

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 難治性クローン病に対する神経難病治療薬 OCH-NCNP の有用性および
安全性を検証する医師主導治験

(英語) Physician-initiated clinical trial to verify the usefulness and
safety of OCH-NCNP for treatment of neurophysiologic disorders
for intractable Crohn's disease

研究開発担当者 (日本語) 慶応義塾大学医学部内科学 (消化器)・教授 金井隆典

所属 役職 氏名： (英語) Department of Gastroenterology and Hepatology
Keio University School of Medicine, Professor Takanori Kanai

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 治験統括と腸内細菌叢に関する研究

開発課題名： (英語) Supervision of the clinical trial and investigation for microbiota

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 教授 金井 隆典

所属 役職 氏名： (英語) School of Medicine, Keio University, Professor, Takanori Kanai

分担研究 (日本語) 治験計画書作成と治験実施

開発課題名： (英語) Preparation of the protocol and enforcement for clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 専任講師 長沼 誠

所属 役職 氏名： (英語) School of Medicine, Keio University, Assistant Professor, Makoto
Naganuma

分担研究 (日本語) 非臨床試験の実施

開発課題名: (英語) Enforcement of pre-clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 順天堂大学医学部 教授 三宅 幸子

所属 役職 氏名: (英語) School of Medicine, Juntendo University, Professor, Sachiko Miyake

分担研究 (日本語) 治験実施体制構築・統計解析

開発課題名: (英語) Organization of institutional system for clinical trial and statistical analysis

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 専任講師 阿部 貴行

所属 役職 氏名: (英語) School of Medicine, Keio University, Assistant Professor, Takayuki Abe

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

クローン病は若年に発症し慢性的に炎症が持続する難治性腸疾患であり再燃・寛解を呈しながら慢性に持続する。いまだ病因・病態に関しては不明な点が多いため、完治可能な治療法は存在しない。抗 TNF α 抗体製剤は難治性クローン病患者の約 60-70% に有効であるものの投与継続中に治療効果が減弱する二次無効例が 30-40% 存在し、その対策が急務となっている。

本試験で用いる OCH-NCNP は糖脂質 α ガラクトシルセラミド (α -GalCer) の類似物であり、IL-4 の産生を維持しながら、IFN- γ などの Th1 細胞由来のサイトカインを抑制することによりクローン病の炎症を改善する。抗 TNF α 抗体製剤とは全く異なる機序で炎症を抑制することが可能であり、抗 TNF α 抗体製剤による治療効果のない症例でも有効性が期待される。本研究では、厚労省により免疫難病担当の早期・探索的臨床試験拠点に選定されている慶應義塾大学病院および学外事業からのシーズ提供（国立精神・神経医療センター）の連携体制のもと、免疫担当細胞である NKT 細胞をターゲットとした OCH のクローン病患者に対する薬事承認を得るための医師主導治験を行う。

- ・ 本研究はこれまで平成 26 年度厚生労働科学研究委託費・希少難治性疾患に対する新たな薬品等医療技術の実用化に関する研究（ステップ 1）（代表研究者 金井隆典）において、クローン病に対する OCH の安全性・有用性を検証する医師主導治験（第 I/II 相治験）を行うためのプロトコール作成、薬事戦略相談事前面談を行い、治験開始のための準備段階に関する成果を報告した。平成 27 年度からのステップ 2 研究において、薬事戦略面談を経て、プロトコール固定が終了した。OCH 原薬の供給が遅延したため、製剤化が当初の計画より遅れたが、平成 28 年 5 月までに加速試験（開始時～2 ヶ月）を行い、安定性に問題ないことを確認した。平成 28 年度は IRB 承認、治験届を提出し、9 月よりより治験を開始した。平成 28 年 3 月段階で 1 例症例の登録を行い、3 月 25 日に治験薬投与を開始した。また動物モデル長期投与試験についてはマウス 26 週間毒性試験において安全性が確認され、今後長期投与の有効性・安全性を検証する治験を行う際の参考になると考えられた。平成 29 年度は現在進行中の治験を終了し、成果により対象症例、投与量症例数の設定などを行い、プラセボ薬を用いた多施設共同二重盲検比較試験をおこなうことを検討している。

Crohn's disease is a refractory bowel disease that develops in younger population and chronically persists inflammation while presenting relapse and remission. The etiology and pathology have been still unknown, so there is no fundamental treatment that can be cured. Treatment with anti-TNF α antibody is effective in about 60-70% of patients with refractory Crohn's disease but there are 30-40% of secondary loss of responsiveness cases in which the treatment effect decreases during continuation of administration. Thus, development of novel treatment are urgently required.

OCH-NCNP used in this study is an analogue of glycolipid α -galactosylceramide (α -GalCer) and plays to inhibit cytokines derived from Th1 cells, such as IFN- γ while maintaining the production of IL-4. As a result, improvement of inflammation of the disease will be expected to be solved. Inflammation may be suppressed by a different mechanism from anti-TNF α antibody preparation, so the efficacy is expected even in cases without therapeutic effect by anti-TNF α antibody. In the present research, we have conducted the physician-initiated clinical trial with Dr. Yamamura at the National Center of Neurology and Psychiatry to obtain pharmacological approval of OCH-NCNP for patients with Crohn's disease.

This research has been carried out in 2014 on Research on Health Labor Science Research Commission, Research on practical application of medical technology, such as new drugs for rare intractable diseases (Step 1) (representative researcher, Takanori Kanai). For investigating the safety of OCH for Crohn's disease, we had made the protocols for physician-initiated clinical trials (Phase I / II clinical trials) to verify safety and usefulness, preliminary consultation on PMDA, and reported results on the preparation stage for starting the clinical trial. In the step 2 research from 2015, the protocol fixation was completed after interviewing on PMDA. Because the supply of OCH drug substance was delayed, the formulation was delayed from the initial plan, but it was confirmed that an acceleration test was carried out and it was confirmed that the stability of OCH was not satisfactory. In 2016, IRB at Keio University was approved, and then, clinical trials started from September 2016. We registered one case in March 2017 and started to administer the investigational drug on March 25, 2016.

For the long-term animal model test, the safety was confirmed on 26-week toxicity test for the mice, and it seemed that this will be a reference for conducting clinical trials to verify the efficacy and safety of long-term administration in the future.

After this investigation will be completely finished, we will prepare to conduct a multicenter, double-blind comparative study using a placebo with the suitable number of cases and inclusion criteria according to results from present study.

Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) is useful to predict medium to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission. J Crohns Colitis. 2016, 10(11):1303-1309.
2. Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab. Dig Endosc. 2016, 28(6):665-70.
3. Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, Arai N, Koyama N, Morii E, Watanabe M, Hibi T, Kanai T, Takehara T, Naka T. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2016, 11(1):84-91.
4. 106. 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. 2017, 5(1):E76-E82.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 『エンドサイトを用いた潰瘍性大腸炎内視鏡的寛解例における組織学的活動度評価の意義』, パネルディスカッション, 中里 圭宏, 長沼 誠, 金井隆典, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/23, 国内
2. 『内視鏡的活動期の潰瘍性大腸炎に対する治療介入が臨床経過と粘膜治癒に与える影響』, パネルディスカッション, 大野恵子, 長沼 誠, 金井隆典, 第 58 回日本消化器病学会, 2016/11/3, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

現時点で特許の出願はなし。

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 難治性クローン病に対する神経難病治療薬 OCH-NCNP の有用性および
安全性を検証する医師主導治験

(英語)

研究開発担当者 (日本語) 慶応義塾大学医学部内科学 (消化器)・教授 金井隆典
所属 役職 氏名： (英語) Department of Gastroenterology and Hepatology
Keio University School of Medicine, Professor Takanori Kanai

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 非臨床試験の実施
開発課題名： (英語) nonclinical study

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
特任研究部長 山村 隆
所属 役職 氏名： (英語) National Center of Neurology and Psychiatry, Institute of Neuroscience
Director, Takashi Yamamura

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 慶應義塾大学医学部内科学（消化器） 金井隆典 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（1） 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 10 件、国際誌 9 件）

1. Kadowaki, A., S. Miyake, R. Saga, A. Chiba, H. Mochizuk, and T. Yamamura: Gut environment-induced intraepithelial autoreactive CD4+ T cells suppress central nervous system autoimmunity via LAG-3. *Nat Commun* 7:11639. Doi: 10.1038/ncomms11639
2. Kleiter, I., I. Ayzenberg, M. Araki, T. Yamamura, and R. Gold: Tocilizumab, MS, and NMOSD. *Mult Scler* 2016 Apr 11. Pii: 1352458516643395 [Epub ahead of print]
3. Yamamura, T., L. Pippa, N. Astamker, D. Ladkani, T. Fukazawa, H. Houzen, M. Tanaka, T. Miura, and V. Knappertz: Once-daily glatiramer acetate decreases MRI disease activity in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* (in press), 2017
4. Kimura, K.; Nakamura, M.; Sato, W.; Okamoto, T.; Araki, M.; Lin, Y.; Murata, M.; Takahashi, R.; Yamamura, T. Disrupted balance of T cells under natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 3(2):e210, 2016.3

総 説

（英文）

1. Yamamura, T., B.J.E. Raveney, and S. Oki: Study of eomesodermin-expressing CD4+ T cells sheds new light on the pathogenesis of secondary progressive multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* DOI: 10.1111/cen3.12306
2. Yamamura, T., and I Nakashima: Fovea thinning in neuromyelitis optica. A sign of retinal astrocytopathy? *Neurol: Neuroimm & Neuroinflam* (in press)

（和文）

1. 山村 隆：多発性硬化症と腸内フローラ. *Brain and Nerve* 68: 617-622, 2016
2. 山村 隆：多発性硬化症の病態と細胞性免疫. *Medical Science Digest (MSD)* 42: 366-369, 2016
3. 大木伸司, 山村 隆：二次進行型多発性硬化症の新しいバイオマーカー. *Modern Physician* 36: 781-784, 2016
4. 荒木 学, 山村 隆：視神経脊髄炎の最新の治療と展望。-抗 IL-6 受容体抗体療法を含めて-。最新医学 91: 1159-1167, 2016
5. 山村 隆：腸内細菌と多発性硬化症. *G.I. Research*, 24 : 266-270, 2016
6. 山村 隆：多発性硬化症と腸内細菌叢異常. *医学のあゆみ*. 258: 1009-1012, 2016

7. 山村 隆: シンポジウム2 腸内細菌と疾患. 5)腸内細菌と多発性硬化症. 日本内科学会雑誌 105: 1717-1721, 2016
8. 山村 隆: 神経疾患と腸内細菌. 特集 腸内細菌と諸疾患. *Current Therapy* 34: 43-48, 2016
9. 山村 隆: 多発性硬化症・視神経脊髄炎の分子標的療法. 炎症と免疫. 24: 45-49, 2016
10. 門脇 淳, 山村 隆: 腸管特異的 CD4⁺ T 細胞による中枢神経系自己免疫の制御. 臨床免疫・アレルギー科 67: 195-202, 2017

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

海外招待講演

1. Matsuoka, T., M. Araki, A. Chiba, K. Miyamoto, S. Kusunoki, S. Miyake, and T. Yamamura: Efficacy of tocilizumab in neuromyelitis optica is associated with alterations of regulatory cells and innate lymphocytes. 8th Annual Neuromyelitis Optica Roundtable Conference. Los Angeles, USA, 2016. 2.29
2. Yamamura, T.: Invariant NKT cells regulation of neuroinflammation. Symposium. The double edged sword of immunity in neurodegeneration. ISNI 2016, Jerusalem, Israel, 2016. 9.28

海外ワークショップ選抜

1. Raveney BJE, Oki S, Nakamura M, Lin Y, Sato W, and Yamamura T: Identification of eomes-positive T helper cells as a pathogenic factor in chronic neuroinflammation. FOCIS 2016, Boston, USA, 6.24, 2016
2. Kadowaki A, Saga R, Miyake S, and Yamamura T: Gut intraepithelial autoreactive CD4⁺ T cells influenced by environment suppress central nervous system autoimmunity via LAG-3. FOCIS 2016, Boston, USA, 6.25, 2016

海外学会一般発表

1. Sato W, Ikeguchi R, Chihara N, Okamoto T, and Yamamura T: Chemokine receptor expression on CD4⁺ T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. FOCIS 2016. Boston, USA 6.23, 2016
2. Saika R, Sakuma H, Noto D, Yamaguchi S, Yamamura T, and Miyake S: MicroRNA-101a regulates microglial development and inflammation. FOCIS 2016. Boston, USA 6.23, 2016
3. Sato W. Ono H, Nakamura M, Yamamura T: Dysregulation of B lymphocytes in chronic fatigue syndrome. The 13th ISNI Congress, Jerusalem, 27.9,2016
4. Sato W. Ono H, Nakamura M, Yamamura T: Dysregulation of B lymphocytes with reduced diversity and increased clonality in chronic fatigue syndrome. 12th International IACFS/ME Conference, Fort Lauderdale, 28.10.2016
5. Ben Raveney, Shinji Oki, Takashi Yamamura : Identification of eomes-positive T helper cells as a pathogenic factor in chronic neuroinflammation. 16th International Congress of Immunology (ICI2016),Melborne, Australia, 26.8.2016.
6. Youwei Lin, Takashi Yamamura: Antigen-specificity of superior dominant encephalitogenic peptide confers inductivity, stability, and hybrid signatures to CD69⁺CD103⁺ subset of Treg responsible for sustainable inhibition of CNS autoimmune diseases. ICI 2016. Melbourne. 21.8.2016

7. Youwei Lin, Chandirasegaran Massilamany, Jayagopala Reddy, Takashi Yamamura: Inverse vaccination with superior dominant peptide may eradicate multiple sclerosis via sequential induction of stabilized hybrid regulatory T cells with antigen specificity and tissue repair capacity. The 13th ISNI Congress. Jerusalem.25.9.2016

(国内招待講演)

- 1) 山村 隆: 多発性硬化症と腸内細菌. シンポジウム 2. 腸内細菌と疾患. 第 113 回日本内科学会講演会. 東京, 2016. 4. 16
- 2) 山村 隆: 神経系自己免疫疾患の precision medicine の構築にむけて. 「神経と免疫・炎症のクロストーク」千里ライフサイエンスセミナー. 大阪, 2016. 5. 31
- 3) Yamamura, T: Sendai lecture. Secondary progressive multiple sclerosis and neuroinflammation. Sendai Conference 2016. 7. 9, 2016
- 4) 山村 隆: 医師主導治験による治療薬開発中の研究者の言い分. シンポジウム 3. 産学官連携: 基礎研究から臨床応用までの死の谷を埋める. 第 44 回日本臨床免疫学会. 2016. 9. 9
- 5) 山村 隆: ME/CFS の免疫療法に向けて: フローサイトメーター解析. 国際学術シンポジウム 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) -ME/CFS も治療の時代へー 東京大学 鉄門記念講堂 東京, 2016. 10. 23
- 6) 山村 隆: 視神経脊髄炎に対する抗 IL-6 受容体抗体治療. PMDA ジョイントシンポジウム 2. 神経治療における薬剤の Repurposing-3. 米子, 2016. 11. 4

(国内学会)

1. Hirohiko Ono, Wakiro Sato, Takashi Yamamura : Dysregulation of B cells in Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome 第 45 回日本免疫学会総会 沖縄, 2016.12.6
2. 能登大介、佐藤和貴郎、三宅幸子、荒木 学、林 幼偉、岡本智子、村田美穂、山村 隆 : Investigator-Initiated Clinical Trial (first-in-human, Phase I) of invariant NKT cell ligand OCH、第 57 回日本神経学会学術集会、神戸、2016.5.19
3. Youwei Lin, Takashi Yamamura: Dominant peptide therapy may conquer MS by turning antigen-specificity and stability to hybrid Treg. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸, 2016.5.18
4. LIN Youwei, Yamamura Takashi: Inverse vaccination with superior dominant peptide may harness autoimmune diseases via sequential induction of stabilized hybrid regulatory T cells with antigen specificity and tissue repair capacity. 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会. 沖縄, 2016.12.5

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「MS/NMO 総論」 山村 隆 第 8 回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演・個別相談会 国立精神・神経医療研究センター ユニバーサルホール 2016/04/24 国内
2. 「MS 治療薬の現在と将来」 山村 隆 全国多発性硬化症友の会 多発性硬化症医療講演会・医療相談会 横浜健康福祉センター 2016/06/11 国内

3. レクチャー「腸内細菌と脳健康」 山村 隆 世界脳週間 2016「脳の科学の最前線」 国立精神・神経医療研究センター 研究所セミナー室 2016/07/16 国内
4. 「最近の動向」 山村 隆 第 9 回多発性硬化症／視神経脊髄炎講演会 国立精神・神経医療研究センター ユニバーサルホール 2016/12/4 国内
5. 「多発性硬化症・視神経脊髄炎～病気の理解と治療～」 山村 隆 横浜市瀬谷福祉保健センター難病講演会 横浜市瀬谷二ツ橋第二地域ケアプラザ 2017/03/09 国内

(4) 特許出願

該当なし