

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：32710

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17156

研究課題名(和文) 抗菌性義歯用材料の開発；感染制御の口腔内からのアプローチに向けて

研究課題名(英文) Development of antimicrobial denture materials; infection control and prevention by oral health.

研究代表者

堤 千明 (Tsutsumi, Chiaki)

鶴見大学・歯学部・学部助手

研究者番号：20778691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は義歯用材料に付着したC. albicansを除去および殺菌することに加え、C. albicansの感染した口腔粘膜に関して新たな治療法を開発することを目的に行ってきた。本研究課題では抗菌性フィラーであるS-PRGフィラーを組み込んだ義歯粘膜調整材がC. albicansの増殖を抑制できることも確認した。加えて、これらの義歯用材料に同フィラーを添加する際の最適な量を物性試験を行うことで確認することもできた。本研究課題では、デンチャープラークに含まれる他の微生物への効果や臨床試験も予定していたが、研究期間中における産前産後休暇の取得に伴い研究の進行が遅れたため完了できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、臨床応用に向けた臨床試験までは完了できなかったものの、義歯粘膜調整剤に抗菌性フィラーであるS-PRGフィラーを添加し、そのC. albicansに対する抗菌効果および最適なフィラー添加量の検証を行うことができた。現在急増している誤嚥性肺炎の一因にC. albicansの関与もあることから、同フィラーを用いた抗菌義歯用材料開発の社会的意義は大きいものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to develop the methods of removing C. albicans on denture materials and treating oral candidiasis. We showed that the adhesion of C. albicans is reduced by the incorporation of the S-PRG filler in the tissue conditioner. In addition, we investigated that the optimal amount of filler by measuring the consistency, penetration depth, and surface roughness. We were supposed to investigate the effect of the filler on other microorganisms and do the clinical test, but I could not do because I took maternity leave.

研究分野：補綴系歯学

キーワード：Candida albicans 義歯性口内炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎え、不潔な義歯を装着した高齢者の義歯性口内炎が急増している。義歯性口内炎の発症は多因子性であると言われており、中でも義歯表面に付着したデンチャープラーク中の真菌 *Candida albicans* (以下 *C. albicans*) が主要因とされている。

粘膜調整材は不適合な義歯によって生じる外傷や損傷、さらには顎堤吸収による義歯床下粘膜の歪みを改善するために使用される。しかしながらその表面は多孔性で粘弾性が大きい。そのため義歯表面よりもデンチャープラークが付着しやすく、機械的に除去することが困難である。したがって粘膜調整材の使用がプラークコントロール不良を招き、義歯性口内炎を引き起こしてしまうことが問題となっている。しかし、これまで粘膜調整材の研究は、その性質が粘弾性で湿潤性であるため微生物の評価が困難であることからあまりなされていない。

S-PRG フィラー(図1)は、アルミノシリケートガラスとポリアクリル酸の酸塩基反応で作られ、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{SiO}_3^{2-}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{BO}_3^{3-}$ 、 $\text{F}^-$ などのイオンを放出することで *Streptococcus mutans* を含む齲蝕病原菌を抑制する抗菌性バイオマテリアルである。同フィラーが *C. albicans* に効果を示すことはこれまで示されていなかったが、私たちは S-PRG フィラーを義歯用 PMMA に添加させると、*C. albicans* の義歯への付着が効果的に抑制されることをこれまでに見いだした。さらに、それぞれのイオンを調べ、ホウ酸イオン ( $\text{BO}_3^{3-}$ ) が *C. albicans* を抑制することを実験的に示した。このような経緯から、義歯用 PMMA とは違い、重合のない粘膜調整材に S-PRG フィラーを添加すれば義歯用 PMMA より多くのホウ酸イオンを放出し、*C. albicans* に効果を示すのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

S-PRG フィラー含有粘膜調整材の *C. albicans* への効果と有効なフィラー含有量を調べこれまでにない抗菌性粘膜調整材の開発を目的とし、これを通して、口腔環境の悪化に伴い生じる様々な疾患にも口腔内からアプローチしていくことを目指す。

### 3. 研究の方法

各種フィラー含有率の粘膜調整材試料を用い、以下のことを確認する。

- 1) 各種試料の機械的性質(表面粗さ、ちょう度、針入深さ)を調べる。
- 2) 各種試料上での *C. albicans* の抑制効果を以下の方法で調べる。

CFU アッセイ

SEM 画像観察

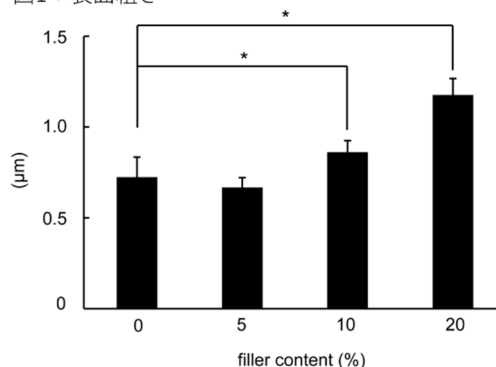
### 4. 研究成果

表面粗さは Control と比較してフィラー含有量 5%の試料は有意差がなかったが 10、20%の試料は有意に粗くなった(図1)。ちょう度および針入深さは Control と比較してフィラー含有量 5%の試料は有意さがなかった一方で、10%、20%の試料は有意に増加した(図2)。針入深さに関しては、試料を製作して2時間後(2h)および7日後(7d)で測定したが両者ともに同じ結果が得られた(図2, A)。針入深さ比においても Control と比較してフィラー含有量 5%の試料以外は有意に減少した(図2, B)。

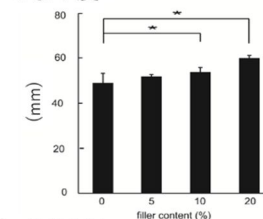
CFU アッセイではフィラー含有量 10、20%は Control と比較して有意に *Candida* コロニー数が減少したが、5%は Control と有意差はなかった(図3)。SEM 画像では、フィラー含有群は Control と比較して *Candida* 細胞の付着が抑制されているのが観察された(図4)。

これらの結果より、S-PRG フィラー含有ティッシュコンディショナーが *C. albicans* に対して付着抑制効果があることが示唆された。機械的性質の条件を満たしなおかつ抗菌効果を併せ持つフィラー含有量は 5%~10%の間にあることが予測される。今後さらなる検証が必要である。

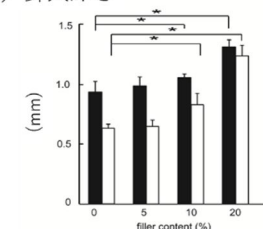
図1: 表面粗さ



ちょう度



A) 針入深さ



B) 針入深さ比

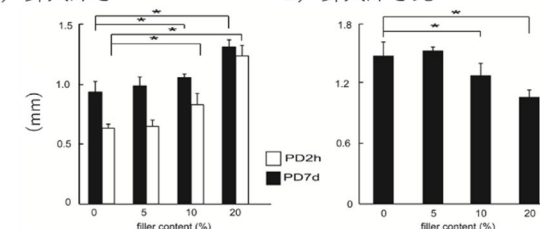


図2: ちょう度, 針入深さ, 針入深さ比

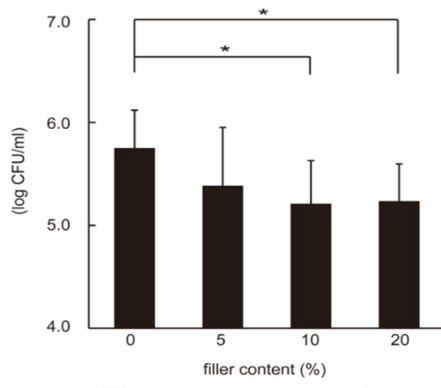


図3 : CFUアッセイ

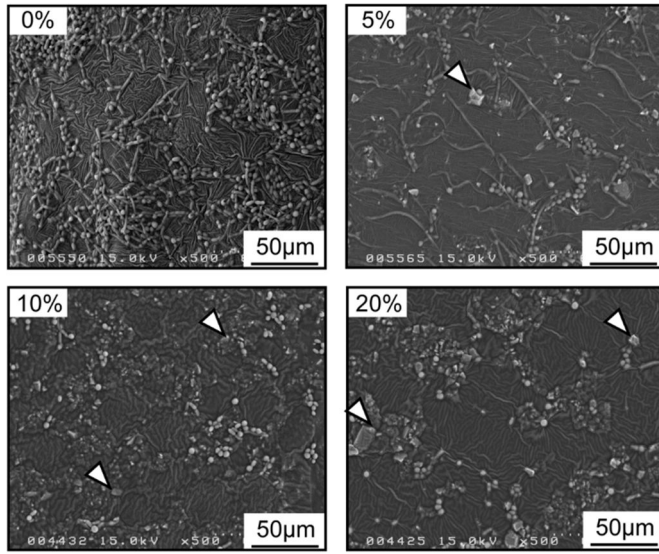


図4 : SEM画像

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsutsumi-Arai Chiaki, Terada-Ito Chika, Tatehara Seiko, Imamura Takahiro, Takebe Yusuke, Ide Shinji, Satomura Kazuhito	4. 巻 -
2. 論文標題 Fungicidal activity of grapefruit seed extract against the pathogenic Candida species causing oral candidiasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajoms.2021.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsutsumi-Arai Chiaki, Takakusaki Kensuke, Arai Yuki, Terada-Ito Chika, Takebe Yusuke, Imamura Takahiro, Ide Shinji, Tatehara Seiko, Tokuyama-Toda Reiko, Wakabayashi Noriyuki, Satomura Kazuhito	4. 巻 14
2. 論文標題 Grapefruit seed extract effectively inhibits the Candida albicans biofilms development on polymethyl methacrylate denture-base resin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0217496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0217496	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsutsumi-Arai C, Arai Y, Terada-Ito C, Takebe Y, Ide S, Umeki H, Tatehara S, Tokuyama-Toda R, Wakabayashi N, Satomura K	4. 巻 34
2. 論文標題 Effectiveness of 405-nm blue LED light for degradation of Candida biofilms formed on PMMA denture base resin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lasers in Medical Science	6. 最初と最後の頁 1457 ~ 1464
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10103-019-02751-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 TAKAKUSAKI Kensuke, FUEKI Kenji, TSUTSUMI Chiaki, TSUTSUMI Yusuke, IWASAKI Naohiko, HANAWA Takao, TAKAHASHI Hidekazu, TAKAKUDA Kazuo, WAKABAYASHI Noriyuki	4. 巻 37
2. 論文標題 Effect of incorporation of surface pre-reacted glass ionomer filler in tissue conditioner on the inhibition of Candida albicans adhesion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 453 ~ 459
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4012/dmj.2017-171	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirasawa Masahiro, Tsutsumi-Arai Chiaki, Takakusaki Kensuke, Oya Toyohisa, Fueki Kenji, Wakabayashi Noriyuki	4. 巻 87
2. 論文標題 Superhydrophilic co-polymer coatings on denture surfaces reduce Candida albicans adhesion: An in vitro study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 143 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2017.12.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 堤 千明, 寺田知加, 今村武浩, 竹部祐生亮, 井出信次, 戸田麗子, 舘原誠晃, 里村一人
2. 発表標題 義歯上Candidaバイオフィルムに対するグレープフルーツ種子抽出物の殺菌効果
3. 学会等名 第12回日本口腔検査学会・第30回日本臨床口腔病理学会・第29回日本口腔内科学会・第32回日本口腔診断学会合同学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Arai, Chiaki Tsutsumi-Arai, Noriyuki Wakabayashi, Kazuhito Satomura.
2. 発表標題 Degradation of Candida biofilms on PMMA by 405-nm LED light.
3. 学会等名 The 97th General Session of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井祐貴, 堤 千明, 高草木謙介, 若林則幸, 里村一人
2. 発表標題 405-nm LED光照射による義歯上Candidaバイオフィルム破壊効果
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 第128回 学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高草木謙介, 堤 千明, 新井祐貴, 若林則幸, 里村一人
2. 発表標題 グレープフルーツ種子抽出物の義歯上Candidaバイオフィルム除去効果の検証
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 第128回 学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiaki Tsutsumi-Arai, Masahiro Hirasawa, Kensuke Takakusaki, Yuki Arai, Kenji Fueki, Kazuhito Satomura, Noriyuki Wakabayashi
2. 発表標題 Reduction in <i>C. albicans</i> adhesion by SBMAm co-polymer coating on PMMA
3. 学会等名 2018 IADR/PER General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堤 千明, 今村武浩, 寺田知加, 梅木泰親, 竹部祐生亮, 戸田麗子, 館原誠晃, 井出信次, 里村一人
2. 発表標題 グレープフルーツ種子抽出物のCandida属真菌抑制効果
3. 学会等名 第28回日本口腔内科学会・第31回日本口腔診断学会 合同学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堤 千明, 寺田知加, 井出信次, 里村一人
2. 発表標題 グレープフルーツ種子抽出物のCandida属真菌に対する殺菌効果
3. 学会等名 第28回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堤 千明、寺田知加、今村武浩、梅木泰親、竹部祐生亮、井出信次、戸田麗子、館原誠晃、里村一人
2. 発表標題 グレープフルーツ種子抽出物の義歯上C.albicansバイオフィルムの殺菌効果
3. 学会等名 第73回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平澤正洋、堤 千明、高草木謙介、笛木賢二、若林則幸
2. 発表標題 超親水性ポリマーをコーティングした義歯床用レジンのC.albicans付着抑制効果
3. 学会等名 第100回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堤 千明、若林則幸、里村一人
2. 発表標題 抗菌性フィラー含有義歯用PMMAのCandida albicans抑制効果
3. 学会等名 第27回日本口腔内科学会・第30回日本口腔診断学会 合同学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------