

笹川記念保健協力財団 研究助成

助成番号：2016A-001

(西暦) 2017年10月31日

公益財団法人 笹川記念保健協力財団

理事長 喜多悦子 殿

2016年度ホスピス緩和ケアに関する研究助成

研 究 報 告 書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

研究課題

在宅緩和ケアに求められる口腔保湿ジェルの開発

所属機関・職名 国立感染症研究所 細菌第1部 第6室・主任研究官

氏名 中尾龍馬

在宅緩和ケアに求められる口腔保湿ジェルの開発

国立感染症研究所 細菌第1部 第6室
主任研究官 中尾龍馬

1 要旨

抗菌性を示す食品として、ターメリック（別称、ウコン）、プロポリス、カレーリーフ（別称、大葉月橘、南洋山椒）が挙げられる。ターメリックはショウガ科ウコン属の多年草、プロポリスはミツバチが自らの唾液に樹液や花粉等を混ぜ合わせて作る樹枝状の物質、カレーリーフは南インドなどで使用されるスパイス、である。

本研究では、これらの食品由来抗菌物質による歯周病細菌(*P. gingivalis*)に対する抗菌作用を調べた。さらに各種抗菌物質含有口腔保湿ジェルを作製し、これを口腔がん患者の口腔粘膜へ応用し、その口腔微生物への影響を調べた。

ターメリック、プロポリス、カレーリーフは、*P. gingivalis*に対して増殖阻害作用を示した。

プロポリスジェル介入群における3つの主要な歯周病細菌の検出が消失、または減少する傾向を示した。さらにターメリックジェル介入群におけるMRSAの検出が消失、または減少した。以上の結果より、プロポリスジェルは歯周病予防・治療薬として、ターメリックジェルはMRSA院内感染防止策として、応用できる可能性が示唆された。またプロポリス介入群はプラセボ群に比べて、疼痛スコアを有意に改善した。

今後は、ターメリックによるMRSAへの抑制効果、プロポリスのレッドコンプレックス歯周病細菌に対する抑制効果についてのさらなる検証、特に、これらの効果を正確に把握するための中～大規模の臨床研究が必要である。

2 緒言

2-1 がん治療に付随して生じる口腔合併症

口腔は咀嚼・嚥下のみならず、コミュニケーションにおける重要な機能を担う臓器である。特に、がん患者は口腔の疼痛や乾燥感を訴えるケースが多く、より優れた口腔保湿ジェルの開発が望まれている。しかしながら、がん患者に対する口腔ケアの効果、特に抗菌作用を有する食品を含む口腔保湿ジェルの効果等については、これまで包括的な検討はなされていない。がん治療中には口腔に関連する副作用が出現する。その頻度は高く、抗がん剤治療を受ける患者の約40%、造血幹細胞移植を受ける患者の80%、口腔周辺に放射線治療を受ける患者にはほぼ全例において口腔に何らかの合併症が発生すると報告されている。口腔は咀嚼・嚥下のみならず、コミュニケーションにおける重要な機能を担う臓器である。口腔合併症はこのような口腔の機能を阻害し、歯周病などの口腔感染症や誤嚥性肺炎をはじめとした様々な感染の源になることで全身状態を悪化させ、時にはがん治療の完遂を妨げて治療の予後にまで悪影響を与える⁽¹⁾。

2-2 口腔細菌による口腔感染と病巣感染

口腔細菌は、う蝕・歯周病を含めた口腔顎顔面領域の感染症のみならず、誤嚥性肺炎や感染性心内膜炎のように気道や血管内を経由して様々な場所で感染症を引き起こす。たとえば、歯周病によって形成される歯周ポケット(歯牙と歯肉の間にできる深い溝)には、悪臭を放つ嫌気性細菌を主体とした病原性の高いバイオフィームが形成されるため、これらの感染症の引き金となる。

誤嚥性肺炎や感染性心内膜炎などにおいては、口腔細菌が原因となることが多い。このような背景からも、歯周病細菌などの病原細菌を減らすことは口腔感染、病巣感染の予防に重要である。

歯周病原性細菌(periodontopathic bacteria)として、レッドコンプレックス(Red complex)やオレンジコンプレックス(Orange complex)と呼ばれる複数種からなる細菌群が知られている⁽²⁾。特にレッドコンプレックスは歯周病患者の歯周ポケットの底部に高頻度に検出されるものであり、*Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td)の3つの歯周病原性細菌が含まれる。その他にも *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa)や *Fusobacterium nucleatum* (Fn)など

[テキストを入力]

が歯周病に関与する細菌として知られている。

口腔領域では *Candida albicans* (Calb) が日和見菌として有名である。また院内感染を引き起こすメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などの日和見菌は鼻腔や咽頭に定着するが、口腔内でも検出される。

2-3 ターメリック、プロポリス、カレーリーフと歯周病

ターメリック (別称、ウコン) は、ショウガ科ウコン属の多年草である。ターメリックのエタノール抽出物主成分はクルクミンである。クルクミンは *P. gingivalis* に対して抗菌活性を示すと報告されている⁽³⁾。

プロポリスは、樹液や花粉等にミツバチの唾液を混ぜ合わせて作られる樹枝状の物質であり、特に口腔細菌では、う蝕原性細菌 (cariogenic bacteria) や歯周病原性細菌に対するプロポリスやプロポリス由来化合物の効果が調べられている^(4,5)。

カレーリーフは、南インドで使用されるスパイスの一つとして用いられるが、インフルエンザや下痢、がんなどに対する民間療法として用いられてきた歴史がある⁽⁶⁾。

本研究では、これら食品の抗菌作用の検討、およびこれら食品を含む口腔保湿ジェルの頭頸部がん患者への投与による効果を検討した。

3 材料と方法

3-1 供試菌株とそれらの培養方法

Pg は ATCC 33277 を用いた。Pg は、Brain Heart Infusion (BHI) (BD Biosciences, San Jose, CA) にヘミン (Sigma, St. Louis, MO) とメナジオン (Sigma) (HM) を添加した液体培地、または BHI 血液寒天培地を用いた Pg は、MiniMACS 嫌気ワークステーション (Don Whitley, Scientific Ltd., Shipley, United Kingdom) を用いて、80%窒素、10%二酸化炭素、10%水素の偏性嫌気、気温 37°C の環境下で培養された。

3-2 試薬

アンピシリンナトリウム (Sigma)、テトラサイクリン塩酸塩 (Sigma)、ブラジル産プロポリスエタノール抽出物 (株式会社山田養蜂場)、乾燥カレーリーフ (株式会社 S&B)、ターメリック (株式会社ハウス食品) を使用した。ブラジル産プロポリスエタノール抽出物は、エタノールで 1% に調整したものを適宜バッファー等に希釈して供試した。乾燥カレーリーフは乳棒と乳鉢で粉末状にし、葉脈繊維を取り除いた後、500 mg を計測し 10 ml のミリ Q 水で 1 時間攪拌子を用いて攪拌抽出した後の上清を回収した。ターメリックはそのパウダー 1.2 g を 24 mL 食品用エタノールで 1 時間攪拌子を用いて攪拌抽出した後の上清を回収した。抽出した上清はいずれも、0.22 μm ポアサイズの滅菌濾過フィルターで無菌化し、タンパク濃度を Bradford 法⁽¹¹⁾ で定量した後、適宜バッファー等に希釈し使用した。

3-2 増殖阻害試験、最少発育阻止濃度の決定

Pg を用いて増殖阻害試験を行った。48 時間培養した菌液を BHIHM 培地を用いて 2×10^8 CFU/ml に調整した後、96 穴プレートに 100 μl 添加した。これに異なる濃度のプロポリスを添加し、マイクロプレートリーダー (Multiskan Ascent; Thermo Electron Oy, Vantaa, Finland) の吸光度 A_{620} を用いて、増殖を経時的に 48 時間モニタリングした。

3-3 殺菌試験

各サンプルによる Pg の殺菌試験を行った。48 時間培養した Pg 菌液を BHIHM 培地を用いて 1×10^3 CFU/ml に調整した後、薬剤を 30 分間作用させた。菌液を PBS で洗浄後、BHIHM 血液寒天培地に撒き、14 日後のコロニー数を計測した。

3-4 電子顕微鏡観察

3-3 の殺菌試験と同様に薬剤を ATCC 33277 株に作用させた後、2.5% グルタルアルデヒド 2% パラホルムアルデヒド 0.1M リン酸緩衝液にて常温で 30 分間固定後、通法⁽¹³⁾ により試料を処理し、走査型電子顕微鏡 (S5200; HITACHI Co., HITACHI, JAPAN) に供試した。

3-5 高速原子間力顕微鏡観察

倒立蛍光顕微鏡観察も同時に行える高速原子間力顕微鏡 (AFM) である BIXAM (Olympus Co.) を用いて細菌の形態を観察した。まず 48 時間培養した *P. gingivalis* ATCC 33277 株を NHS-ローダミン (Thermo) を用い

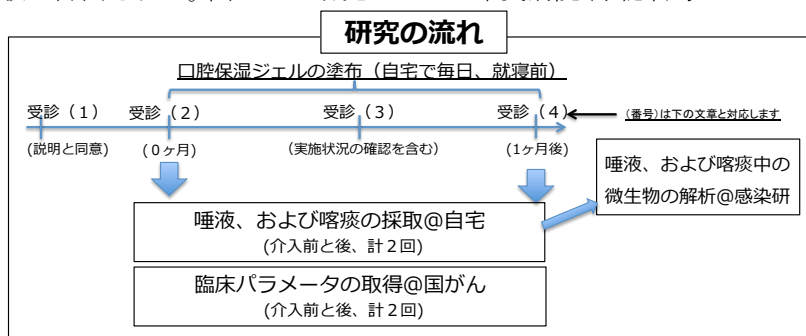
[テキストを入力]

て蛍光標識した。MAS コート処理したスライドガラス(松浪硝子工業、TF0215M)上に菌液を5分間のせて菌のガラス表面への付着を促した後、付着しなかった菌をPBSで3回洗浄した。再びスライドガラスにPBSを乗せた状態で、倒立蛍光顕微鏡を用いて蛍光を発する菌を捜し、高速AFM観察のための位置決めをした。まず、プロポリス処理前の細菌の構造を高速AFMで観察した。その後、プロポリス処理に伴う細菌の構造変化を調べるために、スライドガラス上のPBSを再度取り除いた後、評価したいサンプル溶液(溶媒PBS)に置換し、その後の形態の経時変化をリアルタイムイメージングした。

3-6 臨床試験

3-6-1. 臨床試験の概要

ターメリック、プロポリス、カレーリーフを含む口腔保湿ジェルが口腔がん患者の口腔微生物に与える影響を調べる目的でランダム化比較試験が計画された。国立がん研究センター中央病院(承認番号2016-081)、および国立感染症研究所(承認番号680)、それぞれのヒトを用いた医学研究倫理委員会の承認を受け、国立がん研究センター中央病院において本臨床研究が実施された。臨床試験の流れは右図に示した。唾液および喀痰のサンプリング等の手技に長けた1名の歯科医師が、本研究の臨床試験の実際に携わった。



3-6-2. 被験者

下記(1)-(9)の規準を満たし、かつ担当医による臨床研究の説明の後、研究への協力の同意を得られた計27名が被験者としてエントリーされた。

- (1) 国立がん研究センター中央病院に通院中で、現在積極的治療を受けていない
- (2) 口腔周辺に50Gy以上の放射線治療を受けた既往がある
- (3) 年齢20歳以上
- (4) Performance Status (PS, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]): 0-2
- (5) 過去3ヶ月間、抗菌薬の投与を受けていない。
- (6) 歯牙を一本以上有する。
- (7) アレルギー(食物、薬物とも)の既往歴がない。
- (8) 現在、喫煙していない。
- (9) 本人からの文書による同意が得られている。

臨床研究に参加した27名のうち、研究経過中に、2名の脱落者が出たため、最終的にすべてのデータを回収できた計25名のデータについて解析を行った。25名の内訳は、性別が男性19名、女性6名であり、年齢は59.1±15.2(平均値±標準偏差)歳であった。ターメリック群、プロポリス群、カレーリーフ群に加えて、プラセボ群、グルコン酸クロルヘキシジン(CHX)群の計5群(カレーリーフ群4名、プラセボ群6名、他の群は各5名)に分けられた。各群の年齢は、ターメリック群(53.4±15.4歳)、プロポリス群(63.0±16.3歳)、カレーリーフ群(54.8±23.0歳)、プラセボ群(65.2±9.3歳)、CHX群(57.2±15.6歳)であり、各群間の年齢に統計学的な有意差は認めなかった。

3-6-3. 口腔保湿ジェル作製

口腔保湿ジェルは、オーラルアクアジェル(株式会社GC)をベースに、プラセボ、ターメリック(終濃度62.5 ug/mL)、プロポリス(終濃度250 ug/mL)、カレーリーフ(終濃度30 ug/mL)、グルコン酸クロルヘキシジン(CHX)(終濃度0.05%)の5種類のジェルを作製した。プラセボジェルは、ジェル100gに対して食品用エタノール1mLを添加練和して作製した。ターメリックジェルは、ジェル100gに対して6.25 mg/mLのターメリック溶液(溶媒:食品用エタノール)を1mL添加練和して作製した。プロポリスジェルは、ジェル100gに対して25 mg/mLのプロポリス溶液(溶媒:食品用エタノール)を1mL添加練和して作製した。カレーリーフジェルは、ジェル100gに対して3.0 mg/mLのターメリック溶液(溶媒:食品用エタノール)を1mL添加練和して作製した。CHXジェルは、ジェル100gに対して5%のCHX溶液を1mL添加練和

[テキストを入力]

して作製した。5種類のジェルはいずれも100 ml用のラミネートチューブに充填封印し、使用時まで冷蔵保存(使用期限2ヶ月)した。

3-6-4. 介入方法、サンプリング方法

被験者からの唾液及び喀痰サンプルの回収は、介入前と後の0週目と4週目に行った。介入は0週目のサンプル回収日から4週間行った。(詳細添付資料参照)

3-6-5. DNA抽出

回収された唾液・喀痰サンプルそれぞれ容量1に対して、スプタザイム(極東製薬)容量3を加えて粘稠性を取り除き、さらに遠心して得られた沈渣(細菌含む)をFast Prep (MP Biomedicals)によるビーズ式破砕法に供試し、粗抽出DNAを得る。その後、Charge Switch gDNA Mini Bacterial Kit(Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA)を用いて、DNAを精製した。得られたDNAは微量測定用吸光度計(Nanodrop, Thermo Fisher Scientific)にて純度の確認をした後、リアルタイムPCR解析まで-20度に保存された。

3-7 リアルタイムPCR

唾液及び喀痰から得られたDNAを鋳型として表1に示したプライマーペアとTaqmanプローブを使い、ABI PRISM 7500 (Applied Biosystems, Carlsbad, CA)でリアルタイムPCRを行った。DNAポリメラーゼはPremix Ex Taq™ (Probe qPCR) (タカラバイオ)を用いた。

表1. 使用されたオリゴヌクレオチド

Microbes	Binomial name s	Target	Accession	Amplicon [bp]	Forward	Reverse	Probe	References
Universal	Universal	16S rRNA	Universal	depend on species	TCCTACGGGAGGCAGCAGT	GGACTACCAAGGTAATCTAATCCCTGTT	CGTATTACCGCGCTCTGGCAC	Nadkarni M. et al. 2002. Microbiol.
歯周病細菌Pg	Porphyromonas gingivalis	16S rRNA	PG_RS05595 PG_RS09195 PG_RS00460 PG_RS07365	126	TACCCATCGTCGCCCTTGGT	CGGACTAAACCCGATACACTTG	GCTAATGGGACGATGCCTATCTTACAGCT	Yoshida A. et al. 2003. J Clin Microbiol
歯周病細菌Aa	Aggregatibacter actinomycetemcomitans	hemolysin A	D115_1819	147	CAGCATCTGGCATCCCTGTA	TCAGCCCTTGTCTTCTTAGGT	TGGAGTATTCCTCAAGCATTCTGGCAGC	Yoshida A. et al. 2003. J Clin Microbiol.
歯周病細菌Tf	Tannerella forsythia	16S rRNA	BFO_RS02840	162	TGAAGTTTGTTCGCTTAACGATAAAA	AGATGAAGTAGCGGAATCGCTGGTGTAT	TGCTGCTTCAGTGTTCAGTATACTCT	Tada A. et al. 2012. J J Infect Dis.
歯周病細菌Td	Treponema denticola	16S rRNA	TDE_165A	122	CCGAATGTGCTCATTACATAAAGGT	ATGGGCCCGCTCCCATTAGC	GATACCCATCGTTCCTTGGT	Kubonishi M. et al. 2004. Oral Microbiol Immunol.
歯周病細菌Fn	Fusobacterium nucleatum	23S rRNA	Fn13	101	CGCAGAAGGTGAAGTCTCTGAT	ACTTGTCTCCCAAGTAACATGGAAACACG	TGGTCTCCTCACTGATTCACACAGA	Yoshida A. et al. 2003. J Clin Microbiol.
黄色ブドウ球菌	Staphylococcus aureus(MRSA)	mecA	X52593	88	AAAGAACCCTCTGCTCAACAAGT	TGTTATTTAACCCATCATTGCTGTT	CCAGATTACAACCTCACCAGTTCAACT	Thomas L.C. et al. 2007. J Microbiol Methods.
セラチア菌	Serratia marcescens	16S rRNA	AJ233431	179	GGTGAAGCTTAATACGTTTCATCAATTG	GCAGTTCACAGGTTGAGCC	TGGCTTTACGCCAGTAATCCGA	Iwaya A. et al. 2005. FEMS Microbiol Lett.
カンジダ	Candida albicans	ITS2	L07796	108	GGGTTTGTCTTGAAGACGGTA	TTGAAGATATACGTTGGACGTTA	ACCTAAGCATTGTCAAAGCGATCCCG	Guiver et al. 2001. J Clin Pathol.
大腸菌	Escherichia coli	16S rRNA	(KEGG: b4007)	467	TCCTACGGGAGGCAGCAGT	GGACTACCAAGGTAATCTAATCCCTGTT	GGAGTAAAGTTAATACCTTTGCTCATT	Nadkarni M.A. et al. 2002. Microbiol. Hansen W.L. et al. 2010. J Clin Microbiol.

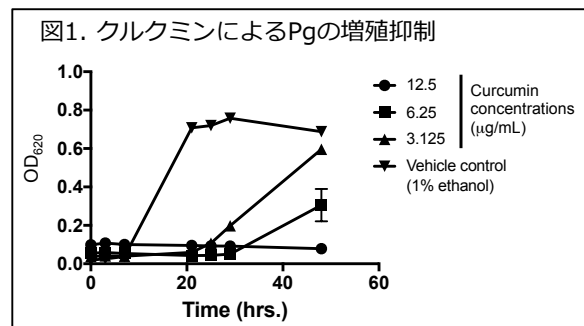
3-8 統計解析

Mann-Whitney U検定、またはOne-way ANOVAのDunnnett検定を用いて統計解析を行った。P<0.05を示した場合、統計学的な有意差があると判断した。

4 結果

4-1 ターメリックの抗菌作用の検討

ターメリックの主要な抗菌成分であるクルクミンをPgの増殖阻害試験に供試した(図1)。クルクミン濃度に依存してPgの増殖が阻害される結果となった(図1)。クルクミン12.5 ug/mLの濃度でPgの増殖を完全に阻害した(図1)。またクルクミンで処理したPgの菌体は著しく破壊され、周囲には小胞が観察された(図2)。



4-2 カレーリーフの抗菌作用の検討

カレーリーフをPgの増殖阻害試験に供試した(図3)。その結果、カレーリーフ濃度に依存してPgの増殖が阻害される結果となった(図3)。カレーリーフ32 ug/mLの濃度でPgの増殖を完全に阻害した(図3)。またカレーリーフで処理したPgの菌体の表層には多数の膜小胞が観察された(図2、図4)。殺菌試験によりカレーリーフは殺菌的にPgに作用することが明らかとなった(図5)。

4-3 プロポリスのPgに対する増殖阻害

プロポリスがPgの増殖阻害を阻害するかどうか検討した(図6)。その結果、プロポリス濃度に依存してPgの増殖が阻害される結果となった(図6)。また100 ug/ml以上の濃度ではPgの増殖を完全に阻害した(図6)。またプロポリスで処理したPgの菌体の表層には多数の膜小胞が観察された(図2、図7)。殺菌試験に

[テキストを入力]

よりカレーリーフは殺菌的にPgに作用することが明らかとなった(図8)。プロポリス由来化合物X, Y, ZおよびXの誘導体(MM-1, MM-2, DM)の増殖阻害効果も検討したところ、ZとMM-1, DMに強い増殖抑制が認められた(図9, 図10)。

図2. 各種食品由来物質のPgへの添加に伴う形態変化 (走査型電子顕微鏡像)

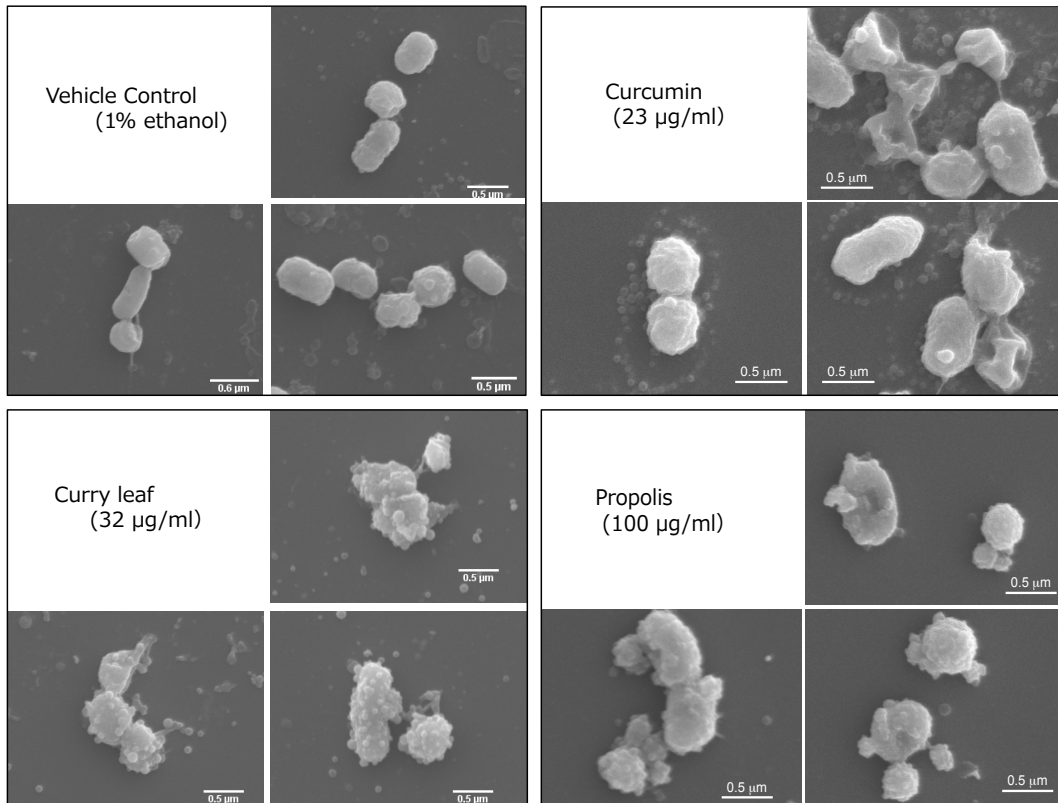


図3. カレーリーフによるPgの増殖抑制

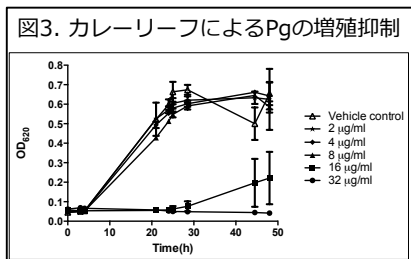
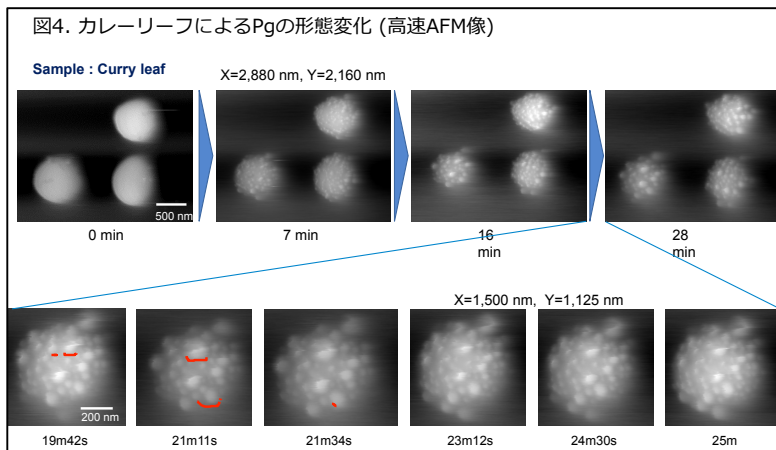
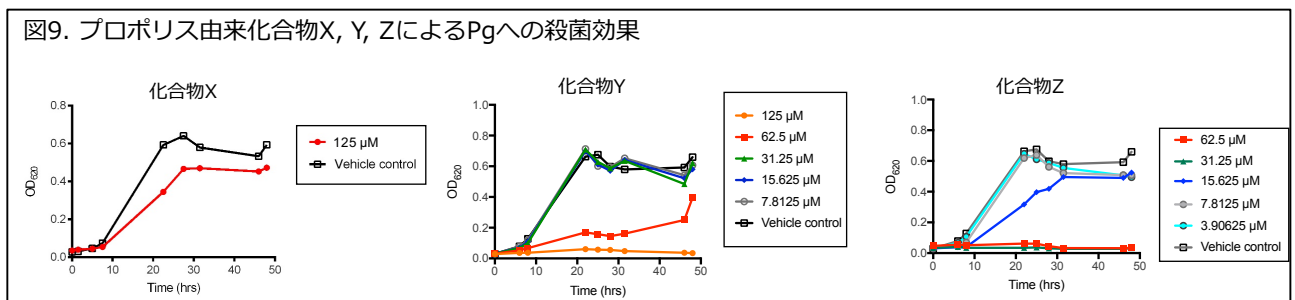
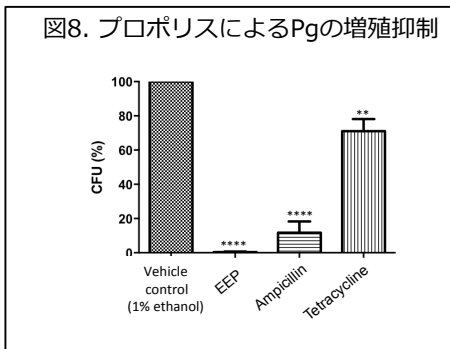
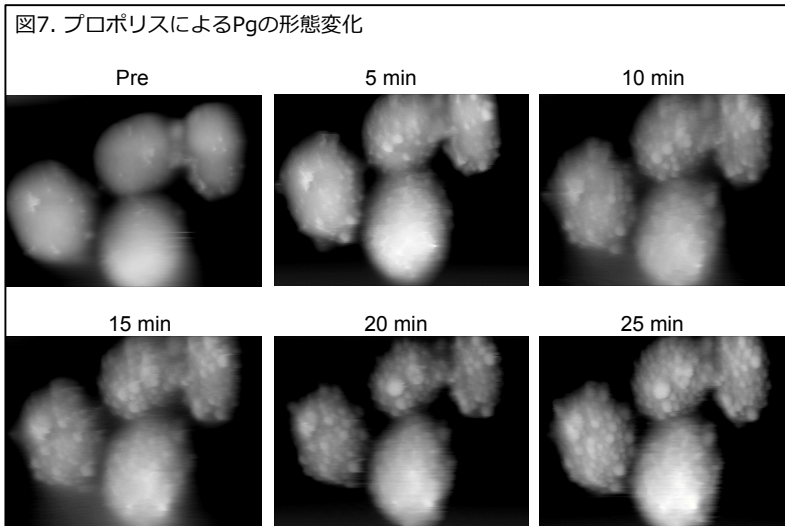
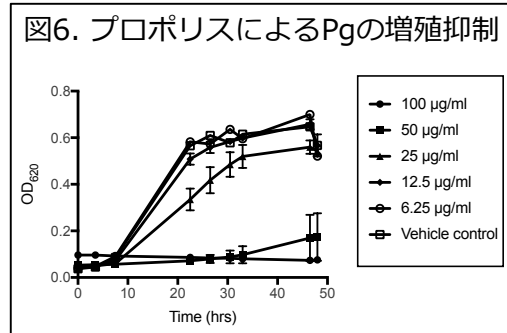
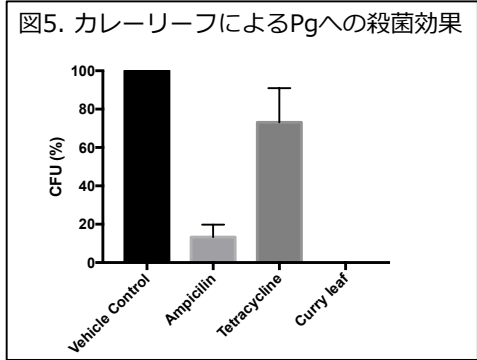


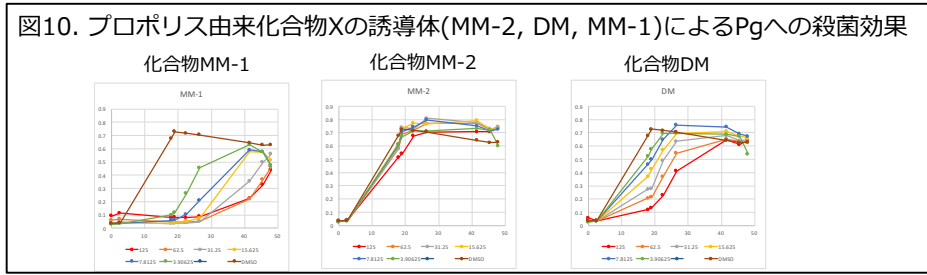
図4. カレーリーフによるPgの形態変化 (高速AFM像)



[テキストを入力]



[テキストを入力]

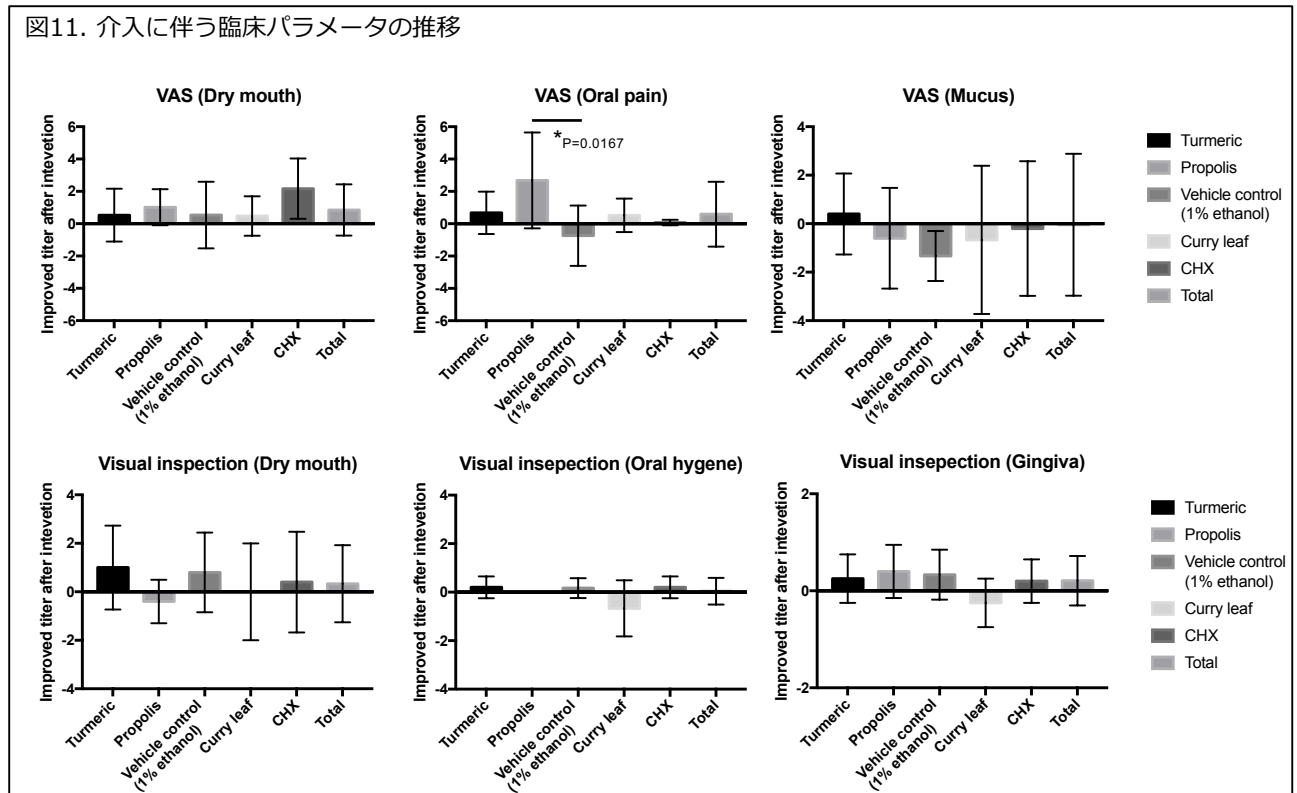


4-5 臨床研究の結果(臨床的パラメーターの検討)

ムーカス、視診による口腔乾燥状態・口腔清掃状態・歯肉の状態については、いずれも群間で有意差は認められなかった。口腔乾燥 VAS は、ジェルの使用により改善する傾向が見られたが、有意差は認められなかった(10点満点で 0.85 ± 1.6 (Ave \pm SD) の改善)。疼痛 VAS は、プロポリス投与群ではプラセボ (Vehicle control [1% ethanol]) 群に比べて、統計学的に有意な改善を示した ($P = 0.0167$)。

なお本研究に参加した 24 名全員において、介入 (歯周ポケット内への薬剤の投与、サンプリング) に起因した特記すべき不快事項は発生しなかった。

図11. 介入に伴う臨床パラメータの推移



(2) リアルタイム PCR による歯周病原性細菌の絶対定量

唾液、及び喀痰由来 DNA を用いて、総細菌数 (Universal)、5 種の歯周病細菌 (Pg, Tf, Td, Fn Aa) のリアルタイム PCR を行った。唾液、及び喀痰の介入前後の菌数の推移が示された (図 12, 図 13)。プロポリス投与群の唾液の中の Pg, Tf, Td の菌数が減少する傾向が見られた (図 12)。ターメリック投与群うち 3 名の喀痰で MRSA が検出され、2 名の MRSA の菌数が減少、一名は検出限界以下となった (図 13)

[テキストを入力]

図12. 介入に伴う細菌数の推移 (唾液)

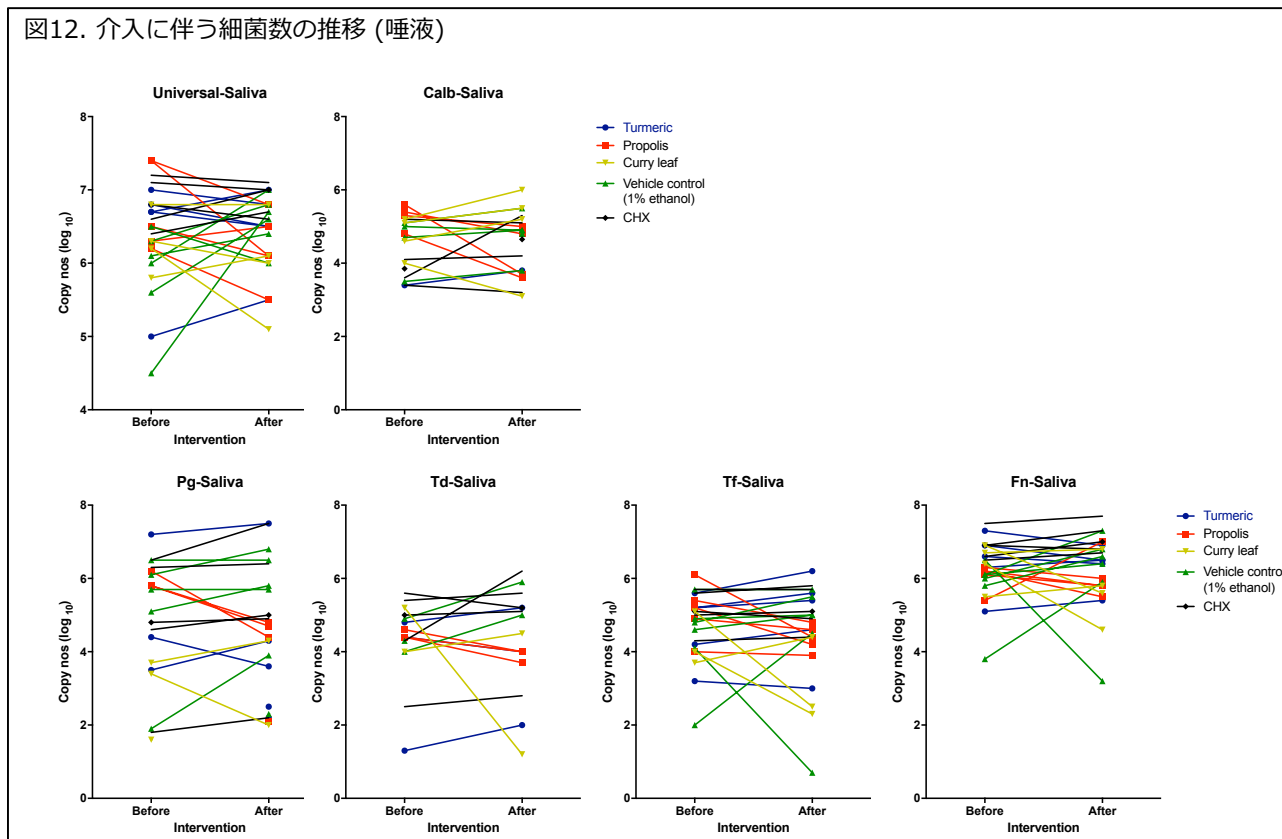
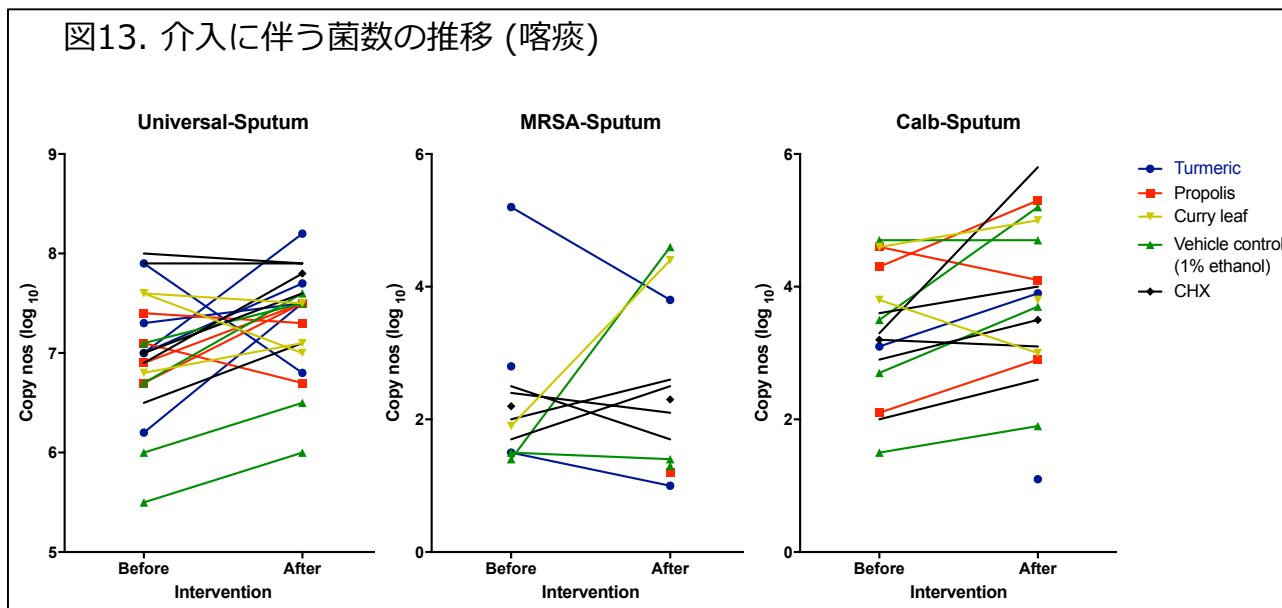


図13. 介入に伴う菌数の推移 (喀痰)



5 考察

Pg を標的細菌として、各種食品の殺菌作用について検討した結果、ターメリック、プロポリス、カレーリーフは、Pg に対して増殖阻害作用を示した(図 1, 3, 6)。いずれも Pg 菌体表層構造に変化を与えた(図 2, 4, 7)。また、プロポリスとカレーリーフは Pg に対して殺菌的に作用して抗菌性を示すことが明らかとなった(図 5, 8)。この結果は、これら 3 種の食品が歯周病予防・治療薬として応用できる可能性を示すものである。

[テキストを入力]

またプロポリス中に含まれる抗菌性を示す化合物 X, Y, Z の 3 種を同定した。X の誘導体のうち二つは X よりも強い増殖抑制作用を示した (図 9, 10)。X 誘導体のうち、X よりも活性が上昇した二つの誘導体は、いずれも X のカルボキシル基がメチル化されていること (データ未公表) から、X が有するカルボキシル基のメチル化の重要性が明らかになった。今後その構造-活性相関についてさらなる検討を行なっていく予定である。

臨床研究の結果、プロポリスジェル介入群における 3 つ歯周病細菌 Pg, Tf, Td の検出が消失、または減少する傾向を示した (図 12)。Pg, Tf, Td はレッドコンプレックスと言われる、歯周病最近の中でも特に重要な細菌である。プロポリスが他の細菌に大きな変化を与えず、いずれのレッドコンプレックスも減少させる傾向を示したのは、歯周病細菌の選択的排除という可能性を示すため、大きな意義がある。

さらに、プロポリス介入群はプラセボ群に比べて、疼痛スコアを有意に改善した (図 11)。プロポリスは創傷治癒や抗炎症効果が報告されており、今回も口腔粘膜の疼痛を軽減したのかもしれない。

ターメリックジェル介入群における MRSA の検出が消失、または減少した (図 13)。ターメリックの MRSA に対する効果としては、MRSA のバイオフィルム形成や細胞接着の阻害に寄与する、との報告がある⁽⁷⁾。阻害のメカニズムとしては、(a)細菌の増殖やサイトカインを阻害、(b)細胞壁、細胞膜のパーターベーションを起こし、溶菌させる、という説が挙げられている⁽⁸⁾。

以上、本研究により、プロポリスやターメリックの含有された口腔保湿ジェルの歯周病予防および治療の可能性、MRSA 予防の可能性が示唆され、ひいては肺炎予防を中心とした高齢社会を迎えたわが国の新たな医療アプローチを提供できる可能性がある。

これらを見据えた各食品の抗菌作用機序の詳細な検討、およびこれらの口腔保湿ジェルを用いた中〜大規模の臨床研究への推進が強く望まれる。

6 結論

臨床試験「緩和ケアに資する口腔保湿ジェルの検討」は UMIN-CTR へ登録 (ID: UMIN000023016、研究代表: 中尾龍馬) され、国立がん研究センター中央病院歯科において実施された。

プロポリス含有口腔保湿ジェルの歯周病の予防・治療、および口腔粘膜疼痛の緩和への応用可能性が示された。

ターメリック含有口腔保湿ジェルの MRSA 予防薬としての応用可能性が示された。

7 謝辞

本研究の遂行にあたり、下記の皆様にご指導とご協力をいただきました。謹んで御礼申し上げます。

国立がん研究センター中央病院歯科上野尚雄先生とスタッフの皆様、崇城大学薬学部池田剛先生、感染研斎藤典子様、感染研片岡紀代様、感染研杉田順子様、感染研吉益由莉様、感染研小原佳子様、株式会社オリンパス医療イメージング開発本部 MST 推進部開発 2G の皆様、日本大学生物資源科学部森永康様、日本大学生物資源科学部古川壮一様。

【参考文献】

1. 厚生労働省 平成23年度歯科疾患実態調査 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-23.html>
2. J Clin Periodontol. 1998 Feb;25(2):134-44. Microbial complexes in subgingival plaque. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr.
3. Izui S, Sekine S, Maeda K, Kuboniwa M, Takada A, Amano A, Nagata H. Antibacterial Activity of Curcumin Against Periodontopathic Bacteria. J Periodontol. 2016.87(1):83-90.
4. Biol Pharm Bull. 2004 Nov;27(11):1834-9. Comparative evaluation of in-vitro effects of Brazilian green propolis and Baccharis dracunculifolia extracts on cariogenic factors of Streptococcus mutans. Leitão DP1, Filho AA, Polizello AC, Bastos JK, Spadaro AC.
5. Anaerobe. 2007 Jun-Aug;13(3-4):140-5. Epub 2007 Mar 7. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. Koru O, Toksoy

F, Acikel CH, Tunca YM, Baysallar M, Uskudar Guclu A, Akca E, Ozkok Tuylu A, Sorkun K, Tanyuksel M, Salih B.

6. Math MV, Balasubramaniam P. (2004) Curry leaves. *Br Dent J.* 13:197(9):519.

7. Sardi JCO et al. Antibacterial activity of diacetylcurcumin against *Staphylococcus aureus* results in decreased biofilm and cellular adhesion. *2017 J Med Microbiol.* 66(6): 816-824.

8. Teow SY et al. Antibacterial action of curcumin against *Staphylococcus aureus*: A brief review. *2016. J Trop Med.* 2016:2853045. Epub 2016 Nov 13.

〈発 表 資 料〉

学会発表	発表者(発表者の前に○を付記), タイトル, 発表形式, 学会名, 発表年
	○中尾龍馬、平山悟、泉福英信。プロポリスのジンジバリス菌に対する殺菌効果、口頭発表、第59回歯科基礎医学会総会学術大会、2017年、松本。
	○Yuri Yoshimasu, Tsuyoshi Ikeda, Nobuaki Sakai, Akira Yagi, Yasushi Morinaga, Soichi Furukawa, Ryoma Nakao. Propolis immediately triggers bactericidal action through the aberrant bleb formation and membrane perturbation at the bacterial surface. ポスター発表、第89回日本細菌学会総会、2017年、仙台。
	○Yuri Yoshimasu, Tsuyoshi Ikeda, Nobuaki Sakai, Akira Yagi, Yasushi Morinaga, Soichi Furukawa, Ryoma Nakao. Identification of antibacterial compounds in propolis and mechanistic insight into its bactericidal action. FEMS 7th congress of European Microbiologists. Poster presentation. 20117. Valencia, Spain.