



## 唾液分泌増強作用を有する生薬成分配合義歯安定剤に関する研究

日本側研究者氏名	洪 光
所 属 機 関	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 歯科補綴学研究室 助教
中国側研究者氏名	鄭 剛
所 属 機 関	北京大学口腔医学院 歯科材料研究室 教授

### 要 旨

高齢者では、特に総義歯装着者では口腔乾燥症が高い頻度で認められ、摂食・嚥下障害や義歯装着困難な患者が増え続けている。漢方医学では古くから口腔乾燥症の治療に生薬を使っていた。そこで、多くの総義歯装着者は義歯装着困難を解決するために義歯安定剤に口腔乾燥症治療効果を有する生薬成分を配合することにより唾液分泌増強作用を有する生薬成分配合義歯安定剤に関する検討を行った。まずは、長期作用型クリームタイプ義歯安定剤の開発を目指し、本剤の増粘剤であるメトキシエチレン無水マレイン酸共重合体 (PVM-MA) およびカルボキシメチルセルロース (CMC) の含有量が本剤の理工学的性質に及ぼす影響について比較、検討を行った。その結果、PVM-MA 35wt%、CMC 20wt%、ワセリン 40wt%、流動パラフィン 5wt% 含有する試作品が長時間作用型クリームタイプ義歯安定剤として有望であることが示唆された。その次は、生薬抽出成分が Wistar rat の耳下腺管腔膜のアクアポリン 5 (AQP5) に及ぼす影響を検討するため、ブクリョウ、トウキシおよびバクモントウの 3 種類の生薬を用い、99%エタノール浸漬 2 ヶ月による成分抽出を行い実験に用いた。8 週齢および 9 ヶ月齢の Wistar rat にそれぞれの生薬抽出成分を飲用水に 80ppm 添加し、2 ヶ月間投与した。その後屠殺し、耳下腺免疫染色切片を作製し、共焦点走査型レーザー顕微鏡で解析を行った。その結果、バクモントウからの抽出成分を用いた老齢ラットで耳下腺管腔膜 AQP5 の増加が認められた。以上のことから、長時間作用型クリームタイプ義歯安定剤に生薬成分を配合することにより、口腔乾燥症に用いる唾液分泌増強作用を有する生薬成分配合義歯安定剤の開発が可能であることが示唆された。

**Key Words** 生薬, 義歯安定剤, AQP5, 口腔乾燥症, 粘着力

### 緒 言:

中国は 1999 年に経済発展と共に高齢化社会に突入し、高齢化率は 11% であり、アジアの高齢者全体の半分を抱えている。中国国家高齢化問題委員会の調査によると、2020 年には高齢者人口は全人口の 17.2% に増加し、2051 年には、全人口の 30% 以上を占めるようになると予測している。しかも、一人っ子政策を特に都市部において厳格に実施してきた影響で、都市部を中心に高齢化問題が顕在化している。内閣府の「平成 19 年版高齢社会白書」によると、日本の高齢化率は 20.8% であり、高齢社会から確実に超高齢社会 (高齢化率 21.0% 以上) を迎えている。それにともない日中両国において、総義歯患者も増加するものと考えられる。また、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、口渇感、咽頭部の乾きなどを訴えるものが多く、いわゆるドライマウス (口腔乾燥症) が高い頻度で認められ、摂食・嚥下障害、口臭や義歯装着困難な患者が増え続けている。人は老化により管腔膜の AQP5 量

が減少し、唾液分泌が減少すると考えられる。疫学的には 65 歳以上の高齢者のうち 56.1%が口腔乾燥症を自覚していると報告されており、早急な対策が望まれている。総義歯の口腔内での維持力は、介在唾液の粘度( )などの要素により決まり、介在唾液の粘度は高い程( が大きい程)、接合力は高いことが明らかである。漢方医学では古くから口腔乾燥症の治療に生薬を使っていて、“神農本草経”などの薬物書にも、絡石(らくせき)、麦門冬(ばくもんどう)などは口と舌が乾く病などを治すことができ、尿、汗、涙、むくみ、唾液の 5 種類の体液の異常な状態のゴリュウの病を治すことができるとも記載されている。

そこで、これらの生薬成分を義歯の維持・安定に使用されている義歯安定剤に配合することにより、唾液分泌増強作用を有する義歯安定剤の試作が可能であると考えられ、長期作用型クリームタイプ義歯安定剤の試作および生薬抽出成分が Wistar rat の耳下腺管腔膜のアクアポリン 5 (AQP5) に及ぼす影響について検討を行った。

### 対象と方法:

本研究で使用した試作義歯安定剤の組成成分を表 1 に示す。メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体 (PVM-MA)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、ワセリン (PL) および流動パラフィン (LP) を組み合わせ、A から J の十種類を作製した。またコントロールとして PL100wt% の試料を使用した。

表 1：試作義歯安定剤の成分組み合わせ

Code	PVM-MA	CMC	PL	LP
Control	0 wt%	0 wt%	100 wt%	0 wt%
A	60 wt%	0 wt%	40 wt%	0 wt%
B	50 wt%	0 wt%	50 wt%	0 wt%
C	30 wt%	0 wt%	70 wt%	0 wt%
D	0 wt%	35 wt%	65 wt%	0 wt%
E	0 wt%	30 wt%	70 wt%	0 wt%
F	0 wt%	20 wt%	80 wt%	0 wt%
G	35 wt%	15 wt%	50 wt%	0 wt%
H	30 wt%	20 wt%	50 wt%	0 wt%
I	25 wt%	25 wt%	50 wt%	0 wt%
J	35 wt%	20 wt%	40 wt%	5 wt%

表 2：市販義歯安定剤

Code	Material	Manufacturer	Type
PGS	ポリグリップ S	GSK(株)	クリーム
CRC	コレクトクリーム	塩野義製薬(株)	クリーム
LDC	ライオデントクリーム	ライオン(株)	クリーム
PGP	ポリグリップパウダー	GSK(株)	粉末
PDT	ポリデント	GSK(株)	クッション

また、比較検討のために、表 2 に示す 3 種類の市販クリームタイプ義歯安定剤、1 種類の市販粉末タイプおよび 1 種類のクッションタイプの計 5 種類を用いた。

初期粘度の測定は、キャリメド社製ストレス制御式レオメーター CSL500 を用い、直径 20mm、コーン角 2 度のコーンプレートで、キャップ間距離 54  $\mu\text{m}$ 、測定温度 37 度、ずり速度 1 から 10 における各材料の粘度を測定した。粘着強さの測定は、日本工業規格 JIS T6525-1 の規定とおり、試料 0.5 g を試料ホルダに均一に塗布し、37 度蒸留水に 0、1、10、30、60、180 および 360 分浸漬した後、9.8N のおもりで 30 秒間圧着後、引張モード、クロスヘッドスピード 5mm/min で粘着強さを測定しました。測定には Instron 社製の材料試験機 5565 を使用した。得られたデータは一元配置分散分析および SNK による多重比較を危険率 5% で統計処理を行った。

生薬抽出成分がラット耳下腺管腔膜のアクアポリン 5 (AQP5) に及ぼす影響については、まずは、ブクリョウ、トウキシおよびバクumontウの 3 種類の生薬を 99% エタノール浸漬 2 ヶ月による成分抽出を行った。8 週齢および 9 ヶ月齢の Wistar rat (Charles river Co.) 40 匹に、それぞれの生薬抽出成分を飲用水に 80ppm 添加し、2 ヶ月間投与を行った。その後屠殺し、耳下腺を採集、免疫染色切片を作製し、共焦点走査型レーザー顕微鏡により解析を行った。

## 結果:

初期粘度の結果は図 1 に示す。材料間で有意差が認められ、Control と CRC が他の材料より有意に低い粘度を示し、最も高い粘度を示した材料は市販クッションタイプの PDT であった ( $p < 0.05$ )。試作品では水溶性高分子の含有量が低いほど粘度は低くなる傾向であった。

浸漬前における各材料の粘着強さを図 2 に示す。材料間で有意差が認められ、試作品 I が最も低い値を示し、Control と市販粉末タイプの PGP が有意に高い粘着強さを示した ( $p < 0.05$ )。試作品では水溶性高分子の含有量が低いほど浸漬前における粘着強さが高い値を示した。

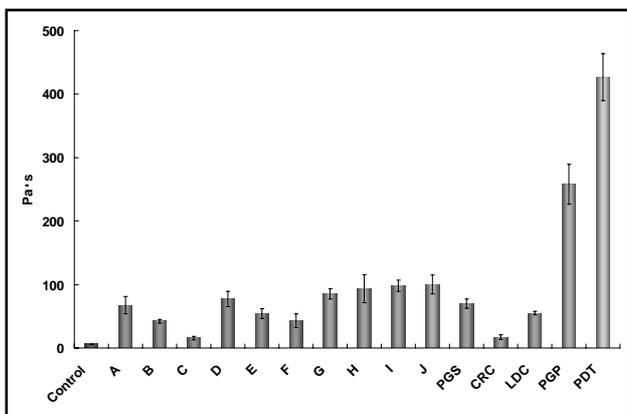


図 1: 各材料の初期粘度

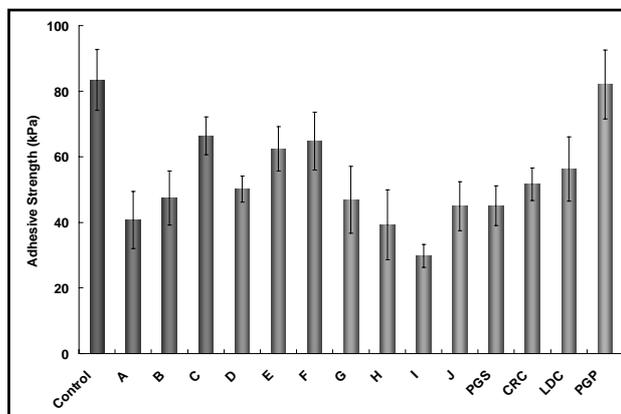


図 2: 各材料の浸漬前における粘着強さ

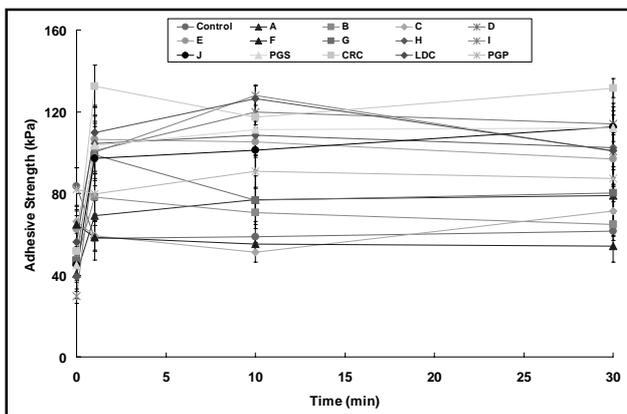


図 3: 各材料の浸漬 30 分までの粘着強さ

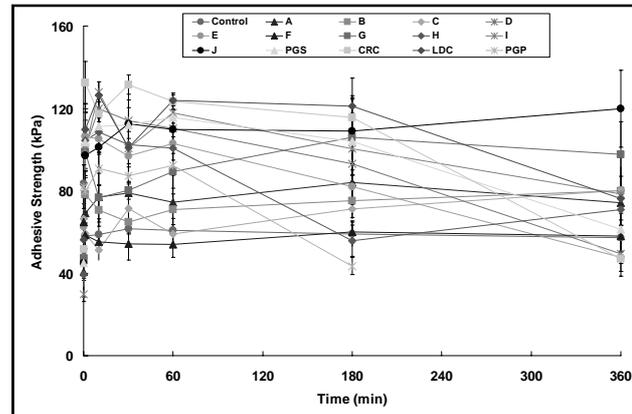


図 4: 各材料の浸漬 360 分までの粘着強さ

浸漬 30 分までの粘着強さを図 3 に示す。Control、試作品 C および F を除いたすべての材料では浸漬 1 分後、顕著な粘着強さの上昇が認められた。Control、試作品 C および F では浸漬 1 分後の粘着強さは浸漬前より有意に低下した。図 4 に浸漬 360 分までの粘着強さを示す。すべての市販製品では浸漬 60 分から 180 分間で粘着強さの低下が認められた。市販粉末タイプの PGP は浸漬 180 分後材料が溶解して測定不能であった。試作品では CMC 含有の材料は浸漬 30 分から 60 分後には粘着強さが低下するのに対し、PVM-MA 含有の材料では浸漬 30 分から 60 分後には粘着強さが上昇する傾向を示した。試作品 J の粘着強さは浸漬 30 分まで上昇した後、360 分まで安定した傾向を示し、浸漬 360 分後には他の材料に比べて有意に高い値を示した ( $p < 0.05$ )。

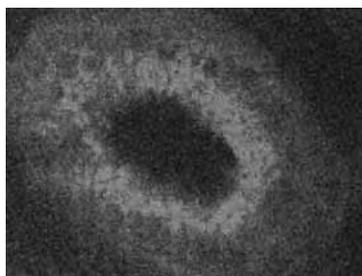


図 5：蒸留水投与群

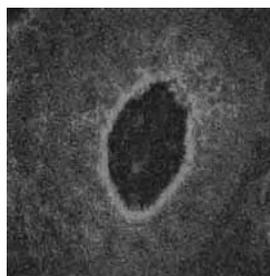


図 6：バクモントウ投与群

図 5 に蒸留水投与群老齢ラットの耳下腺凍結免疫染色切片を、図 6 にバクモントウ投与群老齢ラットの耳下腺凍結免疫染色切片を示す。蒸留水投与群ラットの耳下腺の小葉間導管において AQP5 は管腔側細胞質に多く存在した。それと対照的で、バクモントウ投与群ラット耳下腺では、AQP5 が管腔膜へ移動していた。

#### 考 察:

水溶高分子は水に溶解する高分子の総称である。その化学的特長としては分子中に水との強い相互作用を有する極性基を多数含むことである。PVM-MA はビニルエーテルと無水マレイン酸の完全共重合体であり、水および有機溶媒に溶ける水溶高分子である。CMC は数ある水溶性高分子のなかでも最も一般的なものであり、天然パルプを原料とし安全性が高く、環境や人体への安全性が問われる幅広い用途で使用されている。

本研究で測定した初期粘度に関しては、PVM-MA および CMC が吸水反応前の状態であり、粉末成分が軟膏基剤に分子としてそのまま存在している半固体のコロイド状態と考えられる。粘度は質量流速、ずり速度などに影響されるが、本研究では質量流速以外は統一しているため、材料の初期粘度は質量流速に影響される。よって、粉末成分の含有量が大きいほうが質量流速は大きくなり、初期粘度が高くなる。また、同質量の PVM-MA および CMC 含有の試作試料でその初期粘度に差異が認められたのは、粉末の粒径が CMC が大きく、アイリングの粘性理論におけるワセリンの自由体積が小さいために初期粘度が高くなるものと考えられる。

本研究では浸漬前のワセリンの粘着強さは初期粘度が最も低いにも関わらず、有意に高い結果となった。これは、ワセリンが温度影響を受けやすい材料であり、粘度測定は 37℃、粘着強さは 23℃ と測定温度に差があることに起因するものと考えられる。

PVM-MA は中に含まれている亜鉛イオンが強い共有結合により作用延長につながる。今回使用した PVM-MA はナトリウムとカルシウムの混合塩であり、カルシウムが弱いイオン架橋をしており、水和する時間の延長につながっているものと推察される。一方、CMC は 1 価のナトリウム塩であり、短時間で水和し、増粘性を高めるものと考えられる。さらに、試作試料に軟膏基剤である流動パラフィンを添加することにより、軟膏基剤の粘度が減少し、真空練和時に分離することなく、水溶性高分子の増加が可能となり、粘着強さが高く、なおかつ長期に維持できると考えられる。

バクモントウを投与することにより、AQP5 は耳下腺管腔膜への移動が認められた。これは、バクモントウ抽出物が唾液腺細胞の基底膜にある  $M_3$  ムスカリン受容体に作用して AQP5 を細胞質より管腔膜へ細胞内移動させて管腔膜で増量させたのが原因だと推測される。

今後、AQP5 の管腔膜への移動にポジティブに作用する生薬成分を含有した長期作用型クリームタイプ義歯安定剤からの生薬成分の溶出傾向、収放性、生薬成分が AQP5 配置への作用機序、生薬成分が霊長類の唾液腺管腔

膜 AQP5 に及ぼす影響などについてさらに検討していく予定である。

**参考文献:**

- 濱田泰三、村田比呂司、夕田貞之、玉本光弘、貞森紳丞：義歯安定剤：デンタルダイヤモンド社、東京、p103、2003.
- Hong G, Lian YM, Sadamori S, Hamada T, Murata H.: A questionnaire survey of dentists and dental students in China about denture adhesives. *Int Chin J Dent* 8(3), 33-37, 2008.
- Inoue N, Iida H, Yuan Z, Ishikawa Y, Ishida H.: Age-related decreases in the response of Aquaporin-5 to acetylcholine in rat parotid glands. *J Dent Res* 82(6), 476-480, 2003.

注：本研究の一部は 2008 年 8 月 30 日 『日本補綴歯科学会九州・中国・四国支部合同学術大会』にて口演発表、『International Chinese Journal of Dentistry』(2008 年 VOL8) に掲載。

作成日：2009 年 3 月 12 日