

令和元年6月20日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08966

研究課題名(和文)糖鎖の制御による炎症性腸疾患の粘膜治癒促進治療

研究課題名(英文)Mucosal healing of IBD by regulation of sugar chain

研究代表者

鈴木 健司 (Suzuki, Kenji)

新潟医療福祉大学・医療経営管理学部・教授

研究者番号：00303123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々はステリック再生医科学研究所と共同で、クローン病の腸管線維化の原因として糖硫酸転移酵素CHST15とコンドロイチン硫酸E(CSE)の経路が重要であることを明らかにし、ヒトCHST15遺伝子の発現を特異的に抑制するsiRNA医薬「STNMO1」を開発した。平成24年度に日本国内でクローン病患者を対象としたSTNMO1の第I相臨床試験を行い、安全性と、線維化抑制作用、粘膜治癒効果を確認した。本研究ではこの糖鎖を制御することでIBDの新規治療を目指したRNA干渉医薬STNMO1が炎症性腸疾患に対する粘膜治癒促進作用も発揮することを明らかにしその機序解明を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗TNF 抗体に代表される生物学的製剤により炎症性腸疾患の治療は大いに進歩したが、炎症性腸疾患の難治例では線維化による腸管狭窄や粘膜治癒の遅れのためにこれらの新薬によってもコントロール不良の患者さんが依然存在する。

今回我々が開発した新薬STNMO1は糖鎖を制御する核酸医薬siRNAであり、これまでの抗体医薬とは異なったカテグリーの薬剤であり、線維化による腸管狭窄や粘膜治癒促進効果も期待され、クローン病のみならず潰瘍性大腸炎に対しても新たな治療薬となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed a novel si RNA medicine STNMO1 targeting CHST15 which inhibits inflammation and fibrosis in animal colitis model. We have performed Phase I clinical trial of STNMO1 for patients with Crohn's disease in Japan. Our newly developed method of endoscopic mucosal injection of STNMO1 have shown increased mucosal healing as well as anti-fibrosis effect without any adverse reaction in human as well as in animals. This JSPS funded research has revealed the mechanism of mucosal healing by STNMO1, and suggests regulation of sugar chain using STNMO1 could be a new treatment option for not only Crohn's disease but also for ulcerative colitis.

研究分野：炎症性腸疾患、新薬開発

キーワード：炎症性腸疾患 線維化 粘膜治癒 内視鏡 糖鎖 siRNA CHST15 コンドロイチン硫酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

クローン病は、若青年層に発症する原因不明の難治性炎症性腸疾患である。抗 TNF 製剤の登場により患者 QOL は大いに向上したが、最大の合併症である消化管狭窄に関しては現時点で治療薬が存在せず、外科あるいは内視鏡的バルーン拡張術等の侵襲的な方法で対応せざるを得ない。更には侵襲的治療によっても繰り返す再狭窄やそれに伴う手術を余儀なくされ、いわばクローン病治療の悪循環に陥ってしまい患者 QOL は著しく損なわれる。クローン病の炎症性線維化ならびに癒痕性線維化による腸管狭窄は腸管局所への間葉系細胞の集積とコラーゲンの過剰蓄積が重要な病態と考えられる。

活動性クローン病患者大腸病変で高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸(CS-E)が有意に増加していること、CHST15 蛋白質がクローン病患者線維化病変部で過剰生産されていることなどから、CS-E の産生に関与する CHST15 遺伝子発現を抑制することがクローン病腸狭窄症の治療戦略になりうることを示唆された。

そこで、申請者らはステリック再生医学研究所と共同研究を行い、CS-E 産生抑制を目指し、humanCHST15 遺伝子の発現を抑制するように特異的にデザインした 27mer siRNA を、クローン病腸狭窄症に対する RNA 干渉医薬「STNM01」として開発した。STNM01 の前臨床研究として、マウス慢性 DSS 腸炎モデルに対し内視鏡的 STNM01 粘膜下注入実験を行い、その薬効の検証と適切な投与方法を確立した(Pathol Int 2011, Suzuki K et al.) (平成 21~23 年度科学研究費補助金基盤(C);クローン病腸狭窄症に対する RNA 干渉技術を用いた内視鏡的治療法開発)。さらに、STNM01 の腸管での線維化抑制効果は、腸管局所の CHST15 発現抑制による CS-E 産生低下にもとづき、線維芽細胞、筋線維芽細胞の活性化が抑制されることでもたらされることが明らかとなった(平成 24~26 年度科学研究費補助金基盤(C);糖鎖の制御によるクローン病腸狭窄症治療)。これらの結果をもとに日本国内で STNM01 のクローン病に対する第 I 相臨床試験を H24 年度に実施した(平成 21~25 年度 JST 研究成果展開事業(創薬開発); RNA 干渉によるクローン病腸狭窄症治療薬)ところ、クローン病患者に対する STNM01 の大腸粘膜下投与には重大な副作用はみられず、本医薬の人体への安全性が確認された。さらに興味深いことに、STNM01 には線維化抑制作用のみならず、粘膜治癒促進効果も見られた。

### 2. 研究の目的

STNM01 の腸管への効果はクローン病での抗線維化作用のみならず、潰瘍性大腸炎も含めた炎症性腸疾患全体での腸管上皮細胞の再生や炎症反応の制御など多面的な作用を有することが示唆された。そこで、本研究では STNM01 による糖鎖の代謝における CHST15/CS-E 経路の制御が炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎)の粘膜治癒に果たす役割を解明することを目指した。

### 3. 研究の方法

STNM01 の炎症性腸疾患に対する粘膜治癒促進効果発現機序を明らかにするため、以下の研究計画・方法を実施した。

1. CHST15 遺伝子欠損マウスの急性・慢性 DSS 腸炎モデルにより、腸管局所での炎症、腸管上皮細胞再生、線維化作用に及ぼす CHST15/CS-E 経路の役割を総合的に解析する(in vivo 実験)。
2. マウス・ヒト線維芽細胞と腸上皮細胞、およびリンパ球に対する抗 CHST15 siRNA による炎症、上皮再生、線維化作用に対する影響を細胞培養系で解析する(in vitro 実験)。
3. クローン病患者および潰瘍性大腸炎患者の生検検体を用いて、腸上皮細胞および粘膜固有層浸潤細胞における CHST15 と粘膜治癒に関わる因子の発現の相関を、蛍光免疫染色、qRT-PCR 法および器官培養法にて検討する(臨床検体における観察)

### 4. 研究成果

STNM01 は in vivo 実験で、実験腸炎の腸管炎症と線維化を改善し、CHST15/CS-E 経路を抑制することがその機序であることを明らかにした。また in vitro 実験においても STNM01 は CHST15 mRNA 発現を抑制することで CS-E 産生が低下、線維芽細胞活性化を抑制することが示された。クローン病ヒト大腸粘膜においては CHST15 タンパク発現亢進がみられたが、STNM01 治療によりその発現が低下した。粘膜への細胞浸潤や上皮糜爛も治療により減少することが示された。

これらの結果を加え、STNM01 の前臨床結果と第一相臨床試験結果を論文報告した。

これまで我々が携わってきた STNM01 の開発は、新規核酸医薬(siRNA)の創薬研究にほかならず、ベンチャー企業との共同研究ではあるもののアカデミアでの研究もその実現に大いに貢献したものと考えている。大学での研究実施にあたっては科学研究費の援助が不可欠であった。日本学術振興会の援助に心より感謝している。

最後に我々のこれまでの研究のロードマップを本報告書の最後に示した。

## 5 . 主な発表論文等

Suzuki K, Arumugam S, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, Okazaki K, Suzuki Y, Mizumoto S, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Hashiguchi T, Yoneyama H, Asakura H. Pivotal role of carbohydrate sulfotransferase 15 in fibrosis and mucosal healing in mouse colitis. PLoS ONE DOI: 10.1371/journal.pone.0158967.

Suzuki K, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, Okazaki K, Suzuki Y, Sameshima Y, Fukushima T, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Yoneyama H, Asakura H. Phase 1 clinical study of siRNA targeting carbohydrate sulphotransferase 15 in Crohn's disease patients with active mucosal lesions. Journal of Crohn's and Colitis. 2017. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjww143.

Suzuki K, Yoneyama H. New endoscopic approach of anti-fibrotic therapy for inflammatory bowel disease. Ann Transl Med 2017. DOI: 10.21037/atm.2017.03.65.

〔雑誌論文〕(計 3件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

**Development of a future anti-fibrotic therapy approach in inflammatory bowel disease;  
Our research road map**

