

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24792052

研究課題名(和文) ナノバブル化した生薬成分配合長期作用型口腔ケア剤の開発

研究課題名(英文) Development of long-term used oral care materials including nano-bubble of crude drug component

研究代表者

洪光(Hong, Guang)

東北大学・歯学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70363083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では義歯装着困難の解決、口腔内真菌感染症、義歯性口内炎、口腔乾燥症の予防、治療を可能とする生薬植物由来成分を配合する長期作用型抗菌性口腔ケア剤の開発を目的とした。本研究では組成成分が口腔ケア剤の工学的性質および血管新生に及ぼす影響について検討を行った。その結果、組成成分の組み合わせにより、粘弾性の観点から口腔ケア剤の耐久性の改良が可能であり、材料の組成成分は血管新生に有意に影響を与えることが示唆された。以上のことから、生薬植物由来有効成分配合口腔ケア剤の作製が可能であり、義歯装着困難の解決、義歯性口内炎の改善、治療が可能となり、高齢者の口腔内QOLの向上に有意に働く可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to development of oral care material include crude drug which can prevention and treatment of denture stomatitis, dry-mouth and so on. In this study we investigated the influence of component on the mechanical properties and angiogenesis of oral care materials. The results suggest that the durability of oral care materials can improve by combination of components of materials from viewpoint of viscoelasticity; and the angiogenesis was greatly influenced by the components of oral care materials. From this results, it is possible to produced crude drug active ingredient formulated oral care materials. It is indicated that the denture stomatitis and dry mouth can prevented and treated by this materials.

研究分野：歯科補綴学、歯科理工学

キーワード：ナノバブル 生薬 AQP5 口腔ケア

1. 研究開始当初の背景

内閣府の平成23年度高齢社会白書によると、日本の高齢化率は23.1%で確実に超高齢化社会に突入しており、なかでも、後期高齢者が全人口の11.2%を占めている。高齢者人口が増加するにつれ、補綴処置が必要となる患者は増加し、2005年厚生労働省の調べで後期高齢者になればなるほど全部床義歯装着者の割合が増加することがわかっている。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、特に総義歯装着者では口渇感、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、口腔乾燥症が高い頻度で認められ、義歯装着困難な患者が増え続けている。一方、義歯装着者は高い割合で口腔内真菌感染（口腔内カンジダ症）が認められ、カンジダリスクは義歯非使用者の19.3倍である。また、誤嚥性肺炎のリスクも高くなる。厚生労働省の保健福祉動向調査では成人の15%が口臭の悩みがあると報告していて、そのなかで特に義歯装着患者のほとんどが口臭の悩みを訴えている。さらに、東日本大震災における口腔ケア、特に高齢者の口腔ケアが問題になっており、大災害時におけるユーザーが簡単に使える効果的な口腔ケア剤の少なさが浮き彫りになった。

漢方医学では古くから口腔乾燥症、口臭の治療に生薬を使っていて、それらの効果は我々らによって、一部立証されている。また、お茶に含まれるカテキンには抗菌作用、抗インフルエンザ作用などの生理活性があり、歯科においては、カテキンの殺菌作用により、虫歯予防効果がある。また、緑茶うがいによる新型インフルエンザ（H1N1）の予防効果にも注目が集まっている。しかし、いままでの口腔ケア剤はその組成の特性から、使用期間が短い、口腔内ですぐ溶解する、有効成分の作用時間が短いという欠点がある。

そこでナノテクノロジーに注目し、有効成分をナノバブル化することにより、効果が長期持続させることを考えた。この成分を含有する口腔ケア剤を開発することにより、本剤に抗菌性を持たせ、口腔内カンジダ症、誤嚥性肺炎などの予防効果のみならず、口腔乾燥症予防および治療、口臭抑制、抗インフルエンザウイルスなどにも期待できる。今後ますます増加する高齢者の口腔ケアに適するナノバブル化した生薬成分配合長期作用型口腔ケア剤の開発を行うことは非常に意義がある。

2. 研究の目的

本研究では、口腔乾燥症予防、治療効果、抗真菌・新型インフルエンザ予防効果、口臭抑制効果などを有する麦門冬（ばくもんどう）、茯苓（ぶくりょう）、茶カテキンなどの生薬植物由来成分をナノバブル化し配合することにより長期作用型抗菌性口腔ケア剤の開発を目的とする。本剤の開発により、義歯装着困難の解決、口臭の抑制、口腔内真菌感染症、義歯性口内炎、口腔乾燥症の予防、治療を可能とし、大災害時の高齢者口腔ケアを大幅に向上し、高齢者のQOLの向上を目指す。

3. 研究の方法

実験1：組成成分が口腔ケア剤の理工学的性質に及ぼす影響に関する評価

三種類の液成分と6種類の粉成分によりなる18種類の試作材料を作成し（表1）、37°C蒸留水浸漬保管0, 1, 3, 7, 14, 30日後、動的粘弾性自動測定器（DMA-Q800, TAインスツルメント社）を用いて、周波数0.05~100Hzにおける材料の貯蔵弾性率（G'）、損失弾性率（G''）および損失正接（tanδ）の測定を行い、レオロジーの観点から材料の物性の評価を行った。

表1：実験1で用いた成分組み合わせ

Code	Powders	Liquids	P/L ratio
PEMA-A	PEMA-A 100wt%	TEC or ATEC or ATBC 95wt%+EtOH 5wt%	1.35
PEMA-B	PEMA-B 100wt%	TEC or ATEC or ATBC 95wt%+EtOH 5wt%	1.35
PEMA-C	PEMA-C 100wt%	TEC or ATEC or ATBC 95wt%+EtOH 5wt%	1.35
PEMA-D	PEMA-D 100wt%	TEC or ATEC or ATBC 95wt%+EtOH 5wt%	1.35
PEMA-E	PEMA-E 100wt%	TEC or ATEC or ATBC 95wt%+EtOH 5wt%	1.35
PEMA-F	PEMA-F 100wt%	TEC or ATEC or ATBC 95wt%+EtOH 5wt%	1.35

実験2：組成成分が血管新生に及ぼす影響に関する評価

本研究では、2種類の市販材料（Commercial A, Commercial B）と4種類の試作材料（Trail-A, Trail-B, Trail-C, Trail-D）を用い、血管新生に及ぼす影響について検討した。

血管新生試験は、ヒト血管内皮細胞と繊維芽細胞を播種し作製した血管新生モデル上に各試料を設置し、5% CO₂、37°Cインキュベーター中で3日間の培養を行った。血管新生モデルのみ培養したものをコントロールとした。その後、免疫組織染色を行い、画像解析ソフトウェアを用いて、新生血管の管腔長さ、管腔面積および管腔分岐点数を解析した。

上記の実験で得られたデータは、分散分析（ANOVA）およびSNKの多重比較を用い、危険率5%にて統計分析した。

4. 研究成果

実験 1 :

浸漬前における各材料の貯蔵弾性率 (G') および損失弾性率 (G'') は、材料間で有意差が認められ ($p < 0.05$, ANOVA) 粉成分に PEMA-E と PEMA-F を用いた材料を除いて、可塑剤に TEC を用いた材料が他の材料より低い貯蔵弾性率 (G') および損失弾性率 (G'') を示す傾向であった (図 1)。

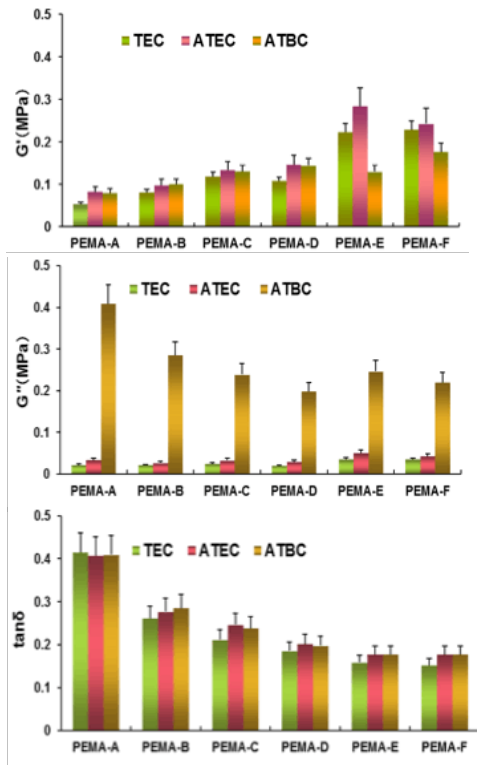


図 1. 浸漬前における粘弾性係数

各材料の粘弾性係数は経時的に大きくなる傾向を示した。可塑剤に ATBC を用いたグループでは、粉末成分に PEMA-A, PEMA-B, PEMA-C および PEMA-D を使用した材料は、他の材料より経時的に安定した粘弾性特性を示した (図 2)。

これらの結果は、組成成分の組み合わせにより、生体安全性の高いシトロフレックスを用いた、耐久性の改善された口腔ケア剤の開発が可能であることを示唆する。

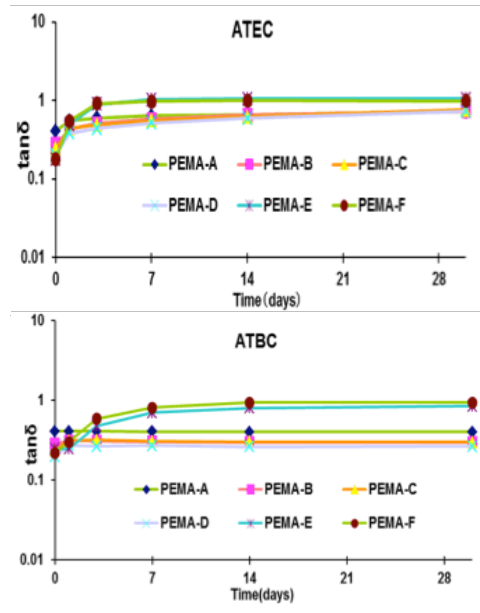
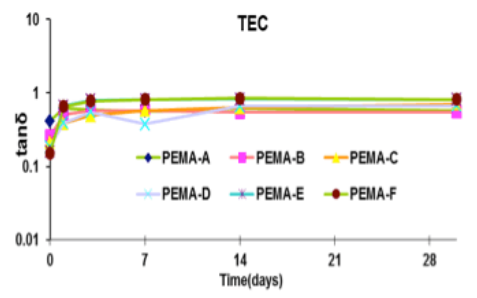
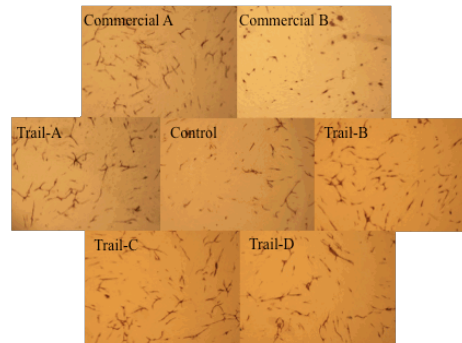


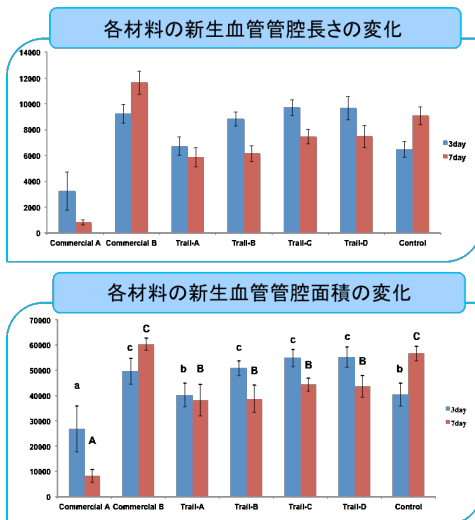
図 2. 各粘弾性係数の経時的変化

実験 2 :

各材料の培養 3 日後の染色結果を下図に示す。血管新生において材料間で異なる傾向を示した。



血管新生定量ソフトウェアを用い、新生血管の管腔長さ、管腔面積および管腔分岐点数について解析を行い、統計処理を行った結果、材料間で有意差が認められ ($p < 0.05$)、材料により血管新生を促進もしくは抑制することが明らかになった (図 3)。



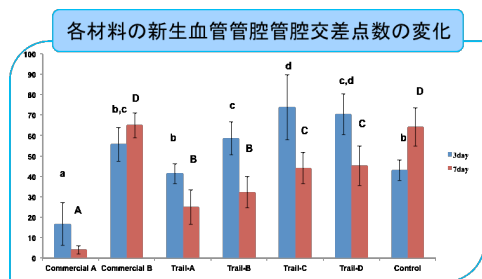


図3. 新生血管管腔長さ、面積および交差点数の変化

以上の結果から、組成成分の組み合わせにより、粘弾性の観点から口腔ケア剤の耐久性の改良が可能であり、材料の組成成分は血管新生に有意に影響を与えることが示唆された。以上のことから、植物由来有効成分配合口腔ケア剤の作製が可能であり、義歯装着困難の解決、口腔内真菌感染症、義歯性口内炎、口腔乾燥症の改善、予防、治療が可能となり、高齢者の口腔内 QOL の向上に有意に働く可能性が示唆された。

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 8 件)

- ① K Harada-Hada, G Hong, H Abekura, H Murata.: Evaluation of the efficiency of denture cleaner for removing denture adhesives. Gerodontology (査読有) 2015 in press.
DOI: 10.1111/ger.12183
- ② JM Han, G Hong, MS Dilinuer, H Lin, G Zheng, XZ Wang, K Sasaki.: The adhesive strength and initial viscosity of denture adhesives. Acta Odontol Scand (査読有) 72:839-845, 2014.
DOI: 10.3109/00016357.2014.913309
- ③ JM Han, G Hong, K Hayashida, T Maeda, H Murata, K Sasaki.: Influence of composition on the adhesive strength and initial viscosity of denture adhesives. Dent Mater J (査読有) 33, 98-103, 2014.
URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmj/33/1/33_2013-178/_article
- ④ T Shinhara, T Maeda, G Hong, H Nishizaki, J Okazaki.: Influence of chlorine dioxide on the physical properties of denture base materials. Asian Pac J Dent (査読有) 13, 27-35, 2013.
URL: <http://www.kssfp.jp/pdf/APJD13-2Shinhara27-35.pdf>
- ⑤ 新原拓也, 洪 光*, 前田武志, 佐野有哉, 佐々木啓一, 岡崎定司. 義歯洗浄剤が歯科用金属材料の色調安定性に及ぼす影響. 日本歯科理工学会誌 (査読有) 32, 220-225, 2013.
URL: <http://ci.nii.ac.jp/naid/110009611707>

- ⑥ T. Maeda, G. Hong, S. Sadamori, T. Hamada, Y. Akagawa.: Durability of peel bond of resilient denture liners to acrylic denture base resin. J Prosthodont Res (査読有) 56; 136-141, 2012.
DOI: 10.1016/j.jpor.2011.05.001
- ⑦ G. Hong, T. Maeda, H. Murata, K. Sasaki.: The dynamic viscoelasticity and plasticizer leachability of tissue conditioners. Gerodontology (査読有) 29; 284-291, 2012.
DOI: 10.1111/j.1741-2358.2012.00639.x
- ⑧ J. Han, R. Zheng, H. Lin, G. Zheng, G. Hong.: Effect of machine adhesives and composite resins on microleakage. J Mode Stomat (査読有) 26; 312-314, 2012.
URL: <http://xdkqyzzx.periodicals.net.cn/gyjjs.asp?ID=676854>

[学会発表] (計 3 件)

- ① G. Hong, WQ. Wang, Y. Shimizu, JM. Han, K. Sasaki: Influence of soft acrylic resin materials on angiogenesis in vitro. 92nd General Session of IADR, 2014.6.25 (Cape Town, South Africa).
- ② 王 維奇, 洪 光, 清水 良央, 佐々木 啓一: 粘膜調整材が口腔粘内の血管新生に及ぼす影響に関する基礎的研究. 第62回日本歯科理工学会学術講演会, 2013.10.20 (新潟).
- ③ 洪 光, 王 維奇, 金高弘恭, 佐々木啓一: 音叉振動式粘度計を用いた口腔湿潤材の粘度評価. 第 22 回日本歯科医学会総会, 2012.11.9 (大阪).

[招待講演] (計 4 件)

- ① G. Hong: Development of functionality dental materials. The 3rd International Symposium on Dental Implantology and Biomaterials of West Coast Strait, 2014.11.24 (Fuzhou, China).
- ② G. Hong: The latest progress of development of functionality dental materials. 9th Congress of Chinese Dental Materials, 2014.10.10 (Dalian, China).
- ③ G. Hong: Development of functionality dental materials for prosthodontics. Peking-Tohoku Dental Symposium, 2013.7.23 (Beijing, China).
- ④ G. Hong: Development of high biological safety tissue conditioners. International Symposium on Dental Material and Tissue Regeneration, 2012.11.3 (Fuzhou, China).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

洪 光 (HONG GUANG)

東北大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号: 70363083