DNW-25004 の概要

課題名　　：新規骨形成促進剤の標的探索
主任研究者（Principal Investigator）：
　　小守　壽文（国立大学法人長崎大学医歯薬学総合研究科）
ステージ：検証ステージ II

【標的疾患】

骨粗鬆症

【創薬標的】

標的分子 X

【創薬コンセプト】

標的分子 X に結合し、骨芽細胞でのみ転写因子 Runx2 発現を増加させる薬剤は、骨粗鬆症患者で骨形成促進により骨密度・骨質を改善し、骨折リスクを軽減する薬剤となる。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

骨粗鬆症患者を適応にして、初期段階から投与して骨量、骨密度を高めることで、骨折リスクを低減させる薬剤

【モダリティの設定】

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 らにより明らかにされている。

1) Runx2 は、間葉系幹細胞より骨芽細胞への分化に必須であるとともに、骨芽細胞前駆細胞の増殖や、骨芽細胞による主要な骨基質タンパク質の産生にも必要であること。
2) Runx2 の骨芽細胞特異的エンハンサーを探索し、その同定に成功した。このエンハンサーを組み込んだルシフェラーゼベクターを作製、エンハンサー活性のアッセイ系を樹立した。HTS で約 6 万化合物をスクリーニングし、Runx2 を骨芽細胞でのみ誘導し、*in vitro* で骨芽細胞分化を誘導、マウスへの投与実験で骨形成を促進させ、骨量を増加させる化合物 G9 を同定した。

以下のことが創薬ブースター支援により明らかにされている。

1) siRNA により標的分子 X をノックダウンすることで、骨芽細胞分化を誘導することを見出した。
2) 化合物 G9 が標的分子 X に結合することを確認した。

【科学的、技術的な優位性】

- ✓ Runx2 遺伝子の骨芽細胞特異的エンハンサーを初めて同定し、そのエンハンサーを用いたスクリーニング系は、新規性が高く、独創的な系である。
- ✓ この系を用いて、*in vitro* で骨芽細胞分化を誘導、*in vivo* で骨形成を促進し骨量を増加させる化合物 G9 を得ている。

【支援ステージにおける目標】

令和 7 年 12 月までに化合物 G9 及び周辺化合物の標的分子 X への結合親和性と骨芽細胞分化誘導活性の相関を確認する。

【関連特許】

なし

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。