

炎症性腸疾患に対する 経口治療剤の開発

福島県立医科大学 医学部

消化器内科学講座

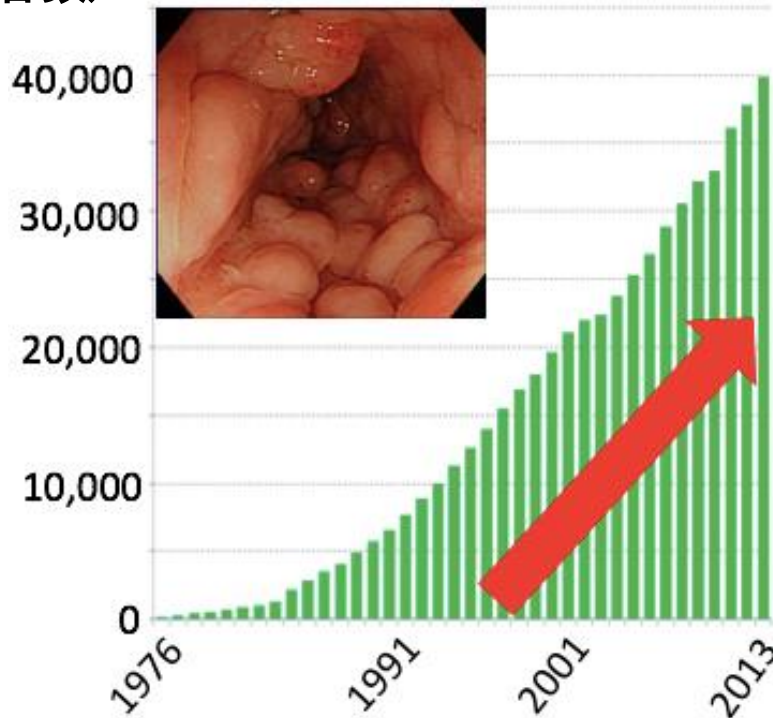
助教 鬼澤 道夫

2021年11月18日

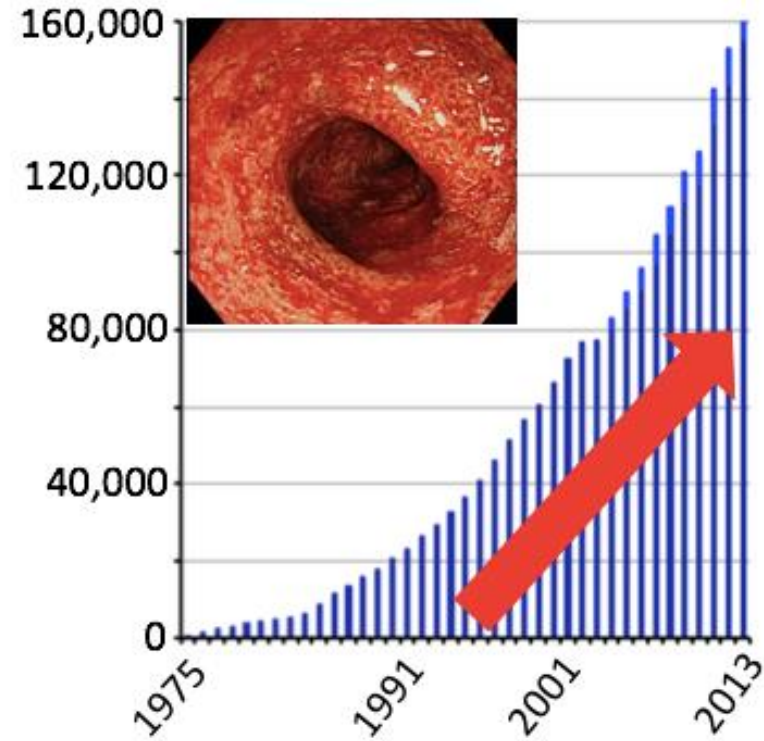
クローン病(CD)及び潰瘍性大腸炎(UC) からの炎症性腸疾患(IBD)の患者数は増え続けている

(患者数)

クローン病(CD)



潰瘍性大腸炎(UC)

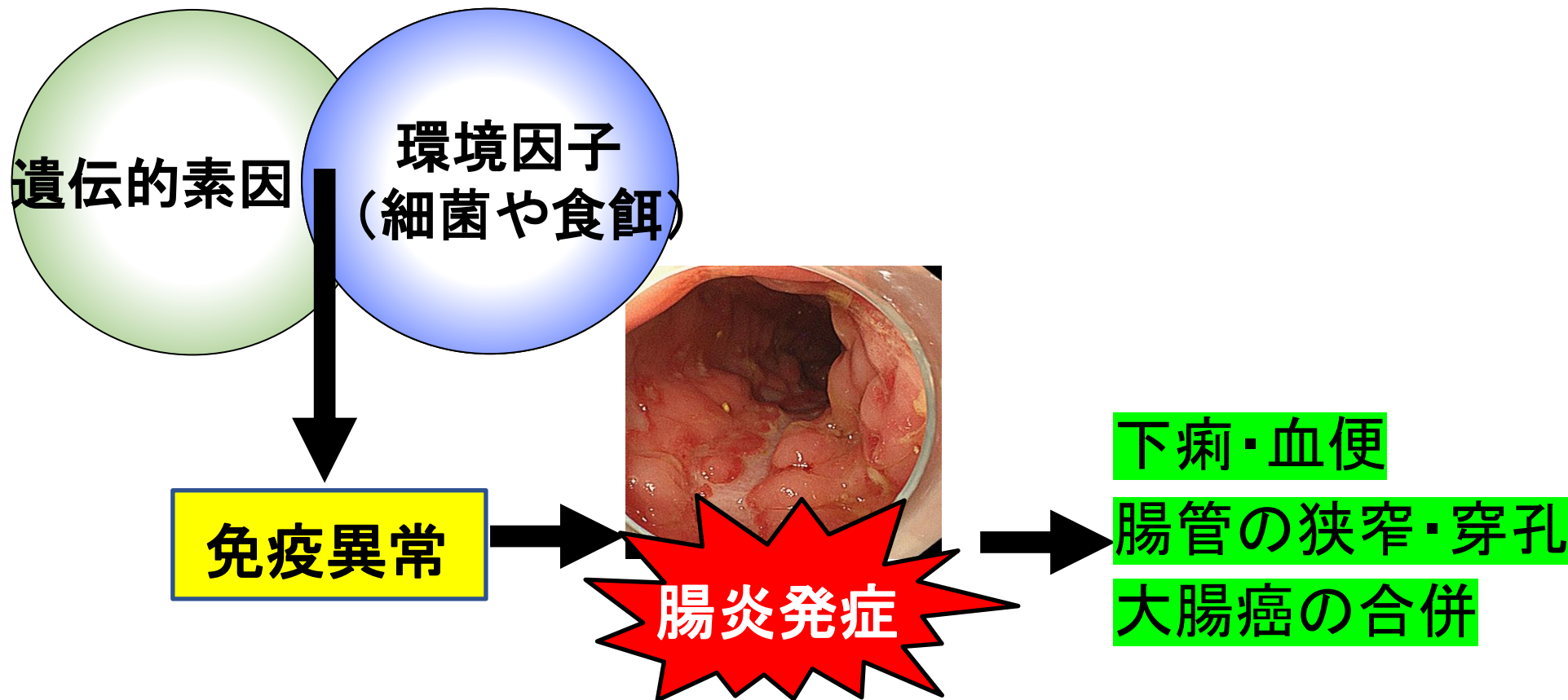


(難病情報センター 特定疾患医療受給者証所持者数より)

→本邦での患者数は現在CD 7万人、UC 日本 22万人と推定

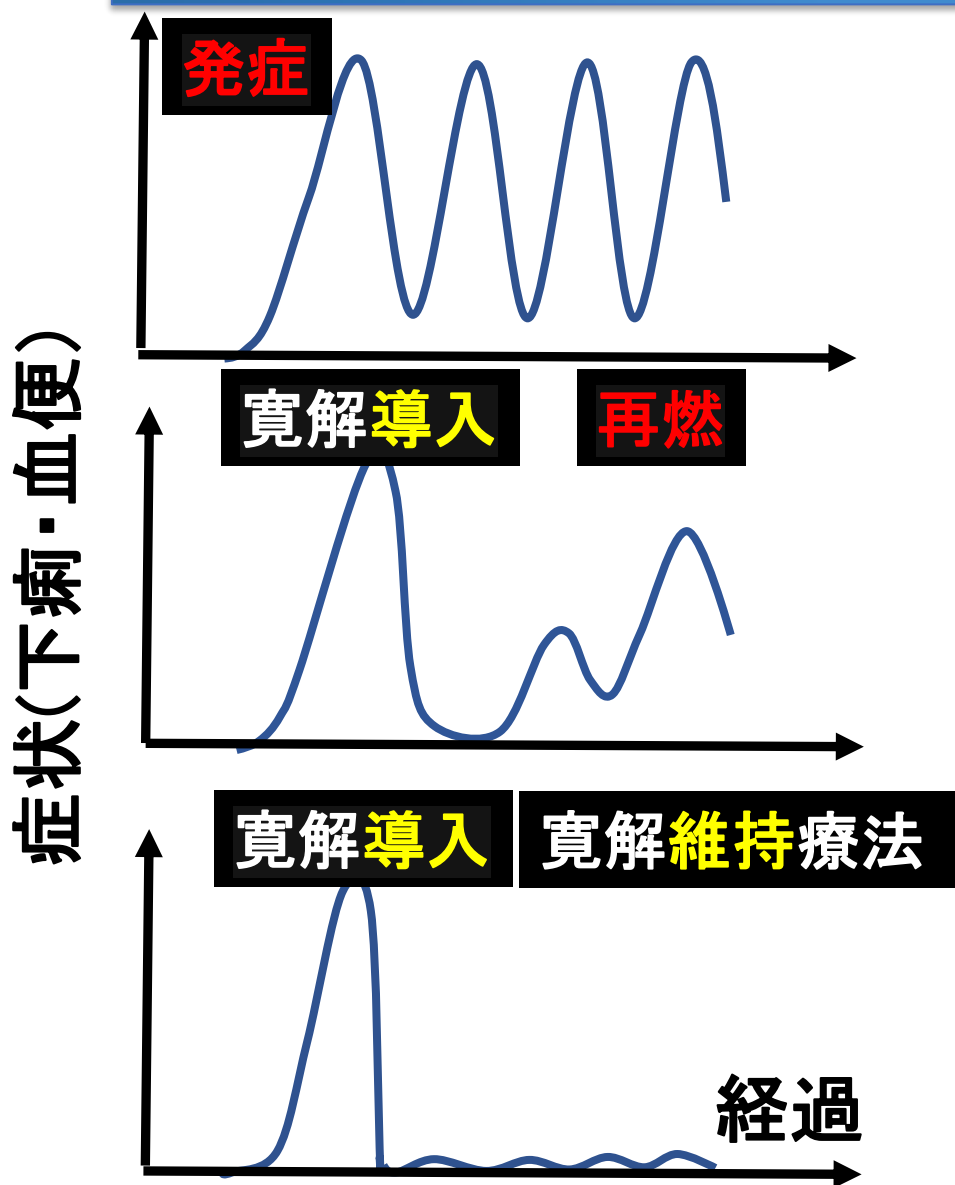
IBDは若年者に好発し
キャリア形成や出産に大きな影響を及ぼす

病因は未だ不明であるが
IBDは遺伝的素因に環境因子が絡んで発症する
難治性の慢性腸炎



治療の目標は“治癒”ではなく
“寛解”の長期維持

IBDの臨床経過と治療戦略



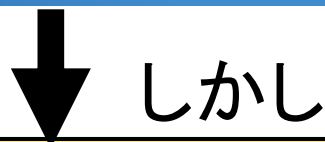
IBDは再燃・寛解を繰り返す慢性の腸炎。

治療はまず、寛解**導入**により
速やかに症状の改善を図ること。

次に、寛解導入薬の**投与を継続し**、
長期の寛解**維持**(再発予防)を図る。

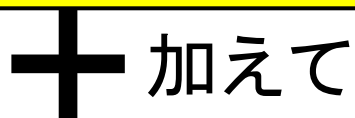
➡ **IBDの治療は一生続く**

2002年に承認された
インフリキシマブ(抗TNF抗体)の
高い有効性によりIBDの治療は大きく前進



しかし

長期投与に伴い
抗TNF抗体の二次無効*が問題



加えて

* 経過中に効果が減弱すること

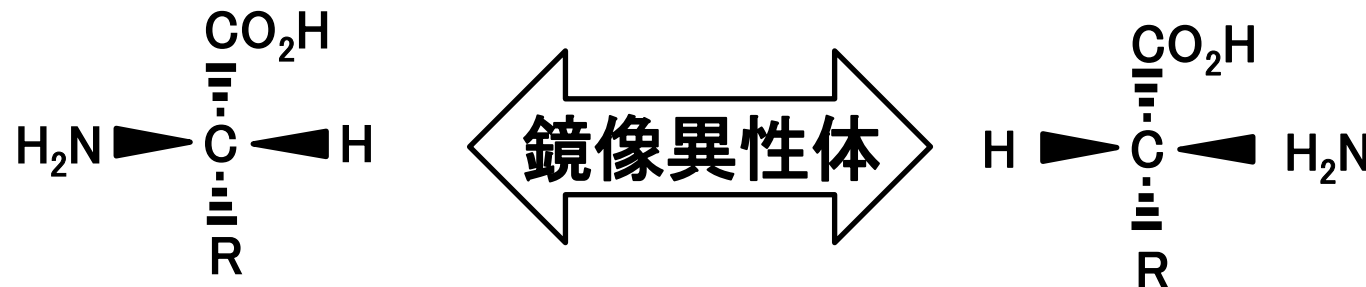
近年臨床応用された分子標的薬の
一次無効**も問題

** 治療導入時より効果がないこと



予防法・新規治療法の開発が急務！

異性体アミノ酸であるDアミノ酸は
生体や食物等に存在することが明らかになってきたが
IBDへの因果は不明



L-アミノ酸

D-アミノ酸

- ・ IBDに関し数多くの知見
- ・ IBDに対し
成分栄養剤として臨床応用

- ・ Dセリンは統合失調症に対し
約20の治験で使用実績あり
- ・ しかしIBDに関する報告がない



IBDにおけるDアミノ酸の役割を
比較的研究の進んでいるDセリンを用いて開始

Dセリンは大腸炎の発症を抑制した

炎症性腸疾患モデル

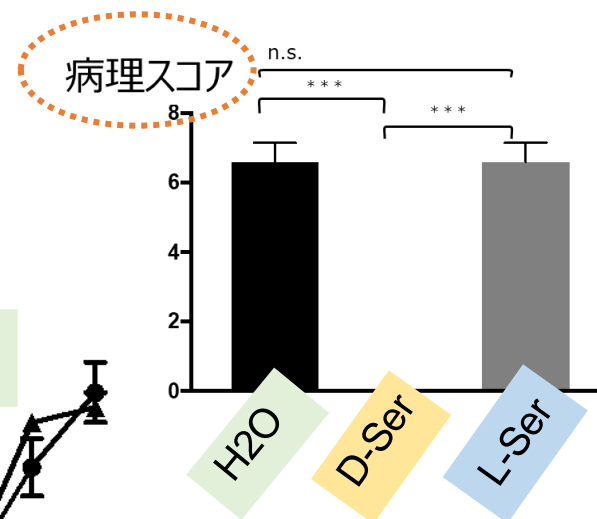
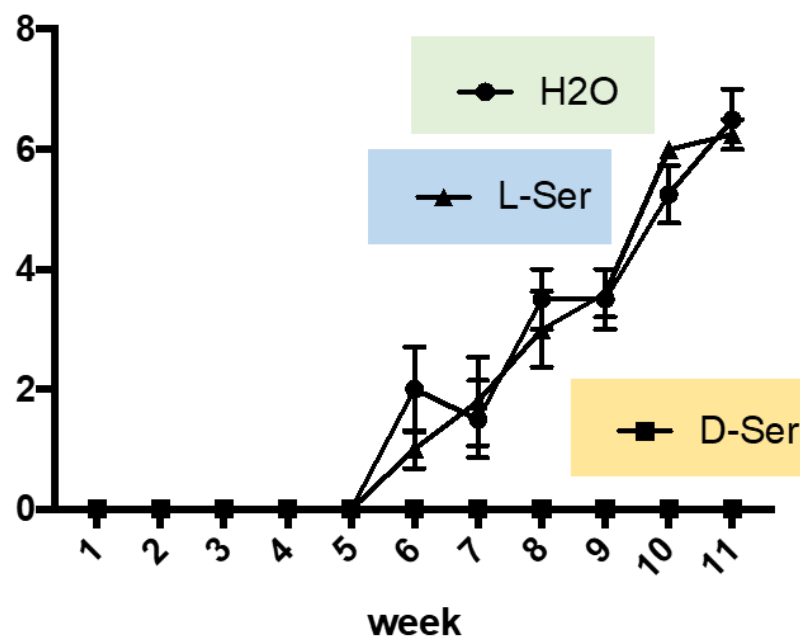
Rag2欠損マウス(T・Bリンパ球欠損)へ野生型マウスのナイーブTリンパ球(CD4+ CD62L+ CD44low)を移入することにより誘導するナイーブT細胞移入大腸炎モデル

移入1週間前より

- 1.5% Dセリン(D-Ser)
- 1.5% Lセリン(L-Ser)
- コントロール群(H₂O)を自由飲水

スコア解析

臨床腸炎スコア



臨床的・病理学的に大腸炎の発症を抑制

Dセリンは用量依存的に腸炎を抑制した

炎症性腸疾患モデル

移入1週間前より

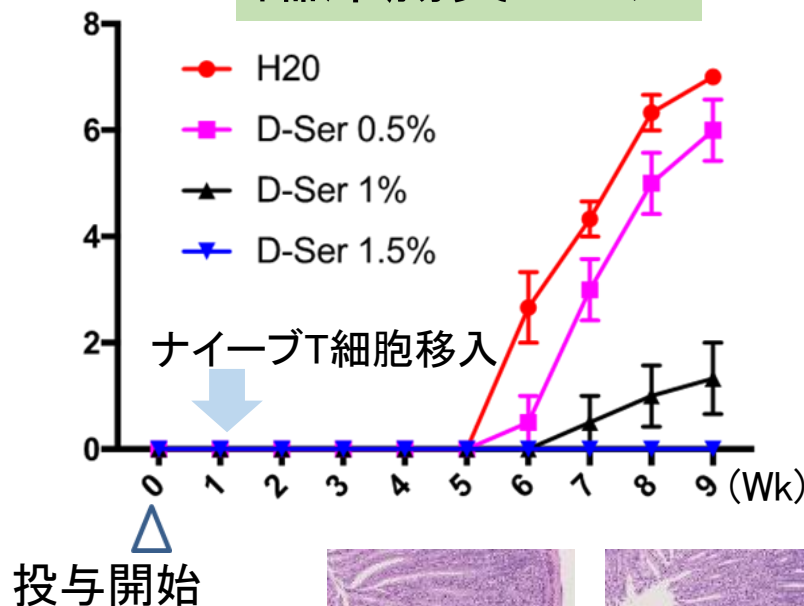
- 0.5% Dセリン
- 1.0% Dセリン
- 1.5% Dセリン
- コントロール群 (H₂O)

を自由飲水

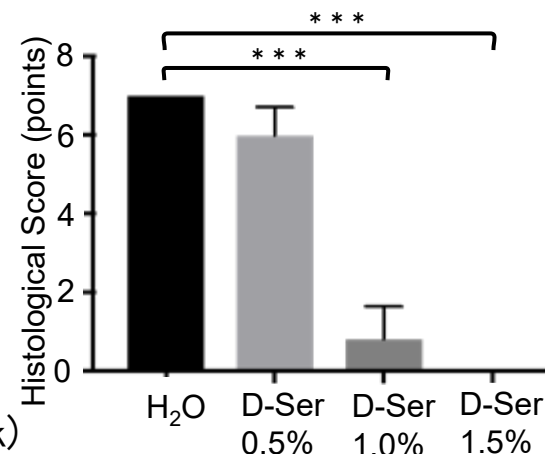
スコア解析

【図7B】

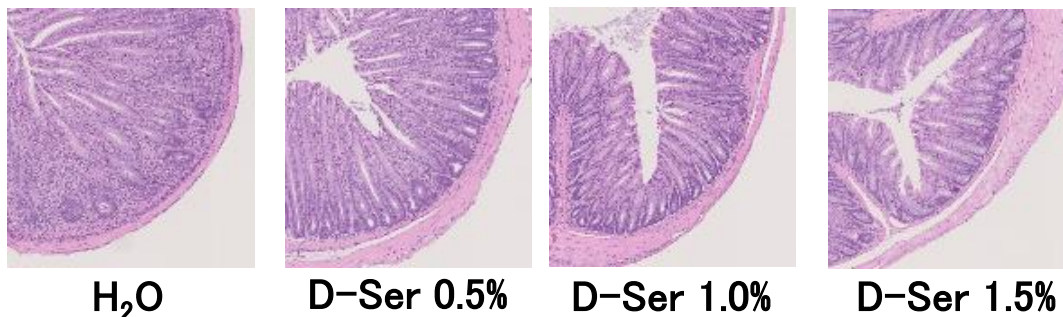
臨床腸炎スコア



大腸病理学スコア



大腸



- 濃度依存性到大腸炎は抑制され、
- 大腸粘膜固有層のCD4陽性T細胞数の減少を認められた。

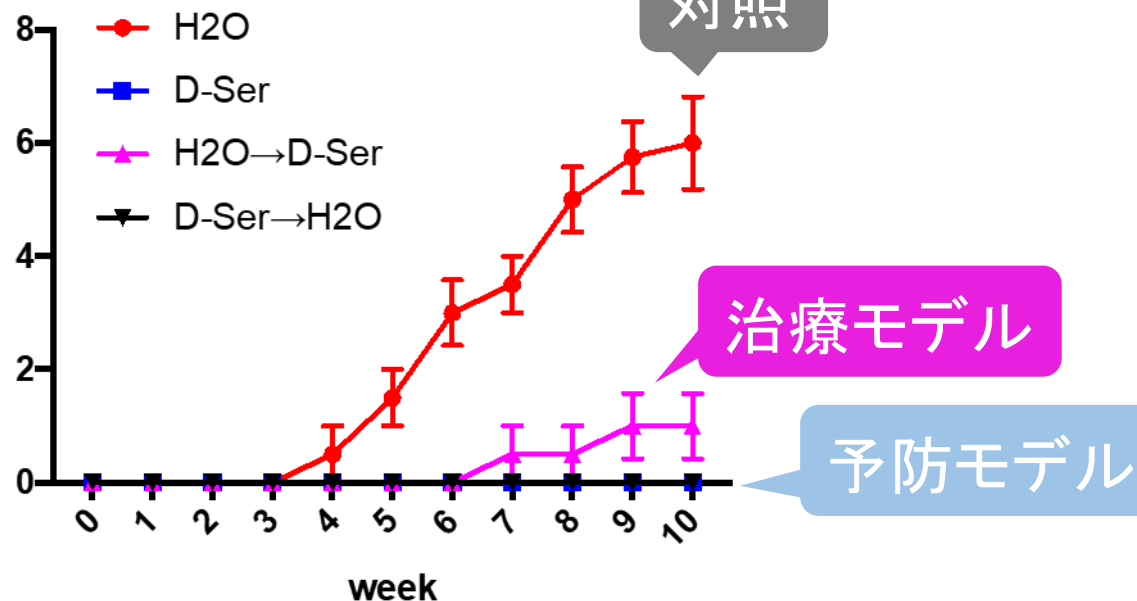
Dセリンは治療効果も示した

炎症性腸疾患モデル

- D-Ser群
- コントロール群
- H₂O→D-Ser群(治療群)
移入後4週から投与
- D-Ser→H₂O群(予防群)
移入後4週まで投与

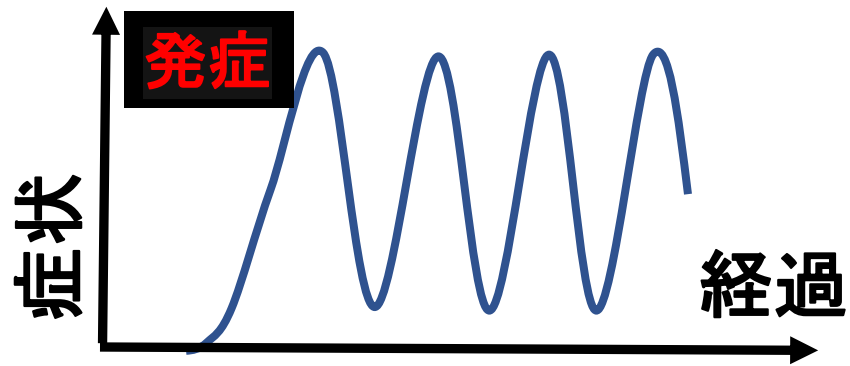
スコア解析

臨床腸炎スコア

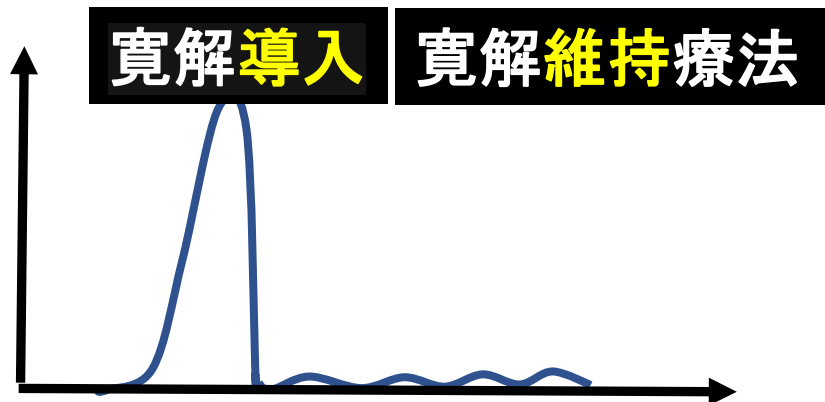


- 移入後4週まで投与した群(H₂O→D-Ser)でも腸炎発症は抑制され、腸炎を予防することが示された。
- 移入後4週から投与した群(D-Ser→H₂O)でも腸炎が抑制され、腸炎への治療効果が示された。

想定される用途



- 既存の治療に抵抗性(難治例)の炎症性腸疾患に対する寛解導入及び維持療法。



- 難治例での実績を積み重ね第一選択薬となることを期待。

従来技術に対するDセリンの優位性

従来技術

- 炎症性腸疾患の寛解導入療法・維持療法(再発予防)として、5-アミノサリチル酸製剤(5-ASA製剤)やチオプリン製剤が比較的安価で広く普及しているが、多くの治療抵抗例が存在する。
- 炎症性腸疾患の難治例に対する寛解導入療法・維持療法として、抗TNF製剤、抗IL-12/23p40製剤、抗インテグリン $\alpha_4\beta_7$ 製剤、JAK阻害剤が普及しているが、高価で、治療抵抗が存在する。

優位性

有効性

モデル動物での劇的な効果。

安全性

生体や食品にも存在。

精神疾患で複数の臨床試験が実施済。

経済性

比較的安価である。

新規性

IBDに対する実施例なし。

開発環境

本邦で活発な研究が行われている。

その他

他剤との併用が可能である見込み。
(治験リクルートや上市後の普及で有利)

実用化に向けた課題

- ヒトにおける有効性は未検証。
- Dセリンを用いた製剤化が必要。
- 必要投与量の検証が必要。
- 作用機序の解明が望まれる。

企業様へお願いしたいこと

- 作用機序解明・投与量/方法を確定する研究に対する資金的支援。
- 国際特許出願に関するノウハウ及び資金的な支援。
- Dセリンを用いた製剤化の分担。

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : 炎症性腸疾患の予防又は改善剤
- ・ 出願番号 : 特願2020-171646
- ・ 出願人 : 東京医科歯科大学/
福島県立医科大学
- ・ 発明者 : 鬼澤道夫、渡辺守、
浅川剛人、大平弘正

連絡先

福島県立医科大学

医療研究推進課（担当 佐藤浩樹）

TEL : 024-547-1791

FAX : 024-581-5163

e-mail: liaison@fmu.ac.jp

ご清聴ありがとうございました