

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業
事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名：（日本語）生体模倣ペプチドの網羅探索によるハイパーフレキシブル骨再生マテリアルの開発研究

（プログラム名）（英語）Research and development of hyper flexible bone regenerative material by comprehensive screening of biomimetic peptides

実施期間：令和2年9月3日～令和3年3月31日

補助事業担当者 氏名：（日本語）蟹江 慧
（英語）Kei Kanie

補助事業担当者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学大学院創薬科学研究科・助教
（英語）Tokai National Higher Education and Research System, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University, Assistant Professor

II 補助事業の概要

補助事業の成果およびその意義等

【背景】

事故や病気によって生じた骨欠損には、医師が、自家骨、他家骨、人工骨の中から材料を選択し、骨移植術を行う。骨移植に使用される人工骨の課題には、「骨伝導能(周辺骨と融合し一体化する能力)」と「骨誘導能(自らが骨を形成できる能力)」がある。近年、ハイドロキシアパタイトや β 型リン酸カルシウムの利用により、骨伝導能が大幅に改善され、1980年にはほぼ自家骨の骨移植が、現在では、人工骨が50-55%程度選択されている。しかしながら、未だ「骨誘導能」を持つ人工骨はない。また、異物が残り続けることで生体内にて常に炎症反応を起こし続け、感染症などが引き起こされる可能性がある(Eur Spine J. 2004;13:S89.)。このため、新規骨再生マテリアルの創出が望まれている。

現在使用されている人工骨は、無機材料であるリン酸カルシウムを焼き固めたものや、ポリ乳酸を主成分とした、硬い材料が主流である。そのため、複雑な形状をした骨欠損組織への填入には別途吸水性のコラーゲン膜等を用いて閉鎖する必要がある。封鎖性の良い、可塑性に富む担体材料が必要不可欠と考えられる。

【目的】

そこで本研究では、可塑性に富む生分解性の合成高分子材料と、骨再生能力有する機能化分子をハイブリッドさせた、骨再生マテリアルの開発を目指す。これまでに申請者は、生分解性、操作性、骨再生促進能の3つの特性を有した、新規骨髄止血材料の開発に着手してきた。生分解性の高いPCL(ポリカプロラクトン)とPDLLA(ポリD,L-乳酸)の高分子材料を基盤材料として用い、そこに医師が使用する際の操作性を向上させるために、無機材料であるハイドロキシアパタイト(Hap)粉末を混合させた。さらに、骨再生を促す骨再生促進ペプチドを混合した、三位一体の新規骨髄止血材料を作製し、ウサギの胸骨やラットの歯に填入し、良好な骨再生効果を得てきた。

【開発項目】

本事業では、本基盤技術を骨補填材料等への製品化に導くべく、そのための方法として、大きく以下の6点の研究開発項目を技術課題として挙げ、解決にあたった。

- (1) ペプチド配列分析と骨再生ペプチドの取得
- (2) 合成高分子材料の選出とペプチド修飾検討
- (3) ペプチド-高分子複合材料の動物実験および作用機序解明
- (4) 市場調査・知財調査
- (5) 薬事相談
- (6) 安定性・安全性試験

(1)の開発項目からは、3残基ペプチド8000種類に対してクラスター分類を行い、候補ペプチドの選出を可能とした。また、ペプチドアレイ上でのペプチド探索の結果、約20種類の骨再生ペプチドの候補を取得することができた。

(2)の開発項目からは、候補となる基盤材料である合成高分子材料の選定を行い、操作性に関わる高分子材料の配合や特性に関して知見を得ることができた。また、高分子材料の滅菌に対する耐性に関して調べたところ、電子線滅菌の前後において、分子量分布の変化は非常に少ないことがわかった。さらに、高分子材

料に対するペプチド修飾を検討したところ、DOPA による修飾と単純混ぜ込みによる手法において効果を検証することができた。

(3)の開発項目からは、動物実験や培養細胞を用いた実験からペプチドの作用機序解明を実施した。ウサギの組織切片の解析の結果、複合材料において、骨再生の初期マーカーが発現していることが確認された。また、ラットの歯髄再生評価において、新規取得したペプチド含有材料に対して、歯髄再生を促進させる効果が得られたことが確認された。さらに、骨芽細胞を用いた培養細胞の実験から、ペプチドが作用するターゲットタンパク質を推定することができた。

(4)の開発項目では、市場調査、関連知財の調査を受託依頼し実施した。市場調査では、医師のヒアリングを行う定性調査を行い、本開発製品のニーズを確認することができた。また、市場調査書籍を購入しデスクトップリサーチを行うことで、整形外科領域、歯科領域の骨補填材料の市場規模の情報を得ることができた。

(5)の開発項目では、PMDA の医療機器全般相談を実施した。その結果、骨補填材の中でも、整形外科か歯科かのターゲットをより詳細に絞る必要があることがわかり、今後の研究と開発の位置づけについての知見を得ることができた。

(6)の開発項目では、開発製品の生物的安全性試験を外部受託により実施した。*in vitro* 試験の一つである細胞毒性試験の結果から、本開発品は比較対象品である製品と比較して細胞毒性が低いことがわかった。また、複合材料中のペプチドの安定性の試験を外部受託により実施した。電子線滅菌前後でのペプチド配列の安定性の確認をしたところ、配列の差異を確認することができず、分解されていないことが示唆された。

【総括】

以上の結果から、各開発項目において、それぞれ成果を得ることができた。市場調査等の実施から、本成果は医療ニーズを満たし、今後の骨再生医療危機開発の進展を促すものであると考えられる。また、得られた成果の一部は、特許出願を行っており、今後の製品化への期待が持てるものと考えられる。

また、本事業の意義としては、製品化に向けた研究開発だけではなく、研究者個人に対する医療機器開発人材の育成を実施していただいたことも大きいと思われた。アカデミアの研究者が日常の研究業務において、企業が行うような医療機器開発のノウハウに触れる機会は非常に少ないと思われる。2年間を通して、ブートキャンプ1回、ワークショップ1回を実施していただくことで、濃密に医療機器のいろはを学ぶことができた。また、月1回開催されるメドテックサロンでは医療機器開発の各分野でご活躍されていらっしゃる先生のお話をお聞きすることができ、毎回新たな発見や考えに触れることができた。さらに、月1回のメンタリングで密に進捗状況や、開発に対する相談等を聞いていただき、一人であつたらなかなか前に進められていないような市場調査や薬事相談がスムーズに進められることができたと考えられる。

医療機器開発は、技術シーズも非常に大切ではあるが、本事業ではニーズが大切なことも十分に理解でき、さらにそれらを含めて取り巻く環境や適切な決定も非常に重要であることも学んだ。そのような全てを総合して、本事業の結果は今後の若手研究者の医療機器開発に非常に意義のあるものと考えられる。