

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床評価 (2014) Suppl XXXIII:121-124.

プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患
治療薬の開発

藤谷 幹浩

プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発

Development of a new drug for the treatment of inflammatory bowel diseases using probiotic-derived polyphosphate



藤谷 幹浩*

Mikihiro Fujiya

旭川医科大学医学部内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野 准教授
Associate Professor, Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hematology / Oncology,
Asahikawa Medical University

1. 対象疾患

プロバイオティクスが産生する生理活性物質であるポリリン酸を用いて新規炎症性腸疾患治療薬を開発しています。対象疾患は炎症性腸疾患で、原因不明の慢性難治性腸炎として厚生労働省の難病に指定されている病気です (Table 1)。10～20代に好発し一生涯続く病気であるため、40年以上の長期にわたる罹病期間があります。国内

15万人、世界120万人という患者数で、年々増加しています。症状としては腹痛、下痢、血便などを繰り返すのが特徴です。慢性の腸炎のため腸管が線維化を起し腸閉塞あるいは短腸症候群、大腸癌のような病気が高頻度に合併します。原因がわからないので根治治療はありません。現在、標準治療薬として用いられているのが5-アミノサリチル酸 (5ASA) 製剤ですが、これを内服しても8割の患者は再燃を繰り返してステロイド投与や手術が必要になります。高い寛解維持効果を持つ治療

Table 1 対象疾患 (炎症性腸疾患) に関する医療現場の現状と課題

- 原因不明の慢性難治性腸炎 (厚生省特定疾患)
- 若年者に好発。国内15万人、世界120万人であり、年々増加している。
- 腹痛、下痢、血便などの症状を生徒にわたって繰り返し、腸管線維化による腸閉塞や短腸症候群、大腸癌などの重篤な合併症を高頻度にきたす。
- 根治的治療法はない。
- 標準的治療薬の5-アミノサリチル酸製剤を内服しても80%の症例で再燃をきたし、ステロイド薬や生物学的製剤の投与、腸管切除を余儀なくされる。

高い寛解維持効果を持つ新薬の開発が必須である。

* 研究代表者兼発表者。

薬の開発が望まれています。

2. 試験物同定の経緯と開発目的

かねてから炎症性腸疾患には腸内細菌叢の異常が関係すると言われていました。そこで私は宿主に有益な作用を持つ菌から生理活性物質を同定し、治療に応用しようと研究してきました。

そして世界に先駆けて菌の培養上清から活性物質を同定するシーズを確立しました (Fig. 1)。最初はバシラス菌 (納豆菌) を使ったのですが、その後サッポロビール株式会社から供与された新規麦芽乳酸菌の培養上清から活性物質を探索し、結果的に長鎖ポリリン酸が活性物質だということがわかり、この物質を用いて今回の創薬開発に挑みました。本研究では、ポリリン酸を用いた製剤が炎症性腸疾患の治療薬として認可されることを開発の最終目標としています。このプログラムでの達成目標は、ポリリン酸の最適な投与条件の設定

と安定性試験、薬物動態試験、安全性試験を行い、非臨床POC (proof of concept) を獲得することで、

3. 非臨床試験

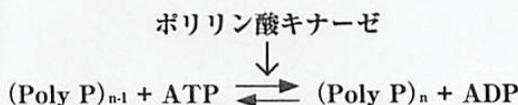
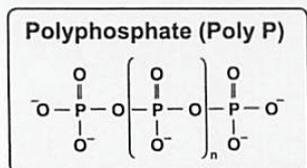
活性成分同定の方法については、カラム等を使い培養上清を分離し生理活性がある部分を絞り込んでいく作業を繰り返し、最終的に絞り込んだA2ピークから元素解析により、ポリリン酸を同定しました。

線維化を起こし変形して短縮する炎症性腸疾患のモデルマウスにポリリン酸を用いると、非常に伸展性が良くなりました。組織学的な炎症も良くなり線維化も減少しました。線維化の主成分であるコラーゲンはほとんど正常に近い程度まで減少しており、線維化が改善することが明らかになりました。

共同研究者の味の素製薬株式会社でも同様の実

Fig. 1 試験物 (長鎖ポリリン酸) 同定までの経緯

1. 細菌の培養上清から活性物質を同定する技術シーズを確立。
2. バシラス菌 (納豆菌) から、腸管保護活性物質の同定に成功。
(Fujiya M, et al. The Bacillus subtilis quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. *Cell Host Microbe*. 2007 ; 1 (4) : 299-308.)
3. サッポロビール株式会社より新規麦芽乳酸菌由来の活性物質探索に関する共同研究の申し込み。
(知的クラスター創成事業, 2007-2011)
4. 新規麦芽乳酸菌の培養上清より、腸管保護活性物質 (長鎖ポリリン酸) を同定することに成功。
(Segawa S, Fujiya M, et al. Probiotic-derived polyphosphate enhances the epithelial barrier function and maintains intestinal homeostasis through integrin-p38 MAPK pathway. *PLoS One*. 2011 ; 6 (8) : e23278.)
(特願2010-089469) (PCT/JP2011/057689)



本開発事業の目的

- ①開発の最終目標
ポリリン酸を用いた製剤が、炎症性腸疾患治療薬として認可を得る。
- ②当該プロジェクトの「出口」
ポリリン酸の最適な投与条件の設定、安定性試験、薬物動態試験、安全性試験を終了し、臨床試験を企画する。

験をしてこの事実を検証しました。同社では標準治療薬である5ASA製剤と効果の比較を行い、治療的投与では5ASAはほとんど効果がないのに対し、ポリリン酸は線維化を改善する作用があり、標準薬である5ASAの効果を上回る可能性が示されました。

4. 長鎖ポリリン酸の製造方法

ポリリン酸の製造法について研究してきましたが、最初は乳酸菌自体から取る方法で進めていきました。菌体成分が混ざるため純度が保てないという問題点が出たため、酵素反応による精製法を現在は行っています。ポリリン酸を合成する酵素であるPPK（ポリリン酸キナーゼ）を独自で大量精製し、それを使用して効果のある鎖長のポリリン酸を再現してつくり出すことができるようになりました。

剤型は胃酸の影響を懸念し、腸溶剤にするかそのまま投与してもいいかを検討中です。投与経路は経口になります。長い間飲む薬なので経口がよいと考えています。データはほとんどが注腸投与の結果ですが、独自精製したポリリン酸を経口投与しても効果があるという検討結果も得られています。

5. 新規性と市場における優位性

本プロジェクトの新規性・優位性ですが（Table 2）、この麦芽乳酸菌は共同研究者のサッポロビール株式会社を持っている菌であること、また、ここから分泌するポリリン酸に腸管保護作用があることは、我々が世界で初めて発見したものです。関連する特許として4件申請しました。菌由来物質を用いた新薬はいまだに市場にはないので、このような作用を持つものに競合品はありません。現在の標準治療薬のシェアが国内で年間約180億円、世界で1,450億円程度あり、それにとって代わる薬ではないかと考えています。

6. 連携体制と開発ロードマップ

北海道臨床開発機構にサポートしていただき、我々の旭川医科大学が中心となり腸炎モデルを用いた検討、腸内細菌、品質・規格関係等を進めています。サッポロビール株式会社には菌体の研究と長鎖ポリリン酸のクオリティー等の研究をサポートしていただいています。味の素製薬株式会社は薬効薬理試験を一緒にし、2施設で検証する形態で進めています。

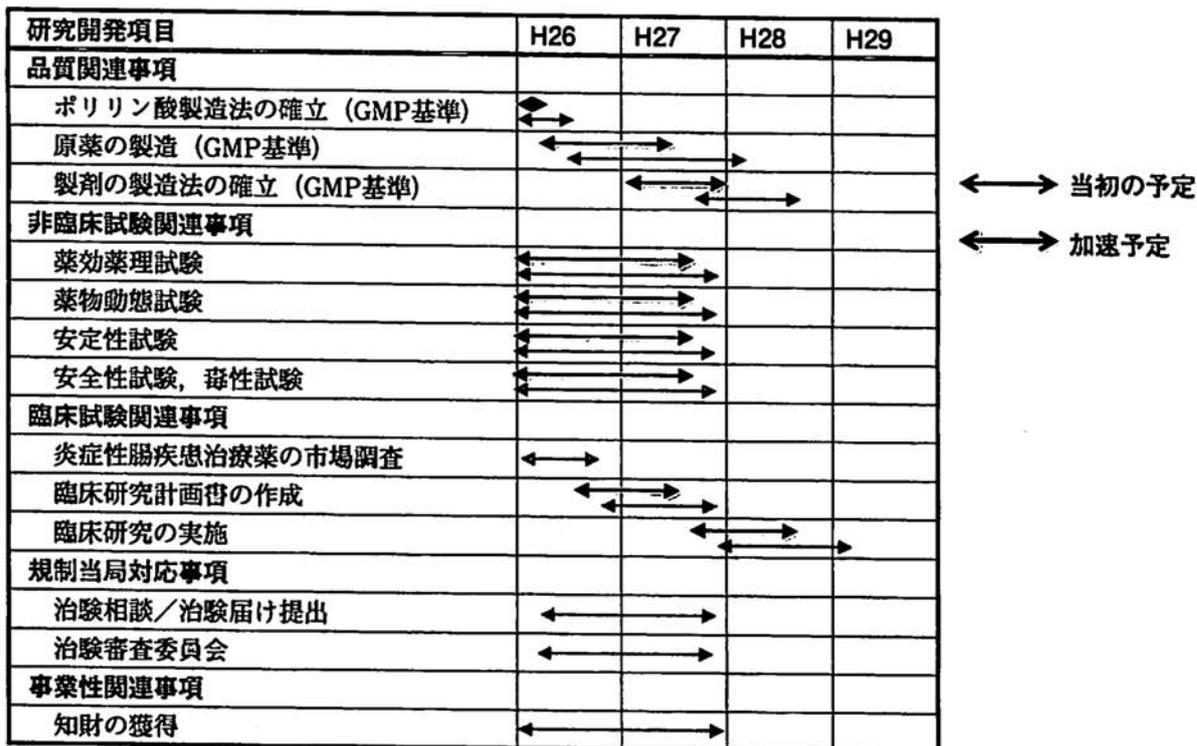
Table 2 新規性、市場における優位性

- 新規乳酸菌SBL88が分泌するポリリン酸の腸管保護作用を世界で初めて明らかにした。
(Segawa S, Fujiya M, et al. Probiotic-derived polyphosphate enhances the epithelial barrier function and maintains intestinal homeostasis through integrin-p38 MAPK pathway. *PLoS One*. 2011 ; 6 (8) : e23278.)
- 国際特許出願済み。
 - 腸管保護剤 (PCT/JP2011/057689)
 - ポリリン酸の製造方法 (特願2012-107433)
 - 腸管保護剤 (PCT/JP2009/000207, 特許第5526320号)
 - 消化器癌に対する抗腫瘍剤 (特許第5190849号)
- 菌由来物質を用いた抗炎症・腸管保護製剤は市場にはなく、競合品、類似品はない。
- 現在の標準治療薬（国内で年間約180億円、世界で1,450億円）よりも前臨床研究で治療効果が高いことを明らかにしている。

今後のロードマップはFig. 2に示す通りで、PMDA（医薬品医療機器総合機構）に先日事前面談に行ってまいりました。GMP基準に準じた原薬の製造方法を確立することが第一との助言をいただきました。2014年度前半にポリリン酸の原

薬製造方法を確立することを当面の目的にしています。薬効薬理試験については既に始まっています。臨床試験については、2015年度後半から医師主導型臨床研究を行いデータを得ていこうと考えています。

Fig. 2 今後のロードマップ



* * *