

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。一連の成果を論文化するとともに（Fujiya, Clin Pharmacol Ther, 2020）、問題点の抽出を行った結果、製剤の安定性強化と低コスト化が挙げられ、現在製剤改良を行っている。

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）

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

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、長鎖ポリリン酸創薬へ向けた課題とその解決方法を考案・実践する。

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。

(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

1. 患者背景 (特に治療歴)

Step 1 (6mg/kg) Step 2 (18mg/kg) において計 10 例に投与を終了した。登録症例の治療歴について、全例でステロイド投与歴があり、6 例で抗 TNF 抗体の投与歴があった。タクロリムスおよびサイクロスポリンはそれぞれ 1 例で投与歴があった (図 1)。

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。

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)

4. 課題

並行して実施した長鎖ポリリン酸の長期安

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	-	-

定性試験にて、ポリリン酸の分解が観察されたため、製剤変更の必要性が示唆された。また、企業導出を目指す過程で製造コスト低減の必要性が指摘された。現在、各種製剤の試作を行っており、長期安定性を担保した低コスト製剤の開発が進んでいる。

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上皮バリア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。各種動物腸炎モデルで腸管障害改善効果を証明し、日本、EU で知財獲得後、非臨床試験を経て、難治性 (ステロイド抵抗 or 離脱困難) 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。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。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ことから、ステロイドや抗 TNF 抗体を含む多剤に抵抗性の難治例に対して、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・低コスト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 試験を行った結果、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。今後、安定化・低コスト製剤の開発を経て第 I、II 相試験へと進め、企業導出、臨床応用を目指していく。

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。

3. 長鎖ポリリン酸を潰瘍性大腸炎患者 10 例に 4 週間経口投与し、試験薬関連有害事象は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Tanaka K, Sakatani A, Ando K, Moriichi K, Konishi H, Kamiyama N, Tasaki Y, Omura T, Matsubara K, Taruishi M, Okumura T. Long-Chain Polyphosphate Is a Potential Agent for Inducing Mucosal Healing of the Colon in Ulcerative Colitis. *Clin Pharmacol Ther* 107(2):452-461, 2020.

Konishi H, Fujiya M, Kashima S,

Sakatani A, Dokoshi T, Ando K, Ueno N, Iwama T, Moriichi K, Tanaka H, Okumura T. A tumor-specific modulation of heterogeneous ribonucleoprotein A0 promotes excessive mitosis and growth in colorectal cancer cells. *Cell Death Disease* (in press).

Kashima S, Tanabe H, Tanino M, Kobayashi Y, Murakami Y, Iwama T, Sasaki T, Kunogi T, Takahashi K, Ando K, Ueno N, Moriichi K, Fukudo M, Tasaki Y, Hosokawa M, Mizukami Y, Fujiya M, Okumura T. Lymph node metastasis from gastroesophageal cancer successfully treated by nivolumab : A case report of a young patient. *Frontier in Oncology* 16;9:1375, 2019.

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

Konishi H, Fujiya M, Kita A, Tanaka H, Kashima S, Sakatani A, Dokoshi T, Ando K, Ueno N, Moriichi K, Iwama T, Takahashi K, Murakami Y, Ikuta K, Mizukami Y, Goto T, Okumura T. Abnormal activation of hnRNPA0 inhibits cancer cell apoptosis and promotes excessive mitosis in cancer cells. DDW2019, San Diego, 2019.05.18.

Konishi H, Kita A, Fujiya M. Ferrichrome derived from *Lactobacillus casei* is a potential antitumor agent for gastrointestinal cancer cells. 第 57 回日本癌治療学会 学術集会、福岡、2019.10.26.

安藤 勝祥、杉山 雄哉、村上 雄紀、岩間 琢哉、久野木 健仁、佐々木 貴弘、高橋 慶太郎、上野 伸展、嘉島 伸、盛一 健太郎、田邊 裕貴、藤谷 幹浩、奥村 利勝．寛解維持療法中の潰瘍性大腸炎患者における通常・拡大内視鏡観察による活動性のモニタリングと治療適正化に関する検討．第 10 回日本炎症性腸疾患学会学術集会．福岡 2011.11.29.

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