

発明の名称： 再生医療用バイオマテリアル
国際出願日： 2006年9月13日
国際公開番号： W O 2007/032404
特許権者： 学校法人聖マリアンナ医科大学
発明者： 遊道 和雄

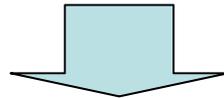
特許要件

高齢化および過度の運動による変形性関節症患者の増大

日本: 700万人~1,000万人と推定

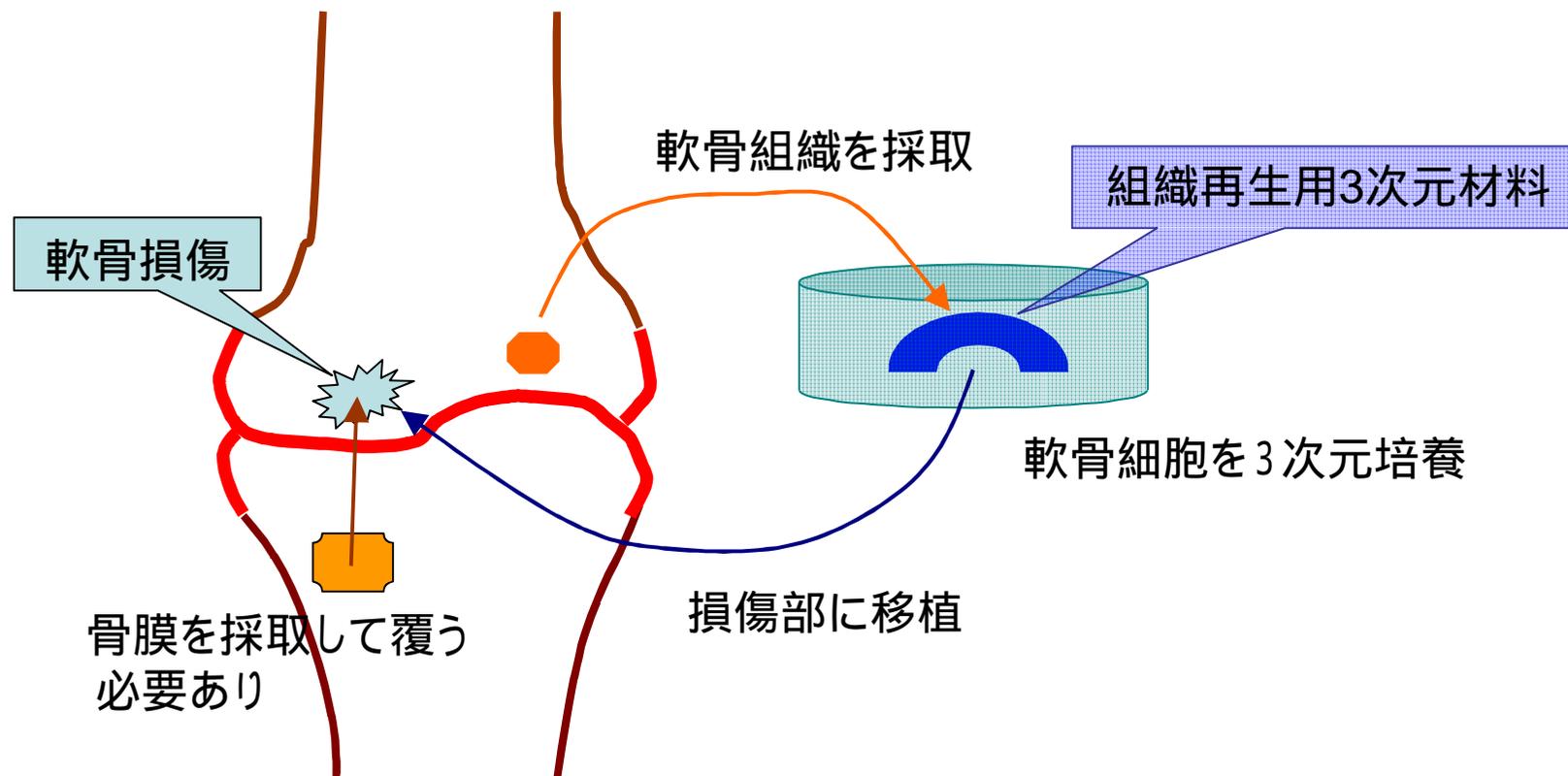
現在の骨関節・運動器疾患の治療法と課題

- ・筋力訓練、サポーターなど日常生活の改善指導
 - ・消炎鎮痛剤の適用
 - ・人口関節などの外科的療法
- …有効性が不十分
- …数年~十数年後に再置換が必要



再生医療技術による治療法に注目

- ・骨の場合……親和性の高い人工骨の採用で再建可能
- ・軟骨の場合……軟骨の自己修復能・再生能や軟骨細胞の増殖能が低い
ため、未だ研究開発途上段階



軟骨組織再生用3次元材料の現状

- ・コラーゲンの採用
- ・ヒアルロン酸を架橋剤や縮合剤を用いて調製

課題

- ・軟骨機能の維持
(弾性、低摩擦性、潤滑性)
- ・生体親和性

関節軟骨再生技術の現状

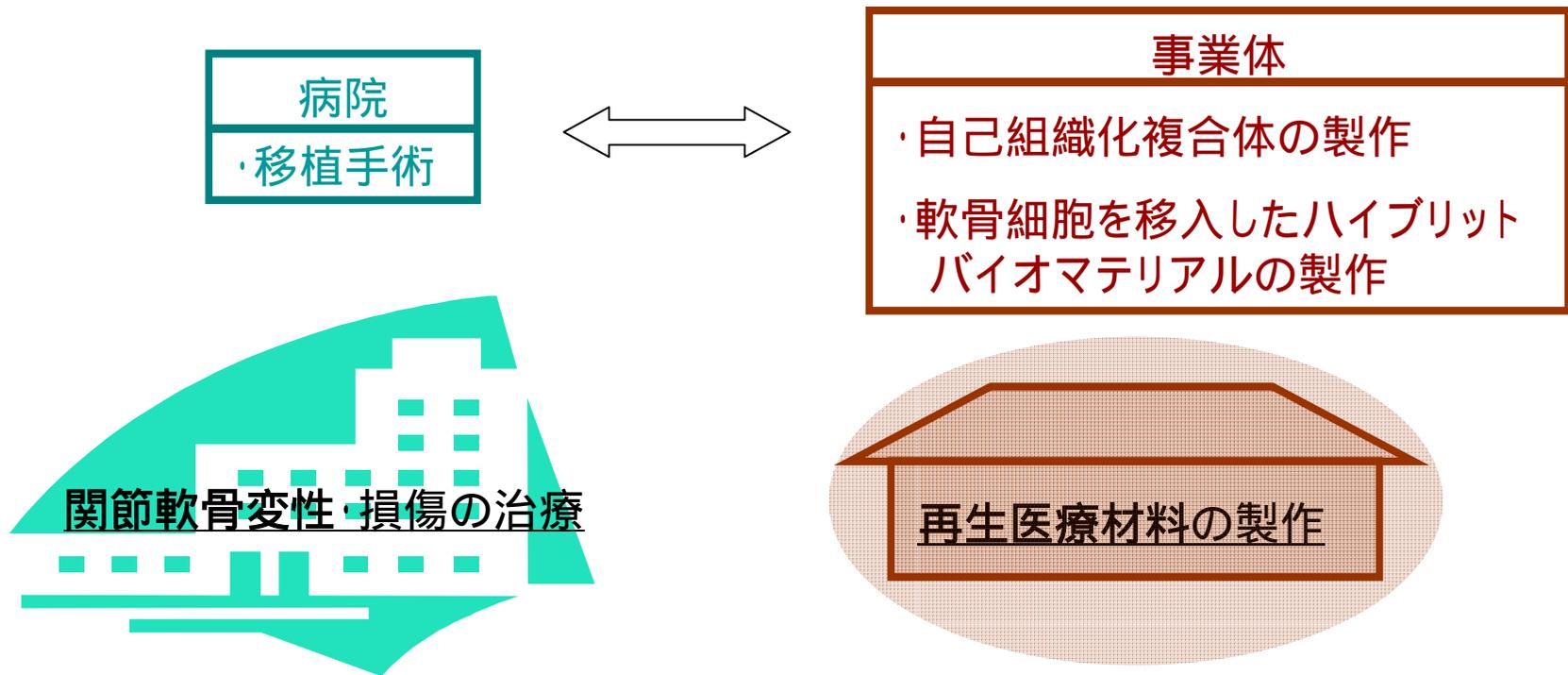
軟骨組織再生用 3次元材料	技術内容	課題
コラーゲンゲル	軟骨細胞を3次元培養して軟骨様組織を産生	細胞培養を数代に亘り行うため、細胞が脱分化するリスクあり
ヒアルロン酸、 プロテオグリカン を 化学架橋	ヒアルロン酸等を架橋剤、縮合剤を用いて調製	架橋剤、縮合剤、副生産物を洗浄除去する必要あり

本発明の軟骨再生医療材料は上記の課題を解決している。

従来技術の課題

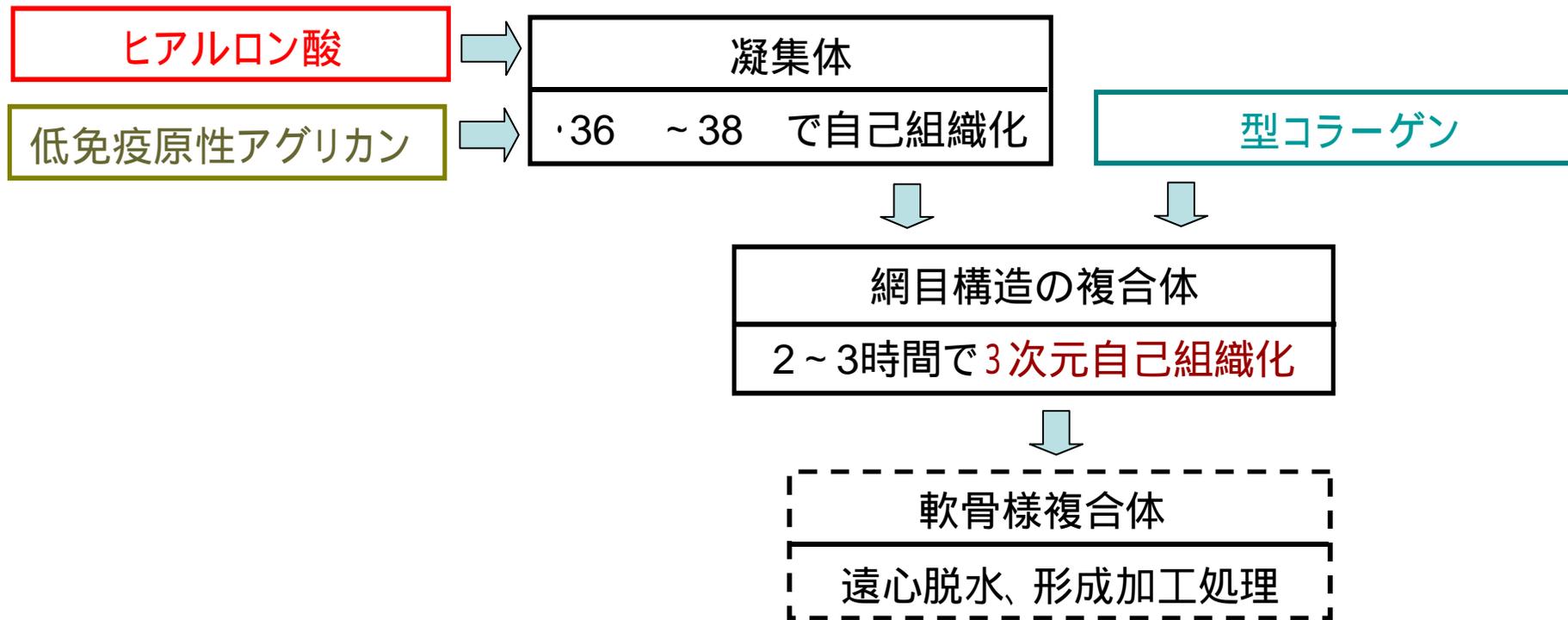
事業内容: 関節軟骨の再生医療材料(マトリックス)を製作する。

自己組織化軟骨様複合体および軟骨細胞移入ハイブリット複合体を研究、開発



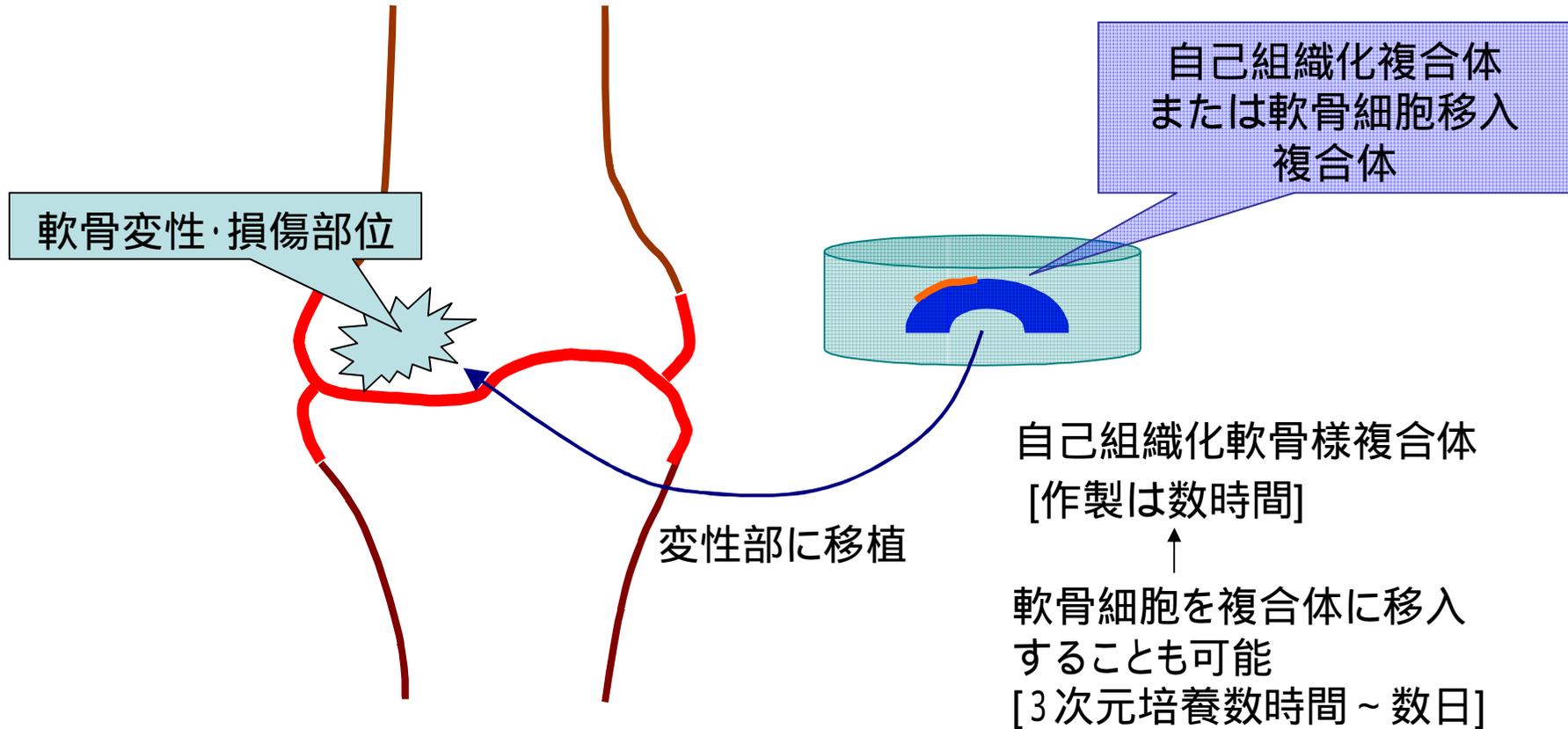
事業内容

国際特許WO2007/032404:再生医療用バイオマテリアル

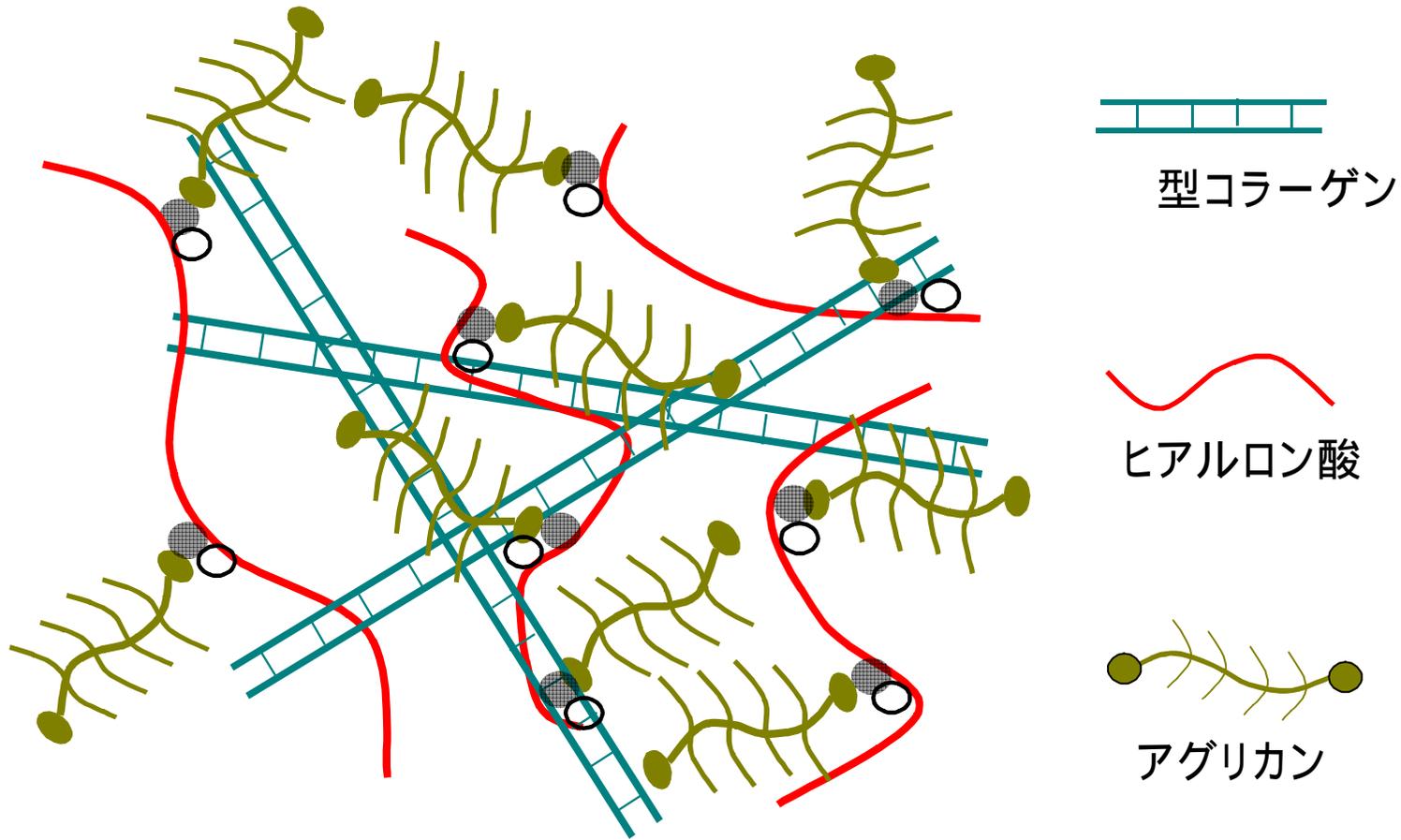


自己組織化ヒアルロン酸/アグリカン/コラーゲン複合体製造プロセス

軟骨様バイオマテリアルの作製に軟骨細胞は必要としない



軟骨欠損の治療



生体軟骨組織の模式化図

網目構造

- ・ヒアルロン酸 長さ: 500nm ~ 10 μ m
 径 : 20 ~ 50 nm
- ・アグリカン ヒアルロン酸に平均200個以上結合
- ・コラーゲン線維 長さ: 0.1 ~ 500 μ m
 径 : 2 ~ 50 nm

<u>物性値</u>	生体軟骨組織	複合体
弾性	0.1 ~ 0.5 GPa	0.2 GPa
摩擦係数	0.01 ~ 0.001	0.05 ~ 0.005

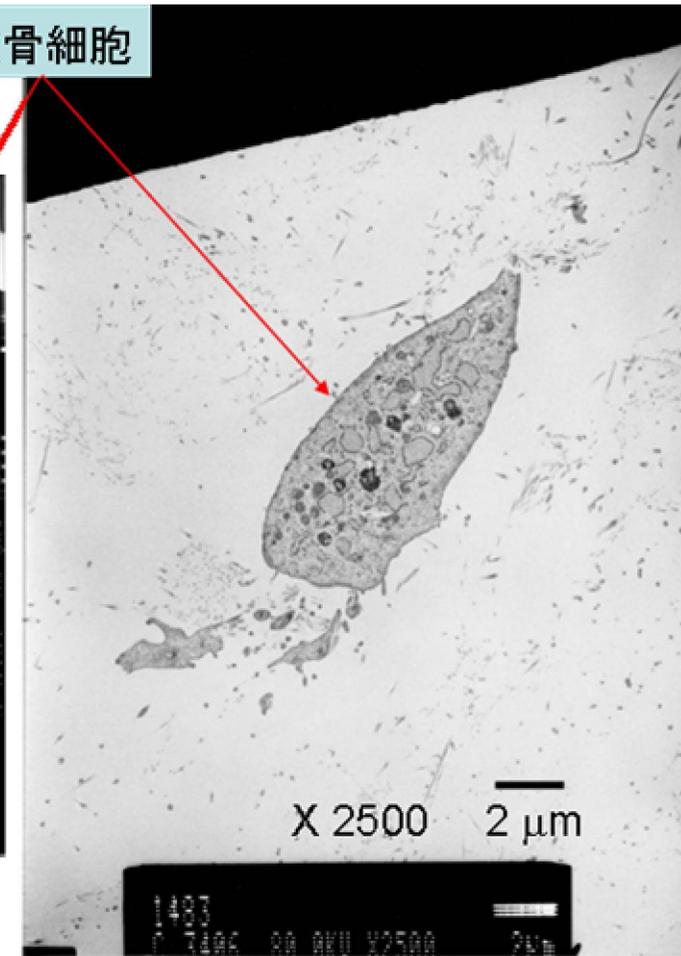
複合体の網目構造と物性値

自己組織化軟骨 (軟骨細胞包埋): 透過型電子顕微鏡像 (TEM)

複合体: TEMではコラーゲン線維が断面または断片的にしか撮像されない
(解決策: タンニン酸によるブロック染色)



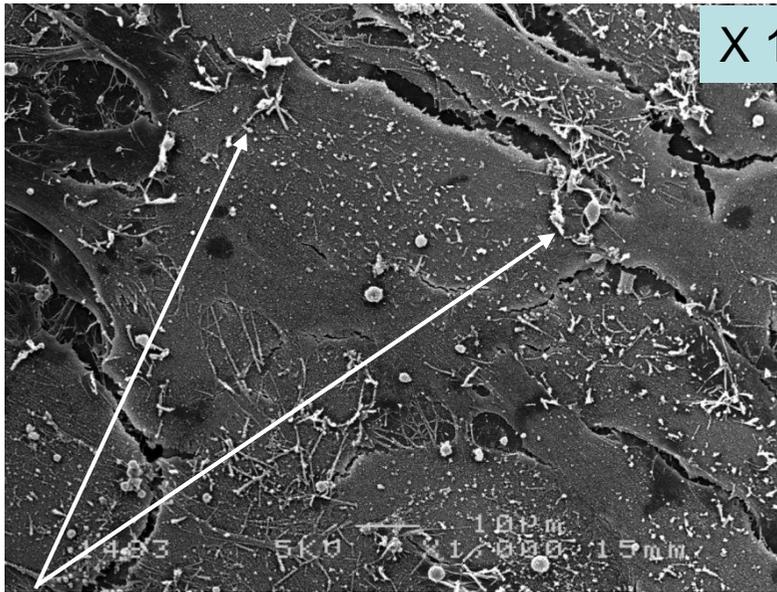
軟骨細胞



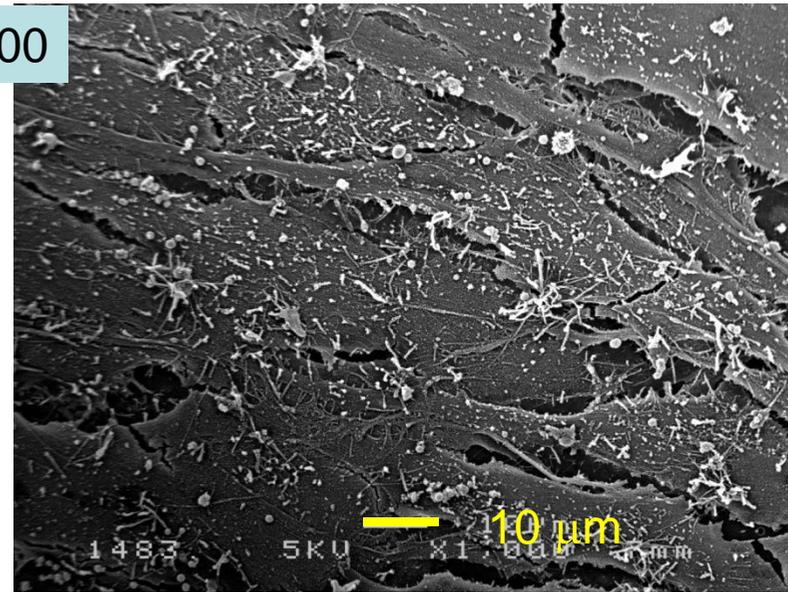
ポリエチレン膜とエポキシのなじみが良くないのと、収縮具合が異なるために生じた膜表面の皺。

複合体の透過型電子顕微鏡写真

NO.10

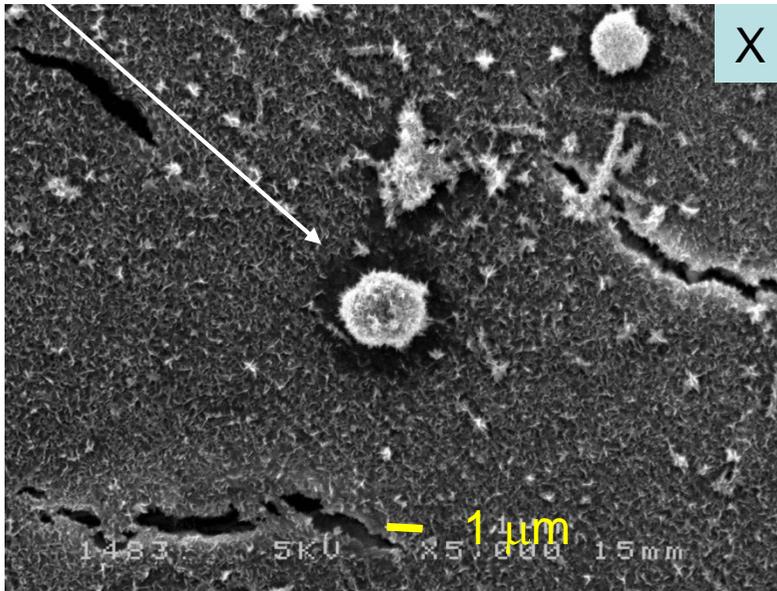


X 1000



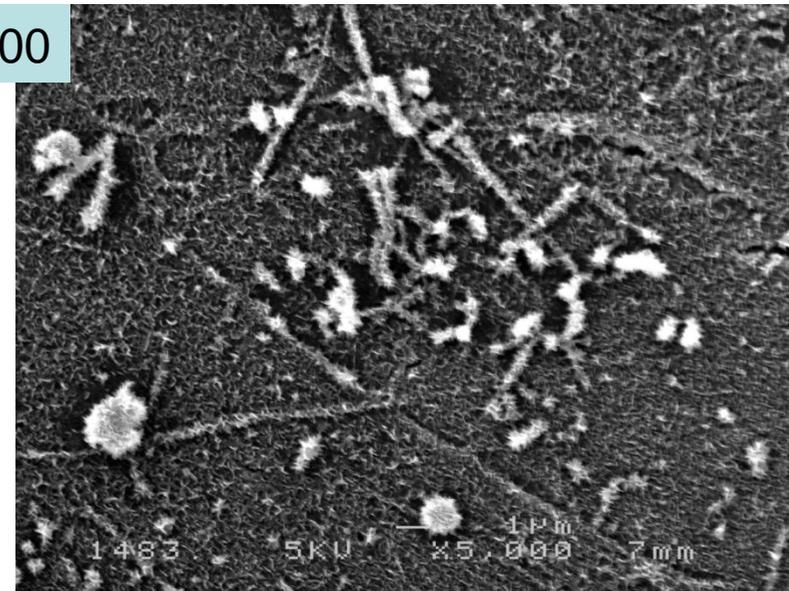
10 μ m

軟骨細胞



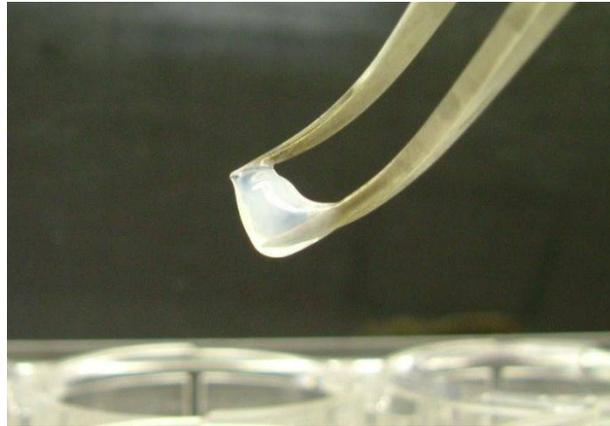
X 5000

1 μ m

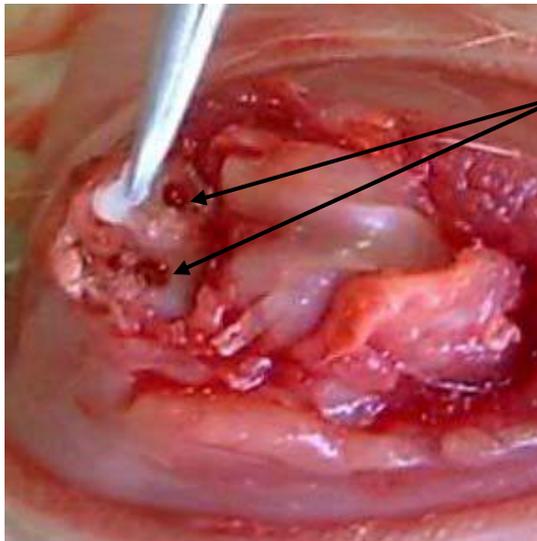


複合体を用いた軟骨細胞培養1週間目の
走査型電子顕微鏡写真

NO.11



軟骨表面に穴を穿ち、
人工軟骨を移植



軟骨細胞を培養した複合体をラット膝軟骨組織

へ移植する状況

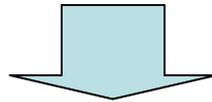
NO.12

ナノレベルで生体組織に類似した網目構造

- ・ バイオマテリアル作製に軟骨細胞を必要とせず、短時間で形成が可能
従来技術: 数週 ~ 数ヶ月  本発明技術: 数時間
- ・ 軟骨細胞を3次元培養することが可能 ハイブリットバイオマテリアル
- ・ 物性値が生体組織に類似(硝子軟骨)
- ・ 長期に軟骨機能を維持

自己組織化技術で製造される

- ・ 架橋剤、縮合剤などの化学物質を含まない
- ・ プラントによる大量生産が可能、製造コストを低減可能



軟骨破壊、軟骨変性の治療・再生用材料として好適

従来技術に対する優位性

医療分野：

再生医療、特に関節軟骨破壊・軟骨変性の治療

- ・再生医用材料単体製品：即時に治療に使用可能で安全性が高い
- ・複合製品：患者の症状に対応して人工関節・薬剤・細胞との組み合わせ
- ・他の人工組織製品：血管等への再生医用材料の開発

動物医療分野：

イヌ、ネコ等のペット動物の関節症、ヘルニア、脱臼等の治療

工業分野：

介護用ロボット等、ヒト型ロボットの関節等への応用

医療分野の市場規模予測：

	世界 ^(*1)	日本 ^(*2)
再生医療製品の市場規模	48兆円	5兆円
内、皮膚・骨などの組織培養材料の規模	10兆円	1兆円
軟骨再生医療材料の市場規模		400億円^(*3)

*1 米 Pittsburgh Tissue Engineering Initiativeによる

*2 NEDO「3次元細胞組織モジュール工学調査研究」による

*3 国立医薬品/食品衛生研究所 生物薬品部 山口照英部長

現状：多くは研究、動物実験段階であり産業として未成熟

(例)：米 食品医薬局の承認した再生医療用製品 ('02までの累計)

4品目、60億円

	供給源	適応症	承認状況	開発企業
培養軟骨細胞	自己	大腿骨関節丘損傷	'97承認	Genzyme
軟骨細胞	自己	膝関節軟骨損傷	フェース'	Histogenic
間葉系幹細胞	ヒト	骨関節修復	治験中	OsirisTherapeutics
間葉系幹細胞	ヒト	骨修復	治験中	OsirisTherapeutics

'07米国における軟骨再生医療用材料の開発状況

国立医薬品/食品衛生研究所 生物薬品部 山口照英部長による

NO.15

	初年度	2年度	3年度
市場規模 (千円/年)	40,000,000	45,000,000	50,000,000
本発明の 製品シェア	2%	10%	15%
製品売上げ高 (千円/年)	800,000	4,500,000	7,500,000

軟骨再生医療材料の年度別売上計画

改正薬事法(2003年施行)

- ・GMPに準拠した生産設備の整備と運用
- ・製作時:ドナーを含む原材料の安全確保
- ・市販後:ドナー記録・販売記録の保管、感染症の定期報告

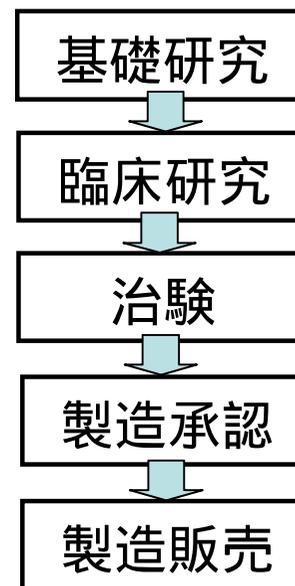
事業化の課題

- ・認可までの期間・コスト・労力が多大
- ・規制が具体的でなく、手探り状態



治験の確認申請・許可を得ている企業は少ない

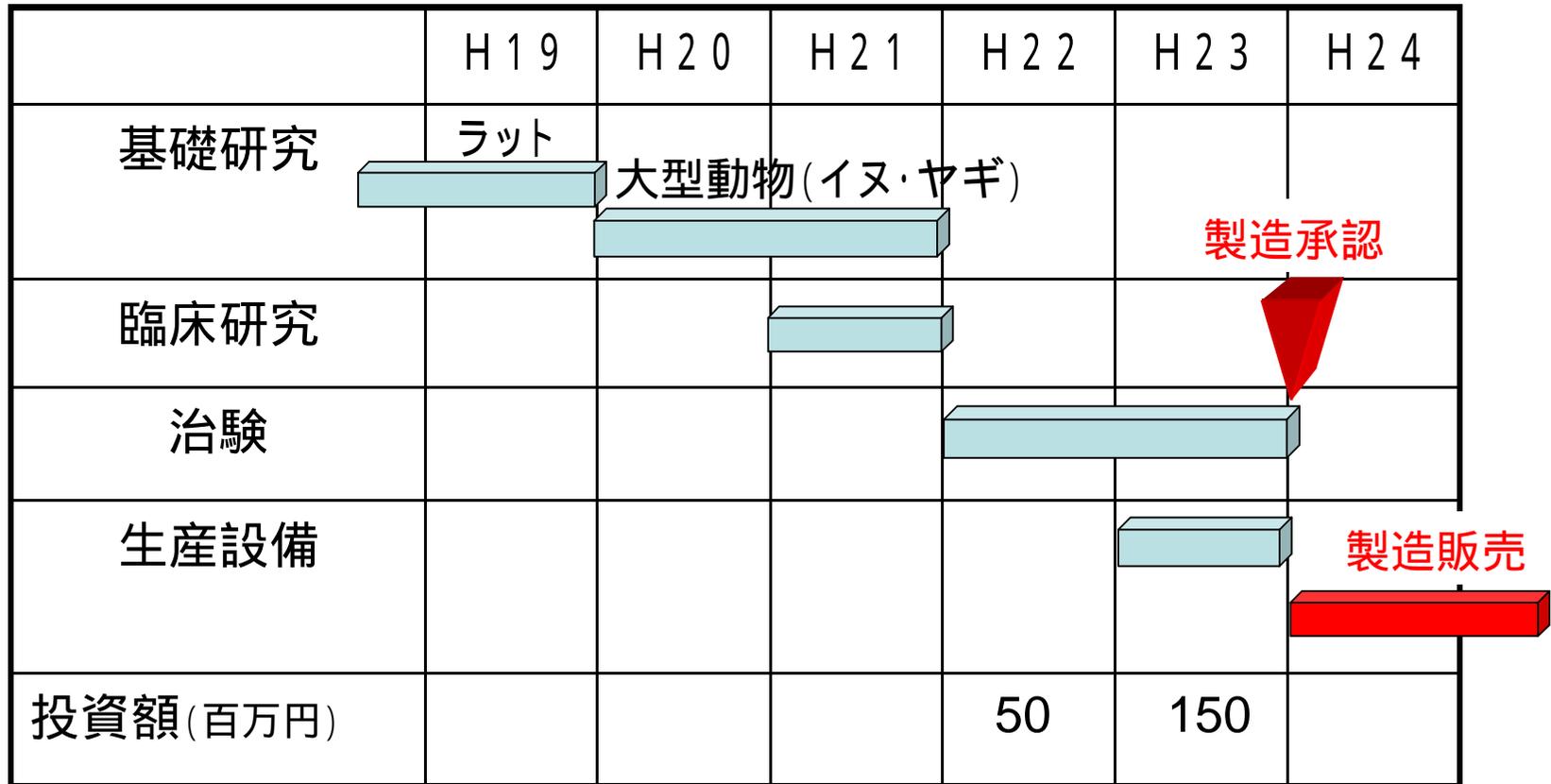
- ・キリンビール(株)……………1件(血液)
- ・(株)シャントィッシュエンジニアリング ……2件(皮膚、軟骨)
- ・アンジェス(株)……………1件



商品化までの流れ

事業化の課題

開発スケジュール



今後の計画