

2025年5月19日

新潟大学

歯周病の重症化機序を解明、治療薬候補も報告

新潟大学大学院医歯学総合研究科の笹川花梨博士，土門久哲准教授，寺尾豊教授らの研究グループは，唾液や歯肉溝滲出液に含まれるタンパク質の SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor) と感染症の関係に着目して実験を進めています。歯周病のモデル実験で，歯周病が重症化すると SLPI が減少することを明らかにしました。さらに，歯周病が重症化するモデル実験の際に，合成した SLPI を歯肉へ投与し正常量へ回復させることで，歯周病の重症化を抑制できることも報告しました。本研究成果は，2025 年 5 月 16 日，国際科学誌「Communications Biology」のオンライン版に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- SLPI はヒトの唾液や歯肉溝滲出液などに存在するタンパク質である。感染細菌を排除するヒトのタンパク質分解酵素(エラスターゼなど)が，誤ってヒト自身を傷害しないよう調節する働きがある。
- マウスを用いた歯周病モデル実験において，重症化した歯周病部位では SLPI が遺伝子レベルでもタンパク質レベルでも減少していることを明らかにした。
- 歯周病の重症化部位では，SLPI の減少に伴いエラスターゼが活性化し，自己組織を傷害して過剰な炎症を引き起こすことを明らかにした。
- SLPI の減少に伴い過剰な炎症が生じた歯周組織では，破骨細胞が活性化することで，骨が破壊される歯周病が進行し重症化することを明らかにした。
- 合成した SLPI を重症化歯周病のモデルマウスの歯肉に投与すると，エラスターゼの活性とそれに伴う過剰炎症と骨の破壊が抑制されることを示し，SLPI が歯周病の治療薬候補となることを報告した。

I. 研究の背景

歯周病は，細菌感染が原因で起こる病気であり，日本の中高年の多くが罹患している国民病の一つです。歯周病が重症化すると，歯を支える骨(歯槽骨)が破壊され溶けてしまいます。溶けた歯槽骨を回復させることは極めて困難なため，歯を失う一番の原因となっています。さらに，歯周病は様々な全身疾患を悪化させることも報告されています。そのため，歯周病が重症化するメカニズムを解明し，科学的知見に基づく治療法を考案することは，国民の健康にとって重要な意義があります。

本研究チームは，歯周病の実験モデルを用い，歯周病になった組織中ではタンパク質分解酵素のエラスターゼ活性が増加すること，このエラスターゼ活性により細胞同士を接着する分子を分解して歯周病を重症化させることを報告しています(注 1)。しかしながら，歯周病の発症部位でエラスターゼ活性が高まるメカニズムは未解明でした。

II. 研究の概要・成果

マウスを用いた歯周病モデル実験において，重症化した歯周病組織を採取し，SLPI の遺伝子転写とタンパク質発現を調べ，健康な歯肉組織と比較しました。その結果，歯周病になると，SLPI は遺伝子レベルでもタンパク質レベル(図 1 の緑色)でも減少することが示されました。

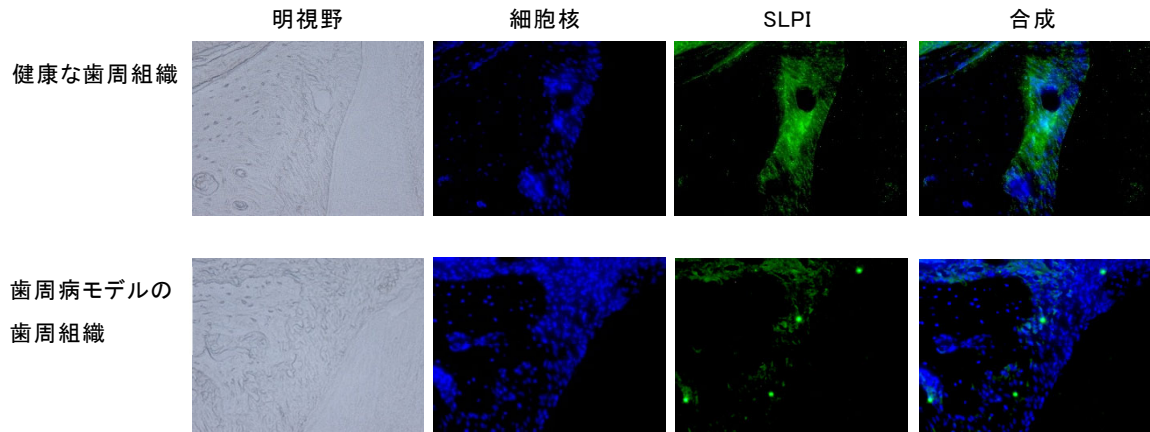


図 1 歯周病モデルマウスと健康マウスの歯周組織における SLPI タンパク質発現の比較

次に、採取した歯周組織のエラスターゼ活性と炎症性サイトカインの遺伝子転写を調べました。歯周病においては、SLPI の減少に伴いタンパク質分解酵素のエラスターゼが活性化し、自己組織を傷害して過剰な炎症が誘導されることが示されました。続いて、歯周病を発症し SLPI が減少した歯肉へ、合成 SLPI を注射して量を回復させる実験を行いました。その結果、SLPI 投与により、エラスターゼの活性化と過剰な炎症反応の両方を抑制できることが示されました。さらに、歯肉下の歯槽骨についても解析を進めたところ、SLPI 投与は骨を破壊する反応を抑制し、かつ骨の再生を促す反応も誘導することが示されました。

これらの科学的知見の結果として、マウスを用いた歯周病モデル実験では、SLPI が歯周病の重症化を抑制し(歯周組織の炎症を抑制し、歯槽骨が破壊されて溶けることを防ぐ)、治療に繋がることを明らかにしました(図 2)。また、重症歯周炎では炎症を誘導する IL-6 が上昇することから、マウス IL-6 受容体を阻害する抗体(MR16-1: 中外製薬株式会社より供与)についても治療薬候補として実験したところ、歯周病の重症化を抑制できることが分かりました(図 2)。同様に、対照群として用いた骨形成タンパク質(BMP-2)の投与でも一定の治療効果が確認されました(図 2)。

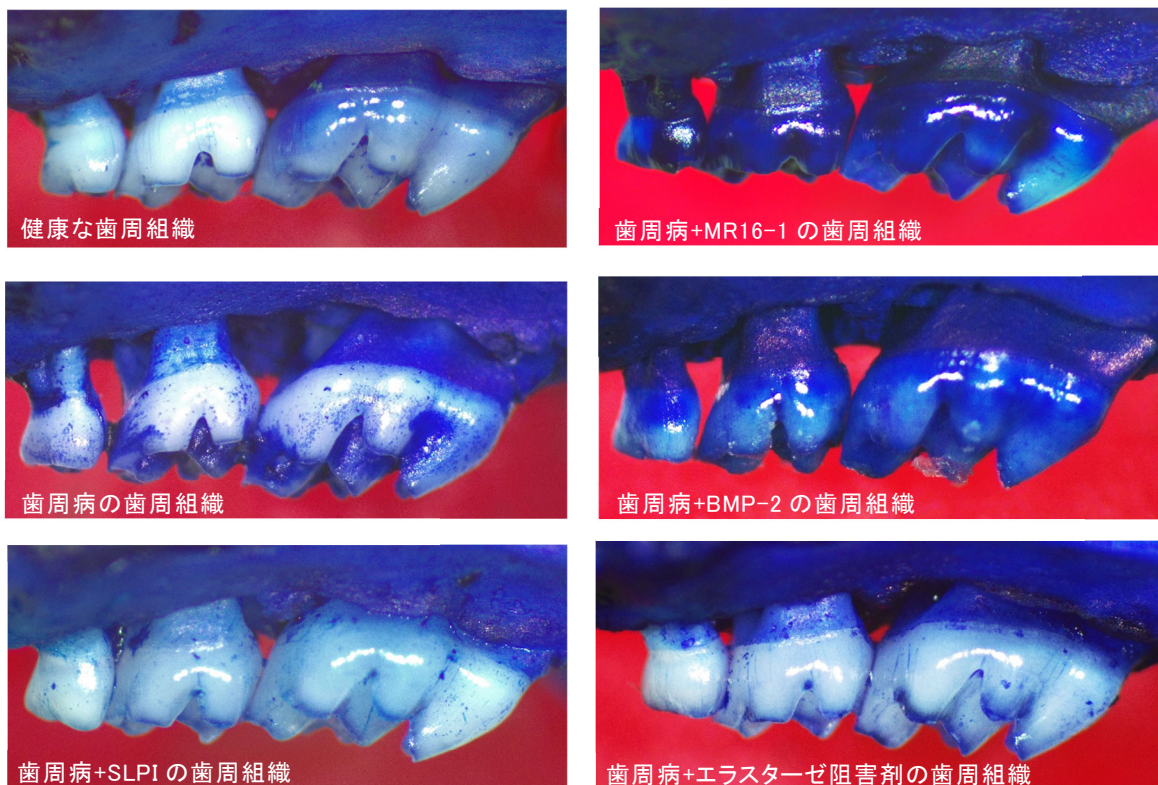


図 2 歯周病モデルマウスに対する SLPI タンパク質の治療効果

III. 今後の展開

SLPI はヒトに備わるタンパク質であり、化学合成した薬剤(エラスターゼ阻害剤)や抗体医薬品(抗 IL-6 受容体抗体),あるいは骨誘導サイトカイン製剤(骨形成タンパク質)とも異なる長短所を有します。SLPI は、エラスターゼ阻害剤や抗 IL-6 受容体抗体や骨形成タンパク質ほどには広範な治療効果を発揮しないと推察されます。しかし作用範囲が限定的であり、ヒトが元から保有するタンパク質をその正常値へ戻す投与方法であれば、副作用や繰り返し使用による効果低減の懸念は低いとも予測されます。今後は、SLPI の歯肉投与が効果を及ぼす範囲、繰り返し使用した際のアレルギー反応や治療効果の変化などを調べ、治療薬としての安全性と可能性をさらに検索します。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2025 年 5 月 16 日、国際科学誌「Communications Biology」のオンライン版に掲載されました。

【論文タイトル】Secretory leucocyte protease inhibitor regulates bone metabolism and inflammation in experimental mouse periodontitis.

【著者】Karin Sasagawa, Hisanori Domon, Satoru Hirayama, Tomoki Maekawa, Toshihito Isono, Koichi Tabeta, and Yutaka Terao

【doi】10.1038/s42003-025-08197-3

V. 謝辞

本研究は JSPS の科研費、および JST と新潟大学による新次世代プロジェクトの助成を受け行われました。また、抗 IL-6 受容体抗体 MR16-1 は、中外製薬株式会社および岸本忠三大阪大学元総長・免疫学フロンティア研究センター特任教授から供与を受けました。

【参考情報など】

(注 1) 2022 年 5 月 19 日、新潟大学プレスリリース「新たな歯周病重症化メカニズムを解明 ―歯周病治療法の開発につながる可能性―」

<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2022/151748/>

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科(歯学系)

微生物感染症学分野

教授 寺尾 豊(てらお ゆたか)

E-mail: terao@dent.niigata-u.ac.jp