

骨へのドラッグデリバリーシステムに 利用可能な糖鎖複合体

岐阜大学医学部整形外科

准教授 野澤 聡

はじめに

早期に骨癒合（骨再生）を得たい病態は数多くある。
癒合に1年以上を要することもあり 骨再生が早ければ
局所安静の期間が短くなり、患者にとって有益となる。



想定される用途

局所投与

- 偽関節（骨癒合遅延部）の骨形成促進
- 脊椎固定術における骨形成促進
- 人工骨移植の際の骨形成促進

全身投与

- 骨粗鬆症治療

骨形成・骨粗鬆症のマーケット

骨形成タンパク質 (BMP)

830億円 (2021年)

1000億円 (2029年) 予測

骨粗鬆症治療

140億6,640万ドル (2022年)

193億3,660万米ドル (2030年) 予測

骨再生のための治療選択肢

	長所	短所
自家骨移植	<ul style="list-style-type: none"> 骨誘導能が高い 	<ul style="list-style-type: none"> 採取箇所に痛み、麻痺、感染症の懸念 採取量に限界
人工骨（骨補填材）	<ul style="list-style-type: none"> 品質管理・供給の安定 	<ul style="list-style-type: none"> 骨誘導能は無い 骨形成に限界
同種・異種骨移植	<ul style="list-style-type: none"> 骨誘導能がある 	<ul style="list-style-type: none"> 感染症・拒絶反応の懸念 日本ではほとんど使われていない
BMP+足場材料	<ul style="list-style-type: none"> 骨誘導能が高い 自家骨採取が不要 品質管理・供給の安定 	<ul style="list-style-type: none"> 欧米既存品は高価
細胞を用いた再生医療	<ul style="list-style-type: none"> 骨誘導能がある 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞培養の時間とコスト 規格/標準化の難度 限られた施設でのみ実施可能

参考: オステオファーマ社 資料

骨形成蛋白 (Bone Morphogenic Protein: BMP)

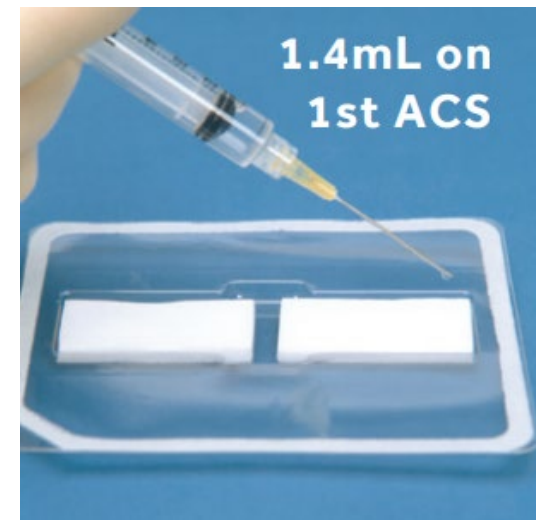
BMP2は米国、ヨーロッパで承認 (2002-)
日本で未認可

適応症: 開放骨折 脊椎固定術 歯科骨増量

“Infuse™ Bone Graft”
吸収性コラーゲンスポンジと
併用し使用



欠点: 徐放が早い



BMPを臨床応用する際の 今までのデメリット

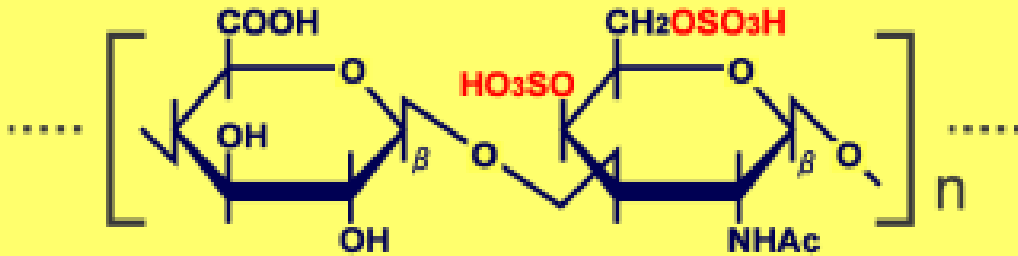
- 高価である (50 μ g: \$1000)
- 徐放が早い
- 装置治癒遅延のリスク
- 骨融解のリスク
- 異所性骨化の出現



局所濃度を高く, 長期間保持できないか?

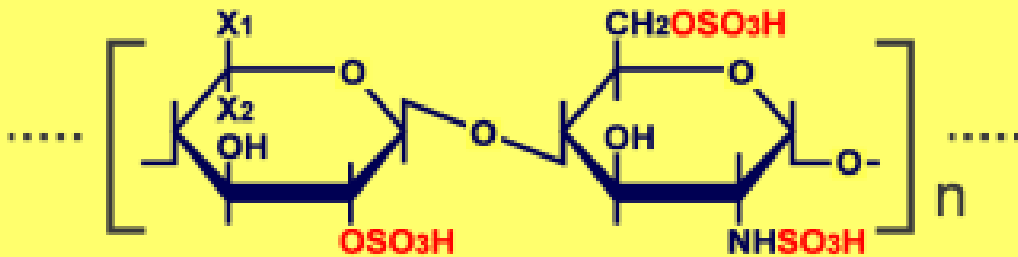
“多硫酸化糖鎖はBMPと結合する”

Chondroitin sulfate E unit



コンドロイチン硫酸E

Heparan sulfate trisulfated unit



ヘパラン硫酸
ヘパリン

X1,X2 ; One is H and the other is COOH

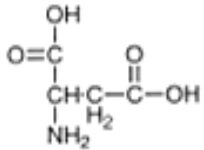
“多硫酸化糖鎖はBMPと結合” この性質を骨DDSに利用

糖鎖を2種類に絞り込み

低分子ヘパリン(LMWH)

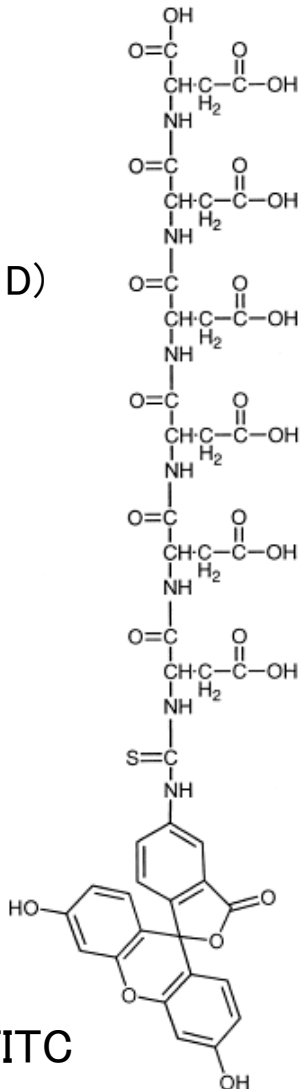
コンドロイチン硫酸E

アスパラギン酸のタンデム配列は骨特異的に結合する



Aspartic Acid (Asp, D)
アスパラギン酸

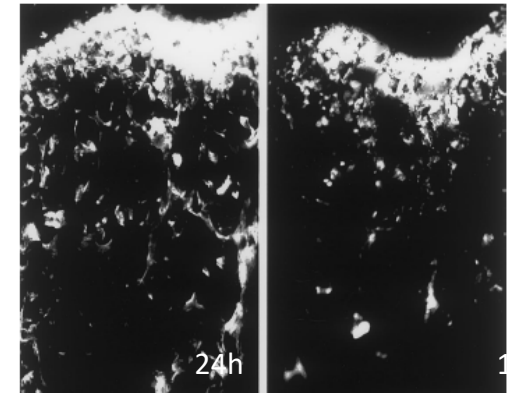
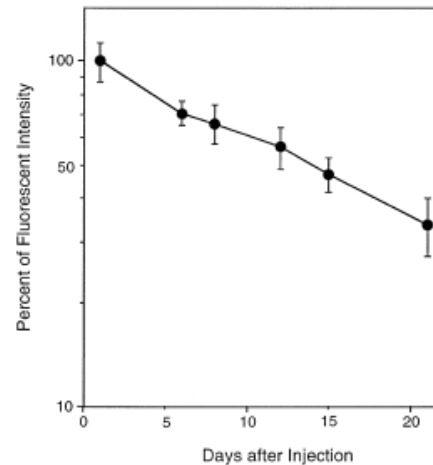
タンデム配列



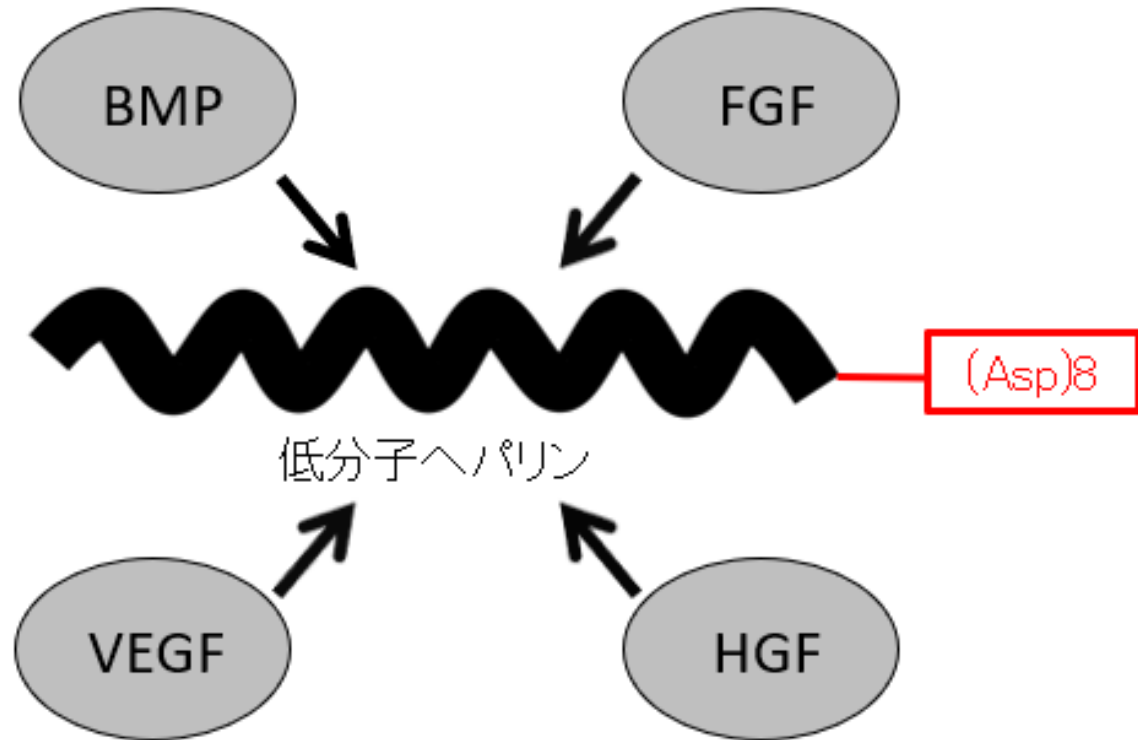
(Asp)₆-FITC

“ Selective drug delivery system to bone:
small peptide (Asp)₆ conjugation “

(Kasugai et al, *Journal of Bone and Mineral Research* 2000)

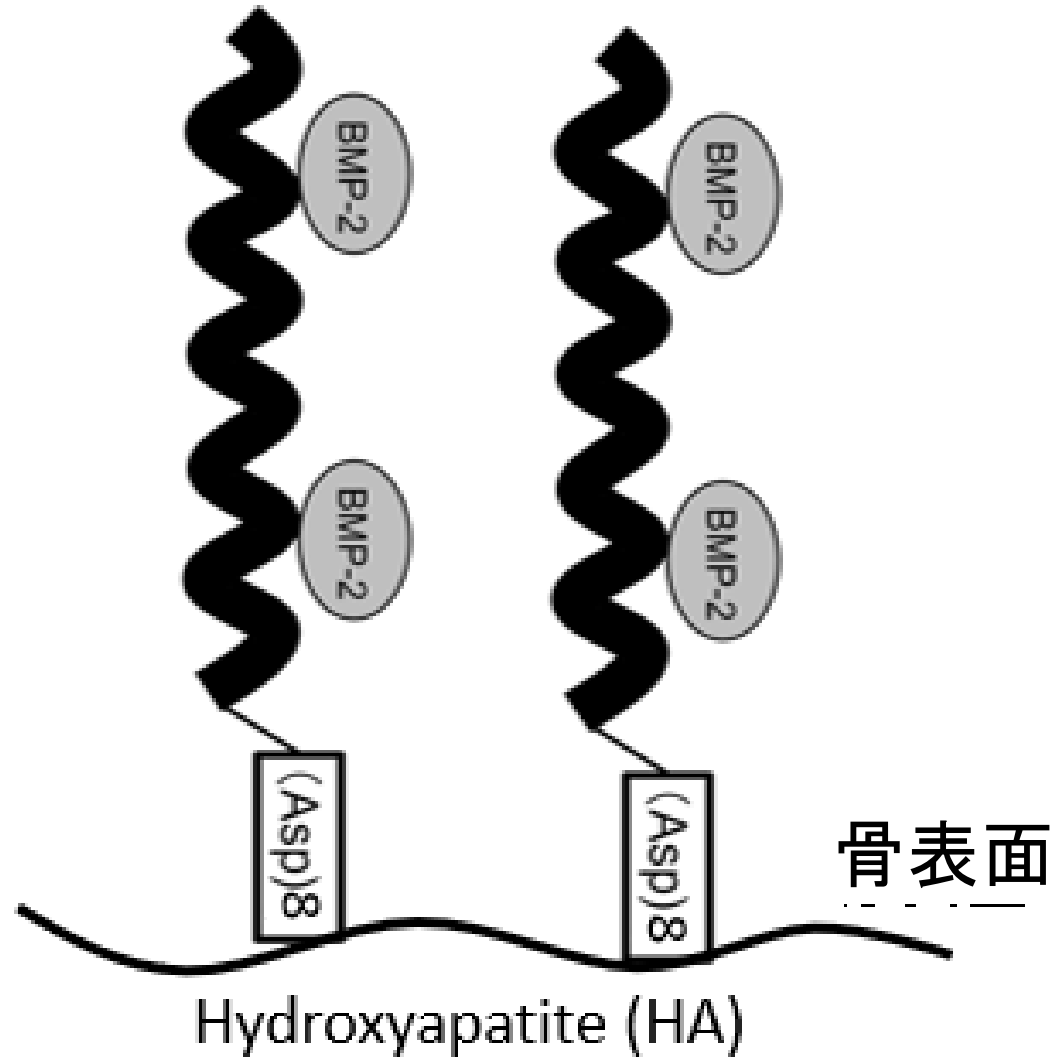


LMWH-D8の作成



LMWH-D8: (Asp)8 conjugated low molecular weight heparin

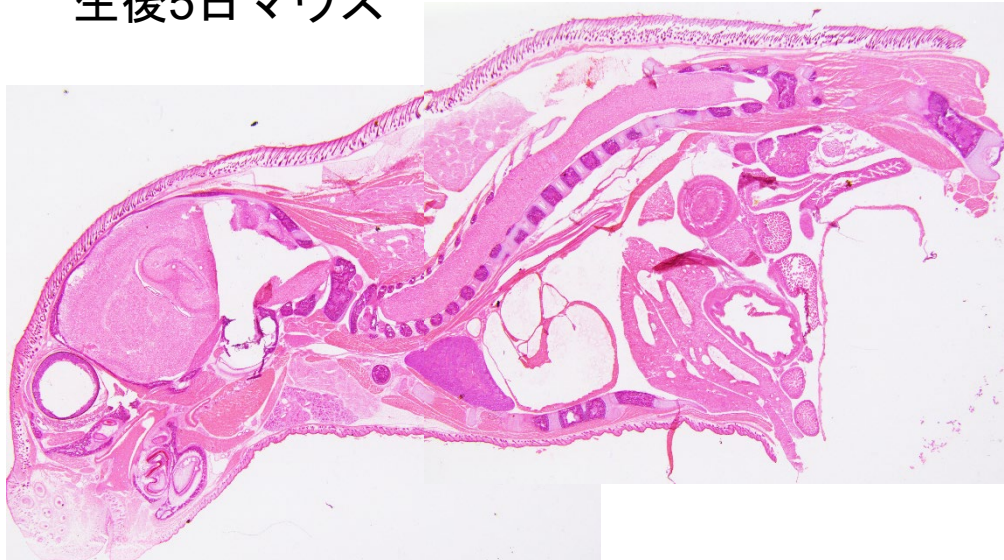
LMWH-D8を用いた骨DDS



FITC標識LMWH-D8は 骨特異的に運搬される

皮下注射24時間後

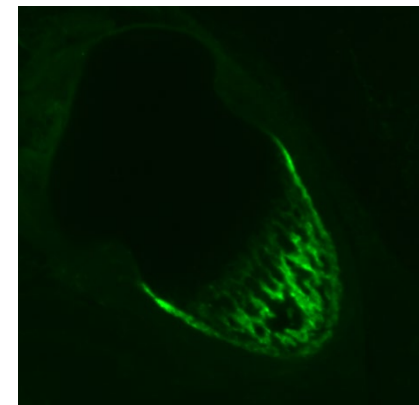
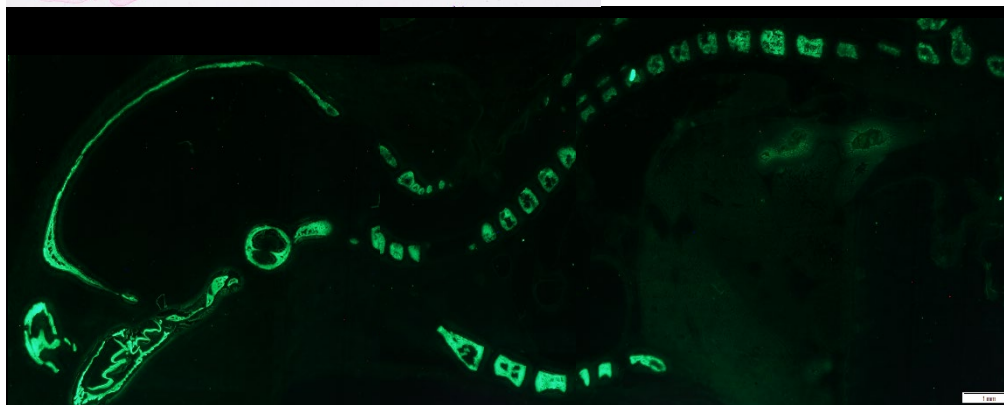
生後5日マウス



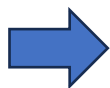
脛骨



H.E.

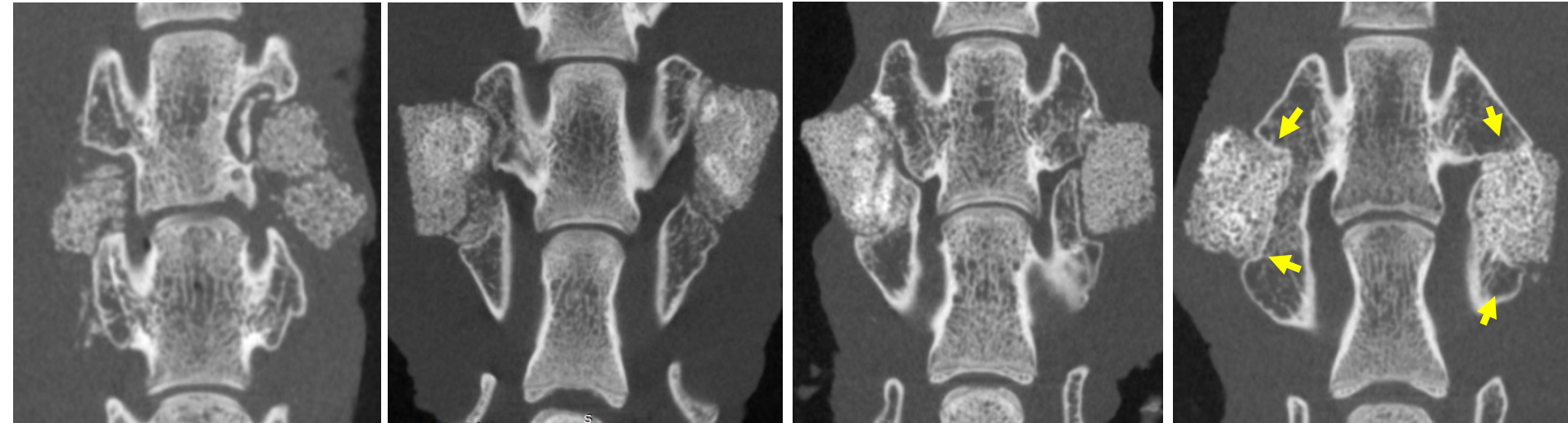


FITC



LMWH-D8は骨との親和性が極めて高い

人工骨移植後8週 ラット腰椎



コントロール

LMWH-D8のみ

BMP-2のみ

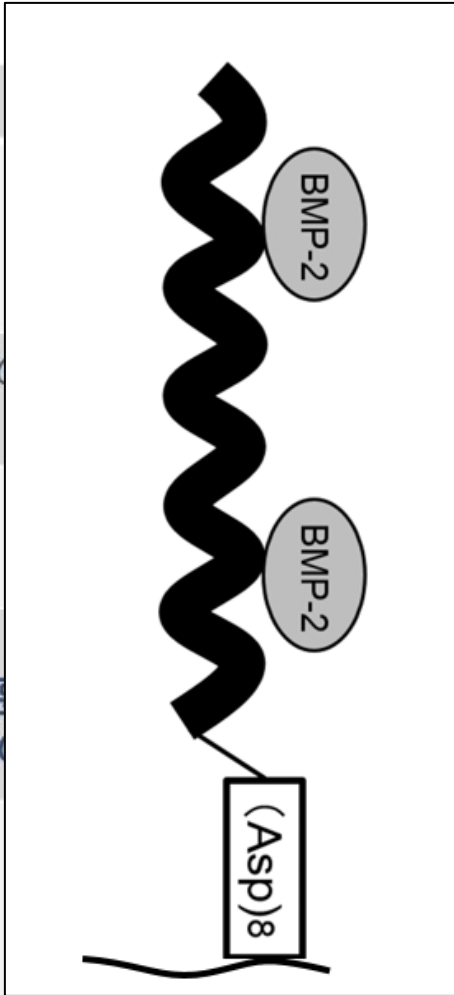
LMWH-D8+
BMP-2

人工骨にLMWH-D8とBMP-2 (2 μ g)を含浸させることにより、母床との間隙なく(矢印)骨が形成されている

骨再生のための治療選択肢

	長所	
自家骨移植	<ul style="list-style-type: none"> 骨誘導能が高い 	に痛み、麻痺、感染症の
人工骨（骨補填材）		限界
同種・異種骨移植	<ul style="list-style-type: none"> 骨誘導能がある 	は無い 限界
BMP+足場材料	<ul style="list-style-type: none"> 骨誘導能が高い 自家骨採取が不 品質管理・供給 	拒絶反応の懸念 ほとんど使われていない
細胞を用いた再生医療	<ul style="list-style-type: none"> 骨誘導能がある 	品は高価

いずれにも併用可能



LMWH-D8は骨DDSとして汎用性が高い

参考: オステオファーマ社 資料

研究開発型の製薬企業と 試料提供契約(MTA)を 締結 (2023.1.31)

- ✓ コンドロイチン硫酸EへのD8修飾
- ✓ 分子量: 平均8,000

想定される用途

- 偽関節（骨癒合遅延部）の骨形成促進
- 脊椎固定術における骨形成促進
- 人工骨移植の際の骨形成促進

実用化にむけた課題

- ・低分子ヘパリン-ペプチド複合体製造における企業との連携
- ・多硫酸化糖鎖・ペプチド複合体の骨再生に対する薬剤の有効性POC (Proof of concept) の取得

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：糖鎖複合体、薬物担体、
及びドラッグデリバリーシステム
- 出願番号：特願2022-165577
- 出願人：国立大学法人東海国立大学機構
- 発明者：野澤 聡, 河崎史子, 岩田直也

お問い合わせ先

東海国立大学機構 岐阜大学
学術研究・産学官連携推進本部
産学官連携推進部門

TEL 058-293-2034

FAX 058-293-2032

e-mail: sangaku@t.gifu-u.ac.jp