

「口腔用途で新たな機能を訴求しうる天然由来生薬エキスの探索

と機能性表示食品・口腔ケア商品の開発」

[広島大学大学院医系科学研究科 歯科矯正学, 准教授][國松 亮]

1. はじめに

本研究課題では、口腔内の炎症性骨破壊である歯周炎の予防や治療に貢献し得る機能性表示食品・口腔ケア商品の開発を目指している。そのために、抗炎症作用および骨形成作用が期待される数種類の天然植物由来成分エキスを選定し、当該成分の有効性を明らかにすることとした。

2. 概要

歯周炎（歯周疾患）は、歯周病原細菌によって引き起こされる感染性炎症性疾患であり、重篤化すると歯槽骨吸収による骨欠損に続き、歯の動揺・脱落が生じ、咀嚼や嚥下機能の低下を招く。平成28年度の歯科疾患実態調査（表1）では、歯周炎と診断される割合（4mm以上の歯周ポケットを有する者の割合）は35～64歳で、40%以上であり、年々増加していることから、歯周炎の予防・軽減させる補完療法の確立が急務である。

これらの状況を鑑み、以前より、申請者は、抗炎症作用や骨形成作用が期待される天然由来成分を探索し、検証を重ねてきた。

生薬成分である黄芩の中にはフラボノイド類化合物であるバイカリンが含まれている。近年、バイカリンは、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、抗炎症作用等を有することが報告されている。また、エストロゲン様作用を有することから、骨粗鬆症等の骨代謝疾患において、副作用の少ない安全な補助治療法として注目されている。骨粗鬆症モデルラットに摂取させると、骨粗鬆症治療薬であるアレンドロネートとほぼ同程度まで骨組織の回復が認められたとの報告もある（Zhang G *et al.*, *Molecules*, 2017）。しかしながら、歯周炎等に対するバイカリンの効果については明らかにされていないため、申請者は、歯周組織細胞に及ぼすバイカリンの影響について検討を重ねてきた。これまでの検討により、バイカリン添加が、歯周組織を構成する細胞であるヒトセメント芽細胞の骨代謝に関連するタンパク質の発現を亢進して骨形成を促進させることを明らかにした（Kimura A., Kunimatsu R *et al.*, *Current Pharmaceutical Design*, 2018）。また、骨吸収マーカーであるOPGとRANKLのタンパク質の発現にも影響を及ぼし、骨吸収を抑制する働きがあることを明らかにした（Kunimatsu R *et al.*, *Journal of Dental Sciences*, 2022）。さらに、生体内の検討では、矯正学的歯の移動モデルラットに対して、バイカリンを投与したところ、バイカリン投与群では、歯周組織の破骨細胞の発現を抑制し、骨吸収マーカーOPG発現を亢進させるとともに、RANKL発現を抑制

年齢階級 (歳)	1999 (平成11年)	2005 (平成17年)	2011 (平成23年)	2016 (平成28年)
15~24	10.4	7.2	8.5	17.6
25~34	21.5	21.6	17.8	32.4
35~44	31.5	26.6	24.3	42.6
45~54	43.4	42.2	33.2	49.5
55~64	50.0	49.8	47.0	53.7
65~74	45.5	48.9	46.5	57.5
75~	28.0	36.5	44.9	50.6

表1 4mm以上の歯周ポケットを有する者の割合
(平成28年度歯科疾患実態調査結果 厚生労働省)

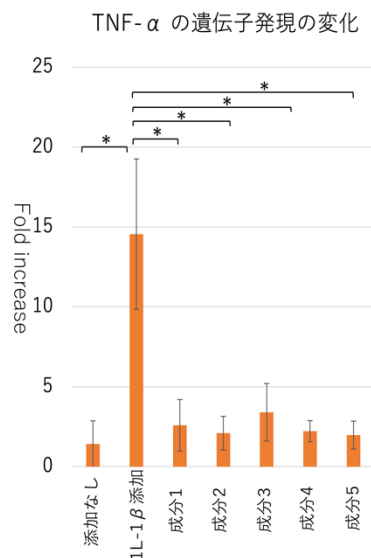
することで、歯根吸収や歯周組織の破壊を予防する事も明らかにした (Kunimatsu R *et al*, Arch Oral Biol, 2020)。

申請者は、口腔用途として新たに機能を訴求しうる天然植物由来成分エキスについて、探索し、補完療法として期待される数種類の天然植物由来成分エキスを選出した(名称の情報については割愛する)。これらの天然植物由来成分エキスは、口腔内領域において、報告は少ないものの歯周組織への抗炎症成果や、歯肉の修復誘導効果があるものと予想される。

以上の背景より、数種類の天然植物由来成分について、歯周組織を構成する細胞の炎症に及ぼす影響の検討を行うこととした。

3.研究成果および今後の課題

研究成果； 歯周組織構成細胞の炎症性サイトカイン添加時における天然植物由来抽出物の影響の解明を行うため、歯周組織を構成する細胞に対して、インターロイキン 1β (以下; IL- 1β) の炎症性サイトカインの添加を行い、炎症を発現させ、これを炎症モデルとした。炎症を惹起させた後、各天然植物抽出成分を添加し、炎症性サイトカインである IL- 1β 、および腫瘍壊死因子(以下; TNF- α) の発現について、遺伝子発現の解析等を行った。その結果、歯周組織構成細胞に対して、5種類 (名称未発表) の天然植物由来抽出物は、抗炎症作用を有する可能性が示唆された。



ヒト由来歯根膜細胞に対する天然由来成分エキス添加が、TNF- α 遺伝子発現の影響に及ぼす影響の結果を示す。

IL- 1β 添加群は、対照群と比較して、TNF- α 遺伝子発現の有意な亢進が認められた。IL- 1β 添加群によって亢進されたTNF- α 遺伝子発現は、天然植物由来成分1、2、3、4、5を添加することによって、TNF- α 遺伝子発現の有意な抑制が認められた。

歯根膜細胞における天然由来成分の抗炎症に及ぼす影響

今後の課題； 今回の研究会で、5種類の天然植物由来抽出物は、抗炎症効果を有する可能性が示唆された。しかしながら、これらの成分の効能差、および作用の機序については、未だ明らかとなっていない。そのため、今後の課題点としては、5種類の天然植物由来抽出物の抗炎症作用について、さらなる詳細な検証を行うとともに、シグナル伝達経路について検討を行い、これらの作用機序について明確にし、科学的な根拠を構築する必要がある。

4. おわりに

5 種類の天然植物由来抽出物は、歯周組織を構成する細胞に対して、抗炎症作用を有する可能性が明らかとなった。歯周組織の炎症を制御しうる手段としての天然植物由来成分の有効性の可能性が示唆された。

5. 本研究の今後の計画

今後は、細胞実験の継続と動物による検討を行う。データを構築し最適化の条件を検証する。また、抽出成分の特性評価（characterization）、精製/製造方法の検討を行う。

事業化・商品化に向けての課題・解決策

企業と連携し、歯周炎や歯肉炎等の炎症性疾患をターゲットにした臨床研究あるいは臨床試験で、ヒトに対する天然抽出成分の有効性および安全性を検証し、製品化（機能性表示食品、口腔ケア商品）を目指す。

6. その他

(1) 出願特許(タイトル・出願番号・発明者・特許権者など)

現在、出願特許を検討している。

(2) 投稿論文(タイトル・学会名等)

現在、出願特許を検討しているため、発表・論文は行っていない。

(3) 本研究会の参加企業・団体名

商品の開発と事業化のため、参加企業・団体名は割愛する。



競輪の補助事業

この報告書は、競輪の補助により作成しました。

<https://jka-cycle.jp>