

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463172

研究課題名(和文)水素水による口内炎抑制・軽減効果の検討

研究課題名(英文)Effects of Hydrogen-rich water on aphthous stomatitis

研究代表者

有川 量崇 (ARIKAWA, Kazumune)

日本大学・松戸歯学部・准教授

研究者番号：50318325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：水素水はIL6低下による抗炎症効果をもち、口内炎予防に有益であることが示唆された。口内炎モデルラットを作成し、口内炎への水素水の効果を評価した。実験開始1週間前から、ラットに水素水(水素水群)・脱水素水(対照群)を自由摂取させ、その後、口内炎を誘発した。口内炎誘発1日後、炎症性因子の遺伝子発現量を測定した。水素水群では対照群と比べて、IL6の遺伝子発現量が有意に減少していた。

研究成果の概要(英文)：Hydrogen (H₂) water may be applied to prevent the stomatitis since it inhibits the inflammation via decrease in interleukin 6 (IL6). We established the new rat model of the stomatitis and researched the effect of H₂ water on the stomatitis using its model. The stomatitis was induced on the rat tongue. H₂ or de-H₂ water were applied to the rat for 8 days since a week ago of stomatitis induction. At 24 h after the stomatitis induction, mRNA levels of the inflammatory cytokines were measured by the real-time PCR. IL6 mRNA level was decreased by the treatment of H₂ water.

研究分野：衛生学公衆衛生学 予防歯科学

キーワード：水素水 口内炎モデルラット 口内炎 口腔粘膜炎 抗酸化物質

1. 研究開始当初の背景

我が国において悪性新生物は平成 23 年の死因別死亡数の第 1 位であり、年間 36 万が死亡している。65 歳以上が約 7 割を占めており、今後も増加傾向にあると推測される。がん治療の際に抗がん剤を使用する割合は約 3 割であり、抗がん剤による副作用として口腔粘膜炎（口内炎）が約 30～40% 発症する。また、頭頸部の放射線治療を受ける患者の殆どに口内炎は発症する。がん治療を受けている患者に口内炎が発症した場合、がん治療の延期や投薬量の変更が余儀なくされ、患者に多大な自覚的苦痛をもたらすだけでなく、患者の QOL を著しく低下させる。また、超高齢社会をむかえ、要介護・要支援者数は約 500 万人であり、高齢者施設において、高齢者の免疫力低下、唾液分泌量低下、薬剤の副作用等により口内炎が多発し栄養障害、摂食嚥下障害に繋がり、介護従事者にとっても課題の一つである。口内炎は QOL を著しく低下させ、栄養障害から様々な病態を形成するが、現在までのところ有効な治療法は確立されず、ウイルス性口内炎以外の多くの口内炎の病因も未だ明らかでない。

近年、酸化ストレスと生活習慣病に関する報告が数多くなされており、抗酸化物質による疾患の予防効果も示されている。連携研究者が水素分子は活性酸素種の中で最も反応性の高いヒドロキシラジカルを選択的に還元し、細胞を酸化ストレスから防御することを示し、水素分子が抗酸化剤として疾患の予防と治療に応用できることを報告してから水素分子に抗炎症作用、エネルギー代謝促進効果があることも示されており、水素水は、治療効果のある抗酸化物質として注目をあびている。現在口内炎の治療薬としてステロイド剤などが知られているが、これらの薬剤は副作用もあることから、多くの口内炎患者が口内炎を速やかに改善・軽減するような口内炎治療/改善薬の開発が期待されている。

2. 研究の目的

本研究では活性酸素の発生を抑制する水素水による口内炎の発症の抑制または症状の軽減効果を評価することを目的とし、ヒトと口内炎モデルラットへの水素水摂取による治療効果を解析し統計学的に検討を行った。

3. 研究の方法

まず口内炎モデルラットを作成した。セボフルラン麻酔下で、ラット舌表面に 100 に熱した六角棒スパナを、無圧にて 1 秒間接触し、口内炎様症状を誘発した。

Normal Stomatitis



続いて、このモデルラットを用いて口内炎への水素水の効果を評価した。実験開始 1 週前から、ラットに水素水（水素水群）・脱水素水（対照群）を自由摂取させ、その後、前述の方法で口内炎を誘発した。口内炎誘発 1 日後、セボフルラン麻酔下で規格化写真を撮影し、さらに炭酸ガスによる安楽死後、病変部周囲の舌組織を採取し QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) を用いて全 DNA を抽出した。そしてリアルタイム PCR 法により、炎症性因子 IL1 β 、IL6、IL12 α 、TNF、Icam1、IFN γ の遺伝子発現量を測定した。

ヒトに関しては対象者 6 人とし、評価項目は口腔の炎症に関するデータとして、プロービング時の歯肉出血（BOP）の陽性数を使用した。1 ヶ月間毎日 500～600ml の水素水を摂取した。1 ヶ月後、水素水摂取前と同様の検査を実施した。

4. 研究成果

病変部の組織学的観察で、以下のような口内炎様所見を得られた。上皮結合組織へと及ぶ上皮欠損による潰瘍形成が認められた。上皮結合組織や筋組織は高度に壊死・変性をおこしており、潰瘍部を中心に好中球浸潤が認められた。

また対照群の組織学的所見は以下である。表面は角化型重層扁平上皮によって被覆され、上皮下には一層の線維性結合組織があり、さらに深層には筋組織がみられた。筋組織の間には比較的大きい血管が認められた。

また、モデルラットを用いた口内炎への水素水の効果の検討で、水素水群では対照群と比べて、IL6 の遺伝子発現量が有意に減少していた。また、IL1、IL12、TNF、Icam1、IFN の遺伝子発現量はすべて、水素水群で対照群と比較し減少傾向を示した。

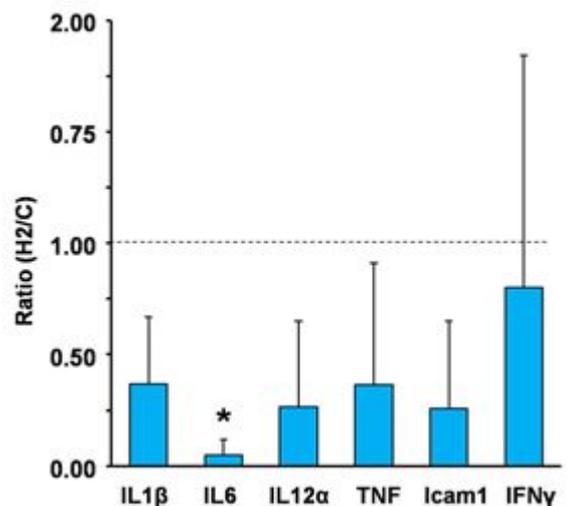


図 口内炎誘発ラットの舌組織から全 DNA を抽出し、炎症性サイトカインの遺伝子発現に対する水素水の効果を検討した。

ヒトに関しても歯肉出血 (BOP) は、6人中5人が改善傾向にあった。

以上のことから、本研究で作成した、ラット口内炎モデルには今後の口内炎研究を進展させる可能性があると思われる。また、水素水はIL6低下による抗炎症効果をもち、口内炎治療や予防に有益であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18件)

Reiri Takeuchi, Koichi Hiratsuka, Kazumune Arikawa, Makiko Ono, Masamichi Komiya, Yoshiaki Akimoto, Akira Fujii, Hiroko Matsumoto, Phenytoin-induced gingival overgrowth caused by death receptor pathway malfunction, Oral Diseases · 24 · (4) · 319 ~ 324 · 2017, 査読有

小林良喜, 田口千恵子, 有川量崇, 内山敏一, 齊藤孝親, 落合智子, 納豆食による自然免疫誘導の検討, 日大口腔科学 · 43 · 41 ~ 47 · 2017, 査読有

田口千恵子, 小林良喜, 加藤志奈, 有川量崇, 内山敏一, 那須郁夫, 歯科診療室内の浮遊微粒子群がTHP-1細胞に与える影響, 日大口腔科学 · 43 · 35 ~ 40 · 2017, 査読有

Masahiro Lee, Kazumune Arikawa, Fumio Nagahama, Micromolar Levels of Sodium Fluoride Promote Osteoblast Differentiation Through Runx2 Signaling, Biological trace element research · 2017, 査読有

小林良喜, 田口千恵子, 有川量崇, 内山敏一, 伊藤誠康, 落合智子, Porphyromonas gingivalis 口腔感染により発現する Exosome の検討, 日大口腔科学 · 42 · 34 ~ 39 · 2016, 査読有

Reiri Takeuchi, Koichi Hiratsuka, Kazumune Arikawa, Makiko Ono, Masamichi Komiy, Yoshiaki Akimoto, Akira Fujii, Hiroko Matsumoto, Possibility of pharmacotherapy for nifedipine-induced gingival overgrowth: 18 α -glycyrrhetic acid inhibits human gingival fibroblast growth, British Journal of Pharmacology · 173 · 913 ~ 924 · 2016, 査読有

Hye-Jin Lee, Kazumune Arikawa, Influence of Low Level Sodium Fluoride on Expression of IGF-1 and IGF-2 Protein in Experimental Type 2 Diabetes with Periodontitis Model, J.Hard Tissue Biology · 24 · (4) · 319 ~ 324 · 2015, 査読有

Ujjal K.Bhawal, Hye-Jin Lee, Kazumune Arikawa, Michiharu Shimosaka, Masatoshi Suzuki, Toshizo Toyama, Takenori Sato, Ryota Kawamata, Chieko Taguchi, Nobushiro Hamada, Ikuo Nasu, Hirohisa Arakawa, Koh Shibutani, Micromolar sodium fluoride mediates anti-osteoclastogenesis in Porphyromonas gingivalis-induced alveolar bone loss, International Journal of Oral Science · 7(4) · 242 ~ 249 · 2015, 査読有

Ryoki Kobayashi, Chieko Taguchi, Shusuke Yonenaga, Kazumune Arikawa, Toshikazu Uchiyama, Ikuo Nasu, Tomoko Ochiai, Circadian Rhythm Affect the Dynamics of S-IgA Mucosal Secretion, Int J Oral-Med Sci · 14 · (1) · 1 ~ 7 · 2015, 査読有

長濱文雄, 田中宏征, 内山敏一, 有川量崇, 田口千恵子, 横田容子, 牧村英樹, 景山万貴子, 藤田光, 木本統, 河野善治, 福本雅彦, 多項目・短時間唾液検査システム(AL-55)の口臭評価における有用性, 日本歯科人間ドック学会誌 · 10 · (1) · 36 ~ 44 · 2015, 査読有

和田康志, 池田和博, 有川量崇, 平野浩彦, 大久保一郎, 歯科保健サービスが実施されている介護老人福祉施設の環境要因, 日本歯科医療管理学会雑誌 · 50 · (2) · 118 ~ 124 · 2015, 査読有

有川量崇, 田口千恵子, 鈴木浩司, 石井広志, 千葉和成, 長谷川勝, 内山敏一, 小林良喜, 伊藤誠康, 竹内麗理, 永岡明記, 小椋正之, 和田康志, 那須郁夫, 口腔環境といびきの関連性 市川市(千葉県)における口腔診査とアンケート調査結果, 日本歯科医療管理学会雑誌 · 49 · (4) · 200 ~ 209 · 2015, 査読有

Chieko Taguchi, Kazumune Arikawa, Masanori Saitou, Toshikazu Uchiyama, Itsuki Watanabe, Keisuke Tobita, Ryoki Kobayashi, Tomoko Ochiai, Ikuo Nasu, Orally ingested Lactobacillus crispatus KT-11 inhibits Porphyromonas gingivalis-infested alveolar bone resorption, Int J Oral-Med Sci · 13 · (3) · 102 ~ 109 · 2015, 査読有

Toshikazu Uchiyama, Hiroyuki Tanaka, Kazumune Arikawa, Megumi Fuse, Yoko Yokota, Nobuyuki Kikuchi, Chikako Nishitani, Hideki Makimura, Fumio Nagahama, Akira Fukatsu, Yoshiharu Kono, Masahiko Fukumoto, Moriyasu Wada, Patient satisfaction survey at the Dental Human Dock Clinic of Nihon

University School of Dentistry at Matsudo Hospital, Int J Oral-Med Sci・13・(2)・45~52・2014,査読有
有川量崇, 田口千恵子, 小林良喜, 竹内麗理, 谷野 弦, 内山敏一, 榎本みど理, 伊藤誠康, 河野善治, 福本雅彦, 中久木康一, 久保山昇, 那須郁夫, 高齢者におけるプロタミン分解ペプチドの舌苔蓄積予防効果, 日本歯科人間ドック学会誌・9・(1)・36~44・2014,査読有
中久木康一, 黒原一人, 有川量崇, 原田清, 両側下顎枝矢状分割術におけるハイドロキシアパタイト含有ポリ-L-乳酸製骨接合材料の生体力学的荷重評価, 日本顎変形症学会雑誌・24・(3)・211~217・2014,査読有
中久木康一, 木村裕, 菅原諭子, 有川量崇, 佐藤由理, 東日本大震災後の居住環境による歯と口の健康への影響に関する調査報告, 社会医学研究・31・(2)・31~40・2014,査読有
Kazumune Arikawa , Ryoki Kobayashi , Ryoko Kurisu , Chieko Taguchi ,Toshikazu Uchiyama ,Keiko Kamachi ,Tomoko Ochiai ,Ikuo Nasu, Enhancement of Antimicrobial peptide induction in both oral and intestinal mucosa by fermented daily products, Int J Oral-Med Sci・12・(4)・225~229・2014,査読有

〔学会発表〕(計 9件)

田口千恵子, 竹内麗理, 有川量崇, 内山敏一, 那須郁夫, 平塚浩一, ラットによる口内炎モデルの開発, 第18回日本口腔機能水学会学術大会, 2017年3月12日, 日本大学歯学部(東京都千代田区).
竹内麗理, 有川量崇, 田口千恵子, 中山竜司, 平塚浩一, 那須郁夫, 口内炎モデルラットによる水素水の治療および予防効果の検討, 第65回日本口腔衛生学会総会, 2016年5月29日, 東京医科歯科大学(東京都文京区).
田口千恵子, 小林良喜, 有川量崇, 中山竜司, 落合智子, 那須郁夫, マウスにおける分泌型IgA抗体産生の概日リズム, 第65回日本口腔衛生学会総会, 2016年5月29日, 東京医科歯科大学(東京都文京区).
谷野弦, 田口千恵子, 有川量崇, 那須郁夫, 小宮正道, 栄養状況と摂食嚥下機能が在院日数に及ぼす影響, 第64回日本口腔衛生学会総会, 2015年5月29日, つくば国際会議場(茨城県つくば市).
有川量崇, 小林良喜, 田口千恵子, 中山竜司, 河野哲朗, 内山敏一, 生田明敏, 落合智子, 那須郁夫, 市販

発酵食品摂取による唾液中分泌IgA抗体の誘導効果, 第64回日本口腔衛生学会総会, 2015年5月28日, つくば国際会議場(茨城県つくば市).
小林良喜, 有川量崇, 田口千恵子, 那須郁夫, 落合智子, 概日リズムによる経鼻ワクチンの誘導効果, 第64回日本口腔衛生学会総会, 2015年5月28日, つくば国際会議場(茨城県つくば市).
田口千恵子, 小林良喜, 有川量崇, 中山竜司, 落合智子, 那須郁夫, 高脂肪食摂取による分泌型IgA抗体産生の概日リズム変化の検討, 第64回日本口腔衛生学会総会, 2015年5月28日, つくば国際会議場(茨城県つくば市).
田口千恵子, 有川量崇, 石井広志, 中山竜司, 生田明敏, 那須郁夫, 市川市(千葉県)における口腔診査とアンケート調査結果 口腔環境といびきの関連性, 第74回日本公衆衛生学会総会, 2014年11月6日 栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮市).
田中宏征, 内山敏一, 田口千恵子, 有川量崇, 木本統, 布施恵, 市村真奈, 深津晶, 續橋治, 河野善治, 牧村正治, 福本雅彦, 日本大学松戸歯学部付属病院歯科人間ドック外来における患者満足度調査, 第17回日本歯科人間ドック学会学術大会, 2014年11月15日, 北海道大学クラーク会館(北海道札幌市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

有川 量崇 (ARIKAWA, Kazumune)

日本大学・松戸歯学部・准教授

研究者番号：50318325

(2)研究分担者

小林 良喜 (KOBAYASHI, Ryoki)

日本大学・松戸歯学部・助手 (専任扱)

研究者番号：10609085