

研究種目： 基盤研究 (A)
研究期間： 2007 ~ 2010
課題番号： 19209060
研究課題名 (和文) 抗菌性モノマーの多面的応用による次世代保存治療デザインの探求
研究課題名 (英文) The pursuit of conservative dental treatment design in a new era
by diverse utilization of an antibacterial monomer

研究代表者

今里 聡 (IMAZATO SATOSHI)
大阪大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号： 80243244

研究代表者の専門分野： 歯科保存学
科研費の分科・細目： 歯学・保存治療系歯学
キーワード： 保存修復学, 歯科用材料

1. 研究計画の概要

本研究では、保存治療分野におけるさまざまな治療法への抗菌性モノマーMDPB 応用の可能性について検討し、抗菌的アプローチに基づいて生体を守る「次世代の保存治療デザイン」を探ることを目的に、抗菌性モノマーMDPB の歯髄保存療法への応用、MDPB の根管治療への応用、MDPB の外科的歯内療法・歯の再植療法への応用、MDPB のマルチパーパス接着処理剤への応用、MDPB に対する耐性菌出現の可能性の検討の5つのプロジェクトを推進する。

2. 研究の進捗状況

各プロジェクトの進捗状況は以下の通りである。

レジンモノマーが象牙芽細胞様細胞の増殖、分化、石灰化に及ぼす影響を、MTT アッセイ、ALP 活性測定、リアルタイム PCR, Ca 量測定、X 線回折等により評価したところ、増殖と石灰化に対する MDPB の抑制作用は Bis-GMA よりも小さいことが分かった。また、MDPB 配合接着システムと Ca(OH)₂ 製剤による直接覆髄の臨床成績を2年まで比較した結果、両者に差がないことが明らかとなった。

浮遊、バイオフィーム状態のいずれであっても、MDPB が感染根管関連細菌に対して強い殺菌効果を有することが確認された。また、5% MDPB 配合プライマーを組込んだ根管充填用シーラーの作製に成功し、試作プライマーが感染根管関連細菌を短時間で殺菌できることや根管象牙質に対して良好な接合性を示すことが確認された。さらに、抜去歯での感染根管モデルをほぼ確立するに至った。

MTT アッセイ、ALP 活性測定等により、MDPB

の骨芽細胞様細胞の増殖と分化に対する抑制作用は Bis-GMA よりも小さいことが分かった。また、試作封鎖用レジンについて、物性や歯根象牙質への接着性、抗菌性等を評価した結果、5%までの MDPB 配合では接着性や物性に影響がなく、抗菌成分非溶出で *S. mutans* の付着が抑制され、かつ良好な封鎖性が期待できることが明らかになった。一方、基材用レジンとしては、稠度が低い方がより臨床応用に適していることを見出した。

HEMA ベースの接着処理剤の場合、十分な接着性と嫌気性菌に対する殺菌効果を得るうえで5%までの MDPB 配合が有効であることが判明した。

MBC の数倍以上の濃度の MDPB は、数十秒以内に *S. mutans* を殺菌するが、sub-MIC でも増殖や糖代謝活性を抑制することが分かった。これを基に、*S. mutans* の耐性獲得を評価するための実験プロトコールの確立に至った。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

各プロジェクトとも、試作レジンの作製、細胞や細菌を用いた実験、および材料特性評価実験については全般的にほぼ予定通り達成できている。根管治療への応用と耐性菌の評価で、予備実験に時間を要し、本格的な評価の開始がやや遅れているものが一部あるが、これらについても最適な手技・方法をほぼ確立しつつある。また、歯髄保存療法への応用における直接覆髄臨床試験も着実に進行中である。ラットを用いた動物実験に関しては、信頼性のあるデータ採取のための条件

確立に向けて現在も予備実験を繰り返しているところである。

4. 今後の研究の推進方策

歯髄保存療法への応用では、象牙芽細胞様細胞を用いて、MDPB 配合接着システムの歯髄の治癒への影響について細胞レベルでの検討をさらに進めるとともに、直接覆髄臨床評価の期間を3年まで延長する。また、動物実験による歯髄の反応検討の試みを継続する。

根管治療およびマルチバーパス接着処理剤への応用では、臨床応用に値すると考えられる試作レジン組成の確定を目指して、より臨床を意識した様々な条件下での評価を行う。

外科的歯内療法・歯の再植療法への応用については、MDPB 至適配合濃度と基材レジンについての検討を、封鎖性の点からさらに推し進める。また、動物実験については、時間的制約を考慮して、未分化間葉系細胞を用いた *in vitro* 実験でこれを代替するよう計画を変更する。

耐性菌出現の可能性の検討では、全遺伝子情報が解明されている *S. mutans* 株を用いて、他の抗菌剤も含めて検討を進め、耐性の獲得が認められた場合には、遺伝子レベルでの変化の検索へと発展させる。さらに、*S. mutans* 以外の細菌種でも耐性獲得の有無について検討する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Nishida M, Imazato S, Takahashi Y, Ebisu S, Ishimoto T, Nakano T, Yasuda Y, Saito T. The influence of the antibacterial monomer 12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide on the proliferation, differentiation and mineralization of odontoblast-like cells. *Biomaterials* 31: 1518-1532, 2010. 査読有
2. Izutani N, Imazato S, Noiri Y, Ebisu S. Antibacterial effects of MDPB against anaerobes associated with endodontic infections. *Int Endod J* (in press), 2010. 査読有
3. Imazato S, Horikawa D, Nishida M, Ebisu S. Effects of monomers eluted from dental resin restoratives on osteoblast-like cells. *J Biomed Mater Res Part B* 88: 378-386, 2009. 査読有
4. Imazato S. Bio-active restorative materials with antibacterial effects: new dimension of innovation in restorative dentistry. *Dent Mater J* 28:

11-19, 2009. 査読有

5. Wu H, Hayashi M, Okamura K, Koytchev EV, Imazato S, Tanaka S, Tanaka Y, Sano H, Ebisu S. Effects of light penetration and smear layer removal on adhesion of post-cores to root canal dentin by self-etching adhesives. *Dent Mater* 25: 1484-1492, 2009. 査読有
6. Imazato S, Ohmori K, Russell RRB, McCabe JF, Momoi Y, Maeda N. Determination of bactericidal activity of antibacterial monomer MDPB by a viability staining method. *Dent Mater J* 27: 145-148, 2008. 査読有
7. Kaneshiro AV, Imazato S, Ebisu S, Tanaka S, Tanaka Y, Sano H. Effects of a self-etching resin coating system to prevent demineralization of root surfaces. *Dent Mater* 24: 1420-1427, 2008. 査読有

[学会発表] (計 22 件)

1. 泉谷尚美, 今里 聡, 中條和子, 高橋信博, 高橋雄介, 恵比須繁之: 種々の濃度での抗菌性モノマーMDPBの殺菌・静菌特性の解析, 第131回日本歯科保存学会, 2009年10月29日, 仙台市.
2. Izutani N, Imazato S, Takahashi Y, Ebisu S, Russell RRB: Antibacterial effects of MDPB against anaerobes associated with endodontic infections. 87th IADR, Apr 4, 2009, Miami, USA.
3. Nishida M, Imazato S, Ebisu S, Yasuda Y, Saito T, Ishimoto T, Nakano T: Influences of MDPB on differentiation and mineralization of odontoblast-like cells. 87th IADR, Apr 3, 2009, Miami, USA.
4. Imazato S: Bio-active Restorative Materials with Antibacterial Effects - Innovative Materials in the New Era. International Dental Materials Congress 2007, Nov 22, 2007, Bangkok, Thailand.
5. 西田万里子, 今里 聡, 高橋雄介, 安田善之, 斎藤隆史, 恵比須繁之: 抗菌性モノマーMDPBが象牙芽細胞様細胞の増殖, 分化ならびに石灰化に及ぼす影響. 第127回日本歯科保存学会, 2007年11月8日, 岡山市.