

腸管粘膜バリア機能に着目した、 新たな動脈硬化治療

横浜市立大学医学部循環器腎臓内科学
准教授 石上 友章

本日の内容

- 1、動脈硬化症とは？
- 2、動脈硬化症の病態生理
- 3、腸内共生微生物と腸管バリア機能に着目した、新しい動脈硬化症の治療について

本日の内容

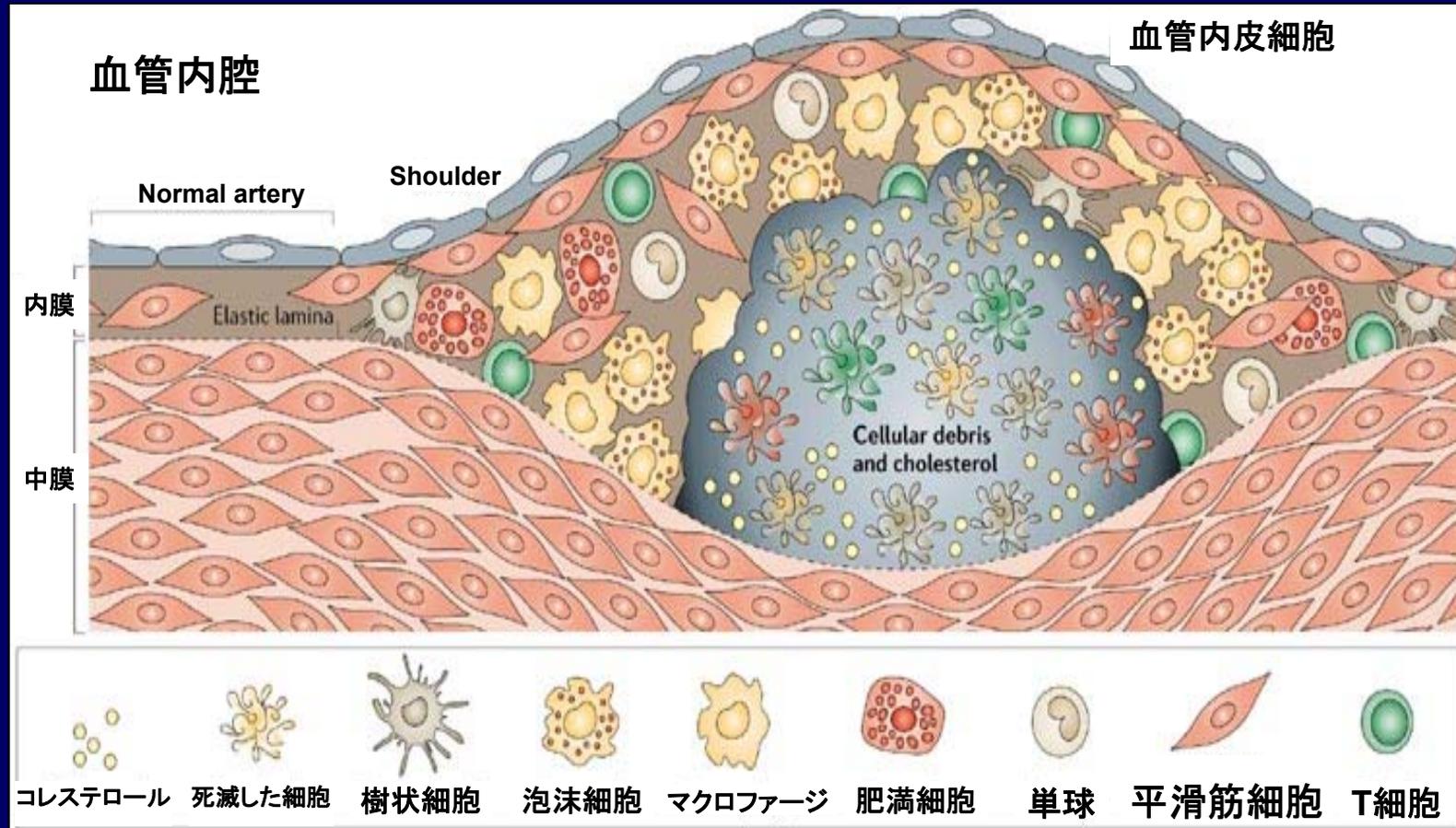
- 1、動脈硬化症とは？
- 2、動脈硬化症の病態生理
- 3、腸内共生微生物と腸管バリア機能に着目した、新しい動脈硬化症の治療について

生活習慣病 (高血圧・糖尿病・脂質異常症) 治療のゴール

- 1, QOL(quality of life)の悪化の阻止
- 2, 死亡(心血管死亡)の回避

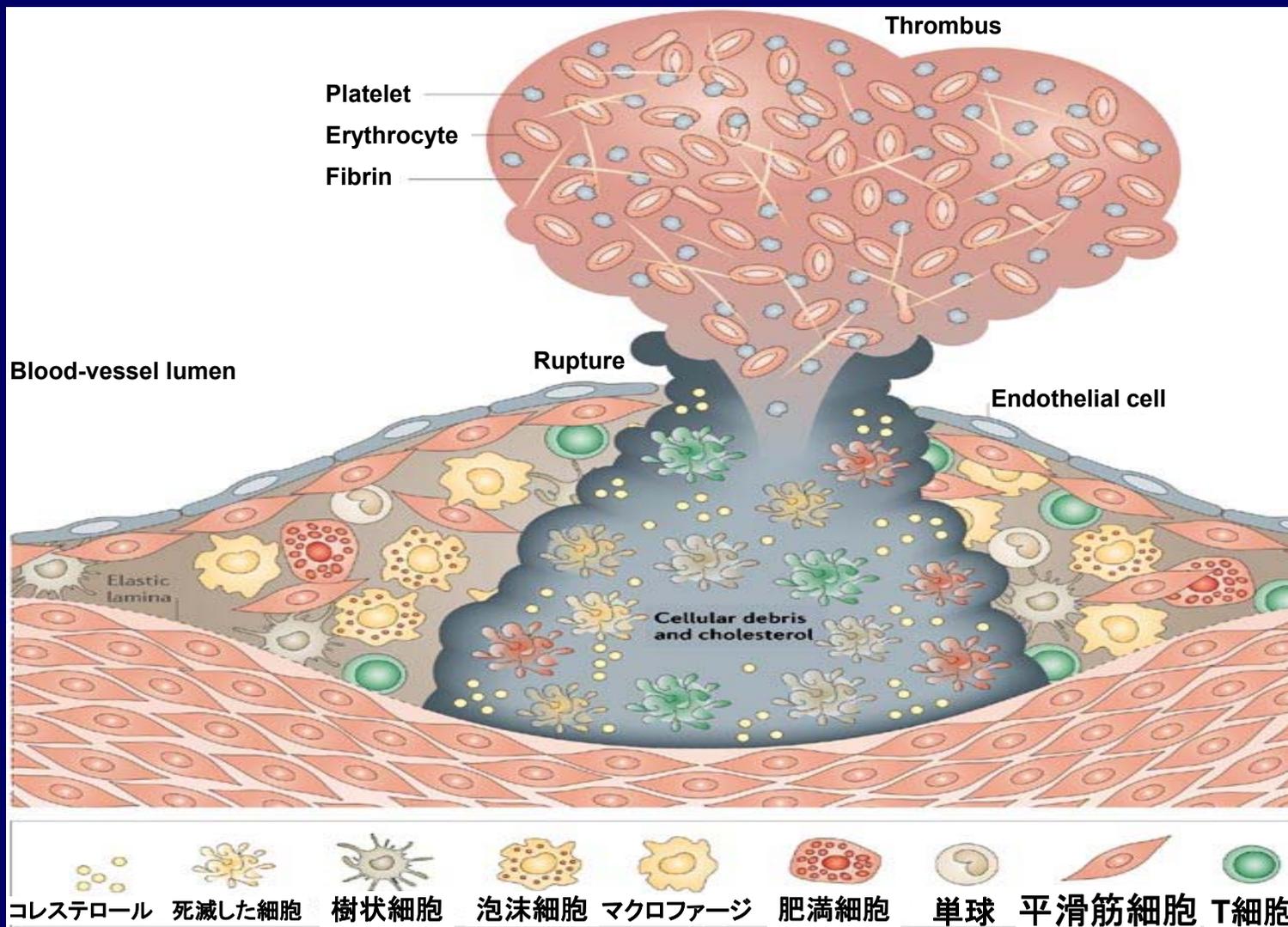
➡健康長寿(Healthy Longevity)の実現

動脈硬化性プラークとその細胞成分



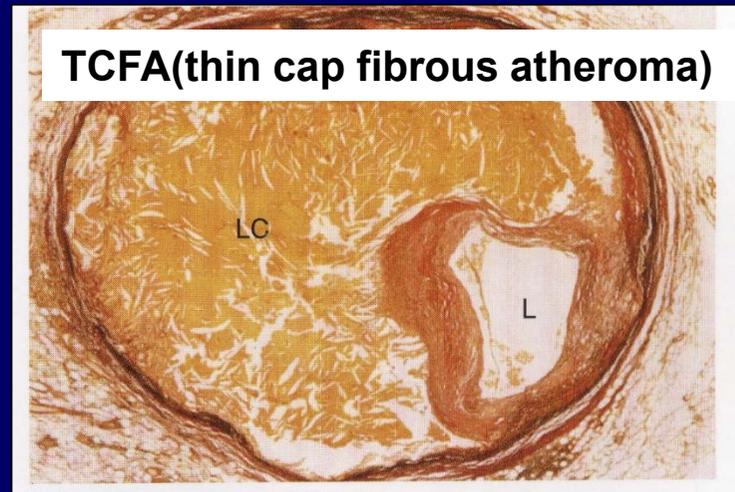
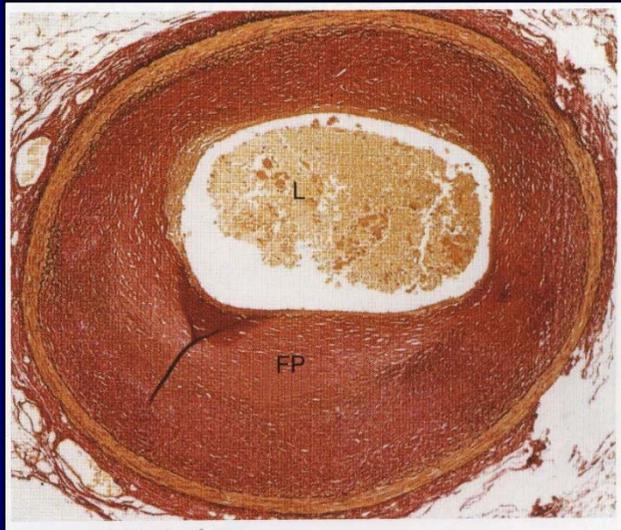
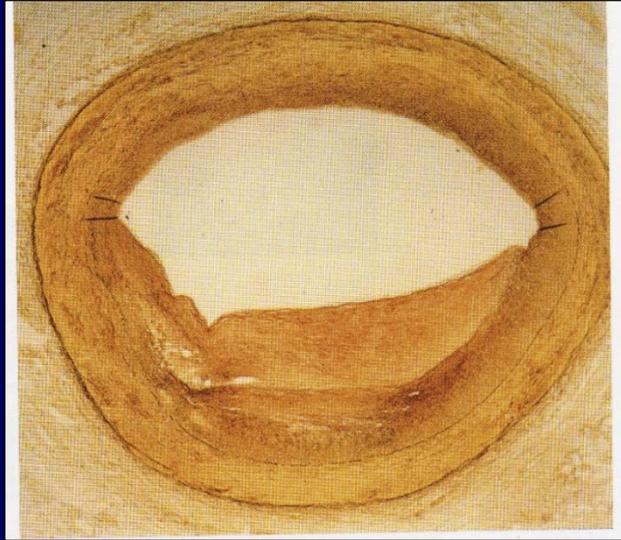
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

(Hansson, GK, Libby, P. 2006)

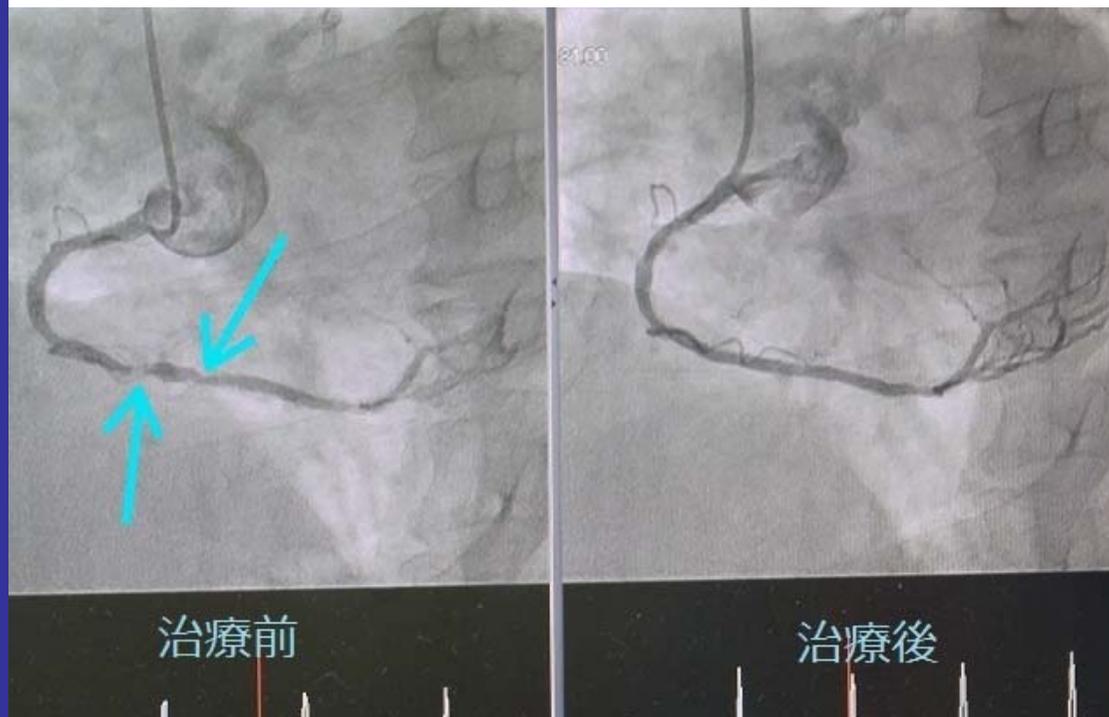
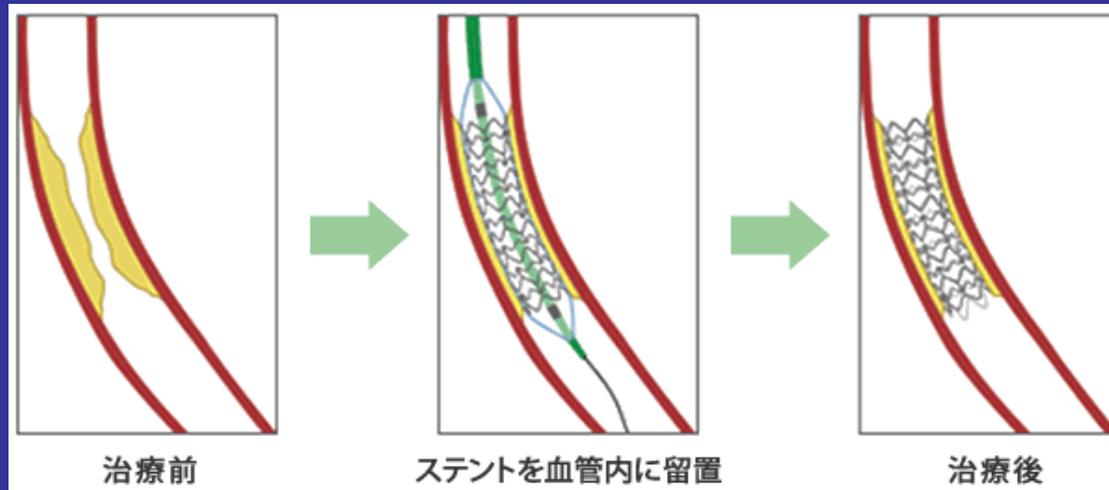


Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

冠状動脈硬化症の病理



(中山書店 冠動脈疾患の非観血的イメージングより)



安定狭心症では、薬物治療がPCIに生命予後改善で同等の効果-COURAGE研究・OAT研究

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

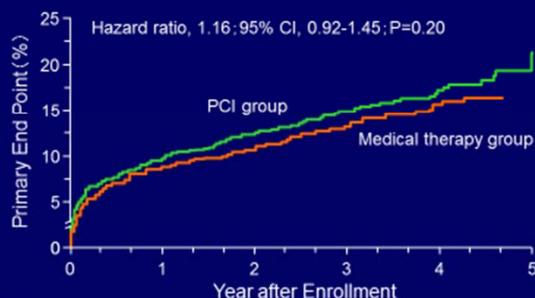
ESTABLISHED IN 1812 APRIL 12, 2007 VOL. 356 NO. 15

Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease

William E. Boden, M.D., Robert A. O'Rourke, M.D., Koon K. Teo, M.B., B. Ch., Ph.D., Pamela M. Hartigan, Ph.D., David J. Maron, M.D., William J. Kostuk, M.D., Merrill Knudson, M.D., Marcin Dada, M.D., Paul Caspersen, Ph.D., Crystal L. Harris, Pharm. D., Bernard R. Chaitman, M.D., Leslee Shaw, Ph.D., Gilbert Gosselin, M.D., Shah Nawaz, M.D., Lawrence M. Telle, M.D., Gerald Gau, M.D., Avin S. Bleustein, M.D., David C. Booth, M.D., Eric R. Bates, M.D., John A. Spertus, M.D., M.P.H., Daniel S. Berman, M.D., G.B. John Mancini, M.D., and William S. Weintraub, M.D., for the COURAGE Trial Research Group*

北米50施設
安定CAD患者 2287例

Occluded Artery Trial (OAT)試験 一次エンドポイント 発症後3-28日後の梗塞責任血管へのPCI治療



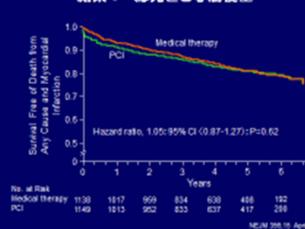
No. at Risk	0	1	2	3	4	5
PCI group	108	895	719	482	265	85
Medical therapy group	2	909	714	474	268	78

(全死亡、非致死性心筋梗塞、NYHA IV心不全、短期入院)

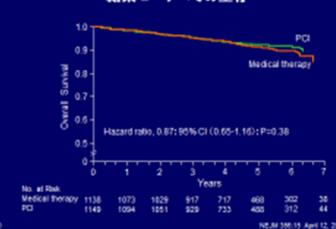
N Engl J Med. 2006 December 7; 355(23):2395-2407.

Z-4902-13076-1-35

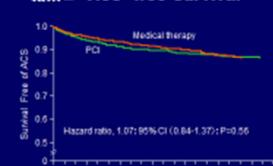
結果Ⅰ 総死亡と心筋梗塞



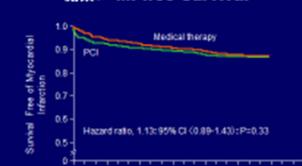
結果Ⅱ すべての生存



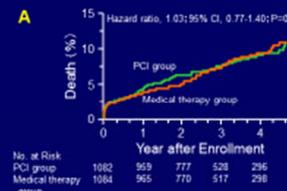
結果Ⅲ ACS free Survival



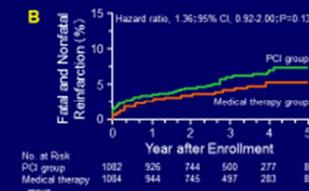
結果Ⅳ MI free Survival



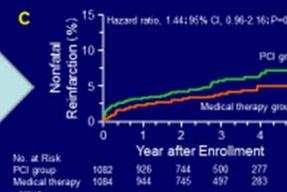
Occluded Artery Trial (OAT)試験 二次エンドポイント 発症後3-28日後の梗塞責任血管へのPCI治療



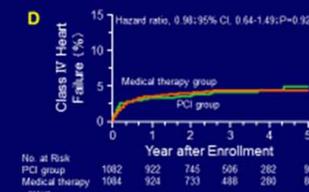
No. at Risk	0	1	2	3	4	5
PCI group	1082	969	777	528	296	95
Medical therapy group	1084	965	770	517	298	84



No. at Risk	0	1	2	3	4	5
PCI group	1082	926	744	500	277	87
Medical therapy group	1084	944	745	497	283	82



No. at Risk	0	1	2	3	4	5
PCI group	1082	926	744	500	277	87
Medical therapy group	1084	944	745	497	283	82



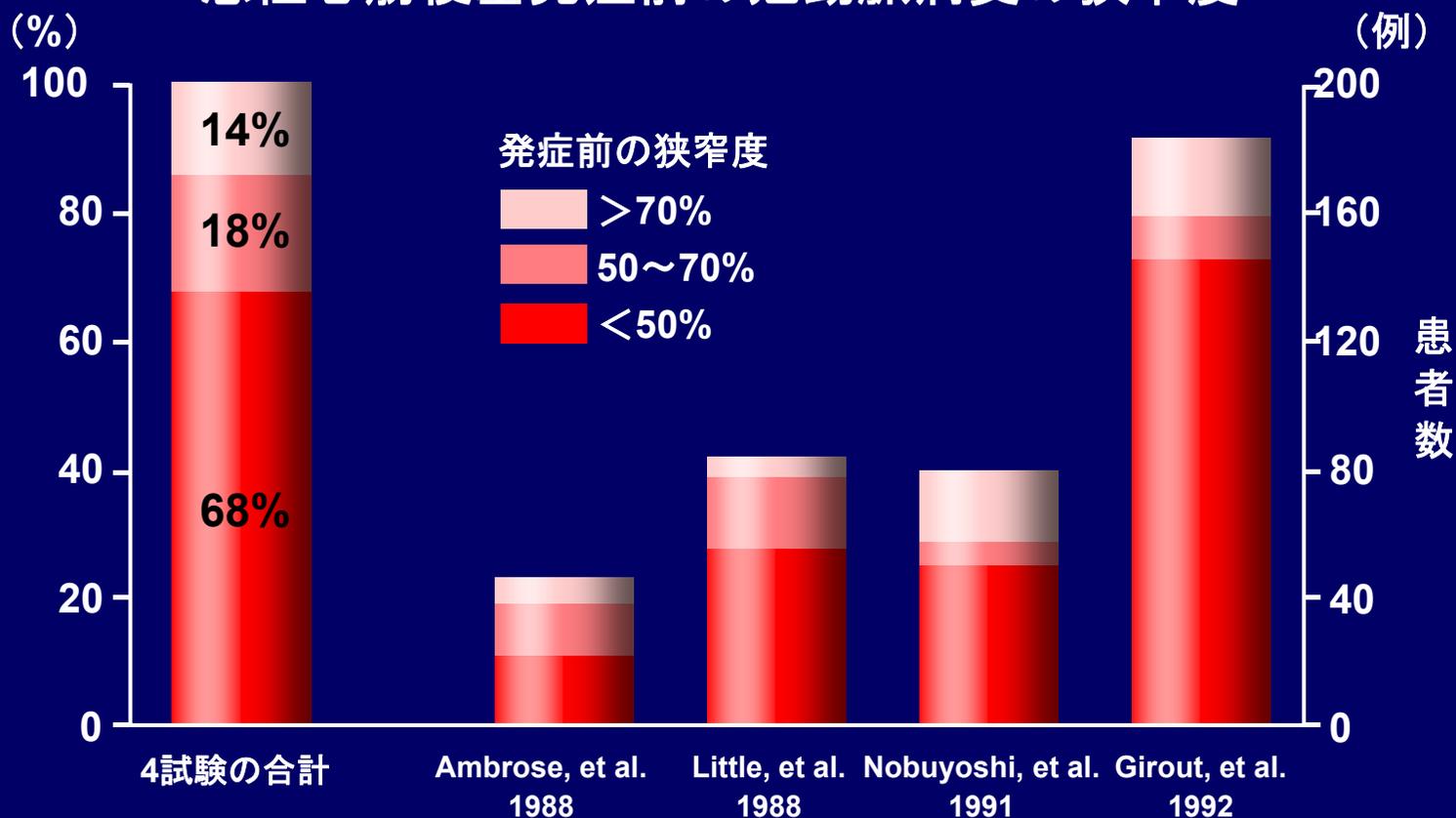
No. at Risk	0	1	2	3	4	5
PCI group	1082	922	745	506	282	93
Medical therapy group	1084	924	733	488	280	80

N Engl J Med. 2006 December 7; 355(23):2395-2407.

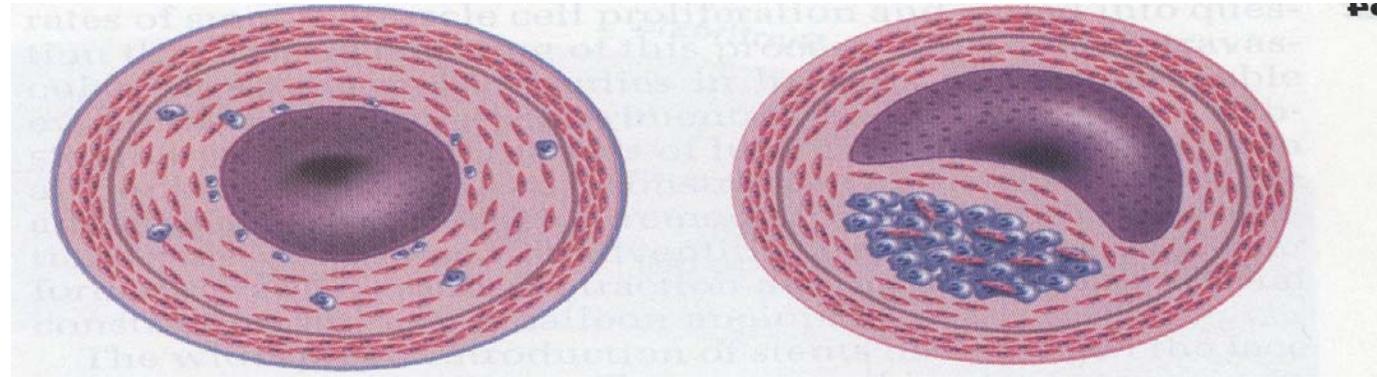
Z-4902-13076-1-36

軽度狭窄病変に急性冠症候群は発症する

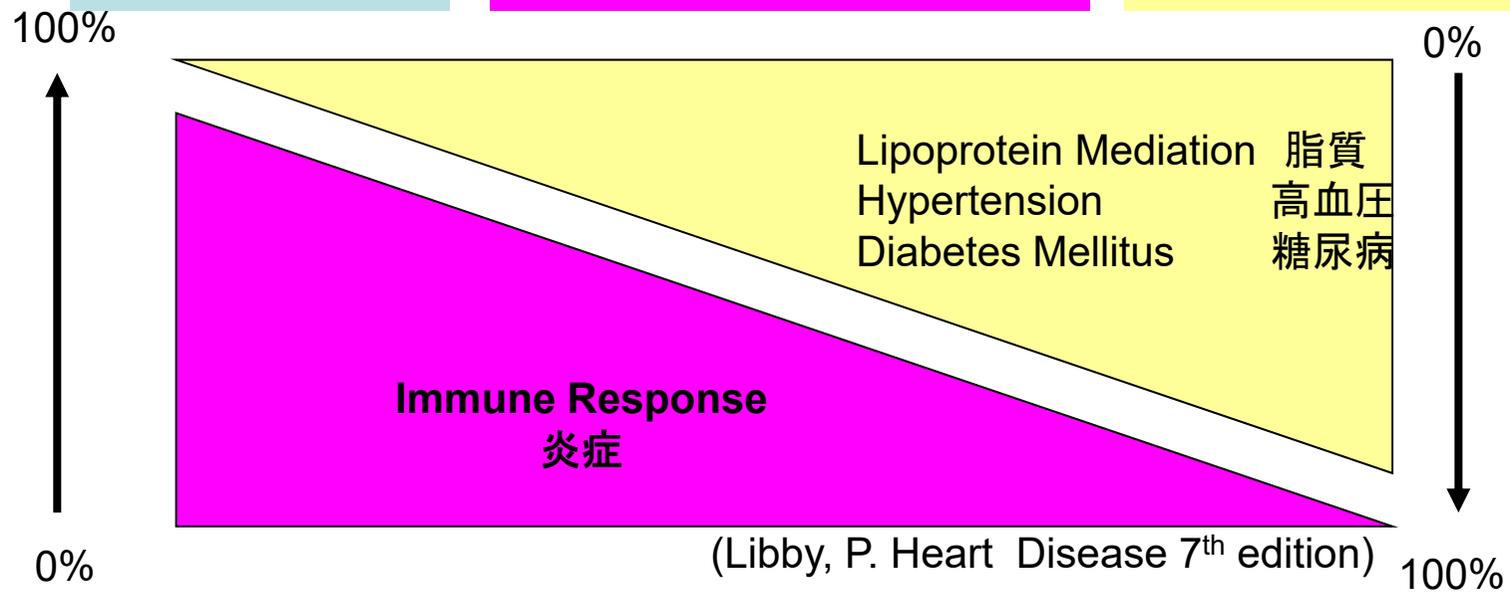
急性心筋梗塞発症前の冠動脈病変の狭窄度



Falk E, et al. Circulation 1995; 92: 657-71.



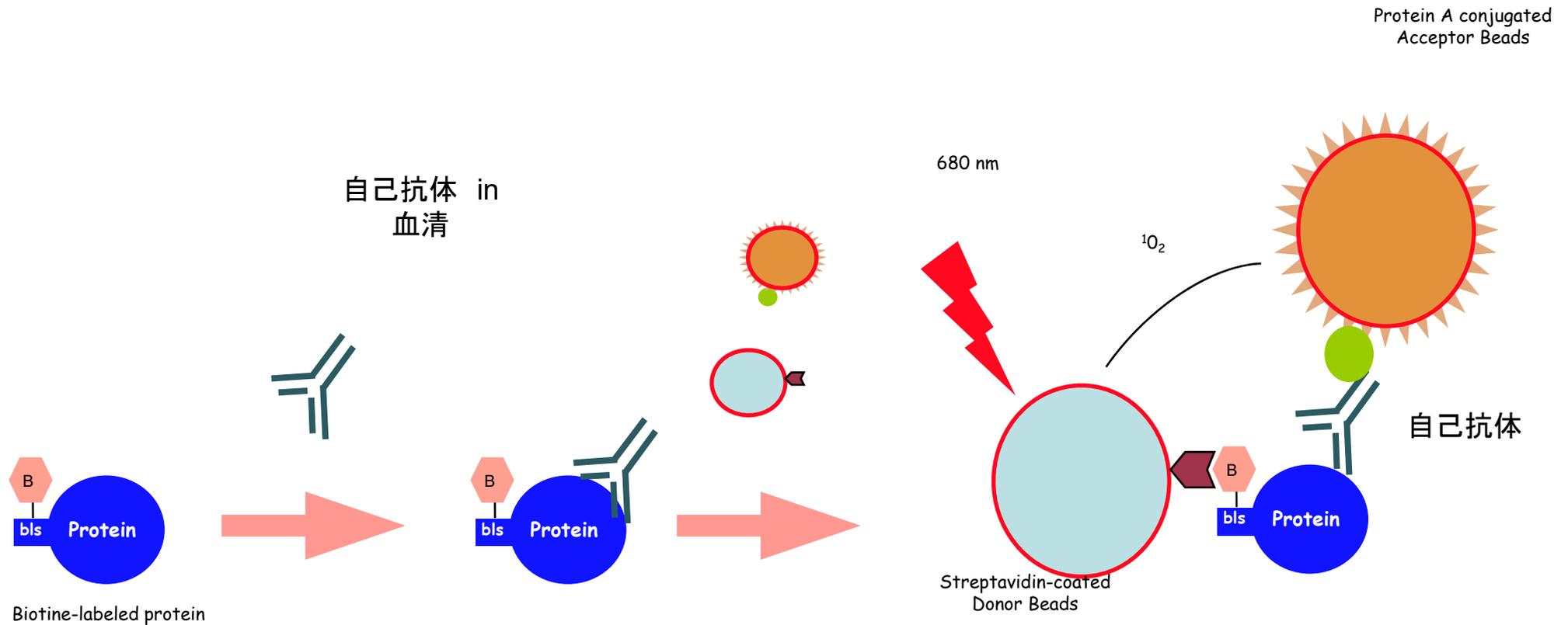
心臓移植関連動脈硬化症 **USUAL ATHEROSCLEROSIS** 家族性高脂血症 (FH)



本日の内容

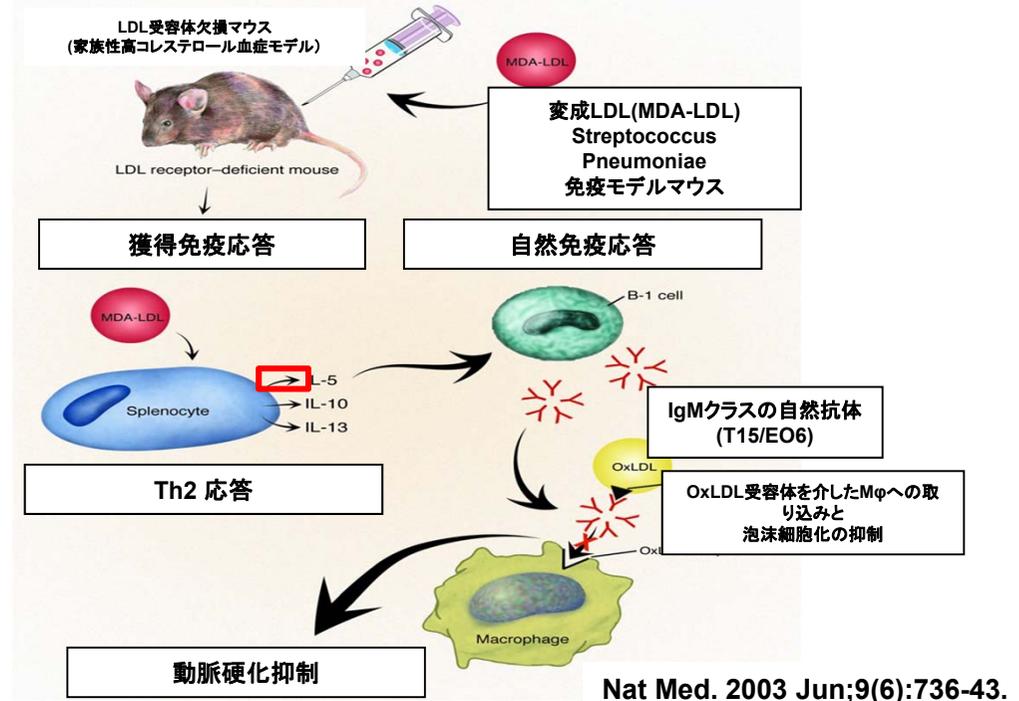
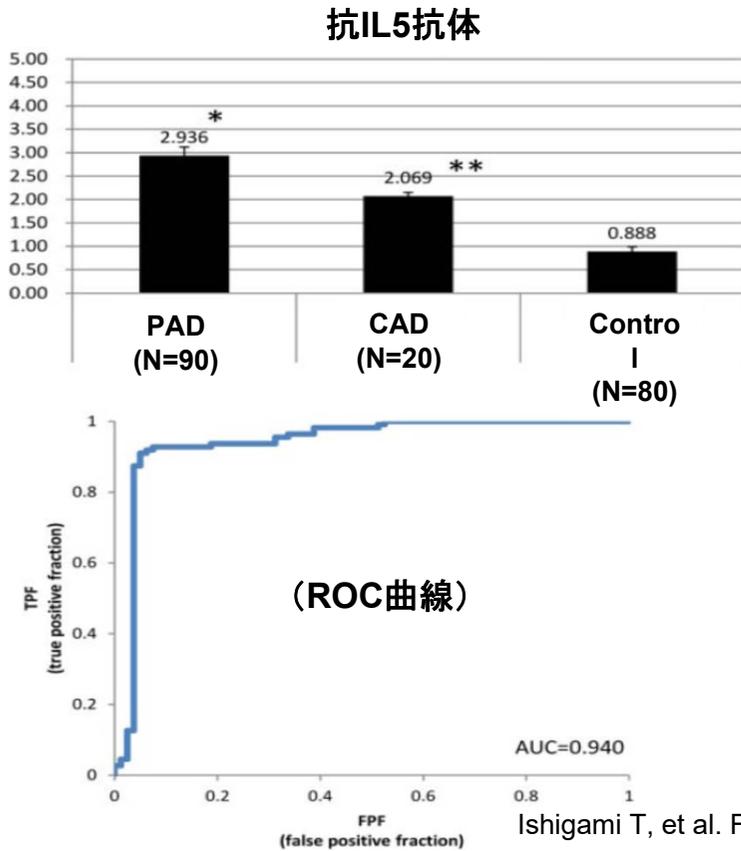
- 1、動脈硬化症とは？
- 2、動脈硬化症の病態生理
- 3、腸内共生微生物と腸管バリア機能に着目した、新しい動脈硬化症の治療について

Method for autoantibody profiling using wheat cell-free based AlphaScreen™

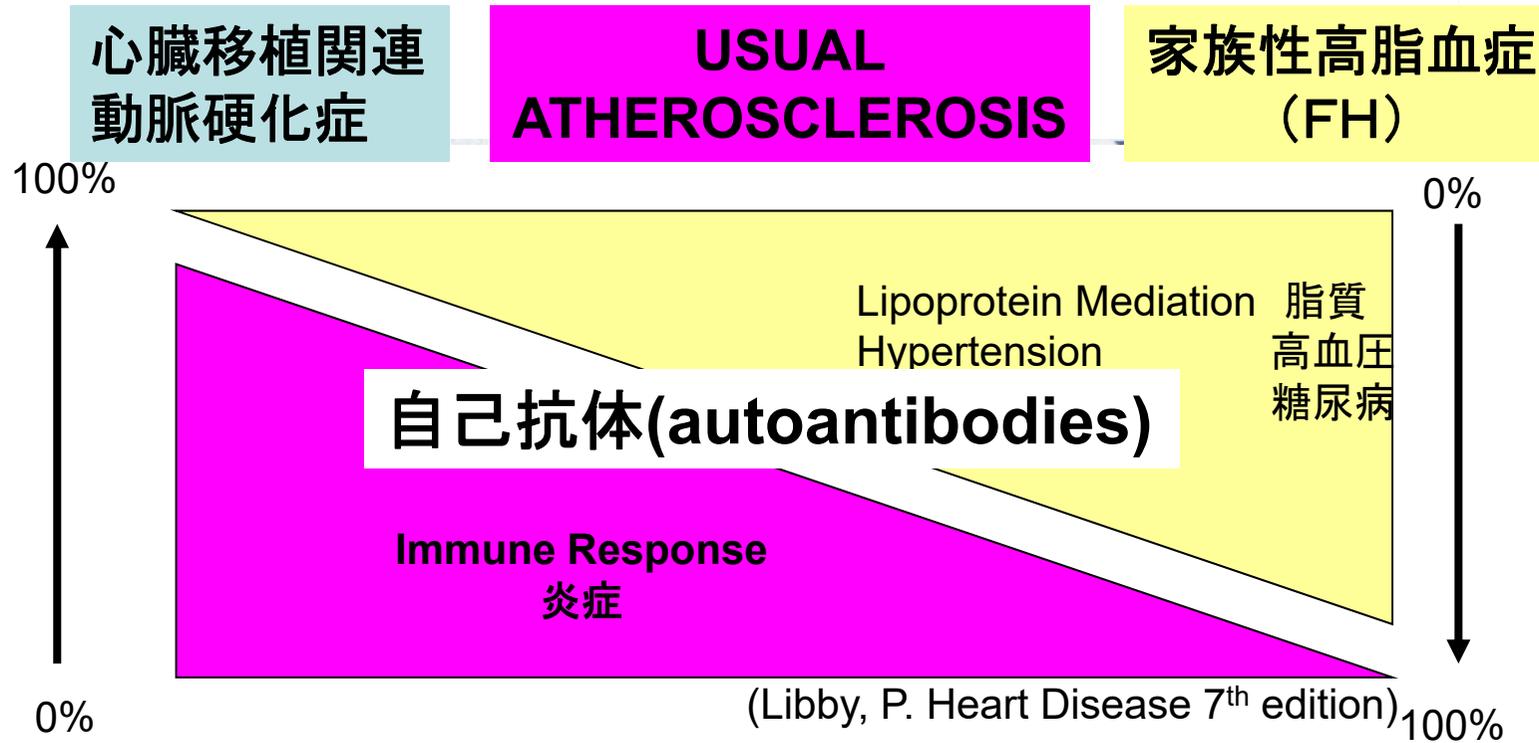
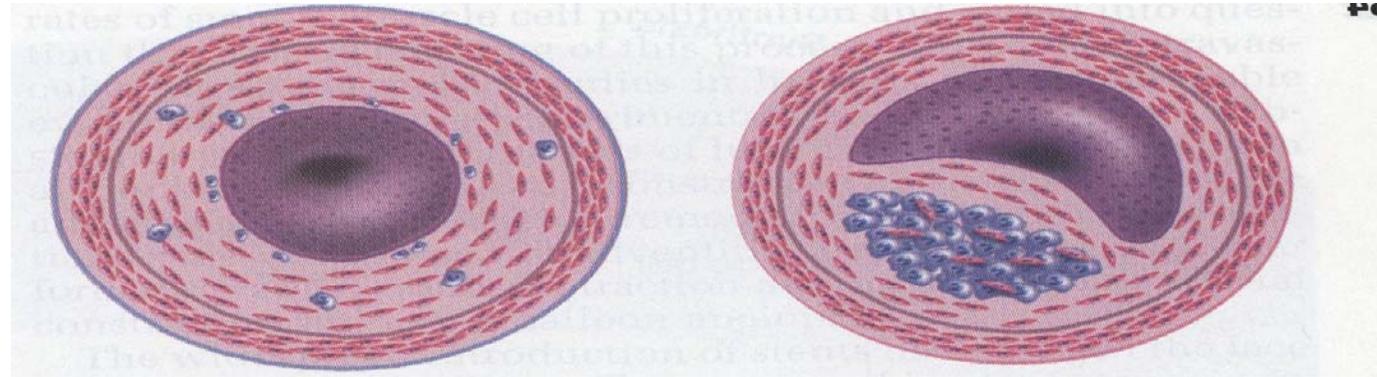


19種類のタンパク質の中から、Th2サイトカインであるIL5に着目して解析したところ、閉塞性動脈硬化症(PAD)および、冠状動脈硬化症(CAD)患者血清中に、抗IL5自己抗体が有意に高値に認められることを明らかにした。また動脈硬化性疾患に対する、感度・特異度も十分あることが明らかになった。(ROC曲線)

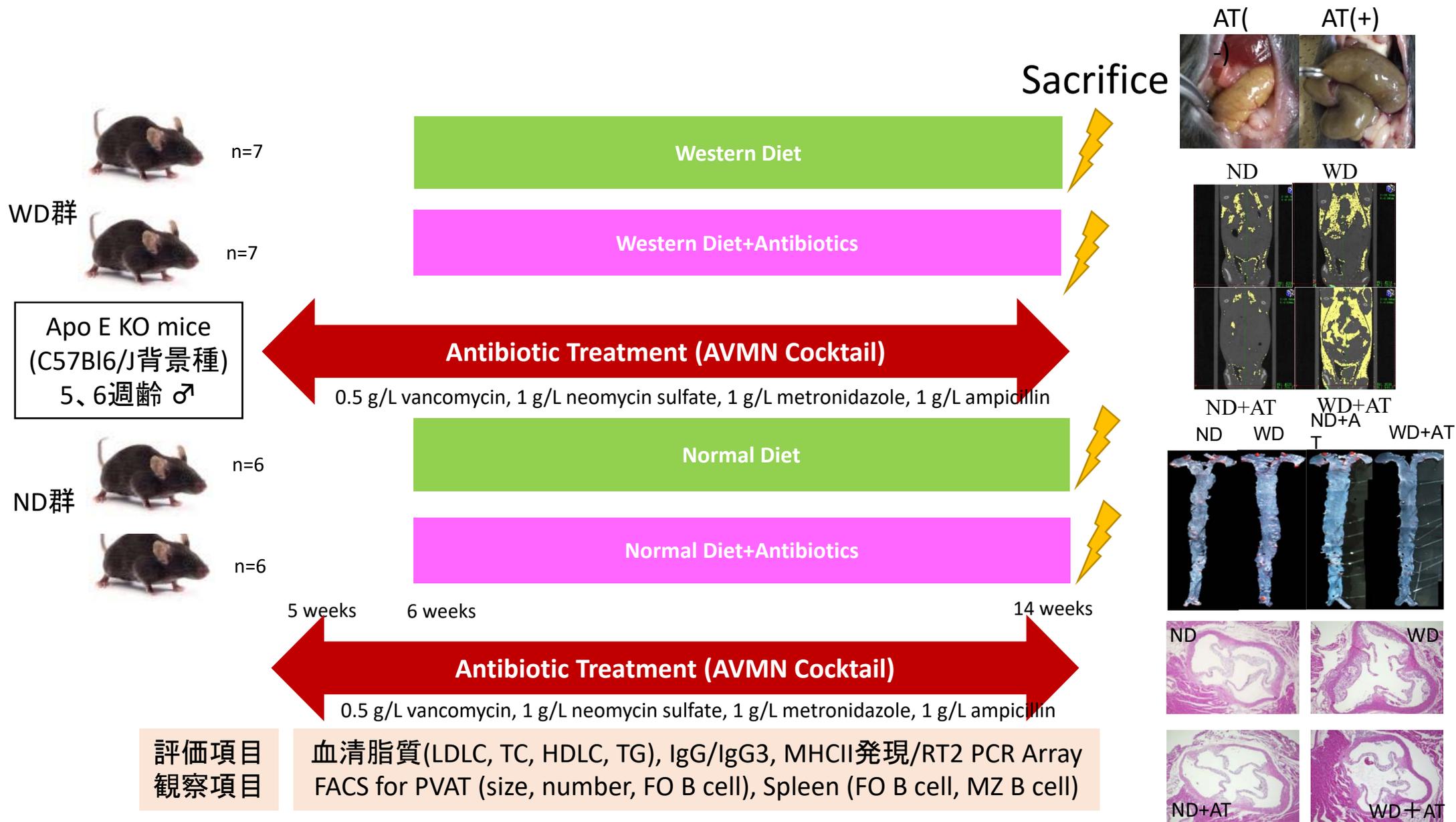
IL5 は、獲得免疫と自然免疫とを結びつけて、動脈硬化性疾患を抑制する。
~IL5 links adaptive and natural immunity in reducing atherosclerotic disease~



UCSDのBinderらの動物モデルを用いた実験結果からは、IL5がIgM型の自然抗体を介して、動脈硬化症を抑制していることが示唆されており、抗IL5抗体によりIL5の機能が抑制されることが、ヒトにおける動脈硬化症の発症に関与していると考えられました。

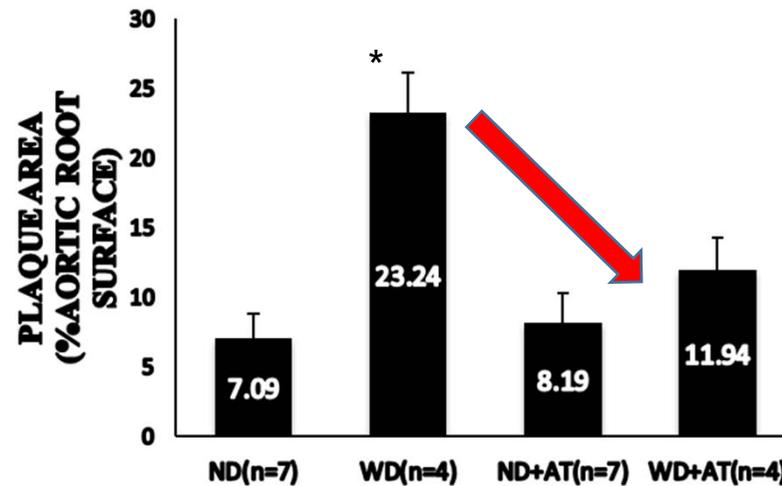
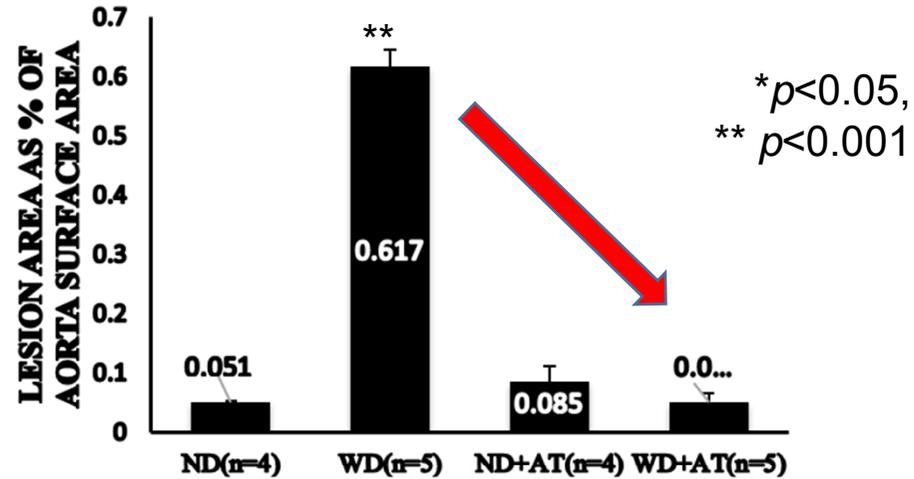
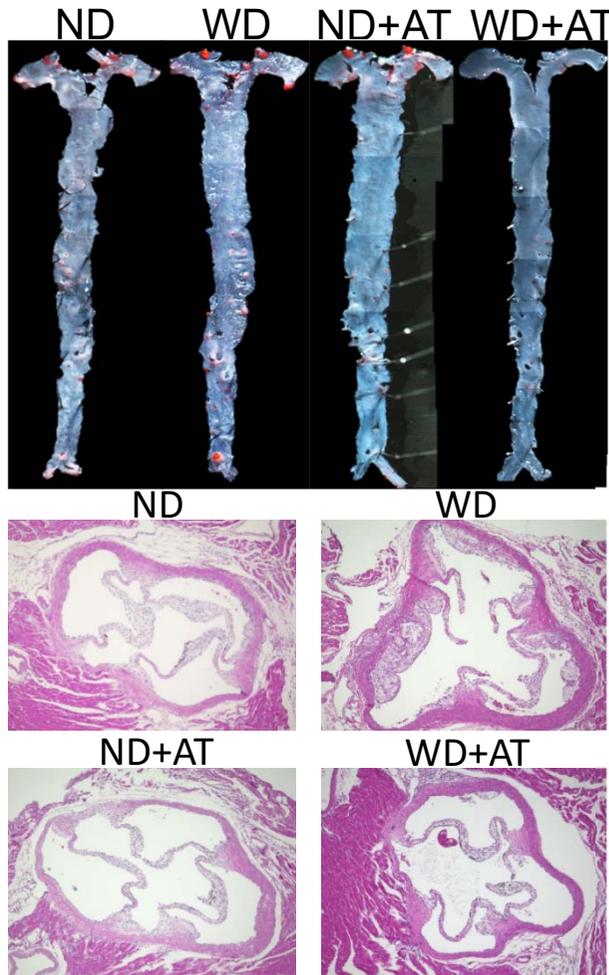


Materials & Methods



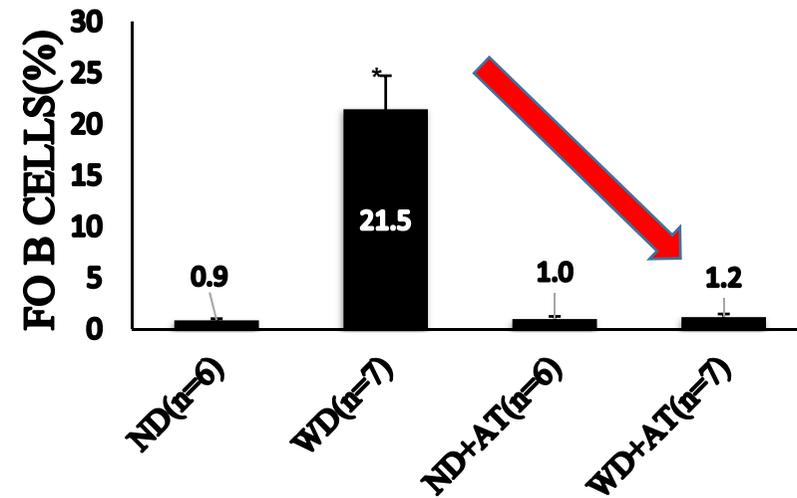
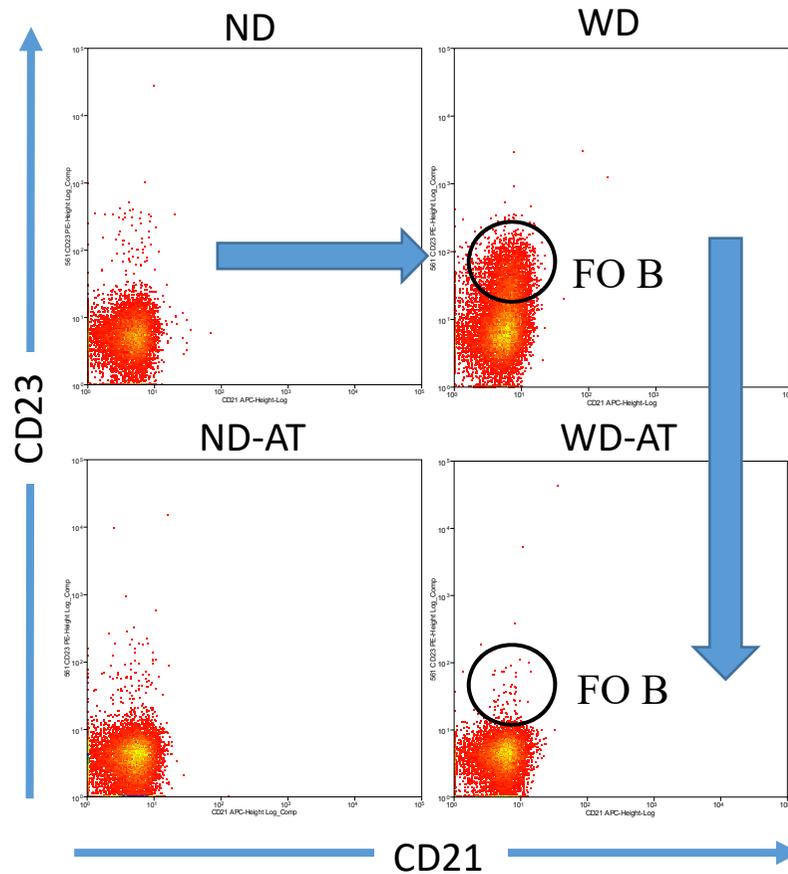
(Chen L, Ishigami T, et al. eBioMedicine, 2016)

腸内細菌を除菌すると、高脂肪・高カロリー食を与えても、動脈硬化症が抑制される。



(Chen Lin, Ishigami T, et al. EBioMedicine, 2016)

大動脈脂肪組織への、脾臓由来の活性化濾胞型 B2リンパ球の浸潤が、腸内細菌の除菌により解消する。

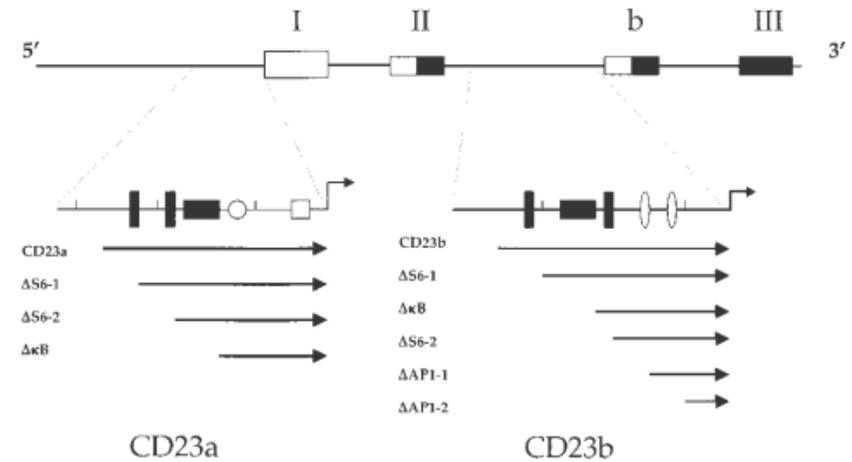
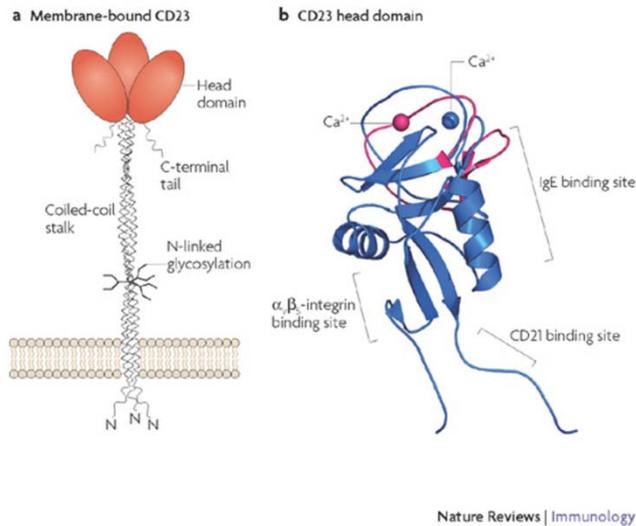


FO B cells: B220⁺CD21^{+/lo}CD23⁺ cells

**p*<0.001

(Chen Lin, Ishigami T, et al. EBioMedicine, 2016)

CD23抗原-低親和性IgE受容体(FcεRII) B2B細胞には、CD23aが特異的・構成的に発現している。

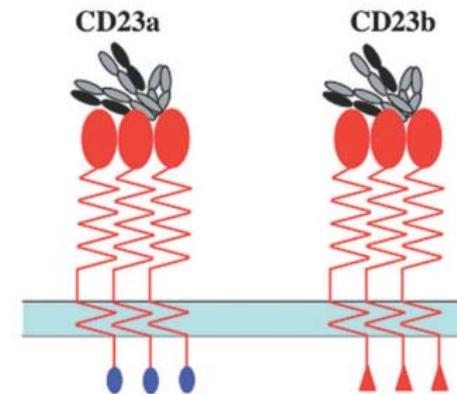


Genes and Immunity (2002) 3, 158–164. DOI: 10.1038/sj/gene/6363848

CD23 is a **C-type lectin**: Unlike many of the antibody receptors

CD23a is present on follicular B cells

CD23b requires IL-4 to be expressed on T-cells, monocytes, Langerhans cells, eosinophils, and macrophages.



Clinical and Experimental Immunology, 162: 12–23

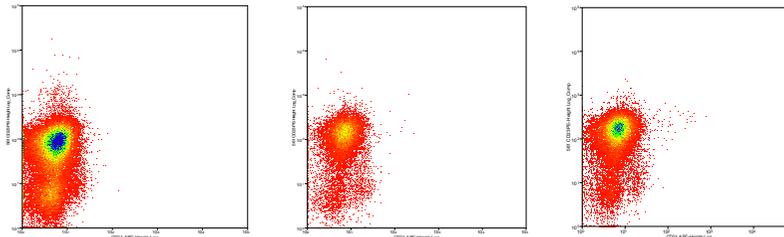
抗CD23抗体投与試験

Anti-CD23 antibody
50 ug i.p.
(Purified Rat Anti-Mouse
CD23, BD Pharmingen™, B3B4)

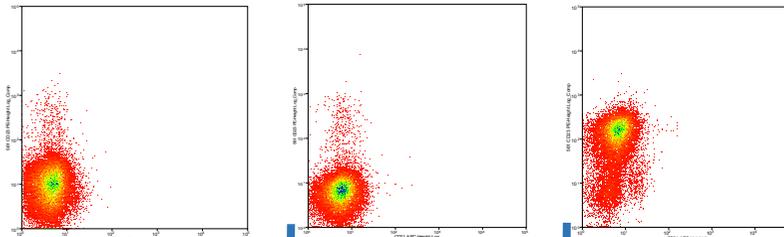


FACS
PVAT

Control
mice



i.p.
mice



5-week-old male
ApoE^{-/-} mice
Western Diet

24 h

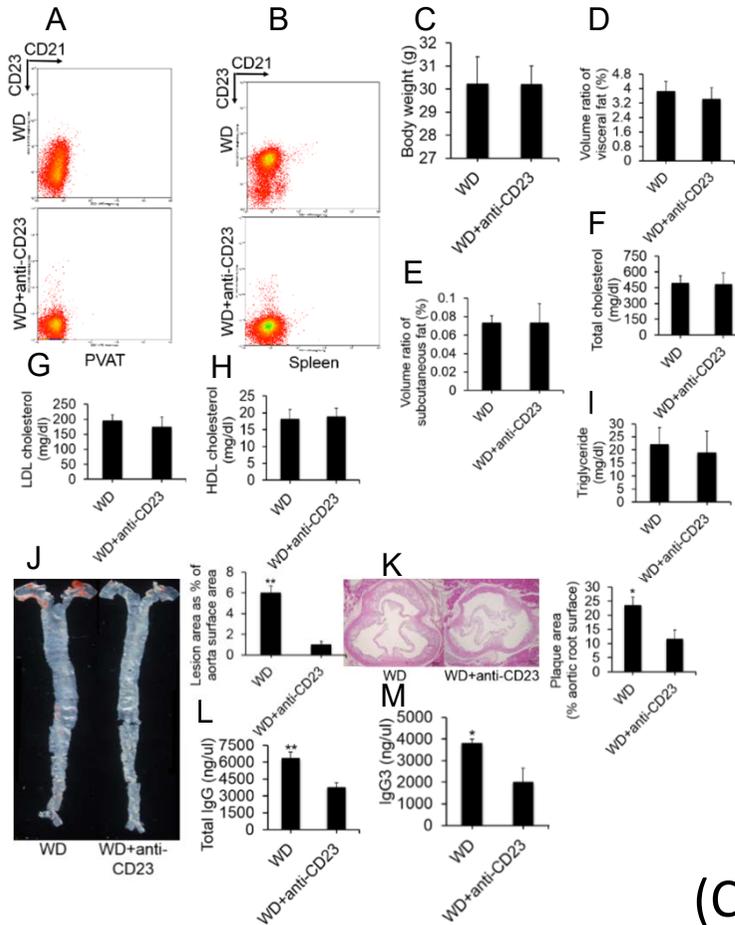
1 week

2 week

FO B cells: B220⁺CD21^{+/lo}CD23⁺ cells
MZ B cells: B220⁺CD21^{high}CD23^{-/lo} cells
Transitional B cells: B220⁺CD21⁻CD23⁻ cells

(Chen Lin, Ishigami T, et al. EBioMedicine, 2016)

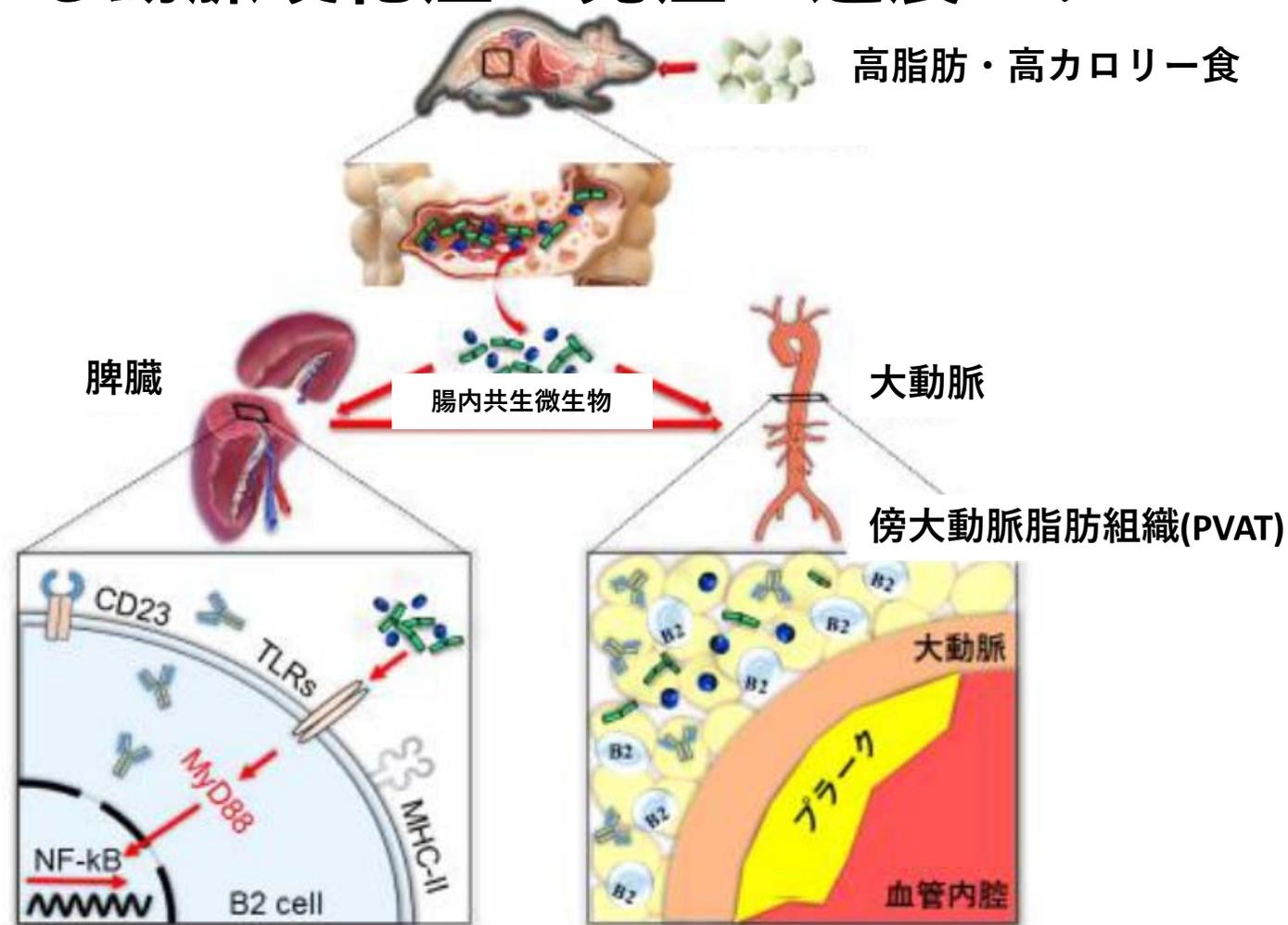
抗CD23抗体による、動脈硬化抑制作用



		WD+抗CD23抗体群 vs WD群
A	PVAT CD23(+) B2 cell	↓↓↓
B	Spleen CD23(+) B2 cell	↓↓↓
C	体重	
D	内臓脂肪量	
E	皮下脂肪量	
F	総コレステロール	
G	LDLコレステロール	
H	HDLコレステロール	
I	中性脂肪	
J	大動脈プラーク面積	↓↓↓
K	大動脈根プラーク面積	↓↓↓
L	総IgG	↓↓
M	IgG3分画	↓↓

(Chen Lin, Ishigami T, et al. EBioMedicine, 2016)

腸内細菌を介する脾臓B2細胞の活性化による動脈硬化症の発症・進展モデル



(Lin Chen, Tomoaki Ishigami, et al, 2016)

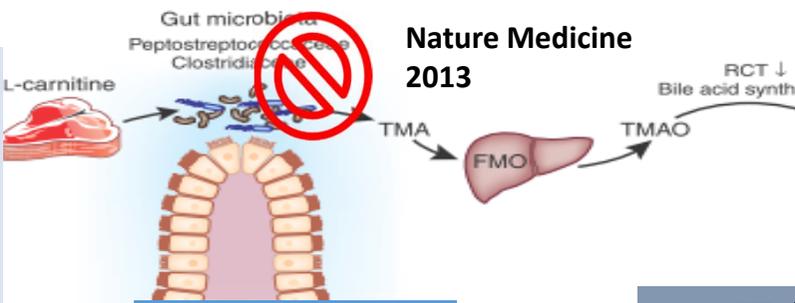
生活習慣と腸内細菌が動脈硬化症を引き起こす ～自己抗体と食生活から考える“先発完投型”診療の実現

Meat-metabolizing bacteria in atherosclerosis

高血圧・糖尿病・脂質異常

動脈硬化症

抗原認識過誤
Molecular mimicry
Super-antigen
Lectin induced blast f.
Sequestered Ag.
Class II Ag.



Nature Medicine 2013

Lamontagne, F. et al. CMAJ 2008;179:773-777

CIRT研究 MTX

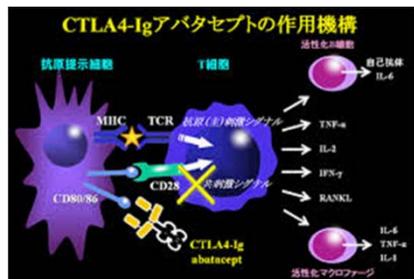
炎症・組織障害

Rituximab・Ofatumumab

IgGへクラススイッチしVabの変異を獲得して、抗原親和性の高い自己抗体を産生する。(Ishigami T, et al. FASEB J, 2013)

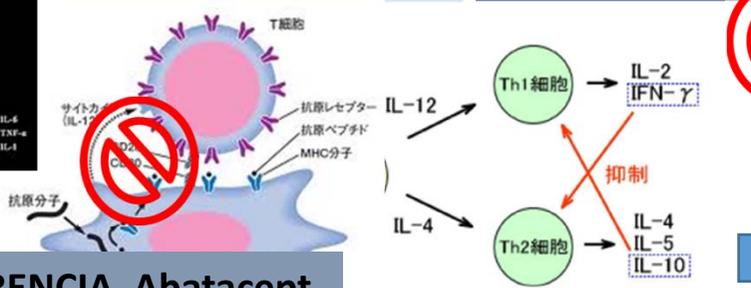
APC-T cell Interaction

CANTOS Canakinumab

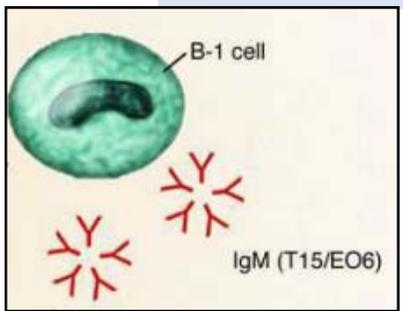


ORENCIA Abatacept
ORACLE Arthritis試験

(Ishigami T, 2013)



The T cell is the conductor of the orchestra of immunity



Binder et al. JCI 2004

IgM型自然抗体(atheroprotective?)

本日の内容

- 1、動脈硬化症とは？
- 2、動脈硬化症の病態生理
- 3、腸内共生微生物と腸管バリア機能に着目した、新しい動脈硬化症の治療について

腸内共生微生物の抗原化をもたらす LGS (Leaky Gut Syndrome:腸管壁漏洩症候群)

Leaky Gut Progression

ストレス 毒素 残滓 薬物 病原菌 代謝物

腸管炎症

食物不耐性

免疫系の失調

Leaky Gut Syndrome The 4R Program

1. Remove the BAD
GOAL: To get rid of all things negatively
増悪因子の除去
Eliminate toxic and inflammatory foods for a period of time.

2. Replace the GOOD
GOAL: Add back in the essential ingredients
必須栄養素の摂取
to increase digestive enzymes, hydrochloric acid and bile acids.

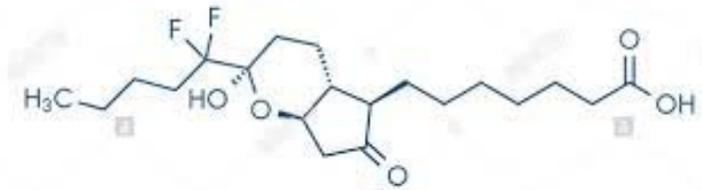
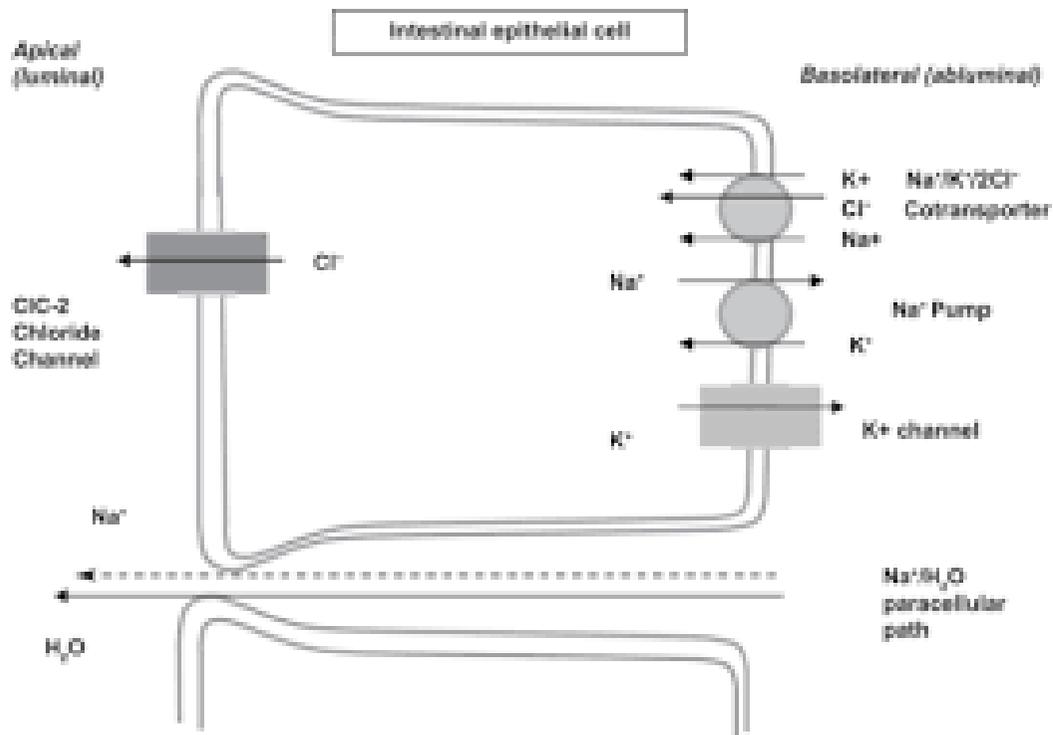
3. Reinoculate
GOAL: To restore beneficial bacteria & establish a healthy flora.
腸内細菌の再構成
プロバイオティクス

4. REPAIR
GOAL: Take a break from irritants & repair the gut lining.
腸管の修復
LGSの改善

www.completehealthclinic.co.uk

腸内細菌叢が、さまざまな疾患に関係していることがわかってきました。
腸内細菌と疾患とのかかわりには、**腸内細菌のバランスが崩れる (Dysbiosis)**に由来するだけでなく、
血液と腸内細菌とを隔てている腸管壁のバリア機能が低下することで、腸内細菌が血中に漏れ出す現象
がかかっている(**腸管壁漏洩症候群 Leaky Gut Syndrome:LGS**)という病態がかかっていることが判明しています。

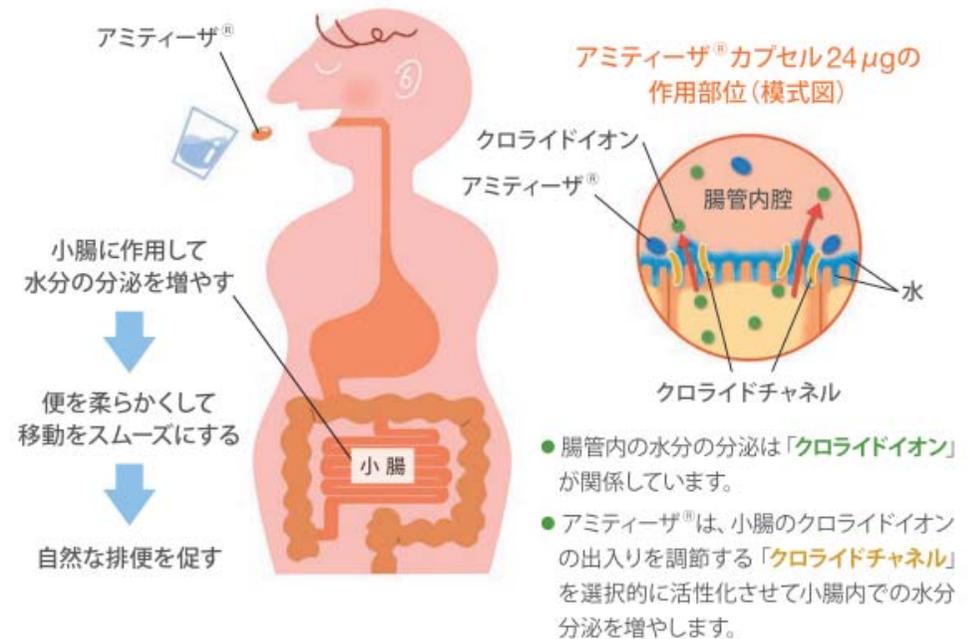
クロライド・チャンネル活性化剤 Lubiprostone ～上皮機能変容薬～



lubiprostone

alamy stock photo

アミティーザ®カプセル24μgの作用と効果



クロライド・チャンネル活性化剤Lubiprostoneは、ヒトへの投与で腸管漏洩症候群を改善する—横浜市立大学肝胆膵消化器内科学

RESEARCH ARTICLE

Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: A prospective randomized pilot study in healthy volunteers

Takayuki Kato¹, Yasushi Honda¹, Yusuke Kurita¹, Akito Iwasaki¹, Takamitsu Sato¹, Takaomi Kessoku¹, Shiori Uchiyama¹, Yuji Ogawa¹, Hidenori Ohkubo¹, Takuma Higurashi¹, Takeharu Yamanaka², Haruki Usuda³, Koichiro Wada³, Atsushi Nakajima^{1*}

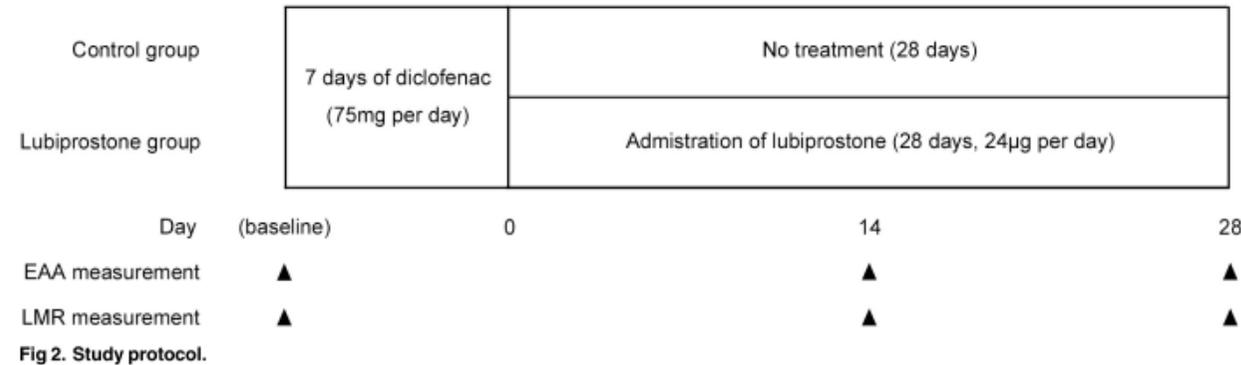


Fig 2. Study protocol.

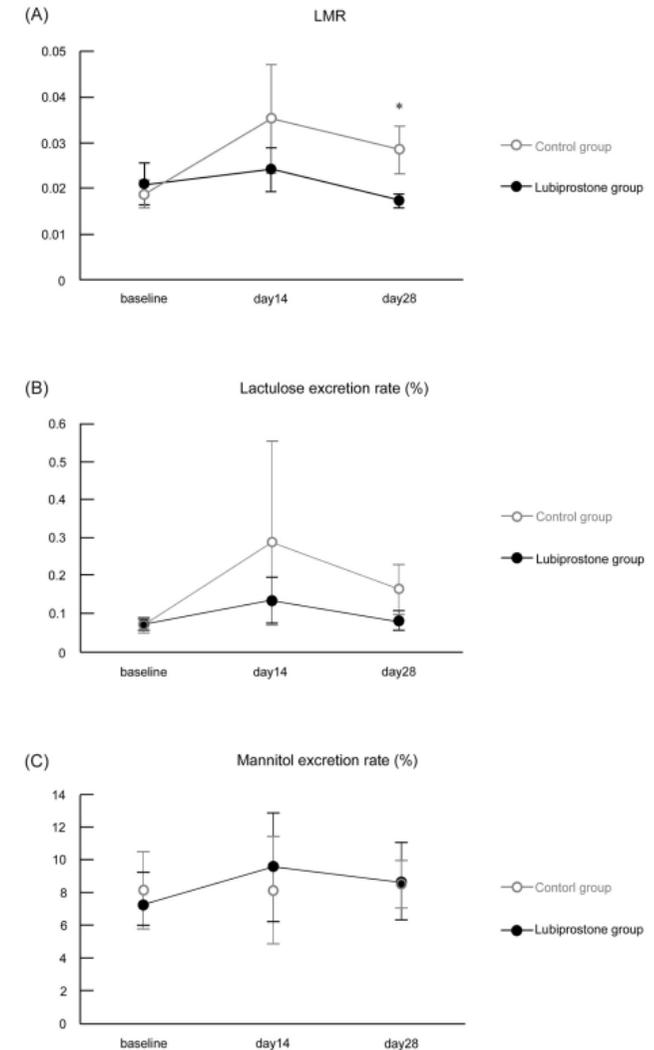


Fig 3. Urinary LMRs and lactulose and mannitol excretion rates. (A) LMRs, (B) lactulose excretion rate, and (C) mannitol excretion rate. Data are expressed as mean ± standard error. Analysis of covariance (*p<0.05) or Welch test (baseline, or due to significant interaction between grouping variable and covariate; day 14 and day 28 of lactulose excretion rate and day 28 of mannitol excretion rate) were used for statistical analysis. Abbreviations: LMR, lactulose-mannitol ratio.

クロライド・チャンネル活性化剤Lubiprostoneは、腸管漏洩症候群を改善し、動脈硬化症を抑制する

Lubiprostone as a Potential Therapeutic Agent to Improve Intestinal Permeability

Kentaro Arakawa ^a, Tomoaki Ishigami ^a, Michiko Nakai-Sugiyama ^a, Lin Chen ^a,

and Prevent the Development of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient

Hiroshi Doi ^a, Tabito Kino ^a, Sae Saigo-Teranaka ^a, Rie Sasaki-Nakashima ^a, Kazuo

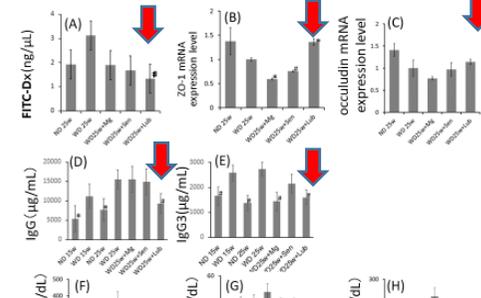
Mice

ND 15w	ND 5week	ND 15week	
WD 15w	ND 5week	WD 15week	
ND 25w	ND 5week	ND 15week	ND 10week
WD 25w	WD 5week	WD 15week	WD 10week
WD25w+Mg	ND 5week	WD 15week	WD+Mg 10week
WD25w+Sen	ND 5week	WD 15week	WD+Sen 10week
WD25w+Lub	ND 5week	WD 15week	WD+Lub 10week

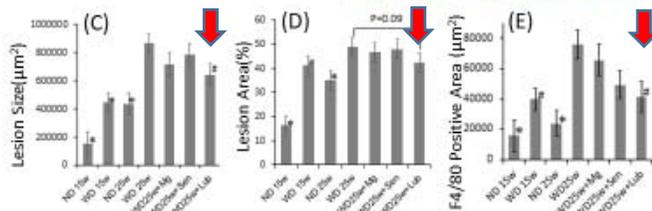
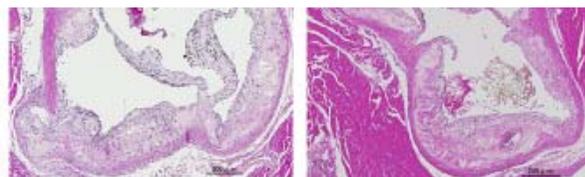
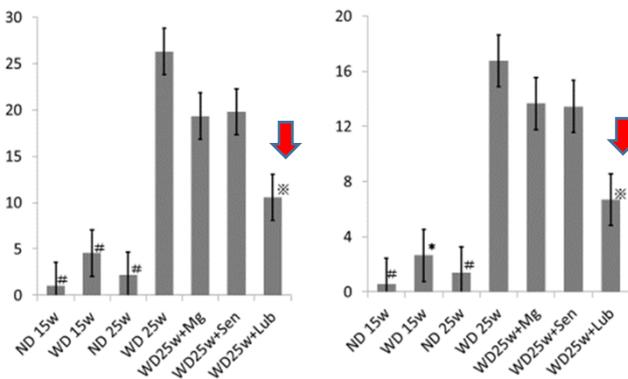
FITC-Dx

Kimura ^b, Kouichi Tamura ^a

血清・腸管

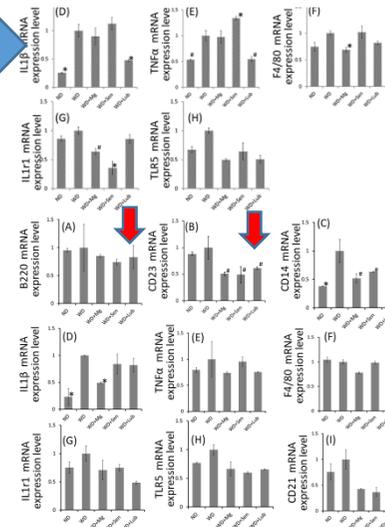


Lubiprostoneが、LGSを改善し、B細胞の活性化を制御して動脈硬化症を抑制する。



傍大動脈脂肪組織

脾臓



従来技術とその問題点(1)

動脈硬化症は生活習慣病の終末像である。

糖尿病、高血圧、脂質異常、慢性腎臓病、喫煙といったリスクファクターを制御することで、本症の発症の確度を制御することで、制圧を目指す。

急性のカタストロフ的な病状(心筋梗塞症、脳梗塞、重症下肢虚血)を呈した場合には、医療資源(消防救急システム、急性期血管内治療を施行できる設備と人材を備えた急性期病院)を最大限の活用し、救命する。(が、動脈硬化症そのものを治療しているわけではない)

現状上記のふたつの戦略以外に、制圧の方法はない。

従来技術とその問題点(2)

リスク制御による戦略は、確実性に乏しく、臨床試験でも、集団を対象にした試験による、相対的なリスク低下をもって有効性を判断する以外にない。

カタストロフ的病状に対する、救急医学的な対応は、莫大な人的・時間的・経済的なコストが必要である。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 生活習慣病の治療では、動脈硬化症のリスクを制御することで、動脈硬化症の抑制を期待しているが、原因に迫った治療とは言えない。
- 無症候・無症状に進行する動脈硬化症のカタストロフ的病状に対する、社会システムを総動員した救急医学的対応まで、治療介入を待機しなくてはならない。
- 新技術では、動脈硬化症の生物学的機序に迫ることで、これまでにない治療を提供できる。

想定される用途

- クロライド・チャンネル活性化剤の、抗動脈硬化剤としての、ドラッグ・リポジショニングが可能になる。
- これまでのセオリーに基づいた動脈硬化症診療と合致した治療法を提供できる。
- 国民の健康長寿の実現に応用される。

実用化に向けた課題

- 今後、ヒトについて実験データを取得し、ヒトに適用していく場合の条件設定を行っていく。
- これまでの技術と統合した、動脈硬化症診療への展開についても、ヒトでのデータを取得していく。

企業への期待

- 本発明のPOCを取得するだけでなく、医療化の実現にむけて、ノウハウや、経験、実績のある企業様との共同研究を希望します。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 抗動脈硬化剤
- 出願番号 : 特願2019-49565
- 出願人 : 公立大学法人横浜市立大学
- 発明者 : 石上友章、荒川健太郎

産学連携の経歴(任意)

- 2012年-2016年 医療・健康機器メーカーA社と共同研究を実施。
- 2012年 JST特許出願支援制度(指定国移行時)に採択
- 2014年 製薬企業B社からの支援を受けて、医師主導型臨床研究を実施
- 2019年- 製薬企業C社と共同研究
- 2018年- 医療・健康機器メーカーC社と共同研究を実施。

お問い合わせ先

公立大学法人横浜市立大学

研究推進部 研究企画・産学連携推進課

Tel 045-787-2442 Fax 045-787-2025

E-mail sangaku@yokohama-cu.ac.jp

ご清聴ありがとうございました

