

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19592238

研究課題名（和文） 口腔乾燥症に用いる生薬配合口腔内潤滑補助剤の開発

研究課題名（英文） Development of the crude drug combination oral moisture for dry mouth

研究代表者

香川 和子 (Kagawa Kazuko)

広島大学・病院・助教

研究者番号：60432671

研究成果の概要（和文）：

本研究では口腔乾燥症治療効果がある生薬に注目し、これらの生薬エキスを試作口腔内潤滑補助剤に配合することにより、口腔乾燥症治療効果を持つ義歯床のぬれが改善できる試作口腔内潤滑補助剤の開発を目的とした。

本研究では、口腔乾燥症の治療効果がある生薬から抽出したエキスを使用し、これらの成分の生体に与える毒性の質的および量的解明および唾液分泌量に及ぼす影響、セリシンを含む化学組成成分が試作口腔内潤滑補助剤の工学的性質に及ぼす影響について検討を行った。実験項目は生薬エキスがラット耳下腺管腔膜のAQP5の分布および量に及ぼす影響、組成成分が試作材料の粘度、粘着強さに及ぼす影響などについて測定を行った。その結果、口腔内潤滑補助剤の組成成分を適切に組み合わせることにより、耐久性が改善でき、さらに口腔乾燥症に有効である生薬成分の配合も可能で、口腔乾燥症に用いる生薬成分配合口腔内潤滑補助剤の開発が可能であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

This research aimed at development of the crude drug combination oral moisture for dry mouth. The significant differences were found among different materials in initial viscosity and adhesive strength of oral moisture. The values of adhesive strength increased after immersing significantly in each material. And the crude drug influenced distribution of AQP5 in salivary duct membrane of parotid positively. The results was suggest that the development of the crude drug combination oral moisture for dry mouth is possible.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴理工系歯学

キーワード：口腔乾燥症、口腔内潤滑補助剤、生薬

## 1. 研究開始当初の背景

現代社会はドライといわれ、ドライアイ、ドライスキン、ドライマウスといずれも保湿系補助剤が必要になっている。高齢者では、口渇感、咽頭部の乾きや口腔内の粘着感などを訴えるものが多く、いわゆるドライマウス（口腔乾燥症）が高い頻度で認められ、摂食・嚥下障害や義歯装着困難な患者が増え続けている。現在ドライマウスの患者は800万人と推定されている。人は老化により管腔膜のAQP5量が減少し、唾液分泌が減少すると考えられる。疫学的には65歳以上の高齢者のうち56.1%が口腔乾燥症を自覚していると報告されており（厚生労働省「高齢者の口腔乾燥症と唾液物性に関する研究」）、早急な対策が望まれている。総義歯の口腔内での維持力は、床の大きさ

(a)、床の適合性(介在する液体の厚み=h)、床用材料の親水性(接触角=θ)、介在唾液の粘度(η)という4つの要素により決まり、その接合力(F)は、 $F = [(2\pi a^2 \cos\theta/h) + (3\eta\pi a^4/2h^3)] \times (dh/dt) \times 10^3$  になっている。

つまり、介在唾液の粘度は高い程(ηが大きい程)、あるいは床用材料のぬれがよい程(θが小さい程)、接合力は高いことが明らかである。現在の治療法としては、人工唾液、洗口剤、チューイングガム、保湿剤などを用いて、口腔乾燥症の症状に対する対症療法(症状を緩和する治療)しかない。シェーグレン症候群も病因や発症機序が完全には解明されていないために、残念ながら確たる治療の決め手がないのは現実である。

漢方医学では古くから口腔乾燥症の治療に生薬を使っていた。“神農本草経”および“本草綱目”などの薬物書にも、絡石(らくせき)、麦門冬(ばくもんどう)、防葵(ぼうき)、茯苓(ふくりょう)などは口と舌が乾く病や、口の中が焦げたようにかさかさになる病、舌が乾いて焦げたような色になる病などを治すことができると書いている。また、冬葵子(とうきし)、石韋(せきい)などは尿、汗、涙、むくみ、唾液の5種類の体液の異常な状態のゴリュウの病を治すことができるとも記載している。また、古くから民間療法でも使用実績の高いシルク成分の1つのセリシンにも注目し、今後ますます増加すると考えられる口腔乾燥症患者に適する生薬配合口腔内潤滑補助剤の開発を行うことは非常に意義があると考えられる。

## 2. 研究の目的

そこで、口腔乾燥症の治療効果があると思

われる生薬に注目し、これらの生薬エキスを口腔内潤滑補助剤に配合することにより、対症療法だけではなく、根本的に口腔乾燥症の治療ができ、口腔乾燥症および義歯の不安定などで悩んでいた高齢者のQOLの向上に大きく寄与できるものと考えられる。

本研究の目的は口腔乾燥症の治療効果がある生薬エキスの一般毒性動物実験を行い、生体に与える毒性の質的および量的解明を行う。さらに、老齢ラットを用い各種生薬エキスが唾液分泌量および管腔膜でのAQP5(Aquaporin)量に及ぼす影響を調べ、口腔乾燥症にもっとも効果的な生薬エキスの選定を行う。それと同時に、セリシンを含む化学組成および構造因子が試作口腔内潤滑補助剤の理工学的性質に及ぼす影響について検討を行い、義歯床のぬれが改善できる試作口腔内潤滑補助剤の適切な成分の組み合わせの選定を行う。さらに、義歯床のぬれが改善できる試作口腔内潤滑補助剤を製作し、理工学的性質、溶出性および一般毒性などの面から生薬エキスの配合の影響を検討する。最終的、適切な成分配合を選定し、試作生薬配合口腔内潤滑補助剤を製作する。

## 3. 研究の方法

表1. 試作材料の成分組み合わせ

Code	PVM-MA	CMC	PL	LP
Control	0 wt%	0 wt%	100 wt%	0 wt%
A	60 wt%	0 wt%	40 wt%	0 wt%
B	50 wt%	0 wt%	50 wt%	0 wt%
C	30 wt%	0 wt%	70 wt%	0 wt%
D	0 wt%	35 wt%	65 wt%	0 wt%
E	0 wt%	30 wt%	70 wt%	0 wt%
F	0 wt%	20 wt%	80 wt%	0 wt%
G	35 wt%	15 wt%	50 wt%	0 wt%
H	30 wt%	20 wt%	50 wt%	0 wt%
I	25 wt%	25 wt%	50 wt%	0 wt%
J	35 wt%	20 wt%	40 wt%	5 wt%

本研究ではまずはワセリン(PL)、流動パラフィン(LP)、および水溶性高分子であるメトキシエチレン無水マレイン酸共重合体(PVM-MA)およびカルボキシメチルセルロース(CMC)を用い、表1に示す組み合わせ初期粘度および粘着強さの実験を行った。

また、比較検討のため、表2に示す4種類の市販材料を使用した。

初期粘度の測定は、キャリメド社製ストレーン制御式レオメーターCSL500を用い、直径20mm、コーン角2度のコーンプレートで、キャップ間距離54μm、測定温度37度、ずり速度1から10における各材料の粘度を測定した(図1)。粘着強さの測定は日本工業規格JIS T6525-1の規定とおりに行った(図2)。試料

0.5 g をスライドに示す試料ホルダに均一に塗布し、37 度蒸留水に 0,1,10,30,60,180 および 360 分浸漬した後、9.8N のおもりで 30 秒間圧着後、たたちに引張モード、クロスヘッドスピード 5mm/min にて粘着強さを測定した。測定には Instron 社製の万能材料試験機 5565 を使用した。

表 2. 市販材料

Code	Material	Manufacturer	Type
PGS	ポリグリップS	グラクソ・スミスクライン(株)	クリーム
CRC	コレクトクリーム	塩野義製薬(株)	クリーム
LDC	ライオデントクリーム	ライオン(株)	クリーム
PGP	ポリグリップパウダー	グラクソ・スミスクライン(株)	粉末
PDT	ポリデント入れ歯安定剤	グラクソ・スミスクライン(株)	クッション

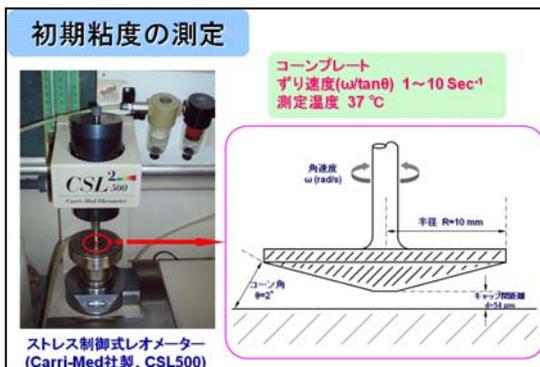


図 1. 初期粘度の測定方法

得られたデータは一元配置分散分析および SNK による多重比較を危険率 5% で統計処理を行った。

また、麦門冬(ばくもんどう)、茯苓(ふくりょう)および冬葵子(とうきし)の 99% エタノール抽出エキスを用い、8 週齢および 9 ヶ月のメスの Wistar rat を用い、耳下腺管腔膜 AQP5 の分布に及ぼす影響について検討した。80ppm の生薬エキスを 3 カ月間投与し、屠殺し、耳下腺凍結切片を作製、免疫染色し、共焦点蛍光顕微鏡で唾液腺管腔膜での AQP5 の分布を観察した。さらに、Western blot による AQP5 の定量分析を行った。

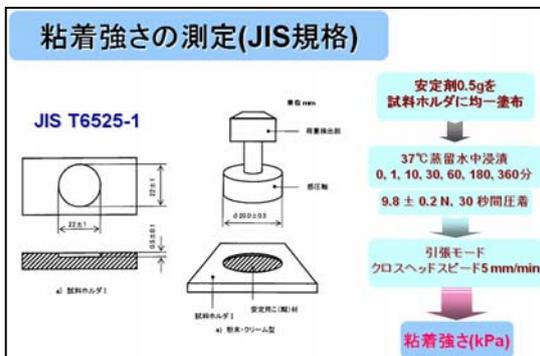


図 2. 粘着強さの測定方法

#### 4. 研究成果

試作材料の初期粘度の結果では、材料間で有意差が認められ、Control と CRC が他の材料より有意に低い粘度を示し、最も高い粘度を示した材料は市販クッションタイプの PDT だった。試作品では水溶性高分子の含有量が低いほど粘度は低くなる傾向であった(図 3)。

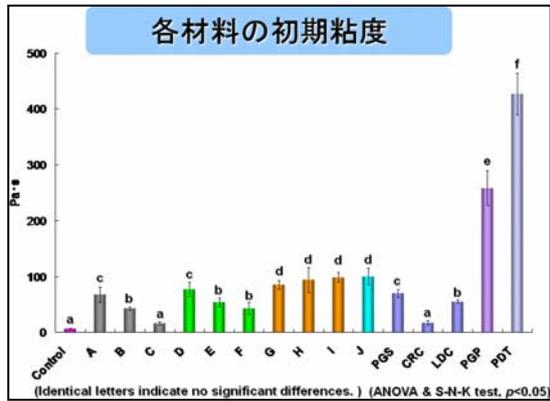


図 3. 各材料の初期粘度

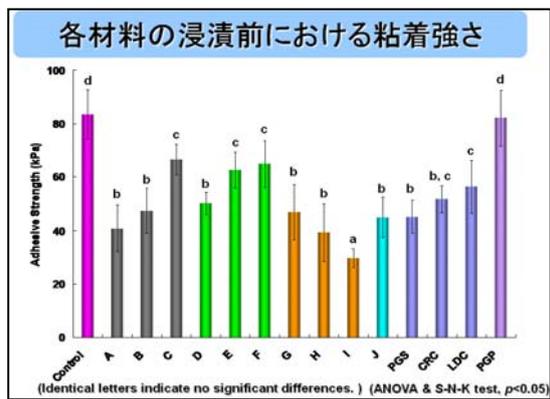


図 4. 各材料の浸漬前における粘着強さ

浸漬前における各材料の粘着強さは材料間で有意差が認められ(図 4)、試作品 I が最も低い値を示し、Control と市販粉末タイプの PGP が有意に高い粘着強さを示した。試作品では水溶性高分子の含有量が低いほど粘着強さが高い値を示した。

図 5 に浸漬 30 分までの粘着強さを示す。Control、試作品 C および F を除いたすべての材料では浸漬 1 分後、顕著な粘着強さの上昇が認められた。Control、試作品 C および F では浸漬 1 分後の粘着強さは浸漬前より有意に低下した。図 6 に浸漬 360 分までの粘着強さを示す。すべての市販製品では浸漬 60 分から 180 分間で粘着強さの低下が認められた。試作品では CMC 含有の材料は浸漬 30 分から 60 分後には粘着強さが低下するのに対し、PVM-MA 含有の材料では浸漬 30 分から 60 分後には粘着強さが上昇する傾向を示した。

試作品Jの粘着強さは浸漬30分まで上昇した後、360分まで安定した傾向を示し、浸漬360分後には他の材料に比べて有意に高い値を示した。

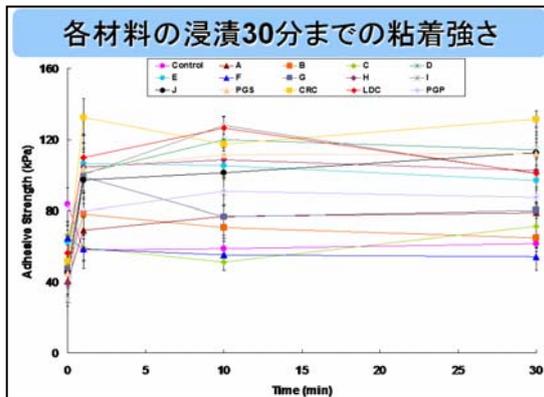


図 5. 浸漬 30 分までの粘着強さ

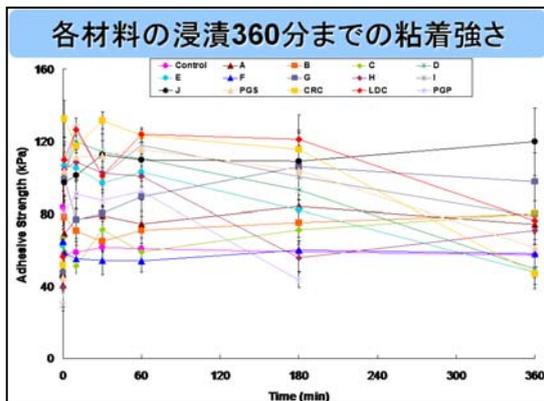


図 6. 浸漬 360 分までの粘着強さ

動物実験の結果では、老齢ラットにおいて、麦門冬使用群ではコントロールと比較して、AQP5 の発現が多くみられ、その配置も管腔膜に集中するこがわかった(図 7)。ブクリョウ使用群と冬葵子使用群ではコントロールと比較して、大きな差が認められなかった。Yang ラットにおいては、材料間で有意差が認められなかった(図 8)。定量分析では、材料間で有意差が認められなかった。



図 7. 老齢ラットの AQP5 分布



図 8. Yang ラットの AQP5 分布

以上の結果から、Trial Jは長時間作用型口腔内潤滑補助剤として有意であり、麦門冬は耳下腺管腔膜での AQP5 の分布にポジティブに働き、唾液分泌に有意に働く可能性が示唆された。

口腔内潤滑補助剤の組成成分を適切に組み合わせることにより、耐久性が改善でき、さらに口腔乾燥症に有効である生薬成分の配合も可能で、口腔乾燥症に用いる生薬成分配合口腔内潤滑補助剤の開発が可能であることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- ① G. Hong, T. Maeda, Y.A. Li, S. Sadamori, T. Hamada, H. Murata: Influence of PMMA polymer on the dynamic viscoelasticity and plasticizer leachability of tissue conditioner. Dent Mater J, 2010. (in press) (査読有)
- ② Jin C., Hong G., Hamada T.: The clinical application of silicone type resilient denture liner. Dental Resource Guide 2009-03, 44-48, 2009. (査読有)
- ③ Jin C., Hong G., Hamada T.: The clinical application of hard direct denture liner. Dental Resource Guide 2009-06, 34-41, 2009. (査読有)
- ④ G. Hong, Y.A. Li, T. Maeda, W. Mizumachi, S. Sadamori, T. Hamada & H. MURATA: Influence of storage methods on the surface roughness of tissue conditioners. Dent Mater J, 27(2), 153-158, 2008. (査読有)
- ⑤ 洪光, 李英愛, 前田武志, 濱田泰三: 義歯床用レジンの表面ぬれ性および抗菌性に及ぼすセリシン液の影響. 広歯誌, 39(2), 121-126, 2007. (査読有)

〔学会発表〕(計 11 件)

- ① 洪光, ディリヌル・マイマイティサウット, 濱田泰三, 佐々木啓一: セリシンパウダーの添加が粘膜調整材の表面ぬ

れに及ぼす影響. 日本義歯ケア学会第2回学術大会(東京), 2010.1.23.

- ② **洪光**, 濱田泰三: 試作クリームタイプ義歯安定剤の理工学的性質について. 第55回東北大学歯学会(仙台), 2009.6.26.
- ③ 柄博紀, **洪光**, 前田武志, 濱田泰三, 赤川安正, 野村雄二, 岡崎正之: 組成成分が粘膜調整材の理工学的性質に及ぼす影響. アルコールフリー試作粘膜調整材の動的粘弾性について. 第53回日本歯科理工学会学術大会(東京), 2009.4.11.
- ④ **Hong G.**, Hamada T., Maeda T., Yuda S., Yamada H., Tsujimoto K., Sadamori S.: The influence of Sericin solution on wettability and antifungal effect of resin surface. The 3rd International Symposium for Interface Oral Health Science (Sendai), 2009.1.15-16.
- ⑤ T. Maeda, **G. Hong**, W. Mizumachi, H. Tsuka, S. Sadamori, T. Hamada: Influence of Component on Viscoelasticity of Tissue Conditioners. The 4<sup>th</sup> Sino-Japan Conference on Stomatology(Xi'an, China), 2008.9.28-29.
- ⑥ **洪光**, 林田健太郎, 前田武志, 水町亘, 柄博紀, 貞森紳丞, 村田比呂司: PVM-MAおよびCMC含有量が試作クリームタイプ義歯安定剤の理工学的性質に及ぼす影響. 日本補綴歯科学会九州支部・中国・四国支部共同平成20年度学術大会(別府), 2008.8.30.
- ⑦ **洪光**, 林田健太郎, 村田比呂司, 前田武志, 水町亘, 濱田泰三: 義歯安定剤の組成成分が初期粘度および粘着強さに及ぼす影響. 第117回日本補綴歯科学会学術大会(名古屋), 2008.6.7.
- ⑧ 林田健太郎, **洪光**, 前田武志, 濱田泰三, 村田比呂司: 長時間作用型試作クリームタイプ義歯安定剤の物性について. 第10回軟質義歯裏装材研究会(広島), 2008.1.27.
- ⑨ **洪光**, 村田比呂司, 前田武志, 濱田泰三: 義歯安定剤の組成が粘度および粘着力の経時的変化に及ぼす影響. 第49回日本歯科理工学会学術講演会(札幌), 2007.5.13.
- ⑩ 前田武志, **洪光**, 濱田泰三, 貞森紳丞: ホームリライナーの動的粘弾性の経時的変化について. 第18回日本老年歯科医学総会(札幌), 2007.6.22.
- ⑪ 林田健太郎, **洪光**, 李英愛, 前田武志, 水町亘, 濱田泰三, 村田比呂司: 水溶性高分子の含有量が義歯安定剤の粘度および粘着力に及ぼす影響. 第40回広島大学歯学会総会(広島), 2007.6.16.

香川 和子 (Kagawa Kazuko)

広島大学・病院・助教

研究者番号: 60432671

(2) 研究分担者

洪光 (Hong Guang)

東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号: 70363083

(3) 連携研究者

( )

研究者番号:

6. 研究組織

(1) 研究代表者