

がん治療時の  
口腔粘膜炎へのセルフメディケーション可能な  
ヒアルロン酸シートの開発

神戸薬科大学 製剤学研究室 講師

たなか あきこ  
田中 晶子

# がん治療時の口腔粘膜炎へのセルフメディケーション可能な ヒアルロン酸シートの開発

神戸薬科大学 製剤学研究室 調査・研究 実施者氏名 田中 晶子

## 【要旨】

がん薬物療法における副作用の中で口腔粘膜炎は高頻度に惹起される。口腔ケアはセルフメディケーションが必要な身近な疾患として挙げられるが、抗がん剤治療における口腔粘膜炎に対してはうがいや鎮痛剤などの対応であり、十分な治療がなされていないのが現状である。そこで、本研究では、創傷治癒効果の報告があるヒアルロン酸 (HA) に着目し、口腔粘膜保護材としても機能する HA シートの開発を試みたところ、HA シートには最適な分子量があること、さらに nicotinamide mononucleotide (NMN) を含有させることにより、より治癒効果が高まることが示された。これらの研究は、抗がん剤治療における口腔粘膜炎に対するセルフメディケーションを可能にすると期待される。

## 1、調査・研究目的

がんに対する抗がん剤治療あるいは放射線治療により口腔粘膜炎は 40-70% と高頻度に惹起され、摂食困難からの栄養状態の悪化や QOL の低下を招き、がん治療の継続が難しく予後にまで影響を及ぼす可能性が考えられる。この口腔粘膜炎に対する治療法としては、その程度や痛みに応じて、うがい、鎮痛剤の投与及び口腔粘膜部位を覆う口腔粘膜保護材の貼付などが挙げられるが、対症療法であり、十分とは言えないのが現状である。

そこで、本研究では、口腔粘膜炎の新しい治療法の開発を目的として、口腔粘膜上の炎症部位へ治療薬を効率よく浸透させるヒアルロン酸 (HA) シートの開発を試みた。HA は少量の唾液で溶解し粘性を示す。これまでに、この HA シートに pilocarpine (PCP) を搭載させ、少量の唾液で Gel 化した HA シートから PCP を徐放させることにより、口腔内乾燥症に対する治療が可能であることを報告している<sup>1)</sup>。また、HA シートは創傷治癒効果も報告されており<sup>2)</sup>、さらにシートに搭載する治療薬との組み合わせで高い治療効果が期待できる。本研究では、HA の分子量によって創傷治癒効果の程度と溶解時の粘度が異なることが予想されることから、物性と創傷治癒効果の観点で HA の分子量を最適化し、さらに、この HA シートに対して、口腔粘膜炎への効果が期待される nicotinamide mononucleotide (NMN) を搭載させ、がん治療時の口腔粘膜炎におけるその有用性を明らかにした。

## 2、調査・研究方法

### 2-1 最適な口腔粘膜炎モデルハムスターの作製

酢酸溶液をハムスターの頬粘膜部に適用することにより、粘膜炎を作製できることが報告されている。そこで、酢酸濃度、口腔粘膜部位への塗布時間、塗布後の口腔粘膜部位の乾燥時間を変化させ、酢酸適用後、口腔粘膜炎のサイズを経日的に計測し、均一な粘膜炎モデルが作製できる条件を検討した。

### 2-2 口腔粘膜炎に対する HA シートの治癒効果

上記 2-1 の実験により決定した方法に従い、ハムスター頬部に粘膜炎を作製した。そして、分子量の異なる 2 種類 (200 万, 35 万) の HA シートあるいは市販薬を貼付した治療群と何も貼付していない control 群 (Non-treatment) の 4 群について、口腔粘膜炎のサイズを経日的に計測し、治癒効果を比較した。

### 2-3 HA シートの最適な分子量の探索と各分子量における口腔内残存率の比較

上記 2-1 の実験により決定した方法に従い、ハムスター頬部に粘膜炎を作製した。そして、分子量の異なる 4 種類 (200 万, 80 万, 35 万, 5 万) の HA シートを貼付した治療群と何も投与していない control 群 (Non-treatment) の 5 群について、口腔粘膜炎のサイズを経日的に計測し、治癒効果を比較した。

また、ハムスターの頬粘膜炎部位に非吸収性の蛍光物質 FITC-dextran 4 (FD4) 含有の HA シートを貼付した。そして、一定時間後に頬粘膜部位に残存している HA シートを採取し、水に溶解させ、その溶液中 FD4 濃度を蛍光分光光度計により測定し、HA の分子量による口腔粘膜における残存量の違いを評価した。

### 2-4 NMN 含有 HA シートの口腔粘膜炎に対する治癒効果

治癒効果効果の最も高い分子量の HA 水溶液に口腔粘膜炎に対する治療効果があると期待される NMN を添加し、凍結乾燥することにより、NMN-HA シートを作製した。上記 2-1 の実験により決定した方法に従いハムスター頬部に粘膜炎を作製し、口腔粘膜炎のサイズを経日的に計測することにより、治癒効果を比較した。

## 3、調査・研究成果

### 3-1 最適な口腔粘膜炎モデルハムスターの作製

酢酸塗布後 2 日目を Day1 とし、この Day1 の口腔粘膜炎部位の大きさを 100% とした。口腔粘膜炎部位の大きさを 3 日目まで経日的に測定したところ、酢酸濃度が低いと治癒が早い

ため、治療群との差が出にくい可能性が考えられた。したがって、一定期間の治療期間を有し、かつ、均一な口腔粘膜炎を作製することができる酢酸濃度 70%、塗布時間 3 min、乾燥時間 4 min の条件で口腔粘膜炎モデルを作製することに決定した。(図 1)。

### 3-2 口腔粘膜炎に対する HA シートの治癒効果

治療開始 1 日後 (Day2) は、治療前と比較して口腔粘膜炎部位の大きさは、control 群 (Non-treatment) では、81.9%であったことに対して、分子量 200 万、35 万の HA シート貼付群、市販薬貼付群はそれぞれ 73.6%、66.7%、81.9%を示し、市販薬貼付群は control 群と差は観察されなかった一方で、HA シートでは治癒効果が観察された。治療開始 4 日目 (Day5) においても同様であり、control 群 (Non-treatment) では、54.5%であったことに対して、分子量 200 万、35 万の HA シート、市販薬はそれぞれ 43.3%、35.5%、52.6%を示し、HA シートの口腔粘膜炎に対する治癒効果が示された。また、2 種類の HA シートは共に治癒効果が観察されたものの、HA の分子量により、治癒効果の違いがあることが示された。(図 2)

### 3-3 HA シートの最適な分子量の探索と各分子量における口腔内残存率の比較

治療開始 1 日後 (Day2) は、治療前と比較して口腔粘膜炎部位の大きさは、control 群 (Non-treatment) では、92.0%であったことに対して、分子量 200 万、80 万、35 万、5 万の HA シート貼付群はそれぞれ 73.5%、75.0%、86.2%、91.1%と、control 群と分子量 5 万の HA シート貼付群に差は観察されなかった。他の HA シートについては、治癒効果が観察されたが、特に 200 万と 85 万の HA シートがより高い治癒効果を示した。治療開始 4 日目 (Day5) では、control 群は 53.3%であったことに対して、分子量 200 万、80 万、35 万、5 万の HA シート貼付群はそれぞれ 45.7%、39.2%、39.3%、53.3%と、分子量 35 万、80 万の HA シート貼付群が特に治癒効果が高かった。以上の結果から、治療開始 1 日目と 4 日目に高い治癒効果を示した HA 分子量 80 万を最適な分子量とした。(図 3 (A))

さらに、口腔内における HA シートの残存率を分子量 200 万、80 万、35 万の HA シートを用いて評価したところ、分子量が大きいほど残存率は高く、また、6 時間でほぼすべての分子量において HA シートはなくなることが示された。(図 3 (B))

### 3-4 NMN 含有 HA シートの口腔粘膜炎に対する治癒効果

分子量 80 万の HA シートに NMN を含有し、口腔粘膜炎に対する治癒効果を評価した。治療開始 1 日後 (Day2) は、治療前と比較して口腔粘膜炎部位の大きさは、control 群 (Non-treatment) では、82.0%であったことに対して、分子量 80 万の HA シート貼付群は 75.4%、NMN 含有 HA シート貼付群は 55.6%を示し、治療開始 4 日目 (Day5) においても同様の結果であった。したがって、NMN を含有することにより、治癒効果が顕著に高くなることが示された。(図 4)

#### 4、考察

口腔粘膜炎モデルハムスターの作製において、酢酸濃度 70%、塗布時間 3min、乾燥時間 4min の条件において、一定の治癒期間を有する均一な口腔粘膜炎モデルの作製が可能であることが明らかとなった。このモデルを用いて HA シートの治癒効果を評価したところ、HA シート貼付群は市販薬貼付群と比較して炎症部位が小さくなり、HA シートの口腔粘膜炎に対する有用性が示された。これは、市販薬と比較して HA シートの粘膜炎部位に対する粘膜保護効果及び創傷治癒効果が高いことが示唆された。さらに、治療開始 1 日目は 200 万及び 80 万の HA シートが、治療開始 4 日目は 80 万の HA シートが有効であることが示され、最適な HA の分子量は 80 万であることが明らかとなった。また、HA の分子量が大きいほど、口腔内残存量は多いことを示しており、治療初期においては、粘膜炎部位における HA の残存量の影響が大きいため、分子量 200 万と 80 万貼付群で治癒効果が高く、また、ある程度粘膜炎部位の炎症がおさまってくると、この HA シートの残存量と HA の創傷治癒効果のバランスにより分子量 80 万貼付群において高い治癒効果が観察された可能性が示唆された。また、NMN を添加すると、さらに治癒効果が高まり、NMN に創傷治癒があると考えられる。

#### 5、まとめ

口腔粘膜炎に対する治療法として、HA シートが有用であること、さらに HA の最適な分子量が 80 万であることを示した。また、NMN の新規効能として創傷治癒効果が示唆され、NMN 含有 HA シートの口腔粘膜炎に対する有用性が示された。以上の研究より、NMN 含有 HA シートは抗がん剤治療における口腔粘膜炎に対するセルフメディケーションを可能にする製剤として期待される。

#### 6、調査・研究発表(口頭又は誌上発表)

- 1) 濱名 真紀, 田中 晶子, 泉 萌恵, 中野 旬之, 米戸 千賀, 米戸 邦夫, 古林 呂之, 坂根 稔康.  
口腔粘膜炎に対するヒアルロン酸シートの治癒効果, 日本薬剤学会第 39 年会 (2024).
- 2) 田中 晶子. ヒアルロン酸シートを用いた DDS による口腔内疾患治療法の開発, 第 31 回日本未病学会学術総会 (2024).

#### 7、引用文献

- 1) Tanaka A., Nakano H., Yoneto K., Yoneto C., Furubayashi T., Suzuki K., Okae A., Ueno T.,

Sakane T.. Topical xerostomia treatment with hyaluronate sheets containing pilocarpine. Biol. Pharm. Bull., 45, 403-408 (2022).

2) Chen WY, Abatangelo G.. Functions of hyaluronan in wound repair. Wound Repair Regen., 7, 79-89 (1999).

図

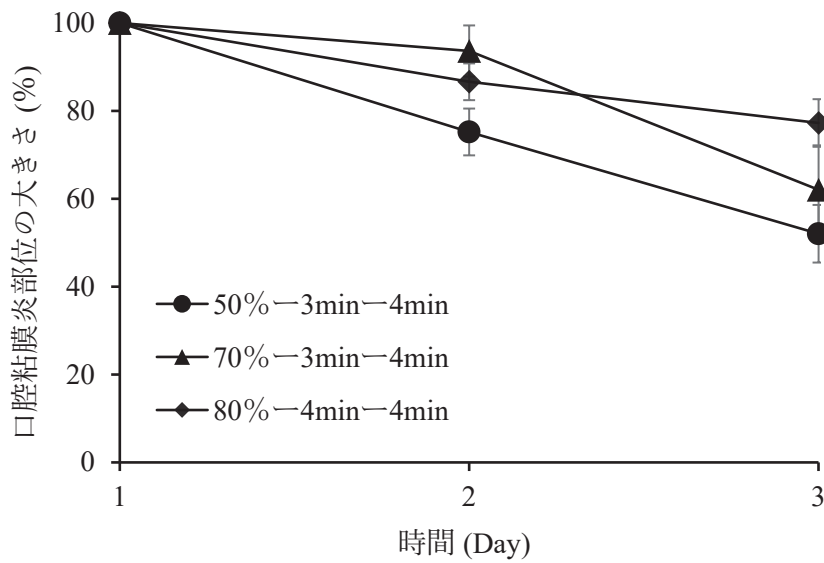


図 1. ハムスター口腔粘膜炎モデルの作製 (酢酸濃度-塗布時間-塗布後の乾燥時間)

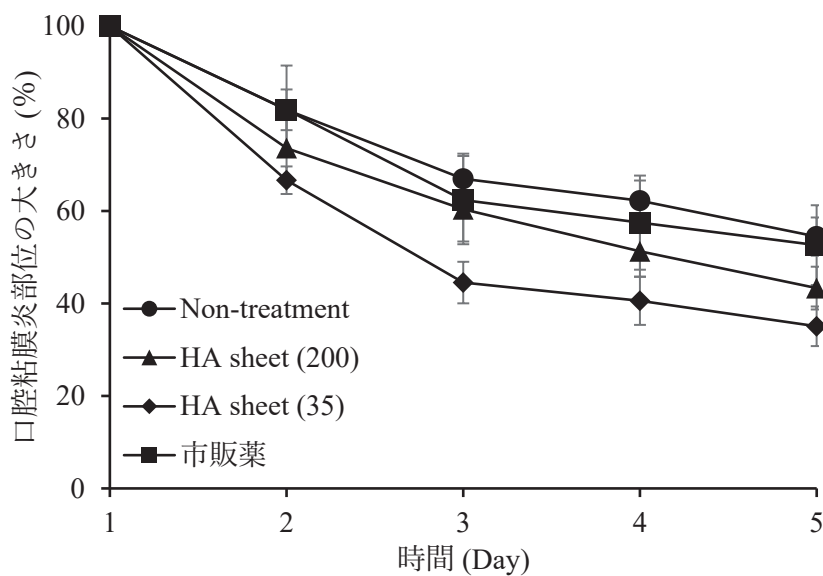


図 2. HA シートの口腔粘膜炎に対する治癒効果

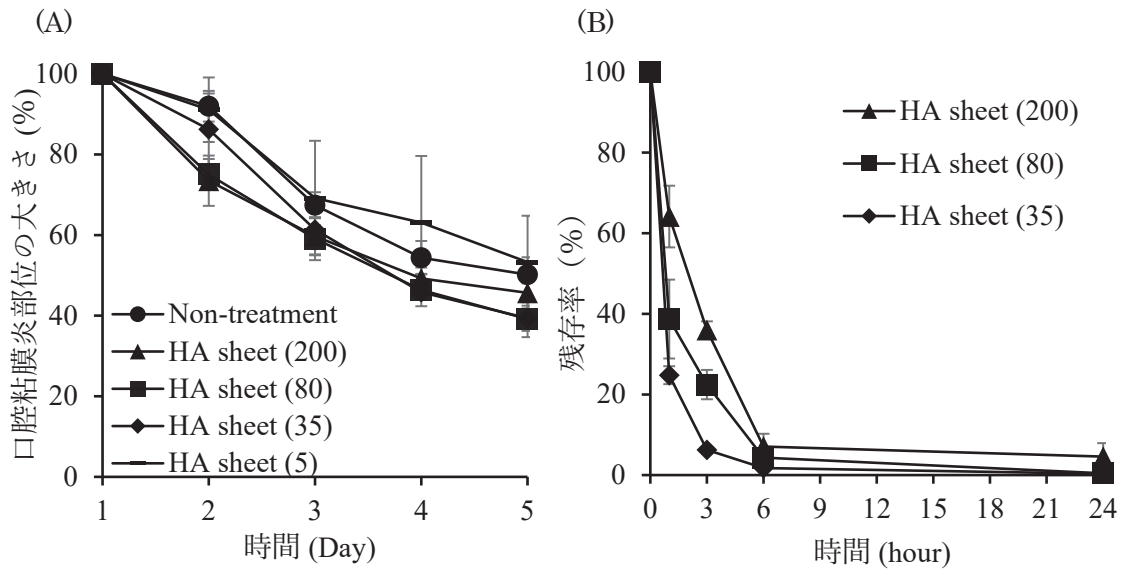


図 3. (A) HA シートの最適な分子量の探索 (B) HA シートの口腔内残存率

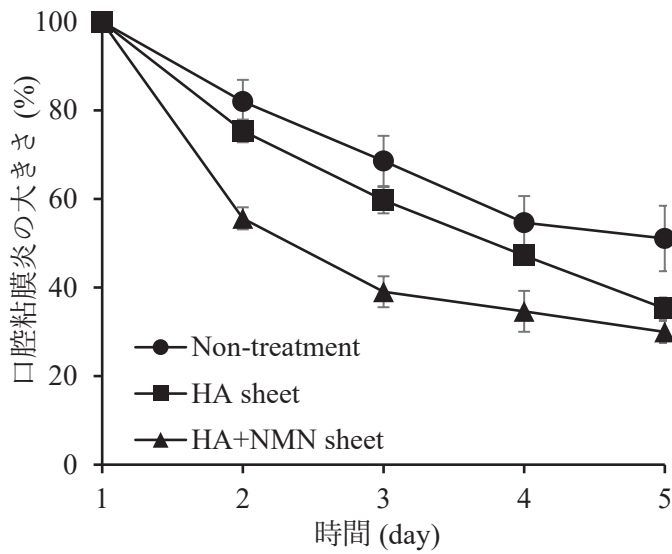


図 4. NMN 含有 HA シートの口腔粘膜炎に対する治癒効果