

2024年1月23日

新潟大学
北里大学

老化に伴う骨粗鬆症等における 骨の再生・回復に働く物質を特定

－ 歯周病や骨粗鬆症の治療薬開発促進に期待 －

新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センター／研究統括機構の前川知樹研究教授、前田健康教授、同研究科微生物感染症学分野の寺尾豊教授、同研究科歯周診断・再建学分野の多部田康一教授、ならびに北里大学大村智記念研究所の砂塚敏明教授、廣瀬友靖教授らの研究グループは、米国ペンシルベニア大学、ドイツドレスデン工科大学との国際共同研究を実施し、マクロライド系抗菌薬^{注1}とマクロライド系抗菌薬から合成した非抗菌性誘導体 EM-523 が、骨の再生・回復に働くことを歯周病と骨粗鬆症の老齢動物モデル実験で明らかにしました。本成果により、歯周病や骨粗鬆症などの骨が加齢とともに減弱する疾患に対し、有効な薬剤の開発研究が促進されます。

本研究成果は、2024年1月16日、国際学術誌「iScience」に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- マクロライド系抗菌薬および誘導薬 EM-523 は、骨再生に重要な DEL-1 を誘導する。
- これら薬剤の7日間の投与により老化で減少した歯を支える骨を再生させる。
- これら薬剤の8週間の投与により、老化による骨粗鬆症を改善させる。
- 老化に伴い減少した骨の再生剤や骨粗鬆症の治療薬としての展開が期待される。

I. 研究の背景

超高齢社会を迎えた日本では、歯周病罹患患者が約400万人、骨粗鬆症患者数は1,280万人に達し、歯の喪失および骨粗鬆症によるフレイルが問題となってきています。しかし、骨吸収抑制薬剤はあるものの、老齢期に有効な骨再生薬剤や治療法はほとんどありません。さらに老齢期では期待された骨や組織の再生効果が認められないことが多いのが現状です。老齢期の骨に関連する疾患は、老化による骨や周囲組織の再生能の低下が原因の一つであると考えています。

前川研究教授らはこれまでに、骨の吸収や破壊に「DEL-1^{注2}」が重要な役割を果たしていることを報告してきました (Maekawa T, Nat Commun, 2015 および Shin J, Maekawa T, Sci

Transl Med, 2015)。DEL-1 は、炎症により減少し、骨吸収（骨が減ること）が認められますが、マクロライド系抗菌薬は減少した DEL-1 を再誘導し、骨吸収を制御することを明らかにしました (Maekawa T, JCI Insight, 2020)。さらに DEL-1 は骨の吸収抑制だけではなく、骨の再生にも重要 (Yuh DY, Maekawa T, J Biol Chem, 2020) であることや、様々な細胞に分化する幹細胞自身も DEL-1 を発現し、新しい細胞を作り出す役割を持つことも示してきました (Mitroulis I, Maekawa T, J Clin Invest, 2017)。本研究グループは、このような重要な役割を果たす DEL-1 が、老化に伴い減少することで骨の再生能力が低下することに着目し、それを再誘導し骨が再生できないかと考えました。

II. 研究の概要と成果

本研究グループは、マウスの骨再生が観察できる歯周炎モデルを使用しました (図 1)。本モデルは 10 日間、歯の周りに糸を巻くことで歯周炎を誘導し歯槽骨吸収が認められますが、糸を除去した後に 5 日間経過すると骨は再生します。若いマウス (2 ヶ月齢) では、十分な骨の再生が認められます (★マーク) が、12 ヶ月齢のマウスにおいてはほとんど骨再生が認められません (りんごマーク)。これは老齢のヒトでは十分な骨再生が認められないことと同様です。しかし、老齢マウスの骨再生期の歯ぐきに DEL-1 を直接投与することで、若齢と同じような骨の再生が認められました (下図のどんぐりマーク)。つまり、DEL-1 は老化したマウスの骨再生に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

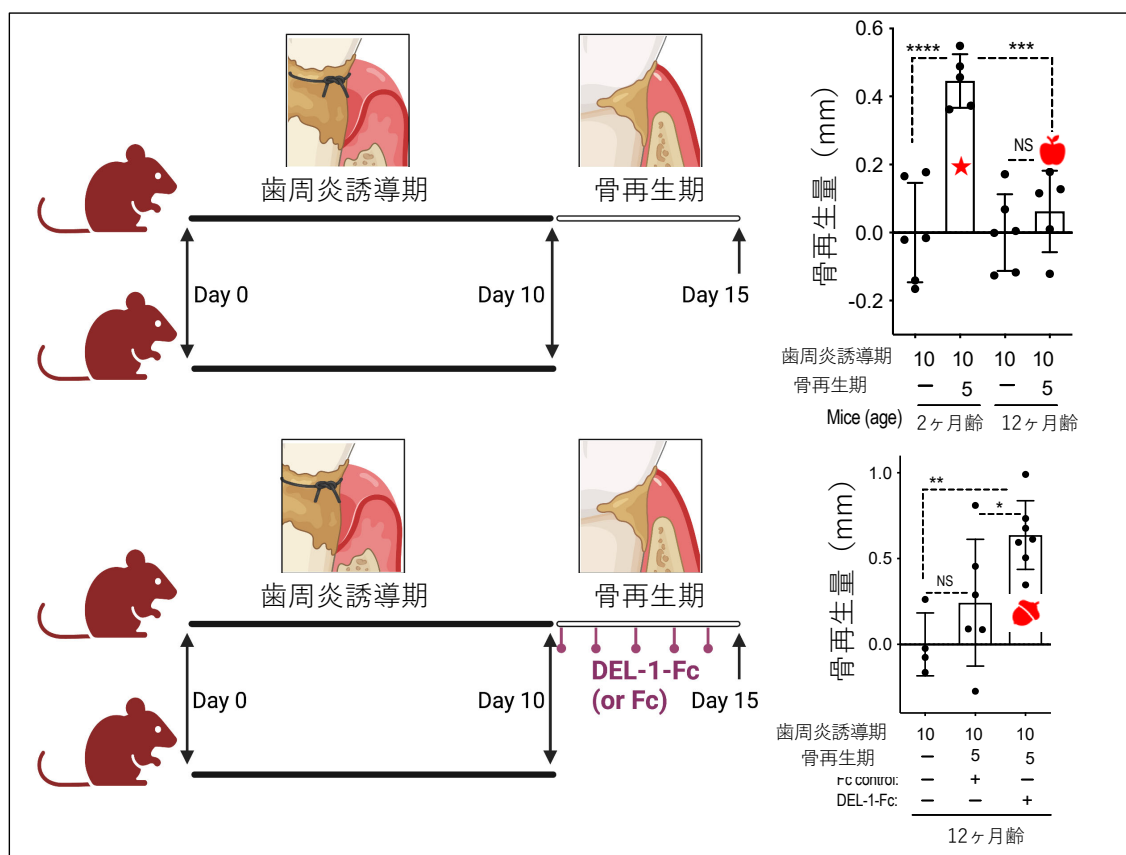


図 1. DEL-1 が減少している老化マウスでは骨がほとんど再生しない

続いて、マクロライド系抗菌薬が歯槽骨の再生に重要な DEL-1 を誘導するかどうかを解析しました。18 ヶ月齢の老齢マウスでは、図に示す PDL という歯の周りの靭帯である歯根膜中に DEL-1 や α -SMA^{注3} (緑色) で示される骨に変化する間葉系幹細胞が大変少なくなっています。ところがマクロライド系抗菌薬の投与により、DEL-1 が誘導されていることを確認しました。それと同時に、間葉系幹細胞も増加していることが確認されました。つまり、マクロライド系抗菌薬が、老化で減少した歯根膜中の DEL-1 を上昇させることで、骨の再生を誘導していることが予想されます (図 2)。

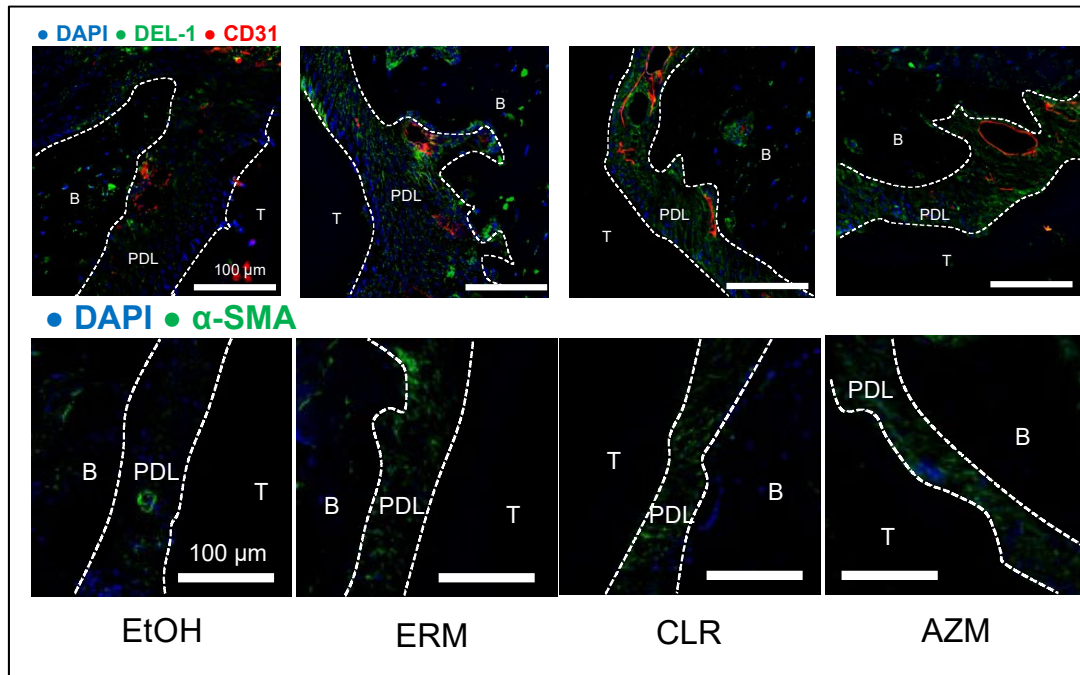


図 2. マクロライド系抗菌薬はマウス歯根膜中に DEL-1 と間葉系幹細胞を誘導する

次に、マクロライド系抗菌薬の一つ、エリスロマイシンを 8 週間投与した老齢マウスでは、全身の骨がどのように変化しているかを調べました。すると、腓骨の骨量が増加を示し、この治療法が骨粗鬆症などの全身の骨量減少疾患に効果を示す可能性が示唆されました (図 3)。

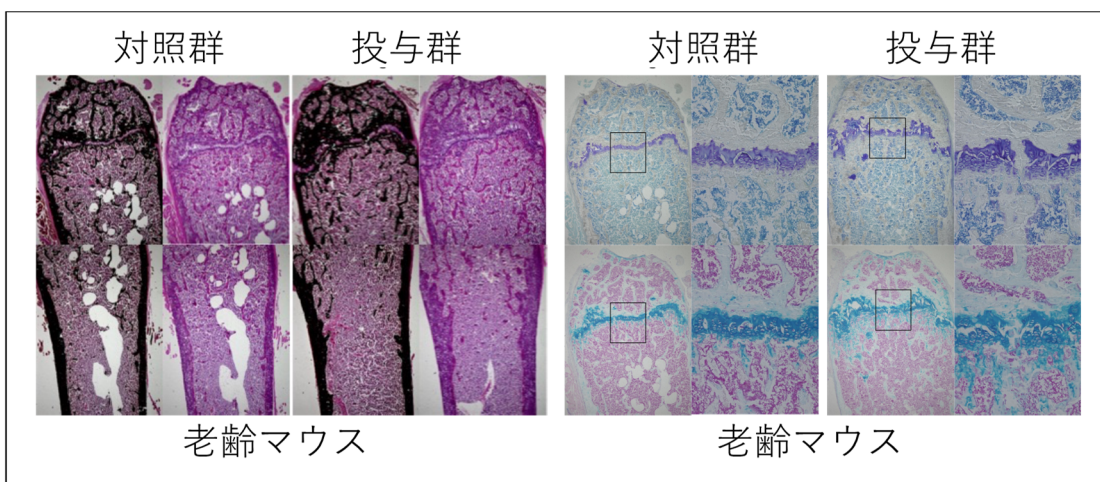


図 3. マクロライド系抗菌薬の長期投与により老齢マウスで骨再生が認められた

しかしながら、マクロライド系抗菌薬には抗菌作用があり、長期投与による耐性菌の出現が危惧されます。そこで抗菌作用を除去し、さらに DEL-1 誘導効果を高めたエリスロマイシン誘導体である EM-523 を使用しました。EM-523 を全身投与することで、老齢マウスにおいてマクロライド系抗菌薬のエリスロマイシンより数倍強力に DEL-1 を回復させることに成功しました。それにより、歯槽骨の再生が促進されることを示しました。また、歯根膜由来培養細胞においても通常のマクロライドの 100 分の 1 の濃度で骨様組織を誘導することを見出しました（図 4）。

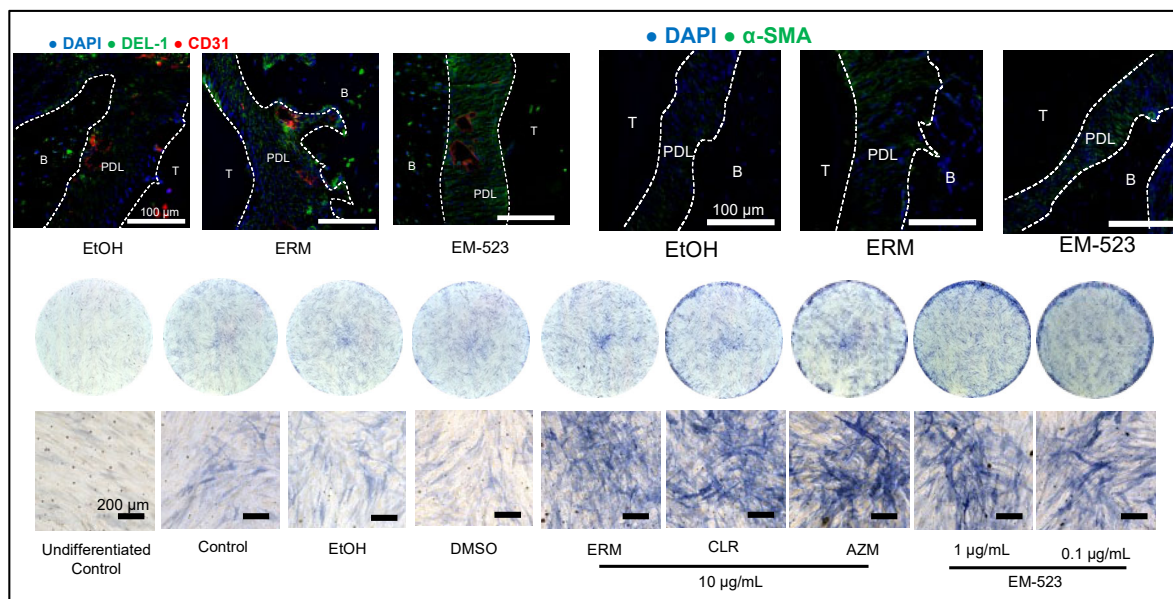


図 4. EM-523 は歯根膜中の DEL-1 および間葉系幹細胞を増加し、
歯根膜由来細胞の骨様組織をより強く誘導した

これらのマクロライド抗菌薬や EM-523 は、年齢をマッチさせた DEL-1 を欠損するマウスでは骨再生を誘導できませんでした。つまり、これら薬剤の骨再生に関しては、DEL-1 依存性に機能していることも明らかになりました。本研究により、老齢期での骨再生におけるマクロライド-DEL-1 の新機軸を示しました。

III. 今後の展開

本研究により、マクロライド系抗菌薬の新作用としての老齢個体での DEL-1 の誘導と骨再生効果を示しました（図 5）。さらに抗菌作用を除去し、効果を增強した EM-523（図 6）に、より強い骨再生効果があることも同時に示しました。これら薬剤は、老齢マウスのみならず老齢サルも骨においても骨再生効果みられていることから、今後のヒトへの薬剤展開が期待されます。そして、歯周病による局所的な骨欠損に対する骨再生療法への展開が期待されるとともに、骨粗鬆症治療薬としての応用と抗生物質の適応拡大へのエビデンス提供となります。今後は、骨再生効果と安全性をより高めた薬剤の開発による骨関連性疾患への治療薬につなげていきます。

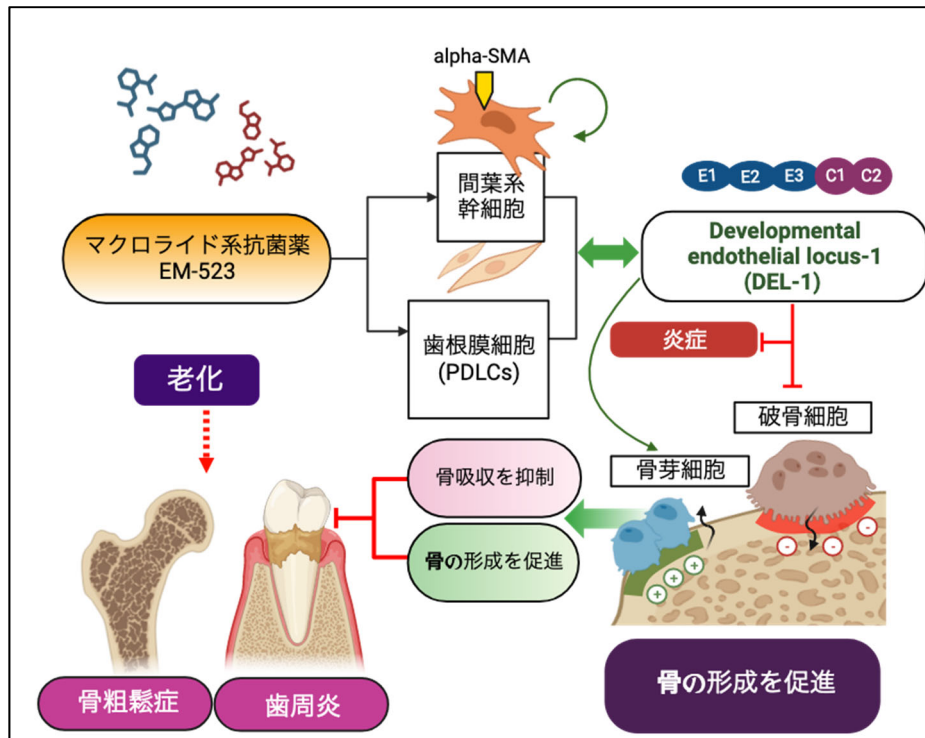


図5. マクロライド系抗菌薬と EM-523 は、老化により失われた DEL-1 を再誘導することで間葉系幹細胞の増殖と骨形成細胞への分化を促進し、歯槽骨および全身の骨再生を誘導することが明らかになった

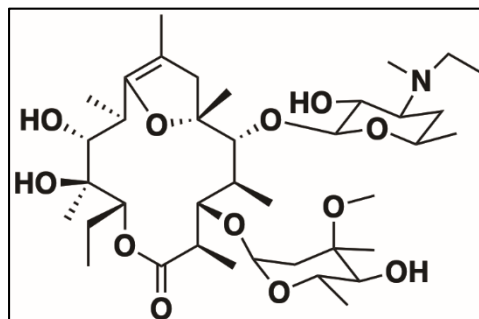


図6. 合成された EM-523 の構造式

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2024年1月16日、国際英文科学誌「iScience」に掲載されました。
論文タイトル：A Novel Macrolide-Del-1 Axis to Regenerate Bone in Old Age（老齡期の骨再生におけるマクロライド-DEL-1の新機軸）

著者：Kridtapat Sirisereepap, Hikaru Tamura, Jong-Hyung Lim, Meircurius Dwi Condro Surboyo, Toshihito Isono, Takumi Hiyoshi, Andrea L. Rosenkranz, Yurie Sato-Yamada, Hisanori Domon, Akari Ikeda, Tomoyasu Hirose, Toshiaki Sunazuka, Nagako Yoshiba, Hiroyuki Okada, Yutaka Terao, Takeyasu Maeda, Koichi Tabeta, Triantafyllos Chavakis, George Hajishengallis, Tomoki Maekawa*

*corresponding author

doi: 10.1016/j.isci.2024.108798

また、本研究に関連する成果は、2021年9月27日に特許出願（特願 2021-156321）を行い、その後、2022年9月20日に国際出願（PCT/JP2022/034943）を行っています。

V. 謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業（基盤 B・22H03267、国際共同研究加速基金（海外連携研究）・23KK0160：前川知樹、基盤 A・23H00445：寺尾豊）、AMED (Interstellar Initiative: JP21jm0610030h、橋渡し研究プログラム北海道大学拠点: JP23ym0126801j：前川知樹)、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団、AMED・BINDS (JP22ama121035：砂塚敏明、廣瀬友靖、池田朱里)、の支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注 1）マクロライド系抗菌薬

マクロライド系抗菌薬は、細菌などのタンパク質合成を阻害し、細菌の増殖を抑えることで抗菌作用をあらわす薬剤。これまでにいくつかのマクロライド系抗菌薬に抗炎症作用があると報告されていた。本研究で使用しているのはそのうちのエリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシン。

（注 2）DEL-1

DEL-1 は様々な生体機能を持ち、炎症や骨吸収に対して防御的に機能する等、骨や組織の再生に重要な分子。DEL-1 は若い人では多く産生されているが、年を取ったり、炎症が起きたりするとその量が減っていく。そのために、骨が溶けたり、傷の治りが悪くなったりすると考えられている。

（注 3） α -SMA 陽性細胞

成体内に存在する幹細胞の一つで、骨や軟骨に分化できる能力をもつ細胞を間葉系幹細胞という。間葉系幹細胞には様々なマーカー（特徴）があるが、歯根膜に存在する間葉系幹細胞は α -SMA 陽性細胞であることが多い。

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センター／
研究統括機構

研究教授 前川 知樹（まえかわ ともき）

E-mail : maekawa-t@dent.niigata-u.ac.jp

北里大学大村智記念研究所

教授 廣瀬 友靖（ひろせ ともやす）

【広報担当】

新潟大学広報事務室

TEL : 025-262-7000

E-mail : pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

学校法人北里研究所総務部広報課