



# 酸化グラフェンの医療応用 — 歯周病治療, 再生医療への展開 —

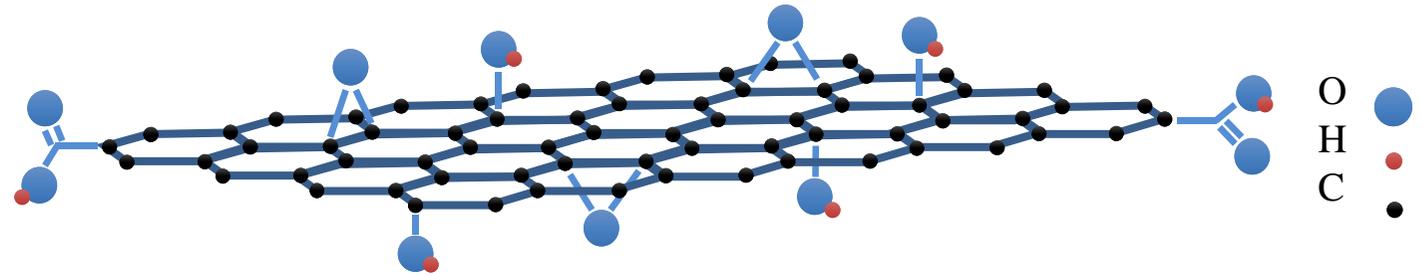
北海道大学病院歯周・歯内療法科  
講師 宮治 裕史

# 酸化グラフェン(GO)とは



GO分散液

酸化グラフェン模式図



-炭素の単層ナノシート.

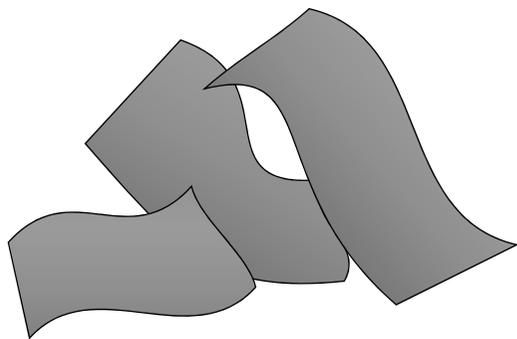
厚み;0.5nm程度, 大きさ1~20 $\mu$ m

-表面に官能基が存在

(OH, C-O-C, COOH)

-タンパク質等生理活性物質の吸着

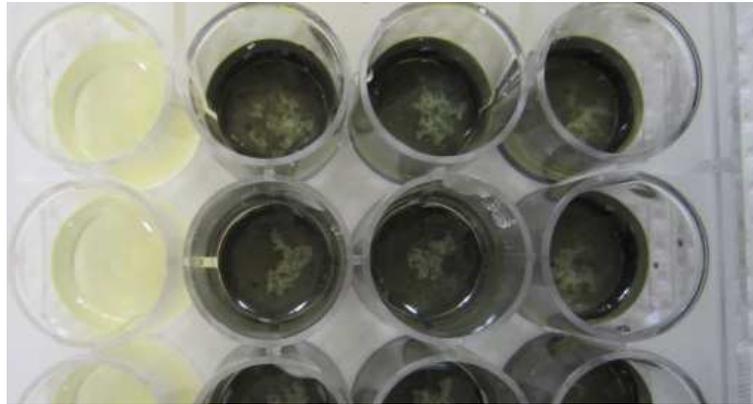
-活性酸素発生による抗菌性



シート構造

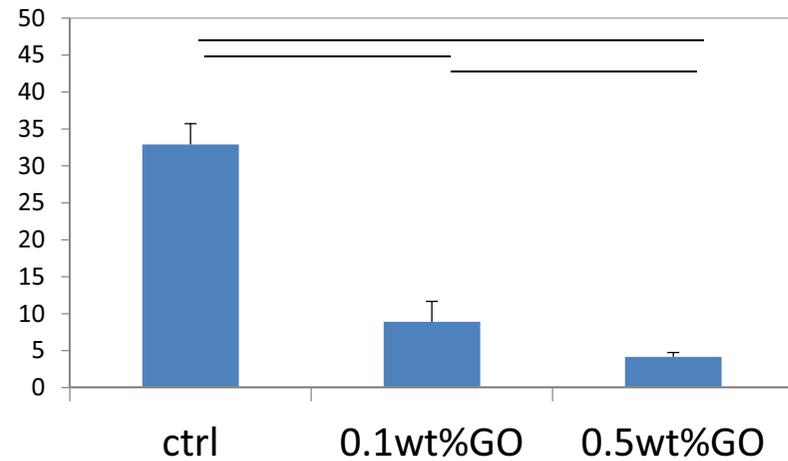
# 酸化グラフェンは口腔細菌に対する抗菌性を有する

## *S. mutans* コロニー形成試験



GOフィルム上で*S. mutans*培養 ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )

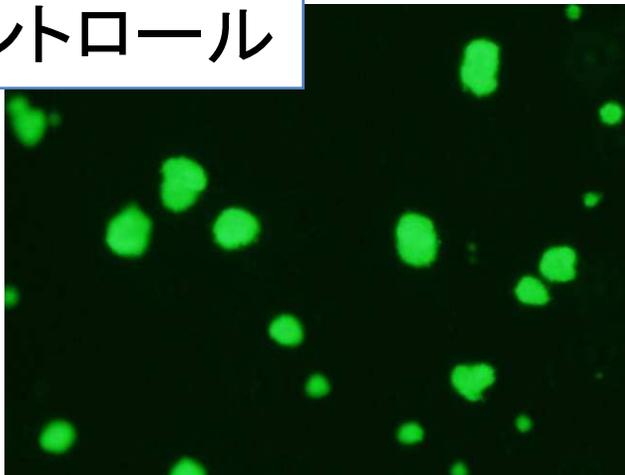
## コロニー数



$P < 0.05$   
sheffe  
test

## *S. mutans* コロニー形成の様子

### コントロール



### 酸化グラフェン



緑: 生菌  
赤: 死菌

静菌効果

# 酸化グラフェンの医療応用

## -高濃度 酸化グラフェン

⇒強い抗菌性を発揮

歯周病等感染症への応用



従来技術とその問題点

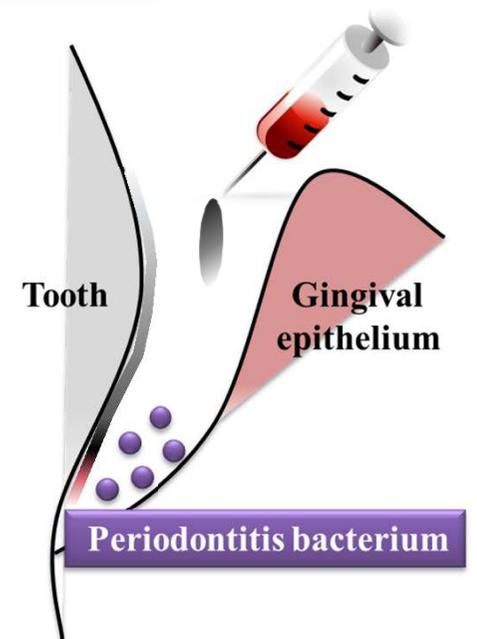
抗菌薬含有歯周ポケット注入剤

歯周ポケットでの停留性が低い

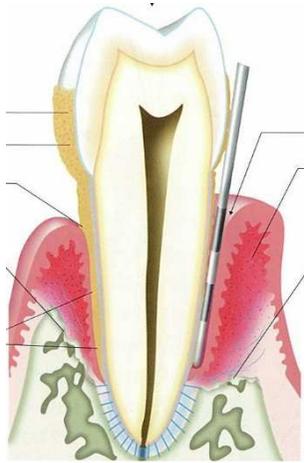
抗菌性が短期で消失

抗菌薬のアレルギーの問題

GO分散液

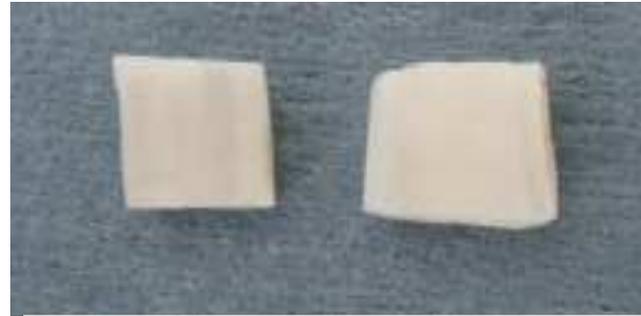


# 酸化グラフェンは歯に付着する～停留性の改善



0.5%酸化グラフェンによるコーティング

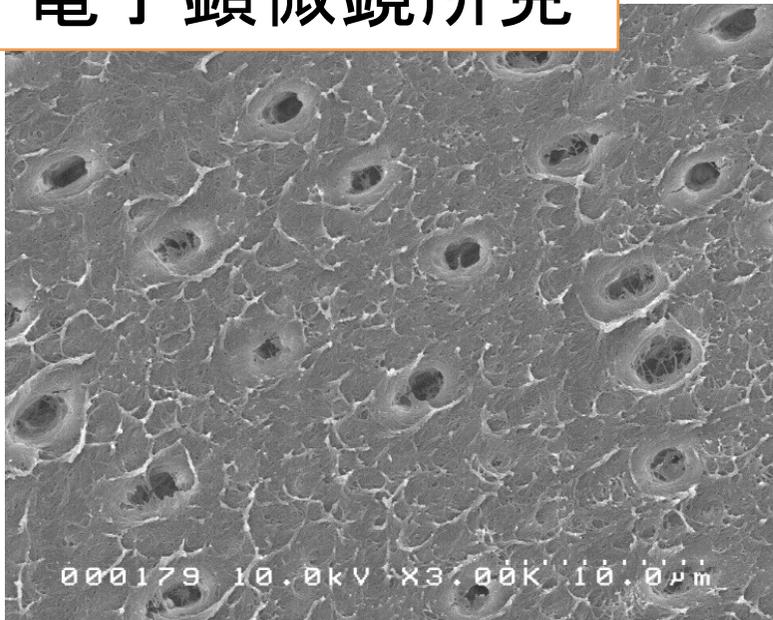
肉眼的所見



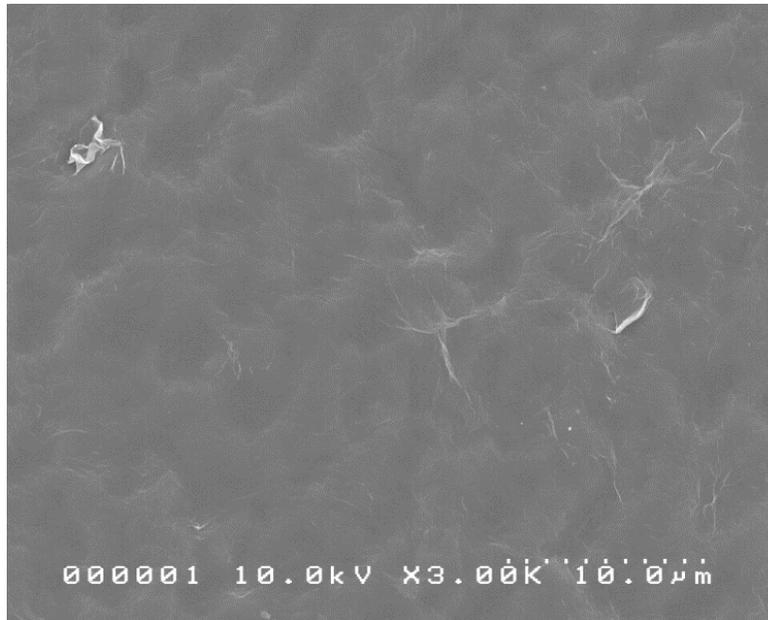
コントロール 酸化グラフェン

色調の変化はない

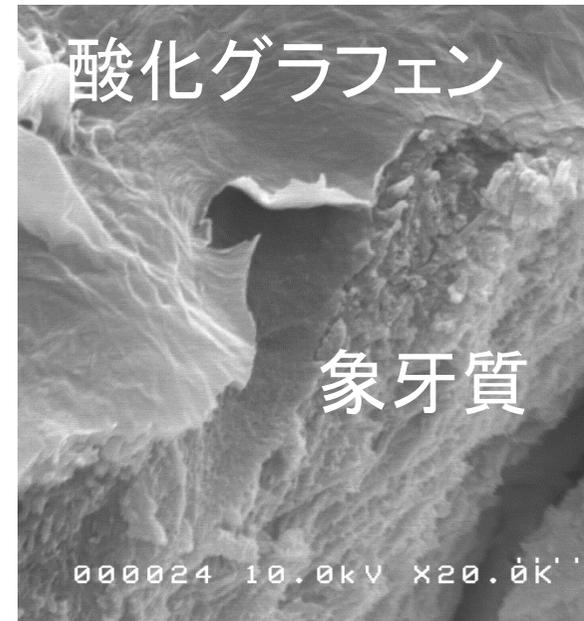
電子顕微鏡所見



コントロール;象牙細管が開口



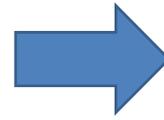
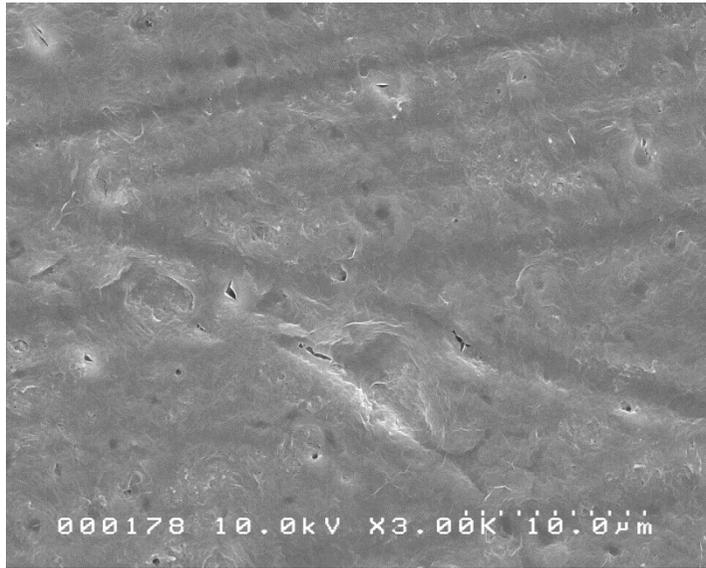
酸化グラフェン;表面に薄く一様にコーティング



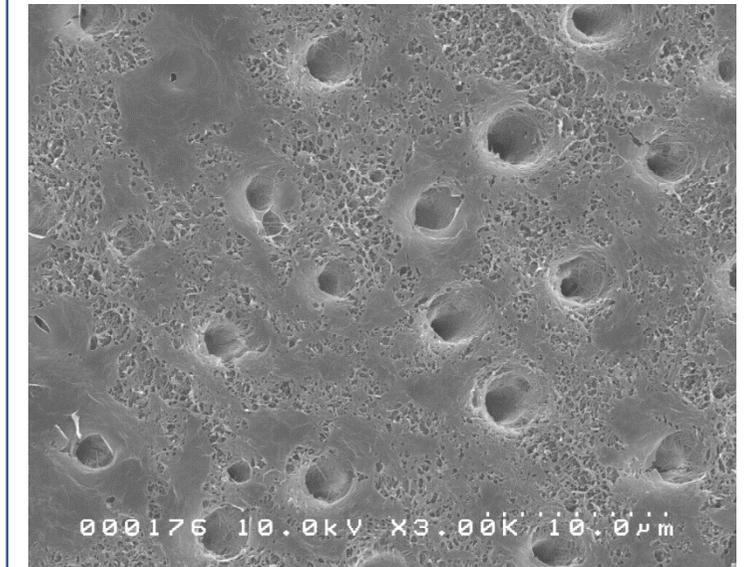
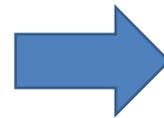
# 酸化グラフェン付着被膜の安定化～停留性の改善

超音波洗浄による除去試験

nMP添加



nMP未添加



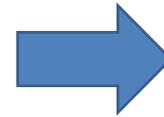
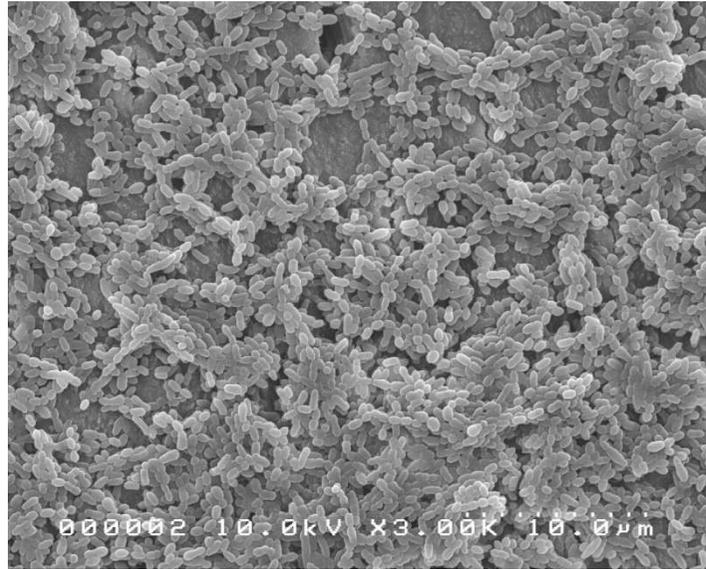
コーティング直後

超音波洗浄後

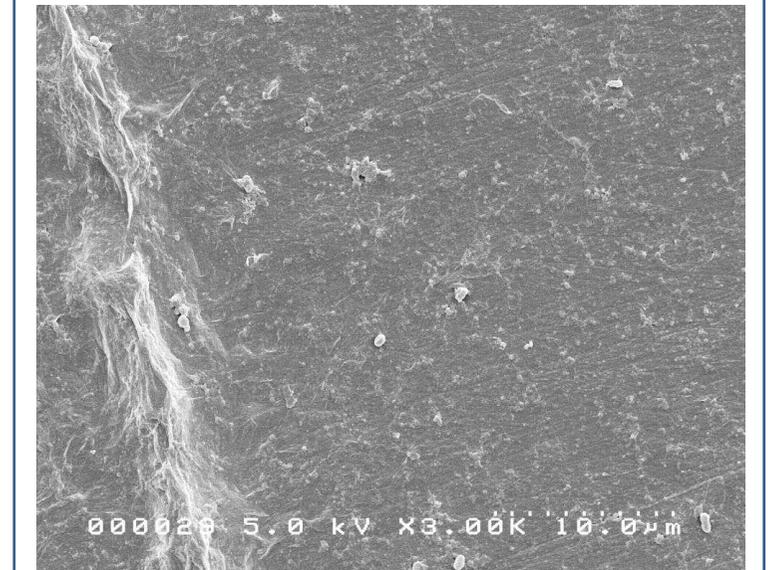
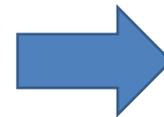
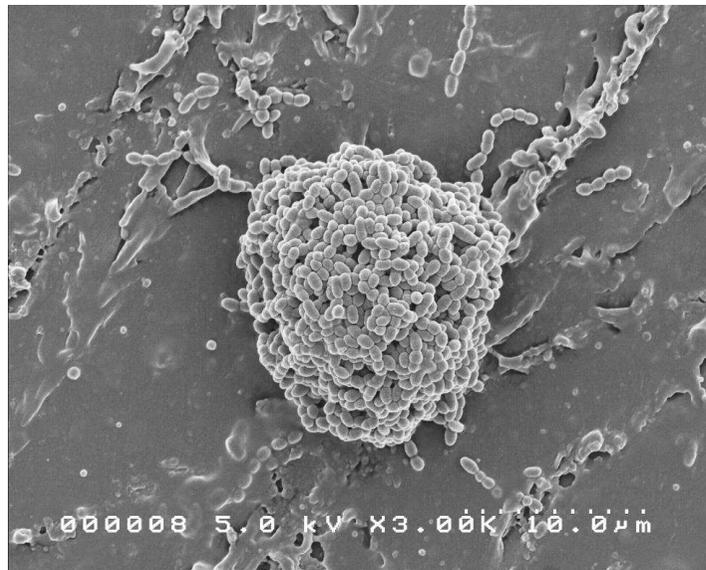
# 歯や義歯表面に抗菌効果を容易に付与できる



歯面



義歯表面



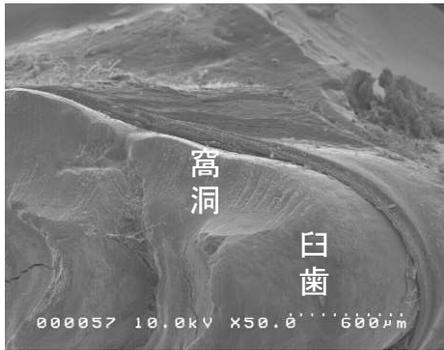
コントロール

酸化グラフェン塗布(0.1%)

# 酸化グラフェンの抗菌効果は長期に継続する

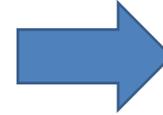
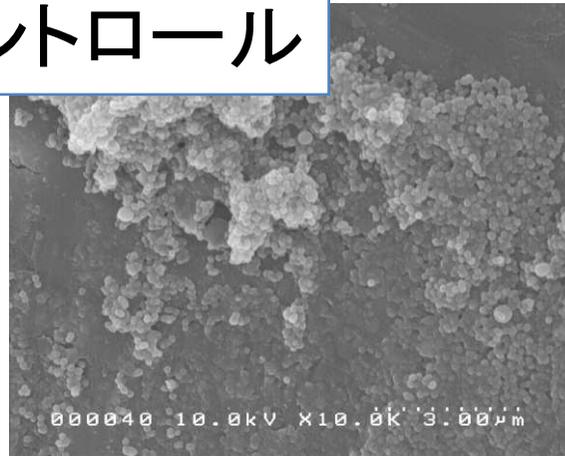
コントロール

酸化グラフェン

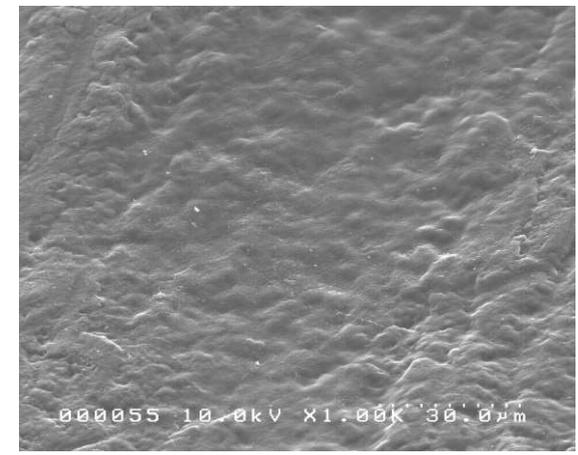
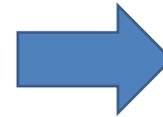
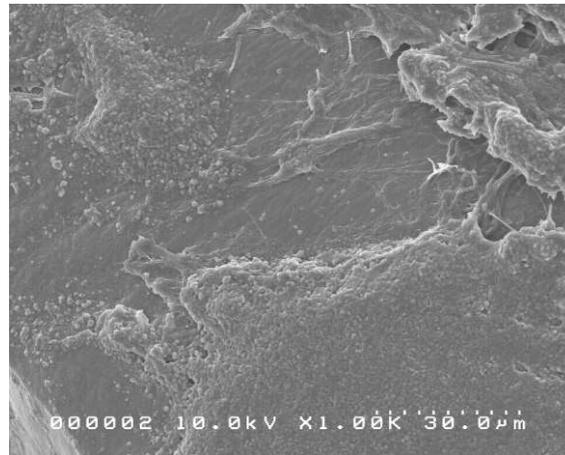


ラット歯面における実験

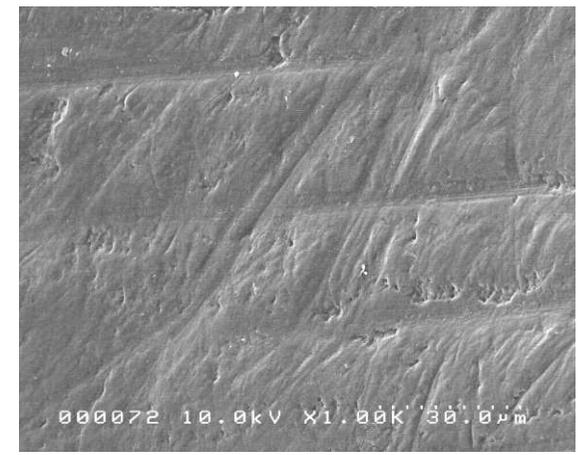
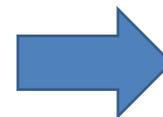
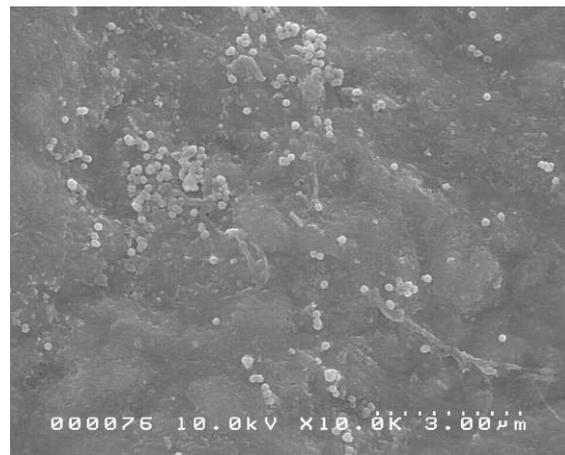
3日



2週



4週



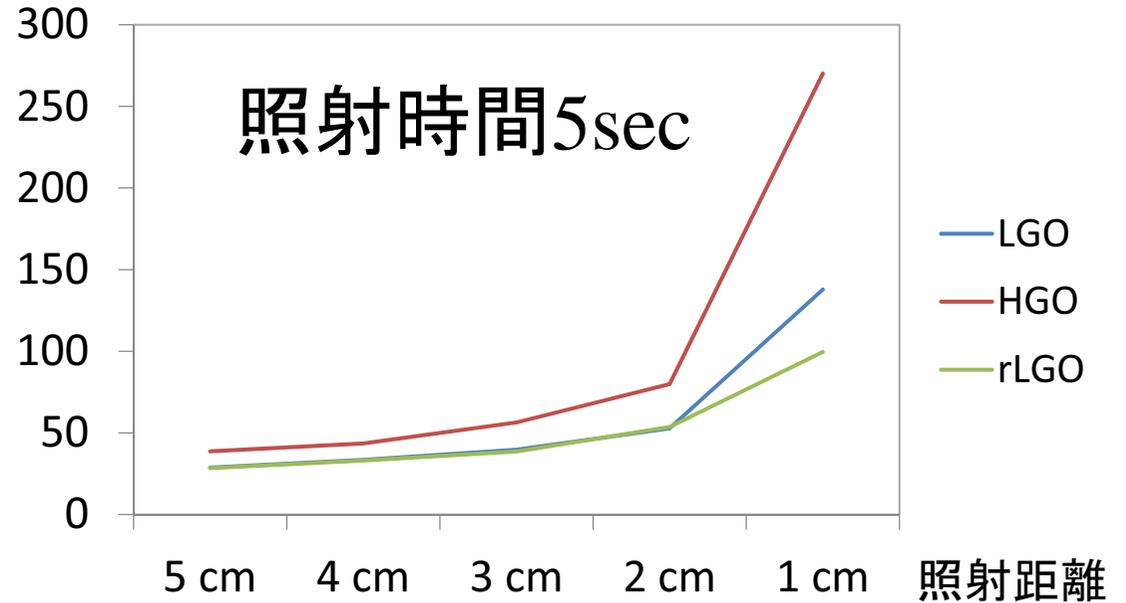
持続時間の改善

# 酸化グラフェンによる光治療の可能性

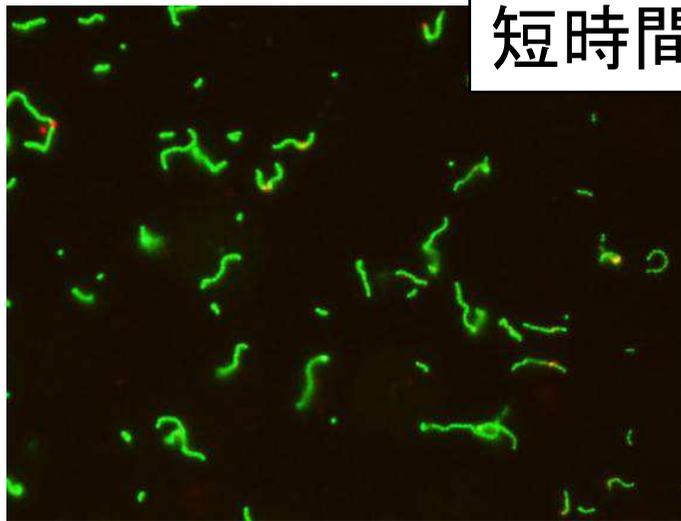
900~1000nm 赤外線



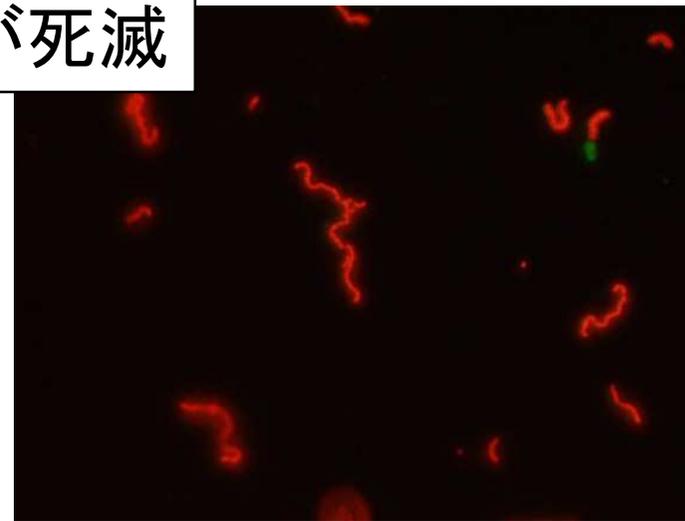
温度℃



短時間で細菌が死滅



光照射無し



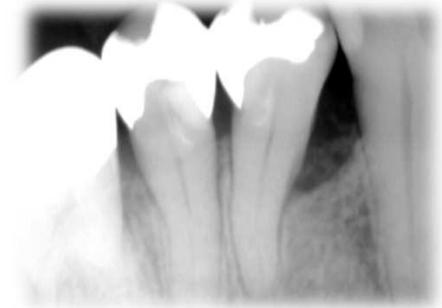
1秒間光照射

緑: 生菌  
赤: 死菌

# 酸化グラフェンの医療応用 その2

## 低濃度 酸化グラフェン

⇒細胞活性の向上, 組織再生効果  
再生医療用バイオマテリアルへの応用



## 従来技術とその問題点

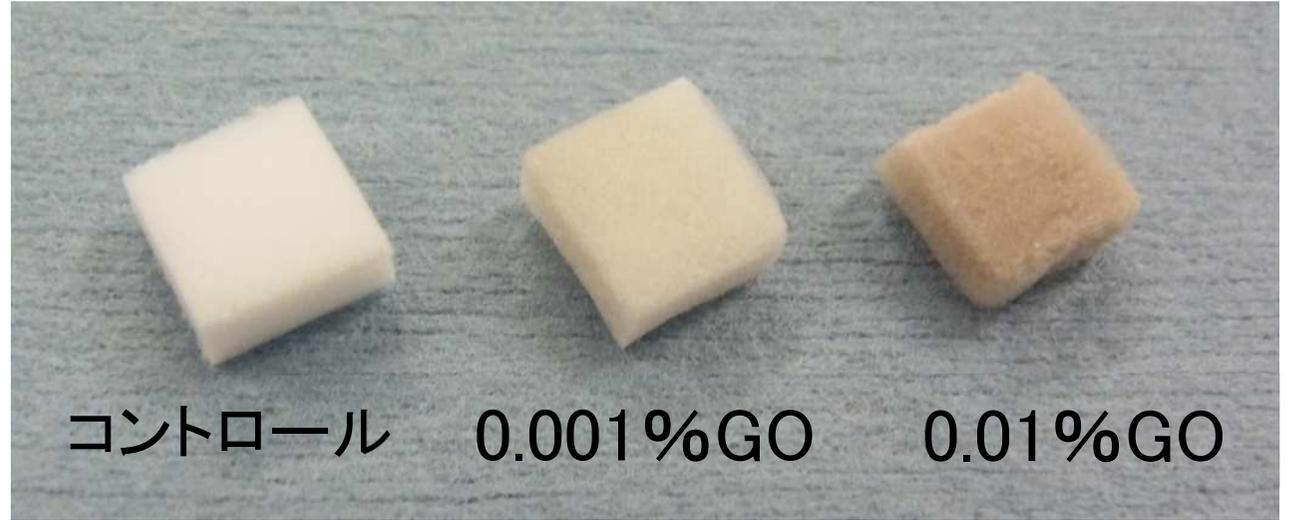
バイオセラミクス, ポリマー材料等  
組織特異性, 低い自己組織化  
十分な組織再生量が得られない



# 酸化グラフェン含有バイオマテリアルの作製



ベース材; コラーゲンスポンジ (テルダーミス®)



コントロール    0.001%GO    0.01%GO

抗菌実験の濃度の1/50~1/500以下

気孔率; 変化なし

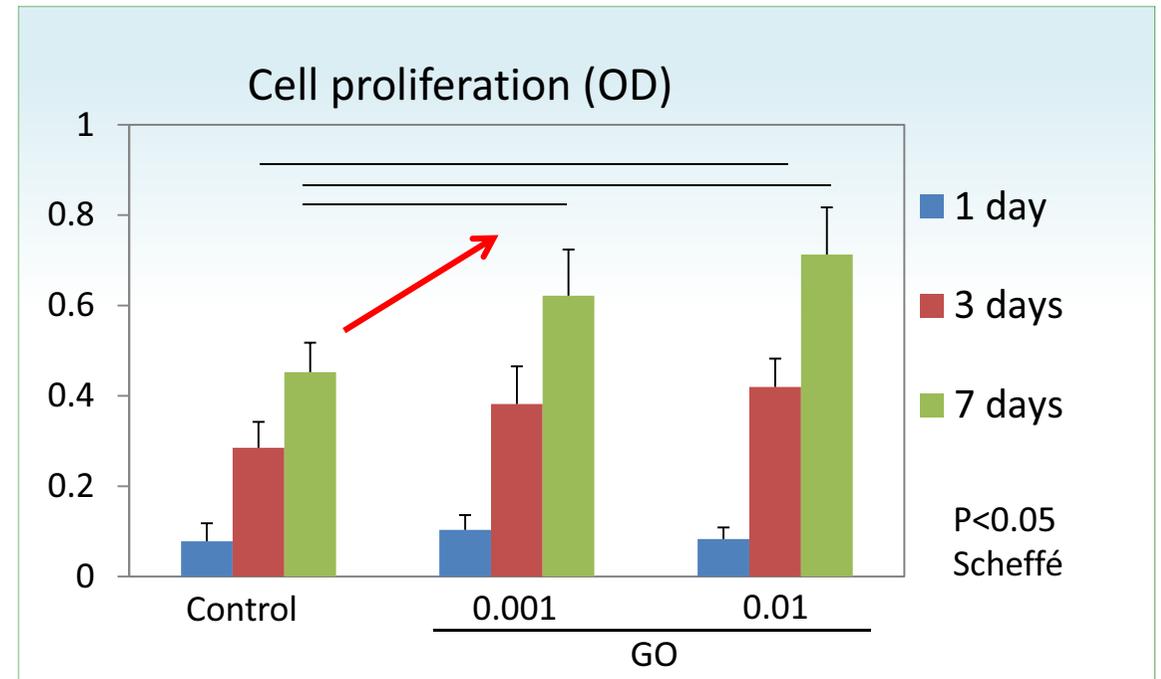
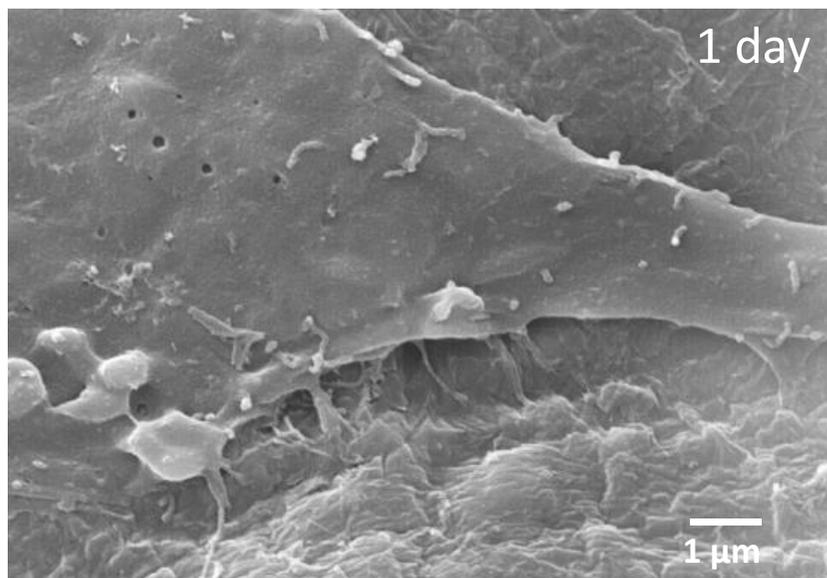
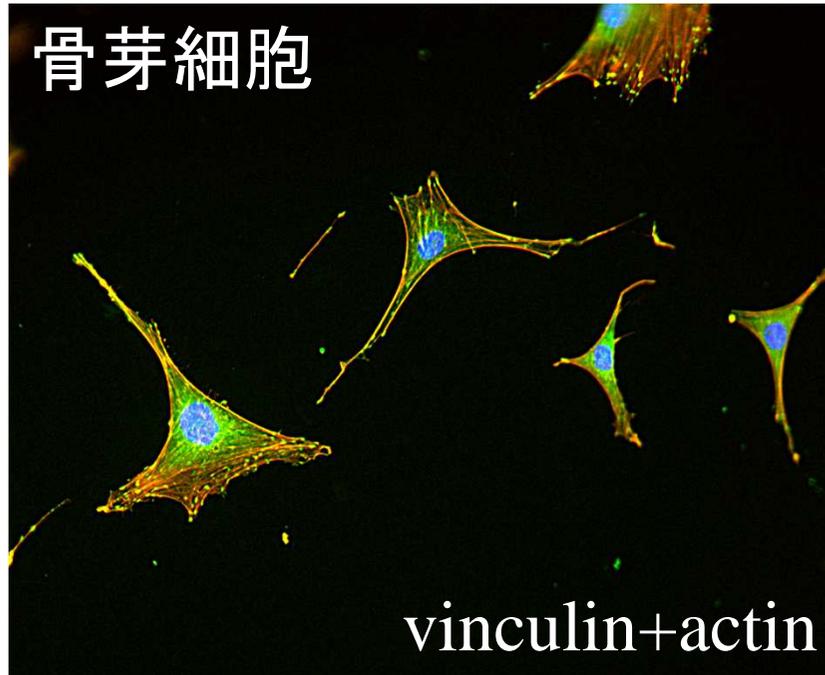
圧縮強度; 上昇

コラーゲナーゼ抵抗性; 上昇

タンパク吸着性; 上昇

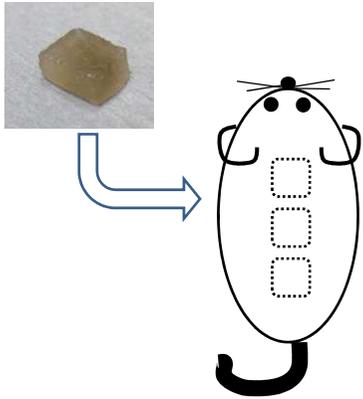
カルシウム吸着性; 上昇

# 酸化グラフェン(低濃度)は細胞増殖を促進する



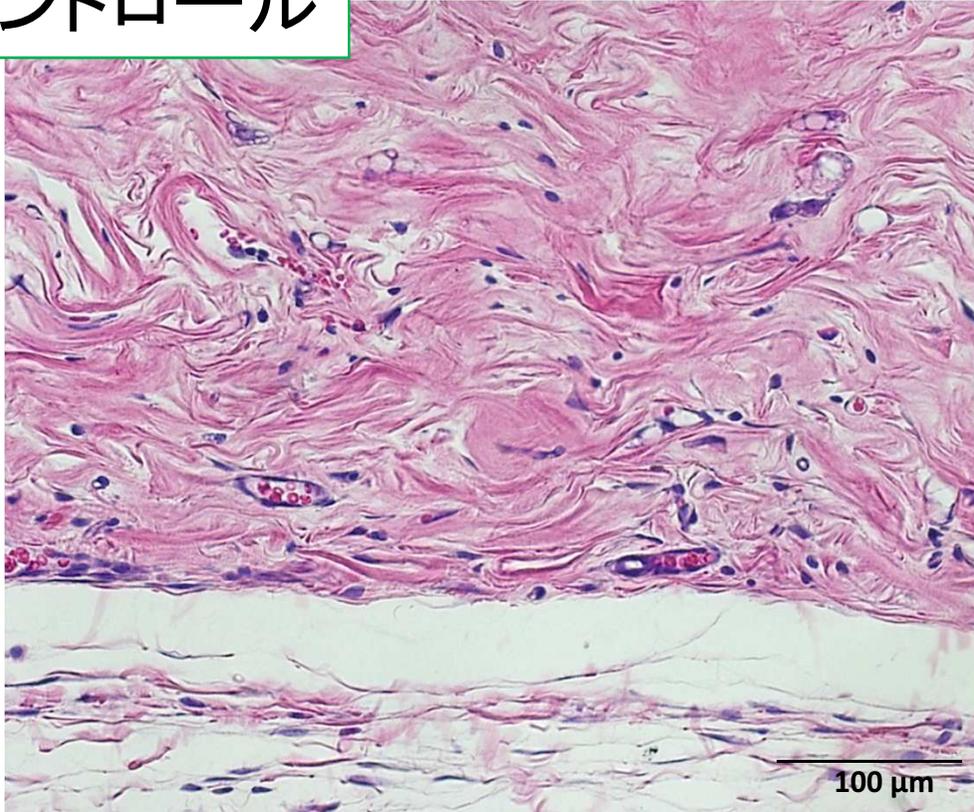
細胞は酸化グラフェン上に  
付着できる. 増殖性も高い.

# 酸化グラフェンは組織再構築を促進する



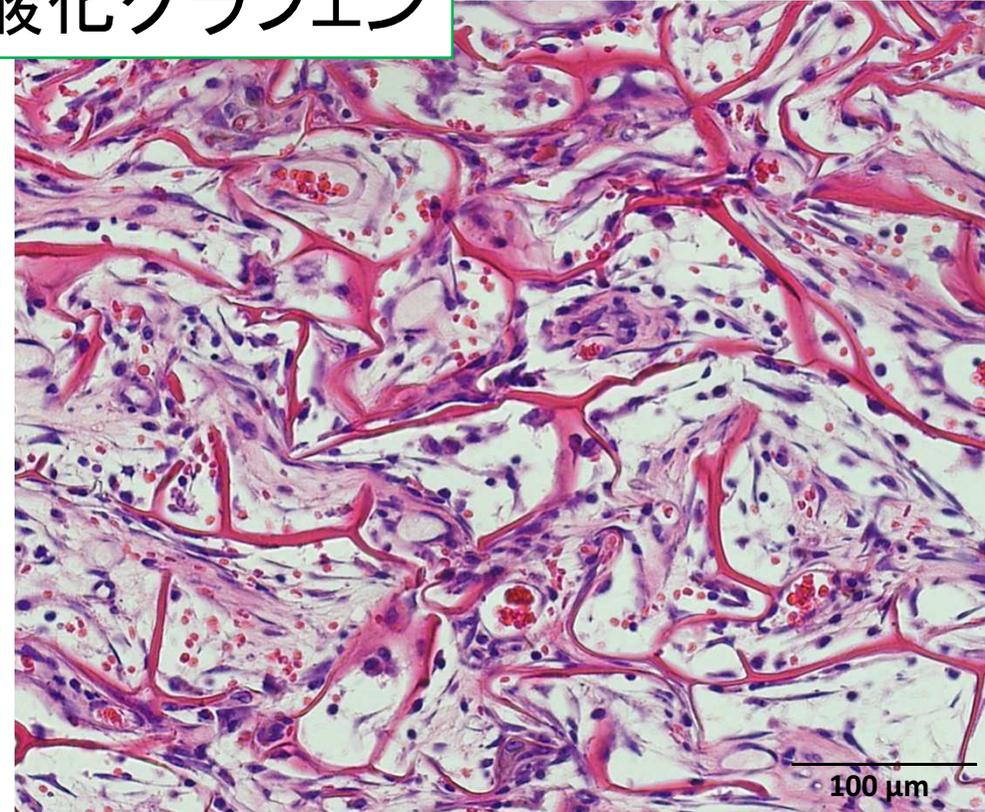
全身麻酔下でラット背部皮下に埋植  
10日目の組織標本

コントロール



内部には細胞が散在

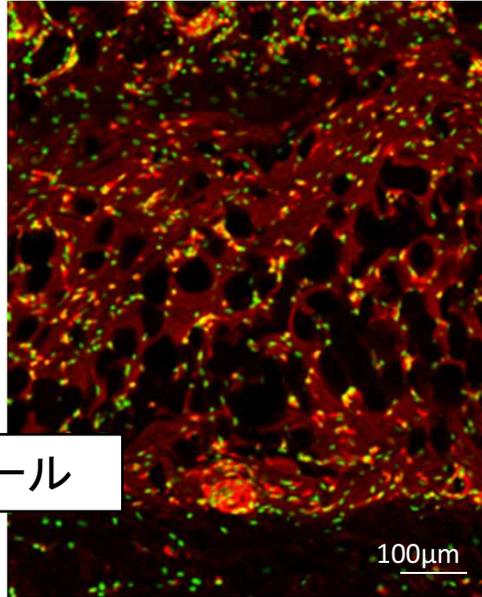
酸化グラフェン



内部に細胞, 血管が豊富に侵入

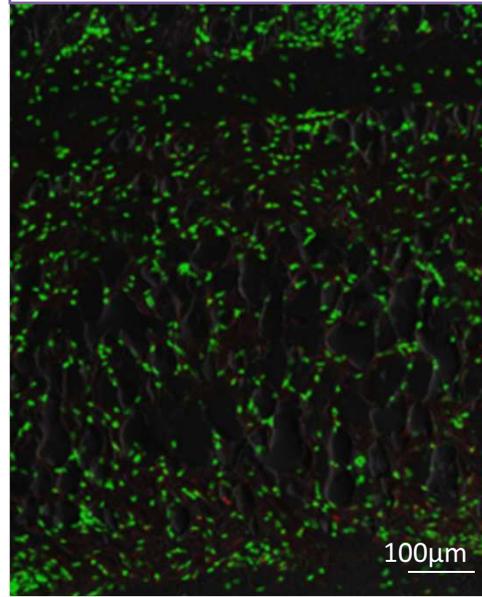
# 酸化グラフェンは組織再構築を促進する

ED-1  
(M1マクロファージ)

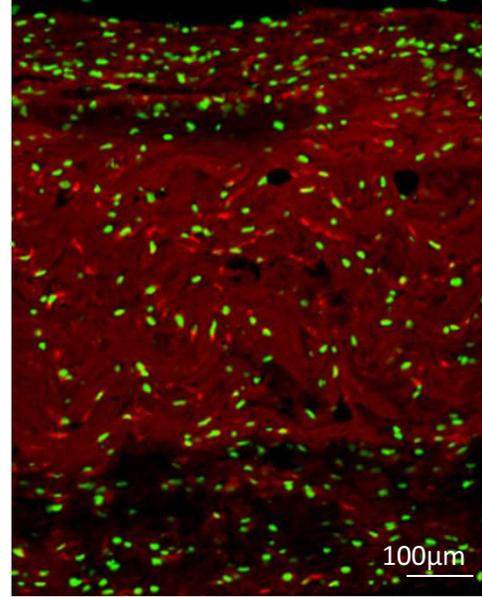


コントロール

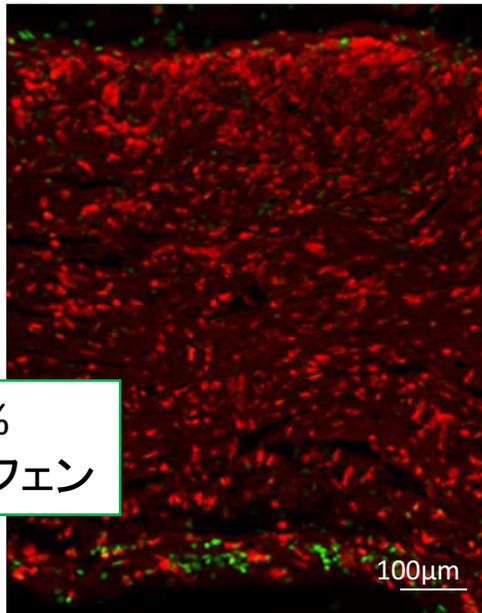
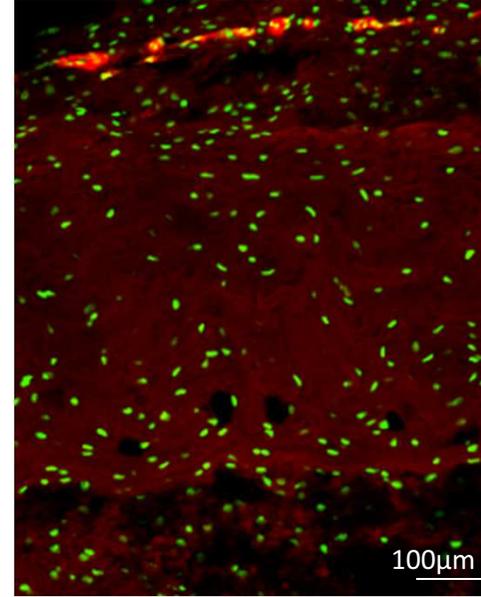
ED-2  
(M2マクロファージ)



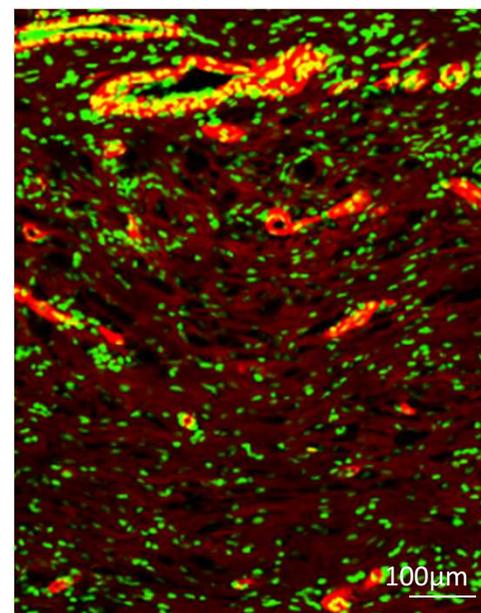
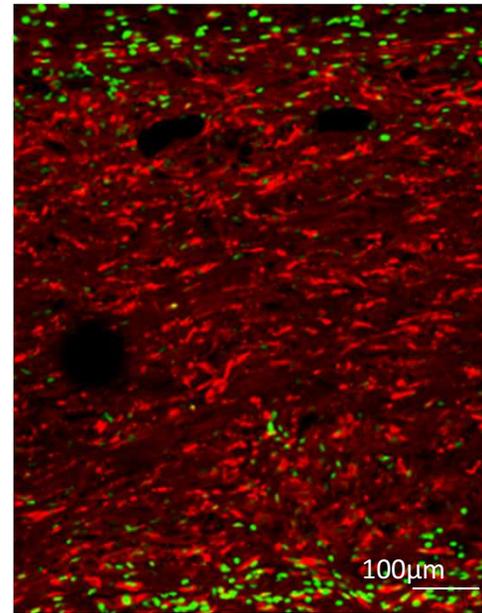
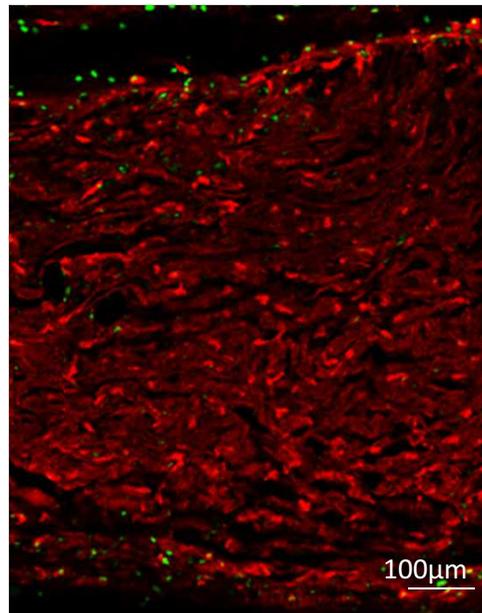
P4HB  
(線維芽細胞)



ASMA  
(血管平滑筋細胞)



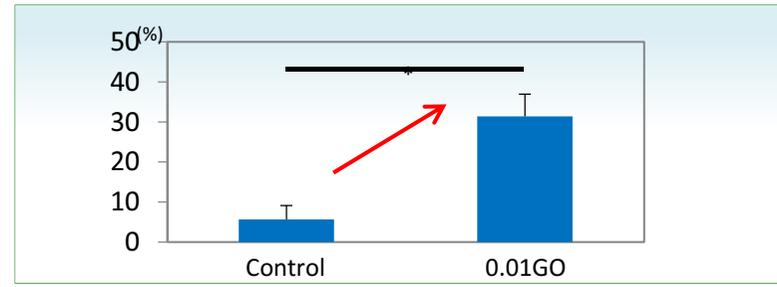
0.01%  
酸化グラフェン



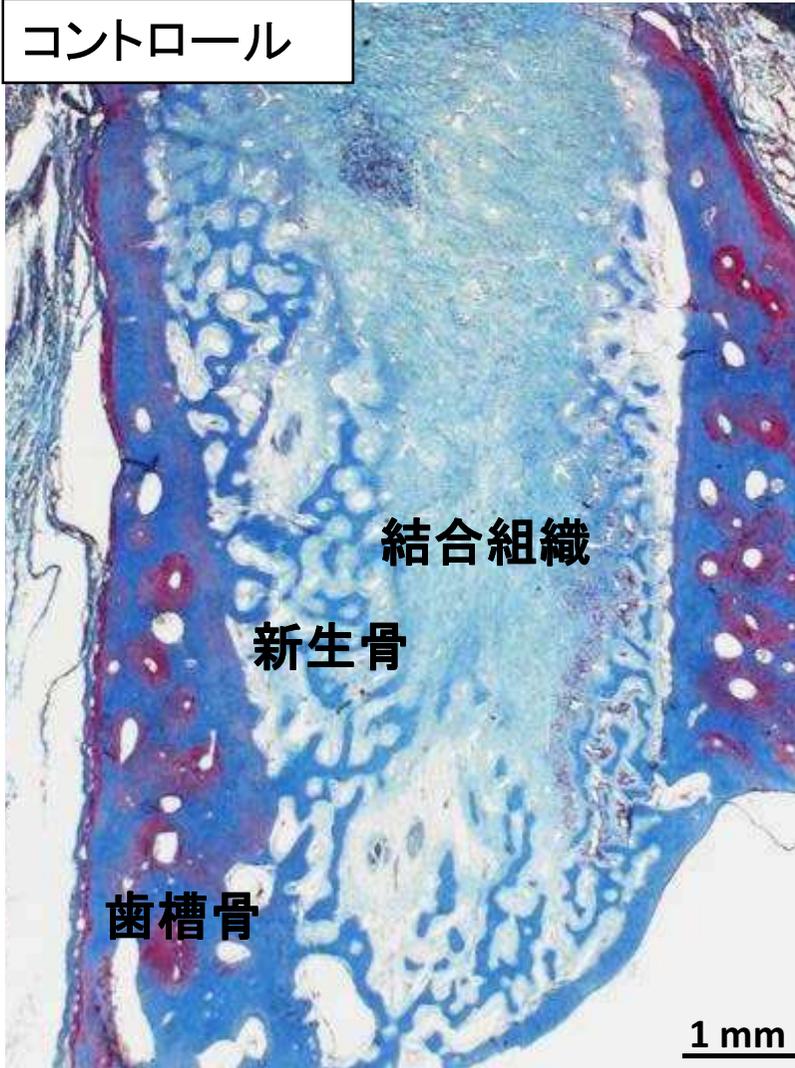
(赤; ラベルされた抗体, 緑; 核)

# 酸化グラフェンによる骨再生効果(抜歯窩)

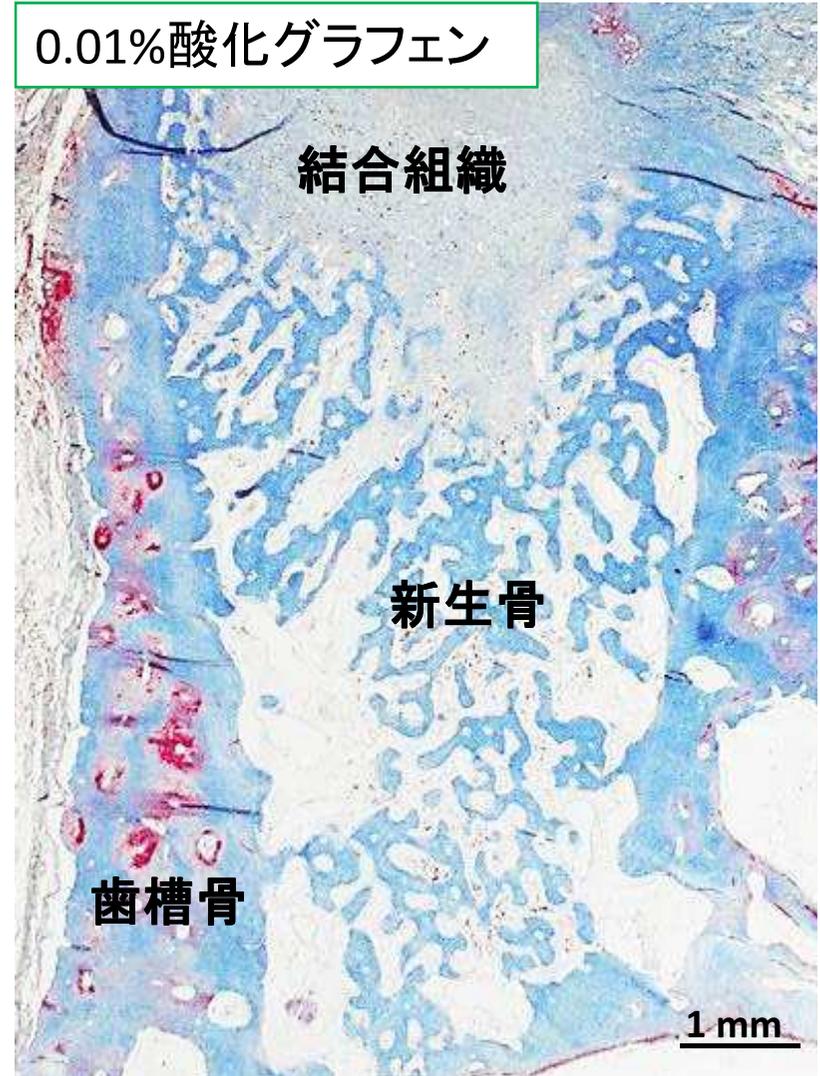
組織再生量の改善



コントロール



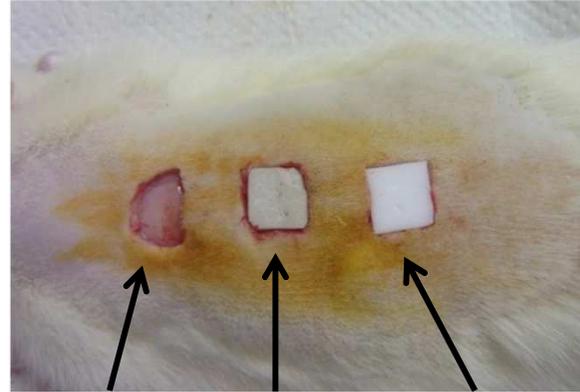
0.01%酸化グラフェン



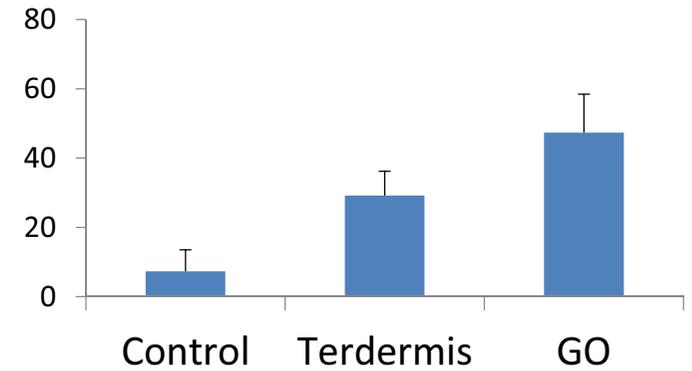
# 酸化グラフェンによる皮膚再生効果

ターゲットとする組織の非選択性

ラット背部に10×10mmの欠損作製. 10日後に評価



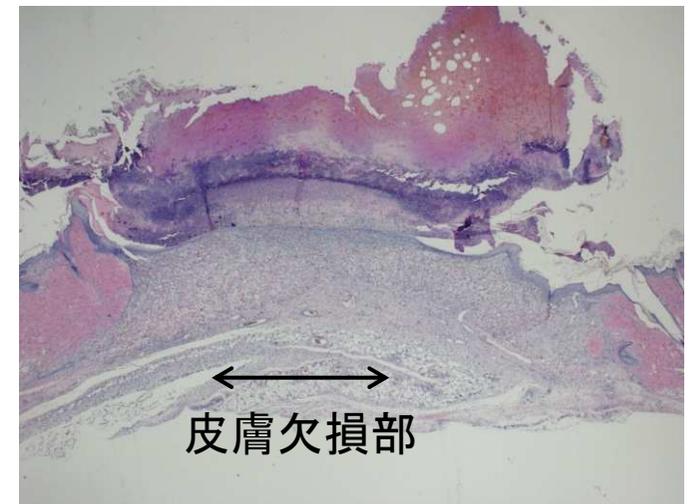
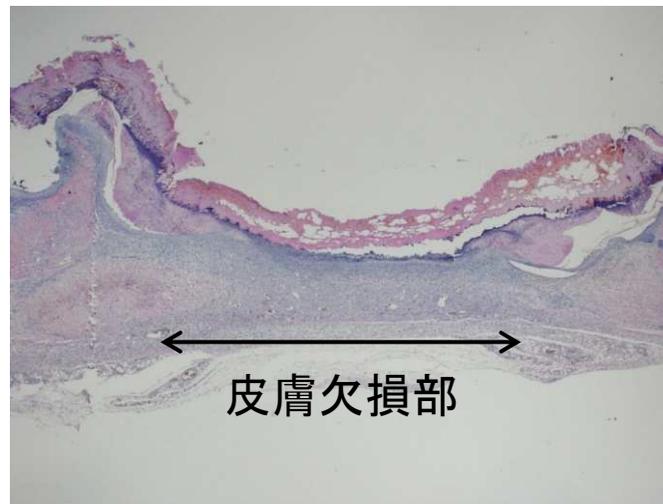
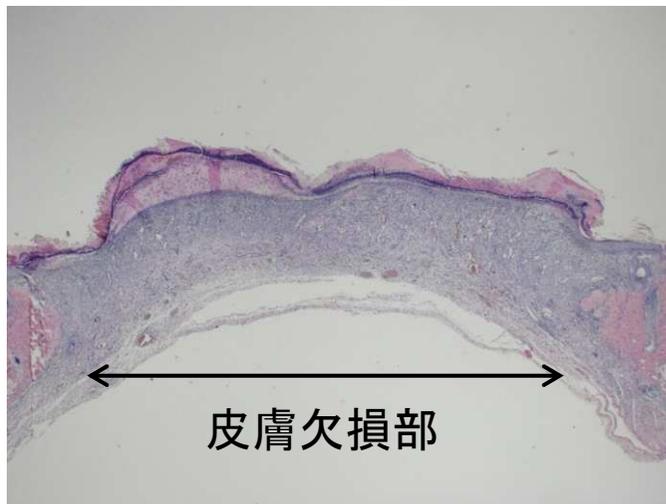
control    0.01GO    terdermis



移植なし

コントロール(テルダーミス)

0.01%酸化グラフェン



# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 酸化グラフェンは配合量を変えることで、抗菌性と細胞親和性・組織再生効果を発揮できるユニークな材料である。

- 本技術の作用機序(抗菌性)

ナノ物質の特性である吸着性と、酸化グラフェンの持続的な静菌性を利用している。また菌に対する停留性が高く、従来の抗菌性物質に比較して抗菌性が長期に持続されることから、局所応用で効果を発揮できる。

- 本技術の作用機序(組織再生)

酸化グラフェンの生理活性物質の吸着性と、M2マクロファージの誘導性を利用している。従来の再生用バイオマテリアルに比較して再生効果が高く、多様な組織に対して応用できる。

# 想定される用途

- 歯周病治療薬（ポケット充填剤，洗浄剤），う蝕予防薬（歯面コーティング剤）等の医療機器
- 歯磨剤，含嗽剤，義歯洗浄剤等の口腔ケア製品への応用
- 組織再生用生体材料
- （抗菌性生体材料）

# 実用化に向けた課題

- 抗菌性

  - 剤形の調整

    - 歯や義歯へより付着しやすい, より安定, 良い味

  - 酸化グラフェンの酸化度の調整

    - 高い酸化度⇒高い抗菌性

  - ヒトにおける効果の実証

- 組織再生効果

  - M2マクロファージ誘導のメカニズムの解明

  - 安全性の確立

# 企業への期待

- 口腔ケア製品や、生体材料開発の技術を持つ企業との共同研究推進を希望
- 安全性試験や、薬事取得の推進協力
- 抗菌性医用材料を開発中の企業、医歯薬分野への展開を考えている企業との提携.

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 抗菌性歯科用コーティング組成物
  - 出願番号 : 特願2014-206954
  - 出願人 : 国立大学法人北海道大学, 三菱瓦斯化学株式会社
  - 発明者 : 宮治裕史, 田中佐織, 川浪雅光, 新開妹井子, 三村邦年
- 
- 発明の名称 : 酸化グラフェンを用いた組織再生医療用品
  - 出願番号 : 特願2015-37521
  - 出願人 : 国立大学法人北海道大学, 三菱瓦斯化学株式会社
  - 発明者 : 宮治裕史, 西田絵利香, 川浪雅光, 新開妹井子, 三村邦年

# 産学連携の経歴

- 2009年-2010年 企業との共同研究  
(イノアックコーポレーション)
- 2010年-2011年 企業との共同研究(三菱ガス化学)
- 2014年-2016年 企業との共同研究(松風)
- 2015年-2016年 企業との共同研究(昭和薬品化工)

## 企業との研究連携

- オリンパステルモバイオマテリアル
- 富田製薬
- 日本歯科薬品

# お問い合わせ先

<研究内容に関すること>

北海道大学病院 歯周・歯内療法科

宮治 裕史

TEL : 011-706-4266 FAX : 011-706-4334

e-mail : miyaji@den.hokudai.ac.jp

<知財に関すること>

北海道大学 産学・地域協働推進機構

須佐 太樹

TEL : 011-706-9559 FAX : 011-706-9550

e-mail : msusa@mcip.hokudai.ac.jp