



シーズ名

薬剤性小腸傷害についての基礎的・臨床的研究

所属・役職・氏名

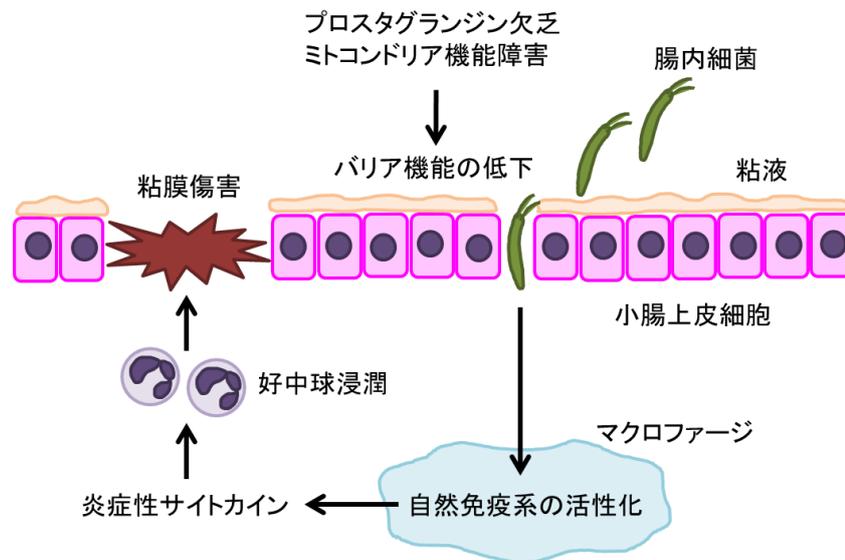
消化器内科学・講師・大谷 恒史 (OTANI, Koji)

<要旨>

高齢化社会に伴い虚血性心疾患や脳血管障害に対する一次・二次予防として低用量アスピリンが、また骨関節炎や関節リウマチに対して非ステロイド性抗炎症薬が汎用されているが、これらの薬剤の副作用として消化管粘膜傷害があり、近年上部消化管だけでなく小腸にも粘膜傷害を起こし、腹痛や消化管出血の原因となることがわかってきた。小腸傷害には酸が関与しないため酸分泌抑制剤の効果が期待できず、有効性が期待される薬剤としては粘膜防御因子製剤、プロスタグランジン製剤、プロバイオティクス、コルヒチンなどが候補として考えられる。今後最新の知見を踏まえた薬剤性小腸傷害に対する治療戦略の確立が必要である。

<研究シーズ説明>

低用量アスピリンや非ステロイド性抗炎症薬による小腸粘膜への傷害性は、カプセル内視鏡の出現によって現在では高く認識されるようになってきている。これらの薬剤による小腸粘膜傷害発症の病態においては、消化管粘膜の恒常性維持に重要な役割を果たしているプロスタグランジンの欠乏やミトコンドリアの機能障害が生じ、さらに腸内細菌叢や自然免疫系が深く関与していると考えている。低用量アスピリンや非ステロイド性抗炎症薬による薬剤性小腸潰瘍は重症例では出血を繰り返し、時にショック状態を惹起することもある重篤かつ難治性疾患であるが、現在十分なエビデンスのある治療薬が存在しておらず、治療法の確立は急務であると考えている。有効性が期待できる薬剤としては粘膜防御因子製剤やプロスタグランジン製剤、腸内細菌叢をターゲットとしたプロバイオティクス治療があり、その他我々はマウスモデルにおいて痛風やベーチェット病、家族性地中海熱に対して使用されるコルヒチンが非ステロイド性抗炎症薬による小腸傷害を著明に抑制することを報告しており (Otani et al., Sci Rep, 2016)、現在ヒトを対象としたコルヒチンの効果を検証する臨床試験を行っている。



<アピールポイント>

薬剤性小腸潰瘍の病態生理を基礎研究によって解明し、それによって得られた新たな知見をもとにしてヒトを対象とした臨床へのトランスレーショナルリサーチを行う。これによって薬剤性小腸潰瘍に対する治療指針を確立し、将来的には難治性小腸疾患への治療応用も可能であると考えている。またすでに安全性の確認されている既存薬を活用し、医療経済に貢献する(ドラッグリポジショニング)。

<利用・用途・応用分野>

現在治療法の存在しない薬剤性小腸潰瘍(特に重症例)に対する治療指針を確立する。クロストリジウム・デファイシル腸炎に対してエビデンスのある便微生物移植、また炎症性サイトカインをターゲットとした分子標的治療薬も本疾患に対する治療法の候補であり、将来的には難治性小腸疾患への治療応用も考えている。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. 論文

- 1) Otani K et al., Misoprostol heals small bowel ulcers in aspirin users with small bowel bleeding. *Gastroenterology* 155 (4): 1090-1097, 2018.
- 2) Otani K et al., Microbiota plays a key role in NSAID-induced small intestinal damage. *Digestion* 95 (1): 22-28, 2017.
- 3) 大谷 恒史 他, NSAID 起因性小腸傷害の現状と対策, *臨床リウマチ* 29 (2), 77-84, 2017.
- 4) Otani K et al., Colchicine prevents NSAID-induced small intestinal injury by inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep* 6: 32587, 2016.
- 5) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性小腸傷害に対する NLRP3 インフラマソームを介したコルヒチンの効果, *潰瘍* 43, 67-70, 2016.
- 6) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性小腸傷害におけるインフラマソームの活性化機構, *潰瘍* 42, 67-71, 2015.

2. 学会発表

- 1) Otani K et al., The preventive effect of colchicine on non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *IMKASID2016 Seoul*, 2016.
- 2) Otani K et al., Colchicine has preventive effect on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *APDW2016 Kobe*, 2016.
- 3) 大谷 恒史 他, NSAID 起因性小腸傷害の現状と対策, 第 26 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, 2016.
- 4) 大谷 恒史 他, レバミピドは非ステロイド系抗炎症薬起因性小腸傷害に対して、傷害抑制的な小腸フローラを形成する, 第 12 回日本消化管学会総会, 2016.
- 5) Otani K et al., Colchicine prevents NSAID-induced small intestinal injury through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *DDW2015 Washington D.C.*, 2015.
- 6) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性消化管傷害における High Mobility Group Box 1 の関与についての検討, 第 101 回消化器病学会総会, 2015.
- 7) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性小腸傷害に対する NLRP3 インフラマソームを介したコルヒチンの効果, 第 43 回日本潰瘍学会総会, 2015.
- 8) 大谷 恒史 他, NSAIDs 起因性小腸傷害におけるインフラマソームの活性化機構, 第 42 回日本潰瘍学会総会, 2014.
- 9) 大谷 恒史 他, NSAIDs による重症小腸傷害のリスクファクターについての臨床的検討, 第 101 回日本消化器病学会近畿支部例会, 2014.

<関連するURL>

https://ocu-gastro.jp/about_us/effort/nsaid-clinical-test/

<他分野に求めるニーズ>

他分野に対してすでに安全性・有効性が確立されており、本疾患に対しても有効性の期待される薬剤情報比較的安全で簡易な次世代シーケンサーを用いた小腸細菌叢の解析システム

キーワード

低用量アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、コルヒチン、小腸、内視鏡