

2026年6月3日

新潟大学

エリスロマイシン含有徐放性マイクロ粒子による 革新的歯槽骨再生療法の開発

－ 痛みの少ない次世代の「ポケット注入型歯周病治療薬」の実現へ －

【本研究成果のポイント】

- 1回の局所注射で長期間効く DDS 製剤の開発：ポリ乳酸（PLA）^{（注1）}を用いたマイクロ粒子により、最大 14 日間にわたる薬物の持続的な放出を実現。
- 破骨細胞^{（注2）}を抑え、骨芽細胞^{（注2）}を活性化する：DEL-1 を上昇させることで、歯槽骨の破壊抑制と骨再生を同時に達成可能。
- 失われた骨の若返り：歯周病による骨減少を防ぐだけでなく、加齢により失われた歯槽骨の再生にも成功。
- 薬剤耐性菌リスクを排除した、患者への負担が極めて少ない「ポケット注入型の次世代歯周病治療薬」の実現に向けた重要な一歩となる。

新潟大学大学院医歯保健学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、同大学大学院医歯学総合研究科博士課程の Meircurius D.C. Surboyo さん（大学院生）、同大学医歯保健学研究科口腔保健学分野の吉羽永子教授、歯周診断・再建学分野の多田康一教授、微生物感染症学分野の寺尾豊教授は、株式会社 SENTAN Pharma（本社・福岡市）と共同開発研究を行い、抗炎症・骨再生促進作用を持つマクロライド系薬物「エリスロマイシン（ERM）」を、生体適合性高分子で作られた微小なマイクロ粒子に封入し、歯肉に 1 回局所投与するだけで持続的に薬物を放出して歯周病による歯槽骨（歯を支える骨）の吸収を抑制し、さらに骨再生を促進する画期的な治療製剤（開発コード：SP0073-4）の開発に成功しました。本研究グループは、前回の研究^{*1}において、生体内タンパク質 DEL-1^{（注3）}が幹細胞の老化を防ぎ、加齢に伴う骨消失を抑制する強力な抗老化（セノリティック）効果を持つことを解明していました。今回の成果は、その革新的なバイオロジーの知見を、実際の医療現場で患者に届けるための具体的な治療製剤技術（DDS）^{（注4）}として世界に先駆けて具現化したものです。本成果は、薬剤耐性菌のリスクを排除した「痛みの少ない、ポケット注入型の次世代歯周病治療薬」の実用化を加速させるだけでなく、将来的に整形外科領域における局所的な骨粗鬆症や骨折、関節炎など、慢性炎症と老化が絡み合う広範な加齢性骨疾患に対するピンポイント骨再生療法の開発に大きく貢献することが期待されます。

本研究成果は、2026 年 5 月 17 日に国際的な製剤学・医療材料専門誌『International Journal of Pharmaceutics』に掲載され、5 月 24 日にオンライン公開されました。

I. 研究の背景

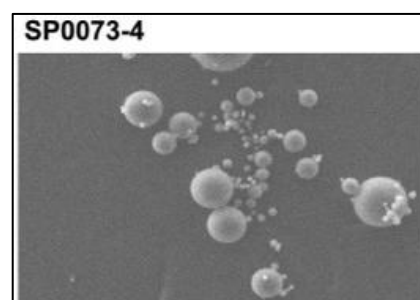
歯周病は歯を失う最大の原因であり、慢性的な炎症によって歯を支える歯槽骨が溶かされていく病気です。マクロライド系抗生物質（エリスロマイシンなど）は、抗菌作用に加えて優れた抗炎症・骨保護作用を持つことが前川研究教授らのこれまでの研究^{*2}で明らかになっていましたが、全身投与（内服）や従来の局所ジェルでは、薬物がすぐに流出してしまい、長期にわたる服用が必要でした。これは、全身的な副作用や薬剤耐性菌を生むリスクを高めるという大きな課題がありました。

II. 研究の概要と成果

本研究グループは、株式会社 SENTAN Pharma が有する独自の高度な製剤技術（DDS 技術）を用いて、医用材料として認可されている生体適合性・生分解性高分子「ポリ乳酸（PLA）」等により、エリスロマイシンを効率よく包み込んだサイズの異なる複数のマイクロ粒子を開発・比較しました。その結果、直径約 15.8 μm に最適化された粒子（SP0073-4）は、約 96.6%という極めて高い薬物封入効率を持ち、投与直後の薬の急激な流出を防ぐ理想的な構造を持つことが確認されました（図 1）。

図 1：開発した次世代徐放性マイクロ粒子（SP0073-4）

ポリ乳酸（PLA）を用いて作製されたエリスロマイシン含有徐放性^{（注 4）}マイクロ粒子（SP0073-4）の電子顕微鏡画像です。滑らかで均一な球状の粒子（直径約 15.8 μm ）が形成されており、この中に薬物が封入されています。この粒子が歯肉内で薬物の貯留層（デポ）として働き、1 回の注射で約 14 日間にわたりエリスロマイシンを局所に持続的に放出します。



この粒子を進行性歯周病モデルマウスの歯肉に 1 回局所注射したところ、粒子が細胞に直接取り込まれるのではなく、組織内で長期間留まる薬物の貯留層（デポ）として機能しました。そして、低濃度のエリスロマイシンを約 14 日間にわたって局所へ持続的に放出し続けることが確認されました。この優れた治療効果はエリスロマイシン本来の抗菌作用（細菌を直接殺す働き）によるものではなく、細菌量は変わらずとも宿主（患者自身）の過剰な免疫応答を鎮める抗炎症・宿主制御作用によるものであることが判明しました。



図 2：歯周病による骨吸収の抑制効果

歯周病モデルマウスにおける歯槽骨の吸収を示した写真。健康な状態では歯を支える歯槽骨は吸収がほとんど認められないが、歯周病を引き起こした場合には歯槽骨が激しく溶かされ歯根

が露出しています。SP0073-4 を 1 回局所注射した群では、健康な状態に近いレベルで歯槽骨の立体的な構造が強力に保護・維持されています。

高解像度マイクロ CT (μ CT) および網羅的遺伝子解析 (RNA-seq) を用いた詳細な解析により、この製剤は歯周組織において以下の効果を発揮することが明らかになりました。

・ **DEL-1 タンパク質の上昇と免疫環境の改善**：エリスロマイシン含有徐放性マイクロ粒子製剤の投与は、歯周組織（歯肉や歯根膜）の修復に必須である生体内タンパク質 DEL-1 の発現を数倍に高めます。これにより、免疫細胞であるマクロファージの性質を、組織を攻撃する炎症型（M1）から、組織を修復する抗炎症・修復型（M2）^{（注 5）} へとシフトさせ、再生に有利な免疫環境を作り出します。

・ **骨代謝の正常化と強力な骨再生**：増加した DEL-1 は、骨を溶かす「破骨細胞」の形成（NFATc1 などの因子）に強力なブレーキをかけます。それと同時に、骨を作る「骨芽細胞」の働き（ALP 活性など）を高め、新しい骨を作る指令を出す遺伝子群（Runx2、Sp7、Bglap2）や、組織の土台となるコラーゲン形成遺伝子（Col5a1）を一斉に活性化させます。これにより、歯周病で失われかけていた歯槽骨の立体的な構造や骨密度が保護・回復しました。

さらに特筆すべきは、高齢マウスでの結果です。人間の高齢者に相当する 67 週齢のマウスに対し、この粒子を 1 回注射しただけで、わずか 3 週間後には加齢に伴って減少していた歯槽骨が目に見えて修復されました。一度失われた骨が再び形成される骨の獲得（再生）が実証され、加齢により衰えた組織の骨再生能力を強力に補い、健康な状態へと若返らせる効果があることが確認されました。



図 3：高齢マウスの加齢に伴う歯槽骨減少に対する再生効果

人間の高齢者に相当する高齢マウス（67 週齢）における治療効果。加齢に伴い歯槽骨が減少した状態から、粒子を 1 回投与して 3 週間後の様子です。対照群と比較して、SP0073-4 投与群では青く染まった歯槽骨のラインが明らかに上昇しており、一度失われた骨が再び形成される骨の獲得（再生）が実証されました。

本研究成果は、長期間の抗菌薬投与に伴う副作用や薬剤耐性菌のリスクを克服し、患者への負担が極めて少ない『ポケット注入型の次世代歯周病治療薬』の実現に向けた重要な一歩となります。

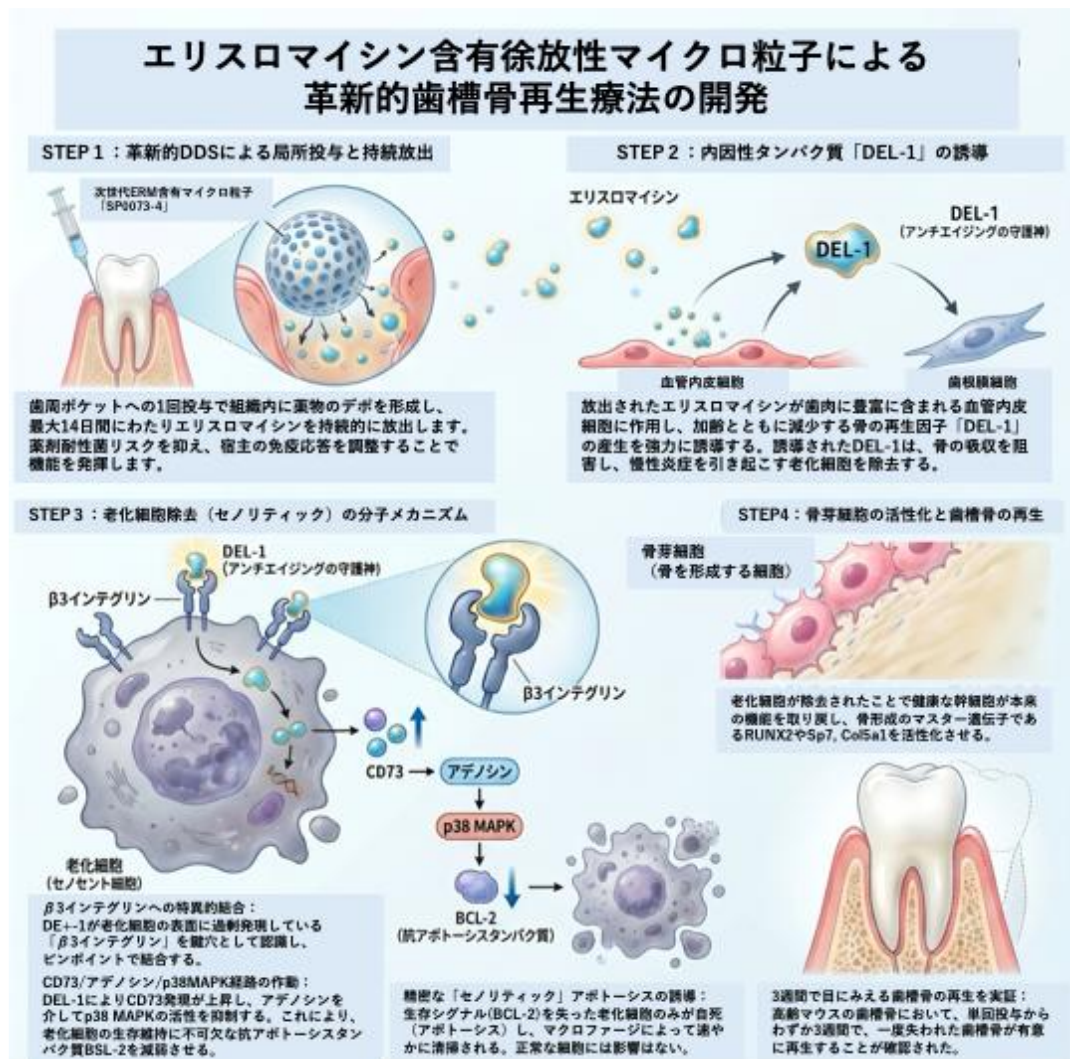


図 4

新たに開発された次世代徐放性マイクロ粒子（SP0073-4）が、1回の局所注射でどのように歯槽骨（歯を支える骨）を再生させるか、その画期的なメカニズムを解説しています。直径約 $15.8 \mu\text{m}$ のマイクロ粒子は歯肉内で薬物の貯留層（デポ）として働き、最大14日間にわたって効果を持続的に発揮します（STEP 1）。この持続効果により、組織修復に必須の生体内タンパク質 DEL-1 が上昇し（STEP 2）、老化細胞を選択的に除去します^{*1}（STEP 3）。すると、DEL-1 はさらに骨を作る骨芽細胞の働きを促進します（STEP 4）。この老化細胞を制御し、再生を促す両輪の働きにより、進行性の歯周病のみならず加齢に伴う骨減少に対しても、1回の投与からわずか3週間で目に見える骨の再生・増加をもたらすことが実証されています。

Ⅲ．今後の展開

今回の研究は、毎日薬を飲んだり、何度も歯科医院で不快な局所処置を受けたりすることなく、数週間に1回、歯周ポケット等へ低用量の徐放性粒子を注入するだけという、患者にとって痛みが少なく極めて快適な新しい歯周病治療の選択肢を提示するものです。

現在、研究グループはマウスモデルでの成功段階（本論文成果）に留まらず、日本医療研究開発機構（AMED）の支援のもと、ヒトにより近い顎骨構造を持つ「イヌ歯周病モデル」を用いた予備的な大動物実験をすでに進めています。この実験において、同徐放性マイクロ粒子製

剤は極めて良好な歯槽骨再生効果および高い安全性を発揮しています。

今後は株式会社 SENTAN Pharma との強固な共同研究体制のもと、この大動物での検証をさらに加速させ、高齢化社会において深刻さを増す難治性歯周病や、加齢性骨減少症に対する画期的な低侵襲骨再生治療薬（ポケット注入型製剤）としての早期の実用化・臨床応用を目指します。

本研究に関連する成果は、エリスロマイシン製剤は製剤及びキット製剤として国内出願：特願 2024-089728 および国際出願：PCT/JP2025/019433 を行っています。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2026 年 5 月 24 日、国際的な製剤学・医療材料専門誌『International Journal of Pharmaceutics』のオンライン版に掲載されました。

【論文タイトル】 Single-dose intrapalatal injection of erythromycin-loaded microparticles mitigates periodontitis-induced alveolar bone loss and enhances bone regeneration

【著者】 Meircurius Dwi Condro Surboyo, Prasiddha Mahardhika El Fadhlallah, Kridtapat Sirisereephap, Yurie Sato-Yamada, Meiwen Fang, Mizuki Yamauchi, Nagako Yoshiba, Koichi Tabeta, Yutaka Terao, Andrea L. Rosenkranz, Takeyasu Maeda, Ryo Takabatake, Hirofumi Miyaji, Hiroshi Takemoto, Tomoki Maekawa*（*責任著者）

【doi】 10.1016/j.ijpharm.2026.126995

V. 謝辞

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（23KK0160, 24K22180, 25K02810）、内藤記念科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団、アステラス病態代謝研究会、日本医療研究開発機構（橋渡し研究プログラム（橋渡し研究支援プログラム）「骨再生および骨粗鬆症治療を目的とした DEL-1 誘導薬剤開発」（AMED: 24ym0126801j0003, 25ym0126162h0001）、および科学技術振興機構（JST）FOREST（創発的研究支援事業：JPMJFR244V）の支援を受けて実施されました。

【用語解説】

（注 1）ポリ乳酸（PLA）

生体内で安全に水と二酸化炭素に分解・吸収される生分解性の高分子材料です。医療用素材として広く認可・使用されており、本研究では、エリスロマイシンを包み込んで持続的に放出するためのマイクロ粒子の材料として用いられています。

（注 2）破骨（はこつ）細胞と骨芽（こつが）細胞

骨の代謝（生まれ変わり）を担う 2 種類の細胞です。破骨細胞は古くなった骨を溶かして吸収し、骨芽細胞は新しい骨を作る役割を持ちます。歯周病などで炎症が起きると、破骨細胞の働きが過剰になり歯槽骨（歯を支える骨）が減少してしまうため、骨の再生にはこれら 2 つの細胞の働きのバランスをコントロールすることが重要になります。

（注 3）DEL-1 タンパク質

私たちの体内に元々存在し、過剰な炎症を抑えたり、組織の修復を促したりする重要なタンパク質です。歯周組織においては、破骨細胞による骨の吸収を抑える一方で、骨芽細胞の働きを活性化させて新しい骨を作る司令を出します。さらに、老化細胞を除去する機能（セノリティック効果）も持ち合わせており、加齢に伴う骨の減少を防ぐ働きもあります。

（注 4）DDS（ドラッグデリバリーシステム）および徐放（じょほう）性

DDS とは、薬物を体内の必要な場所に、適切な量を、狙った期間にわたって届ける技術のことです。本研究では、薬物をマイクロ粒子に封入することで、歯周ポケットなどの局所で長期間（約 14 日間）にわたって薬を持続的に放出する「徐放性」を実現しています。これにより、従来の抗菌薬治療で課題となっていた長期間の投薬や全身への副作用リスク、薬剤耐性菌の発生リスクを減らすことができます。

（注 5）マクロファージ（M1 型 / M2 型）

体内に侵入した細菌や死んだ細胞などを食べて処理する免疫細胞の一種です。周囲の環境に応じて性質を変える特徴があり、炎症を促進して組織を攻撃・防御する「M1 型」と、炎症を鎮めて組織の修復や再生を促す「M2 型」に大別されます。本研究で開発された粒子は、マクロファージを M1 型から M2 型へと変化（シフト）させることで、歯周組織の修復を強力に後押しします。

【参考情報など】

（＊1）2026 年 1 月 30 日，新潟大学プレスリリース「体に備わったアンチエイジングの守護神 DEL-1 が骨の若返りを担う－骨粗鬆症や歯周病の根本治療に光－」

<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2026/1029679/>

（＊2）2024 年 1 月 23 日，新潟大学プレスリリース「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－」

<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2024/550645/>

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯保健学研究科
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 ともぎ）

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