

＜全018＞低侵襲・高効率な歯周治療実現のための局所制御型 ラジカル殺菌治療器の開発

(委託先) 株式会社インテリジェント・コスモス研究機構、
 (再委託先) 株式会社エーゼット、国立大学法人東北大学、リコー光学株式会社
 プロジェクトリーダー 東北大学大学院歯学研究所・助教・菅野太郎、
 サブ・プロジェクトリーダー 株式会社エーゼット中央研究所・研究員・高畑興邦
 (連絡先) 株式会社インテリジェント・コスモス研究機構、統括マネージャー・猪股則夫
 電話:022-279-8811・FAX:022-279-8880・E-mail:inomata@icr-eq.co.jp

1. 研究開発の背景と目的

口腔内細菌の感染によって発症する歯周病の治療の目的は、患部から病原細菌を除去することである。従って、歯周ポケット、特にポケット底と呼ばれる最深部のクリーニングが鍵となっている。臨床の現場では、繰り返しスクレーピング・ルートプレーニングを行っても約 20%程度が適切に治癒しないことが報告されており、そういったケースは歯周外科処置の適応となる。しかしながら、外科的治療は大きな侵襲性や術後疼痛を伴うため患者が拒否する場面に遭遇する。

上記課題を解決するために歯周ポケット底部の局所のみで化学的殺菌力を発揮し口腔内全体には安全が担保される低侵襲・高効率な歯周治療法の開発が世界的に望まれている。

これまで我々の研究体制では、過酸化水素光分解殺菌技術を基盤とした局所殺菌療法の原理・各要素技術を確立し¹⁾、試作治療器まで完成させてきた。本事業では前臨床及び臨床試験を行いながら、機器中のアッセンブリ間の相互制御の最適化や改良点を改善し、治療効率が高く、生体侵襲性は低い新しい歯周治療を実現する医療機器を創出する。

2. 研究開発の体制

研究科発体制を図 2-1 に示す。研究組織の主な役割は以下の通り；
 株式会社エーゼット：ラジカル生成基質液の開発
 国立大学法人東北大学：動物実験、臨床研究の実施
 リコー光学株式会社：試作治療器の改良

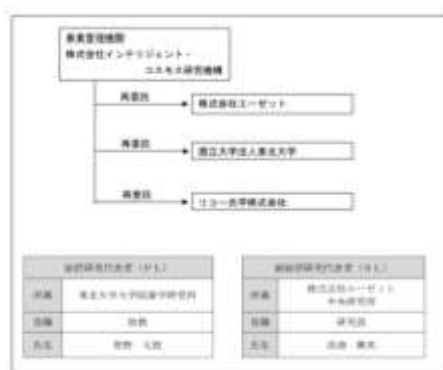


図 2-1. 研究開発体制

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

今回の事業における研究課題と解決法

- (1) 研究課題：臨床研究における治療効果の検証
 解決法：患者を対象とした小規模臨床研究の実施
- (2) 研究課題：臨床研究に向けた治療器の改良
 解決法：実証試験の実施とそれに基づく仕様の最適化および H₂O を低濃度で用いるための薬液の改良を通して臨床研究に向けた改良治療器の試作
- (3) 研究課題：生体における安全性の検証
 解決法：仕様の最適化を図った治療器の安全性検証のための動物実験の実施

3-2 <臨床研究プロトコルの作成>

本サブテーマは東北大学が担当し、改良型試作治療器を用いた臨床研究を実施するための臨床研究プロトコルを作成することを目標とした。文献検索および東北大学 TR センターでの相談を経て臨床研究のプロトコルを平成 23 年 10 月に完成した。

3-3 <臨床研究実施に向けた準備>

本サブテーマは東北大学が担当し、倫理委員会へ臨床研究実施の申請を行い、承認を得ることを目標とした。臨床研究実施のための倫理委員会の申請手順について確認し、臨床研究のプロトコールと前臨床試験の報告書をもって倫理委員会に申請した。なお、新規治療器で生成されるフリーラジカルの発癌性・変異原性に関しては文献検索を行い添付資料として提出した。平成23年11月10日付で倫理専門委員会への申請を行い、12月19日付で承認が得られた。

3-4 <臨床研究の実施>

本サブテーマは東北大学が担当し、本事業で改良した新規治療器を用いて歯周病患者の治療を行い、治療効果と安全性の評価を行うことを目標とした。ただし事業年度内は治療の実施までを目標とし、治療後の評価は補完研究として行うこととした。新聞を利用して歯周病患者を募集し(図3-4-1)、参加基準に見合う患者を研究対象者として選定した。研究対象者の歯周炎罹患歯の中から研究対象部位を選定し、従来型の超音波スケーラーによる治療と新規治療器による治療を振り分けて実施した。



図3-4-1. 被験者募集の新聞広告

3-5 <試作治療器および模型を用いた実証試験>

本サブテーマは東北大学、(株)エーゼット、リコー光学(株)が共同で実施し、これまでの研究開発で試作してきた治療器の性能安定性に関して、模擬治療の実施を通して評価することを目標とした。実証試験を行う中でいくつかの装置の不具合も認められたが、その都度対処し、臨床研究において使用可能な仕上がりであることを確認にした。

また、治療器の殺菌効果を検証するために新しい殺菌試験法を考案し、過酸化水素単独処理に比べて、試作治療器を用いた過酸化水素光分解処理のほうがより短時間で赤色で示される菌(死菌)が増え、効果的に殺菌を行えることを実証した。

3-6 <ラジカル生成基質液の最適化>

本サブテーマは(株)エーゼットと東北大学が共同で実施し、過酸化水素光分解殺菌技術で用いる過酸化水素濃度の低減を図るためにカタラーゼ活性阻害作用のある生薬やポリフェノールの併用を検討し、特色のあるラジカル生成基質液の開発を行うことを目標とした。プロアントシアニジンや生薬(オウゴンとリョクチャ)を過酸化水素に添加することで併用効果が認められたが、菌種によって有効濃度が異なり、最適濃度の決定までは至らなかった。

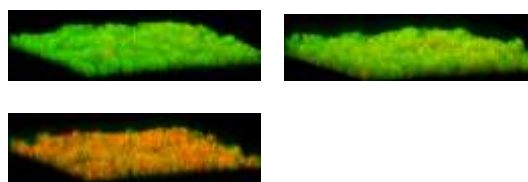


図3-6-2. *S. mutans* バイオフィルム。(左上)処理なし:コントロール、(右)1M過酸化水素に3分間作用、(左下)1M過酸化水素+405 nm/ 300 mW 光照射3分間)

3-7 <専用チップ最適化と最終仕様の治療器製作>

本サブテーマは、リコー光学(株)、東北大学、(株)エーゼットが共同で実施し、小規模臨床研究に用いるチップおよびハンドセットの開発を目標とした。東北大学要求により、(株)ナカニシ社製のP20と同等の形状を有するチップの加工方法の検討と開発を行った(図3-7-1)



図3-7-1. 小規模臨床用に開発したチップ

また、サブテーマ3-5で判明したハンドセット内への気泡混入によるレーザー出力低下の問題に対する対策を盛り込んだ改良型ハンドセットの設計・試作を

行った（図 3-7-2）。なお、今回開発したチップとハンドセットを開発は、(株)インテリジェント・コスモス研究機構に1月20日に納品した。



図 3-7-2 開発した改良型ハンドセット全景（左）と泡出し用エア注入ユニット（右）

しかしながら、当初目標としていた菌種ごとの専用チップの開発は、改良型ハンドセットの開発に時間を要したため未達となり、今後の研究開発課題となった。

3-8 <ラット創傷感染モデルを用いた殺菌効果と安全性の検証>

本サブテーマは、(株)エーゼットと東北大学が共同で実施し、試作治療器あるいはそれに準じた装置を用いて過酸化水素光分解により生成されるラジカルの局所安全性と殺菌効果をラット創傷モデルを用いて検証することを目標とした。結果として、ラット皮膚欠損創モデルの治癒過程に対して、ラジカルは悪影響を全く及ぼさなかったことから、創傷部局所の細胞に対する急性毒性は非常に小さいことが示唆された（図 3-8-1）。



図 3-8-1. ラット皮膚欠損創モデルに対する安全性の検証。（左）動物実験の様子。（中）対照群（9 日目）の組織標本。（右）試験群（9 日目）の組織標本。

また、細菌感染モデルにおいて、ラジカルによる有意な菌陰性化効果が認められたことから、in vitroでのラジカルによる殺菌効果が in vivoにも反映されることを確認した（図 3-8-2）。

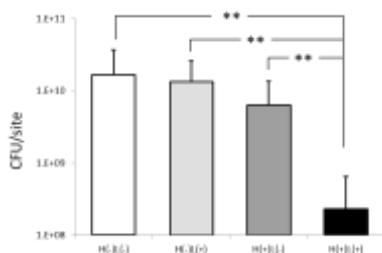


図 3-8-2. ラジカル処理（H(+)/L(+))で有意な菌陰性化効果が得られた。

3-9 <ラット口腔粘膜に対する治療器の安全性の検証>

本サブテーマは、(株)エーゼットと東北大学が共同で実施し、試作治療器を用いて過酸化水素光分解により生成されるラジカルの口腔内局所安全性をラットを用いて検証することを目標とした。結果としてラット口腔粘膜に対する1～3回のラジカル処理は、口腔粘膜組織に対して全く悪影響を及ぼさないことを確認した。

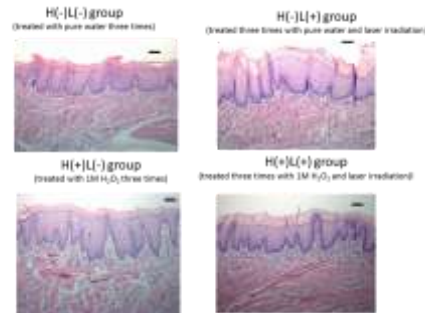


図 3-9-1. ラジカル殺菌処理後の組織の状態。対照群対比で異常所見は全く認められなかった。

4. 得られた成果

当初の実実施計画として、実証試験に基づく治療器の仕様最適化とともに、過酸化水素光分解殺菌技術で用いる過酸化水素濃度の低減を図り、第三四半期までに治療器の臨床使用条件の設定を行い臨床研究に用いる改良型ハンドセットを製作することを挙げ、最終的には、第四四半期に東北大学病院歯科にて医師主導による臨床研究を実施することを目標としていた。これらの目標に対してほぼ計画通りに達成することができ、事業期間中に臨床研究において治療実施までを行うことができた。しかしながら、ラジカル生成基質液の使用決定と各菌種に対応する専用チップの開発が未達となった。これらの課題は今後の補完研究等での研究開発課題とする。

5. 薬事対応の状況

平成 24 年 2 月 17 日に今回開発した治療器の臨床的意義と開発における概念的な要求事項に関して医療機器開発前相談を受けた。

今後の予定としては、本事業での成果を基に治験機器を開発し、PMDA での治験相談を受けたうえで、東北大学にて医師主導治験を実施する予定である。その

後、治験データを（株）ナカニシに譲渡（売却）し同社が医療機器認可申請を行う計画を立てている。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

本研究開発においては、ハンドセット内部に混入する泡の除去システムを考案した。現在特許出願を行うかどうかの検討を進めている。また、本研究開発での新技術としては、治療器を用いた殺菌試験法を考案して治療器の評価に役立てた。

7. 開発した製品の市場性

歯周病は国民病と言われるほど罹患率が高く、より効果的な治療法を求める歯科医師は多い。今回開発した治療器はそういった歯科医師のニーズに応えるものであり従来の超音波スケーラーの市場にとって代わる可能性がある。また、本治療器は、歯周病治療にとどまらずあらゆる細菌由来の歯科疾患、例えばインプラント周囲炎、感染根管、虫歯、などに応用できることも考えられるので新たな市場が開拓される。

8. 今後の事業展開計画

本事業の研究成果を基に（株）ナカニシの事業参加の可否を検討する。同社の事業参加が決まれば、2012年度中に治験機器の設計・試作に取り掛かり、2014年度から東北大学病院において医師主導の治験を実施することを計画している。治験終了後に順次、日本、欧州、米国で承認申請を行い、2016年度からの販売を目指す。なお、（株）エーゼットとリコー光学（株）は（株）ナカニシに対してそれぞれ専用過酸化水素と光学ユニットをOEMで提供し、（株）ナカニシが各構成要素の組み上げを行い治療器の製造販売を担当する計画を立てている。

9. まとめ

これまでの研究開発で完成させた試作治療器の実証試験を行い、その結果に基づいた治療器の改良を行うことができた。想定していなかったハンドセット内への気泡混入によるレーザー出力の低下などの課題も見つかったが、気泡を除去するための新しい機構を開発し臨床研究で使用できるレベルの改良型ハンドセットを開発できたことは非常に大きな意義を有しており、

今後の治験機器開発に向けた基本仕様を固める事ができた。また、臨床研究は実施計画通り平成24年1月より開始しており、事業期間内に新規治療器を用いた歯周病治療までを終了する予定であり、その後は補完研究として治療後の患者の状態を3ヶ月間追跡調査する。本臨床研究は治験実施に向けた最初の一步であり、本事業において実施できたことは非常に大きな意義を有している。本事業全体の達成度としては95%程度であると評価している。

[引用文献]

1) Ikai H, Nakamura K, Shirato M et al. (2010) Photolysis of hydrogen peroxide, an effective disinfection system via hydroxyl radical formation. *Antimicrob Agents Chemother*, 54, 5086-5091

[研究発表]

[1] Kanno T et al. Literature review of the role of hydroxyl radical in chemically-induced mutagenicity and carcinogenicity for the risk assessment of disinfection system utilizing photolysis of hydrogen peroxide. *J Clin Biochem Nutr*, in press

[2] Yamada Y et al. Topical treatment of oral cavity wounded skin with a new disinfection system utilizing photolysis of hydrogen peroxide in rats. *J Clin Biochem Nutr*, in press

[特許申請]

発明の名称・内容等 ※問題ない範囲で、「装置の～の部分」など簡単に記述ください。	出願番号・特許番号	出願年	特許化	出願の体制と知財の持分(%)
歯石除去・消毒装置およびこれに用いるライトガイド(治療器のハンドセット部分)	特願2010-222631	2010	出願中	リコー光学(株): 100%
歯石除去・消毒装置およびこれに用いるライトガイド(治療器のハンドセット部分)	特願2011-108433	2011	出願中	リコー光学(株): 100%
殺菌方法、殺菌装置および光を利用する殺菌剤(治療器のラジカル生成基質液の部分)	特願2011-011477	2011	出願中	(株)エーゼット: 100%
殺菌剤、口腔用殺菌剤、殺菌方法、殺菌装置および殺菌剤の評価方法(治療器のラジカル生成基質液の部分)	特願2010-232004	2010	出願中	(株)エーゼット: 100%