

PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和3年7月1日

岡山大学

株式会社オステオファーマ

岡山大学病院で大腸菌発現系由来ヒト BMP-2 遺伝子組み換えタンパク質を用いた顎骨再生療法の医師主導治験を7月から開始

◆発表のポイント

- ・岡山大学は、株式会社オステオファーマとの共同研究により、顎骨欠損部に自家骨と同程度に骨を再生する能力を持った人工骨（大腸菌発現系由来ヒト BMP-2 遺伝子組み換えタンパク質含有β-TCP 製人工骨）を開発してきました。
- ・2021年7月からこの人工骨を用いた医師主導治験を岡山大学病院で開始します。本治験では、歯を失った部位に歯科インプラント治療を希望する患者さんのうち、何らかの理由でインプラント治療を受けるための骨量が中等度以上に不足している方を対象に本人工骨を用いた骨移植術を実施します。
- ・治験で良好な結果が得られれば、本人工骨の製品化につながることを期待されます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域（歯）インプラント再生補綴学の窪木拓男教授、分子医化学の大野充昭准教授、株式会社オステオファーマ社らのグループは、共同研究により開発した人工骨を用いた顎骨再生療法の医師主導治験を口腔顎顔面外科学の佐々木朗教授らとともに2021年7月から開始します。

本治験では、歯を失った部位に歯科インプラント治療を希望する患者さんのうち、何らかの理由で骨量が中等度以上不足している方を対象に、大腸菌発現系由来ヒト BMP-2 遺伝子組み換えタンパク質含有β-TCP 製人工骨を用いた顎骨再生療法を実施します。この人工骨の開発は、2006年より岡山大学および株式会社オステオファーマ社で行っているもので、口腔領域における応用は世界で初めてとなります。

このたびの治験は、人工骨の製品化に向けて日本医療研究開発機構（AMED）の「臨床研究・治験推進研究事業」の支援を受けて実施します。

■発表内容

<研究の背景>

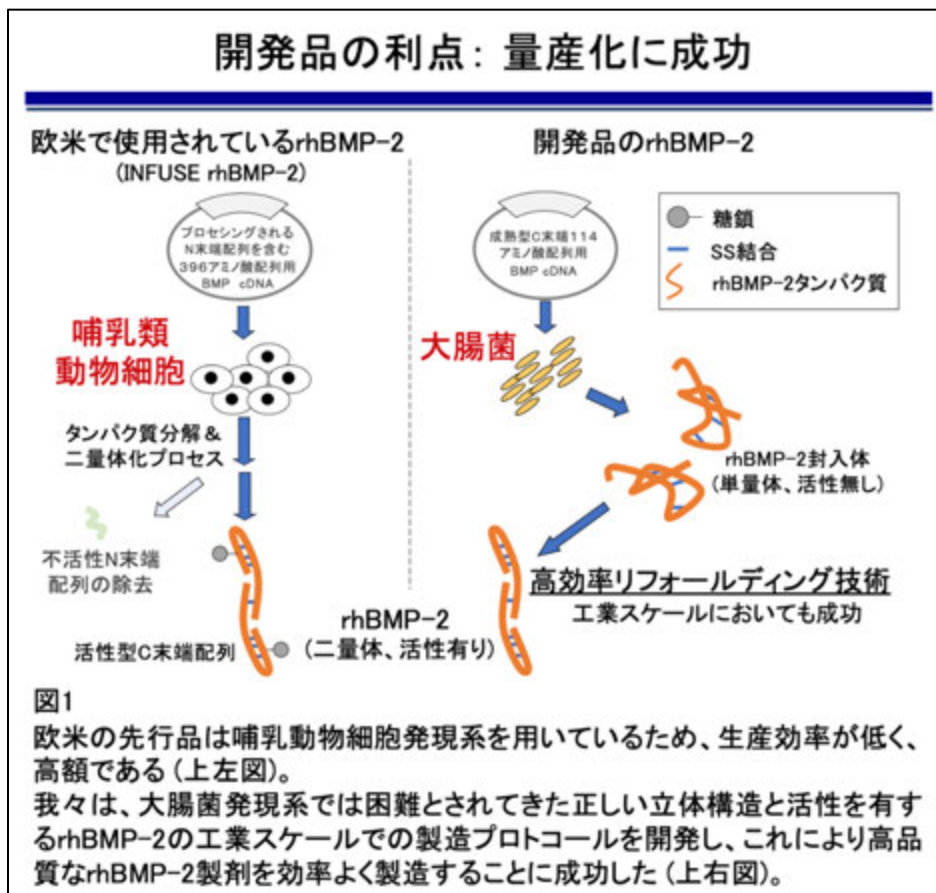
超高齢社会となった昨今、歯の欠損による咀嚼障害が栄養障害を引き起こし、高齢者の生命予後を悪化させることが明らかになり、歯科インプラント治療が広く普及しました。一方で、多くの歯を欠損した患者ではインプラント体の土台となる歯槽骨の吸収が進んでおり、自家骨移植に代表される骨増生が必要となります。しかし自家骨移植では、採骨の際の神経血管損傷や感染などの合併症が多いという問題があります。また、現在までに承認されている骨補填材には自家骨のような生物学的な骨形成活性が

PRESS RELEASE

ほとんどなく、自家骨に並ぶ骨増生効果は得られないため、自家骨移植の代替法の開発が強く望まれています。

骨形成タンパク質（BMP-2）を用いた骨再生療法は、最も再生能力の高い治療法と期待されてきました。BMP-2 は我々の体の骨などに含まれている蛋白質であり、骨がない他の体の部位にその蛋白質を担体とともに移植すると異所性に骨を作ることができます。欧米ではヒト BMP-2 遺伝子組み換えタンパク質（rhBMP-2）製品が、歯科インプラント体の埋め込みを前提とした歯槽骨増生術や、整形外科領域の骨手術に承認され、臨床応用されています。

しかし、日本国内で承認された rhBMP-2 製品はなく、欧米の先行品は哺乳動物細胞発現系を用いて生産されているため、生産効率が低く、大変高価であるという問題がありました。BMP-2 は、同じサブユニット二つが結合した 2 量体として受容体に結合し、効果を発現するため、この 2 量体が厳密に正しい立体構造を呈することが必要になります。大腸菌発現系では rhBMP-2 サブユニットを大量に生産することはできますが、この 2 量体の厳密な立体構造を獲得することが困難であり、これまで世界中の研究者がこの難題に取り組んできましたが、特に工業スケールでの量産が困難であったのです。私たちは、これまで大腸菌発現系では困難とされてきた正しい立体構造と活性を有する rhBMP-2 の工業スケールでの製造プロトコール（高効率リフォールディング技術）の開発に成功し、GLP⁽¹⁾ 対応の非臨床試験に引き続いて、GMP⁽²⁾ に対応可能な品質での製造に成功しました。これにより高品質な rhBMP-2 製剤を効率よく安価に製造することが可能となりました（図 1）。

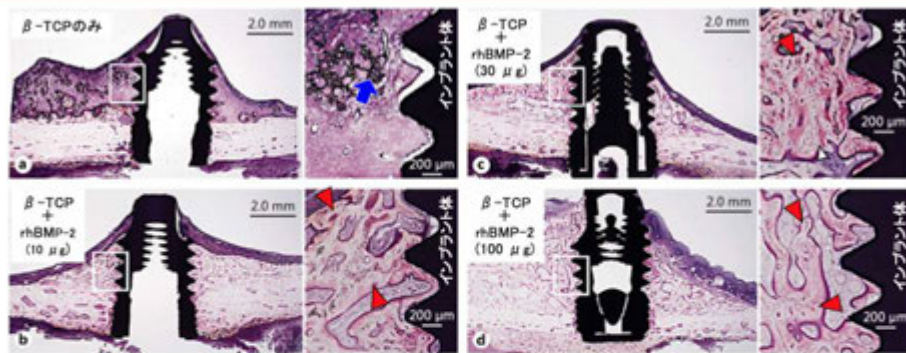


《図 1》

PRESS RELEASE

そして、生体吸収性セラミック製人工骨であるβ-リン酸三カルシウム(β-TCP)と rhBMP-2 製剤の組み合わせが、rhBMP-2 の再生部位における徐放性と再生の場の確保の観点から最適であり、顎顔面領域において、自家骨と同等以上に骨形成を誘導することを、ブタやイヌ等の大型動物を用いて明らかにしてきました(図2, 3)。

口腔領域の薬効薬理試験の結果 概要



対照群: β-TCPのみ
rhBMP-2含有人工骨: β-TCP+rhBMP-2
▲: β-TCP残渣 ▲: 新生骨

図2

ブタ上顎洞底を挙上し、開発品であるrhBMP-2含有人工骨を移植した。対照群には、β-TCPのみを移植した。移植8週後の組織標本の写真を示す。対照群であるβ-TCP移植群では、骨形成は確認できなかったが、開発品であるrhBMP-2含有人工骨を移植した群では、β-TCPが骨に完全に置換され、口腔インプラント体周囲が骨で満たされている像が確認できた。また、組織学的な異常所見は認められなかった。

Ono M, Sonoyama W, Kuboki T, et al. *Tissues Organs*. 2014. より引用 (一部改変)

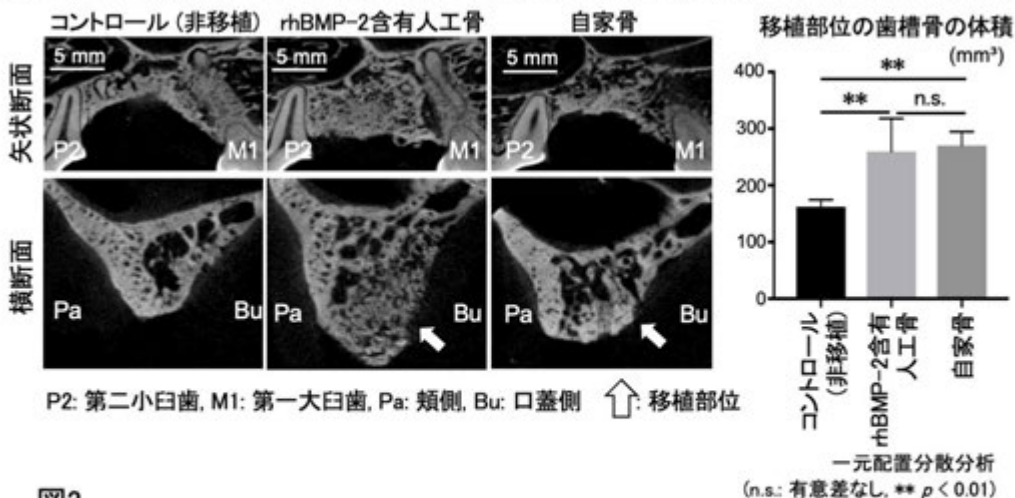


図3

イヌ水平的歯槽骨欠損部に、rhBMP-2含有人工骨または自家骨を移植した。移植8週後のマイクロCT解析の結果を示す。開発品であるrhBMP-2含有人工骨は、自家骨と同等に骨形成を誘導可能であった。

Nosho S, Ono M, Kuboki T, et al. *Journal of Prosthodontic Research*. in press. より引用 (一部改変)

《図2, 3》

PRESS RELEASE

<研究の目的>

本研究の目的は、歯科インプラント治療を希望している患者のうち、歯槽骨欠損が中等度以上の患者を対象に、開発品である rhBMP-2 含有人工骨を用いた顎骨増生術を行い、その安全性及び有効性を確認することです。本医師主導治験は、日本医療研究開発機構（AMED）の「臨床研究・治験推進研究事業」の支援を受けて実施し、2023 年 5 月の治験終了を目指します。

<社会的な意義>

本大腸菌発現系由来 rhBMP-2 含有人工骨を用いた顎骨再生療法における医師主導治験の実施は、口腔領域では世界で初めての取り組みとなり、本邦の医薬品開発、特に生物学的製剤の開発力を国際的に示す上でも重要な意義があります。

これまでは、患者の苦痛を伴いながら、他の口腔領域や腰部から侵襲的に自家骨を採取して移植する自家骨移植術しか選択の余地がなかった顎骨再建療法が、最新のバイオテクノロジーを応用して生み出された人工骨を用いることで、ドナーサイトの侵襲を伴わない全く新しい生物学的な骨再生療法へと生まれ変わります。具体的には、治療が難しかった中等度以上の顎骨欠損において、大きな経済的な負担を強いることなく、本人工骨のみで自家骨と同等の骨再生を得ることが可能となります。本顎骨再生技術は、その低侵襲性や経済性から世界中の臨床家や患者の期待を集めており、本邦のみならず顎骨再生療法のニーズが高いアジア諸国において大きなマーケットを創成するものと期待されています。

このように経済的で確実な顎骨再生療法が可能となることにより、歯科インプラント治療をあきらめざるを得なかった多数の患者が本治療を受けることが可能となります。高い咀嚼機能回復効果が得られる歯科インプラント治療をより広く高齢者に提供できれば、世界中の多くの高齢者の栄養改善、健康寿命の延長に資することができると考えられます。

また、骨粗鬆症やがんの骨転移を抑制するために投与される骨吸収阻害剤に関連して発症する薬剤関連顎骨壊死の治療においても本人工骨の効果は期待されており、関連知的財産権の取得を進めております。また、自家骨でなければ対応し難いような、歯科・口腔外科・整形外科・形成外科領域等のあらゆる部位の骨欠損の補填・再建や異所性骨形成術への適応拡大など、広い領域への応用が期待できます。

この様な超高齢社会における硬組織関連疾患医療ニーズに広く対応できる観点から、本開発案件は、岡山大学が強く推し進めております持続可能な開発目標（SDGs）の支援に強く関連するものです。

<今後の予定>

医師主導治験終了後には、本人工骨の製品化に向けた準備を行ってまいります。

PRESS RELEASE

■参考文献

1. Ono M, Sonoyama W, Kuboki T, et al. Efficient bone formation in a swine socket lift model using Escherichia coli-derived recombinant human bone morphogenetic protein-2 adsorbed in β -tricalcium phosphate. *Cell Tissues Organs*. 2014, 199(4), 249-255.
2. Noshio S, Ono M, Kuboki T, et al. Preclinical bioequivalence study of E. coli-derived rhBMP-2/ β -TCP and autogenous bone in a canine guided-bone regeneration model. *Journal of Prosthodontic Research*. Advance Online Publication: June 25, 2021, https://doi.org/10.2186/jpr.JPR_D_20_00226.

■関連用語の説明

(1) GLP (Good Laboratory Practice) : 安全性に関する非臨床試験において、試験施設(場所)の設備・機器、組織・職員、検査・手順・結果等が、安全かつ適切であることを保証する「優良試験所規範(基準)」。非臨床試験とは、製造(輸入)承認を受けるために、治験(臨床試験)の前に実施を義務づけられている試験のこと。

(2) GMP (Good Manufacturing Practice) : 臨床試験で投与する治験薬を製造する際に遵守すべき適切な製造管理および品質管理の方法ならびに製造施設に必要な構造設備に係る事項を定めた基準。

PRESS RELEASE

■研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構の臨床研究・治験推進研究事業の支援を受けています。

また、ここに至るまで本人工骨開発プロジェクトは、以下の支援を受けて実施してきました。

- 日本学術振興会 科学研究費助成事業
- 日本医療研究開発機構 革新的医療シーズ実用化研究事業
- 日本医療研究開発機構 橋渡し研究戦略的推進プログラム
- 岡山大学と株式会社オステオファーマ社との共同研究

<お問い合わせ>

【医師主導治験に関すること】

岡山大学学術研究院医歯薬学域（歯） インプラント再生補綴学
教授 窪木拓男

（電話番号）086-235-6680 （FAX）086-235-6684