

タイトル：大腸菌発現系由来 rhBMP-2 を用いた顎骨再生療法

所属：岡山大学学術研究院 医歯薬学域 インプラント再生補綴学分野

名前：窪木拓男

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た。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、高価であった。BMP-2 は、同じサブユニットが二つ結合した二量体として受容体に結合し、効果を発現するため、この二量体が厳密に正しい立体構造を呈することが必要になる。ところが、大腸菌発現系での工業スケールでの量産時にこの二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た。

本邦の歯学研究者は、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 を、工業スケールでの製造プロトコル（高効率リフォールディング技術）で開発することに成功、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った。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た前臨床試験により明らかにしてきた。

2021 年 7 月より、本邦で初めて、歯科インプラント治療を希望しており、歯槽骨欠損が中等度以上の患者を対象に、rhBMP-2 含有人工骨を用いた顎骨増生術の安全性及び有効性を確認する第 I / II 相医師主導治験が実施されている。本治験は、日本医療研究開発機構 (AMED) の「臨床研究・治験推進研究事業」の支援を受けており、2023 年 5 月の治験終了を目指す。

【国際比較やその意義の説明に必要な根拠】

1. Noshio S, et al. Preclinical bioequivalence study of E.coli-derived rhBMP-2/ β -TCP and autogenous bone in a canine guided-bone regeneration model. J Prosthodont Res. 2021 Jun 25. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_20_00226.
2. Noshio S, et al. Distinct Osteogenic Potentials of BMP-2 and FGF-2 in Extramedullary and Medullary Microenvironments. Int J Mol Sci. 2020 Oct 27;21(21):7967.
3. Mikai A, et al. BMP-2/ β -TCP Local Delivery for Bone Regeneration in MRONJ-Like Mouse Model. Int J Mol Sci. 2020 Sep 24;21(19):7028.
4. Nguyen HT, et al. Bone Marrow Cells Inhibit BMP-2-Induced Osteoblast Activity in the Marrow Environment. J Bone Miner Res. 2019 Feb;34(2):327-332.

5. Khattab HM, et al. The BMP-2 mutant L51P: a BMP receptor IA binding-deficient inhibitor of noggin. *J Bone Miner Metab.* 2019 Mar;37(2):199-205.
6. Ono M, 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. *Cells Tissues Organs.* 2014;199(4):249-55.
7. Khattab HM, et al. The BMP2 antagonist inhibitor L51P enhances the osteogenic potential of BMP2 by simultaneous and delayed synergism. *Bone.* 2014 Dec;69:165-73.
8. Ono M, Sonoyama W, Nema K, Hara ES, Oida Y, Pham HT, Yamamoto K, Hirota K, Sugama K, Sebold W, Kuboki T. Regeneration of calvarial defects with *Escherichia coli* - derived rhBMP-2 adsorbed in PLGA membrane. *Cells Tissues Organs.* 2013;198(5):367-76.