

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592927

研究課題名(和文) 抗菌界面活性剤のアクリルレジンへの安定分散とレジンのバルクおよび表面物性への影響

研究課題名(英文) Stable dispersion of antimicrobial surfactants to acrylic resin and its effects on the bulk and surface properties of the resin

研究代表者

根津 尚史 (NEZU, Takashi)

北海道医療大学・歯学部・准教授

研究者番号：40264056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：常温重合型アクリルレジンに抗菌物質として塩基性界面活性剤を添加した際の、重合体内の活性剤分散性、バルクの機械的性質および表面の色調等を検討した。レジンモノマーに不溶の活性剤粉末を直接添加すると、機械的強度は低下しなかったが光学的に著しく不均一になった。一方、活性剤とモノマーの共溶媒であるエタノール等を介して重合すると完全に一樣な重合体が得られたが、機械的強度が顕著に低下し、著しい変色が生じた。これはアルコールの重合阻害と可塑作用およびアミン系重合開始剤との反応によると推測された。種々の条件下での調製の結果、強度低下と変色を許容限度内に抑え、かつ活性剤を溶解可能な共溶媒の配合条件を確定できた。

研究成果の概要(英文)：For a cold-cured acrylic resin to which antimicrobial surfactants were added, dispersion appearance of the surfactant in, and, mechanical properties and discoloration of the cured resin were investigated. When the monomer-insoluble surfactants powder was directly added to the resin component, mechanical strength of the preparation was retained as high as the intact resin. But it markedly became optically inhomogeneous. On the other hand, if each surfactant was once dissolved in ethanol and then this solution was mixed with the monomer, a highly homogeneous polymer could be prepared. This preparation, however, caused a significant decrease in the mechanical strength as well as a serious discoloration. These were tentatively assigned to some actions of a cosolvent ethanol. Finally, an optimum fraction of ethanol was determined at which reasonable mechanical and optical properties were retained and yet the surfactants were uniformly dispersed at a molecular level.

研究分野：歯科理工学 界面化学 高分子化学

キーワード：抗菌性界面活性剤添加アクリルレジン 抗菌物質分散方法 共溶媒 溶出成分 機械的強度 変色 可塑効果 重合阻害

1. 研究開始当初の背景

近年の歯科疾患内容の変化と高齢化社会の到来により、歯科治療に対する社会のニーズが大きく変わるとともに多様化してきている。戦後、国民生活の質が向上するにつれ高齢者の口腔環境は確実に改善され、8020運動をはじめとする社会啓蒙も功を奏して高齢者の残存歯数が以前よりも多くなっていることは確かである。しかし、生物としての経年的な機能劣化、aging は避け得ない。

昨今は antiaging (抗加齢) を掲げた未来志向の治療が模索されているが、口腔内の老化に寄り添い最適な口腔環境を構築する補綴治療も、口腔内の問題に一つずつ確実に対応できる現実的な策である。義歯は口腔機能を総合的に回復する有力な補綴装置であり、設計、材料等に数々の改良が加えられ現在に至っている。現状での再生医療の未成熟、治療選択肢の多さの利点を考えれば、今後も義歯の必要性は続くと考えられる。

一方、加齢とともに免疫力が低下することに加えて、高齢者の多くは次第に口腔内の自己管理が困難になり不衛生な口腔環境に陥りやすい。衛生管理が適切になされていない義歯は、各種疾患を惹起する細菌類の格好の生息場所であり、これを発端に肺炎などの重篤な疾患に至ることが問題視されている。すなわち、義歯使用高齢者の全身の健康維持には、入口である口腔の衛生が重要である。

義歯使用者において持続的に口腔衛生を維持する工夫の中で、義歯材料への抗菌性付与は有力な方法であり、抗菌物質を表面に局在させる、母材に混和する等の方法が提唱されている。これに関連して、代表者は歯科材料の荷電表面に塩基性抗菌タンパク質のリゾチームが緻密かつ強固に吸着されること (科学研究費補助金 19592258 , 21592499)、ポリメチルメタクリレート (PMMA) を部分的に加水分解した陰イオン性 PMMA で塩基性リゾチームの吸着性が向上していること (文部科学省私立大学学術研究高度化推進事業 ; H17 ~ 21 年度) などを見出してきた。

2. 研究の目的

床用レジン材料に抗菌性を付与する方法として、静電吸着法は、例えば「細菌の活動により局所的に低下する pH に応答して、材料表面に吸着させた薬剤を放出する」という自律能が期待できる一方で、食事等で pH 環境が大きく変動する口腔内で、有効量の薬剤を材料表面に安定に保持し続ける方法がまだ見出されていない。そこで、表面だけでなく母材バルク体に抗菌性を付与したアクリルレジンを開発を試みることにした。当初の目標としては、以下の点について研究を遂行することとした。

(1) アクリルレジンモノマーへの抗菌陽イオ

ン界面活性剤の分散方法の検討

- (2) 陰イオン化アクリルレジンポリマーと陽イオン界面活性剤の塩の調製
 - (3) (1)および(2)で得られた材料を用いた改良アクリルレジンの重合
 - (4) 重合体の抗菌性の検証
 - (5) 重合体 (バルク , 表面) の力学的性質 (たわみ , 硬さ , 粘弾性など) , 吸水性の検討
 - (6) 義歯床の試作と評価
- なお、課題の進行に伴う計画修正により、一部は実施を見送られた。

3. 研究の方法

(1) 使用材料

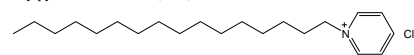
アクリルレジン

汎用の常温重合型アクリルレジン (プロキャスト DSP クリアシェード , ジーシー ; PC) , それらの粉部、液部主成分に相当する微粉末ポリメチルメタクリレート (PMMA , ナカライ) , メチルメタクリレート (MMA , 和光) をアクリルレジン材料として用いた。また、着色レジン粉末 (アクロン粉ピンクシェード , ジーシー ; AC) も用いた。

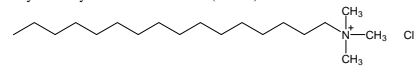
抗菌物質

洗口剤、歯磨剤等に使用され、抗菌効果の認められている塩基性界面活性剤の塩化セチルピリニウム (CPC) および同一炭化水素鎖長で親水基が化学構造の異なる 4 級アンモニウムである塩化セチルトリメチルアンモニウム (CTAC) (いずれも東京化成) を用いた。以下ではこれらをまとめて活性剤と呼ぶ。

cetylpyridinium chloride (CPC)



cetyltrimethylammonium chloride (CTAC)



共溶媒

MMA と活性剤に相溶性のある共溶媒としてエタノール (EtOH) , アセトン (ACE) またはメタクリル酸ヒドロキシエチル (HEMA) (いずれも和光) を用いた。

(2) 試料調製

レジン試料片は以下のように調製した。レジン液部 (または MMA) 6 mL に対してレジン粉部 (または PMMA) 10 g の比を標準とした。バイブレータで振動を与えながら液材に粉材を加え、30 秒ほど経過して適度な粘性を帯びたスラリーをシリコンゴム製モールド (長さ 40 mm , 幅 10 mm , 厚さ 2 mm) とガラス板で圧接した。その後、常温重合レジンでは 0.25 MPa の加圧下、45 °C で 30 分間重合した。また重合促進剤の 3 級アミンを含まない MMA を用いた場合は、70 °C で 1 時間加熱重合した。

試料に活性剤を添加する場合は、レジン製品の粉末または PMMA と活性剤粉末を可及的に均一混合して粉材として用いる、活性剤粉末をレジン製品の液または MMA に分散させて液材として用いる、活性剤を共溶媒に溶解したうえでレジン製品液部または MMA に加えたものを液材として用いる、いずれかの粉液調製法を採った。また、共溶媒を用いた場合は本来のレジン液部あるいは MMA に対して共溶媒の添加比率を変えて調製を行った。

得られた板状試料は寸法を精密測定した。試料数は各条件につき最低 3 とした。

(3) 吸水および成分溶出の測定

調製後の乾燥重量と、蒸留水中に 37 °C で 24 時間浸漬した後の重量の差を各試料片の表面積で除し、吸水または成分溶出量とした。溶出液の吸光度を紫外可視分光光度計 (UV-1800, 島津) にて測定し、MMA のメタクリロイルオキシ基、CPC のピリジニウム基の特性吸収帯、207 および 259 nm における吸光度 A_{207} , A_{259} を測定した。

(4) 分光測色

透明または透明性の高い試料片を背景用白色板に載せ、分光測色計 (CM-2002, MINOLTA) により、10 °視野、SCE 条件下で CIE $L^*a^*b^*$ 表色系での測色を行った。なお、活性剤や共溶媒を添加しない標準のレジンにも若干の着色があったことから、ここでは基準色はこの標準レジンではなく、標準白色板での値とした。

(5) 材料強度試験

ピッカース硬さ

マイクロピッカース硬度計 (MVK-E, AKASHI) を用いて荷重 50 gf, 負荷時間 15 秒で、各試料表面のピッカース硬さを計測した。各試料について 3 箇所計測を行い、各計測点では縦方向と横方向の圧痕長の平均値をピッカース硬さに換算した。

曲げ強さおよび弾性率

調製した板状試料について、材料試験機 (EZ-LX5kN または AG-IS20kN, 島津) を用い、支点間距離 20.0 mm, 変形速度 1.0 mm/min で 3 点曲げ試験を実施した。

(6) 振動分光法によるスペクトル測定

顕著な変色を認めた重合体をアセトンに溶解し、赤外光透過膜上にキャストし、FTIR (Frontier, Perkin Elmer) を用いて赤外吸収スペクトル測定を行った。また、試料片の残留モノマー、残留共溶媒の量を見積もるために、レーザーラマン分光光度計 (NR-1800, 日本分光) を用いてラマンスペクトル測定 (CCD ポイント測定) を行った。

4. 研究成果

主要な成果に絞って以下にまとめた。

(1) 添加活性剤のレジン内分散状態

レジン材料の物性を低下させないためには、材料中の活性剤が一様な分布状態となるのが好ましい。これを実現する方法の検討を最初に行った。

粉部への直接添加

微粉末状の活性剤をレジン粉部に加えてローラーミキサーで紛体同士を十分混合してから液材と混和する方法を試みた。この添加法を「単純添加法」と命名した。調製された重合体は、肉眼で確認できる不均一性が認められた。すなわち、モノマーに溶解していない活性剤もレジン重合体も透明であるが、両者の屈折率差のために揺らぎの著しい状態となった。つまり巨視的 (マクロ) には一様であるが、微視的 (ミクロ) に均一であるとはいえない状態であった。

この方法では均一化度が異種紛体同士の攪拌の方法と時間に依存する上、均一性の確認が困難である。しかし、レジンの粉液混合法の特性上、この混合物を液材に混和するとスラリーの粘性が上昇していくため、それ以上不均一化するとは考えにくい。したがって、粉末粒子レベルのマクロな分散ではあるが、粉末混合の程度に応じた均一性で分散が実現できたと考えられる。

液部への直接添加

用いた活性剤の分子はいずれも長鎖アルキル基 (ヘキサデシル基) を有するため、この部位に起因してある程度の疎水性を有する。よって、そのままレジン液部または MMA (以下、まとめて MMA) に溶解することを期待した。あるいは、MMA の疎水環境下では親水部を内側に向けた逆ミセル構造を採ることで疎水性集合体となり、容易に溶解すると予想した。しかし実際には活性剤は MMA にほとんど溶けず、粘性の低い MMA 中では機械的に分散させても短時間で沈殿した。そのため、活性剤を MMA に直接添加する方法での調製は断念した。

この点について、実証はしていないが、MMA に PMMA 粉末を適量溶解して液材の粘性を高めれば分散状態が持続した可能性は高い。すなわち、液材と混和する粉材の一部 (少量) を予め液材に加えて適度な粘性をもたせた状態で活性剤を添加、分散させ、そこに残りの粉材を加えれば、粉末状活性剤をある程度均一に分散させた試料の調製ができた可能性はある。しかし、得られる均一性は単純添加法と同じである。

液部への間接添加

上に述べたとおり活性剤は MMA に溶けないため均一な溶液が得られないことがわかった。そこで MMA とは別の適当な溶媒に溶

解させて、その溶液を MMA に加える間接添加を試みた。この溶媒は活性剤と MMA の双方と混和する相溶性をもち、両者の共溶媒となる。そこで、この調製法を「共溶媒法」と命名した。活性剤および MMA 双方との混和性を確認し、EtOH, ACE, HEMA が共溶媒として有効であることを見出した。

所定量の活性剤を共溶媒に溶解し、共溶媒対 MMA の体積比を最大 1 (すなわち等量混合) まで変えた液材を粉材と混和した。その際、MMA と粉材(PMMA)の重量比が一定となるようにした。

常温重合または加熱重合で得られた試料片は、活性剤が完全に一様分散された、透明・均一な硬化物であった(ただし、加熱重合では機器の使用条件の制約で加圧ができなかったため、気泡の発生が認められた)。

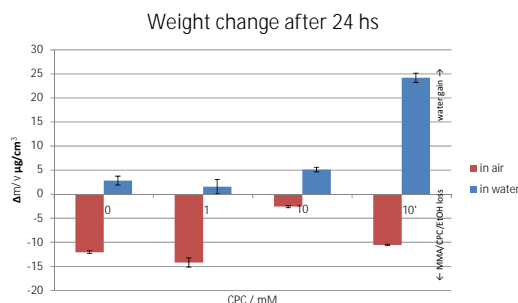
以上から、単純添加法ではマクロな均一性が得られるが、ミクロな均一性が得られた共溶媒法が活性剤のレジンへの一様な添加方法として好ましいと結論した。

(2) 重合体の吸水性または成分の溶出

単純添加法または EtOH を用いた共溶媒法で調製した CPC 添加常温重合アクリルレジンについての結果である。

重量変化

水中浸漬試料では、MMA, CPC, EtOH 溶出による重量減少と吸水による増加が同時に現れた。一方、比較として大気中に置いたものでは、MMA, EtOH の揮発と思われる重量減少がみられた。得られた結果から、単純添加法で調製したレジンとは標準調製のレジン(CPC, 共溶媒を含まない)と同程度の吸水性を示すこと、共溶媒法で調製したレジンとは単純添加法に比べて著しく高い吸水性を示すことが見いだされた。共溶媒法で吸水性が高い背景として、重合体内に残留するエタノールが水と高い親和性を示すため吸水が促進されたか、後述するように重合度(分子量)が小さい重合体が生成されたために吸水しやすくなった可能性が考えられる。

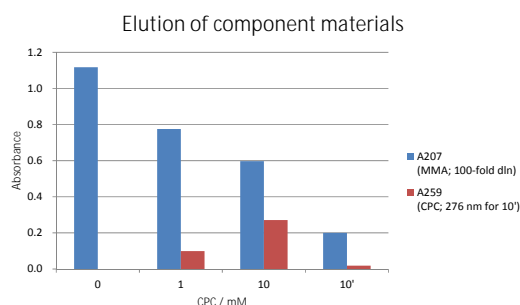


浸漬液へのレジン試料成分の溶出

A207 から示唆される MMA の溶出については、単純添加法では CPC 添加量が多いほど少ないこと、共溶媒法の方が単純添加法よりも少ないことが見いだされた。機序は明らか

でないが、単純添加法では CPC 添加量が高い条件下で重合度が向上していた可能性がある。共溶媒法ではさらに残留 MMA が少なく、重合率自体は単純添加法よりも高いとみることができる。

一方、CPC の溶出については、単純添加法では 1 mM 添加試料に比べて 10 mM 添加試料で多いのに対し、同じ 10 mM 添加の共溶媒法ではほとんど溶出はなかった。CPC が凝集状態でマクロ分散されている単純添加法に比べ、共溶媒法では CPC がレジン内にミクロ分散(分子分散)しているため単純添加法に比べて CPC 一分子あたりの水との接触確率が低く、溶出しにくいと解釈された。また、共溶媒法では吸収ピークの長波長シフトがみられ、CPC の何らかの化学変化または環境変化が示唆された。



(3) 重合体の機械的強度

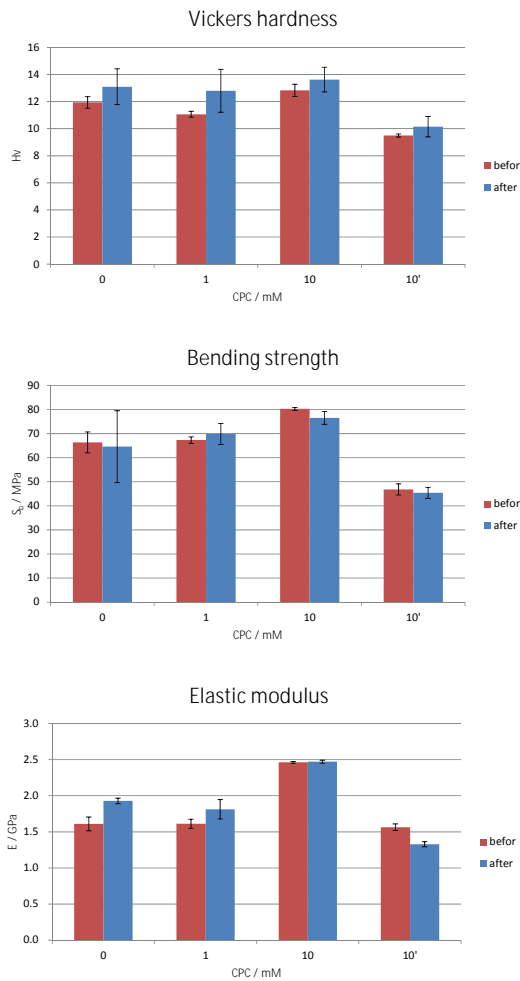
CPC の添加量および添加法が機械的強度に及ぼす影響

レジン試料のビッカース硬さ、曲げ強さ、弾性率のいずれも CPC を 1 mM 添加した場合には影響はなかったが、10 mM 添加で曲げ強さ、特に弾性率が向上した。これは未溶解の CPC 粉末がフィラーとして働くとともに、粉末表面で部分的に CPC と MMA の相互浸透が生じて複合効果に類した仕組みで強化されたのではないかと推察された。

一方、同じ 10 mM 添加でも共溶媒法ではビッカース硬さ、曲げ強さ、弾性率のいずれも顕著に低下した。さらに、曲げ試験では試料が破断せず非常に高い靱性を示した。これらの要因として、共溶媒である EtOH の可塑剤効果、重合阻害による硬化不良(重合度不足)などが考えられた。

水中浸漬が機械的強度に及ぼす影響

水中浸漬後の重量増加から、機械的強度への吸水の影響が懸念された。これについて、吸水由来と思われる重量増加の少なかった標準レジン(CPC, 共溶媒無添加)と CPC の単純添加系レジンで強度が若干向上したのに対し、顕著な重量増加の見られた共溶媒系では若干の低下がみられた。前者では可塑剤として働く可能性のある残留 MMA の溶出で強度向上が、後者では吸水によるレジンの凝集力低下で強度低下が、それぞれ生じたと解釈することができる。



(4) 共溶媒添加による変色

共溶媒の使用は活性剤の均一な添加に有効であるが、機械的強度が低下することに加えて、単純添加では見られない著しい変色を示す問題が生じた。そこで、共溶媒 (EtOH および ACE) の配合率を変えて調製したレジンの変色を、分光測色計を用いて調べ、CIE $L^*a^*b^*$ 表色系で定量的に評価した。また、臨床で用いられるピンクのシェードのレジンは変色が許容できるか否かを確かめるために、ピンクシェードの PMMA も用いた。

重合前

重合前 (モノマー状態) のレジ液, MMA のどちらも、EtOH または ACE と混合しただけでは変色は生じなかった。ただし、CPC の EtOH 溶液 (無色) にレジ液を加えるとわずかながらも明らかな黄変が認められた。

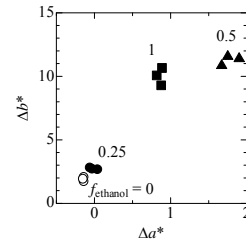
重合後

重合後 (ポリマー状態) は、共溶媒の添加比率に依存して顕著な変色が見られた。

a. 溶媒添加比率

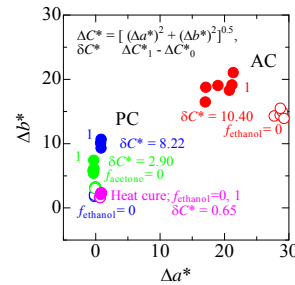
共溶媒 (エタノール) を添加しない場合でも、わずかに b^* (黄色) が増す変色が認められ、審美性に関して常温重合レジンの限界が示唆された。レジ液に対する EtOH の添加

比率が 0.25 を超えると a^* (赤色)、 b^* とも顕著に増加し、特に b^* の増加が著しかった。



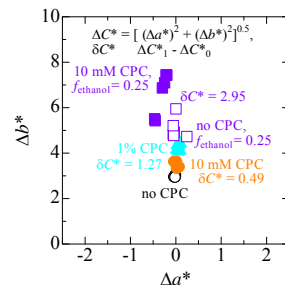
b. 添加溶媒種、レジンシェード

色調の変化を彩度 $C^* = \sqrt{(a^*)^2 + (b^*)^2}$ で表し、共溶媒添加有無での C^* の差を δC^* とした。共溶媒については、前述の EtOH ($\delta C^* = 8.22$) 以外に、ACE でも EtOH に近い顕著な褐色系の変色 ($\delta C^* = 2.90$) が見られ、溶媒の極性官能基の化学構造とは関係のない要因による変色であることがわかった。また、ピンクシェードの着色レジ (AC) であっても、EtOH の添加による変色は顕著で ($\delta C^* = 10.40$)、実際の床用レジでも共溶媒添加による変色は無色レジ (PC) と同様、無視できないことが明らかになった。



c. 活性剤添加方法

活性剤添加に起因する変色について、単純添加法と共溶媒法とで、活性剤無添加を基準とした彩度の差 δC^* を比較した (活性剤のみの効果を検討するため、共溶媒法では EtOH の添加比率は 0.25 に固定した)。その結果、単純添加法に比べて共溶媒法で彩度変化が大きく、レジンの変色が活性剤添加にも依存することに加えて、活性剤添加と共溶媒添加に相乗効果のあることが示された。

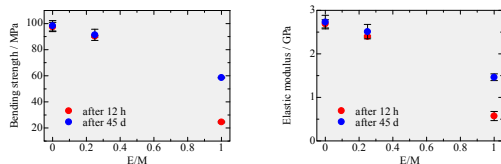


(5) 共溶媒添加による強度低下と変色の相関

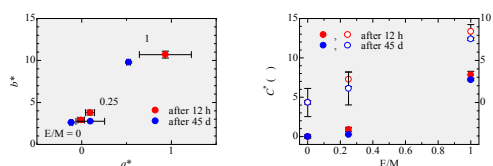
共溶媒法により CPC を分子レベルで均一に添加できることは示されたが、機械的強度が低下し、前述のように変色も実用的に看過できないレベルであった。そこで、モノマー (MMA)/ポリマー (PMMA) 比率は一定に保ち

ながら共溶媒 (EtOH) の添加比率を変化させ、機械的強度への影響を検討した。

その結果, (i) EtOH 添加比率が高いほど曲げ強さおよび弾性率は低下すること, (ii) 添加比率 0.25 (モノマーの 25% 量) 程度の少量であれば強度の低下は非常に小さいこと, (iii) 調製後, 一定期間減圧下に置くことで強度が回復すること, が見いだされた。



同時に, 試料の変色も (i) EtOH 添加比率に応じて顕著になるが, (ii) 添加比率 0.25 までであれば変色の程度は小さく, (iii) 減圧により変色が解消される傾向が見られた。

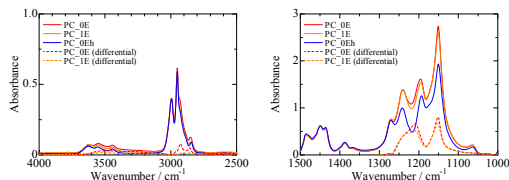


これらの所見から, 機械的強度の低下も変色も共溶媒である EtOH の試料内残留が関与していると考えた。

(6) 成分分析

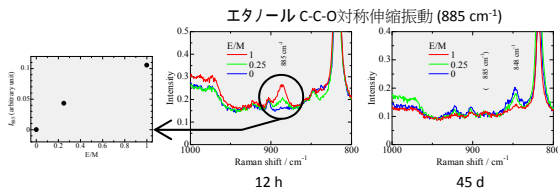
着色成分

赤外分光法により, 着色試料(下図赤実線)には, 着色のない試料(下図青実線)に見られない, DMPT の吸収帯に相当するピーク群(下図赤破線)が見られた。これより, 変色が成分の 3 級アミンに由来している可能性が示唆された。



残留成分

ラマンスペクトルの検討から, (i) 調製材料への添加比率に対応(ほぼ比例)してエタノールが硬化体にも残留するが, 減圧により可逆的に除去されること, (ii) MMA の残留量は微量で, 共溶媒の添加比率によらないことが明らかになった。



(7) 結論および展望

塩基性界面活性剤を抗菌物質としてアクリルレジンに添加した抗菌性義歯用アクリルレジンの創製をめざし, レジンの物性を損

ねない活性剤の均一添加法を検討した。本課題での一連の実験から以下の成果を得た。

アクリルレジンモノマーと相溶性の低い抗菌性界面活性剤をレジン硬化体内部に均一分散させるには, 共溶媒を介在させた調製が効果的であることを見出した。

エタノール, アセトン共溶媒とした場合, レジンが著しく変色し, 機械的強度が明らかに低下するなどの障害が生じた。

エタノール添加によるレジン重合体の強度低下は, 残留エタノールの可塑剤効果, 重合阻害による低分子量 PMMA の生成に起因していると考えられた。

使用する共溶媒を, 活性剤の溶解に必要な最少量(対モノマー比で 1/4 程度)に制限すれば, 強度低下, 変色の影響を十分小さく抑えられる見通しを得た。

課題名どおり抗菌物質配合レジンの調製法検討と物性評価については上記の成果が得られたが, 課題実施期間末に見つけた最も有望な共溶媒の HEMA についての詳細な検討, 当初の目標に掲げつつ実現に至らなかった幾つかの事項についても, 今後引き続き実施していきたいと考える。

5. 主な発表論文等

(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 1 件)

1. 根津尚史, 物理化学と歯科材料学の接点, 北海道医療大学歯学雑誌(総説), 査読無, 33, 2014, 106-115

[学会発表](計 3 件)

1. 根津尚史, 建部二三, 戸島洋和, 遠藤一彦, ラマン分光法を用いた共溶媒添加アクリルレジンの成分分析, 第 65 回日本歯科理工学会学術講演会, 平成 27 年 4 月 12 日, 仙台市情報・産業プラザ(仙台)
2. 根津尚史, 建部二三, 戸島洋和, 遠藤一彦, 共溶媒添加によるアクリルレジンの着色, 第 64 回日本歯科理工学会学術講演会, 平成 26 年 10 月 4 日, アステールプラザ(広島)
3. 根津尚史, 佐々木かおり, 齋藤設雄, 平 雅之, アクリルレジンへの抗菌性界面活性剤の添加がレジンの物性に及ぼす影響, 第 61 回日本歯科理工学会学術講演会, 平成 25 年 4 月 14 日, タワーホール船堀(東京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根津 尚史 (NEZU, Takashi)
北海道医療大学・歯学部・准教授
研究者番号: 40264056