

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K12052

研究課題名(和文)植物セラミドを用いた新規口腔乾燥治療法の開発と多軸的評価

研究課題名(英文)Development and multiaxial evaluation of a newly xerostomia treatment using Glucosylceramide Extracted from Pineapple

研究代表者

清水 孝治(Takaharu, Shimizu)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：40440937

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、パイナップルから抽出したグルコシルセラミド(GCP)の経口摂取が口腔乾燥患者の口腔水分量および口腔乾燥症の症状に及ぼす影響を評価することである。口腔乾燥の自覚症状を持つ16名を2群に無作為に割り付けた。一方のグループにはGCP錠、次いでプラセボ錠を投与した。もう一方のグループは逆の順序でサンプルを投与した。参加者は、最初の試験サンプルの錠剤を1日1回朝食後、2週間連続で服用した。4週間のウォッシュアウト後、もう一方の試験サンプルを2週間連続で服用した。舌粘膜水分量、口腔乾燥の自覚症状、茸状乳頭数を評価した。その結果、GCP錠服用後のみ舌粘膜水分量の値とVAS値が有意に改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔乾燥患者の舌粘膜は舌乳頭が委縮し保水しにくいいため、舌粘膜の水分量が低下し、口腔乾燥感が悪化する。本研究では、すでに皮膚領域などで効果が認められているパイナップルセラミド(GCP錠)の経口摂取が、舌粘膜での保水効果を高め口腔乾燥感を改善するとの仮説を検証した。GCP錠の摂取後にのみ口腔水分量の値とVAS値が改善された結果は、超高齢社会において今後ますます増加すると考えられる口腔乾燥症患者に対し、既存の保湿剤などの対症療法に替わる新規保湿法として有効であり、口腔乾燥症に対する治療効果の向上につながることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the effect of oral intake of glucosylceramide extracted from pineapple (GCP) on oral moisture and xerostomia symptoms. Sixteen participants who had xerostomia symptoms were randomly allocated into two groups. One group received, as test samples, tablets containing GCP tablets followed by placebo tablets. The other group received the test samples in the reverse order. Participants were instructed to take tablets of the first test sample once a day after breakfast for two consecutive weeks. Then, after a washout period of four weeks, participants were instructed to take the other test sample for two consecutive weeks. The oral moisture level of the lingual mucosa, xerostomia symptoms, and the number of fungiform papillae was evaluated. The oral moisture significantly increased and the visual analogue score significantly improved after GCP tablets intake.

研究分野：老年歯科学

キーワード：口腔乾燥症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔乾燥症は、シェーグレン症候群や糖尿病などの全身疾患、服薬や放射線治療の副作用などで生じる。加齢もその一つの原因とされ、口腔乾燥症患者の多くは、義歯を装着した高齢者である。これらの患者では、口腔乾燥感に加え、義歯の維持力低下、義歯性口内炎、カンジダ症などにより QOL が低下する。

口腔乾燥症の治療には、シェーグレン症候群や放射線治療による場合は、唾液分泌促進剤の処方が行われるが、副作用の問題がある。そのため、多くの患者はジェルやリキッドタイプの口腔保湿剤を使用している。患者はこれらを自ら購入し、使用しているが、保湿剤の嗜好性に関する研究では、VAS による各種保湿剤の潤い感や総合評価は、個人差が大きく、性差も認められ、保湿剤の多様性のみでは、種々の乾燥状態や嗜好性に十分対応できない可能性が示唆されている。一方、表皮の細胞間脂質に存在するセラミドは、保湿やバリア機能に深く関与し、加齢やストレスで減少し、乾燥肌患者では著しく減少する。口腔乾燥患者の舌粘膜もこれと類似し、舌乳頭が委縮し保水しにくいいため、舌粘膜の水分量が低下し、口腔乾燥感が悪化する。即ち、舌粘膜におけるセラミドの減少と舌乳頭の委縮による保水効果の低下との関連性が強く推察できる。

植物セラミドは、他のセラミドと比べ浸透力や安全性が高い。中でもパイナップルセラミドは、細胞への水取り込みに関与する AQP3 発現促進、ヒアルロン酸合成酵素の発現促進、肌のタイトジャンクション構成タンパク産生促進など皮膚の改善に関係する各種有効性が認められ、パイナップルセラミドの内服で、皮膚の色調やバリア機能の改善が報告されている。

以上より、パイナップルセラミドの経口補給が、口腔乾燥症により委縮した舌乳頭を改善し、舌粘膜での保水効果を高めることで口腔乾燥感を改善するとの仮説を立て、ランダム化クロスオーバー試験を行う研究計画を立案した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、植物セラミドを用いた内服用錠剤による新規口腔乾燥治療法を開発し、その有効性について多軸的に評価するものである。

3. 研究の方法

研究参加者は、当科にてメンテナンス中の患者のうち口腔乾燥の自覚症状を有するもので、放射線療法、化学療法の既往ならびにパイナップルを含む食物アレルギーの既往があるものは除外した。GCP50mg 含有の GCP 錠と GCP を含まないプラセボ錠を、色、大きさ、包装、風味などで区別できないようサンプルとして準備した。参加者は、最初に GCP 錠を服用し、次にプラセボ錠を服用する Sequence 1 とこれとは逆の順序で服用を行う Sequence 2 に無作為に割り付けられた(図 1)。

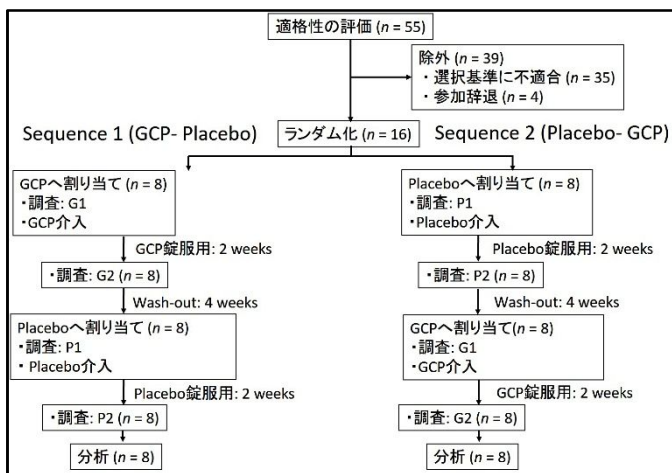


図 1. 無作為化交差試験のフローチャート

参加者は、サンプルを 1 日 1 回 1 錠、朝食後に 2 週間連続で服用し、4 週間のウォッシュアウト期間後に次のブラインド化されたサンプル錠を 2 週間服用した。各サンプル錠の服用前 (G1 ならびに P1) と 2 週間服用後 (G2 ならびに P2) における舌粘膜水分量、VAS 値による口腔乾燥の自覚症状ならびにマイクロスコプによる茸状乳頭数を計測し評価した。

持越し効果は、Sequence 1 の G1 と P1 の値ならびに Sequence 2 の P1 と G1 の値を、治療効果は、GCP 錠ならびにプラセボ錠の服用前後の値をそれぞれ比較した。

4. 研究成果

(1) 研究参加者の概要

参加者全てにおいて、GCP 錠ならびにプラセボ錠服用による副作用は認められなかった。表 1 に研究参加者の概要を示す。ベースライン時の 2 群間において、男女比を除く、年齢、残存歯数、

有床義歯使用の割合，服薬の割合，舌粘膜の水分量に有意差を認めなかった。

	Sequence 1 (GCP- Placebo)	Sequence 2 (Placebo- GCP)	合計	p 値
被験者数	8	8	16	
年齢(平均 ± SD)	73.3 ± 9.9	75.3 ± 4.6	74.3 ± 7.6	0.06 ^d
性別(男性/女性)	1/7	4/4	5/11	0.00 ^d
残存歯数:				
上顎	6.3 ± 5.6	4.9 ± 4.3	5.6 ± 4.9	0.59 ^d
下顎	7.1 ± 4.8	6.7 ± 5.5	6.9 ± 5.0	0.89 ^d
義歯の使用: なし/上顎または下顎/上顎と下顎	1/2/5	1/1/6	2/3/11	0.81 ^d
服薬: なし/1種類/2種類以上	2/1/5	1/3/4	3/4/9	0.48 ^d
舌粘膜水分量: 中央値(ベースライン)	31.6(G1)	31.55(P1)	31.55(P1+G1)	0.48 ^h
25percentile/75percentile	28.7/32.6	31.0/32.6	30.6/32.6	

^dt-test, ^eChi-square test, ^hMann-Whitney U test. Statistical significance is assumed where p<0.05

表 1. 研究参加者の概要

(2) 持越し効果について。

表 2 に持ち越し効果の分析結果を示す。Sequence 1 の G1 と P1 ならびに Sequence 2 の P1 と G1 における各評価項目を比較した結果，両者ともに有意差を認めず，持ち越し効果は認められなかった。

期間	舌粘膜水分量		茸状乳頭数		お口の乾き具合 はどうか		唾液の出具合 はどうか		食事の味はどうか		お口の潤いに満 足していますか		
	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	
Sequence 1 (GCP- Placebo)	G1	31.6 (28.6-32.8)	0.3 ^a	8.5 (6.9-11.1)	0.3 ^a	42.9 (18.8-62.0)	0.1 ^a	38.0 (15.4-61.0)	0.1 ^a	74.6 (55.7-90.0)	0.1 ^a	48.8 (22.1-72.4)	0.4 ^a
	G2	32.2 (30.8-33.0)		8.0 (6.8-11.0)		43.1 (27.4-65.9)		63.6 (39.3-75.8)		66.1 (54.4-81.6)		65.9 (35.2-80.9)	
	P1	32.2 (31.2-32.9)		8.0 (6.4-11.1)		54.7 (33.4-74.6)		55.3 (33.3-73.7)		63.3 (44.5-80.8)		60.4 (32.4-79.0)	
	P2	32.6 (31.5-33.6)		8.0 (6.6-11.2)		60.3 (27.8-74.6)		62.0 (39.0-80.3)		71.4 (52.9-90.5)		60.3 (35.7-78.0)	
Sequence 2 (Placebo- GCP)	P1	31.6 (30.9-32.5)	0.5 ^b	12.5 (7.5-17.5)	0.3 ^b	53.0 (30.6-69.9)	1.0 ^b	51.2 (25.5-70.0)	0.5 ^b	78.5 (66.0-91.1)	0.6 ^b	40.4 (20.4-76.8)	0.5 ^b
	P2	31.8 (31.4-32.9)		11.5 (7.4-17.1)		44.7 (34.0-67.4)		46.1 (35.3-70.8)		75.8 (57.1-89.5)		45.8 (35.7-79.1)	
	G1	31.7 (31.1-32.4)		12.0 (7.4-17.4)		50.5 (30.6-69.4)		52.3 (36.1-72.7)		78.0 (60.5-89.0)		52.0 (33.5-73.7)	
	G2	31.7 (31.1-32.4)		12.5 (7.2-18.1)		49.8 (37.5-70.5)		45.9 (38.1-72.6)		72.6 (56.0-87.4)		52.1 (37.2-75.1)	

Wilcoxon signed-rank test: ^aG1 vs P1, ^bP1 vs G1
Statistical significance is assumed where p<0.05.

表 2. 持越し効果の分析結果

(3) 治療効果について

表 3 に治療効果の分析結果を示す。GCP 錠ならびにプラセボ錠の服用前後における各評価項目を比較した結果，GCP 錠服用後にのみ舌粘膜水分量と口の渇き具合に関する VAS 値が有意に上昇した。茸状乳頭数と他の VAS 値は，GCP 錠ならびにプラセボ錠の服用前後で有意な変化は認められなかった。

期間	舌粘膜水分量		茸状乳頭数		お口の乾き具合 はどうか		唾液の出具合 はどうか		食事の味はどうか		お口の潤いに満 足していますか		
	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	中央値 (95% CI)	P 値	
GCP	G1	31.7 (30.2-32.3)	0.0 ^a	9.0 (8.1-13.2)	0.7 ^a	46.0 (32.3-58.1)	0.0 ^a	46.7 (32.8-59.8)	0.1 ^a	76.7 (64.1-83.5)	0.3 ^a	52.0 (36.3-64.5)	0.4 ^a
	G2	32.4 (31.2-32.7)		9.0 (8.0-13.5)		49.8 (39.1-61.6)		54.6 (45.5-67.4)		70.6 (60.7-79.0)		55.5 (44.1-70.0)	
Placebo	P1	31.9 (31.5-32.4)	0.1 ^b	9.0 (8.0-13.3)	0.7 ^b	54.1 (39.7-64.6)	1.0 ^b	55.3 (37.5-63.8)	0.3 ^b	74.1 (60.1-81.2)	0.7 ^b	56.4 (36.1-68.2)	0.2 ^b
	P2	32.5 (31.5-33.0)		9.0 (8.0-13.1)		48.2 (38.4-63.6)		54.7 (44.3-68.4)		72.5 (61.7-83.3)		55.2 (44.0-70.3)	

Wilcoxon signed-rank test: ^aG1 vs G2, ^bP1 vs P2
Statistical significance is assumed where p<0.05.

表 3. 治療効果の分析結果

口腔乾燥症には対症療法として口腔保湿剤が用いられるが，治療効果やその持続性の点で改善が必要である。GCP 錠の経口摂取により舌粘膜におけるセラミド合成や細胞の代謝回転などが亢進された結果，舌粘膜水分量や口腔乾燥状態が改善したと考えられ，GCP の経口摂取が新たな口腔乾燥症の治療法となりうる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Murakami M, Nishi Y, Harada K, Masuzaki T, Minemoto Y, Yanagisawa T, Shimizu T, Tsuboi A, Hamada T, Nishimura M.	4. 巻 11(9)
2. 論文標題 Impact of Oral Intake of Glucosylceramide Extracted from Pineapple on Xerostomia: A Double-Blind Randomized Cross-Over Trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2020-2030
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu11092020	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村上 格, 西 恭宏, 原田佳枝, 益崎与泰, 峰元洋光, 柳澤嵩大, 西村正宏
2. 発表標題 パイナップル由来セラミドの経口摂取は口腔乾燥を改善する：二重盲検無作為化交差試験
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会第129回学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ等 顎顔面欠損補綴と口腔乾燥への対応 http://w3.hal.kagoshima-u.ac.jp/dental/prostho2/20180507gakuhotetsu1.pdf
--

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
研究分担者	村上 格 (Murakami Mamoru) (80264448)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西 恭宏 (Nishi Yasuhiro) (10189251)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授 (17701)	
研究分担者	藤島 慶 (Fujishima Kei) (50553153)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教 (17701)	
研究分担者	西村 正宏 (Nishimura Masahiro) (00294570)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授 (17701)	