

先天性無歯症に対する分子標的薬の開発  
— 医師主導治験対象患者としての無汗性外胚葉異形成症の可能性 —

研究分担者 高橋 克 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

研究要旨

先天性無歯症患者は、成人以降に義歯や歯科インプラントによる人工歯を用いた代替治療が施行されてきた。根治的な治療として歯の再生治療の開発が望まれていたが、細胞リソース、コストや安全性などの問題で、臨床応用まで至ってはいない。我々は、先天性無歯症モデルマウス/ビーグル犬に、マウス抗 USAG-1 抗体を単回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。そこで細胞を用いない臨床展開が可能な、歯を再生する「歯再生治療薬」を開発するために、最適化を進めた結果、ヒト抗 USAG-1 抗体を TRG035 に絞り込んだ。TRG035 の先天性無歯症患者に対する医師主導治験に向けて、PMDA との事前面談を完了し、対面助言を受ける状況です。その対象患者として、症候群性先天性無歯症として X 連鎖無汗性外胚葉異形成症患者を想定している。

A. 研究目的

症候群性先天性無歯症の代表的疾患である X 連鎖無汗性外胚葉異形成症患者の先天欠損歯を再生する新規抗体医薬品を開発する。ヒト抗 USAG-1 抗体の最終開発候補物 TRG-035 の有効性安全性を確立し、臨床応用への道筋をつける。

B. 研究方法

マウス抗 USAG-1 抗体の *in vitro* 活性を、Wnt1 レポーターアッセイ、BMP7 添加 ALP アッセイを用いて評価した。また、先天欠損歯回復の *in vivo* 活性を、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を用いて評価した。更に、有効性の確認された 3 種類のマウス抗 USAG-1 抗体のヒト化を行った。

C. 研究結果

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。そこで細胞を用いない臨床展開が可能な、歯を再生する「歯再生治療薬」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結果、3 種類のヒト化抗体の中から、ヒト抗 USAG-1 抗体 TRG035 に絞り込んだ。

D. 考察

共同研究企業は、本研究成果活用事業として起業した京大発ベンチャーのトレジェムバイオフーマ株式会社である。ヒト抗 USAG-1 抗体 TRG035 の先天性無歯症患者に対する医師主導治験に向けて、PMDA との事前面談を完了し、2022 年 2 月 15 日にレギュラトリーサイエンス戦略相談として対面

助言を受ける状況です。その対象患者として、これまでの基礎的な研究成果により、1歳—6歳の永久歯欠損を有する症候群性先天性無歯症としてX連鎖無汗性外胚葉異形成症患者を想定している。

#### E. 結論

現在のところ具体的には、*EDA* 遺伝子変異を有するもの、小臼歯欠損を含むもの、3歳までの患児が含まれることが望ましく、可能であれば、1—6歳まで各年齢最低1人の患児の登録が望ましく、乳歯欠損の症例は含まない患児を想定している。

#### F. 健康危険情報

特記事項無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Fukuhara S, Asai K, Fukuhara T, Kakeno A, Yamanaka S, Nakao K, Watanabe T, Takahashi K, Yamazaki T, Umebachi C, Kashiwagi M, Setoh K, Kawaguchi T, Tabara Y, Morita S, Nakayama T, Matsuda F, Nakao K, Bessho K Association between tooth loss and longitudinal changes in B-type natriuretic peptide over 5 years in postmenopausal women: the Nagahama Study. *Curr Probl Cardiol*. In press  
Goto H, Kimura M, Machida J, Ota A, Nakashima M, Tsuchida N, Adachi J, Aoki Y, Tatematsu T., Takahashi K, Sana M, Nakayama A, Suzuki S, Nagao T., Matsumoto N., Tokita Y. A Novel LRP6 variant in a Japanese family with oligodontia. *Hum Genome Var*, 8, 30, 2021  
Adachi J, Aoki Y, Tatematsu T, Goto H, Nakayama A, Nishiyama T, Takahashi K, Sana

M, Ota A, Machida J, Nagao T., Tokita Y. Novel MSX1 frameshift mutation in Japanese family with nonsyndromic oligodontias. *Hum Genome Var*, 8, 29, 2021  
Mishima S, Takahashi K, Kiso H, Murashima-Suginami A, Tokita Y, Jo J, Uozumi R, Nambu Y, Huang B, Harada H, Komori T, Sugai M, Tabata Y, Bessho K, Local application of USAG-1 siRNA has potential to regenerate teeth in Runx2-deficient mice, *Sci Rep*, 11, 13674, 2021  
Murashima-Suginami A, Kiso H, Tokita Y, Mihara E, Y. Nambu Y, Uozumi R, Tabata Y, Bessho K, Takagi J, Sugai M, K. Takahashi K. Anti-USAG-1 therapy for tooth regeneration through enhanced BMP signaling, *Sci Adv*, 7, eabf1798, 2021  
Takahashi, K., Kiso, H., Murashima-Suginami, A., Tokita, Y., Sugai, M., Tabata, Y., Bessho K. Development of tooth regenerative medicine strategies by controlling the number of teeth using targeted molecular therapy. *Inflamm Regen*, 40, 21, 2020  
Kiso, H., Takahashi, K., Mishima, S., Murashima-Suginami, A., Kakeno, A., Yamazaki, T., Asai, K., Tokita, Y., T., Uozumi, Sugai, M., Harada, H., Huang B, MacDougall, M., Bessho, K. Third dentition is the main cause of premolar supernumerary tooth formation. *J Dent Res*, 98, 968-974, 2019  
Isobe, Y., Takahashi, K., Kiso, H., Nakao, K., Ikeno, M., Koyama, N., Sugai, M., Shimizu, A., Haga, H., Bessho, K. Direct evidence for the age-dependent demise of

- mutated cells in the lesions of fibrous dysplasia. Arch Oral Biol, 93, 133-140, 2018
- Mishima, S., Yamaguchi, T., Watanabe, T., Komatani, T., Nakao, K., Takahashi, K., Bessho, K. A rare case of maxillary hypoplasia with congenital oligodontia treated by maxillary distraction osteogenesis. J Craniofac Surg. 29, e411-e414, 2018
- Dahy, K., Takahashi, K., Saito, K., Kakeno, K., Kiso, K., Isobe, Y., Mishima, S., Asai, K., Moussa, A.E., Shahat, B., Rezk, I., Oga T., Morita., S., Chin, K., Bessho, K. The relationship between cephalogram analysis and oxygen desaturation index during sleep in patients submitted for mandibular setback surgery. J Craniofac Surg. 29, e375-e380, 2018
- Dahy K, Takahashi K, Saito K, Kiso H, MoussaAE, Shahat B, Rezk I, Oga T, Uozumi Chin K, and Bessho K. Gender differences in morphological and functional outcomes after mandibular setback surgery J Craniomaxillofac Surg. 46, 887-892, 2018
- Tabata,S., Kitago,Y., Fujii, Y., Mihara, E., Tamura-Kawakami, K., Norioka,N.,Takahashi, K., Kaneko,KK., Kato, Y., Takagi, J. An anti-peptide monoclonal antibody recognizing the tobacco etch virus protease-cleavage sequence and its application to a tandem tagging system. Protein Expression and Purification, 147, 94-99, 2018
- Saito, K, Takahashi, K., Huang, B., Asahara, M., Kiso, H., Togo, Y., Tsukamoto, H., Mishima, S.
- Nagata, M., Iida, M., Tokita, Y., Asai, M., Shimizu, A., Komori, T., Harada, H., MacDougall, M., Sugai, M., Bessho, K. Loss of Stemness, EMT and Supernumerary Tooth Formation in *Cebpb<sup>-/-</sup>Runx2<sup>+/-</sup>* Murine Incisors. Sci Rep, 8, 5169, 2018
2. 学会発表
- 高橋 克, 令和3年6月7-21日 学術講演  
希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究—Wnt シグナル&BMP シグナルに関連する難治性疾患治療への展開—  
2020年度AMED成果報告会、難治性疾患実用化研究事業 疾患克服への挑戦、東京 (Web開催)
- 高橋 克, 令和3年6月12日 学術講演  
無汗性外胚葉異形成症—希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究—  
2021年度 難治性疾患政策研究事業 発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療指針作成、疫学調査、(Web開催)
- 高橋 克, 令和3年8月7日 学術講演  
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 第95回学術講演会・第19回研究所研究発表会、大阪
- 高橋 克, 令和3年9月26日 学術講演  
最近の病院歯科口腔外科診療の現況：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死・骨髄炎、顎変形症への取り組み  
徳島大学歯学部同窓会大阪支部主催 2021年度学術講演会、大阪
- 高橋 克, 令和3年10月9日 学術講演

演

先天性無歯症に対する分子標的薬の開発—  
USAG-1 を標的分子とした歯再生治療—

第23回日本骨粗鬆学会 第39回日本骨代謝  
学会学術集会、日本骨代謝学会・歯科基礎医  
学会合同シンポジウム「硬組織を制御する」、  
(Web開催)

杉並亜希子、喜早ほのか、三原恵美子、時  
田義人、田畑泰彦、高木淳一、菅井学、別  
所和久、高橋克：歯数制御による歯の再生  
治療薬の開発、第20回 日本再生医療学会  
総会、Web開催(神戸)、2021/3/11-13

杉並亜希子、喜早ほのか、時田義人、三原  
恵美子、田畑泰彦、別所和久、高木淳一、  
菅井学、高橋克：歯の再生治療薬としての  
USAG-1 中和抗体の開発、第42回 日本炎  
症・再生医学会、Web開催(東京)、2021/7/7-8、

Katsu Takahashi, Akiko  
Murashima-Suginami, Honoka Kiso,  
Yoshihito Tokita, Manabu Sugai, Jyunichi  
Takagi, Kazuhisa Bessho, Yasuhiko  
Tabata: Development of tooth  
regenerative medicine strategies by  
controlling the number of teeth using  
targeted molecular therapy,  
International Society For Stem Cell  
Research TOKYO 2021 SYNPOSIUM

足立潤哉、青木義彦、立松忠、町田純一郎、  
後藤大輝、高橋克、長尾徹：永久歯欠損患  
者における遺伝学的解析、第66回 日本口  
腔外科学会総会、Web開催(千葉)、  
2021/11/12-14

高橋 克、令和2年2月7日 学術講演

希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究  
—Wnt シグナル&BMP シグナルに関連する  
難治性疾患治療への展開—

2019年度AMED合同成果報告会、難治性疾  
患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実  
用化研究事業 疾患克服への挑戦、東京  
高橋 克、令和2年4月15日-5月15日

学術講演

歯数制御による歯の再生治療薬の開発

第74回日本口腔科学会学術集会、シンポジ  
ウム：再生医療を先導する口腔科学、新潟  
(Web開催)

高橋 克、令和2年8月4日 学術講  
演

歯数制御による歯の再生治療薬の開発

次世代医療システム産業化フォーラム2020、  
京都(Web開催)

高橋 克、令和2年9月15日-9月27日  
学術講演

歯数制御による歯の再生治療薬の開発

第62回歯科基礎医学会学術大会、メインシ  
ンポジウム3：発生から再生医療を先導する  
口腔科学、鹿児島(Web開催)

高橋 克、令和2年10月5日-10月20日  
学術講演

歯数制御による歯の再生治療薬の開発

第33回日本口腔診断学会 第30回日本口腔  
内科学会第13回日本口腔検査学会 合同学  
術大会、シンポジウム「Life science  
seminar “Innovative technologies for  
next-generation diagnosis and treatment”」、  
東京(Web開催)

高橋 克、令和2年12月19日 学術講  
演

希少疾患先天性無歯症治療薬の開発研究  
—Wnt シグナル&BMP シグナルに関連する  
難治性疾患治療への展開—

2020年度AMED難治性疾患実用化研究事

喜早ほのか、高橋 克、杉並亜希子、三島  
清香、別所和久：ヒト過剰歯形成における  
歯原性上皮幹細胞に関する検討、第74回日  
本口腔科学会学術集会 Web開催(新潟)、  
2020/4/15-5/15

高橋克、杉並亜希子、喜早ほのか、三島清  
香、時田義人、高木淳一、田畑泰彦、菅井  
学、別所和久：USAG-1 を標的分子とした歯  
数制御による歯の再生治療薬の開発、第19  
回 日本再生医療学会総会、Web開催(東

京)、2020/5/18-29

杉並亜希子、喜早ほのか、時田義人、田畑泰彦、高木淳一、菅井学、別所和久、高橋克：歯数制御による歯の再生治療薬の開発、第41回 日本炎症・再生医学会、Web開催（東京）、2020/7/16-8/16、優秀演題賞

杉並亜希子、喜早ほのか、別所和久、高橋克：歯数制御による先天性無歯症に対する分子標的薬の開発、第65回 日本口腔外科学会総会、Web開催（名古屋）、2020/11/13-12/15

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

令和元年7月12日 基礎出願（特願2019-130153）

令和2年4月30日 優先権主張出願1（特願2020-80723）

令和2年7月10日 優先権主張出願2（特願2020-119469）

PCT 出願

(PCT/JP2020/27127)

歯の再生治療のためのUSAG-1を標的分子とした中和抗体

令和2年2月21日 基礎出願（特願2020-028547）

令和3年2月19日 PCT 出願（PCT/JP2021/6296）

USAG-1を標的とするRNA分子を含む歯の再生治療薬（特願2020-028547）

##### 2. 実用新案登録

特記事項無し

##### 3. その他

特記事項無し