

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650274

研究課題名(和文) 刺激応答分解型エナメル質接着性ポリロタキサンによる歯科矯正用レジン接着剤の開発

研究課題名(英文) Development of dental resin adhesives using stimuli-responsively degradable and enamel-adhesive polyrotaxanes for orthodontics

研究代表者

由井 伸彦 (Nobuhiko, Yui)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授

研究者番号：70182665

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：歯科矯正用接着剤の開発を最終目的として、刺激応答分解型エナメル質接着性ポリロタキサンを設計し、それに基づいて作製したレジン様硬化体の刺激添加前後での力学特性変化を解析した。CD数50、末端にジスルフィド結合を導入した還元応答分解型ポリロタキサンを合成し、これにアクリロイル基およびn-ブチル基を導入した。このポリロタキサンはレジンモノマーである2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)に相溶した。HEMAとの混合物の光重合によってレジン様硬化体を作製した。この硬化体は還元剤添加の前後でビッカース硬度が著しく変化し、刺激応答分解型歯科矯正用接着剤としての応用可能性が高いことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Resin monomer-soluble polyrotaxane (PRX) crosslinkers with cleavable end-groups were designed to develop degradable resins for orthodontics. The PRX containing 50 β -cyclodextrins (β -CDs) with disulfide end-groups was modified with n-butyl groups per β -CD molecule was completely soluble in conventional resin monomers such as 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and urethane dimethacrylate (UDMA). The synthesized n-butyl-containing PRX was further modified with 2-aminoethyl methacrylate to provide crosslinkable acrylic groups onto PRX. The prepared resin monomer-soluble PRX crosslinker was successfully polymerized with a mixture of HEMA and UDMA to provide photosetting plastic. It was confirmed that the Vickers hardness of the prepared plastic was greatly decreased after treatment with dithiothreitol. This result indicates that the resin monomer-soluble PRX crosslinkers have much potential in applications for degradable photosetting plastics potentially used in orthodontics.

研究分野：人間医工学、医用生体工学 生体材料学

キーワード：歯科材料 ポリロタキサン 刺激応答性

1. 研究開始当初の背景

歯科矯正分野では、矯正用ブラケットを歯エナメル質表面に直接固定するダイレクトボンディング法の開発によって矯正装置を簡単かつ綺麗に装着できるようになり、患者の苦痛軽減に大きく貢献している。この際に使用されるのは歯科用レジン接着剤であり、酸性基によるエナメル質表面の脱灰(エッチングおよびプライミング)、メタクリル酸メチル系モノマーの光開始ラジカル重合、無機系フィラーとの架橋反応によりエナメル質への強固な接着固定を可能にしている。ところが、その強固な接着性能のため、矯正ブラケットの除去時には、患者の苦痛を伴うだけでなく、エナメル質表面の損傷をまねく。このことは、歯の美観を損なうだけでなく、その後の齲蝕の原因となる象牙質への口腔内物質の浸透を誘起する危険性をはらんでいる。現在、この問題に対する根本的解決はなされておらず、矯正歯科領域では潜在的な課題となっている。

これまでに研究代表者は、超分子バイオマテリアルとしてポリロタキサン構造の形成と解離を利用した機能設計を推進してきた。そこで、歯エナメル質表面への矯正ブラケットの強固な接着固定と不要時の迅速かつ安全な脱着を両立するには、外部刺激に基づいた接着特性の自在な調節が必要と考え、それを実現するためポリロタキサン構造骨格の形成と解離を利用する方法を考案した(図1)。

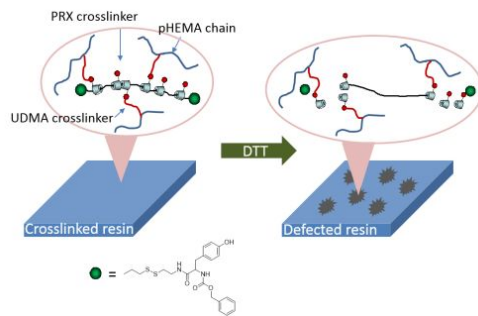


図1. 分解応答型ポリロタキサンを架橋点とした接着-脱着可能な歯科用接着剤の模式図

2. 研究の目的

従来の歯科用接着剤は歯質と基材を強固に接着することを目的に開発され、矯正用ブラケットの固定に利用されてきた。一方、歯科治療後に接着剤を剥離する技術はこれまで未検討の課題であるため、特定の刺激が加わった際に剥離可能な接着剤の開発は低侵襲的歯科治療に貢献すると考えられる。本課題では、環状分子と線状高分子が数珠状に連なった超分子ポリロタキサンを基盤材料とした剥離可能な歯科用接着剤の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) レジンモノマーに可溶性ポリロタキサン型架橋剤の合成

多数の β -シクロデキストリン (CD) に貫通したポリエチレングリコール (PEG) 鎖の末端に刺激応答分解性基としてジスルフィド結合を有するポリロタキサンを基盤骨格として合成した。その上で、各種レジンモノマーとの相溶性確保および架橋形成のために CD に *n*-ブチル基およびアクリロイル基をそれぞれ導入した。各観望期の具体的な導入方法は図2に従い行った。ポリロタキサンの合成はゲルろ過クロマトグラフィーと NMR 測定により評価した。

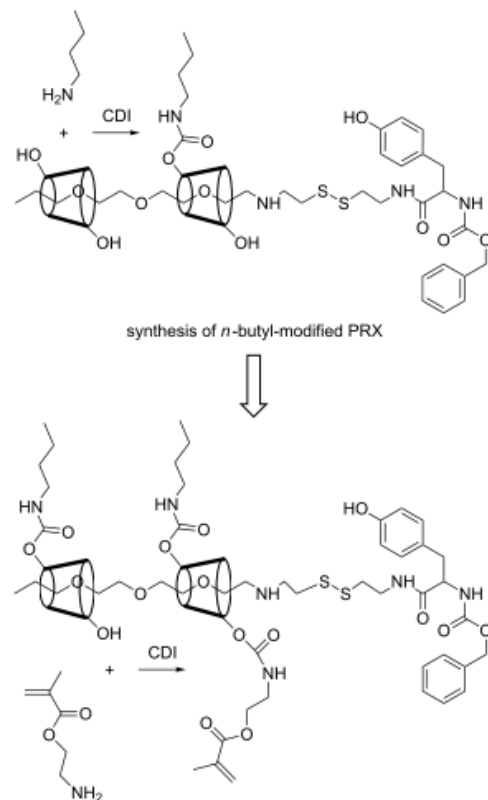


図2. 分解応答型ポリロタキサンへの官能基の導入方法

(2) ポリロタキサンを用いたレジン様硬化体の作成と還元剤添加による力学特性の変化

レジン様硬化体は一般的な歯科用レジンに使用されている 2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) 25wt% に架橋剤としてウレタンジメタクリレート 25wt%、および合成したポリロタキサン 50wt% の組成で混合後、光重合開始剤としてカンファーキノン を添加して作製した。硬化体の刺激応答性評価は、還元剤添加前後でのビッカース硬度変化により行った。

4. 研究成果

(1) レジンモノマーに可溶性ポリロタキサン型架橋剤の合成

NMR 測定により相溶性確保および架橋形成のための n-ブチル基およびアクリロイル基の導入をそれぞれ確認した。n-ブチル基およびアクリロイル基の導入数は CD 一分子あたり 12 と 1 であった。また、還元剤によるポリロタキサンの分解応答性を確認するために還元剤添加後のゲルろ過クロマトグラフィーを測定した結果、ポリロタキサンに由来する高分子量のピークは消失し、構成成分である CD のピークが認められた。本結果より、ポリロタキサンが還元剤 (ジチオスレイトール、DTT) 添加により分解性を示すことを確認した。また、ポリロタキサンが溶解する溶媒はジメチルスルホキシドやアルカリ性水溶液の一部の溶媒に限られているが、n-ブチル基の導入によりアセトン等の有機溶媒に溶解性を示し、またレジンモノマーである HEMA に対しても溶解性を示した。

(2) 分解応答型ポリロタキサンへの官能基の導入方法

還元分解型ポリロタキサン架橋剤を用いたレジン様硬化体作成の条件最適化、および刺激付与前後の力学特性 (ビッカース硬度) について検討した。ポリロタキサン型架橋剤の含有量等の条件を様々検討した結果、重量含率で約 50% のポリロタキサン架橋剤を添加した硬化体は既存の材料と同程度の硬度を示すことを明らかとした (図 3)。

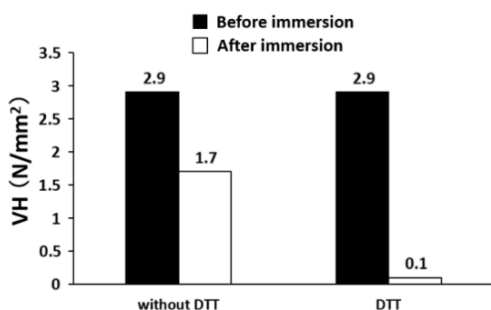
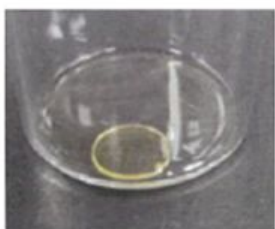


図 3. 還元分解型ポリロタキサン架橋剤を含むレジン様硬化体 (上図) と還元剤 (DTT) 添加前後におけるレジン様硬化体のビッカース硬度変化 (下図)

一方、還元剤に浸漬後は約 30 分の 1 まで硬度が低下した。比較実験として、膨潤 - 乾

燥状態での硬度を測定したが変化量は 2 分の 1 程度であり、刺激に応じたポリロタキサン構造の崩壊により激的に硬化体の硬度を低下させることに成功した (図 3)。

以上より、本課題の目的である任意の刺激に応じて力学特性の変化を示す歯科用材料の設計は達成されたと考えられる。今後は、本研究課題で提唱した新たな概念に基づく歯科材料の実用化、低侵襲歯科治療の提供に向けて、工業的、臨床的な視点での材料設計の至適化を進めるとともに、臨床での利用を検討する。

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)

Ji-Hun Seo, Shino Nakagawa, Koichiro Hirata, Nobuhiko Yui. Synthesis of a resin monomer-soluble polyrotaxanes crosslinker containing cleavable end groups, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 査読有, 10, 2623-2629 (2014) DOI: 10.3762/bjoc.10.274

[学会発表] (計 1 件)

片岡いづみ, 田村篤志, 由井伸彦, 松村光明, 三浦宏之, 培養細胞を用いた歯科用レジン成分の感作性評価, 日本補綴歯科学会東京支部総会第 16 回学術大会, 2012 年 9 月 22 日, 日本歯科大学

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 1 件)

名称: 接着性組成物

発明者: 徐 知勲、由井伸彦、平田広一郎、中川史乃

権利者: 東京医科歯科大学、株式会社トクヤマデンタル

種類: 特許

番号: 特願 2014-224016 号

出願年月日: 平成 26 年 11 月 4 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

由井 伸彦 (YUI, Nobuhiko)
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・
教授
研究者番号：70182665

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：