not been as effective as hoped in many clinical studies of asthma.

Other factors and components of immunity, in addition to Th2 cells, must regulate and shape the development of asthma.

*Innate Immunity: Innate Lymphoid Cells*



Spits et al. Nature Immunol. 2011. 12:21

*An Asthma Phenotype Caused by Viral Infection*

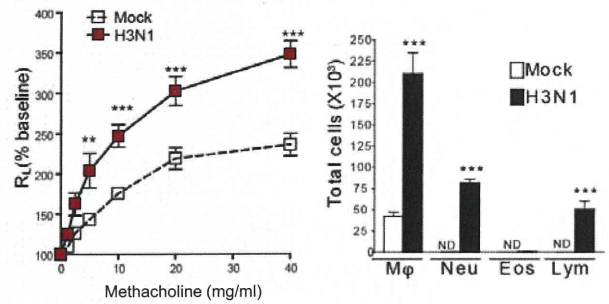
- Viral respiratory infections profoundly affect the development of asthma.
- In individuals with established asthma, most respiratory viral infections, trigger acute symptoms of asthma.
  - H1N1 pandemic influenza A infection caused particularly severe disease in patients with asthma.
  - The specific pathological pathways triggered by influenza that result in asthma are not fully understood.



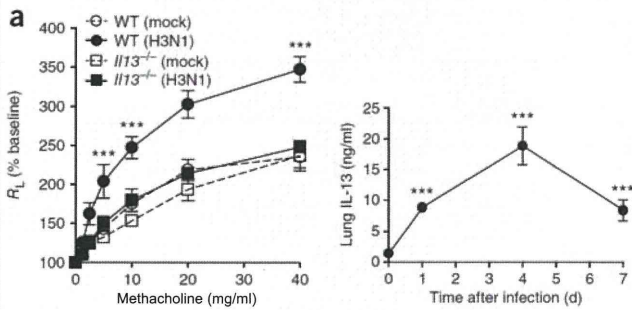
*Influenza might activate innate pathways that affect asthma, independent of Th2 cells.*

- We examined the effects of influenza A virus:
  - By infecting mice, and examining the mechanisms that directly lead to AHR.

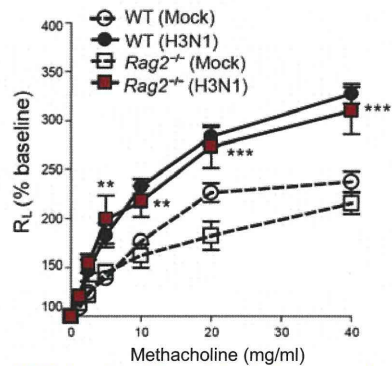
### *H3N1 infection in adult mice*



### *IL-13 is required for H3N1-induced AHR*



### *H3N1 infection in adult RAG<sup>-/-</sup> mice*

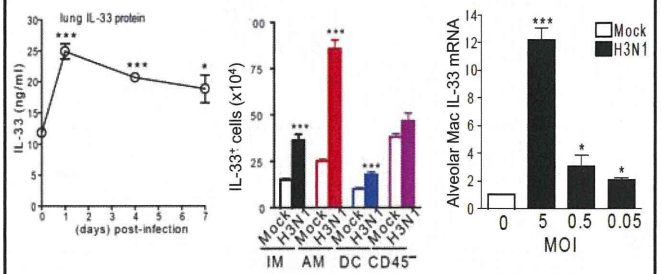


H3N1-induced AHR developed through innate immune pathways that did not require T cells, B cells, or even NKT cells.

### *What is IL-33?*

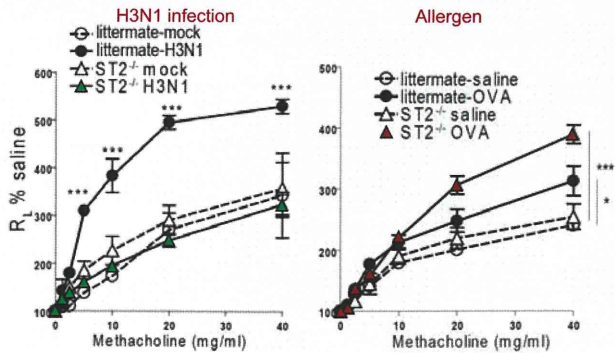
- Member of the IL-1 innate cytokine family.
- Found in the lungs of patients with severe asthma, and in the blood during anaphylaxis.
- Binds to its receptor, ST2, expressed on mast cells, basophils and Th2 cells.
- Treatment with IL-33 induces the production of Th2 cytokines (IL-13 and IL-5), even in the absence of T cells or B cells.

### *IL-33 production increases in the lungs of H3N1 infected mice*





### H3N1-induced AHR requires ST2, the IL-33R



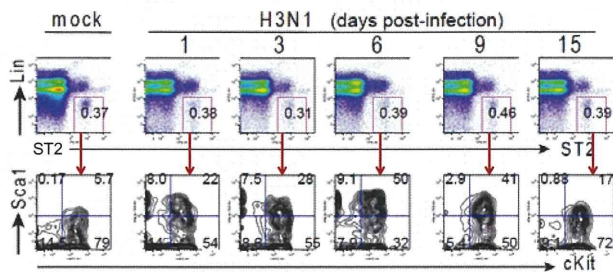
An IL-33 / ST2 axis was required for H3N1-induced AHR, but not for OVA-induced AHR.

Chang YJ, et al. 2011. *Nature Immunol.*

### What cells respond to IL-33? Nuocytes/Natural Helper Cells

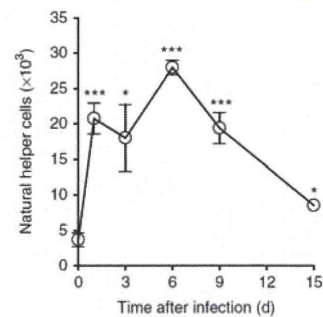
- Cell types that express ST2 and respond to IL-33:
  - Th2 cells, NKT cells, eosinophils, mast cells.
  - Non-T, Non-B innate lymphoid cells: Nuocytes (A McKenzie), natural helper cells (S Koyasu), Ih2 cells (R Locksley), or multipotent progenitor cells (D Artis).
- Lin<sup>-</sup>, Sca1<sup>+</sup>, cKit<sup>+</sup>, ST2<sup>+</sup> and IL-25 receptor<sup>+</sup>.
  - Have features of **stem cells** (CD34<sup>+</sup> cKit<sup>+</sup>).
  - Produce large amounts of IL-13 and IL-5.
- Identified in the intestines during helminth infection.
- We now show that they are also present in the lungs, and mediate H3N1-induced AHR.

### Nuocytes are present in the lungs



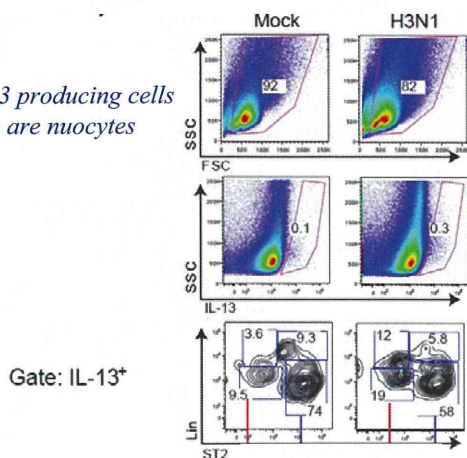
Chang YJ, et al. 2011. *Nature Immunol.*

### Number of CD45<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>ST2<sup>+</sup>cKit<sup>+</sup>Sca1<sup>+</sup> nuocytes in the lung

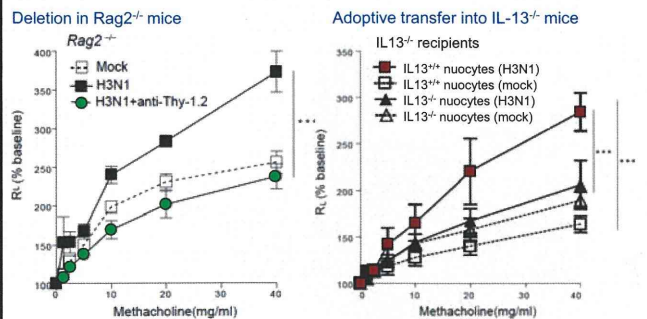


The number of nuocytes in the lung peaks on day 6 of infection.

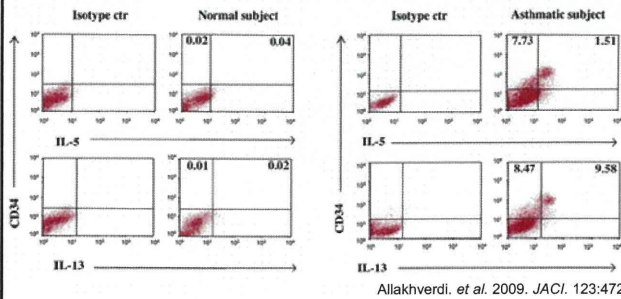
### The major IL-13 producing cells in the lungs are nuocytes



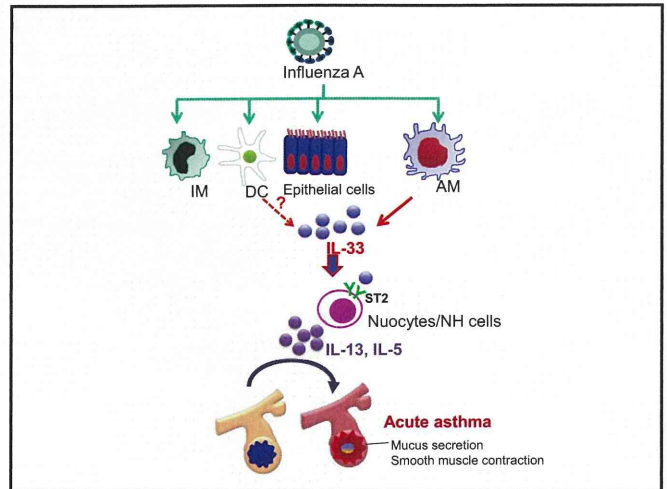
### Deletion of nuocytes abolishes H3N1 induced AHR and Adoptive transfer of nuocytes restores H3N1 induced AHR



## An Important Role for Nuocytes in Human Patients with Asthma?



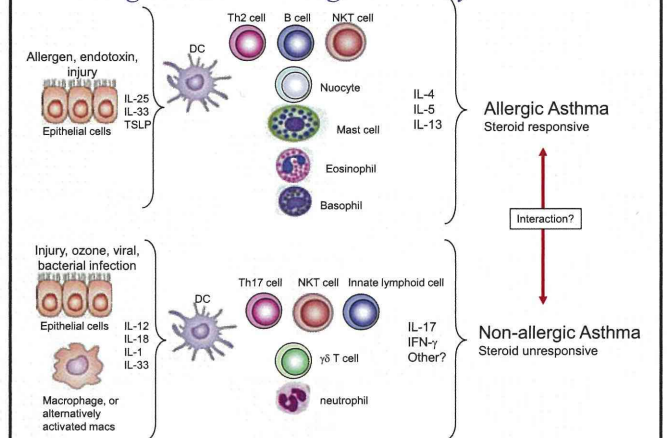
Also present in human nasal polyp tissue, but not in non-inflamed nose tissue. (Mjosberg et al. 2011. Nature Immunol. 12:1055)



## Summary

- Asthma is a very heterogeneous disease.
- Infection with H3N1 influenza A virus resulted in severe AHR.
  - Occurred in the total absence of adaptive immunity.
- H3N1 activated alveolar macrophages resulting in production of IL-33.
- IL-33 activated nuocytes/natural helper cells, which produced large quantities of IL-13.
- Targeting innate lymphoid cells may provide new and effective therapies for some forms of asthma.

## Allergic and NonAllergic Pathways to Asthma



## Acknowledgements

Ya Jen Chang  
Hye Young Kim  
Lee Albacker  
Hyun Hee Lee  
Ya-Ting Chuang  
Rosemarie DeKruyff  
Sheena Monahan  
Srividya Subramanian  
Ponpan Matangdasombut

Philippe Stock, now at Charite Hospital, Berlin  
Omid Akbari, now at Univ Southern California  
Muriel Pichivant, now at Pasteur Institute

Nicole Baumgarth, Univ California, Davis  
Petr Ilarionov, University of Birmingham, UK  
Paul B. Savage, Brigham Young University  
Stephanie Shore, Harvard School of Public Health

Andrew McKenzie, MRC, UK  
Dirk Smith, Amgen  
James Rottman, Amgen  
Masaru Taniguchi, RIKEN Institute  
Toshinori Nakayama, Chiba University  
Richard Blumberg, Brigham and Women's  
Michael Grusby, Harvard School of  
Public Health  
Shizuo Akira, Osaka University  
NIH Tetramer Facility



Chiba University

## Academic Physician Involvement in New Drug Development

### Lessons from ARISTOTLE

John H. Alexander, MD, MHS  
Associate Professor of Medicine  
Duke Medicine



## Disclosures

The ARISTOTLE trial was sponsored by BMS and Pfizer

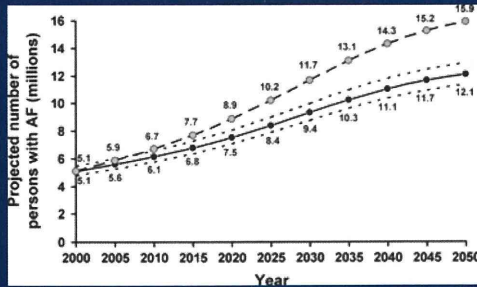
Research Support: Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Medtronic Japan, Merck-Schering Plough, NIH, Pfizer, Regado Biosciences

Consultant: Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Ortho-McNeil-Janssen, Pfizer, Polymedix, Regado Biosciences

My conflicts of interest are available at: <http://dcri.org/about-us/conflict-of-interest>

Duke Clinical Research Institute

## Projected number of persons with AF in the U.S. between 2000 and 2050

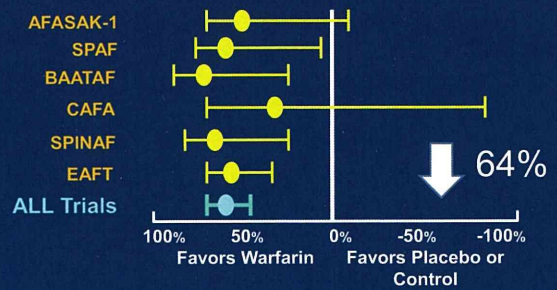


Assumes no further increase in age-adjusted AF incidence (solid curve) or a continued increase in incidence rate as evident 1980 to 2000 (dotted curve)

Duke Clinical Research Institute

Miyasaka, Y. et al. *Circulation* 2006;114:119-125

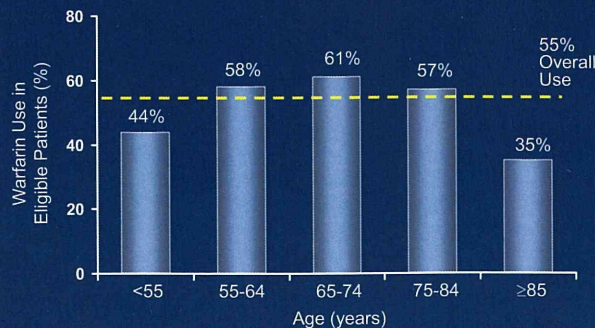
## Stroke Prevention in AF Warfarin vs. Placebo



Duke Clinical Research Institute

Hart R, et al. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.

## Warfarin for Atrial Fibrillation Limitations Lead to Under-treatment



Duke Clinical Research Institute

Go A et al. *Ann Intern Med* 1999;131:927.

## New Anticoagulants

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Mechanism of action</b>	Selective direct FIIa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor	Selective direct FXa inhibitor
<b>Bioavailability</b>	Oral prodrug with poor oral bioavailability (6.5%)	Good oral bioavailability	Good oral bioavailability	Good oral bioavailability
<b>T<sub>1/2</sub></b>	12 - 17 hours	6 - 9 hours	12 hours	9 - 11 hours
<b>Dosing</b>	Twice daily	Once or twice daily	Twice daily	Once or twice daily
<b>Time action</b>	1 - 4 hrs post-dose for max. inhibition	1 - 4 hrs post-dose for max. inhibition	1 - 4 hrs post-dose for max. inhibition	1 - 4 hrs post-dose for max. inhibition
<b>Platelet aggregation</b>	No direct effect	No direct effect	No direct effect	No direct effect
<b>Elimination</b>	80% renal	35% renal	25% renal	35% renal

Duke Clinical Research Institute

Eriksson BI, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:1-22.



# ARISTOTLE

## Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

### Results of the ARISTOTLE Trial

Presented on behalf of the ARISTOTLE Investigators and Committees

*Sponsored by Bristol-Myers Squibb and Pfizer*

Duke Clinical Research Institute UCR  
UPPER MERIDIAN CLINICAL RESEARCH CENTER

### Atrial Fibrillation with at Least One Additional Risk Factor for Stroke

**Inclusion risk factors**

- Age ≥ 75 years
- Prior stroke, TIA, or SE
- HF or LVEF < 40%
- Diabetes mellitus
- Hypertension

**Randomize**  
double blind,  
double dummy  
(n = 18,201)

**Dose reduction criteria:**  
At least 2 of following risks

- Age ≥ 80 years
- Body weight < 60 kg
- S-Creatinine ≥ 1.5mg/dL

**Apixaban 5 mg oral twice daily**  
(2.5 mg BID in selected patients)

**Warfarin**  
(target INR 2-3)

Warfarin/warfarin placebo adjusted by INR/sham INR based on encrypted point-of-care testing device

**Primary outcome: stroke or systemic embolism**

*Hierarchical testing: non-inferiority for primary outcome, superiority for primary outcome, major bleeding, death*

Duke Clinical Research Institute UCR  
UPPER MERIDIAN CLINICAL RESEARCH CENTER

### Objectives and Statistics

To control the overall type I error, a pre-specified hierarchical sequential testing was performed.

1. The primary outcome (stroke or systemic embolism) for non-inferiority (upper limit of 95% CI < 1.38 and upper limit of 99% CI < 1.44)
2. If met, then the primary outcome was tested for superiority
3. If met, then major bleeding was tested for superiority
4. If met, then all-cause mortality was tested for superiority

alpha < 0.05

Duke Clinical Research Institute UCR  
UPPER MERIDIAN CLINICAL RESEARCH CENTER

### Clinical Research Fundamentals

- Clinical trial (vs. observational study)
- Randomized
- Double blind, double dummy
- Lost to follow-up
- Non-inferiority
- Intention-to-treat
- Hierarchical closed testing to preserve overall type 1 error (alpha)
- p-value

Duke Clinical Research Institute  
From Thought Leadership to Clinical Practice

### Clinical Trials Roles and Responsibilities

Single Center □ Multicenter

■ Sponsor (CROs)

■ Investigators (AROs)

■ Regulators

Duke Clinical Research Institute  
From Thought Leadership to Clinical Practice

### Clinical Research Training

K-12 (12)	None
University (4)	None
Medical School (4)	None
Internal Medicine Residency (3)	Optional 6 mos
Cardiology Fellowship (4)	Optional 1-2 yrs
<b>Total (27)</b>	<b>None Required</b>

---

- Dedicated clinical research fellowship (2)
  - Masters in clinical research
- Collaborative experience (10)

**Training isn't adequate, you need experience!**

Duke Clinical Research Institute  
From Thought Leadership to Clinical Practice