

骨吸収を標的とした 世界初の歯周病治療薬

sPLA2-IIA阻害剤による革新的アプローチ

細菌だけでは説明できない重度歯周炎
その背景にウイルス感染と脂質分解酵素
の関与を発見しました。
ウイルス感染細胞由来の小胞が破骨細胞
を活性化する経路を、既存阻害薬で遮断し
ます。

日本大学

歯学部
感染症免疫学講座

今井 健一

歯周病講座
蓮池 聡



研究者紹介

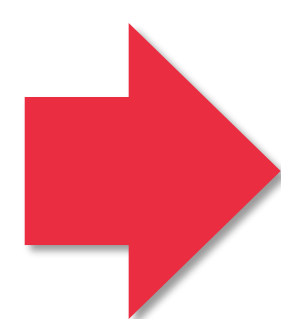
- ・細菌だけでは説明できない歯周炎の病態に着目
 - ・ウイルスと細菌の共感染から骨破壊の機序を解明
 - ・骨吸収を薬で止める世界初の歯周病治療薬を目指す
- 論文 J Lipid Res 2026;67:101014 / 特許 特願2025-183680

ポイント

- **【発見】**EBV 感染細胞の小胞が破骨細胞を活性化し骨を壊す
- **【機序】**骨破壊の実行役は脂質分解酵素sPLA2-IIA(患者でも上昇を確認)
- ➔ **【創薬】**既存阻害薬 Varespladib で骨吸収を抑制

従来の技術・問題点

歯磨き・機械的清掃・抗菌薬
骨破壊を直接抑える承認薬はなく、再
発・耐性が課題



新しい技術・解決法

既存 sPLA2-IIA 阻害薬のドラックリポ
ジショニング。
既存薬 Varespladib が骨吸収を直接
抑制。局所 DDS 化で歯周組織へ送達

こんな研究や開発ニーズに

- 局所 DDS・徐放製剤の開発
- 骨破壊の実行役は脂質分解酵素 sPLA2-IIA
- CMC・薬事・臨床開発
- ライセンスまたは共同開発による事業化

骨吸収を標的とした世界初の歯周病治療薬

— sPLA2-IIA 阻害剤による革新的アプローチ —

共同研究先 募集中

日本大学 歯学部 感染症免疫学講座 今井 健一 / 歯周病学講座 蓮池 聡

概要

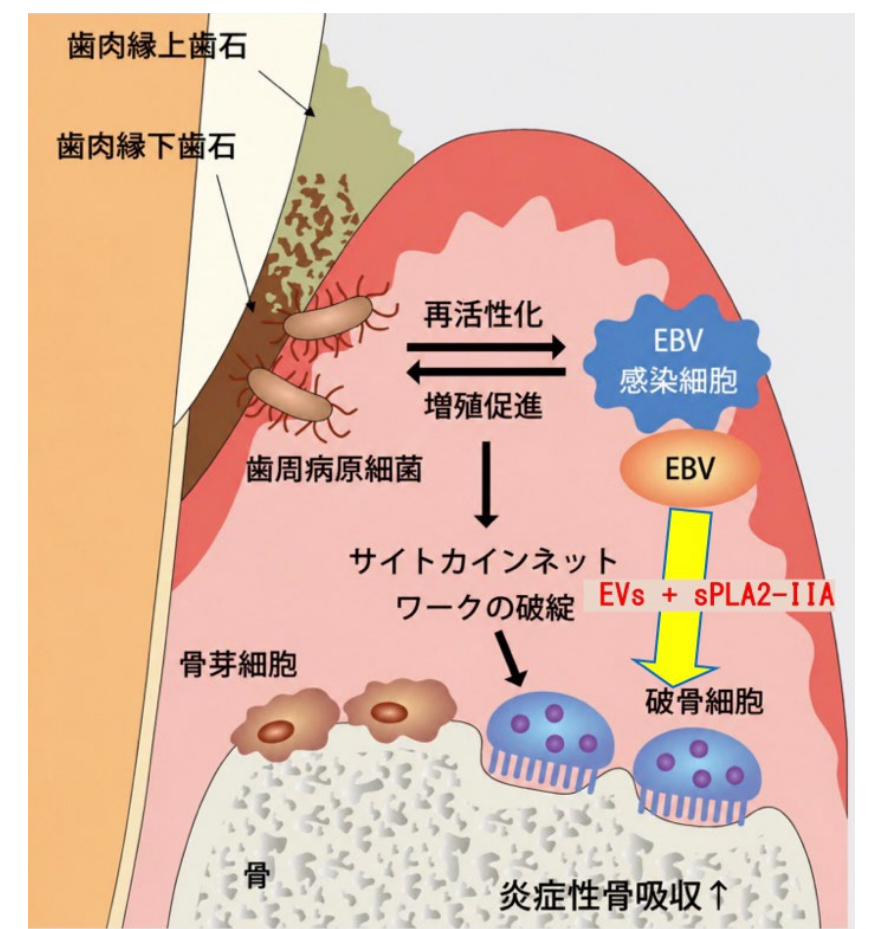
歯周炎は成人の半数以上が罹患し、歯槽骨の進行性破壊を主徴とする慢性炎症性疾患である。細菌感染だけでは説明できない急速進行例の存在から、Epstein-Barr ウイルス(EBV)の関与が指摘されてきた。

本研究はヒト化マウスモデルを用い、EBV 感染が歯槽骨に局限した骨吸収を誘導すること、その実行分子が脂質分解酵素 sPLA2-IIA であることを世界で初めて示した。さらに既存薬 Varespladib が骨吸収を抑制することを確認し、ドラッグリポジショニングによる疾患修飾療法の可能性を示した。

研究背景・目的

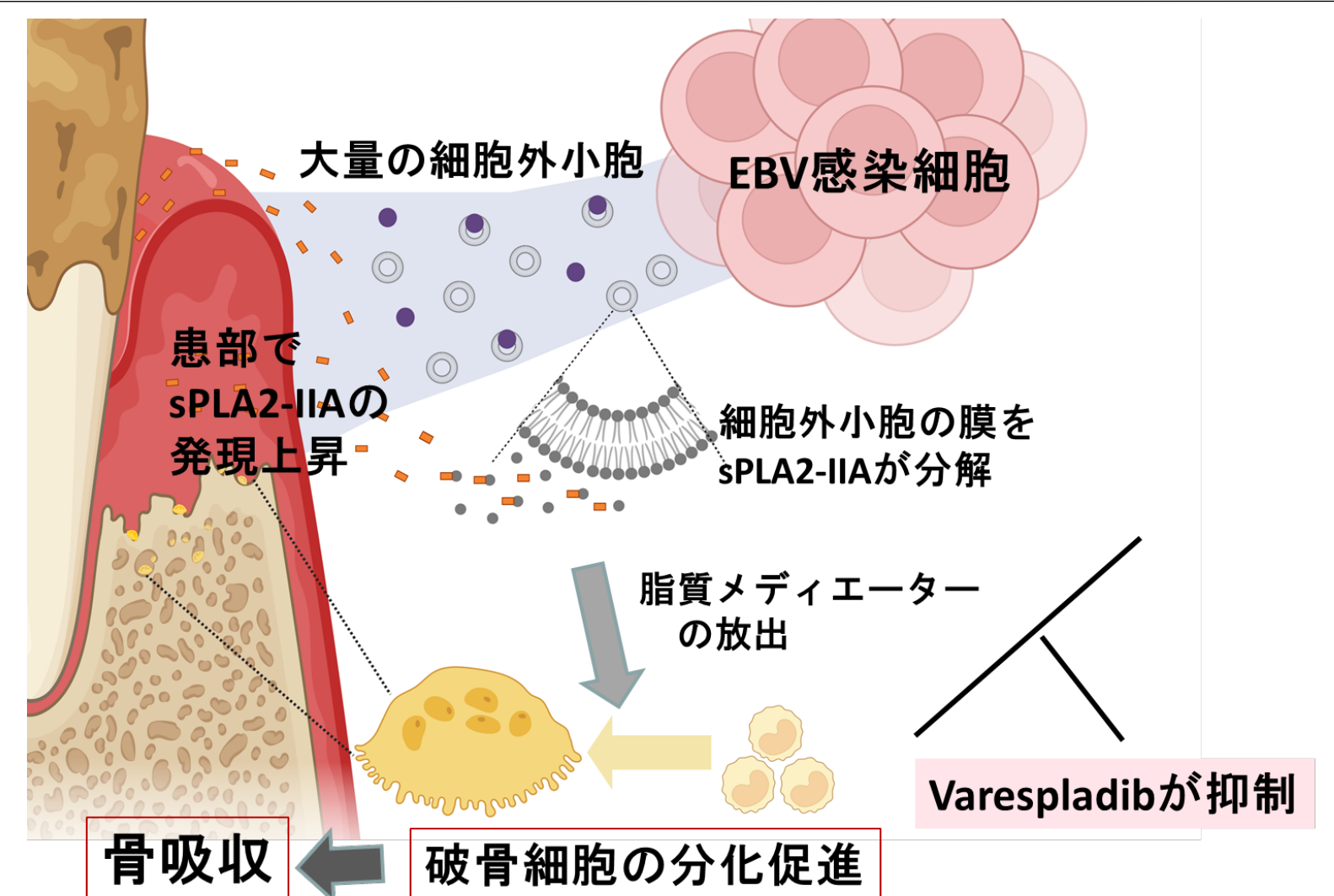
歯周炎の原因細菌として *P. gingivalis* 等が知られるが、細菌量だけでは重度・急速進行例を説明できない。歯周ポケットでは EBV との重複感染が高頻度に認められる一方、EBV が歯槽骨代謝を障害する機序は不明であった。

EBV は破骨細胞やその前駆細胞に直接感染しないため、間接的な骨吸収促進経路の存在が想定される。そこで細胞外小胞(EV)と、炎症性脂質代謝を制御する sPLA2-IIA に着目し、分子病態の解明と治療標的としての妥当性検証を目的とした。



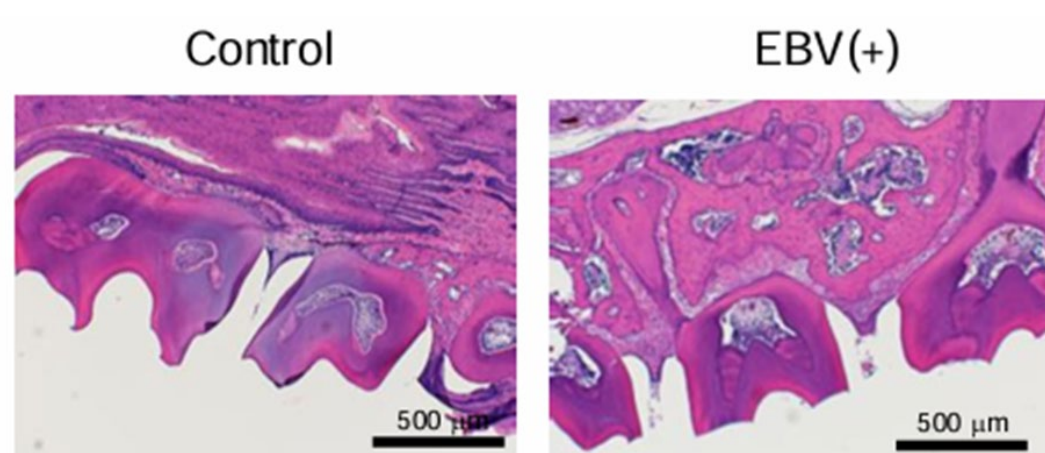
原理・方法

- ① ヒト化マウス: CD34 陽性臍帯血移植 NOG マウスに EBV (Akata株) を接種し、上顎歯槽骨を組織学的に評価(n=3/群)
- ② EV解析: EBV感染細胞(Akata LCL)由来EVをTHP-1に添加し、CTSK・RANK・RANKL発現を測定
- ③ 脂質解析: EV膜リン脂質をsPLA2-IIAで加水分解し、リゾ脂質・脂肪酸代謝物をリポドミクスで定量
- ④ 薬理的検証: EVをマウス歯周組織へ局所投与し、Varespladib(1 μM)前処理による効果を評価
- ⑤ 臨床的検証: 患者歯肉・GCF の sPLA2-IIA を定量し、歯周ポケットの EBV コピー数との関連を解析



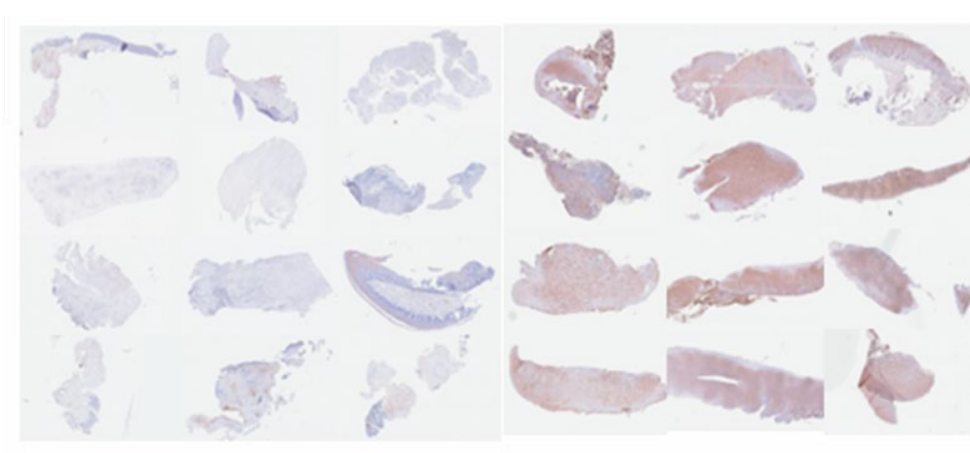
結果

EBV 感染ヒト化マウス



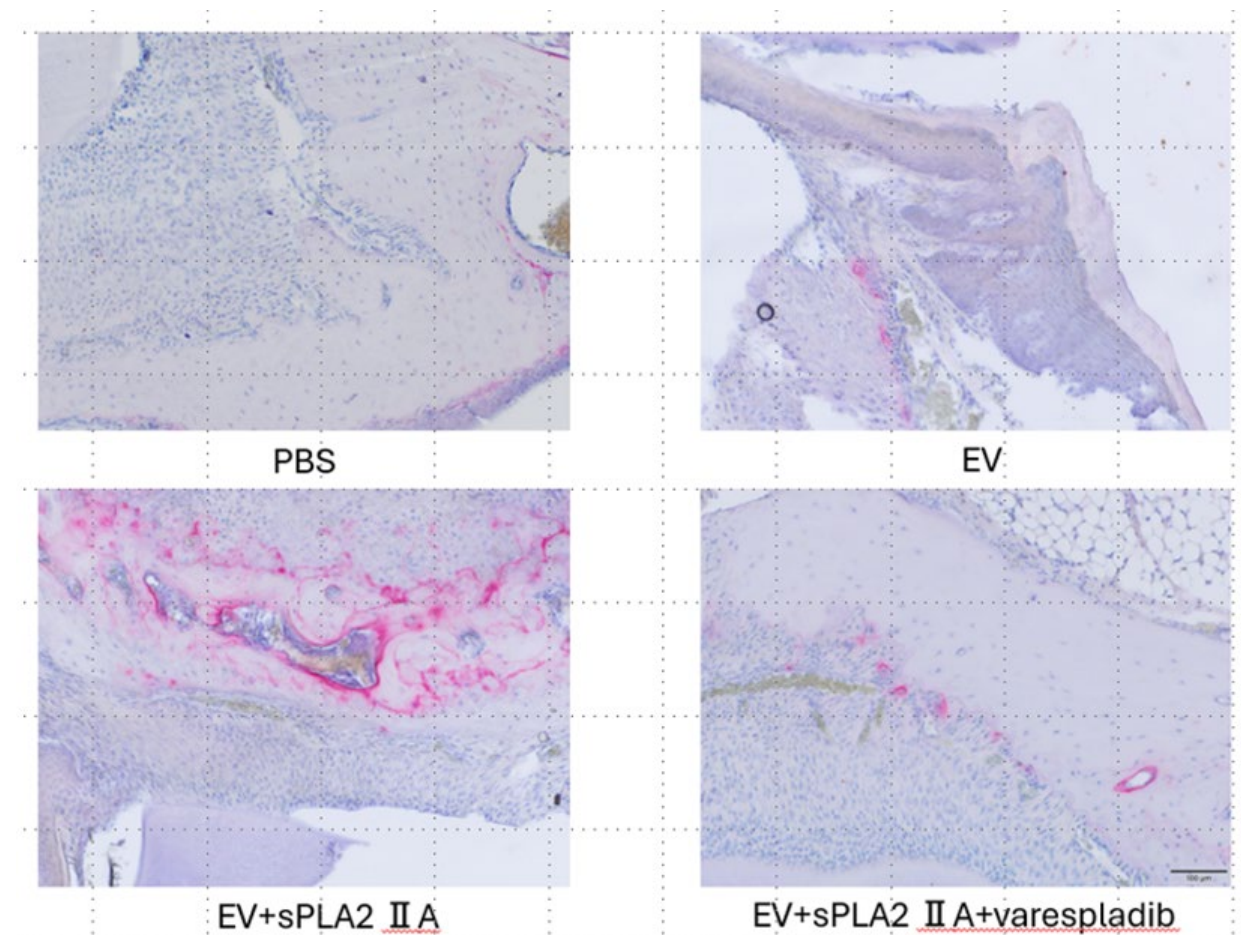
歯槽骨骨梁が疎になる

患者試料での検証



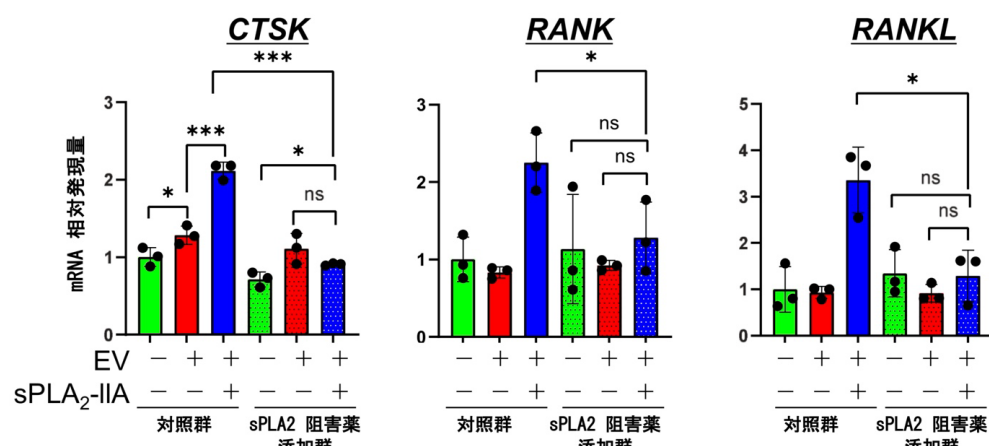
患者歯肉で sPLA2-IIA 高発現

Varespladib による骨吸収抑制



sPLA2-IIA 処理 EV は TRAP 陽性破骨細胞と CTSK 発現を増加させたが、Varespladibで強く抑制された(薬効 PoC)。

EV による破骨細胞分化の誘導



EV 添加で CTSK が上昇。sPLA2-IIA 処理では RANK・RANKL も24時間で上昇し、Varespladib で消失した。

まとめ

1. EBV 感染に伴う歯槽骨吸収をヒト化マウスで確認。
2. sPLA2-IIA を介した EV 脂質リモデリングが破骨細胞分化を促進。
3. Varespladib がこの経路を遮断し、骨吸収を抑制。

論文 Kanamori A, et al. J Lipid Res

2026;67:101014

特許 特願2025-183680(学校法人日本大学)

応用分野・用途・今後の展開

第一適応は歯周病／歯槽骨吸収。根尖性歯周炎、インプラント周囲炎、関節リウマチ、骨粗鬆症などの骨破壊性疾患へ展開できる。今後は局所DDS製剤化、非臨床安全性、薬事戦略を進め、早期導出を目指す。

共同研究先 募集中

- 局所DDS・徐放製剤の開発
- 非臨床安全性・薬物動態評価
- CMC・薬事・臨床開発
- ライセンスまたは共同開発による事業化

こんな企業の方を探しています