

# 関節疾患治療のための新規注射剤の実用化研究

育成研究：JSTイノベーションプラザ北海道 平成20年度採択課題  
「関節疾患治療のための新規注射剤の実用化研究」



代表研究者：北海道大学大学院医学研究科 整形外科学分野  
准教授 岩崎倫政

## ■ 研究概要

関節軟骨保護作用から細胞移植による軟骨組織再生までを可能とする新たな関節疾患治療薬の開発を行った。治療において最適な分子量の物質が選定され、その薬効薬理作用機序も解明された。大型動物疾患モデルに本物質を投与することで、その治療効果も証明された。

## ■ 研究内容、研究成果

現在、変形性関節症などの関節疾患に対し、治療効果が高く、かつ安全性も高い治療剤はほとんどない。臨床の場において広く用いられているヒアルロン酸製剤も動物由来製剤が主流である。我々が開発した新規物質は植物由来のため BSE 感染等の動物由来製剤が持つ危険性も回避され、また、従来の治療剤と比べ作用機序や作用時間が異なり、関節軟骨保護作用から細胞移植による軟骨組織再生までを可能とする新たな関節疾患治療薬となる可能性を秘めている。なお、本物質は、従来、食用や消化管出血の止血剤などとして服用にて用いられてきたが、注射剤として直接体内へ投与すると発熱などの症状を誘引するエンドトキシンを多量に含むものであった。今回、エンドトキシンを極めて低レベルにすることが可能となったので、動物薬・軟骨再生および細胞治療用医療材料・医薬品を用途とし、簡便に関節内に投与できる注射剤を開発できるものと考えている。本研究では分子量等の異なる開発候補物質から開発に最適な分子量の物質を選定し、薬効薬理作用機序の解明、大型動物での治療効果の確認、および体内動態データの構築を行うことを目標とした。治療薬として最適な分子量は、1,000 kDa であった。薬効薬理作用機序に関しては、関節軟骨保護作用(図1)、ヒトおよび動物骨髄間葉系幹細胞に対する軟骨細胞への分化誘導能(図2)、疼痛抑制効果が証明された。大型動物(ビーグル犬)疾患モデルにおいてその治療効果も認められた。ウサギ膝関節への本物質投与後の体内動態データの構築も達成された。これらの研究成果により、開発した新規物質の臨床応用への可能性が示された。

## ■ 今後の展開、将来の展望

事業化に向けた今後の最も大きな課題として、ヒトでの有効性の評価/確認が挙げられる。今後のスケジュールとして、次のステージはこの課題を早期に解消する準備を行うこととなり、臨床試験開始に必要な GLP 下での前臨床試験および GMP での製造検討から開始し、健常人での臨床第 Ⅰ 相試験を早期に終了することによって、ヒトでの安全性を確保することが最初のマイルストーンとなる。次のマイルストーンは、軟骨損傷患者もしくは変形性関節症患者における POC (Proof of Concept ; 開発コンセプトの妥当性) を類推可能な臨床試験(臨床薬理試験や臨床第 Ⅱ 相試験など)を終了することである。その後の展開については、臨床試験の結果により大きく変動するが、いずれにしろ大規模な臨床試験を実施して有効性/安全性の検証を行うこととなる。なお、臨床試験の経費の大きさおよび国際展開スピードなどの点から、共同開発企業等の参画も考慮しながら、開発を進める予定である。軟骨損傷患者に使用できる医療材料の用途並びに変形性関節症患者の治療剤は、本邦のみならず国際的な需要が期待でき、将来、本新規物質が軟骨損傷治療のスタンダードとして位置付けられることを目指す。



図1. 変形性関節症モデルに対する本物質投与後の関節軟骨肉眼所見。黒い部分が変性部分であり、左の対照群に比べて右の治療群では変性部分が少ない

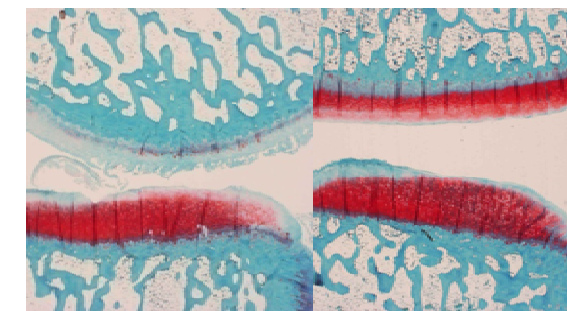


図1. 変形性関節症モデルに対する本物質投与後の組織所見。左の対照群に比べて右の治療群では関節症性変化が少ない



図2. 軟骨欠損部に骨髄間葉系幹細胞を本物質に包埋移植した16週後の肉眼所見。左の対照群と比較し、右の治療群では良好な軟骨再生所見が認められる

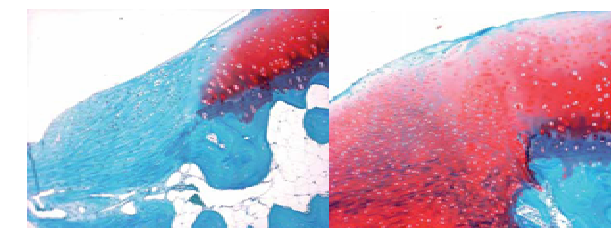


図2. 移植16週後の組織所見。右の治療群では良好な軟骨組織の再生所見が認められる

## ■ 研究体制

- ◆ 代表研究者  
北海道大学大学院医学研究科 整形外科学分野 准教授 岩崎 倫政
- ◆ 研究者  
船越 忠直(北海道大学病院) 笠原 靖彦(北海道大学病院) 三浪 明男(北海道大学大学院医学研究科) 但野 茂(北海道大学大学院工学研究院) 東藤 正浩(北海道大学大学院工学研究院) 泉澤 康晴(酪農学園大学) 大澤 伸雄(持田製薬株式会社)
- ◆ 共同研究機関  
酪農学園大学、持田製薬株式会社

## ■ 研究期間

平成21年4月 ~ 平成24年3月