

2021年12月22日(水)

Anti-USAG-1 Therapy for Tooth Regeneration through Enhanced BMP Signaling

Murashima-Suginami A, Kiso H, Tokita Y, Mihara E, Nambu Y, Uozumi R, Tabata Y, Bessho K, Takagi J, Sugai M, Takahashi K.

Sci Adv. 12;7(7):eabf1798, 2021

BMP シグナル増強による USAG-1 を標的分子とした歯再生治療

先天性無歯症患者は、顎骨の発達する幼少期より無歯症となり、成長期にオーラルフレイルの状態になり、栄養確保や成長に悪影響を及ぼす。これまで先天性無歯症に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行われてきたが、根治的な治療として歯の再生療法の開発が望まれる。本論文では、歯を再生する「歯再生治療薬」として、USAG-1蛋白(BMP及びWntのアンタゴニスト)をターゲットにした分子標的薬(USAG-1の中和抗体)の開発を試みた。先天性無歯症モデルマウス(*EDA1*、*Msx1*遺伝子欠損マウス)と過剰歯モデルマウスのUSAG-1遺伝子欠損マウスの交配により、先天性無歯症の歯欠損が回復した。5個の抗USAG-1抗体を作製し、BMP、Wntシグナルをそれぞれ活性化または両者を同時に活性化する抗体を得た。抗USAG-1抗体を*EDA1*遺伝子欠損マウスに単回腹腔内投与することで無歯症が回復し、さらに、1つの抗体で野生型マウスへの投与により完全な形態の新しい歯を再生することに成功した。マウスよりヒトの歯式に近いフェレットに抗USAG-1抗体を腹腔内投与すると、上顎前歯部に第三生歯を誘導することができた。マウス、フェレットで歯を再生することができた抗USAG-1抗体はBMPシグナルを活性化する中和抗体であった。本論文で示された、抗USAG-1抗体による無歯症の分子標的治療は、さらに永久歯の後継歯(第三生歯)を形成させることで一般の歯再生に応用されることが期待できる。