

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総合研究報告書（平成 29 年度～令和元年度）

バイオマーカーと創薬に関するプロジェクト 総括

研究分担者 金井隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：研究要旨：AMED/厚生労働省科学研究 個別研究班の中で、炎症性腸疾患に関する研究について、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（鈴木班）と連携し、成果の共有を行うことにより相補相互的な研究開発の推進を行うことを本プロジェクトの目的としている。平成 29 年から令和 1 年度は 8 つの研究班の進捗状況が発表された

共同研究者

長沼誠、筋野智久、吉松祐介、杉本真也、中本伸宏、片岡雅晴（慶應義塾大学）、岡本隆一、渡辺守（東京医科歯科大学）、猿田雅之（慈恵会医科大学）、藤谷幹浩（旭川医科大学）研究科消化器内科学）、桂田武彦（北海道大学）、北村和雄（宮崎大学）、仲哲治（高知大学医学部臨床免疫学講座）、吉岡慎一郎（久留米大・消化器内科）、飯塚政弘（秋田赤十字病院 消化器内科）、鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院・消化器内科）

A. 研究目的

AMED/厚生労働省科学研究 個別研究班の中で、炎症性腸疾患に関する研究について、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（鈴木班）と連携し、成果の共有を行うことにより相補相互的な研究開発の推進を行うことを本プロジェクトの目的とする。

B. 研究方法

各研究班の進捗状況や成果について年 2 回の班会議において報告をする。各研究において、患者ルクルートが必要な場合は、班長の承認を得て、班会議分担研究者、協力者に依頼を行う。

（倫理面への配慮）

各研究については各施設の IRB や倫理委員会において承認が得られている。

C. 研究結果

平成 29 年から令和 1 年度においては以下の 13 の研究班より、進捗状況・成果が報告された。

「抗菌薬 3 剤併用による難治性潰瘍性大腸炎の治療」

「難治性炎症性腸疾患を対象としたアドレノメデュリン製剤による医師主導治験の実施」

「炎症性腸疾患における食関連リスク因子に関する研究」

「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」

「青黛の作用メカニズムの解明

青黛に合併する肺高血圧症の病態探索研究

潰瘍性大腸炎患者に対する青黛治療の有害事象実態調査と機序解明

潰瘍性大腸炎患者に対する青黛治療の有害事象実態調査

腸管上皮再生作用を特長とする『インジゴ潰瘍性大腸炎カプセル』の治験開始に向けた開発研究」

「新たな炎症性腸疾患活動性マーカーとしての LRG の実用化について」

「UC を合併した PSC の病態に寄与する腸内細菌叢の探索」

「新規クローン病バイオマーカーACP353 の成人及び小児腸疾患での測定：多施設共同研究

「潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法の治療効果予測因子としての温感の意義とそのメカニズムとしての皮膚血流量の解析」

「創薬を目指したクローン病を対象とした ガラクシドセラミド類縁物 OCH の臨床第 I/II 相試験」

「潰瘍性大腸炎に対する便中バイオマーカーの内視鏡的寛解および予後予測に対する診断能を検証する多施設共同試験」

「培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する再生医療の開発」

「乳酸菌由来長鎖ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発」

D. 考察

研究班により進捗状況が異なるため、成果の状況により適切な時期に班会議で報告することが好ましいと考えられた。また今後、多施設共同で試験・治験を行う際や成果を診断・治療指針への反映させる場合に班会議のサポートが必要であると考えられる。

E. 結論

3年間にわたりAMED/厚生労働省科学研究個別研究班の中で、多くの炎症性腸疾患に関する研究について、鈴木班にて報告された。実際にLRGについて実用化されており、次年度以降も密に連携をとり、相補相互的な研究開発の推進を行う予定である。

F. 健康危険情報

各個研究の報告書を参照

G. 研究発表

1. 論文発表

Fukuda T, Naganuma M, Kanai T. Current new challenges in the management of ulcerative colitis. *Intest Res*.17(1)36-44 2019

Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, Suzuki T, Koda Y, Chu PS, Taniki N, Yamaguchi A, Kanamori M, Kamada N, Hattori M, Ashida H, Sakamoto M, Atarashi K, Narushima S, Yoshimura A, Honda K, Sato T, Kanai T. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol* 101038/s41564-018-0333-1 2019

Matsuoka K, Hamada S, Shimizu M, Nanki K, Mizuno S, Kiyohara H, Arai M, Sugimoto S, Iwao Y, Ogata H, Hisamatsu T, Naganuma M, Kanai T, Mochizuki M, Hashiguchi M. Factors predicting the therapeutic response to infliximab during maintenance therapy in Japanese patients with Crohn's disease. *PLoS One* 13(10)e0204632 2018

Hisamatsu T, Kunisaki R, Nakamura S, Tsujikawa T, Hirai F, Nakase H, Watanabe K, Yokoyama K, Nagahori M, Kanai T, Naganuma M, Michimae H, Andoh A, Yamada A, Yokoyama T, Kamata N, Tanaka S, Suzuki Y, Hibi T, Watanabe M; CERISIER Trial group Effect of elemental diet combined with infliximab dose escalation in patients with Crohn's disease with loss of response to infliximab: CERISIER trial. *Intest Res* 16(3) 494-498 2018

Mizuno S, Nanki K, Kanai T. [Future perspectives on fecal microbiota

transplantation] Nihon Shokakibyō Gakkai
Zasshi 115(5) 449-459 2018

Sugimoto S, Naganuma M, Iwao Y, Matsuoka
K, Shimoda M, Mikami S, Mizuno S, Nakazato
Y, Nanki K, Inoue N, Ogata H, Kanai T.
Endoscopic morphologic features of
ulcerative colitis-associated dysplasia
classified according to the SCENIC
consensus statement Gastrointest
Endosc 0016- 5107(16)30751-9 2017

Naganuma M, Yahagi N, Bessho R, Ohno K,
Arai M, Mutaguchi M, Mizuno S, Fujimoto A,
Uraoka T, Shimoda M, Hosoe N, Ogata H,
Kanai T. Evaluation of the severity of
ulcerative colitis using endoscopic dual
red imaging targeting deep vessels Endosc
Int Open 5(1)E76-E82 2017

Hayashi A, Mikami Y, Miyamoto K, Kamada
N, Sato T, Mizuno S, Naganuma M, Teratani
T, Aoki R, Fukuda S, Suda W, Hattori M,
Amagai M, Ohyama M, Kanai T Intestinal
Dysbiosis and Biotin Deprivation Induce
Alopecia through Overgrowth of
actobacillus murinus in Mice Cell Rep
20(7) 1513-1524 2017

Fukuda T, Naganuma M, Sugimoto S, Nanki
K, Mizuno S, Mutaguchi M, Nakazato Y,
Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T The
risk factor of clinical relapse in
ulcerative colitis patients with low dose
5-aminosalicylic acid as maintenance
therapy: A report from the IBD registry
PLoS One 12(11)e0187737 2017

Kinoshita S, Uraoka T, Nishizawa T,
Naganuma M, Iwao Y, Ochiai Y, Fujimoto A,
Goto O, Shimoda M, Ogata H, Kanai T,
Yahagi N The role of colorectal
endoscopic submucosal dissection in
patients with ulcerative colitis
Gastrointest Endosc S0016-5107(17) 32434-

3 2017

2.学会発表

金井隆典 『食と免疫 潰瘍性大腸炎への
応用』JDDW2019：神戸 2019年11月22日
仲哲治, 新崎信一郎, 松岡克善, 水野慎大,
飯島英樹, 金井隆典, 松本主之 『免疫疾患:消
化器を症状にする疾患 炎症性腸疾患におけ
る疾患活動性マーカーとしてのLRGの意義』
第47回日本臨床免疫学会総会：札幌 2019年
10月17日

三上洋平、林 篤史、宮本健太郎、鎌田信
彦、佐藤俊朗、水野慎大、長沼 誠、寺谷俊
昭、青木 亮、福田真嗣、須田 互、服部正
平、天谷雅行、大山 学、金井隆典 『腸内細
菌叢の異常により引き起こされるピオチン代
謝異常および腸管外病変の検討』第39回日本
炎症・再生医学会 炎症と再生の融合：東
京 2018年7月11日

中本伸宏、谷木信仁、金井隆典 『ヒトフロー
ラ化マウスを用いた原発性硬化性胆管炎病態
に寄与する腸内細菌と肝臓内免疫応答の相互
作用の解明』第104回日本消化器病学会総
会：東京 2018年4月20日

福田知広、長沼誠、金井隆典 『潰瘍性大腸炎
の治療効果予測に内視鏡所見は有用か?』第
93回日本消化器内視鏡学会総会：大阪 2017
年5月12日

大野 恵子、水野 慎大、金井 隆典 『潰瘍性大
腸炎の再燃予測因子としての腸内細菌叢解析
の有用性の検討』第103回日本消化器病学会
総会：東京 2017年4月20日

中里 圭宏、長沼 誠、金井 隆典 『エンドサイ
トスコーピーを用いた潰瘍性大腸炎内視鏡的寛
解例の組織学的活動性評価』第103回日本消
化器病学会総会：東京 2017年4月20日

水野 慎大、長沼 誠、金井 隆典 『クローン病
の腸管切除後の生物学的製剤導入時期の検
討』第103回日本消化器病学会総会：東京
2017年4月20日

福田知広、長沼 誠、水野慎大、南木康作、

中里圭宏，緒方晴彦，岩男 泰，金井隆典
『ステロイド使用歴のある潰瘍性大腸炎患者
は低用量 5ASA 製剤で再燃しやすい』第 103
回日本消化器病学会総会：東京 2017 年 4 月
20 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

- 1．特許取得 無
- 2．実用新案登録 無
- 3．その他 無