



## DNW-15008 の概要

課題番号 : DNW-15008

課題名 : 先天性無歯症治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

高橋 克 (国立大学法人京都大学大学院医学研究科)

課題番号 DNW-15008 では、USAG-1 を標的分子とした分子標的治療による欠損歯の再生を目指し、先天性無歯症治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

先天性無歯症患者に USAG-1 の阻害物質を局所投与し、歯の形成を回復させることにより歯の再生を促す。先天性無歯症患者においてエビデンスを蓄積し、将来的には国内に 2500 万人とされる欠損歯患者を対象に歯を再生する治療法を確立する。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

BMP7 と Wnt10a のアンタゴニストである USAG-1 の作用を阻害し、発生の過程で本来は退化消失していく歯胚 (歯の原器) をレスキューすることにより、歯を再生させる先天性無歯症の局所投与治療薬 (抗体または低分子化合物)

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) 過剰歯を有する種々の遺伝子欠損マウスの解析により、1つの分子により歯数が増加する事を明らかにした。
- 2) USAG-1 遺伝子欠損マウスにおいて、発生の過程で本来は退化消失していく歯胚が生き残り、発進が進んで過剰歯が形成されることを示した。
- 3) BMP7 を局所投与することによって歯数を増加できる可能性を示した。更に、生後投与にても可能であることが示された。
- 4) 先天性無歯症モデルマウス (Runx2 遺伝子欠損マウス) と過剰歯モデルマウス (USAG-1 遺伝子欠損マウス) の交配により、歯の形成が回復した。

- 創薬に向けたアプローチ：
  - 1) 無歯症患者選択のためのバイオマーカーの検討を行っている。部分無歯症の患者に多く認められるWnt10aのSNPについて、鎖骨頭蓋形成症の患者の中で部分無歯症を有する患者選択のバイオマーカーとして利用可能か検討開始した。バイオマーカーの拡大を目指し、USAG-1KOマウスと各種無歯症モデルマウスの交配実験を行っている。
  - 2) USAG-1の標的妥当性検証の一環として、野生型マウス歯胚の器官培養、腎被膜下移植においてUSAG-1とRunx2あるいはその両方のsiRNAを加えた時の歯胚の形態の変化を観察する実験系を追加で行った。標的妥当性が追加検証できる見通しである。
  - 3) 抗USAG-1抗体のスクリーニング法として、BMP7添加後のアルカリ性ホスファターゼ（ALP）活性測定、BMP、Wntレポーターアッセイを用いることとした。
  - 4) 哺乳類細胞であるCHO-DG44細胞を用いた発現系において活性のある可溶化したUSAG-1タンパク質蛋白の発現を確認することができた。
  - 5) 組換えUSAG-1蛋白質をマウスなどに免疫し、細胞融合によりハイブリドーマを樹立して中和抗体のスクリーニングを実施している。
  
- 知財対応：

特許出願未対応。
  
- 最終目標：

BMP-7 および無歯症と関連する Wnt10A との結合を阻害する USAG-1 中和抗体の取得。

USAG-1 中和抗体を用いた POC in animal の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。