

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：30110

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21659440

研究課題名（和文） 石灰化誘導性モノマーを用いた新しい齲蝕治療材料の開発

研究課題名（英文） Development of novel material for caries treatment using mineral-inducing monomers

研究代表者

齋藤 隆史 (SAITO TAKASHI)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：40265070

研究成果の概要（和文）：

象牙質再石灰化を目的として開発したモノマーを用いて、in vitro 石灰化誘導実験、モノマー配合レジンと象牙質との初期・長期接着強さの評価および接着界面の観察、さらに、モノマー配合知覚過敏抑制材の象牙質接着性および封鎖性についての検討を行った。その結果、石灰化誘導性モノマーAK-100, TSM-47 のレジンへの至適配合量は 5, 10%であり、接着界面には板状の再石灰化結晶の沈着が認められ、接着性能試験の結果からも、長期耐久性が認められた。これらのことから、これらのモノマーを用いることにより、う蝕により脱灰された象牙質に対しての最小限の切削・修復治療が可能となることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Using monomers which were developed for dentin remineralization, we evaluated their mineral-induction ability and short-/long-term dentin bond strength of resin containing the monomers, and observed adhesion interface. Moreover, we examined dentin adhesive property and sealing ability of material containing the monomer for inhibition of dentin hypersensitivity.

In results, it was found that addition of 5 and 10 % of the developed monomer, AK-100 and TSM-47 to resin causes the deposition of apatite crystals in the adhesion interface, strong dentin adhesion, indicating long-term durability of adhesion interface.

Therefore, it was suggested that restorative treatment based upon minimal intervention to demineralized dentin might be possible by using the mineral-inducing monomers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	500,000	0	500,000
2010年度	400,000	0	400,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,400,000	150,000	1,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・保存治療系歯学

キーワード：石灰化誘導性モノマー、再石灰化、接着界面、象牙質再生、う蝕治療

1. 研究開始当初の背景

近年、「接着歯学」の確立により接着材料およびその技術が飛躍的に進歩し、それがミニマルインターベンション普及の原動力および推進力となった。そして今や「接着」は歯科医療を広く強固に支える主要技術の一つとなっている。

しかしながら、接着界面が劣化し、接着強さが経時的に低下することが *in vitro* および *in vivo* 評価において報告されている。この原因として、樹含浸層底部に発生するナノスペース (Sano et al. Oper Dent 20:160-167, 1995) への水分・MMPの侵入により樹脂含浸層中のレジンおよびコラーゲン線維が徐々に加水分解されるためと考えられている。それを支持する実験結果として、長期経過後の樹脂含浸層底部から樹状に広がる water tree 現象が *in vitro* 評価において認められている (Tay et al. Am J Dent 16:6-12, 2003)。これらのことから、接着界面の長期耐久性の改良が強く望まれている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、象牙質再石灰化を目的と

して開発したモノマーを用いて、*in vitro* 石灰化誘導実験、モノマー配合レジンと象牙質との初期・長期接着強さの評価および接着界面の観察、さらに、モノマー配合知覚過敏抑制材の象牙質接着性についての検討を行い、これらの材料の実用化への可能性について検討することである。

3. 研究の方法

種々のモノマーのカルシウム誘導体等の新規接着性モノマーを合成して、網羅的に *in vitro* 石灰化誘導活性を検討した。次に、石灰化誘導活性が認められたモノマーを 4-META-MMA/TBB レジンに配合して、長期・短期における象牙質接着界面の評価、接着強さの評価を行い、モノマーの至適配合量を決定した。さらに、石灰化誘導性モノマー配合 4-META-MMA/TBB レジンの唾液基準ミネラル溶液 (石灰化溶液) 中での挙動を評価することにより、接着界面での石灰化 (再石灰化) 誘導に関しての評価を行った。また、石灰化誘導性モノマー配合接着性知覚過敏抑制材の象牙質接着性の検討を微小引張強さ試験により行った。低速切断器を用いて象牙質面

に接着させた試料から試験用試料を調製し、万能試験機(EZ Test, 島津製作所)を用いてクロスヘッドスピード 1mm/min で微小引張り強さの測定を行った。

4. 研究成果

(1) 象牙質再石灰化の誘導に関して有望なモノマーの中から、石灰化誘導性モノマー AK-100, TSM-47 を合成し、石灰化誘導実験を行った。

① *in vitro* 石灰化誘導実験系において、特に新規開発モノマー AK-100 がモデル脱灰象牙質基質(PV)より速やかにハイドロキシアパタイトを誘導した。

② 微小引張試験において、新規開発モノマー AK-100, TSM-47 の配合率が 5%と 10%の時に、コントロールの 4-META/MMA-TBB レジンと同等の高い接着強さを示した。配合率が上昇するにしたがって接着強さが有意に低下した。

③ 象牙質接着界面 SEM 観察において、30%、50% および 70% AK-100 配合レジンの象牙質接着界面には多孔質な欠陥構造が認められ、さらにレジンタグの形成が不完全な像が認められた。

④ これらの *in vitro* 石灰化誘導実験結果から、石灰化誘導性モノマー AK-100 が象牙質接着界面において脱灰象牙質の再石灰化を促進する可能性が示唆された。さらに、*in vitro* 石灰化誘導実験では 4-META/MMA-TBB レジンに配合する AK-100 の至適濃度は 10%であることが明らかになった。

(2) 新規開発モノマー AK-100 および TSM-47 を配合した 4-META/MMA-TBB レジンを試作し(それぞれ AKS, YTS)、微小引張試験によって象牙質に対する長期接着強さの検討を行った。

① コントロールである 4-META/MMA-TBB レジンでは 24 時間後と 6 ヶ月後で統計学的有意差は認められなかった。

② 24 時間後、AKS-5, 10 および YTS-5, 10 の引張強さはコントロールと比較して有意差は認められなかったが、AKS-30, 50, 70 および YTS-30, 50, 70 では有意に低い値を示した。

③ 24 時間後と比較して 6 ヶ月後の AKS-5 は有意に高い値を示し、AKS-10 は低い値を示した。

④ YTS-5, 10 の場合には有意差は認められなかった。

⑤ 全期間を通して AK-100 および TSM-47 の同配合量間では有意差はなかった。

⑥ これらのことから、AKS-5 は 4-META/MMA-TBB レジンの接着界面の耐久性を向上させ、YTS-5, 10 は同等の耐久性を示すことがわかった。

⑦ SEM 観察により、AKS-5 において再石灰化結晶が認められたことから、耐久性向上に寄与する可能性が示唆された。

(3) 石灰化誘導性モノマー AK-100 を接着性象牙質知覚過敏抑制剤に添加し、象牙質接着性能に関する実験を行った。

① 微小引張試験の結果、AK-100 (CMET) 配合材料は非配合材料より高い値が得られた。

以上の結果より、AK-100 (CMET) を用いることにより、う蝕により脱灰された象牙質に対しての最小限の切削・修復治療が可能となることが示唆された。

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7件)

- ① Shu I, Iijima M, Motai F, Mizoguchi I, Saito T: Effects of calcium salts of acidic monomers on mineral induction of phosphoprotein immobilized to agarose beads; J Biomed Mater Res Part A, in press, 査読有り
- ② Ito S, Iijima M, Hashimoto M, Tsukamoto N, Mizoguchi I, Saito T: Effects of surface pre-reacted glass-ionomer fillers on mineral induction by phosphoprotein; J Dent. 39:72-79, 2011. 査読有り
- ③ 齋 富美子, 伊藤修一, 塚本尚弘, 齋藤隆史. 知覚過敏抑制剤の象牙質接着強さと象牙質封鎖性. 接着歯学29: 69-76, 2011. 査読有り
- ④ Ito S, Hoshino T, Iijima M, Tsukamoto N, Pashley DH, Saito T: Water sorption/solubility of self-etching dentin bonding agents; Dent Mater, 26:617-626, 2010. 査読有り
- ⑤ 吉山昌宏, 齋藤隆史: 象牙質・歯髄複合体再生療法の現状と展望—オーバービューとそのねらい—; 日本歯科評論 70(2) 133-134, 2010. 査読なし
- ⑥ 伊藤修一, 塚本尚弘, 齋 富美子, 齋藤隆史: 塗付法がワンステップ象牙質接着システムの接着強さと封鎖性に与える影響; 接着歯学27(3), 125-134, 2009. 査読有り
- ⑦ 大熊一豊, 伊藤修一, 塚本尚弘, 齋藤隆史: 象牙質再石灰化促進作用を有するモノマーの開発に関する研究; 日本歯科保

存学雑誌52(4), 330-339, 2009. 査読有り

[学会発表] (計15件)

- ① 伊藤修一, 齋 富美子, 橋本正則, 齋藤隆史: 人工唾液保管8年による疎水性レジンが象牙質接着強さに与える影響; 第30回日本接着歯学会, 2012年1月21日, 函館市民会館(函館).
- ② 齋 富美子, 伊藤修一, 塚本尚弘, 齋藤隆史: 新規接着性モノマーCMET配合シーリングコート材の象牙質接着性及び再石灰化誘導能; 第135回日本歯科保存学会, 2011年10月20日, 大阪国際交流センター(大阪).
- ③ Ito S, Motai F, Saito T: Effects of several ions released from surface pre-reacted glass-ionomer fillers on dentin remineralization; 3th International Symposium on Surface and Interface of Biomaterials, July 14, 2011, Hokkaido University (Sapporo).
- ④ 伊藤修一, 齋 富美子, 塚本尚弘, 齋藤隆史: イオン徐放性材料が象牙質再石灰化に及ぼす影響; 第134回日本歯科保存学会, 2011年6月9日, 東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート(千葉).
- ⑤ 齋 富美子, 伊藤修一, 塚本尚弘, 齋藤隆史: 新規接着性モノマー配合コート材の象牙質接着性; 第29回北海道医療大学歯学会, 2011年3月5日, 北海道医療大学サテライトキャンパス(札幌).
- ⑥ 齋 富美子, 伊藤修一, 塚本尚弘, 齋藤隆史: 新規接着性モノマー配合知覚過敏抑制剤の象牙質接着性; 第29回日本接着歯学会, 2011年2月5日, 岡山大学創立五十周年記念館(岡山).
- ⑦ 伊藤修一, 齋 富美子, 塚本尚弘, 齋

藤隆史：フッ素徐放性材料が象牙質石灰化に及ぼす影響；第 29 回日本接着歯学会，2011 年 2 月 5 日，岡山大学創立五十周年記念館（岡山）。

- ⑧ 伊藤修一：「バイオアクティブ材料による象牙質再石灰化」シンポジウム 機能性修復材料開発戦略のベクトルを探る；第 132 回日本歯科保存学会，2010 年 10 月 29 日，長良川国際会議場（岐阜）。
- ⑨ 齋藤隆史：象牙質の再生～再石灰化療法の確立へ向けて；シンポジウム「象牙質う蝕に挑む～根面う蝕の予防と治療の最前線」日本口腔衛生学会，2010 年 10 月 8 日，朱鷺メッセ（新潟）。
- ⑩ Ito S, Saito T： Water sorption/solubility of self-etching dentin bonding agents；88th IADR, July 14 , 2010, Centre Convencions International (Barcelona).
- ⑪ 甕 富美子, 伊藤修一, 塚本尚弘, 齋藤隆史：知覚過敏抑制材の象牙質封鎖性；第 132 回日本歯科保存学会，2010 年 6 月 4 日，崇城大学市民ホール、熊本市国際交流会館（熊本）。
- ⑫ 塚本尚弘, 伊藤修一, 甕富美子, 齋藤隆史：石灰化誘導性モノマーCMET 配合 4-META/MMA-TBB レジンの象牙質接着界面における SEM 観察；第 28 回北海道医療大学歯学会，2010 年 3 月 6 日，北海道医療大学サテライトキャンパス（札幌）。
- ⑬ 伊藤修一, 塚本尚弘, 甕 富美子, 齋藤隆史：S-PRG フィラー含有テンポラリーセメントの物性および抗菌性；第 131 回日本歯科保存学会，2009 年 10 月 29 日 6 日，仙台国際センター（仙台）。
- ⑭ 伊藤修一, 塚本尚弘, 甕 富美子, 齋藤隆史：S-PRG フィラー含有コンポジッ

トレジンからの溶出液が象牙質再石灰化に与える影響—Hydroxyapatite 誘導に関する結晶解析—；第 7 回日本再生歯科医学会，2009 年 9 月 11 日，九州歯科大学（北九州）。

- ⑮ 塚本尚弘, 伊藤修一, 大熊一豊, 齋藤隆史：石灰化誘導性接着性モノマー配合モノマー配合 4-META/MMA-TBB. レジンの微小引張り強さ；第 130 回日本歯科保存学会，2009 年 6 月 11 日，札幌コンベンションセンター（札幌）。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 隆史 (TAKASHI SAITO)
北海道医療大学・歯学部・教授
研究者番号：40265070

(2) 研究分担者

伊藤 修一 (SHUICHI ITO)
北海道医療大学・歯学部・准教授
研究者番号：50382495
永井 康彦 (YASUHIKO NAGAI)
北海道医療大学・歯学部・助教
研究者番号：60281284