

コラーゲン結合能をもつ C型ナトリウム利尿ペプチド

岡山大学病院 小児科

研究准教授 平井 健太

2024年12月10日

背景

●骨折

観血的手術件数は国内で年間20万件以上

●骨切りを伴う手術

術後数か月はリハビリ必要、術後3～6か月は加重による疼痛

骨癒合促進のため、骨誘導因子の併用

既存薬では、発がん性や異所性骨化などの全身性副作用

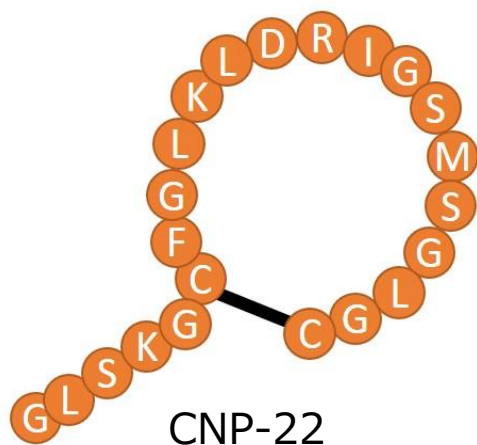
●変形性膝関節症

国内患者数は1,000万人、世界の患者数は3億人以上
疼痛や機能障害をきたし、QOLや健康寿命が大きく低下

関節軟骨を再生する治療法は現時点で皆無

従来技術とその問題点

- C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)：中枢神経系、生殖器官、血管内皮などで生成
骨形成促進、軟骨細胞増殖、血管新生など多彩な生理活性
血中半減期が2.6分と非常に短い
→速やかに全身拡散して失活、薬効発揮には血管内持続投与が必要
- ボソリチド(CNPアナログ)：中性エンドペプチダーゼ分解に抵抗性
1日1回の皮下注射で内軟骨性骨化を促進
ボソリチドも非臨床試験での半減期は約20分と短く、全身に拡散
→目的臓器に局所作用できない

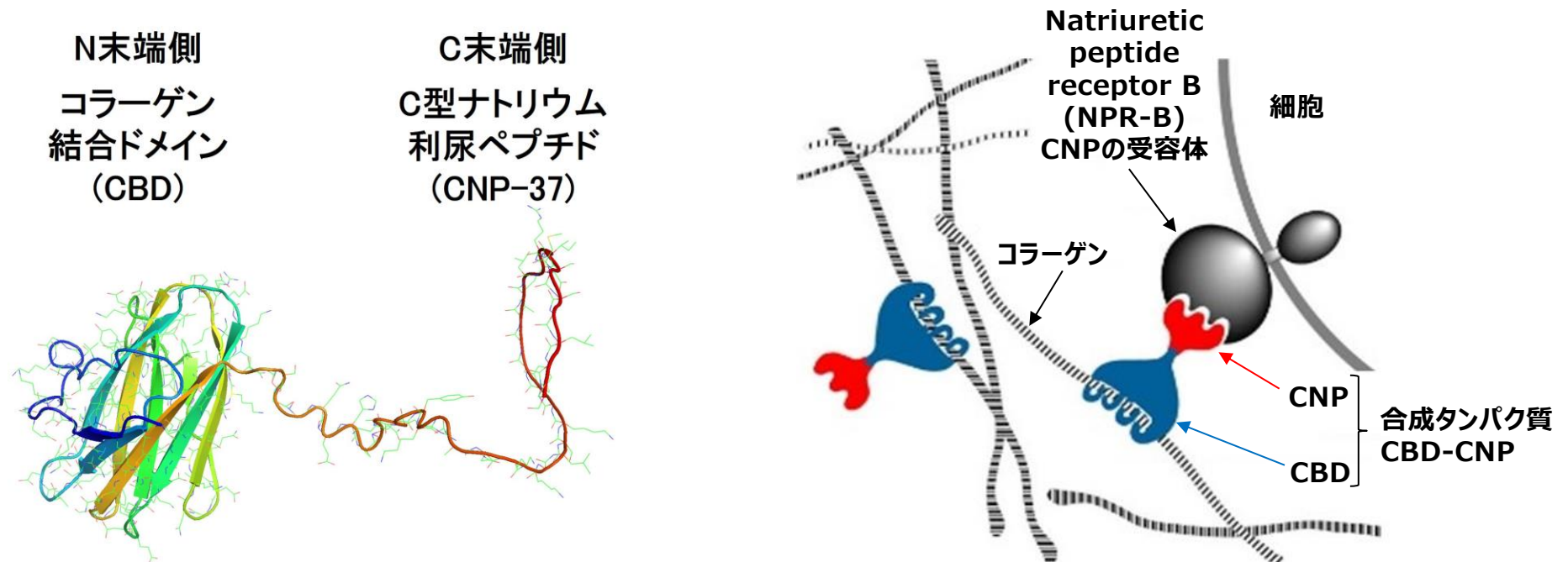


ボソリチド(CNPアナログ)
Am J Hum Genet 91:1108-14, 2012

**CNPを効率的にドラッグデリバリーすることで
骨形成や軟骨増殖を促進できる？**

新技術の特徴

- コラーゲン結合ドメイン(CBD)：ガス壊疽菌(*Clostridium histolyticum*)が産生するコラゲナーゼの構成ドメイン
- CBDをアンカーモジュールとして他の生理活性物質と融合することで、**コラーゲン結合能をもち、局所で生理活性を発揮できる合成タンパク質**を産生
- CBDとCNPを融合した合成タンパク質(CBD-CNP)を独自開発**



従来技術との比較

骨形成促進

適応疾患：骨折、骨切りを伴う手術

Bone morphogenetic protein (BMP) BMP2, BMP7	CBD-CNP
体内で急速に拡散	コラーゲンに結合
効果持続には大量投与や反復投与が必要 全身性の副作用、高額な治療費用	局所での有効性向上 投与回数や総投与量の減少 全身性副作用の軽減、低コスト
発癌性リスクあり	CNPは発癌性の副作用は報告なし
異所性骨化リスクあり	コラーゲン結合で異所性骨化のリスクは低い

従来技術との比較

関節軟骨増殖

適応疾患：変形性膝関節症

非ステロイド性 抗炎症薬	ステロイド ヒアルロン酸	間葉系幹細胞	人工膝関節置換術	CBD-CNP
内服	関節内投与	関節内投与	手術	関節内投与
対症療法 胃腸障害などの 副作用	長期的な鎮痛 効果は乏しい	一定の除痛効果 摩耗した軟骨の 構造的な回復は ない (NPJ Regen Med. 3: 15, 2018)	細菌感染や血栓形 成などの合併症 適応は進行期から 末期患者に限られる	対症療法と人工関節 置換術とのギャップを 埋める治療 関節軟骨の再生 →人工関節置換術の 回避

従来技術との比較

骨伸長促進

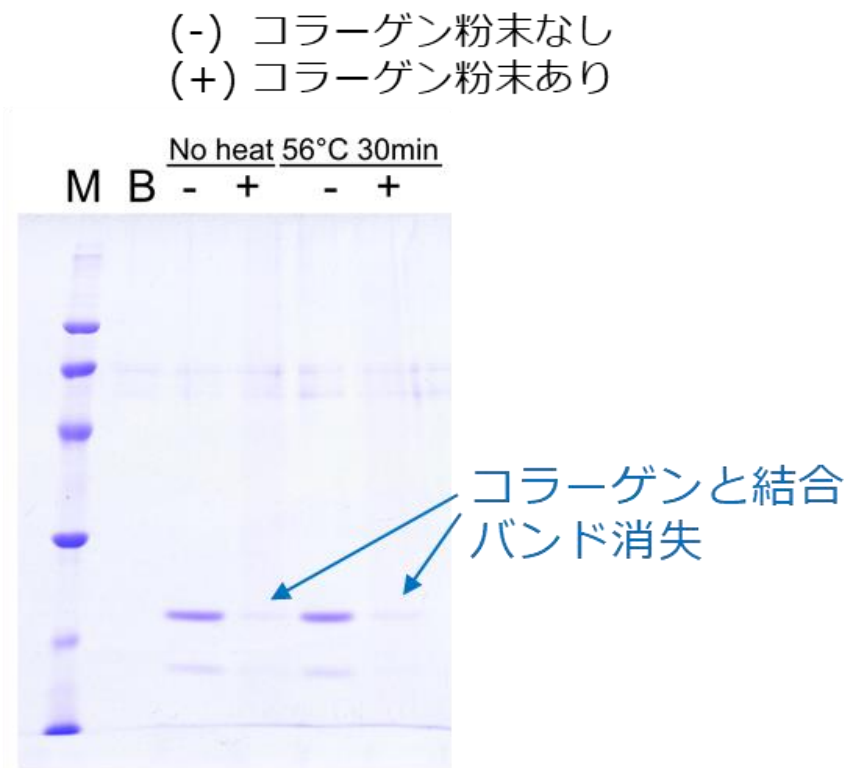
適応疾患：軟骨無形成症、低身長症、先天性脚長不等

成長ホルモン	ボソリチド	CBD-CNP
皮下注射	皮下注射	関節内投与
軟骨無形成症への適応は国内のみ 患側のみに作用不可	軟骨無形成症への適応のみ 患側のみに作用不可	患部での効果増強 全身性副作用の軽減 先天性脚長不等で患側のみに作用可能

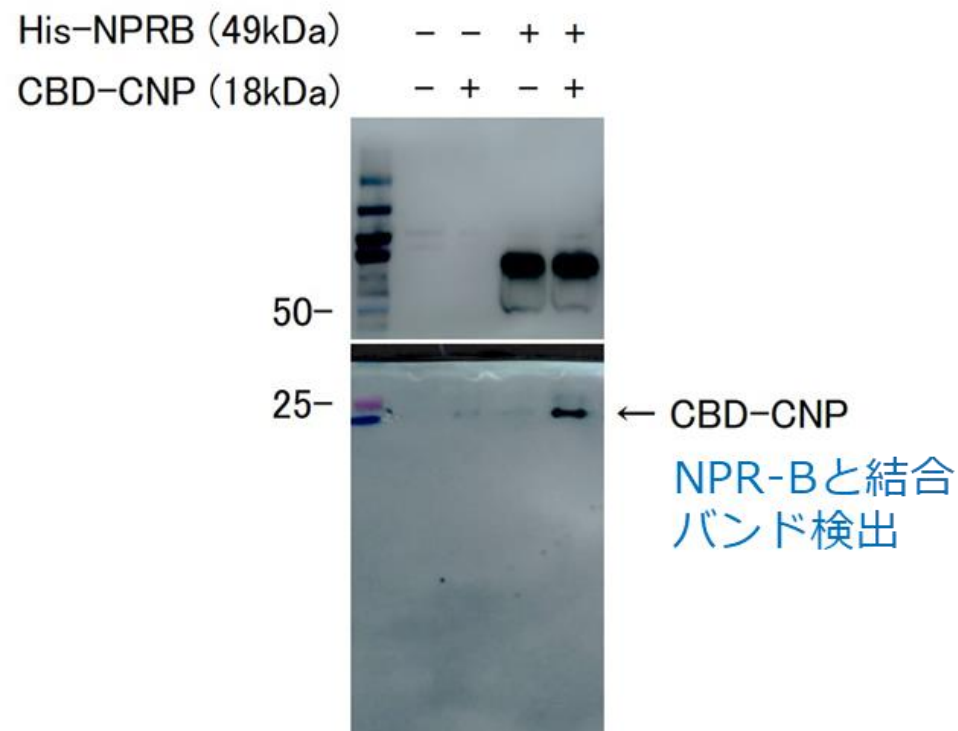
技術的データ

コラーゲン、NPR-Bレセプターに対する結合能

- CBD-CNPは、熱処理後も安定
コラーゲン結合能あり



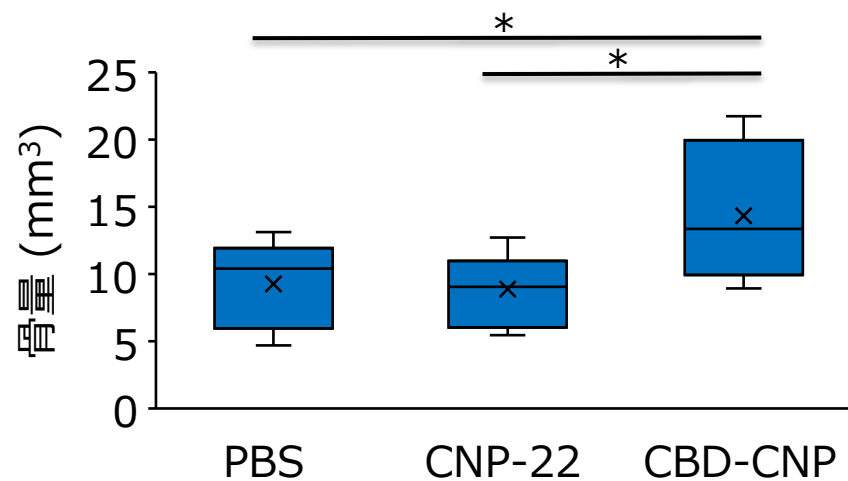
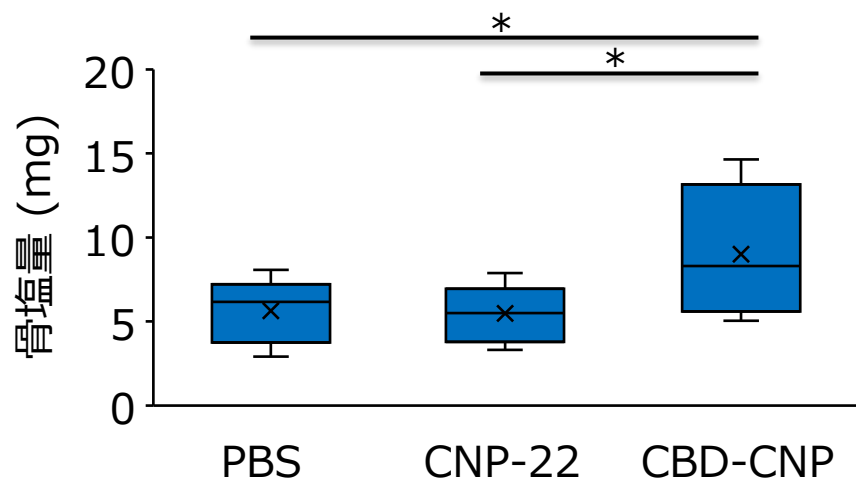
- CBD-CNPは、CNPの受容体である
NPR-Bへの結合能あり



技術的データ

骨折マウスモデルにおける骨形成促進

- 骨折モデル作製直後にコラーゲン粉末とともに投与
4週間後にマイクロCT
→ CBD-CNP群で、骨塩量や骨量が有意に増加



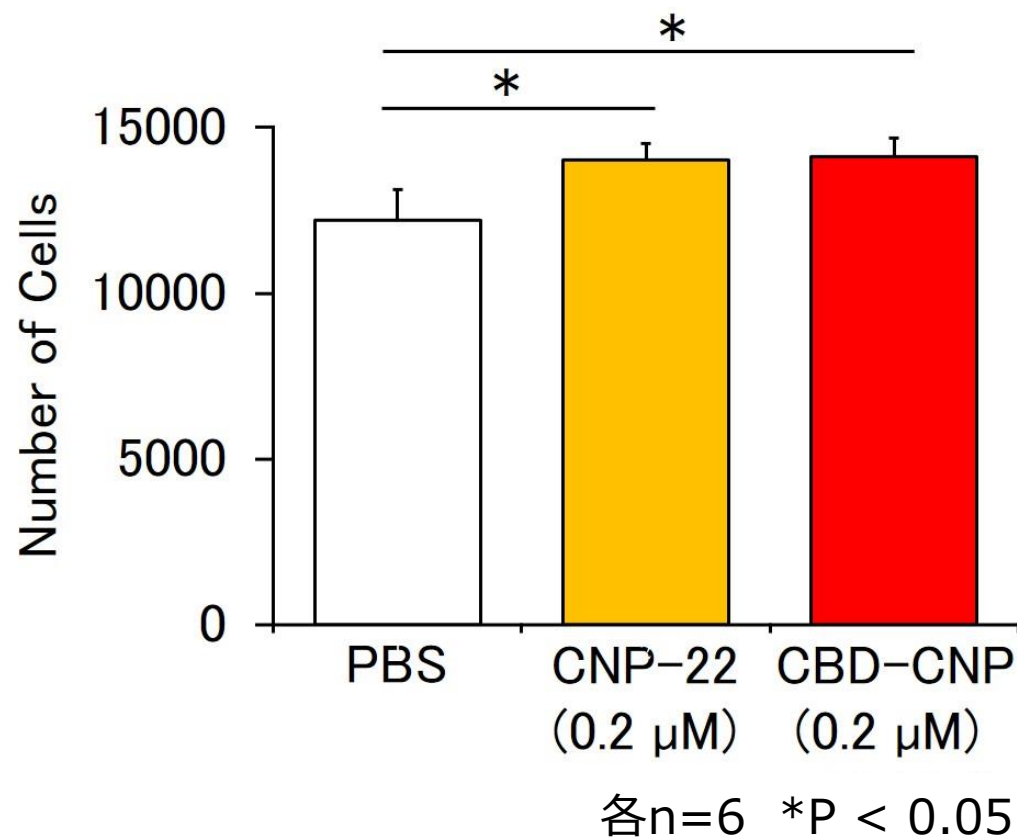
* $P < 0.05$

各n=8

技術的データ

軟骨細胞の増殖促進

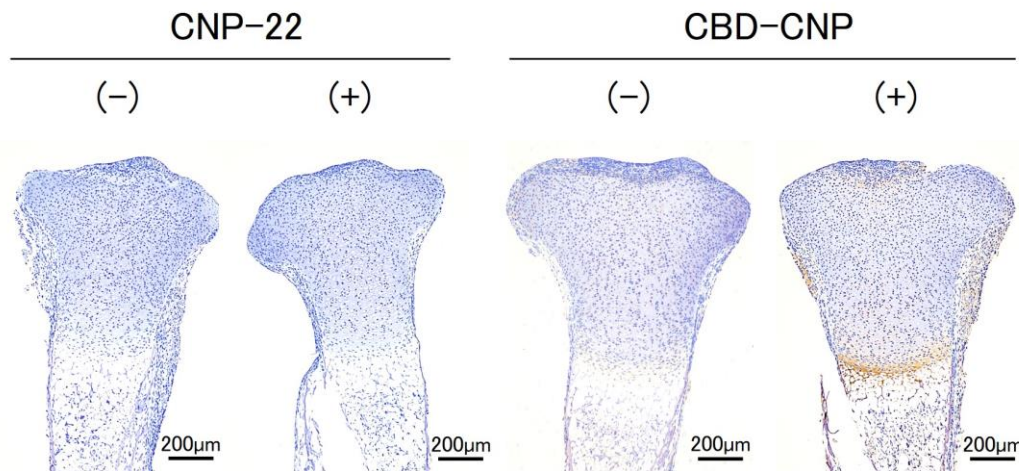
- CBD-CNPは、CNP-22と同様に軟骨細胞増殖を促進



技術的データ

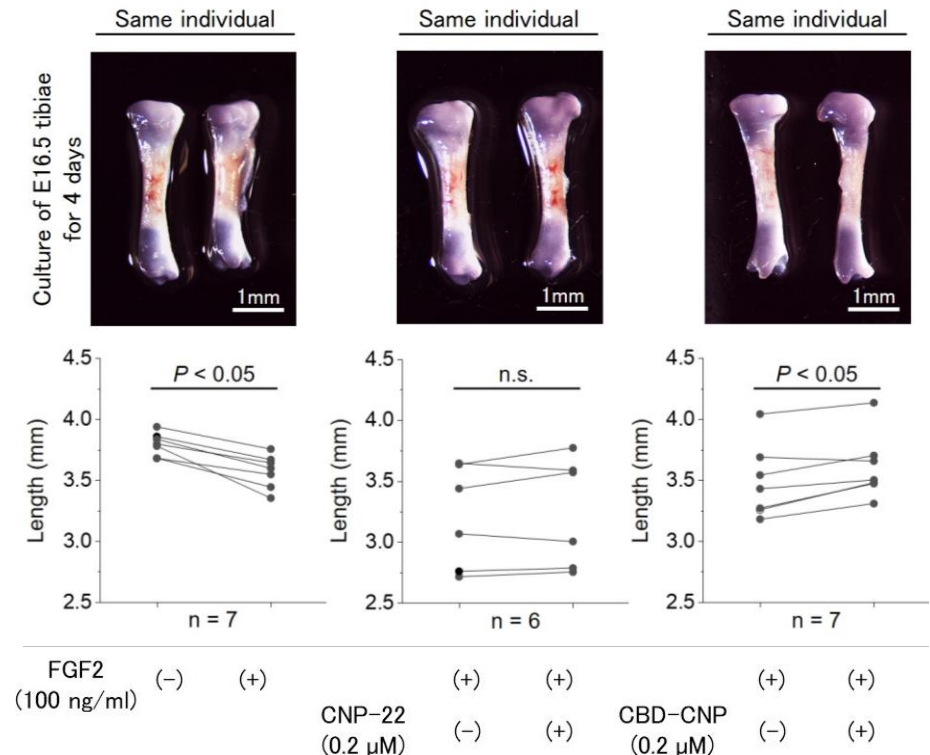
骨伸長効果

胎児マウス軟骨にCNP-22または
CBD-CNPを添加、4日後にDAB染色
→CBD-CNPは関節軟骨や成長板に沈着



胎児マウス脛骨の両側にFGF2を添加
→軟骨無形成症の病態を再現
(脛骨長が短縮)

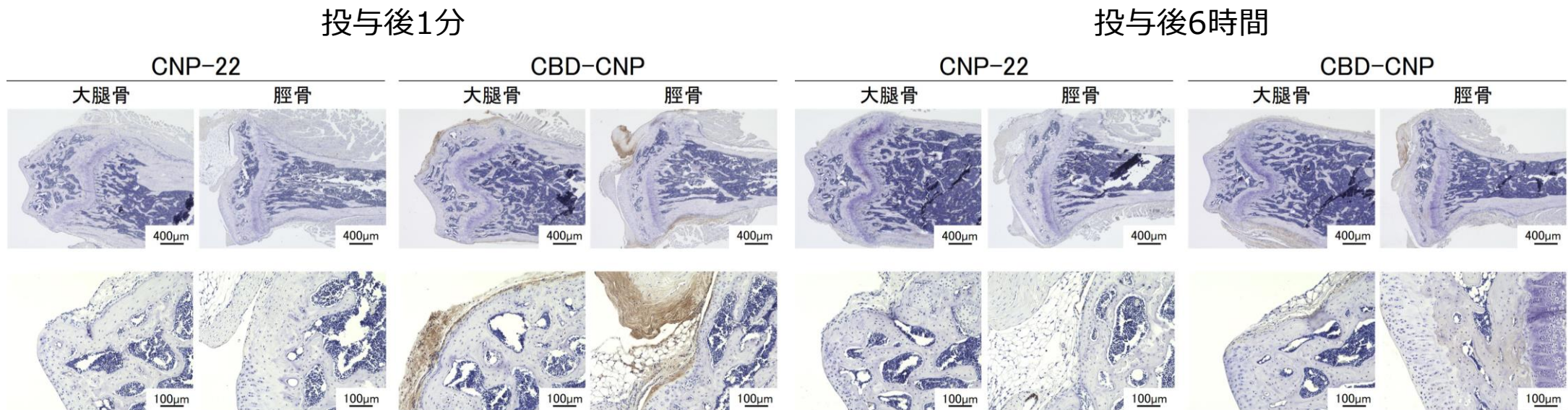
片側にCNP-22またはCBD-CNPを添加
→CBD-CNP添加で骨伸長効果



技術的データ

関節軟骨への長期残存 (単回投与)

- マウス膝関節に単回で関節内投与、経時的にDAB染色
→ CNP-22は明らかな染色効果なし
CBD-CNPは6時間後まで関節軟骨に沈着



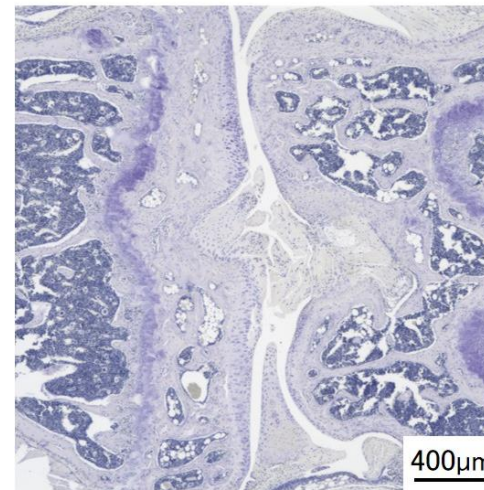
技術的データ

関節軟骨への長期残存 (複数回投与)

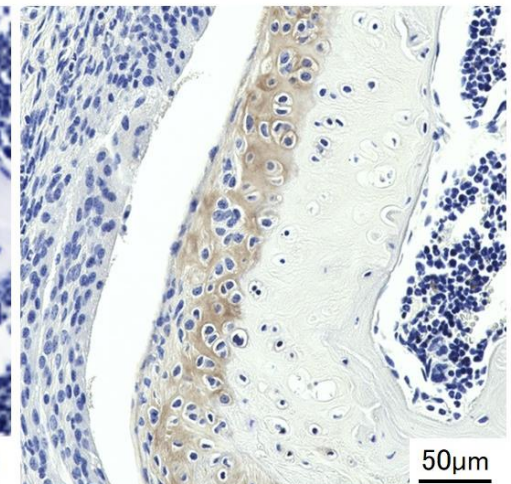
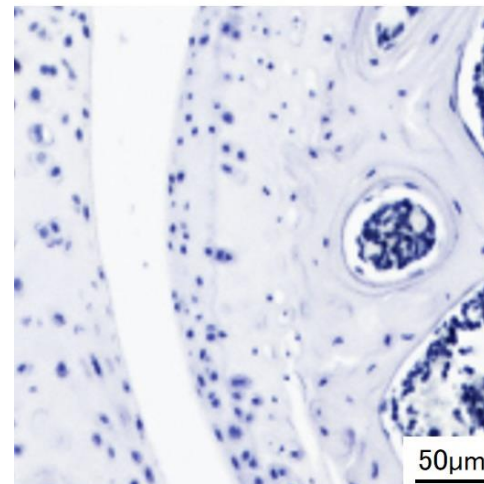
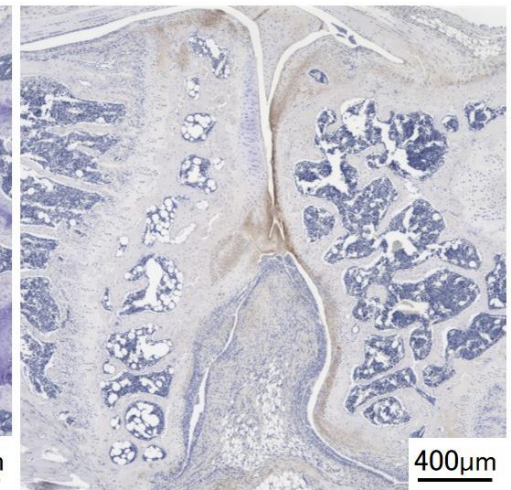
- 変形性膝関節症マウスに
週3回、計8週間関節内投与

最終投与から3日後にDAB染色
→CNP-22は明らかな染色効果なし
CBD-CNPは関節軟骨や成長板に沈着

CNP-22



CBD-CNP



想定される用途

- **骨形成促進**：コラーゲン粉末とともに局所投与
骨折や骨切りを伴う手術における骨癒合を促進
- **軟骨増殖**：関節内投与
変形性膝関節症における**関節軟骨の修復**
低身長症や軟骨無形成症、先天性脚長不等での
骨伸長促進
- **血管新生**：局所投与
虚血性心疾患や末梢動脈疾患

実用化に向けた課題

- 骨形成促進に関しては、骨折マウスモデルにおける少数例での有効性まで検証済み
今後は大規模な非臨床試験、ヒト臨床試験による安全性や有効性の検証を進めていく
- 関節軟骨への長期残存も検証済、有効性を検証中
- 血管新生の効能に関しても検証予定

企業への期待

- 企業連携による共同研究で、非臨床試験やヒト臨床試験へと進めていきたい。
- 骨形成促進には、コラーゲン粉末との同時投与が必要であり、**コラーゲンを活用した創薬技術**をもつ企業との共同研究を希望。
- **効率的なドラッグデリバリー**や**骨軟骨系統疾患への展開**を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術は、骨形成促進、軟骨増殖、血管新生という多彩な効能をもつ
- コラーゲンに結合して効率的なドラッグデリバリーが可能である
- 大腸菌系で大量生産が可能

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 合成タンパク質、ポリヌクレオチド、発現ベクター、
形質転換体、骨形成促進剤、軟骨増殖促進剤
及び血管新生促進剤
- 出願番号 : 特願2024-122440
- 出願人 : 岡山大学、名古屋大学、北里研究所
- 発明者 : 平井健太、松下治、細野祥之、美間健彦、
松下雅樹、内田健太郎

産学連携の経歴

- 2023年-2024年 日本医療研究開発機構（AMED）
橋渡し研究プログラムシーズAに採択

お問い合わせ先

岡山大学

研究・イノベーション共創機構

T E L : 086－235－ 7380

e-mail : chizai@okayama-u.ac.jp

H P

: <https://www.orzd.okayama-u.ac.jp>