

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19052

研究課題名（和文）有機ゲルマニウムの口腔粘膜炎予防についての検討

研究課題名（英文）A Study of Organogermanium for the Prevention of Oral Mucositis

研究代表者

宮井 久敬（MIYAI, HISATAKA）

岡山大学・歯学部・客員研究員

研究者番号：80761155

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：抗酸化物質である有機ゲルマニウム（bis- -carboxyethylgermanium sesquioxide：Ge-132）に、口腔粘膜炎を予防する効果があるか否かを検討することを目的とし、抗炎症作用と治癒促進作用について検討を行った。

その結果、Ge-132の口腔粘膜炎の局所応用において、抗炎症作用は示唆されたものの、濃度勾配における作用の違いや、治癒促進作用などは認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔粘膜炎はひとたび発症すると、増悪の一途をたどり、著しい自発痛や接触痛を伴う。その結果、がん治療患者のQuality of Life（QOL）を低下させる。Ge-132は日本で独自開発された半金属有機化合物である。抗酸化作用に加え、ATP受容体に作用し、疼痛緩和作用があることも知られている。

本研究の成果としては、Ge-132は口腔粘膜に対して抗炎症作用があることが示唆されたため、がん治療における支持的療法の一助として可能性が見出された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate whether the antioxidant organic germanium (bis- -carboxyethylgermanium sesquioxide: Ge-132) has a preventive effect on oral mucositis, and to examine its anti-inflammatory and healing-promoting effects.

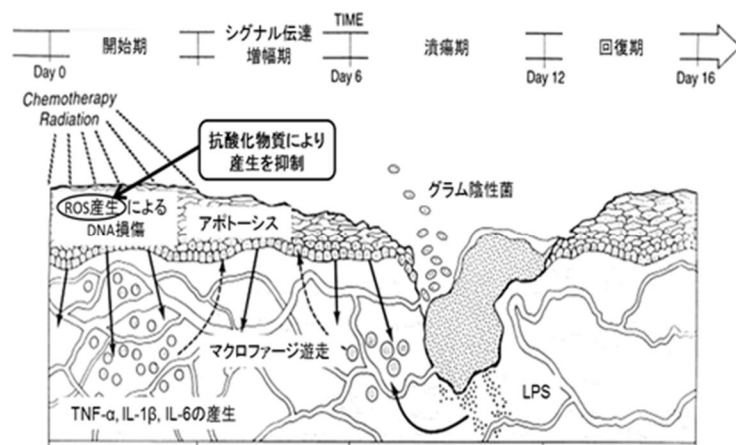
The results indicated that Ge-132 had an anti-inflammatory effect when applied topically to oral mucositis, but there were no differences in the effects of Ge-132 across a concentration gradient or in its ability to promote healing.

研究分野：予防歯科学分野

キーワード：有機ゲルマニウム 口腔粘膜炎 活性酸素種 抗炎症作用 歯学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景



がん化学療法の副作用として口腔粘膜炎が頻発し、患者の QOL を低下させる。その予防法を開発することは緊急課題であるが、現在の臨床においては効果的な予防法がなく、対症療法を余儀なくされている。近年、がん化学療法による口腔粘膜炎の原因には、口腔組織中の活性酸素種 (Reactive oxygen species: ROS) が関与していることが分かっている¹⁾。従って、口腔組織中の ROS を低下させる治療法・治療薬が、口腔粘膜炎の発症予防に有効であると期待できる。有機ゲルマニウム (bis-β-carboxyethylgermanium sesquioxide: Ge-132) は日本で開発された半金属有機化合物であり、in vitro 実験において細胞内の ROS を減少させることが報告されている²⁾。

そこで本研究は、抗酸化物質である Ge-132 に、口腔粘膜炎を予防する効果があるか否かを検討することを目的とする。本研究の社会的意義は、がん治療患者に対する新薬及び口腔ケア材料の開発における重要なエビデンスを提供し、口腔粘膜炎予防を通してがん治療患者の QOL および治療効果を改善させるという点である。

2. 研究の目的

本研究の目的

がん化学療法により発症する口腔粘膜炎に対し、抗酸化作用を有する Ge-132 を用いることで、細胞内での ROS 産生を抑制し、口腔粘膜炎を予防するという新しい方法論を確立することである。本研究の最終目標は、がん化学療法の一助として使用される口腔粘膜炎予防薬を開発することである。

学術的独自性と創造性

Ge-132 は日本で独自開発された半金属有機化合物である。抗酸化作用に加え、ATP 受容体に作用し、疼痛緩和作用があることも知られている³⁾。したがって、口腔粘膜炎の発症抑制のみならず、発症後の口腔粘膜炎治療薬開発における重要なエビデンスを提供し、がん治療の一助としても可能性が見出せる独創的な研究である。

3. 研究の方法

初年度においては、8 週齢 Wistar 系雄性ラット 20 匹を、「単軟膏塗布」群と、「1%Ge-132 含有軟膏塗布」群に分けた。実験 1 日目に 50%酢酸を染み込ませた直径 3mm の紙をラット舌下面に 30 秒間貼付し、その後除去した。2 日目から 6 日目の間は酢酸貼付部に軟膏塗布 (単軟膏及び 1%Ge-132 含有軟膏) を 1 分間貼付した。実験終了後、全身麻酔下で安楽死させ、舌の摘出を行った。摘出した舌はホルマリン固定を行った後、組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色による評価を行った。

次年度においては、8 週齢 Wistar 系雄性ラット 20 匹を、「単軟膏塗布」群と、「1%Ge-132 含有軟膏塗布」群に分けた。実験 1 日目に 50%酢酸を染み込ませた直径 3mm の紙をラット舌下面に 30 秒間貼付

【1 研究目的，研究方法など(つづき)】

し，その後除去した．2日目から6日目の間は酢酸貼付部に軟膏塗布(単軟膏及び1%Ge-132含有軟膏)を1分間貼付した．実験終了後，全身麻酔下で安楽死させ，舌の摘出を行った．摘出した舌はホルマリン固定を行った後，免疫染色を行い組織切片を作製し，免疫染色を行い陽性細胞率を比較した．

最終年度においては，8週齢 Wistar 系雄性ラット 18 匹を，「0.5%Ge-132 含有軟膏塗布」群と，「1%Ge-132 含有軟膏塗布」群，「5%Ge-132 含有軟膏塗布」群 に分けた．実験1日目に50%酢酸を染み込ませた直径3mmの紙をラット舌下面に30秒間貼付し，その後除去した．2日目から6日目の間は酢酸貼付部に軟膏塗布(単軟膏及び1%Ge-132含有軟膏)を1分間貼付した．実験終了後，全身麻酔下で安楽死させ，舌の摘出を行い，ホルマリン固定後，免疫染色を行い陽性細胞率を比較した．

4. 研究成果

初年度においては，単軟膏塗布群では10匹中4匹に，1%Ge-132含有軟膏塗布群には10匹中2匹に炎症性細胞浸潤や潰瘍の形成が認められた．このことから Ge-132 の抗炎症作用が示唆されたため，炎症性サイトカイン(IL-1, TNF-)の免疫染色を行い陽性細胞率を比較した．その結果，TNF- において Ge-132 軟膏塗布群では $5.98 \pm 1.8\%$ であり，単軟膏塗布群で $13.89 \pm 2.62\%$ と比較すると有意に低下していた．以上より Ge-132 は口腔粘膜に対して抗炎症作用があることが示唆された．

次年度においては，TNF- において Ge-132 軟膏塗布群では $9.88 \pm 1.05\%$ であり，単軟膏塗布群で $6.63 \pm 1.38\%$ と比較すると有意な差は認められなかった．以上より Ge-132 は口腔粘膜炎に対する治療促進効果は認められなかった．

最終年度においては，TNF- の陽性細胞率において「0.5%Ge-132 含有軟膏塗布」群では $5.98 \pm 1.8\%$ ，「1%Ge-132 含有軟膏塗布」群では $6.04 \pm 3.2\%$ ，「5%Ge-132 含有軟膏塗布」群では $5.38 \pm 0.8\%$ であり，TNF- の陽性細胞率においてすべての群で有意な差を認めなかった．

以上のことから，Ge-132 は口腔粘膜に対して抗炎症作用があることが示唆されたものの，口腔粘膜炎に対する治療促進効果と，濃度変化による作用の違いは認められなかった．

【参考文献】

- 1) Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. Sonis et al., Oral Oncol. 2009;45(12):1015-20
- 2) Carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) treatment during in vitro culture protects fertilized porcine embryos against oxidative stress induced apoptosis. Kim E et al., J Reprod Dev. 2017;63(6):581-590
- 3) Organogermanium compound, Ge-132, forms complexes with adrenaline, ATP and other physiological cis-diol compounds. Nakamura T et al., Future Science. 2015;7(10):1233-46

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------