研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 組換えビフィズス菌を用いる疾患部位選択的な新規虚血性疾患治療薬の開発研究
プロジェクトリーダー	: 株式会社アネロファーマ・サイエンス
所属機関	: 株式会社アネロファーマ・サイエンス
研究責任者	: 和田 有子 (信州大学)

1. 研究開発の目的

虚血性疾患である重症虚血肢患者の 20-30%は血行再建術適応が困難なため肢切断を余儀なくされ、その予後も不良である。患者の多くは全身状態不良であり、簡便かつ低侵襲な治療法が望まれる。現在試みられているウイルスベクターや非ウイルスベクターによる血管新生療法や再生療法は、特殊な設備や技術を必要とし、局所投与のため患者への負担も大きく、治療回数も限られているため有効性も十分ではない。本研究はビフィズス菌の虚血部位に集積する特性を利用し、FGF2 に代表される血管新生因子を発現・分泌する組換えビフィズス菌製剤を創出し、簡便な投与方法により疾患部位に選択的・持続的に作用する重症虚血肢患者に対する血管新生療法薬の実用化を目指す。

2. 研究開発の概要

①成果

汎用されているマウス急性重症虚血肢モデルに加え、より長期に虚血状態が維持される慢性中等度虚血肢モデルを独自に評価系として開発した。FGF2 などの血管新生因子発現ベクターをビフィズス菌に組み込み樹立した菌株を、血管新生因子分泌量・マウス虚血肢モデルに対する有効性・特性解析から評価し、FGF2 を高発現・分泌する組換え株を開発候補株として選定した。当 FGF2 分泌株は安全に反復投与も可能で、慢性中等度モデルで長期に渡る有効性を示し、成熟新生血管数を増加させた。また、患肢の虚血筋組織に選択的・広範囲に分布すること、静脈内投与は筋肉内投与よりも優れていることを明らかにした。当 FGF2 分泌株は、想定される臨床投与スケジュールによるラットを用いた予備的毒性試験を実施し、臨床試験の障害となる毒性を示さなかった。

研究開発目標	達成度
①血管新生因子を発現・分泌する組換えビフィズス菌の創製と評価	①マウス急性重症虚血肢モデルに加え、独自に開発した慢性中等度虚血肢モデルを用い、血管新生因子発現ベクターをビフィズス菌に組み込み樹立した血管新生因子分泌ビフィズス菌株を評価し、FGF2 を高発現・分泌する開発候補株を選定した。計画目標は 100%達成された。
②ビフィズス菌の治療上の特長	②筋注による分布は投与部位周辺に限られるが、静注は広範な虚血筋組織に選択的に分布する、反復投与が可能で効果が持続する、ことを明らかにした。計画目標は 100%達成された。

③開発候補株の薬効と安全性評価	③当 FGF2 分泌株は、1)凍結製剤で品質が安定である、2)マウス慢性中等度虚血肢モデルで長期に有効である、3)成熟血管を新生する、4)臨床想定投与スケジュールによるラット毒性試験で毒性を認めず安全性が高いことを確認した。計画目標は 100%達成された。
-----------------	--

②今後の展開

今回得た開発候補株は、重症虚血肢の治療法を根本的に変えうる可能性がある。ビフィズス菌の虚血部位への選択的集積性を利用する技術が有用な技術であることが改めて実証された。先行品で培った情報・経験を活かし、GMP 製剤製造・非臨床試験を速やかに行い、臨床試験の早期の開始を目指したい。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

虚血性疾患治療薬の開発を目指し、血管新生因子である FGF2 を産生するビフィズス菌株を樹立し、ビフィズス菌の嫌氣的な場所に集積するという特性を DDS として利用し、虚血部位に選択的に集積させる手法は独創的である。FGF2 産生株の樹立に成功し、動物モデルで有意な効果が示されたことから、目標は達成された。ただ、今後、生菌を静脈注射することにおけるヒトでの投与量やビフィズス菌に対する抗体の発現などの安全性の担保は必須であろう。

現在抗がん剤用途として米国で先行実施している組換えビフィズス菌製剤の P1/P2a 試験結果を参考にし、今後の治験計画を練る必要がある。規格を厳密に求められる医薬品というより、先進医療として開発する方が、日本で本課題を遂行していく上で合致するのではないかと思われる。