



## 骨吸収抑制活性を併せ持つ 骨標的型ドラッグデリバリーシステムを開発

～骨が溶ける広範な病気に対する薬物治療への応用に期待～

### 本研究成果のポイント

- 骨に適切な薬剤を届ける骨標的型ドラッグデリバリーシステム(DDS)<sup>\*1</sup>は、未だに医薬品として出ておらず、有効で安全性の高い骨標的型DDSの開発が期待されています。
- 本研究では、破骨細胞(骨を溶かす細胞)の骨吸収(骨を溶かす)活性を抑える機能と骨に薬剤を特異的に送り届ける機能を併せ持つDDSキャリア(リン酸化したシクロデキストリン<sup>\*2</sup>)を開発しました。
- リン酸化シクロデキストリンは、破骨細胞を殺さないことや骨への貯留時間が短いことなど、既存の骨粗鬆症治療薬である骨標的型骨吸収阻害剤とは異なる分子機構と動態を示すため、副作用の軽減が期待されます。
- 骨粗鬆症モデルマウスにリン酸化シクロデキストリンを投与すると、骨量減少が強力に抑えられました。
- 本成果は、リン酸化シクロデキストリンが、骨が溶ける広範な病気に対する副作用を軽減した薬物治療への有望なプラットフォームであり、今後の応用が期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生物学 教授 吉澤達也、大阪歯科大学大学院歯学研究科 生化学 准教授 吉川美弘らの研究グループは、破骨細胞の骨吸収活性を抑える機能と骨に薬剤を特異的に送り届ける機能を併せ持つDDSを開発しました。本件に関する論文は、2026年2月16日付で科学雑誌「Journal of Controlled Release」(IF 11.5)に掲載されました。

本研究は、骨に薬剤を特異的に送り届ける機能を持つナノ粒子(リン酸化シクロデキストリン)を開発しました。さらに、このナノ粒子自体が破骨細胞による骨吸収を抑える機能を持つことを発見し、骨粗鬆症モデルマウスに投与すると実際に骨量減少を強力に防ぐことを確認しました。本研究成果は、骨に薬剤を届けながら骨吸収も抑えられる有望なプラットフォームを提供しており、幅広い骨が溶ける病気(骨粗鬆症・がんの骨転移・骨壊死・感染症など)に対する副作用を軽減した薬物治療への応用が期待されます。

### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Journal of Controlled Release
	発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他
	雑誌の発行元国 オランダ
	オンライン閲覧可 (URL) <a href="https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.114735">https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.114735</a>
	掲載日 2026年2月16日 (日本時間)

論文情報	論文タイトル (英・日) Bone-targeting $\beta$ -cyclodextrin phosphate has anti-resorptive activity and thereby prevents osteoporosis (骨標的型リン酸化 $\beta$ -シクロデキストリンは骨吸収活性を抑える機能を持ち骨粗鬆症を防止する)
	代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生物学 吉澤達也 大阪歯科大学大学院歯学研究科 生化学 吉川美弘  共同著者 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 有機生体材料学分野 田村篤志 熊本大学大学院生命科学研究部 製剤設計学分野 東 大志 大阪歯科大学歯学部 生物学教室 平井悠哉 大阪歯科大学歯学部 化学教室 津田 進 朝日大学大学院歯学研究科 口腔微生物学 堂前英資 金沢医科大学総合医学研究所 谷口 真 大阪歯科大学大学院歯学研究科 生化学 池尾 隆
研究情報	代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 細胞生物学 吉澤達也 大阪歯科大学大学院歯学研究科 生化学 吉川美弘  共同研究者 共同著者と同様  資金的関与：日本学術振興会科学研究費補助金（文部科学省）（23K09264：吉川美弘、22K19714：吉澤達也）

## 【論文概要】

### 1 研究分野の背景や問題点

骨粗鬆症とは、骨量の低下と骨の微細構造の変化により骨の強度が低下し、骨折しやすくなる病気です。日本には推定約1590万人の患者さんがおり、高齢化に伴ってその数は増加傾向にあります。現在、幅広い種類の骨粗鬆症治療薬が使われていますが、長期使用により頻度が上がる重大な副作用が知られており、より安全で有効な治療薬の開発が望まれています。また、骨粗鬆症に加え、がんの骨転移・骨壊死・感染症など幅広い骨が溶ける病気に対して、骨吸収を抑制しながら副作用を軽減した適切な治療(抗がん剤・鎮痛薬・抗炎症薬などによる)を行う薬物治療プラットフォームの開発にも期待が寄せられています。

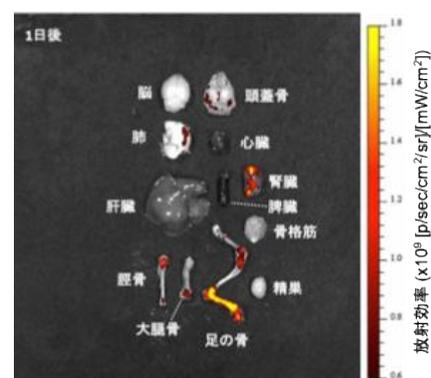
### 2 研究内容・成果の要点

#### 2-1) 骨標的型DDSの開発

シクロデキストリンは、内部が疎水性で外部が親水性であるため、疎水性低分子を包接することが知られています。これらの特性を利用して、有機物を環状内に包接し、食品の匂い消し・医薬品の安定化・成分の徐放化など幅広い範囲で利用されています。

我々は、骨に強い結合力をもつ官能基であるリン酸基に着目し、リン酸化β-シクロデキストリン(β-CDP)を用いて、骨に特異的に集積するのか検討しました。まず、ヒドロキシアパタイト\*<sup>3</sup>でコーティングした培養皿を用いた結合実験では、β-CDPが非常に強くヒドロキシアパタイトに結合することが明らかとなりました。また、マウスの皮下に蛍光物質で標識したβ-CDPを注射し、光イメージング機器(PerkinElmer社のIVIS Spectrum)で検出した結果、β-CDPが30分で骨に集積し、1日後でも貯留されるが(図1)、2日後には減少し始めることが明らかになりました。さらに、β-CDPが実際に化合物を内包し、マウスの骨へ特異的に運べることも証明しました。

図1: 蛍光標識したβ-CDPの局在



## 2-2) β-CDPの機能解析

シクロデキストリンは、細胞膜のコレステロールを引き抜き、シグナル伝達経路に影響を与えることが報告されていたことから、破骨細胞に対するβ-CDPの効果を解析しました。まずアレンドロネート(ALN: 骨に特異的に結合する骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネートの一つ)は、過去の報告通り、破骨細胞分化を阻害し骨吸収を抑制することを確認しました(図2)。同条件において、β-CDPは破骨細胞の分化には影響しないが、優れた骨吸収抑制効果を持つことが明らかとなりました(図2)。また、分子生物学的解析の結果、β-CDPは液胞型プロトンポンプ(骨吸収活性に重要)が破骨細胞波状縁(骨を吸収する面)の脂質ラフト\*<sup>4</sup>に局在するのを抑えることが示唆されました。

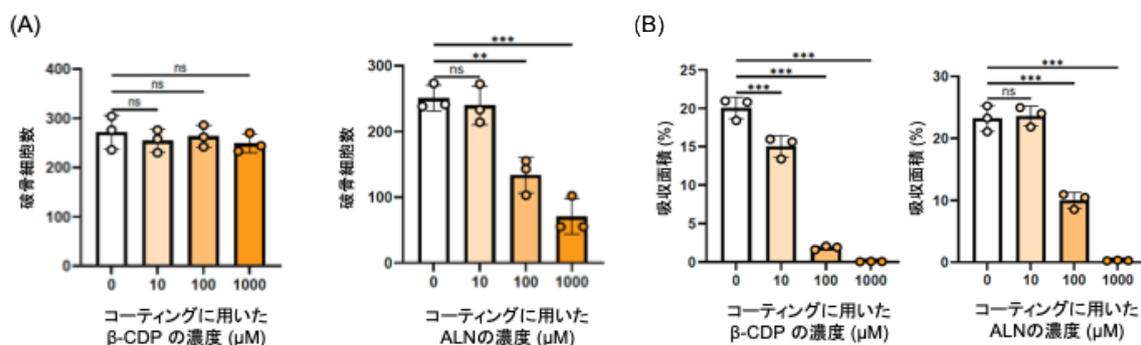


図2: 破骨細胞の分化と骨吸収能に対するβ-CDPの効果

β-CDPもしくはALNをコーティングしたヒドロキシアパタイト培養皿でRAW264.7細胞を培養し、破骨細胞に分化させた時の破骨細胞数(A)と骨吸収された面積(B)。

そこで次に、骨粗鬆症モデルマウスにβ-CDPを投与し、骨量減少を抑えられるかについて検証しました。閉経後骨粗鬆症のモデルとして知られる卵巣摘出(OVX)マウスにβ-CDPを投与したところ(500 mg/kg体重、1週間に2回で5週間)、OVXで見られた大腿骨骨端部海綿骨の骨量減少・骨梁の幅と数の減少・骨梁パターン因子(骨梁構造のパラメーター)の増加が、ほぼコントロールに近い値まで改善しました(図3)。さらに、女性ホルモンの減少による骨粗鬆症とは異なる機構で骨量が減少する加齢性骨粗鬆症においてもβ-CDPの薬理効果を検討しました。4ヶ月齢のメスマウスにβ-CDPを長期投与したところ(500 mg/kg体重、1週間に1回で4ヶ月間)、大腿骨骨端部海綿骨の骨量と骨梁の幅が有意に増加しました。

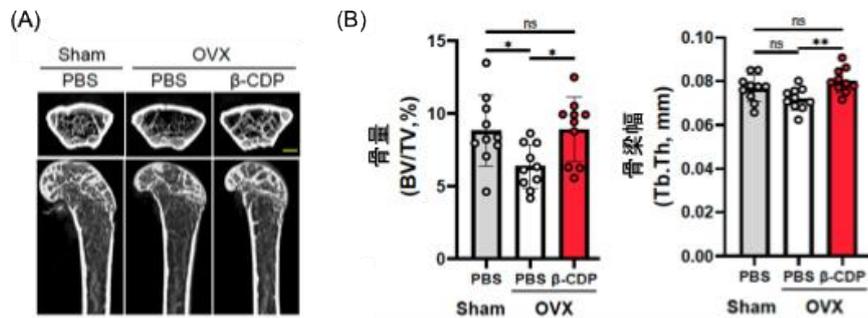


図3: 卵巣摘出処理 (OVX) 骨粗鬆症モデルマウスを用いたβ-CDPの薬理効果  
 OVXマウスにβ-CDPを投与した(500 mg/kg体重、1週間に2回で5週間)実験におけるμCT画像(A)、および大腿骨骨端部海綿骨の骨量と骨梁幅(B)。

### 3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究では、β-CDPが破骨細胞の骨吸収活性を抑える機能と骨に薬剤を特異的に送り届ける機能を併せ持つ新規のDDSであることを示すことができました。

現在、骨粗鬆症治療薬の第一選択薬は、骨吸収阻害薬であるビスホスホネートですが、長期間の投与(5年程度)では薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)や非定型骨折(AFF)といった稀ではあるが重篤な副作用を引き起こすことが知られています。発症の原因や分子機構は十分に明らかではありませんが、ビスホスホネートが非常に長期間骨に蓄積することや、破骨細胞の分化を阻害し、細胞死を引き起こすことなどが考えられています。β-CDPは、ビスホスホネートとは異なる分子機構で骨吸収を抑制することから(図4)、特に3~5年の長期使用で休薬や変更が必要な患者にとっては、既存の骨吸収阻害薬に代わる副作用の少ない選択肢となる可能性を秘めています。

また、骨に適切な薬剤を届けられるDDSとしてもβ-CDPは有望であると考えられます。骨粗鬆症に加え、がんの骨転移・骨壊死・感染症など幅広い骨が溶ける病気に対しては、それぞれに適切な薬物(抗がん剤・鎮痛薬・抗炎症薬などによる)を骨にのみ届けられ、さらに骨吸収をも抑制できる可能性があることから、全身性の副作用を軽減した全く新しい薬物治療プラットフォームとして大いに期待できます。

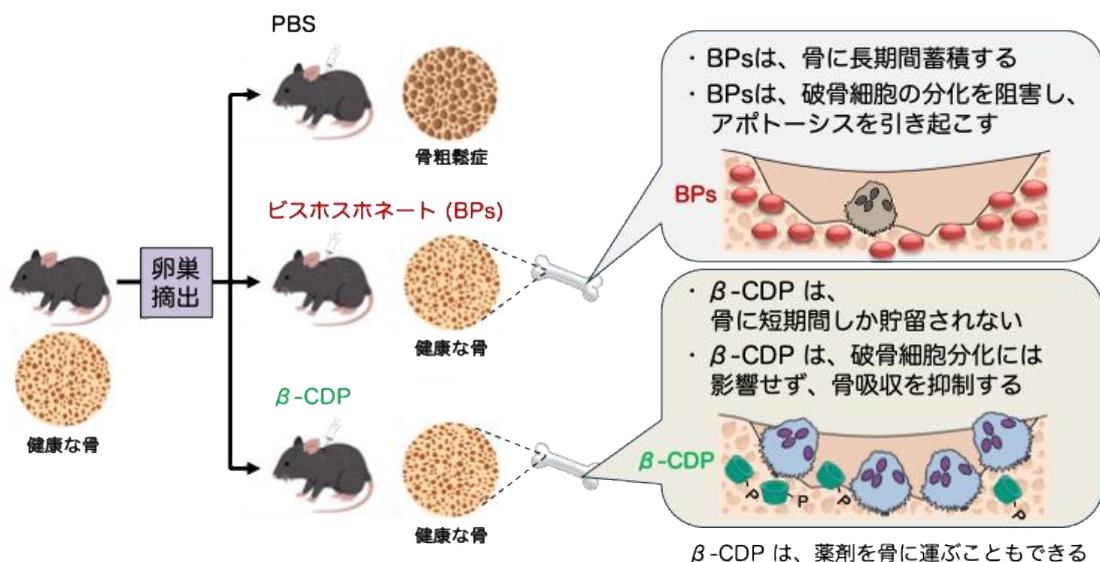


図4: ビスホスホネートと異なる特性を持つβ-CDPのモデル図

\* 図は、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスCC-BY 4.0に基づき、Journal of Controlled Release 392, 114735 (2026)より改変して掲載。

【用語説明】

※1 ドラッグデリバリーシステム (DDS) : 体内での薬物分布を制御することで、薬物の効果を最大限に高め、副作用を最小限に抑えることを目的とした薬物送達技術。

※2 シクロデキストリン: グルコースが  $\alpha$ -1,4結合で環状に連なった環状オリゴ糖。グルコースの数により  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -シクロデキストリンがある。内部の空洞に分子を取り込む「包接」と呼ばれる性質により、食品・医薬品・日用品等の様々な分野で利用されている。

※3 ヒドロキシアパタイト: 骨と歯の主成分(骨の約60%、歯のエナメル質の約97%)であるリン酸カルシウム ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) の一種。

※4 脂質ラフト: スフィンゴ脂質とコレステロールに富んだ細胞膜上の微小領域であり、種々のシグナル受容体が集積し、シグナル伝達の間として重要な機能を果たしている。

<取材等に関すること>

京都府立医科大学事務局 企画課

電 話 : 075-251-5804

email:kouhou@koto.kpu-m.ac.jp