

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659863

研究課題名(和文)白金ナノコロイドとキマーゼ阻害薬を応用したドライマウス用粘膜活性保湿ジェルの創製

研究課題名(英文)Development of a mouth moisturizer using the colloidal platinum and chymase inhibitor.

研究代表者

村田 比呂司(MURATA, Hiroshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：40229993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：多くの高齢義歯患者はドライマウスを自覚し、顎堤が高度に吸収していることが多い。そのため、義歯床下粘膜に潰瘍や発赤等を生じ、義歯の装着が困難になっている。本研究では抗酸化作用による粘膜損傷治癒作用を有する白金ナノコロイドと、不動粘膜を増大させると考えられるキマーゼ阻害薬を応用したドライマウス用粘膜活性保湿ジェルを創製することを目的とする。本研究では主としてレオロジー特性、義歯床との接着性および生体親和性について検討した。粘膜損傷治癒作用についてはさらなる検討が必要であるが、口腔保湿ジェルの基本的なレオロジー特性と生体親和性について解明した。

研究成果の概要(英文)：Many elderly denture patients have dry mouth and severe alveolar resorption. Thus, most of them do not wear the dentures due to decubitus ulcer and redness of denture intaglio surface. The purpose of this study is development of a mouth moisturizer using the colloidal platinum with antioxidative effect and chymase inhibitor. Rheological properties, adhesion strength and biocompatibility were mainly evaluated in the present study. Although additional evaluation of the function of mucous membrane damage healing would be necessary, rheological properties, adhesion strength and biocompatibility of mouth moisturizers were unraveled.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：歯学 保湿ジェル ドライマウス 白金ナノコロイド 粘膜活性 レオロジー 生体親和性

### 1. 研究開始当初の背景

65歳以上の高齢者のうち56.1%がドライマウス(口腔乾燥症)を自覚しており(厚生労働省長寿科学総合研究事業「高齢者の口腔乾燥症と唾液物性に関する研究」)、さらに高齢義歯患者では顎堤が高度に吸収し不動粘膜(角化歯肉)が不足していることが多い。唾液や口腔内の不動粘膜は義歯の維持・安定性に非常に重要な役割を果たしている。そのため、多くの高齢義歯装着者は義歯床下粘膜に潰瘍や発赤等を生じ、さらには摂食・嚥下障害や義歯の装着が困難になっている。そのため創傷治癒を促進する口腔保湿ジェルの開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

本研究では国内外を通じて初の試みとなる、抗酸化作用による粘膜損傷治癒作用を有する白金ナノコロイドと、不動粘膜を増大させると考えられるキマーゼ阻害薬(癬痕化抑制剤)を応用したドライマウス用粘膜活性保湿ジェルを創製することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では主として、口腔保湿ジェル、クリームタイプ義歯安定剤、粉末タイプ義歯安定剤、リライン材のレオロジー特性、義歯床との接着性および生体親和性の評価を行った。以下にその概要を示す。

#### (1) レオロジー特性、義歯床との接着性

新ファストン(以下SF,成分:カラヤガム等)とポリグリッパウダー無添加(以下PP,成分:カルシウム・メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体塩,CMC ナトリウム等)を用いた。粉液比(P/W)は0.125, 0.250, 0.375, 0.500とした。粘度の測定には音叉型振動式粘度計(SV-100, エー・アンド・デイ社製)を用い、23および37の値を測定した。義歯床との接着力の測定は、ISO 10873に準じた治具を装着した小型卓上試験機(EZ Test / CE, 島津製作所社製)を用い、以下に示す2種類の方法で行った。測定方法Aは引張前に材料に定歪を与える試験方法で、接合間距離を0.10、0.25、0.50、1.00、1.50、2.00mmの6種類で規定し、引張速度5mm/分にて最大接着力を測定した。測定方法Bは引張前に材料に定荷重を与える試験方法で、ISO 10873に準じ、圧着速度5mm/分、 $9.8 \pm 0.2$ Nの荷重で圧着し、30秒間保持したのち、引張速度5mm/分にて最大接着力を算出した。各材料5回ずつ計測した。

口腔保湿ジェルおよびクリームタイプ義歯安定剤のレオロジー特性と義歯床との接着性についての評価も行った。

#### (2) 生体親和性

義歯安定剤6種類(粉末タイプA、B、クリームタイプC、D、クッションタイプE、F)、口腔保湿ジェル2種類(G、H)、ティッシュコンディショナー2種類(I)を使用した。インプラント治療の際に得たヒト歯肉線維芽

細胞(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会承認済み)を初代培養し、継代数6~9の株を使用した。24wellのセルカルチャーインサート用デッシュに5000個/wellにてHGFsを播種し24時間培養した。その後、セルカルチャーインサート内にそれぞれ0.8gを入れ、さらに24時間培養した。粉末タイプの義歯安定剤は粉:水=1:4(ISO規格)で使用した。培養後の細胞はWST、ViaCount Assayの2通りの方法で生体適合性を調べた。

### 4. 研究成果

#### (1) レオロジー特性、義歯床との接着性

PPはSFに比べ、すべての粉液比において有意に高い粘度を示した( $p < 0.05$ )。測定方法Aでは、粘度が高い材料、すなわち粉液比が高いほど義歯床への接着力が高くなる傾向であり、また接合間距離が小さくなるほど接着力は高くなった。一方測定方法Bでは、粘度が低い材料、すなわち粉液比が低いほど義歯床への接着力が高くなる傾向であった。またクリームタイプ義歯安定剤および口腔保湿ジェルを用いた実験でも同様の傾向であった。

床用レジンに対する接着力は、引張前の定歪および定荷重の負荷方法の違いにより、算出される値が大きく異なることが示唆された。

#### (2) 生体親和性

WST(図1)では細胞A、Bともに、製品F、G、Hで有意に生体適合性が低い結果となった。ViaCount assay(図2)では、細胞Aでは、製品F、Hで、細胞Bでは、製品Fで有意に生体適合性が低い結果となった。同じ試験法でも、細胞間で異なる結果となったのは、それぞれの感受性が異なるためと考えられる。クッションタイプの義歯安定剤は、特に咬合高径に影響を与えることからあまり推奨されていないが、生体適合性に関しては、タイプによってではなく、成分によって差が生じると考えられる。

ティッシュコンディショナーより生体適合性が低い義歯安定剤や口腔保湿ジェルは、即時義歯症例では抜歯窩に直接接触するため、このような症例では使用を控えるべきと考えられる。

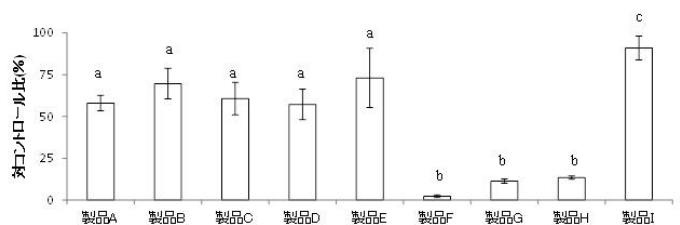


図1 各材料の生体適合性(WST)

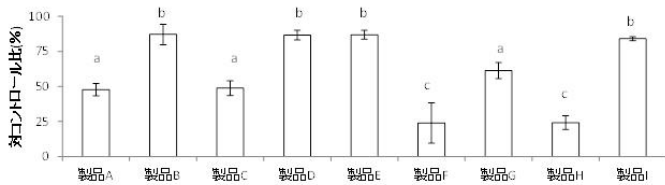


図2 各材料の生体適合性  
(ViaCount assay)

上述のように、口腔保湿ジェルおよび義歯安定剤の基本的なレオロジー特性と生体親和性について解析した。

### 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15件)

- 1) Takase K, Watanabe I, Kurogi T, Murata H. Evaluation of glass transition temperature and dynamic mechanical properties of autopolymerized hard direct denture reline resins. Dental Materials Journal. (in press) (査読有)
- 2) Okuyama Y, Shiraishi T, Yoshida K, Kurogi T, Watanabe I, Murata H. Influence of composition and powder/liquid ratio on setting characteristics and mechanical properties of autopolymerized hard direct denture reline resins based on methyl methacrylate and ethylene glycol dimethacrylate. Dental Materials Journal. 33, 522-529, 2014. (査読有)
- 3) 村田比呂司, 高瀬一馬. 軟質リライン材の効果を最大限に発揮させるために有限要素法による検討. デンタルダイヤモンド. 39(4), 85, 2014. (査読無 依頼論文)
- 4) 村田比呂司, 山下利佳, 黒木唯文, 山田真緒. 効果的な義歯ケアのために! 今選びたい義歯洗浄剤, 義歯安定剤, 口腔湿潤剤 103種. QDT. 39(12), 3-33, 2014. (査読無 依頼論文)
- 5) Han J-m, Hong G, Hayashida K, Maeda T, Murata H, Sasaki K. Influence of composition on the adhesive strength and initial viscosity of denture adhesives. Dental Materials Journal. 33, 98-103, 2014. (査読有)
- 6) 村田比呂司, 吉田和弘. 義歯の機能を維持そして向上させるために! 今選びたいティッシュコンディショナー・リライン材+関連器材 75 QDT. 38(12) 24-56, 2013. (査読無 依頼論文)
- 7) 濱田泰三, 村田比呂司, 河相安彦, 木本統, 池田 昭, 篠崎功治. 軟質リライン義歯を再考する 新たな利用症例と総括. デンタルダイヤモンド. 38(16), 74-79, 2013. (査読無 依頼論文)
- 8) 村田比呂司, 濱田泰三. 軟質リライン義歯を再考する 軟質リライン材の特性とティッシュコンディショナーによるダイナミック印象. デンタルダイヤモンド. 38(11), 72-79, 2013. (査読無 依頼論文)
- 9) 濱田泰三, 村田比呂司, 河相安彦, 木本統, 木本克彦. 軟質リライン義歯を再考する 軟質リライン義歯とは? デンタルダイヤモンド. 38(9), 70-79, 2013. (査読無 依頼論文)
- 10) 馬場一美, 塚崎弘明, 笹木賢治, 村田比呂司, 尾澤昌悟, 松香芳三, 小野高裕, 會田英紀, 近藤尚知, 玉置勝司, 藤澤政紀, 矢谷博文, 古谷野潔. 義歯管理に関する臨床的エビデンス. 日本歯科医師会雑誌. 66, 764-774, 2013. (査読無 依頼論文)
- 11) 村田比呂司. 義歯安定剤を使用している患者が来院したら 義歯安定剤の功罪. 補綴臨床. 46, 314-327, 2013. (査読無 依頼論文)
- 12) Yoshida K, Kurogi T, Torisu T, Watanabe I, Murata H. Effects of 2,2,2-trifluoroethyl methacrylate on properties of autopolymerized hard direct denture reline resins. Dental Materials Journal. 32, 744-752, 2013. (査読有)
- 13) 村田比呂司, 水口俊介, 鱒見進一, 矢谷博文, 西村正宏, 黒木唯文, 飼馬祥頼, 有田正博. 義歯安定剤を用いた補綴歯科治療および義歯管理のガイドラインに関するプロジェクト研究. 日本歯科医学会誌. 31, 74-78, 2012. (査読無 依頼論文)
- 14) Hong G, Maeda T, Murata H, Sasaki K. The dynamic viscoelasticity and plasticizer leachability of tissue conditioners. Gerodontology. 29, 284-291, 2012. (査読有)
- 15) Kano H, Kurogi T, Shimizu T, Nishimura M, Murata H. Viscosity and adhesion strength of cream-type denture adhesives and mouth moisturizers. Dental Materials Journal. 31, 960-968, 2012. (査読有)

[学会発表](計27件)

- 1) 稲光宏之, 高瀬一馬, 黒木唯文, 村田比呂司. HEMA および TEGDMA の破骨細胞分化に及ぼす影響. 第 64 回日本歯科理工学会学術講演会. 平成 26 年 10 月 4, 5 日, アステールプラザ(広島市).
- 2) 高瀬一馬, 吉田和弘, 黒木唯文, 岩井香央里, 村田比呂司. 即時重合レジン of 力学的性質に及ぼす操作方法について. 第 64 回日本歯科理工学会学術講演会.

- 平成 26 年 10 月 4,5 日, アステールプラザ (広島市).
- 3) 稲光宏之, 岡元邦彰, 坂井詠子, 村田比呂司, 筑波隆幸. 歯科用モノマーによる破骨細胞分化に対する効果. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会・総会. 平成 26 年 9 月 26 日, 福岡国際会議場(福岡市).
  - 4) 江越貴文, 徳田江里, 林 太郎, 黒木唯文, 中村康司, 浪越建男, 渡邊郁哉, 村田比呂司. シリコン系軟質リライン材と義歯床用金属との接着に対する水中浸漬時間による影響. 日本歯科補綴学会九州支部学術大会. 平成 26 年 8 月 24 日, 福岡県歯科医師会館 (福岡市).
  - 5) 村田比呂司, 加納 拓, 黒木唯文, 田中利佳, 吉田和弘. 市販粉末タイプ義歯安定剤の粘度および床用レジンとの接合力と粉液比との関係. 日本老年歯科医学会第 25 回学術大会. 平成 26 年 6 月 14 日, 電気ビルみらいホール (福岡市).
  - 6) 村田比呂司. 義歯装着後の管理 - リライン、義歯安定剤および義歯の洗浄を中心に -. 平成 25 年度宇城三郡市学術講演会. 平成 25 年 11 月 9 日, 熊本県歯科医師会館 (熊本市).
  - 7) 高瀬一馬, 末廣史雄, 渡邊郁哉, 西村正宏, 村田比呂司. 硬質リライン材の評価方法に関する研究 生体適合性および動力学的性質について . 第 62 回日本歯科理工学会学術講演会. 平成 25 年 10 月 19-20 日, 日本歯科大学新潟生命歯学部 (新潟市).
  - 8) Murata H. Clinical consideration and research of tissue conditioners, soft liners, denture adhesives, and research concerning rheology (viscoelasticity), Topics and challenges in the oral rehabilitation of edentulous patients. Oral Rehabilitation Mention Prosthetic Graduate Program of the Faculty of Dentistry of Concepción. 2013.8.9., Concepción, Chile. (招待講演)
  - 9) 高瀬一馬, 西村正宏, 末廣史雄, 山口義和, 村田比呂司. 単層培養と積層培養を比較した硬質リライン材の細胞毒性に関する研究. 日本補綴歯科学会第 122 回学術大会. 平成 25 年 5 月 18-19 日, 福岡国際会議場 (福岡市).
  - 10) Murata H. Soft denture liners and denture adhesives - Properties and clinical use -. The 6th National Scientific Meeting & Lustrum XVII Faculty of Dentistry Airlangga University : Celebrating the 85th Anniversary of Dental Education in Indonesai. 2013.4.28., Surabaya, Indonesia. (招待講演)
  - 11) Kurogi T, Takase K, Suehiro F, Nishimura M, Murata H. Influence of Commercial Soft Denture Liners on Human Gingival Fibroblast. The 6th National Scientific Meeting & Lustrum XVII Faculty of Dentistry Airlangga University : Celebrating the 85th Anniversary of Dental Education in Indonesai. 2013.4.28., Surabaya, Indonesia.
  - 12) 村田比呂司, 加納 拓, 黒木唯文. 市販粉末タイプ義歯安定剤の評価 床用レジンとの接合力の試験方法について . 第 61 回日本歯科理工学会学術講演会. 平成 25 年 4 月 13 日, タワーホール船堀 (東京都).
  - 13) 吉田和弘, 黒木唯文, 田中利佳, 村田比呂司. 2,2,2 - trifluoroethyl methacrylate の添加が硬質リライン材の物性に及ぼす影響. 補綴若手研究会第 2 回学術大会. 平成 25 年 3 月 30 日, 鷺羽ハイランドホテル (倉敷市).
  - 14) 村田比呂司. 粉末タイプ義歯安定剤の粘度と義歯床用レジンへの接着力の関係. 第 31 回日本接着歯学会学術大会. 平成 24 年 12 月 8-9 日, 日本歯科大学生命歯学部 (東京都).
  - 15) 村田比呂司, 加納 拓, 吉田和弘, 黒木唯文, 田中利佳, 西村正宏. 義歯安定剤の正しい使い方と患者指導. 第 22 回日本歯科医学会総会. 平成 24 年 11 月 10-11 日, 大阪国際会議場 (大阪市).
  - 16) 吉田和弘, 黒木唯文, 田中利佳, 村田比呂司. アセタルレジンの動力学的性質の評価. 平成 24 年度秋期第 60 回日本歯科理工学会学術講演会. 平成 24 年 10 月 14 日, 九州大学医学部百年講堂(福岡市).
  - 17) 高瀬一馬, 西村正宏, 黒木唯文, 村田比呂司. 3 次元培養を用いた硬質リライン材の細胞毒性の評価. 平成 24 年度秋期第 60 回日本歯科理工学会学術講演会. 平成 24 年 10 月 13 日, 九州大学医学部百年講堂 (福岡市).
  - 18) 港 哲平, 黒木唯文, 田中利佳, 西村正宏, 村田比呂司. 即時義歯応用に対する市販ティッシュコンディショナーの評価. 第 60 回日本歯科理工学会学術講演会. 平成 24 年 10 月 13 日, 九州大学医学部百年講堂 (福岡市).
  - 19) 村田比呂司, 加納 拓, 黒木唯文, 西村正宏. 市販粉末タイプ義歯安定剤の評価 -粘度特性について-. 平成 24 年度秋期第 60 回日本歯科理工学会学術講演会. 平成 24 年 9 月 1 日, 九州大学医学部百年講堂 (福岡市).
  - 20) 港 哲平, 黒木唯文, 田中利佳, 浪越建男, 山口義和, 村田比呂司. 市販ティッシュコンディショナーの即時義歯応用のための評価-動的粘弾性について-. 平成 24 年度日本補綴歯科学会中国四国・九州支部合同学術大会. 平成 24 年 9 月 1 日, 広島市南区民文化センター (広

- 島市).
- 21) 黒木唯文, 田中利佳, 村田比呂司. 下顎顎骨壊死既往患者の下顎全部床義歯に軟質リライン材を適用した症例. 日本老年歯科医学会第 23 回学術大会. 平成 24 年 6 月 22-23 日, つくば国際会議場(つくば市).
  - 22) 村田比呂司, 黒木唯文, 田中利佳. 市販義歯粘着剤の動的粘弾性. 日本老年歯科医学会第 23 回学術大会. 平成 24 年 6 月 22-23 日, つくば国際会議場(つくば市).
  - 23) 村田比呂司. 歯科補綴領域に求められる大規模臨床研究を考える 大規模臨床研究案 有床義歯補綴領域. 日本補綴歯科学会第 121 回学術大会. 平成 24 年 5 月 26 日, 神奈川県民ホール/産業貿易センタービル(横浜市).(委員会セミナー)
  - 24) 加納 拓, 黒木唯文, 村田比呂司. 義歯安定剤および口腔湿潤剤の粘度と接合力との関係. 第 121 回日本補綴歯科学会学術大会. 平成 24 年 5 月 26 日, 神奈川県民ホール/産業貿易センタービル(横浜市).
  - 25) 高瀬一馬, 西村正宏, 末廣史雄, 村田比呂司. コラーゲン・ゲル培養を応用した硬質リライン材の細胞毒性に関する研究. 第 121 回日本補綴歯科学会学術大会. 平成 24 年 5 月 26-27 日, 神奈川県民ホール/産業貿易センタービル(横浜市).
  - 26) 村田比呂司. 最新の入歯事情～義歯安定剤も含めて～. よい歯デー 市民公開講座、お口の検診・相談、主催: 長崎県保険医協会. 平成 24 年 4 月 22 日, 県営バスターミナル(長崎市).(市民フォーラム)
  - 27) 吉田和弘, 黒木唯文, 渡邊郁哉, 村田比呂司. 硬質リライン材の機械的性質および耐久性に及ぼすフッ素系モノマー添加の有効性. 平成 24 年度春期第 59 回日本歯科理工学会学術講演会. 平成 24 年 4 月 15 日, あわぎんホール(徳島市).

#### 〔その他〕

##### 新聞報道

- 1) 2014 年 8 月 31 日, 朝日新聞. 長寿につながる義歯と口腔ケア習慣 長崎大学歯学部生と学ぶ正しい義歯のケア. 村田比呂司.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

村田 比呂司 (MURATA, Hiroshi)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授  
研究者番号: 40229993

##### (2) 研究分担者

西村 正宏 (NISHIMURA, Masahiro)  
鹿児島大学・医歯学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号: 00294570

黒木 唯文 (KUROGI, Tadafumi)  
長崎大学・病院(歯学系)・助教  
研究者番号: 70404225

山下 利佳 (YAMASHITA, Rika)  
長崎大学・病院(歯学系)・助教  
研究者番号: 50336179

洪 光 (HONG, Guang)  
東北大学・歯学研究科・准教授  
研究者番号: 80264258