



ナノクレイゲルによるBMP骨形成の最適化： 副作用を抑制し良質な骨再生を実現

医学系研究科 整形外科学

特任准教授 海渡 貴司

Researchmap https://researchmap.jp/911_0

教授 岡田 誠司

Researchmap <https://researchmap.jp/okadaseiji>



研究の概要

BMP-2 (BMP) は優れた骨形成作用を持ち、欧米では難治性骨折や脊椎固定手術において骨の癒合を促進するために臨床使用されている一方、炎症反応や過剰な骨形成などの副作用が問題となっています。BMP を安全に使用するには、これらの副作用を抑えつつ、効率的な骨再生を可能にする新世代の骨再生材料の開発が必要です。ナノクレイゲル (nanoclay gel: NC) を BMP と混合して生体内に移植すると、BMP を内部に保持することで炎症反応をほとんど起こさず、大きな軟骨形成に続いて、良質な骨を作る (内軟骨性骨化) ことを明らかにしました (図1)。この成果により、BMP を用いた骨再生の安全性・効果が高まり、難治性骨折手術、脊椎固定手術などを受けた患者さんの早期回復に貢献することが期待されます。

研究の意義と将来展望

本研究により、BMP-2の長所を活かし弱点を克服することに成功し、実臨床で BMP-2 をより安全で効果的に使用できるようになる可能性が示されました。高齢化に伴い増加する骨粗鬆症を伴う骨折や加齢に伴う脊椎の変形など、骨を癒合させる治療の需要が高まっています。従来の方法では骨癒合の獲得が困難で長期間の治療を要していた症例に対して、NC と BMP-2 の組み合わせは、安全に骨癒合を獲得できる次世代の骨再生治療として期待されます。

研究の背景と結果

BMP は強力な骨形成作用を持つタンパク質で、欧米では難治性骨折や脊椎手術、巨大骨欠損の治療に使用されています。しかし、炎症反応などの潜在的な副作用リスクもあり、日本では使用が承認されていません。現在欧米では、コラーゲンが骨の主要な構成成分であることや、生体適合性の高さから、主にコラーゲンスポンジ (CS) に BMP を含ませたものが使用されます。しかし、移植後早期に CS から BMP が周囲に放出されることによる強い炎症反応や、意図しない場所での骨形成が起こることがあり、患者さんに不利益を与えてしまうケースが報告されています。

今回、CSの代わりにNCとBMPを組み合わせることで、BMPを周囲にほとんど放出することなく、BMPに伴う炎症反応を抑え、意図した所にだけ良質な骨形成を行うことができる新世代の骨形成マテリアルとしてナノクレイゲルの効果を実証しました。まず、NCとBMPを混合したものをマウスの筋膜下に移植することで、炎症反応の抑制効果と骨形成の促進作用を検証しました。CSを使用した場合、通常、BMPの投与量に伴いCSの外側に炎症細胞が集積し「厚い炎症反応層」が形成されます。一方、NCを使用した場合、炎症性細胞はほとんど集積せず、NC内部への軽度の集積にとどまりました (図2 上段)。また、驚くべきことに、BMP 2 の投与量を増やしても周囲への炎症の波及は生じませんでした。また、BMP を含んだ CS をラットの背中に移植すると CS の外側に意図しない骨 (異所性骨化) が作られる一方、できた骨の内部は脂肪組織で満たされた「スカスカの骨」になりました (補足図 上段)。しかしNCでは、内部に均一な多くの軟骨が形成 (図2 下段) された後に、軟骨が骨に置き換わる (内軟骨性骨化) ことで、内部まで骨がしっかりと詰まった「密で丈夫な骨」が、意図した場所だけにできることがわかりました (図2 下段)。加えて、ヒトの脊椎手術を模倣したモデルであるラットの脊椎固定術においても、NCを使用することで、密で丈夫な骨による骨癒合 (隣接する背骨が骨で癒合すること) が得られることが確認されました (補足図 下段)。さらに、細胞を用いた実験ではNC自体にも細胞が軟骨や骨に変わり易くする作用 (分化促進) があり、骨吸収をおこなう破骨細胞のはたらきを抑えることも明らかとなりました。

図1

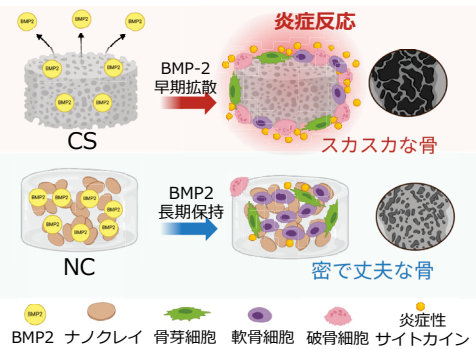
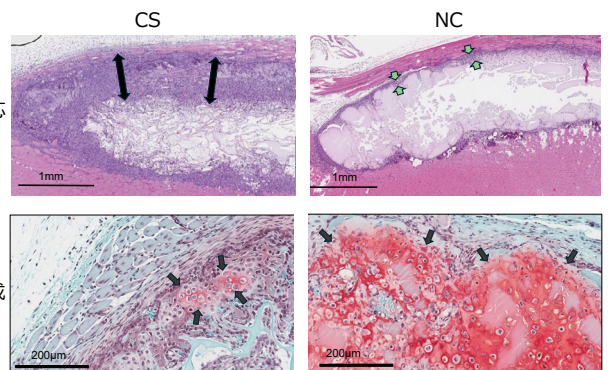
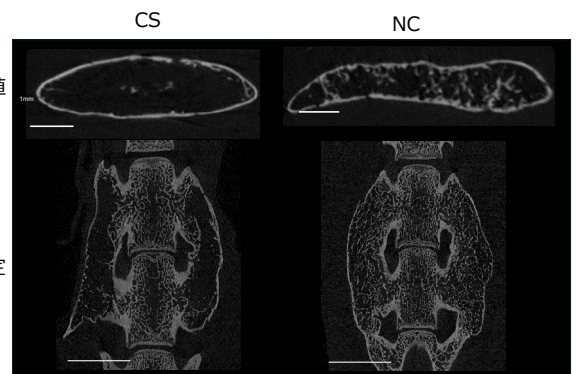


図2



補足図



特許

論文

Furuichi, Takuya; Okada, Seiji; Kaito, Takashi et al. Nanoclay gels attenuate BMP2-associated inflammation and promote chondrogenesis to enhance BMP2-spinal fusion. BIOACTIVE MATERIALS. 2025, 44, 474-487. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.10.027

参考URL

キーワード

ナノクレイ、骨形成因子、骨再生