

Q：歯の再生治療薬について教えてください

A：

<研究概要>

先天性無歯症の欠損歯を再生する新規抗体医薬品を開発する。先天性無歯症患者は、幼少期から無歯症となるため、栄養確保や成長に悪影響を及ぼす。根治的な治療として歯の再生治療の開発が強く望まれていた。細胞を用いない臨床展開が可能な、歯を再生する「歯の再生治療薬」を開発するために、USAG-1 蛋白の機能を抑制する中和抗体を製造して最適化を進めた（図 1）。先天性無歯症モデル EDA/Wnt10a 遺伝子欠損マウス及び先天性無歯症ビーグル犬に、BMP シグナルと Wnt シグナルの両者を同時に活性化するマウス抗 USAG-1 抗体を単回腹腔内/静脈内投与することにより、歯の形成が回復することを見出した（図 2）。in vitro/in vivo 活性、予備毒性試験より、ヒト抗 USAG-1 抗体の最終開発候補物 TRG035 を決定した。TRG035 を先天性無歯症患者の治療薬として、有効性安全性を確立し、臨床応用への道筋をつけることを目指す（図 3）。

<優位性>

既存治療としては、成人以降に義歯や歯科インプラントによる代替治療しか存在しない。先天性無歯症患者に、TRG035 を単回静脈内投与すると、歯を支える歯槽骨と共に永久歯を回復させることができる。この治療方法が実現すれば、生涯を通じて自分自身の歯で食事が出来る。組織工学的手法による歯の再生研究が試みられてきたが、細胞リソース、コスト、安全性等の問題で、臨床応用まで至っていない。細胞を用いない抗体製剤等の分子標的薬は、がん等多様な疾患で臨床応用がすすんでいる。有効性の確認された原因遺伝子の変異をバイオマーカーとして、分子標的治療にて欠損部位の歯を再生する革新的治療法を想定している（図 4）。

<実用化例>

最初の対象疾患を希少疾患先天性無歯症とし、原因遺伝子変異を両親から判別しておく。次に子供の表現型が明らかになる前に、TRG035 を投与し、歯を再生させる。将来的には一般の欠損歯に、永久歯の後継歯（第 3 生歯）を形成させることにより適応拡大し、未病対策として健康寿命の延伸に繋げることを目指す。

参考文献：「希少疾患先天性無歯症に対する歯数制御による歯の再生治療薬の開発研究」 公益財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院 歯科口腔外科 主任部長 高橋 克

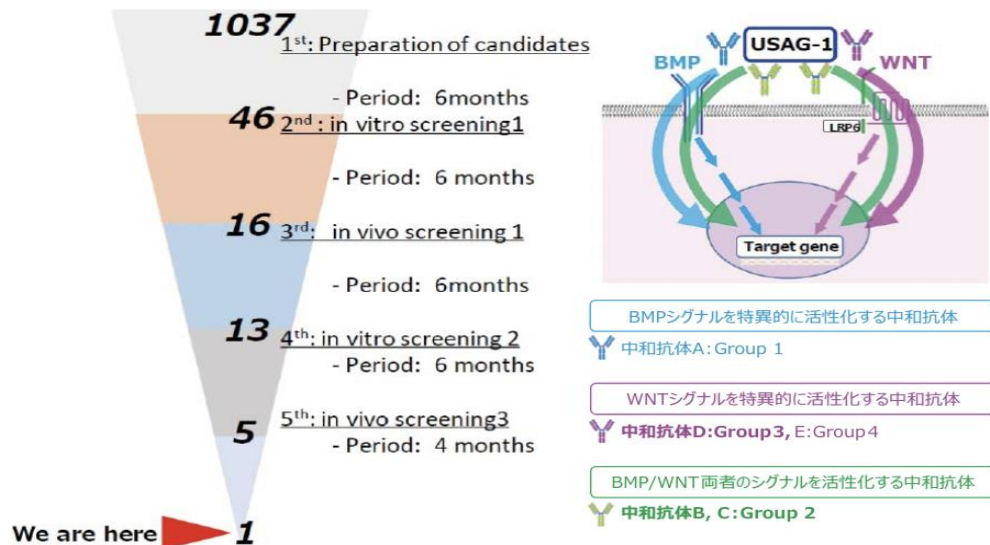


図1 USAG-1 中和抗体の獲得

最初の対象とする先天性無歯症

- ・症候群性：無汗性外胚葉異形成症（EDA）
1～6歳小児対象
- ・非症候群性：WNT10A変異
(先天性無歯症の20%～30%)

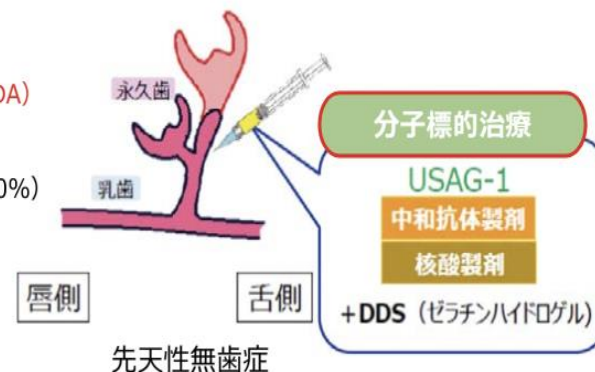


図3 先天性無歯症の治療

無歯症モデルマウス

Eda^{-/-} *Wnt10a*^{-/-}



欠損歯（無歯症）

無歯症モデルマウス

Eda^{-/-} *Wnt10a*^{-/-}



歯数の回復



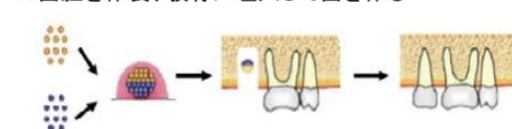
図2 先天性無歯症の歯数を回復する中和抗体

ティッシュエンジニアリングによる歯の再生：細胞リソース・コスト・安全性の問題

- ・iPS細胞から歯を作る



- ・歯胚を作製、顎骨に埋入して歯を作る



分子を基盤とした歯数制御による歯の再生：一般的な分子標的治療

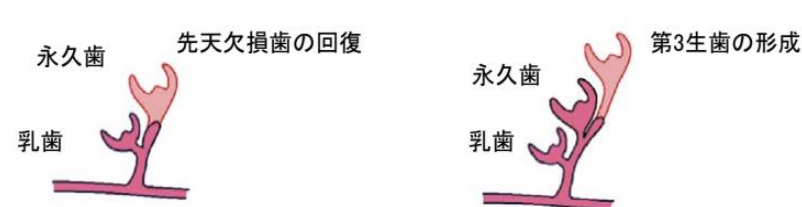


図4 歯の再生に対する異なるアプローチ