

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592975

研究課題名(和文)新規アパタイトグラスアイオノマーセメントの物理化学的特性に関する研究

研究課題名(英文)Mechanical and chemical properties of novel apatite-ionomer cement

研究代表者

有田 憲司 (ARITA, Kenji)

大阪歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：20168016

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)：グラスアイオノマーセメント(GIC)に多孔質なハイドロキシアパタイト(HAp)を添加した新規材料アパタイトアイオノマーセメント(AIC)の物理化学的特性に与えるHApの影響を調べることを目的とした。GICに比べAICは曲げ強さおよびF, Al, Si, Pの溶出量が有意に高かった。SEM像にて、HAp微粒子がマトリックス中に無数に拡散し、ガラスコアのゲル層はGICよりも厚く形成され、HApにもマトリックスが浸透していた。以上より、HApはマトリックスを強化することでAICの機械的強度を向上させ、さらにガラスコアやHApへのマトリックスの浸透を促進し、各種イオン溶出能を高めていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to investigate the role of hydroxyapatite (HAp) in novel apatite ionomer cement (AIC), an improved glass ionomer cement (GIC) that contains porous HAp. AIC samples were prepared using the latest conventional GIC, Fuji IX GP Extra, with porous and spherical HAp (HApS), and were subjected to mechanical strength measurements, fluoride release test, scanning electron microscopy observations and multi-mineral release test, and were compared with IX-Ex, Fuji IX GP (IX-GP) and S-PRG filler containing composite resin, Beautifil II (GIOMER). The flexural strength and fluoride release properties of AIC were significantly higher than those of IX-Ex. The release of fluoride, aluminum, silicon and phosphorus from AIC specimens was greater when compared with IX-Ex and GIOMER. Therefore, HAp improves both the strength and bioactive functions of GIC without losing the advantages of conventional GIC.

研究分野：歯学

キーワード：グラスアイオノマーセメント ハイドロキシアパタイト 機械的強度 フッ化物溶出能 SEM

1. 研究開始当初の背景

世界保健機構 (WHO) は、現在、未治療う蝕がパンデミック (う蝕罹患者は 60 億人に達する) に広がっていると警告しており、その対策には一刻の猶予も許さない状況にある¹⁾。その多くは、低所得者層であり、先進国においても、重度障害者、在宅高齢者、長期入院患者など、歯科受診の困難な者ほどう蝕治療のニーズが高い。この状況を打開するためには、従来の歯科医療を変革し、安価で、多数のむし歯を効率よく治療できる治療法を早急に開発しなければならない。その対策の一つとして、WHO が発展途上地域で実施しているグラスアイオノマーセメント (以下 GIC) を用いた非侵襲的修復法 (ART: Atraumatic Restorative Treatment) の有効性が注目されている²⁾。一方、先進国においても、MI コンセプトの浸透に伴い、深在性う蝕を完全に除去すると歯髄治療の危険性が高まるため段階的感染歯質除去法 (stepwise excavation) を推奨する者も増え³⁾、GIC は注目される材料となっている。しかしながら、これらう蝕を残す治療法をさらに信頼性高いものとするには、まだ GIC の強度、フッ素徐放量および生体親和性は十分とは言えず、それらをさらに改善していく必要がある。そこで、申請者らは、化学硬化型 GIC にハイドロキシアパタイト (以下 HAp) を添加すると、曲げ強度とフッ素イオン徐放量を向上できることを世界で初めて発見した⁴⁾。その後、HAp と GIC の反応性を高めることによって高品質な充填用およびシーラント用新規アパタイトアイオノマーセメント (AIC) の開発に成功し、2 つの特許を取得した^{5,6)}。

新規材料 AIC は、機械強度とフッ素徐放量の向上が認められた⁷⁾だけでなく、HAp 添加の影響で多種・多量のイオンがセメント体から徐放することにより、従来型 GIC より優れた生体親和性および生体活性効果が期待

できる可能性がある。しかし、新規材料であるため AIC の物理化学的特性向上のメカニズムについて未解明な点が多く残されていた。

2. 研究の目的

本研究は新規 AIC における HAp およびガラス粉末とポリカルボン酸との反応メカニズムおよび生体活性機能を明らかにし、AIC の早期商品化への展開を目指すものである。

3. 研究の方法

(1) AIC 試料作製

AIC の基材となる GIC およびコントロール群として Fuji IX GP Extra (ジーシー、東京; 以下、IX-Ex) を選択した。IX-Ex は臼歯部の充填にも対応する高強度充填用 GIC である Fuji IX GP (ジーシー; 以下、IX-GP, ネガティブコントロール群) を改良し、フッ素徐放性および審美性を向上させた材料である。IX-Ex 粉末に球形 HAp (太平化学産業、大阪; 以下、HApS) を 6~24wt% 添加し、IX-Ex 液 (ポリカルボン酸水溶液) と粉液比 3.4 で練和し、HApS の添加率の異なる AIC 試料を作製した。

(2) 機械的強度測定

3 点曲げ試験

IX-GP, IX-Ex および AIC 群のセメント泥をそれぞれ 20mm × 3mm × 3mm のステンレス鋼製分割モールドに填入し、セルロイドストリップとガラス板を介して圧接し、500g の荷重下に室温で 10 分置き、硬化させて試料を作製した。その後試料を温度 37℃、湿度 100% の恒温恒湿庫内で 50 分間保存した後に、人工唾液 (サリベート、帝人、大阪) に浸漬し、37℃ の恒温庫内で 23 時間保存した。3 点曲げ試験は万能試験機 (AGS-X、島津、京都) にて行った。

圧縮試験

IX-GP, IX-Ex および各 AIC 群のセメント泥をそれぞれ直径 4mm × 高さ 6mm のステンレス鋼製分割モールドに填入して試料を

作製した。試験方法は ISO9917-1 に準じて行った。

(3) フッ化物イオン溶出試験

IX-GP, IX-Ex および各種 AIC 群のセメント泥をそれぞれ直径 10mm × 高さ 2mm のプラスチック製分割モールドに填入した。その後, 3 点曲げ試験と同様の方法にて作製した試料を脱イオン水に浸漬し, 37 °C の恒温庫内で 23 時間保存した。その後, 試料を浸漬液から取り除き, 浸漬液のフッ化物イオン濃度をイオンメーター (Orion 2115010, サーマフィッシャ - , MA, USA) に接続したフッ化物イオン選択電極 (Orion 9609 BNWP, サーマフィッシャ -) にて測定し, 取り出した試料は新鮮な脱イオン水に浸漬し 24 時間保存し, 再び浸漬液のフッ化物イオン濃度を測定した。

(4) 走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察

試料破断面をオスミウム蒸着し, SEM (S-4800, 日立, 東京) にて観察し, さらに特定部位をエネルギー分散型 X 線分析装置 (EDS; IncaPentaFETx3, オックスフォード, UK) にて元素分析を行った。さらに, 薄片断面試料を作製し, SEM (JSM-6701F, 日本電子) にて観察した。

(5) 各種ミネラル溶出試験

ポジティブコントロール群として各種ミネラル溶出能が知られている充填用コンポジットレジンの一つである Beautiful II (松風, 京都; 以下 GIOMER) を用いた。IX-Ex 群, AIC 群および GIOMER 群の試料作製は(3) フッ化物イオン溶出試験に準じて行った。浸漬液のアルミニウム (Al), ケイ素 (Si), リン (P), カルシウム (Ca) およびストロンチウム (Sr) の濃度を ICP 発光分析装置 (ICPS-8100, 島津) にて測定した。さらに, フッ化物イオン濃度をイオンメーター (D-53, 堀場, 京都) に接続したフッ化物イオン選択電極 (6561-10C, 堀場) にて測定した。

4. 研究成果

(1) IX-Ex を基材として AIC の機械的強度

3 点曲げ強さ (表 1)

基材として用いた IX-Ex の曲げ強さはネガティブコントロール群の IX-GP より有意に低かった ($p < 0.01$) が, 12wt% HApS を添加した 12%-AIC 群の曲げ強さは IX-Ex と比較して有意に高くなり, また IX-GP の曲げ強さと有意差がなかった。また, 18%-AIC においても IX-GP の曲げ強さと有意差はなく, 同等の強度が得られた。さらに HApS の添加率を 24% まで上げると, 曲げ強さは低下することが明らかとなった。

表 1 3 点曲げ強さ

Group	Flexural strength (MPa)
IX-GP	27.3 ± 4.2
IX-Ex	18.9 ± 1.6
6%-AIC	19.8 ± 3.4
12%-AIC	27.6 ± 5.9
18%-AIC	20.7 ± 2.7
24%-AIC	17.9 ± 4.0

Anova/ Tukey's test * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

圧縮強さ (表 2)

基材の IX-Ex は IX-GP と比較して圧縮強さが低かった。しかし, IX-Ex を基材とした AIC 群は基材である IX-Ex と比較して HApS 添加による圧縮強さの低下はみられなかった。

Group	Compressive strength (MPa)
IX-GP	155.2 ± 11.1
IX-Ex	119.7 ± 8.6
6%-AIC	122.1 ± 16.5
12%-AIC	127.2 ± 7.4
18%-AIC	129.0 ± 9.0
24%-AIC	115.6 ± 12.0

Anova/ Tukey's test * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

(2) フッ化物イオン溶出能 (図 1)

基材である IX-Ex のフッ化物イオン溶出能は IX-GP よりも著しく向上しており, 30 日間のフッ化物イオン累積溶出量を比較すると, 約 8 倍も増加していることが明らかとなった。さらに, HApS を添加することにより, 6 ~ 18% 添加群において非常に高いフッ化物イオン溶出能を持つ IX-Ex よりもフッ素溶出量が持続して高い傾向にあり, 中でも 18%-AIC 群では 26 日目まで IX-Ex よりもフッ素溶出

量が有意に多かった。また、24%-AIC 群ではIX-Ex群よりもフッ化物イオン溶出量が低い傾向がみられた。

(3)SEM 観察

AIC 作製に用いた HApS は直径約 20 μm の球形を呈しており(図 2-A), ナノサイズの一次粒子の凝集体であり, 内部は空隙が

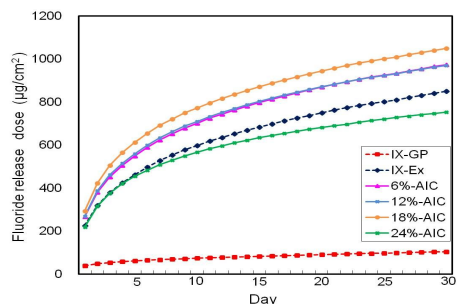


図 1 フッ化物イオン溶出量 (累積)

多く存在し, 多孔質であった(図 2-B,C,D)。また, IX-Ex および 18%-AIC 薄片の断面像を図 3 に示した。AIC においては, マトリックス中に HAp から剥離した無数の一次粒子が分散している像がみられた(図 3-B)。さらに, 18%-AIC の破断面の SEM 像において, ガラスコア, マトリックスおよび HApS が一体化している像(図 4-A,B)および HApS にマトリックスは吸着している像(図 5-A,B)が観察された。

さらに, HApS に吸着しているマトリックス部(図 5-B の*部)を EDS にて測定したところ, Si が多く検出され, ガラスコアからマトリックスに溶出した元素がマトリックスを介して HApS に浸透していることが示された。

(4)各種元素溶出試験

18%-AIC からの F, Al, Si および P の溶出量は IX-Ex および GIOMER 群に比べて有意に多かった。さらに, 18%-AIC からの Ca および Sr の溶出量は GIOMER よりも有意に多く, IX-Ex との間に有意差はなかった(図 6)。

以上の結果より, 新規 AIC は GIC と比較して機械的強度およびフッ素および各種元素溶出能が向上し, さらに各種イオン溶出能が優れていることが明らかとなった。

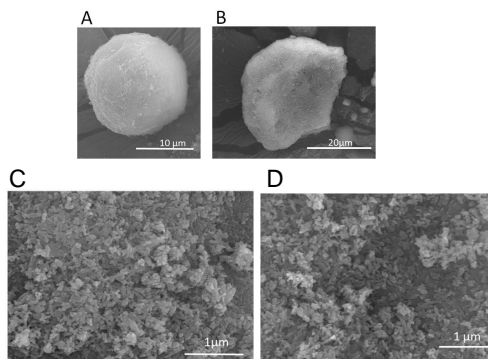


図 2 HApS の SEM 像. A: 代表的な形状, B: 断面, C: 表面, D: 断面

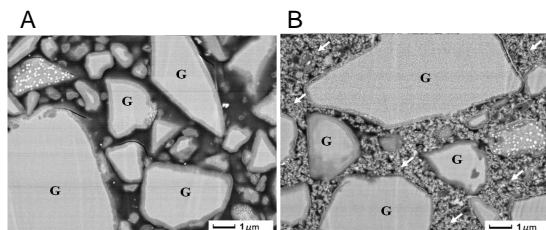


図 3 薄片試料の断面像

A: IX-Ex 群, B: 18%-AIC 群 (図中 G: ガラスコア, \blacktriangledown : ナノサイズの HAp 粒子)

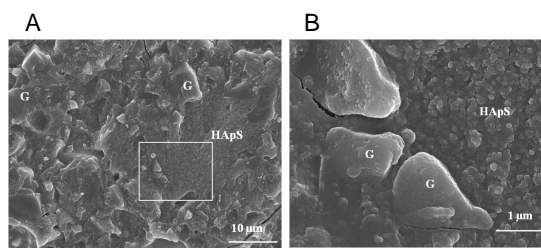


図 4 18%-AIC の破断面

A: ガラスコア, マトリックス, HApS が一体化している, B: A の拡大像

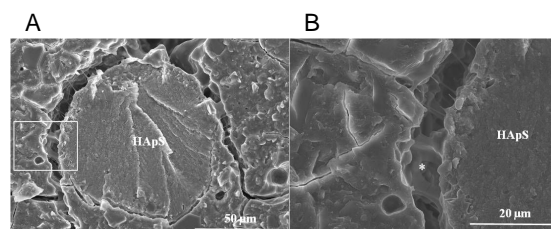


図 5 18%-AIC の破断面

A: HApS 周囲にマトリックスの吸着と思われる粘性の構造がみられる, B: A の拡大像 (*: EDS 測定点)

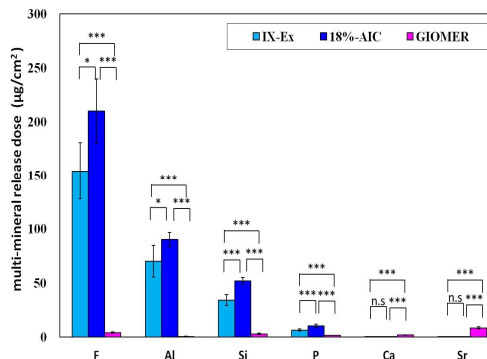


図 6 各種イオン溶出能

ANOVA/Tukey * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

これらは AIC マトリックス中に分散した HAp の一次粒子がマトリックスを物理的に強化し、さらにガラスコアとマトリックスの反応を促進することにより各種イオンを多く含むマトリックスが形成されたためと考えられた。本研究において AIC の物理化学的特性や反応メカニズムの一部を解明できたとはいえ、さらなる研究を行っていく必要がある。

<引用文献>

- 1) Edelstein BL.: The Dental Caries Pandemic and Disparities Problem. *BMC Oral Health*, 6:S2, 2006.
- 2) Franken, JE, et al: Survival of ART and Amalgam Restorations in Permanent Teeth of Children after 6.3 Years. *J Dent Res* 85:622-626,2006.
- 3) Bjorndal L, et al: Changes in the cultivable flora in deep caries lesion following stepwise excavation procedure, *Caries Res* 34:502-508,2000.
- 4) Lucas ME, Arita K, Nishino M, Toughness, bonding and fluoride-release properties of hydroxyapatite-added glass ionomer cement. *Biomaterials*, 24 : 3787 - 3794, 2003.
- 5) 特許第 5071941 号:化学硬化型ガラスアイオノマーセメント, 2012 年 8 月 31 日, 発明者 有田憲司, 特許権者 徳島大学.
- 6) 特許第 5618133 号: 歯科小窩封鎖用グラスポリアルケノエート系セメント, 2014 年 9 月 26 日, 発明者 有田憲司, 特許権者 徳島大学.
- 7) Kenji ARITA, et al: Hydroxyapatite particle characteristics influence the enhancement of the mechanical and chemical properties of conventional restorative glass ionomer cement. *Dental Materials Journal*, 2011; 30: 672-683.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Shinonaga Y, Arita K, Nishimura T, Chiu SY, Chiu HH, Abe Y, Sonomoto M, Harada K, Nagaoka N, Effects of porous-hydroxyapatite incorporated into glass-ionomer sealants, *Dental Materials Journal*, 査読有, vol. 34, No. 2, 2015, 196-202.

DOI:10.4012/dmj.2014-195

Nishimura T, Shinonaga Y, Abe Y, Kawai S, Arita K, Porous hydroxyapatite can improve strength and bioactive functions of glass ionomer cement, *Nano Biomedicine*, 査読有, vol. 6, No. 2, 2014, 53-62.

DOI: 10.11344/nano.6.53

〔学会発表〕(計 12 件)

Shinonaga Y, Nishimura T, Chiu HH, Chiu SY, Abe Y, Arita K. Ability of multi-mineral-ion release from novel Apatite-Ionomer-Cement, *Academy of Dental Materials Annual Meeting (ADM 2014)*, 2014 年 10 月 8-11 日, Bologna, Italy.

邱 秀慧, 邱 思瑜, 西村貴子, 鄭 佳佳, 篠永ゆかり, 阿部洋子, 有田憲司. シーラント用アパタイトアイオノマーセメントの各種イオン溶出に関する研究, 第 33 回日本小児歯科学会近畿地方会大会, 2014 年 10 月 5 日, 大阪歯科大学 100 周年記念館, 大阪市.

Nishimura T, Shinonaga Y, Abe Y, Kawai S, Arita K. Porous hydroxyapatite can improve strength and bioactive functions of glass ionomer cement, 9th Biennial Conference of the Pediatric Dentistry Association of Asia (PDAA 2014), 2014 年 8 月 22-24 日, Singapore.

篠永ゆかり, 河合咲希, 原田京子, 有田憲司. ハイドロキシアパタイトを含有した新規グラスアイオノマーセメントの機能性評価, 2014 年 6 月 21 日, 第 34 回日本歯科薬物療

法学会学術大会，大阪歯科大学 100 周年記念館，大阪市。

篠永ゆかり，西村貴子，邱 秀慧，邱 思瑜，阿部洋子，有田憲司．*新規アパタイトアイオノマーセメントの元素溶出能についての検証*，第 52 回日本小児歯科学会大会，2014 年 5 月 16-17 日，品川区立総合区民会館きゅりあん，東京都。

Shinonaga Y，Nishimura T，Chiu HH，Chiu SY，Arita K．*Antibacterial property of new apatite-ionomer cement for ART sealant*，46th Meeting of Continental European Division of the IADR with the Scandinavian Division，2013 年 9 月 4-7 日，Florence，Italy。

Nishimura T，Shinonaga Y，Chiu SY，Chiu HH，Arita K．*Effects on property of posterior glass ionomer restorative cement by hydroxyapatite addition*，46th Meeting of Continental European Division of the IADR with the Scandinavian Division，2013 年 9 月 4-7 日，Florence，Italy。

西村貴子，篠永ゆかり，有田憲司．*歯質保護用 GIC フジVII へのハイドロキシアパタイト添加の有効性*，第 51 回日本小児歯科学会大会，2013 年 5 月 23-24 日，長良川国際会議場，岐阜市。

有田憲司，篠永ゆかり，山本愛美，阿部洋子，原田桂子，西村貴子．*重症障害者，在宅有病者および発展途上国低所得者の治療に適した新規アパタイトアイオノマーセメントの開発*，第 22 回日本歯科医学会，2012 年 11 月 9-11 日，インテックス大阪，大阪市。

西村貴子，篠永ゆかり，有田憲司．*ハイドロキシアパタイト添加が GIC のフッ素徐放能に及ぼす影響*，第 31 回日本小児歯科学会近畿地方会，2012 年 10 月 14 日，明石生涯学習センター，明石市。

Arita K，Shinonaga Y．*Antibacterial effect of a new apatite-ionomer cement for*

ART restorations，90th General Session & Exhibition of the IADR，2012 年 6 月 20-23 日，Iguazu Falls，Brazil。

Arita K，Nishimura T．*Properties of a new apatite-ionomer cement for sealants*，Japan China Dental Conference 2012，2012 年 4 月 26-28 日，Chengdu，China。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

〔その他〕(計 0 件)

6．研究組織

(1)研究代表者

有田 憲司 (ARITA, Kenji)
大阪歯科大学・歯学部・教授
研究者番号：20168016

(2)研究分担者

篠永 ゆかり (SHINONAGA, Yukari)
大阪歯科大学・歯学部・講師
研究者番号：70531961

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者

加藤 克人 (KATO, Katsuhito)
株式会社ジーシー・研究員
西村 貴子 (NISHIMURA, Takako)
大阪歯科大学・大学院生