

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書（平成 29 年度）

乳酸菌由来分子を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発

研究協力者 藤谷幹浩 旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 准教授

研究要旨：麦芽乳酸菌 SBL88 由来の活性物質長鎖ポリリン酸を用いた新規腸炎治療法を開発する目的で、本年度は自主臨床研究を行った。Step 1 では再発性潰瘍性大腸炎患者 5 例に対して長鎖ポリリン酸 6mg/kg を、Step 2 では 18mg/kg を 28 日間経口投与した。その結果、試験薬関連有害事象は発生しなかった。また、治療効果については、全 10 症例中 7 例で改善が認められ、そのうち 4 例では内視鏡的な粘膜治癒が得られた。今後は、安定化製剤の開発と GCP 基準での第 I 相、II 相試験実施を目指していく。

共同研究者

藤谷幹浩<sup>1</sup>、上野伸展<sup>1</sup>、嘉島 伸<sup>1</sup>、田中一之<sup>1</sup>、  
坂谷 慧<sup>1</sup>、垂石正樹<sup>2</sup>、奥村利勝<sup>1</sup>（旭川医科大学  
内科学講座 消化器血液腫瘍制御内科学分野<sup>1</sup>、市  
立旭川病院消化器病センター<sup>2</sup>）

薬剤過敏症の既往歴を有する者

腎障害のある者

重篤な肝障害のある者

癌を合併している者

妊娠している可能性のある婦人、妊婦、授乳  
中の婦人

腸管切除の既往のある者

感染性腸炎・過敏性腸症候群の患者

副甲状腺機能亢進症の患者

高リン血症の患者

その他、研究責任医師等が不相当と判断した  
患者

試験薬：長鎖ポリリン酸（平均 450 鎖長）

投与方法：経口投与

投与期間：28 日間

投与量：Step 1 6mg/kg、Step 2 18mg/kg

主評価項目：長鎖ポリリン酸の有害事象

副次評価項目：長鎖ポリリン酸の治療効果  
（Mayo スコアを用いる）

監査・モニタリング：第三者機関により、適  
宜監査・モニタリングを行う。

（倫理面への配慮）旭川医科大学倫理委員会  
にて承認を得た。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎患者に対する長鎖ポリリン酸  
の安全性及び治療効果を明らかにする。

B. 研究方法

デザイン：非盲検、漸増法、探索的臨床試験

被験者の参加予定期間：6 週間（スクリーニ  
ング期間 2 週間、観察期間 4 週間）

対象：再発性潰瘍性大腸炎患者 10 例

< 選択基準 >

以下の Mayo スコアを全て満たす再燃潰瘍性  
大腸炎患者

・ Mayo スコア 3～8 点

・ 血便スコア 1 点以上

・ 内視鏡サブスコア 2 点以上

年齢は同意取得時に 16 歳以上の者。

性別は男女を問わない。

入院患者とする。なお、治療経過により、試  
験薬投与期間中の退院も除外されない。

< 除外基準 >

C. 研究結果

Step 1（6mg/kg）Step 2（18mg/kg）におい

て計 10 例に投与を終了した。

### 1. 登録症例における治療歴の概要

- ・全例でステロイド投与歴あり
- ・5 例で抗 TNF 抗体の投与歴あり
- ・タクロリムス 1 例、サイクロスポリン 1 例

### 2. 主評価項目

全 10 症例において試験薬関連有害事象は発生しなかった。試験薬との関連する可能性が低いものとして背部筋肉痛、急性湿疹が認められた。

### 3. 副次評価項目

臨床的改善度：全 10 症例中 7 例で改善、3 例で無効であった。また、改善 7 例中 4 例は内視鏡的にも寛解が得られた。

(第三者機関による監査報告書の作成中であるため、本結果は今後変更・修正される可能性があります。また、step ごとの詳細につきましては、報告書作成、データ固定後にご報告いたします。)

### ・症例提示

【症例】36y.o, female

【発症】2005 年下痢、血便で発症。

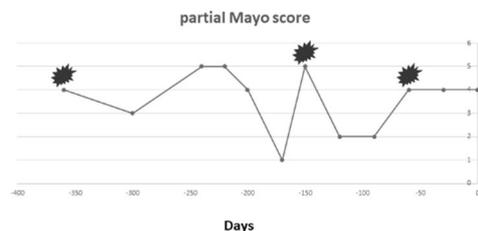
【既往歴】筋緊張性頭痛、不眠症

【治療歴】

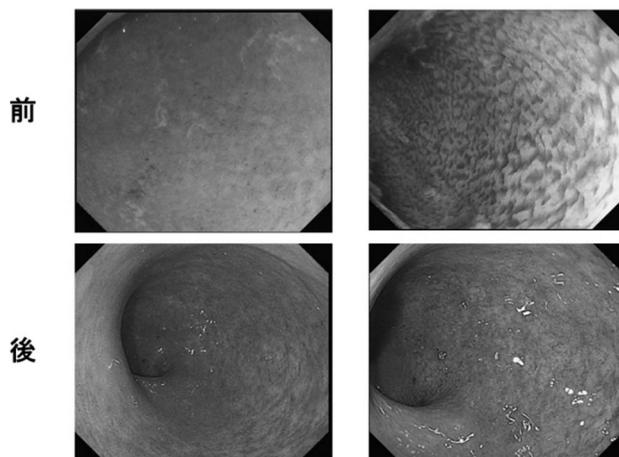
- ・メサラジン：2005 年(ペンタサ、アサコール)
- ・メサラジン注腸：2005 年
- ・サラゾピリン座薬：2009 年
- ・プレドニン：2009 年～2015 年(PSL 依存型)
- ・プレドネマ注腸：2012 年
- ・リンデロン座薬：2012 年
- ・AJG511 第 II 相試験(ブデゾニド注腸剤)：2013 年
- ・顆粒球吸着療法：2016 年
- ・アダリムマブ：2016 年

### 治験参加前経過

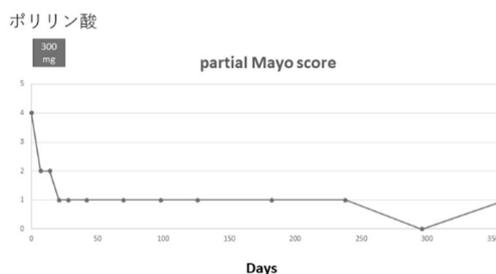
ポリリン酸治療開始 260 日前に S-ASA 腸溶剤に変更、intensive GMA で一旦寛解するもののすぐに再燃、ADA 導入も寛解を維持が困難であった。



### 内視鏡所見(治療前後比較)



### 長鎖ポリリン酸投与後の経過



### D. 考察

麦芽乳酸菌の腸管保護作用を解析し、菌が分泌する長鎖ポリリン酸に強い腸管バリア機能増強作用があることを同定した。引き続き基礎的な検討を行い、長鎖ポリリン酸は腸管上皮インテグリン 1 と結合してエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ各種シグナル系を活性化後にタイトジャンクション関連分子の発現を増強すること、マクロファージに対して TNF などの炎症性サイトカインの過剰発現を抑制することを明らかにした。さらに DSS 腸炎モデル、TNBS 腸炎モデル、IL-10 欠損マウス由来リンパ球移入モデルにて腸管障害改善効果を証明した。その後、知財獲得、非臨床試験を経て、2016 年 5 月より 2017 年 12 月の期間で再発性潰瘍性大腸炎患者を対象とした自主臨床研究を実施した。登録 10 症例全てでメサラジン投与中であり、いずれもステロイド抵抗例あるいは依存例であ

った。また、5例は抗TNF抗体不応あるいは不耐であった。1例でタクロリムス、1例でサイクロスポリンの投与歴があった。6mg/kg (Step 1、5例) 18mg/kg (Step 2、5例)の長鎖ポリリン酸を28日間経口投与した結果、試験薬関連の有害事象は認めず、7例で臨床的改善を認め、そのうち4例で内視鏡的寛解が得られた。以上の結果から、多剤に抵抗性の潰瘍性大腸炎に対して長鎖ポリリン酸経口投与は安全かつ有用な治療法になりうると考えられた。

今後、監査報告書の確認、データ固定後に結果を論文化する。また、安定化製剤の開発を経て第I、II相試験へと進めて行く予定である。

#### E. 結論

麦芽乳酸菌由来の腸管バリア増強分子である長鎖ポリリン酸の基礎的研究、非臨床試験を行い、自主臨床研究を行った。その結果、試験薬関連の有害事象を認めず、70%に改善効果を認めた。改善7例のうち4例では粘膜治療が得られたことから、長鎖ポリリン酸経口投与は潰瘍性大腸炎に対する安全かつ有効な治療法になる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

ポリリン酸の健康危険情報としては以下のものがある。

1. 短鎖ポリリン酸は食品衛生法で認可された結着剤であり、ソーセージなどの製造に用いられている。明らかな健康被害の報告はない。

2. 長鎖ポリリン酸について、非臨床試験(げっ歯類反復投与試験、非げっ歯類反復投与試験、変異原性試験、コアバッテリー試験など)を行い、有害事象は認めなかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Fujiya M. Detection and characterization of colitis-associated cancer/dysplasia: Based on reports from the JDDW2017 and meta-analyses of prospective studies concerning endoscopic procedure.

##### *Digestive Endoscopy* (in press)

Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Inaba Y, Sugiyama Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Tanaka K, Sakatani A, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Mizukami Y, Okumura T. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in Japanese inpatients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Intest Res* (in press)

Goto T, Fujiya M, Konishi H, Sasajima J, Fujibayashi S, Hayashi A, Utsumi T, Sato H, Iwama T, Ijiri M, Sakatani A, Tanaka K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Mizukami Y, Kohgo Y, Okumura T. An elevated expression of serum exosomal microRNA-191, -21, -451a of pancreatic neoplasm is considered to be efficient diagnostic marker. *BMC Cancer* (in press)

Moriichi K, Fujiya M, Goto T, Okumura T. Echinococcosis infection diagnosed based on the histological findings of a lymph node involvement obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopic ultrasound* (in press)

Nakajima S, Tanaka H, Sawada K, Hayashi H, Hasebe T, Abe M, Hasebe C, Fujiya M, Okumura T. Polymorphism of Receptor-Type Tyrosine-Protein Phosphatase Delta gene in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of*

*Gastroenterology and Hepatology* (in press)

Tanabe H, Ando K, Sato K, Ito T, Goto M, Sato T, Fujinaga A, Kawamoto T, Utsumi T, Yanagawa N, Ichiishi E, Otake T, Kohgo Y, Nomura Y, Ueno N, Sugano H, Kashima S, Moriichi K, Fujiya M, Okumura T. Efficacy of

Vonoprazan-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Multicenter Study and a Review of the Literature. *Dig Dis Sci* 62(11):3069-3076, 2017.

Honda S, Sawada K, Hasebe T, Nakajima S, Fujiya M, Okumura T.

Tegafur-uracil-induced rapid development of advanced hepatic fibrosis. *World Journal of Gastroenterology* 23(31):5823-5828, 2017.

Tanaka K, Fujiya M, Sakatani A, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Goto T, Sasajima J, Moriichi K, Okumura T. Second-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication causing antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 16(1):54, 2017.

Nomura Y, Moriichi K, Fujiya M, Okumura T. The endoscopic findings of the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. *Clin J Gastroenterol* 10(4):289-296, 2017.

Ijiri M, Fujiya M, Konishi H, Tanaka H, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Sasajima J, Ikuta K, Okumura T. Ferrichrome identified from *Lactobacillus casei* ATCC334 induces apoptosis through its iron binding site in gastric cancer cells. *Tumor Biology*

39(6):1010428317711311, 2017.

Takahashi K, Fujiya M, Ichihara S, Moriichi K, Okumura T. Inverted gastric adenocarcinoma of fundic gland mucosa type colliding with well-differentiated adenocarcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore)* 96(23):e7080, 2017.

Takahashi K, Ito T, Sato T, Goto M, Kawamoto T, Fujinaga A, Yanagawa N, Saito Y, Sato K, Fujiya M. Endoscopic submucosal dissection for depressed-type early adenocarcinoma of the terminal ileum. *Internal Medicine* 56(10):1153-1156, 2017.

藤谷幹浩 . 腸内細菌を標的とした消化器疾患の治療法 . *INTESTINE* 21(4): 341-350, 2017.

## 2. 学会発表

Konishi H, Fujiya M, Ijiri M, Tanaka K, Fujibayashi S, Goto T, Kashima S, Ando K, Takahashi K, Ueno N, Sasajima J, Moriichi K, Tanaka H, Ikuta K, Okumura T. Ferrichrome, a tumor suppressive molecule derived from *Lactobacillus casei*, inhibits the progression of colorectal cancer via the endoplasmic reticulum stress pathway. DDW 2017 (AGA) Chicago 2017.05.06

Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Ueno N, Inaba Y, Sugiyama Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Tanaka K, Goto T, Kashima S, Sasajima J, Moriichi K, Mizukami Y, Yamada S, Nakase H, Okumura T. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in Japanese inpatients with inflammatory bowel disease: A retrospective and prospective study. AIBD2017 Orlando

2017.11.19

Moriichi K, Fujiya M, Sugiyama Y, Iwama T, Ijiri M, Tanaka K, Takahashi K, Ando K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Inaba Y, Ito T, Okumura T. Efficacy of quantitated autofluorescence imaging endoscopy in patients with ulcerative colitis: A multicenter study. AIBD2017 Orlando 2017.11.19

Matsuoka K, Naganuma M, Tanida S, Kitamura K, Matsui T, Arai M, Fujiya M, Horiki N, Nebiki H, Kinjo F, Miyazaki T, Matsumoto T, Esaki M, Mitsuyama K, Saruta M, Ido A, Hojo S, Takenaka O, Oketani K, Imai T, Tsubouchi H, Hibi T, Kanai T. Efficacy and safety of anti-fractalkine monoclonal antibody, E6011, in patients with Crohn's Disease who had lost response to anti-TNFalpha agents: A multicentre, open-label, Phase 1/2 study. ECCO2018 Vienna 2018.02.18

藤谷幹浩 . 潰瘍性大腸炎における臨床ニーズとモデル作製・評価「潰瘍性大腸炎における治療の現状・臨床ニーズ」. 技術情報協会セミナー、東京 2017.07.18

藤谷幹浩 . プロバイオティクス由来の活性物質ポリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発 . 疾病克服戦略会議 疾病克服戦略会議 - 潰瘍性大腸炎 - 、東京 2017.09.21

井尻学見、藤谷幹浩、上野伸展、奥村利勝 . 乳酸菌由来フェリクロームによる抗腫瘍メカニズムの解析 . 第 45 回日本消化器免疫学会、東京 2017.09.28

藤谷幹浩 . プロバイオティクス由来分子を用いた難病・癌治療薬の開発 . 第 60 回ヒューマンサイエンス・バイオインターフェース、東京 2017.11.27

## H. 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

- 1 . 特許取得  
該当なし
- 2 . 実用新案登録  
該当なし
- 3 . その他  
該当なし