

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19132

研究課題名(和文)セルロースナノ結晶とハイドロキシアパタイトからなる新規歯牙・人工骨材料の創生

研究課題名(英文)Development of a novel artificial tooth and bone material consist of cellulose nanocrystal and hydroxyapatite.

研究代表者

有田 稔彦(Arita, Toshihiko)

東北大学・多元物質科学研究所・助教

研究者番号：50423033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：CNC表面にリン酸基を導入したP-CNCを作製後、P-CNC表面にHApを被覆したP-CNC@HApの作製に成功した。未変性CNCに比べP-CNCは、水素結合とイオン結合を介し、HApと強固に結合できたことから、圧縮強度の向上に成功した。また、P-CNC@HApの生体への流出を防ぐため、溶解したCSとP-CNC@HApを複合化したP-CNC@HAp/CSの作製に成功した。さらに、人工唾液を用いた再石灰化試験では、再石灰化後のP-CNC@HAp/CS表面に新たなHAp結晶の晶析を明らかにした。これにより、P-CNC@HAp/CSが再石灰化能力を有することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、歯科修復材料分野では、その主流材料として、金属材料、セラミックス、コンポジットレジンに関する研究が多数報告されているが、未だ操作性や生体適合性(経年的変化への追従や強度)、高い安全性を全て満たした理想的な材料は無い。本研究の達成は、一段階の施術のみで、従来の接着を超えた、歯と融合する新規歯科修復材料が開発でき、歯科治療分野における革新的な進歩をもたらす。本材料は歯科修復材料だけでなく、骨の治療にも応用可能な点や、CNCとCSは自然界に豊富に存在する持続可能な資源であり、歯科材料を含む硬組織修復材料の新しいプロトタイプとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：After preparing P-CNC with phosphate groups on the CNC surface, we successfully coated HAp onto the P-CNC surface (P-CNC@HAp). Compared to unmodified CNCs, P-CNCs exhibited stronger binding to HAp through hydrogen bonds and ionic bonds. This suppression of defects at the P-CNC-HAp interface led to an improvement in compressive strength. And to prevent the hydrophilic P-CNC@HAp from leaching into the biological object, P-CNC@HAp/CS was successfully prepared by complexing P-CNC@HAp with dissolved CS. Moreover, in a remineralization test using artificial saliva, SEM-EDX analysis revealed the formation of new HAp crystals on the surface of P-CNC@HAp/CS. These results suggested that the P-CNC@HAp/CS exhibits remineralization ability.

研究分野：高分子化学

キーワード：セルロースナノクリスタル 歯科修復材料 ハイドロキシアパタイト

1. 研究開始当初の背景

現在の歯科修復材料として、コンポジットレジンと呼ばれる多官能性モノマーとフィラーとの複合樹脂材料が広く普及している。コンポジットレジンによる修復は、複合材料を欠損部位に塗布し、光重合により硬化するプロセスであり、他の修復法と比較して、1本当たり30分で終わるといった施術時間の短さ、治療費が比較的安価、優れた審美性といった利点を有している。その一方で、現在のコンポジットレジン、強度に欠けるため欠損・剥離しやすく、光の届かない深部では重合が100%進行しない。さらに、有毒で臭気の強い残存(メタクリル)モノマーが体内へ溶出してしまうため、歯髄炎等を引き起こすといった課題がある(図1)。また、合金を用いるアマルガム修復は、機械的強度に優れたものの、審美性が低く、複数回の施術手順が必要といった課題を残しており、未だ理想的な修復法は無い。

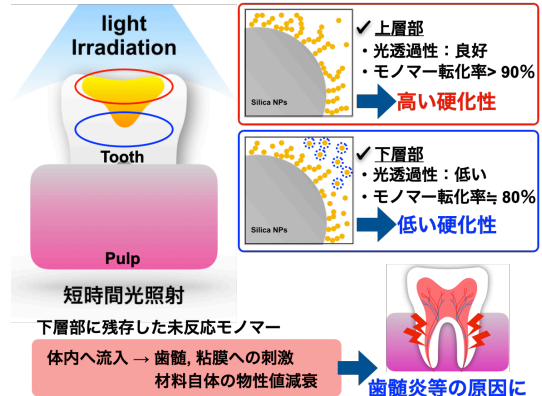


図1. 光硬化型コンポジットレジンの課題

2. 研究の目的

生体適合性のセルロースナノ結晶(CNC)とハイドロキシアパタイト(HAp)を複合化することで、生体親和性と高強度の両機能を有する新規歯科、骨修復(融合)材料を指向したオールバイオコンポジットフィラーの創生を目的とする。申請者らはこれまで、フィラー表面に高分子を精緻に被覆することで、高強度だけでなく、プロトン伝導性や耐水性等の、新たな機能を有するフィラー材料を開発し、このフィラーを充填させた薄膜において、圧倒的な高機能を発揮することを明らかにしてきた(K. Shito, A. Masuhara*, T. Arita*, et al., Chem. Lett. 2018, 47, 9.)。このフィラー材料開発の知見を基に、最近ではCNCをフィラーとして、これにHApを複合化させ、その後HApの再石灰化による歯との融合により、無毒性且つ剥離しないオールバイオコンポジットフィラーの開発を進めている(R. Sato, T. Arita*, A. Masuhara*, et al., in press, Cellulose.) (図2)。現在までに得られたCNC@HApは、500N以上の非常に高い機械的強度と、HAp複合化による生体親和性の獲得に成功してきた。その一方で、使用材料全てが親水性であるため、HAp硬化中の耐水性に劣るといった課題を残している。そこで、CNC@HApに疎水性の生分解性高分子を被覆することで、硬化中のCNC@HApの溶出を防ぎ、圧着後は、口内の唾液の緩衝作用により、再石灰化反応を促進させる。さらに、CNC@HApの硬化後は、唾液に含まれるリゾチームによって生分解性高分子のみが分解・除去できると考えた(図3)。これにより、CNC由来の高強度、塗布のみで施術が完了する簡便さ且つ身体に一切の負荷が無い新規歯科修復材料の開発を達成する。

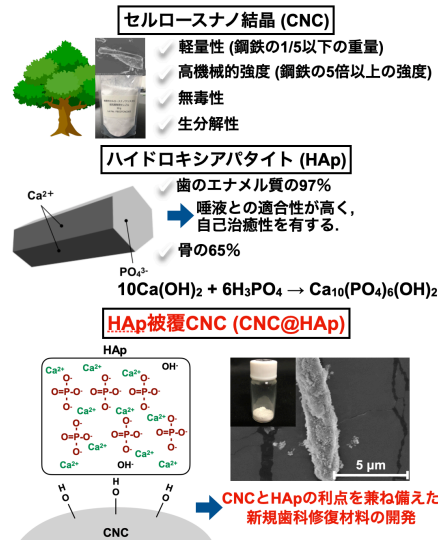


図2. 使用材料であるCNCとHApの

3. 研究の方法

本申請研究では、以下の3項目により、新規歯科修復材料の作製・評価を行う。

(1) CNCとHAp界面の結合力強化による、複合体の高強度化(東北大 有田)

表面をリン酸エステル化したCNC(P-CNC)を作製後、P-CNC表面のリン酸基にHApを析出・複合化することで、従来のCNC@HApを凌駕する機械的強度を有した歯科修復材料用フィラー(P-

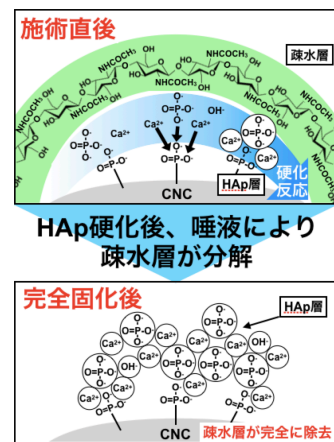


図3. CNC@HApの口内塗布後の

CNC@HAp) を作製する。

(2) 再石灰化中の P-CNC@HAp 複合体の溶出を防ぐ、疎水性複合体の創生 (山形大 増原)
作製した P-CNC@HAp 表面に生分解性高分子を被覆・混合することで、疎水性が備わった新規歯科修復材料を開発する。

(3) 歯との融合過程の評価 (東北大 有田)

実用化に向けては、生分解性高分子の分解速度と、再石灰化速度の制御が必須であるため、人口唾液 (A. Saha, *et. al.*, *Molecules*, 2020, 25, 3968.) を調整し、新規歯科修復材料における再石灰化の速度評価を行う。

これにより、機械的強度・疎水性・生体適合性を同時に満たす、新規歯科修復材料を創生する。

4. 研究成果

CNC 表面にリン酸基を導入した P-CNC を作製した後、P-CNC 表面に HAp を被覆した P-CNC@HAp の作製に成功した。未変性の CNC に比べ P-CNC は、水素結合とイオン結合を介し、HAp と強固に結合したことから、P-CNC と HAp 界面での欠陥を抑制し、圧縮強度が CNC@HAp の 42.1 MPa から P-CNC@HAp で 55.3 MPa に向上した。

作製した親水性である P-CNC@HAp の生体への流出を防ぐため、溶解した CS と P-CNC@HAp の複合化した P-CNC@HAp/CS の作製に成功した。接触角測定より、CS を複合化したことで接触角が増加し、疎水性の付与に成功した。

人工唾液を用いた再石灰化試験では、SEM-EDX より、再石灰化後の P-CNC@HAp/CS 表面に新たな HAp 結晶が観察でき、HAp を構成する P と Ca の原子数濃度の増加を確認した。これにより、P-CNC@HAp/CS が再石灰化能力を有することを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nohara Tomohiro, Arita Toshihiko, Tabata Keisuke, Saito Takaaki, Shimada Ryuichiro, Nakazaki Haruki, Suzuki Yukina, Sato Ryota, Masuhara Akito	4. 巻 14
2. 論文標題 Novel Filler-Filled-Type Polymer Electrolyte Membrane for PEFC Employing Poly(vinylphosphonic acid)-b-polystyrene-Coated Cellulose Nanocrystals as a Filler	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 8353 ~ 8360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.1c18695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Yukina, Nohara Tomohiro, Tabata Keisuke, Yamakado Ryohei, Shimada Ryuichiro, Nakazaki Haruki, Saito Takaaki, Makino Tsutomu, Arita Toshihiko, MASUHARA Akito	4. 巻 in press
2. 論文標題 Proton conductive polymeric ionic liquids block copolymer of poly(vinylphosphonic acid)/1-propylimidazole-b-polystyrene for polymer electrolyte membrane fuel cell	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ac51c2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 嶋田 隆一朗, 佐藤 亮太, 有田 稔彦, 増原 陽人
2. 発表標題 歯科材料を指向したリン酸エステル化セルロースナノ結晶とハイドロキシアパタイトからなる複合材料の作製
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 亨奈, 野原 智裕, 田端 恵介, 山門 陵平, 有田 稔彦, 増原 陽人
2. 発表標題 固体高分子電解質膜の駆動環境拡大を指向した高分子イオン液体の創製
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中崎 晴稀, 田端 恵介, 鈴木亨奈, 有田 稔彦, 増原 陽人
2. 発表標題 Poly(ionic liquids) and filler composite material prepared by RAFT polymerization for Polymer Electrolyte Membrane
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤 隆明, 野原 智裕, 有田 稔彦, 増原 陽人
2. 発表標題 Relationship between Proton Conductivity and Water Uptaken on Filler-filled Polymer Electrolyte Membrane
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧野 勉, 田端 恵介, 中崎 晴稀, 有田 稔彦, 増原 陽人
2. 発表標題 Development of filler/acid-base composite material by RAFT polymerization with particles method for polymer electrolyte membrane
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤 隆明, 野原 智裕, 有田 稔彦, 増原 陽人
2. 発表標題 Core-shell型機能化CNCによる固体イオニクス材料の創製
3. 学会等名 第69回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 有田 稔彦, 増原 陽人
2. 発表標題 粒子共存重合法による機能化フィラー充填で形成された3Dプロトン伝導路を持つ高分子電解質膜の研究
3. 学会等名 第70回高分子討論会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 野口徹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 286
3. 書名 ナノカーボン・ナノセルロースの分散・配向制御技術	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	増原 陽人 (Masuhara Aki to) (30375167)	山形大学・大学院理工学研究科・教授 (11501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------