

新規治療標的分子 LRG の 炎症性腸疾患における役割の 解明と創薬への応用



仲 哲 治

Tetsuji Naka

独立行政法人 医薬基盤研究所 創薬基盤研究部
免疫シグナルプロジェクト 部長、プロジェクトリーダー

National Institute of Biomedical Innovation Laboratory for Im-
mune Signal

Elucidation of the significance of LRG as
a novel therapeutic target in inflammatory
bowel diseases

Profile

1987年 富山大学医学部卒
1998年 大阪大学医学部呼吸器免疫アレルギー内科助教
2006年 大阪大学医学部呼吸器免疫アレルギー内科准教授
(独)医薬基盤研究所免疫シグナルプロジェクト
リーダー

専門領域：呼吸器内科学、免疫内科学、免疫学、生化学

Education ; Toyama of University, Faculty of Medi-
cine

Academic appointment ; Department manager

Specialty : Respiratory medicine, Immune Medicine, Immu-
nology, Biochemistry

Abstract

近年、炎症性腸疾患（IBD）に対する抗体医薬の有効性が明らかになり、難治症例へさらに対応すべく新規標的の探索が世界的に進められている。申請者らが免疫難病患者血清の網羅的解析により同定した血清蛋白LRG（Leucine rich α 2 glycoprotein）は、IBDの粘膜病変に応じて血清中で上昇し、IBDの活動性マーカーとして有望である（臨床性能試験中）。最近LRGは機能蛋白として血管新生等に関与することが報告され、また、われわれが作製したLRG欠損マウスではIBD様腸炎が軽減することが明らかになってきた。以上よりLRGは、IBDの炎症病態に直接関与することが示唆され、新規治療標的として有望である。本研究ではLRG欠損マウスを用いたIBDの病態解明を進めつつ、製薬企業との連携下で抗LRG抗体の新規作製を行い、IBDモデルを用いた前臨床研究を行う。さらに、臨床拠点病院との連携下で研究結果を評価し、前臨床試験の完遂及び臨床試験への橋渡しを目指す。現在、IBDモデルの病態解明および作製した抗LRG抗体のスクリーニングが進行中である。



Recent lines of evidence indicate that therapeutic antibodies are effective in suppressing inflammatory bowel diseases (IBD). To treat intractable diseases resistant to current therapeutics, novel therapeutic

targets are extensively explored worldwide. By proteomic screening, we previously found that leucine rich α -2 glycoprotein (LRG) is elevated in sera from patients with autoimmune diseases. Our recent data suggest that serum LRG levels can reflect mucosal inflammation in IBD patients. In addition, LRG was recently reported to be a functional protein that may promote angiogenesis. Moreover, our analysis revealed that IBD-like colitis is less severe in LRG KO mice than in wild-type mice. Thus, LRG is likely involved in the pathogenesis of IBD and would be a promising new target for IBD. In this study, we investigate the detailed mechanism of LRG in the pathogenesis of IBD. We also develop novel antibodies against LRG in collaboration with pharmaceutical company to examine their efficacy against the IBD model. We also collaborate with major clinical trial institutions to evaluate the results of the animal experiments, finalize the preclinical study and seamlessly design the clinical trial. We are currently investigating the exact role of LRG in IBD and also are screening clones of anti-LRG antibodies.

独自の体外病態モデルによる 難治性炎症性腸疾患の 革新的治療薬開発に関する研究



渡 辺 守

Mamoru Watanabe

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
消化器病態学 / 消化器内科 教授

Professor and Chairman in the Department of Gastroenterology
and Hepatology
Tokyo Medical and Dental University

The development of innovative therapeutic
drug for the intractable inflammatory
bowel disease

Profile

1979年 慶應義塾大学医学部卒
1996年 慶應がんセンター診療 部長
2000年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化
器病態学/消化器内科 教授
専門領域：消化器内科学、幹細胞生物学、粘膜免疫学

After graduated from Keio University School of
Medicine in 1979, I became a Professor and Chair-
man in the Department of Gastroenterology and
Hepatology, Tokyo Medical and Dental University
in 2000.

Abstract

炎症性腸疾患（IBD）ではその発症に環境因子が大きな影響を与えることから複雑な病態の関与が示唆されており、それぞれの病態に対し治療を行うため多剤併用もしくは頻回の治療薬変更を余儀なくされる場面に直面し患者のQOLを低下させていることから、臨床研究者と基礎研究者の合体による革新的治療技術の開発は緊急の課題である。

そのため本研究班は、これまで「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」等の厚生労働省難治疾患克服事業において先進的な役割を果たしてきた現（渡辺・千葉）・前（日比）班長経験者を軸として、基礎のトップ研究者（竹田・本田）を加えた分野随一の体制を整え、革新的な医薬品開発を具体的な目標に掲げた病態解明を目的とする。各班員は粘膜免疫機構、ヒト・細菌相互作用、炎症による発癌機構、腸管再生機構の分野でそれぞれ質の高い研究を展開してきた。本研究班ではIBD病態と直結する「免疫制御」「腸内細菌」「腸管上皮幹細胞」を柱とした各個研究を集結し、独自に開発したヒト体外腸内環境モデルをさらに発展させ、複雑な各病態を体外モデル内に集約することで疾患を疑似化するという世界初の多元的病態モデルを確立させる。最終的にはこの病態モデルを用いて多数の作動点を有する革新的な医薬品の開発を行いIBD治療の簡略化を目指すものであり、本研究班のみで遂行可能な世界的評価に耐え得る独創的な研究である。

Inflammatory bowel disease (IBD) has been suggested to be developed by complicated pathogenesis because environmental parameter has a big influence on its onset. The development of the innovative management by the union of the clinical researcher and basics researcher therefore is nessesaly to solve an urgent problem for reducing the QOL of the patient in the face of the treatment by multiple drug combination or a frequent therapeutic drug change. We therefore aimed to elucidate integral pathogenesis of IBD for developing innovative pharmaceuticals by organizing top researchers and leaders who played a central role in previous nationwide project sponserd by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW). Each member developed a high quality study each in mucosal immunology, gut microbiota, inflammation based carcinogenesis and regenerative mechanism of intestinal epithelial cells. In this study group, we will establish in vitro IBD model by developing our original primaly culture system for assessing the complicated conditions among immune regulation, intestinal bacteria and intestinal epithelial stem cell, resulting in the simplification of the IBD treatment.

難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索



松本 主之

Takayuki Matsumoto

岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科消化管分野 教授

Professor, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

Diagnostic and Therapeutic Strategy for Chronic Nonspecific Multiple Ulcers of the Small Intestine

Profile

1985年 九州大学医学部卒業
 1985年 九州大学第二内科（現病態機能内科学）入局
 1995年 川崎医科大学消化器内科 講師
 1998年 九州大学病態機能内科学 助手
 2012年 九州大学大学院病態機能内科学 准教授
 2014年 現職
 専門領域：消化器内科学

1985 MD of Faculty of Medicine, Kyushu University (KU)
 1985 Basic trainee of 2nd Department of Medicine, Faculty of Medicine, KU
 1995 Lecturer of Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
 1998 Research Associate of Department of Medicine & Clinical Science, KU
 2012 Associate Professor of Department of Medicine & Clinical Science, KU
 2014 Professor of Iwate Medical University
 Majoring in gastroenterology

Abstract

非特異性多発性小腸潰瘍症（以下CNSU）は慢性持続性の消化管出血と低蛋白血症を臨床的特徴とし、終末回腸以外の下部回腸に潰瘍が多発する原因不明の疾患である。本邦では、1970年代に報告されたものの極めて稀な疾患と考えられてきたが、近年小腸内視鏡検査の普及に伴い存在が注目されている。我々は、臨床的にCNSUと診断された症例の約半数に常染色体劣性の遺伝形式と思われる家族歴があることに着目し、本症の遺伝子解析を行ってきた。両親の血族結婚が明らかなCNSU 3例および患者同胞1例を対象とし、エクソームシーケンシング法を用い患者においてホモ変異、同胞のヘテロ変異を示す遺伝子を探索した。その結果プロスタグランジン（PG）E2のトランスポーターを規定する*SLCO2A1*が候補遺伝子として抽出された。さらに、他のCNSU12例でも*SLCO2A1*のホモ変異、ないし接合ヘテロ変異が確認された。以上より、CNSUは常染色体劣性遺伝の疾患であり、その主たる病態がPGの輸送障害にあると考えた。欧米では、CNSUに類似した小腸潰瘍症としてcryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritisと呼ばれる疾患が存在し、PG合成酵素を規定する*cPLA2a*のホモ変異に起因することが報告されている。以上のことから、原因不明の小腸潰瘍症として、PGに関連した病態の存在が強く示唆される。

herited enteropathy as chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine (CNSU). To identify the genetic basis of this disorder, we performed whole-exome sequencing and segregation analysis in family members of CNSU patients, and sequencing analysis in other patients. We also performed histological and functional studies. By whole-exome sequencing in five Japanese patients with CNSU and one unaffected individual, we found four candidate mutations in *SLCO2A1* gene, encoding a prostaglandin transporter. By Sanger sequencing of the coding region, 11 of 12 CNSU patients were found to have homozygous or compound heterozygous *SLCO2A1* mutations. In total, we identified recessive *SLCO2A1* mutations located at seven sites. Tracer prostaglandin E2 uptake analysis showed that mutant *SLCO2A1* protein for each mutation has an impaired prostaglandin E2 transport. Immunohistochemistry and immunofluorescence analysis revealed that *SLCO2A1* protein was expressed on the cellular membrane of vascular endothelial cells in the small intestinal mucosa in control subjects, but was not detected in affected individuals. These findings indicate that loss-of-function mutations in *SLCO2A1* gene cause the hereditary enteropathy associated with impaired utilization of prostaglandin.

The widespread use of enteroscopy led to an increase in the chance of encountering small intestinal ulcers. We proposed a rare autosomal-recessive in-

門脈血行異常症に関する 調査研究



鹿毛 政 義

Masayoshi Kage

久留米大学病院 病理診断科 病理部 教授

Professor, Department of Diagnostic Pathology,
Kurume University Hospital

Research on Intractable Diseases,
Portal Hemodynamic Abnormalities

Profile

1981年 久留米大学医学部第一病理学教室 助手
1992年 久留米大学医学部第一病理学教室 助教授
2001年 久留米大学病院 病理部 教授
2012年 久留米大学 先端がん治療研究センター長
専門領域: 病理学

1981 Assistant, Department of Pathology, Kurume University School of Medicine.
1992 Assistant Professor, Department of Pathology, Kurume University School of Medicine.
2001 Professor, Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital
2012 Director, Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume University
Specialties : Pathology

Abstract

【目的】本研究班の目的は、原因不明で門脈圧亢進症を来す門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症IPH、肝外門脈閉塞症EHO、バッド・キアリ症候群BCS）の3疾患の病因病態を解明すると共に、疫学的に患者の発生状況や予後などを把握し、検査法や治療法の開発を行うことである。

【方法】患者を対象に疫学・臨床・病理学、分子生物学など最新の手法を用いた研究を行なった。

【結果】
1. 門脈血行異常症の病因・病態に関する研究
1) HIV・HCV合併IPH症例の臨床病理の特徴を明確にした。2) IPH長期経過症例では血液凝固関連因子の変動が小さいことを明らかにした。3) IPHの脾摘後の門脈血栓症に対する抗血液凝固剤ATⅢの有用性を示した。4) BCSの血栓性素因の解析結果、PC、JAK2の遺伝子異常を発見した。5) BCS術後の肝容積の変化が肝機能改善の指標になる可能性が示唆された。
2. 門脈血行異常症の治療法の検証と開発
1) 新規治療法の開発では、動物実験で肝硬変に対する脂肪由来幹細胞投与の有効性が示された。2) 治療の検証では部分的脾塞栓術と脾摘の長所と問題点を明示した。3) IVR治療が門脈血行動態の改善に加え代謝の改善にも有用であることを示した。
3. 疫学的調査
本症の全国疫学調査および定点モニタリングシステムにより、IPH、EHO、BCS各々17、5、15人を登録し経過観察している。
4. 診療ガイドライン作成
森安班の門脈血行異常症の診療ガイドライン作成に協力した。

Aim: Extrahepatic portal obstruction EHO, idiopathic portal hypertension IPH and Budd-Chiari syndrome BCS are the diseases that cause portal hypertension of unknown etiology and classified as non-cirrhotic portal hypertension. The diseases are quite rare in Japan. The aim of the research group is to clarify the cause and pathophysiology of EHO, IPH and BCS and develop new treatments.

Material and Method: The patients with EHO, IPH and BCS were examined clinico-pathologically and molecular biologically.

Results: 1.The clinico-pathological characteristics IPH with HIV were clarified. 2. IPH showed slight fluctuation of blood coagulant factors. 3. Efficacy of the anticoagulant for the prevention of portal vein thrombosis was confirmed. 4. PC and JAK2 mutations were found in BCS. 5. Efficacy of adipose tissue derived stem cell for liver cirrhosis was experimentally suggested.

6. Comparison between splenectomy and PSE was carried out in IPH patients. 7. IVR treatment was also effective for improvement for the metabolism. 8. By epidemiological study, new patients of IPH, EHO and BCS were 17, 5 and 15, respectively
The products have been applied to make the guide line of the diagnosis and treatment.

Conclusions: Various aspects of the pathophysiology of the diseases were clarified through extensive studies.

内転型痙攣性発声障害に対する チタンブリッジを用いた 甲状軟骨形成術 2 型の 効果に関する研究

The effects of type 2 thyroplasty using titanium brides for the treatment of adductor spasmodic dysphonia



讃岐 徹治

Tetsuji Sanuki

熊本大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

Associate Professor, Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery, Kumamoto University Hospital

Profile

2001年愛媛大学大学院を終了後愛媛大学助手、同年5月ワシントン大学研究員、2003年京都ボイスサージセンター、2006年熊本大学助手、2010年講師に昇任現在に至る。

専門領域：喉頭科学、鼻科学

He received the M.D. and Ph.D. degree in the Graduate School of Medicine, Ehime University.

Specializing mainly in laryngology and endoscopic sinus surgery

Abstract

痙攣性発声障害は、喉頭に器質的異常や運動麻痺を認めない機能的発声障害の一つで、発声時に内喉頭筋の不随意的、断続的な痙攣による発声障害をきたす疾患である。本症は内転型と外転型に分類され、内転型が約95%と多数を占める。内転型は発声時に声帯が不随意的、断続的に強く内転することで呼気流が断たれ、声が途切れ、締め付けられるような努力性発声となる。その結果、社会生活を送る上で大きな支障となり、心の負担を強いるものである。様々な治療方法が報告されてきたが、永続的な治療法は国際的にもなかった。

甲状軟骨形成術2型は、症状が、声門が過閉鎖することで発現することに着目し、声門が強く内転しても声帯が強く閉まらないように甲状軟骨を正中に切開し、両側甲状披裂筋の付着部を甲状軟骨ごと外側に広げて固定する術式である。本邦より2001年に本術式が有効であると報告され、その後症例が蓄積された。当初は甲状軟骨切開部位開大維持材料として自家軟骨、シリコンブロックなどが利用されたが、材料の破損や軟骨の破壊から症状が再燃し再手術が必要となった。開大維持材料として強く、生体親和性に優れた純チタンを用いたチタンブリッジが本邦で開発されたが、未だ薬事承認である。

本術式は、本邦独自の技術開発であり、世界の標準治療となる可能性があり、患者のQOLを高め、医療費、社会福祉費の軽減が見込まれることから、医師主導治験を進めるものである。

strangled voice quality, effortful speech production, and frequent voice breaks occurring secondary to adductor muscle spasms with consequent vocal fold hyperadduction. Current treatment of SD consists primarily of botulinum toxin injections.

Type II thyroplasty is a surgical alternative based on the idea that the symptoms of ADS are ultimately due to vocal fold hyperadduction. Inducing a neuromuscular paresis via botulinum toxin injection also prevents hyperadduction, but the effect is variable and temporary. While botulinum toxin is an imprecise, transient chemical solution to an ultimately mechanical problem, type II thyroplasty is a precise, permanent mechanical solution.

The most important factors in conducting successful type 2 thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia include: voice monitoring during surgery under local anesthesia, careful operative manipulation, and stable maintenance of the gap at the incised thyroid cartilage. In 2002, the titanium bridge made of biocompatible pure titanium was developed in Japan. However, titanium bridges have not been applied to type 2 thyroplasty in any institution overseas.

We designed a phase II trial to evaluate the effect of type 2 thyroplasty using titanium brides for the treatment of adductor spasmodic dysphonia

Adductor spasmodic dysphonia (ADS) is an idiopathic focal dystonia characterized by a strained-

重症好酸球性副鼻腔炎に対する 新しい治療戦略



藤 枝 重 治

Shigeharu Fujieda

福井大学医学部附属病院 副病院長

Professor, Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, University of Fukui

New strategy for the treatment of severe eosinophilic chronic rhinosinusitis

Profile

1986年 福井医科大学卒業
1993年 米国UCLA臨床免疫学に留学
2002年 福井医科大学耳鼻咽喉科 教授
2009年 福井大学医学部附属病院 副病院長
専門領域: 耳鼻咽喉科学 (鼻副鼻腔疾患・アレルギー・頭頸部癌)

1986 Graduation from Fukui medical university
1993 Department of Clinical immunology, UCLA, USA
2002 Professor, Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, University of Fukui
Specialty: Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery

Abstract

日本ではこれまで好中球浸潤主体の慢性副鼻腔炎がほとんどであったが、好酸球浸潤優位の好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) が急増してきた。ECRSは内視鏡鼻副鼻腔手術とマクロライド療法に抵抗性であり、鼻茸が再発し易く、嗅覚障害を生じ、著しいQOLを障害する難治性疾患である。H22年からの難治性疾患克服研究事業においてECRS診断ガイドラインを作成した。さらに術後の予後調査を行い、JESREC臨床スコア11点以上で、末梢血中好酸球率5%以上、CTにて篩骨洞優位な陰影があり、アスピリン不耐症、NSAIDアレルギー、気管支喘息のいずれかの合併があると重症型であることが判明した。喘息発作は、鼻の状態に影響され、時に好酸球は中耳に侵入し、進行性かつ難治性の好酸球性中耳炎を引き起こす。しかし治療法は、ステロイド内服のみであり、新治療法樹立が急務である。一方、これまでの基礎的研究の結果、ECRSの鼻茸は、炎症による血管漏出蛋白からなる浮腫であり、凝固系・線溶系の制御異常から形成されたフィブリン網が特徴であった。すなわちフィブリンを効率的に溶解させることが鼻茸の縮小、ECRS治療薬の可能性がある。その候補としてナットウキナーゼを考えた。これまでのpreliminaryなデータでは1日2回の納豆摂取により、鼻茸の縮小化と鼻内所見の改善を認めた。今回ナットウキナーゼを用いた臨床研究を行う。

Characteristics of chronic rhinosinusitis (CRS) in Japan have been neutrophils dominant infiltration. However, a new subtype of CRS is increasing in Japan recently. CRS of this subtype shows less response to standard treatment (endoscopic sinus surgery and macrolide therapy) and a higher tendency of recurrence with high infiltration of eosinophils in nasal polyps. The multi-center retrospective study conducted as Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (JESREC) study. Nasal polyps with ≥ 70 eosinophils per high power field (HPF) were significantly more refractory than those with < 70 /HPF. The significant items for diagnostic criteria of ECRS were bilateral disease sides, presence of nasal polyp, blood eosinophilia, and dominant shadow of ethmoid sinuses by computed tomography (CT) scan. The factors significantly associated with recurrence of disease were $> 5\%$ of blood eosinophilia, ethmoid sinuses disease by CT scan, aspirin intolerance, non-steroidal anti-inflammatory drugs intolerance and bronchial asthma. According to these factors, diagnostic algorithm and severity for ECRS was created. Our basic study showed that abundant of fibrin net was found in nasal polyp of ECRS. Natto kinase digests fibrin net and has a possibility to decrease nasal polyp. We are now performing clinical trial of Natto kinase for the treatment of ECRS.

肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服



井上 義一

Yoshikazu Inoue

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター長

Executive Director, Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

Research for Pulmonary Alveolar Proteinosis and Hereditary Interstitial Lung Diseases: Overcome Intractable Factors

Profile

米国留学を経て1997年から現施設。2014年からNHO近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター長。間質性肺疾患、稀少肺疾患を専門とし患者会を支援し、多くの呼吸器難病のプロジェクトに取り組む。

He is a Executive Director, Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center. He has served in many intractable rare lung diseases projects including patient support.

Abstract

肺胞蛋白症（PAP）と遺伝性間質性肺疾患（HILD）について、これまで厚労科研究班として我が国で組織的に積み重ねてきたPAP研究データベースとネットワーク研究を集学的に発展活用し、以下の研究調査と、新たな治験受け入れを整備する。診療ガイドラインのためのエビデンスを創成する。患者団体支援、情報発信も継続し総合的に難病を克服する。

(1) 肺胞蛋白症：重症難治要因として、呼吸不全、肺線維症合併、感染症合併、重篤な肺外合併症について、これまでのデータベース、組織バンク患者支援体勢を活用し、疾病要因、職業環境要因、遺伝子要因の面から明らかにし早期発見、難治例に対する安全かつ有効な治療技術を確立する（PMDA面談終了）。抗GM-CSF抗体測定法のバリデーション、GM-CSF吸入療法の治験準備と受け入れ体勢を、国内および国外で整備調整し、新たな非侵襲的診断法、治療法を確立する。

(2) 遺伝性間質性肺疾患：HILDは新生児領域、成人領域で遺伝子検査体勢を含む、診療支援体勢を整備し、難治化重症化に対するコンセンサスを確立する。

We study the several projects for pulmonary alveolar proteinosis (PAP) and hereditary interstitial lung diseases (HILD) about severe intractable factors including respiratory failure, pulmonary fibrosis, infection, severe extra-pulmonary diseases. We will establish new non-invasive diagnosis and treatment collaborating domestic and international partners.

びまん性肺疾患に対する エビデンスを構築する 新規戦略的研究



本 間 栄

Sakae Homma

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）教授

Professor, Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

New therapeutic strategy in diffuse lung diseases

Profile

1979年 順天堂大学医学部卒業
2005年 虎の門病院呼吸器センター内科 部長
2006年 東邦大学医学部呼吸器内科 教授
専門領域：呼吸器病学（びまん性肺疾患）

1979 M.D. Juntendo University School of Medicine
1992 Assistant Professor, Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo
-1994
2005 Chief, Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital, Tokyo
-2006
2006 Present Professor, Department of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract

びまん性肺疾患に関する調査研究班は特定疾患治療研究事業対策疾患である特発性間質性肺炎とサルコイドシスを主な研究対象疾患とし、疫学、基礎的・臨床的病態研究を行うことによって早期診断、難治性病態からの離脱を目的とした新しい治療法を開発し、ガイドライン化を通して国民の健康を促進することを目的としてきた。本研究班は、この診療ガイドラインの作成や改訂のために、質の高いエビデンスを臨床研究により構築することで着実に難治性びまん性肺疾患の治療標準化や均霑化に結びつけることを目的とする。

特発性肺線維症（IPF）は特発性間質性肺炎の多くを占め、5年生存率30%以下という極めて予後不良の疾患で現在に至るも、確立された有効な治療法がない。合併する肺癌や急性増悪により死亡する例が多いため、基本的な治療法の確立と共に、この様な合併症に対する治療法の確立が喫緊の課題である。IPFの最新治療については、班研究を通じて抗線維化薬ピルフェニドンを海外に先駆けて上市した。又、N-アセチルシステイン（NAC）単剤吸入療法も班の研究結果が注目されており、薬物療法の領域では日本が世界をリードしている。そこで、平成26～27年度の目標としてピルフェニドン単剤不応例に対するNAC+ピルフェニドン併用療法の前向き多施設共同治療研究をPMDA薬事戦略相談後、開始した。さらに急性増悪の新治療法としては班研究で先進医療として認可された吸着式血液浄化療法（PMX療法）の全国多施設共同臨床試験のエントリーを開始した。

The prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the most common form of idiopathic interstitial pneumonia (IIP), has been reported to be poor with a mean survival of 3 years after diagnosis.

The search for new therapies for IPF has intensified since the start of 21th century. However, several drugs targeting only one or a few genes have not resulted in a breakthrough. Therefore, international guidelines for IPF state that successful IPF therapy requires a combination of therapeutic modalities targeting the multiple pathways involved in fibroproliferation.

Therefore, we conducted a multicenter prospective randomized trial in the efficacy and safety of pirfenidone monotherapy or combination therapy with inhaled NAC in patients with deteriorated phase of advanced stage IPF

Furthermore, acute exacerbation (AE) of IPF has been recognized as a critical event in the clinical course of IPF. Taking advantage of the advanced medical care institution, we organized "The exploratory study on the efficacy and safety of Polymyxin B-immobilized Fiber Column (PMX) Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis with AE". The aim of this multicenter prospective exploratory trial is to investigate whether PMX treatment could provide survival benefits in IPF patients with AE. At this time, three subjects in two hospitals have already registered and its efficacy is expected.

血管新生作用を有する 新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用



中 神 啓 徳

Hironori Nakagami

大阪大学大学院 連合小児発達学研究所 健康発達医学寄附講座 教授

Professor, Division of Vascular Medicine and Epigenetics, United Graduate School of Child Development, Osaka University

Treatment of ischemic ulcers with a novel angiogenic peptide

Profile

岐阜高校卒（1987年）、奈良県立医科大学卒（1994年）、自治医科大学循環器内科、愛媛大学医化学第一助手、大阪大学遺伝子治療学助手を経て現職。

2000 Assistant Professor, Department of Medical Biochemistry, Ehime University School of Medicine.

2003 Assistant Professor, Division of Gene Therapy Science, Osaka University Graduate School of Medicine.

2010 Professor, Division of Vascular Medicine and Epigenetics, United Graduate School of Child Development, Osaka University.

Abstract

新規機能性ペプチドであるSR-0379は難治性皮膚潰瘍治療を目指した外用薬開発を目指す薬剤である。SR-0379は、血管新生促進作用や肉芽形成促進作用等による創傷治癒効果と膜透過性変化による抗菌作用を併せ持ちラット感染創モデル・皮弁創モデルでフィブラストスプレーと同等あるいはそれ以上の創修復効果を認めている。ウエルナー患者での皮膚潰瘍の成因は血流不全、物理的な圧迫など多因子であるが、アキレス腱部、足底部など圧のかかる部位に好発するため創傷被覆材が用いられる。また、難治性潰瘍の増悪要因の一つは細菌感染による創傷治癒の遅延であるが、既存の消毒・抗菌作用をもつ薬剤は創傷治癒を遅らせる作用があり、創傷に対して治癒の促進と感染の防御との間で最適環境を整えることは難しい課題である。そのため、創傷治癒も感染防御も妨げることのない薬剤の開発は、未だに誰も着手していない領域である。我々はSR-0379液の創修復作用と抗菌活性の両方の特性を活かしながら、難治性潰瘍に対する外用薬として開発を進めている。

これまでに早期探索的な試験（第I/II相試験）に必要な非臨床試験（薬効試験・原薬の特性試験・薬物動態試験・原薬安定性試験・刺激・感作性試験・毒性試験・安全性薬理試験）は終了し、治験薬GMPでの原薬・製剤合成も終了している。第I相試験として健常人での皮膚刺激性試験（パッチテスト）を施行した。

We developed a novel antimicrobial peptide, SR-0379, with angiogenic properties. SR-0379 enhanced proliferation, tube formation, migration and contraction on human dermal fibroblast cells via the PI3K-Akt-mTOR pathway. This compound also shows the antimicrobial activities against a number of bacteria including drug resistant microbe and fungi. We evaluated the effect of SR-0379 on two different wound healing model in rats, the full-thickness defects in diabetic condition and an acutely infected wound with the full-thickness defects and inoculation with *S. aureus*. Treatment of SR-0379 significantly accelerated the wound healing compared to that of FGF2. The beneficial effects of SR-0379 on wound healing would be explained by enhanced angiogenesis, granulation tissue formation, proliferation and antimicrobial activity. These results clearly demonstrated that SR-0379 may have a potential for drug development in wound repairing, in especially critical colonization condition. Toward clinical application, we have done the several kinds of preclinical studies. We will move to the clinical trial now.

表皮水疱症に対する新たな 医薬品の実用化に関する研究



玉井 克人

Katsuto Tamai

大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座 教授

Professor of endowed department, Osaka University Graduate School of Medicine

Research for practical appreciation of novel medicine for epidermolysis bullosa

Profile

1986年 弘前大学医学部医学科卒業
 1996年 弘前大学医学部附属病院皮膚科講師
 1999年 弘前大学医学部皮膚科学講座助教授
 2003年 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学分野助（准）教授
 2010年 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 教授
 専門領域：皮膚科、再生医学

1996 Assistant Professor, Dept . of Dermatology, Hirosaki University
 1999 Associate Professor, Dept. of Dermatology, Hirosaki University
 2003 Associate Professor, Dept of Gene Therapy Science, Osaka University Graduate School of Medicine
 2010 Professor, Dept of Stem Cell Therapy Science, Osaka University Graduate School of Medicine

Specialties : Dermatology, Regenerative medicine

Abstract

我々は、皮膚基底膜接着分子の遺伝的欠損により軽微な外力で表皮剥離が生じ、連日水疱・潰瘍を形成する遺伝性皮膚難病「表皮水疱症」の臨床的観察から、剥離表皮と共に大量喪失する表皮幹細胞の生体内補充メカニズムの存在を想定して研究を進めてきた。その結果、表皮水疱症の剥離表皮内壊死組織から血中に大量放出される核内タンパクHMGB1 (high mobility group box 1) が骨髄内間葉系幹細胞を刺激して血中へと動員し、さらに損傷部皮膚への集積を促進して組織再生を誘導していることを見出した。さらに、HMGB1分子内の間葉系幹細胞血中動員活性ドメイン (KOI2ドメイン) を同定し、その化学合成ペプチド投与により、濃度依存的に血中を介して骨髄内間葉系幹細胞を損傷組織へと集積させること、表皮水疱症モデルマウス (VII型コラーゲン低形成マウス) に対するKOI2静脈内投与で骨髄由来間葉系幹細胞による皮膚基底膜領域へのVII型コラーゲン発現増強効果、生存率の著明改善効果がえられることを明らかにした。現在我々はKOI2ドメインペプチドの骨髄内間葉系幹細胞血中動員活性を利用した表皮水疱症治療薬開発を進めている。平成26年度はラットおよびサルを用いた非臨床安全性試験を終了し、健常成人を対象とした医師主導治験第I相試験の開始準備を進めている。

Our previous studies on epidermolysis bullosa (EB), a hereditary intractable skin disorder that causes blisters and ulcerations on the skin following trivial trauma during everyday activities, revealed for the first time that high-mobility group box 1 (HMGB1), a nuclear protein that is released in the circulation by necrotic tissues, can mobilize mesenchymal stem cells (MSCs) from bone marrow to the lesions through the circulation and induce skin regeneration. MSCs in bone marrow are pluripotent stem cells that can differentiate ectodermal tissues such as the skin and nerves. MSCs are also implicated in angiogenesis and inflammatory suppression. Therefore, increasing MSCs in the blood is believed to improve tissue regeneration of intractable skin lesions such as EB. We synthesizing peptides KOI2 containing the domain implicated in MSC migration stimulating activity (PCT/JP2012/059113) present in HMGB1, and developing “in vivo regenerative medicine” that can mobilize bone marrow MSCs into the circulation, provide type VII collagen in the skin of EB mouse (type VII collagen hypoplastic mouse), and significantly improve survival rate of the mouse when KOI2 is intravenously inoculated. We have now finalized a non-clinical studies and approached to start an investigator-initiated clinical trial (Phase I) in 2015.