

事後評価報告書

1. 研究課題名：BMP付加細胞外マトリックスを用いた新たな骨再生法

2. 研究代表者名：

2-1. 日本側研究代表者：

上田 実（名古屋大学大学院 医学系研究科 教授）

2-2. スウェーデン側研究代表者：

Joens Hilborn（ウプサラ大学 物質化学 教授）

総合評価：可

3. 研究交流実施内容及び成果：

本研究交流プロジェクトでは、BMP（骨形成因子）含有マトリックスを用いることにより、安全で高い骨誘導能を持つ骨再生材料を作成し、この新たなマトリックスを骨形成性細胞と同時に移植することにより、さらに高い骨再生能を持つ移植材料の創出を目的とした。

日本側は、BMP付加細胞外マトリックスの *in vivo* における骨再生能の評価と、BMP付加細胞外マトリックスと細胞との組み合わせによる骨再生を目指し、*in vivo* での評価、特に大動物を用いた疾患モデルによる評価を中心に進める計画であった。

一方、スウェーデン側では軟骨細胞への BMP-2 遺伝子導入、stable clone の作成及び細胞のキャラクタライズ、細胞由来の BMP-2 遺伝子を含む担体の作製と骨形成能の確認、小動物を用いた実験モデルによる骨再生実験を進め、最終的には共同で作製された材料を用いた大動物への移植実験（前臨床試験）を目指して本研究交流が開始された。

主な成果は以下の通りである。

○ 日本側

- ・ 移植評価のための基礎研究として、顆粒状の β -TCP とヒト骨髄間質細胞（MSC）との混和条件を検討し、顆粒に対する細胞の播種方法および分化誘導方法についての最適化を行なった。
- ・ *in vivo* 骨再生(疾患)モデルとして、従来使用していた下顎骨欠損モデル以外に、イヌを用いてインプラント周囲の骨欠損モデル、および顎裂部骨欠損モデルを確立した。
- ・ ヒト細胞に対する BMP-2 遺伝子の効果を検証し、ヒト細胞ではマウス等の骨髄間質細胞と比較して、分化誘導までの期間が長いこと、また BMP-2 遺伝子に対する反応性には個体差があることが明らかになり、個体差をもたらす原因として、培養中に誘導される noggin などのアンタゴニストによる影響が示唆された。

今後大動物実験の結果が順調に推移した場合には臨床応用が計画されているが、**BMP-2** 遺伝子の使用についてはヒト細胞に対する効果を十分に検証する必要があり、動物実験の結果をヒトへと応用するに当たっては、種差のみでなく個体差についても十分配慮する必要性が考えられる。

○スウェーデン側

- ・ 軟骨細胞への **BMP-2** 遺伝子導入及び **stable clone** の作成を行い、骨誘導能を有する蛋白を保持し分解から守り、必要に応じて分泌するための新たな材料として、ハイドロゲルとハイドロキシアパタイト (**HA**) を含む新規担体を開発した。

スウェーデン側の開発した骨再生材料を日本側の大動物(イヌ)顎骨欠損モデルへと移植し、骨再生を評価する実験が開始され、現在も本実験は継続されている。

4. 事後評価結果

4-1. 総合評価

BMP の骨折での治療臨床応用は、日本の製薬会社が米国バイオベンチャーから導入して試みられたが実用化までは至っていないことから、新規マトリックスの開発・応用でヒトでの有効性確認も望まれる。その点で、本研究交流プロジェクトの試みは評価できる。

一方で、本研究交流プロジェクトの当初目標である、**BMP** 含有細胞外マトリックスを用いることにより骨再生材料を作成する点において、具体的なデータなどの試験結果が示されていないことは残念である。さらに、本研究交流を通じたスウェーデン側からの発表が示されていない。日本からは代表研究者が一度スウェーデンを訪問したのみであり、研究交流の観点からも十分な成果があったとは言い難い。

4-2. 研究交流の有効性

新たなマトリックスにより骨再生が効率よくなされれば、医療への応用は大きいものになるであろうが、**BMP-2** 遺伝子による骨再生は新しいものではない。本研究交流によって初めて生み出された成果発表も見受けられないことから、画期的な科学技術の進展や新分野の開拓等の観点からの評価は低いと考える。

今後の大動物での実験を通して、研究交流の継続とヒトでの臨床研究への発展が期待されるものの、代表研究者だけにとどめない両国のチームメンバーレベルでの活発な交流が、本研究期間中にも望まれた。

4-3. 当初目標の達成度

両国で設定した人的体制は十分であったが、研究テーマの分担設定自体に問題があったと見受けられ、そのために両国のグループでの連携は適切に行えなかったのではないかと考える。

スウェーデン側からは 2 度訪日して研究打合せを行っているが、日本側からは代表研究者のみが一度訪問したのみである。若手の人材育成を考慮した相互派遣も望まれた。