

2025 年 7 月 30 日 (水)

Engineering a targeted and safe bone anabolic gene therapy to treat osteoporosis in alveolar bone loss

ChujiaoLin, Yeon-Suk Yang, Hong Ma, Zhihao Chen, Dong Chen, Aijaz Ahmad John, Jun Xie, Guangping Gao, Jae-HyuckShim.

Mol. Ther. 2024, 4;32(9):3080-3100

骨粗鬆症に伴う歯槽骨減少症を治療するための安全な骨同化遺伝子治療の開発

高齢者に多く見られる歯槽骨の喪失はさまざまなリスクを高めるが、現在有効な治療手段が非常に限られる。Schnurri-3 (SHN3) は骨の形成を抑制する細胞内タンパク質で、骨再生の阻害因子として注目されている。骨粗鬆症でSHN3の発現が増加しており、SHN3欠失マウスでは歯槽骨や象牙質量が大幅に増加することが知られる。そこで本研究の目的は、安全性に考慮したSHN3の発現を抑制する遺伝子治療手法の開発とした。その結果、非目標臓器（肝臓や心臓）でのアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの発現を抑制する仕組みとして、①骨標的AAV9キャプシドの作製、②組織特異的なmiRNAによる抑制機構の構築、③WNTシグナル活性化部位特異的なプロモーターと振動誘導機構の併用、以上3点の工夫を行うことで特異的にSHN3の発現を抑制するAAVベクターを開発し、骨粗鬆症モデルマウスの歯槽骨の骨量低下を改善することに成功した。このことから、歯槽骨の骨量低下に対して、骨組織以外での発現抑制を行いながらの安全性に考慮した遺伝子治療法の開発に成功した。これは、様々な骨量低下疾患への有効な治療法となりうる可能性を示唆している。

論文紹介者: 東京歯科大学 薬理学講座・講師・高橋 有希