

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自主臨床研究を行い、再発性潰瘍性大腸炎患者 10 例に対して長鎖ポリリン酸 6mg/kg（5 例）および 18mg/kg（5 例）を 28 日間経口投与した。その結果、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。また、試験薬関連有害事象は発生しなかった。前治療歴と有効性について検討した結果、抗 TNF 製剤治療歴のある 6 例中 5 例で改善が認められ、4 例は粘膜治癒が得られていた。今後は、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¹、上野伸展¹、嘉島 伸¹、田中一之¹、坂谷 慧¹、垂石正樹²、奥村利勝¹（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¹、市立旭川病院消化器病センター²）

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。また、患者背景や前治療歴と有効性との関連性を明らかにする。

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 >

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。

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 (図 1)

- ・全例でステロイド投与歴あり
- ・6 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

図 1 対象症例の背景、試験前治療薬

Case	Age	Gender	Disease type	Treatment history			
				Steroid	Mesaladine	Anti-TNF alpha	Calcineurin inhibitor
1	58	M	left side	+	+	-	-
2	72	M	proctitis	+	+	-	-
Set1 3	39	F	total	+	+	+	+
4	36	F	left side	+	+	+	-
5	55	F	left side	+	+	-	-
1	69	M	left side	+	+	+	+
2	53	F	left side	+	+	+	-
Set2 3	19	F	total	+	+	+	-
4	54	F	total	+	+	+	-
5	44	F	left side	+	+	-	-

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。

図 2 治療効果—前治療薬との関連

Case	Treatment history		Before treatment	After treatment	
	Anti-TNF alpha	Calcineurin inhibitor	Total Mayo score	Clinical response	Mucosal healing
1	-	-	8	+	-
2	-	-	5	-	-
Set1 3	+	+	6	+	+
4	+	-	6	+	+
5	-	-	7	+	-
1	+	+	8	+	-
2	+	-	6	+	+
Set2 3	+	-	7	-	-
4	+	-	7	+	+
5	-	-	7	-	-

患者背景（年齢、性別、罹患範囲）と治療効果との関連性は認めなかった。前治療歴に

ついては、抗 TNF 製剤の治療歴がある 6 例中 5 例で改善を認め、そのうち 4 例は粘膜治癒を達成した。(図 2)

D. 考察

これまで我々は、麦芽乳酸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明らかにしてきた。そのメカニズムとして、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（日本、EU では特許取得済み、米国で申請中）、非臨床試験を経て、難治性潰瘍性大腸炎患者を対象とした First-in-human 試験（医師主導型自主臨床研究）を実施した。登録 10 症例は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、6 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。その結果、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。患者背景や前治療歴と治療効果との関連性を検討した結果、抗 TNF 製剤治療歴がある 6 例中 5 例で改善を認め、4 例で粘膜治癒に至った。以上の結果から、ステロイドや抗 TNF 抗体を含む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、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 First-in-human 試験（医師主導型自主臨床研究）を行った。その結果、試験薬関連の有害事象を認めず、70%に改善率、40%の粘膜治癒率が得られた。また、ステロイドや抗 TNF 製剤を含む多剤抵抗性の難治性潰瘍性大腸炎患者にも有効であったことから、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

Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Inaba Y, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Akasaka K, Fujii S, Yamada S, Nakase H, Okumura T. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: A prospective multicenter cohort study. *Digestion* (in press)

Tanabe H, Ando K, Ohdaira H, Suzuki Y, Konuma I, Ueno N, Fujiya M, Okumura T. Successful medical treatment for a Crohn's disease

patient with a perforation by a second-generation patency capsule. *Endoscopy International Open* 6(12): E1436-E1438, 2018.

Dokoshi T, Zhang L, Nakatsuji T, Adase CA, Sanford JA, Paladini RD, Tanaka H, Fujiya M, Gallo RL. Hyaluronidase inhibits reactive adipogenesis and inflammation of colon and skin. *JCI insight* 3(21): e123072, 2018.

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* 16(3): 416-425, 2018.

藤谷幹浩．炎症性腸疾患治療の最前線．日本病院薬剤師会雑誌 54(10): 1217-1222, 2018.

2. 学会発表

Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Tanaka K, Sakatani A, Moriichi K, Konishi H, Okumura T. Probiotic-derived super-long-chain polyphosphate induces mucosal healing in patients with refractory ulcerative colitis FALK symposium IBD and Liver: East Meets West, Kyoto, 2018.09.07

藤谷幹浩．乳酸菌由来抗腫瘍分子の同定と作用機序解析．第14回日本食品免疫学会2018年度大会、東京、2018.11.15

藤谷幹浩、盛一健太郎、奥村利勝．シンポジウム6「炎症性腸疾患における内視

鏡的重症度分類とその意義」通常・拡大
観察、AFI による潰瘍性大腸炎の重症度
評価．JDDW2018（第 96 回日本消化器内
視鏡学会総会）、神戸、2018.11.02
上野伸展、藤谷幹浩、奥村利勝．統合プ
ログラム 2(W) 「腸内細菌叢の制御によ
る消化器疾患の治療の試み」菌由来活性
物質である長鎖ポリリン酸の潰瘍性大腸
炎患者に対する臨床試験．JDDW2018、神
戸、2018.11.01

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