薬効・安全性評価ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
淺原　弘嗣（東京科学大学 システム発生・再生医学分野・教授）

FTP

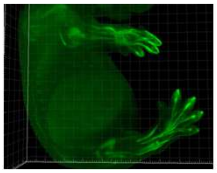
研究開発課題名：運動機能の改善を促す創薬研究

補助事業分担者（所属・職名）
松島 隆英 （東京科学大学 システム発生・再生分野・助教）、千葉 朋希（東京科学大学 システム発生・再生分野・講師）、
内田 雄太郎 （東京科学大学 システム発生・再生分野・助教）
補助事業参加者（所属・職名）
高木 淳一（大阪大学・蛋白質研究所・教授）、金子 武人（大阪公立大学・大学院獣医学研究科・教授）、細谷 孝充（東京科学大学・生体材料工学研究所・教授）、
小島 宏建（東京大学・大学院薬学系研究科・特任教授）、濡木 理（東京大学・大学院理学系研究科・教授）、井貫 晋輔（徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授）

Fast Track Project　背景・目的

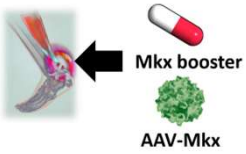
現在までに、腱・靭帯のホメオスタシスや再生・修復を高める医療は十分でなく、その治療法の開発が急務とされている。我々は、腱性組織のマスター転写因子として、世界に先駆けてMkxを同定、Mkxが運動などのアナボリック刺激に反応することを見出し、腱性組織障害や加齢疾患の新規の治療ターゲットの可能性を見出した。その中で、既に得られているMkx発現誘導能を示すシード化合物やAAVウイルスを基盤に、これらモダリティの治療的効果の検証、およびさらなる創薬開発を行う。研究開発においてはAMED-BINDSの複数の拠点（ノックインマウス・ラット作製、化合物ライブラリー、AAVウイルス作製、シード化合物の分子標的の構造決定、インシリコでのリード化合物の検討、リード化合物修飾）を機能的・機動的に連携し、上記目的を遂行することで、新たな創薬における課題を短期間において解決し、その成果を運動器疾患の医療開発・社会実装の研究に繋ぐものである。

創薬ターゲット：
腱マスター転写因子Mkx



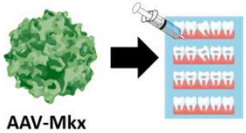
①腱・靭帯損傷

従来治療（数か月～1年間）：
①外科手術
②保存療法（理学療法）
③再生医療（一部疾患に限る）

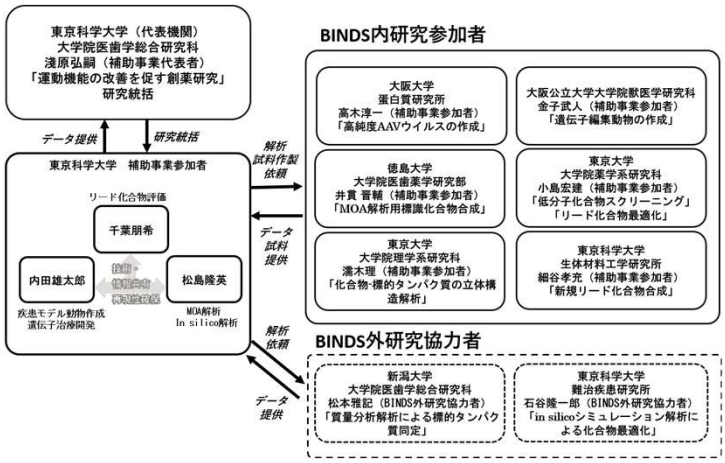


②歯科矯正

従来治療（2～5年間）：
①物理的矯正力

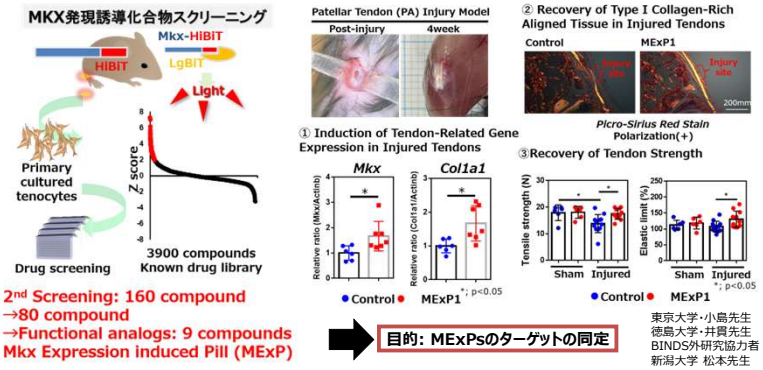


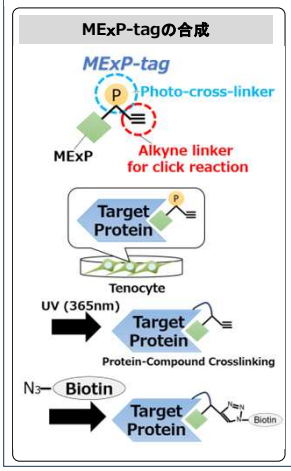
Fast Track Project　連携体制

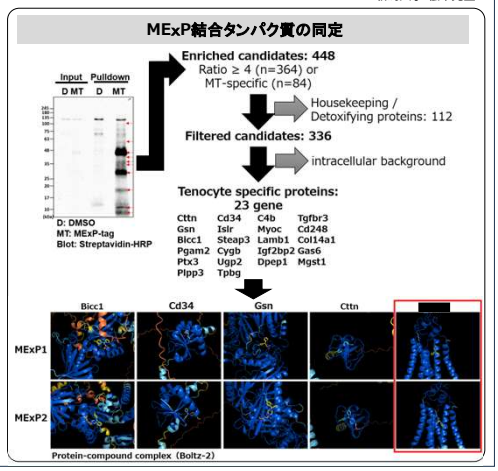


Fast Track Projectの成果

Aim 1　腱機能を賦活化するリード化合物のターゲット分子の同定

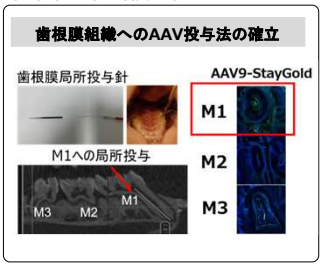


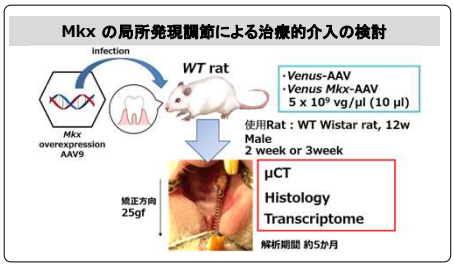


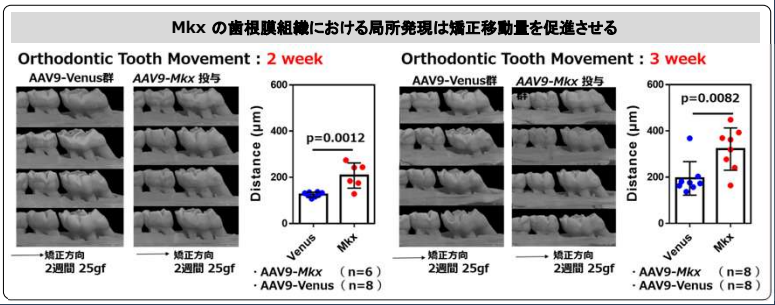


Aim 3　AAV-Mkxによる歯科矯正治療の促進効果

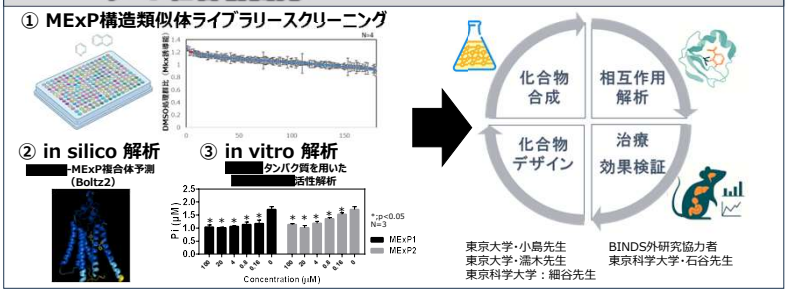




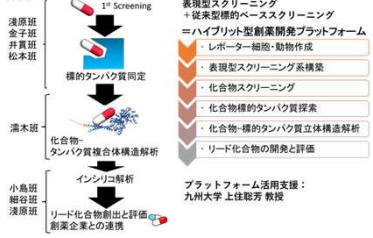




Aim 2　ターゲット分子構造を基盤とした腱機能を賦活化するリード化合物開発



今後の課題



Aim 1・2：創薬プラットフォームの活用支援

- 表現型＋標的ベースのハイブリット創薬基盤を、他の運動器疾患・難治性疾患へ展開
- BINDS内外の研究者への技術支援・共同研究として提供（九州大学と連携）
- リード化合物の最適化とin vivo薬効・安全性評価、知財化と製薬企業との連携

Aim 3：歯科治療初の遺伝子治療の開発

- AAV9-Mkxの歯根膜局所投与法の最適化（投与量・投与時期・デバイス）
- 大動物モデルでの矯正促進効果と長期安全性の検証
- 非臨床POCの取得とレギュラトリー対応
- 臨床応用に向けた開発戦略の策定

Acknowledgements:
This work was supported by Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) (Grant Numbers JP22ama121045, JP20gm0810008 and JP23gm0010009 to H.A.) and Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI (Grant Numbers, 26113008 and 20H05696 to H.A.).
There are no conflicts of interest to disclose for the corresponding author related to this presentation.

創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム
Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research
BINDS
AMED
科研費
KAKENHI