

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20404

研究課題名(和文) MMP活性抑制剤を配合した新規接着剤の研究

研究課題名(英文) The study of the new adhesive which combine MMPs activity inhibitor

研究代表者

星加 知宏 (HOSHIKA, Tomohiro)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・講師

研究者番号：20609953

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)：脱灰象牙質に対するMMPs活性抑制剤の影響およびセルフエッチングシステムのボンディングレジンにMMPs活性抑制剤を配合した試作ボンディング材について検討を行った。

1) 機械的性質への影響：脱灰象牙質にMMPs活性抑制剤を処理することで、機械的性質の向上が認められた。
 2) 象牙質接着における影響：初期の接着試験において、1%までのタンニン酸の配合では接着性の低下は認められなかった。6か月間の水中保管では、タンニン酸を配合することで、接着性の低下が抑制された。タンニン酸・サホライドでは歯質の変色が認められるため、変色を起こさないMMPs活性抑制剤の開発が必要である。

研究成果の概要(英文)：In this study, I examined influence of the MMPs activity inhibitors on mechanical properties of the decalcified dentin and the experimental bonding system that combined the MMPs activity inhibitors with bonding resin of the self-etching system. 1). Influence on mechanical property: MMPs activity inhibitors treatment improved the mechanical property of the decalcified dentin. 2). Influence in the dentin adhesion: In early adhesion examination, there were no decline of the bonding strength the combination to bonding agents with tannic acid until 1%. In 6 months storage, tannic acid controlled degradation of the bonding strength. Because the change of color of the tooth substance with tannic acid and Saforide were accepted, the development of the MMPs activity inhibitors which does not cause a change of color is necessary.

研究分野：歯科保存学

キーワード：象牙質 MMPs 接着

1. 研究開始当初の背景

近年、う蝕に関する研究や、歯質に対する接着システムの研究・開発が進み、特に 2000 年に FDI (Federation Dentaire Internationale) が必要最小限の侵襲により歯質の保存を目指す Minimal Intervention というコンセプトを提唱して以来、それを支える優れた接着性を示す製品が多くみられるようになった。同時に抗う蝕性を高めるためにフッ素徐放性や抗菌性などの機能を付与した多機能性接着システムなどの開発が進められている。

その一方で、さまざまな接着性の低下の要因が報告されている。要因としては、レジンの重合収縮による接着界面への応力集中、被着面の血液や唾液などによる汚染やう蝕象牙質の残存や接着材料の健全歯質への浸透不良、未重合モノマーの残存・溶出、経時的な接着材料あるいは歯質の劣化などが報告されている。

現在、接着性材料の長期耐久性を向上させるため、主に次の 3 つのアプローチがなされている。象牙質に内在し、接着界面部のコラーゲン線維を加水分解する MMPs (Matrix Metalloproteinases) を抑制する薬剤の研究、

接着界面内の水分の流動を抑制するためのモノマーの浸透性および重合性を向上させる研究、接着界面に生じた微小空隙を封鎖する研究などが行われている。

このような背景のもと、これまで申請者は、前回の科研で採択されたテーマは のアプローチから、接着界面の微小な空隙に対して、ハイドロキシアパタイトを用いて封鎖あるいは石灰化させることで劣化を遅らせ、長期耐久性を向上させる研究に取り組んできた。それと合わせて、申請者は、以前より同研究室の西谷らや留学先の Pashley らと共に のアプローチである象牙質に内在する MMPs について研究を行ってきた。

MMPs による接着界面の加水分解を阻害するには以下の 2 つが考えられる。MMPs そのものの酵素活性の阻害、象牙質中のコラーゲンを架橋・修飾することで酵素による分解を阻害する。本研究ではこれらの作用を持つ化合物を MMPs 活性抑制剤と総称する。

2. 研究の目的

計画している具体的な研究項目は、象牙質コラーゲンに対する MMPs 活性を抑制するに有用な物質の選定、MMPs 活性抑制剤の配合量と MMPs 活性抑制および接着性の関連、ヒト歯を用いた MMPs 抗体染色および試験材料処理による歯牙組織への影響の観察の 3 つである。

申請者はこれまである種の物質が象牙質中の MMPs 活性を低下させることを確認している。

本研究では MMPs 活性を低下させつつ、象牙質に対する接着性を損なわない新規接着

システムを構築し、接着性修復物の耐久性の向上を目的とする。

3. 研究の方法

(1). MMPs 活性抑制剤による象牙質 MMPs 活性への影響

本研究では次の化合物の MMPs 活性への影響を検討する。フッ化ジアンミン銀、タンニン酸、1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) / N-Hydroxysuccinimide (NHS)、Dicyclohexylcarbodiimide (DCC)、2-acryloxyethyltrimethyl ammonium chloride (ATA)、methacryloyloxyethyltrimethyl ammonium chloride (METMAC) の 7 種を用いた。

MMPs 活性抑制剤の濃度と MMPs 活性および象牙質コラーゲン強度の関連 (平成 27 年度): 完全に脱灰した象牙質を各種濃度の MMP 活性抑制剤で処理し、その乾燥重量物性・機械的強度を測定した。

MMPs 活性抑制剤の濃度と MMP 活性および象牙質コラーゲン強度の長期経過への関連 (平成 28・29 年度): 上記の方法で作成した試料を、120 日間 37 °C の MMPs 活性促進液に浸漬・保管した。その後、MMPs 酵素活性や乾燥重量、物性・機械的強度を測定した。

(2). 接着材への各種 MMP 活性抑制剤を配合することによる機械的性質および象牙質接着における影響

MMP 活性抑制剤を試作ボンディング材に配合し、その機械的強度、接着強さ、MMP および象牙質への影響の検討を行った。

MMPs 活性抑制剤の配合濃度と MMP 活性および象牙質コラーゲン強度の関連 (平成 27・28 年度): MMPs 活性抑制剤配合試作ボンディング材で脱灰象牙質を処理あるいはコーティングしその乾燥重量、物性・機械的強度を測定した。

MMPs 活性抑制剤の配合濃度と初期接着性の関連 (平成 27・28 年度): # 6 0 0 耐水研磨紙で研磨したヒト大臼歯歯冠部露出象牙質に対して、MMP 活性抑制剤配合試作ボンディング材を適用し、コンポジットレジンの築盛を行った。その接着試料を 2 4 時間 37 °C で水中保管した後、精密低速切断機を用いて棒状に切断し、微小引張接着試験を行い、比較した。

また、合わせてその接着界面を走査電子顕微鏡で観察し、その形態を比較した。

MMPs 活性抑制剤の配合濃度と長期接着性の関連 (平成 28・29 年度): 上記の方法で作成した試料を、棒状に切断した後、半年間 37 °C の生理食塩水に浸漬・保管した。その後、微小引張接着試験を行い、MMPs 活性抑制剤配合による接着強さへの影響を検討した。

また、その接着界面を走査電子顕微鏡で観察し、その形態を比較した。

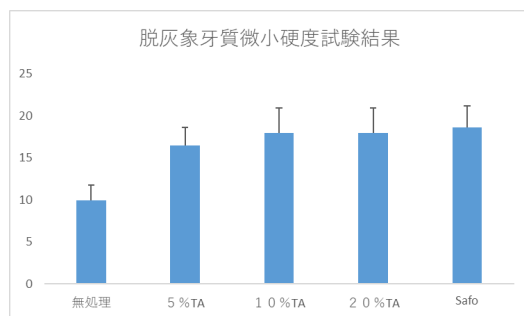
(3). MMPs 活性抑制剤を用いた際の象牙質組織への影響 (平成 28・29 年度): ヒト抜去歯象牙質を免疫染色などの手法を用いて、象

牙質中の MMP の分布の確認し、その後接着材と象牙質界面部の MMP を組織的に観察する予定であったが、所属先の変更により継続が困難となり中断。走査型電子顕微鏡による観察を行った。

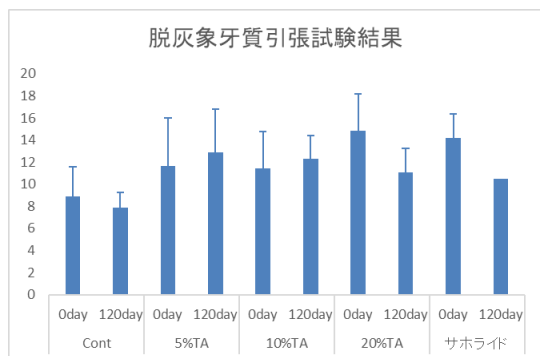
4. 研究成果

(1) MMPs 活性抑制剤による象牙質 MMPs 活性への影響

MMPs 活性抑制剤の濃度と MMPs 活性および象牙質コラーゲン強度の関連(平成 27 年度)完全脱灰象牙質に対して行った硬度測定では、Control 群(無処理)に対しタンニン酸処理群(5%, 10%, 20%), サホライド処理群では有意に高い値を示した。



また、完全脱灰象牙質に対し、各 MMPs 活性抑制剤を処理した直後、および 120 日間 MMPs 活性促進液に浸漬した後に引張試験を行った結果を下図に示す。MMPs 活性抑制剤処理を行った脱灰象牙質では有意に高い値が示された。



MMP 活性抑制剤の配合濃度と初期接着性の関連(平成 27・28 年度)

引張試験の結果として、Control 群は 52.1 ± 7.2 MPa、0.5%TA 群は 41.4 ± 11.0 MPa、1%TA 群は 44.0 ± 24.7 MPa、2%TA 群は 25.5 ± 6.2 MPa となり、タンニン酸を 2%以上配合することで有意に接着強さに差がみられた。

(2) 接着材への各種 MMP 活性抑制剤を配合することによる機械的性質および象牙質接着における影響

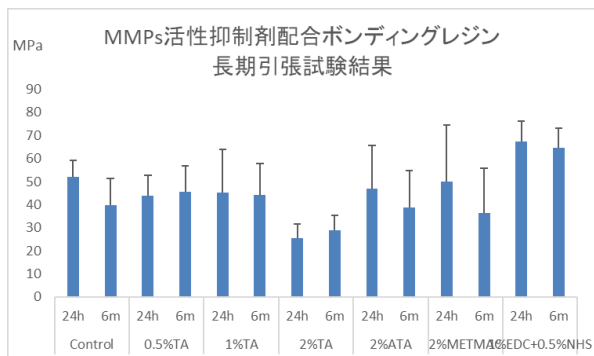
MMP 活性抑制剤の配合濃度と MMP 活性および象牙質コラーゲン強度の関連(平成 27・28 年度)

重量測定により、Control 群(無処理)に対しタンニン酸処理群(5%, 10%, 20%), サ

ホライド処理群では有意に重量減少が抑制された。

MMP 活性抑制剤の配合濃度と初期および長期接着性の関連(平成 28・29 年度)

引張接着試験の結果では、タンニン酸、EDC+NHS 配合群では、接着初期と 6 か月後の結果に有意差は見られなかった。



(3) MMP 活性抑制剤いた際の象牙質組織への影響(平成 28・29 年度)

走査型顕微鏡を用いた形態観察では著明な影響は確認できなかった。

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 6 件)

達山祥子, 高 裕子, 勝俣愛一郎, 梶原武弘, 星加知宏, 今井 弘一, 西谷佳浩. ポルトランドセメント含有接着性根管充填用シーラーの細胞増殖への影響. 日本再生歯科医学会誌. 15(1), 2017.12.30

Aiichiro KATSUMATA, Tamaki KATSUMATA, Shuhei HOSHIKA, Tomohiro HOSHIKA, Tomiko NISHITANI, Takehiro YAJIMA, Tadasu SATO, Hiroyuki ICHIKAWA, Hidehiko SANNO, Yoshihiro NISHITANI. Dentin Bond Strength of the Universal Adhesives using the Colloidal Platinum Nanoparticles. Journal of Oral Tissue Engineering. 15(1), 11-17, 2017.9.30
Aiichiro KATSUMATA, Pipop SAIKAEW, Shihchun Ting, Tamaki KATSUMATA, Tomohiro HOSHIKA, Hidehiko SANNO, Yoshihiro NISHITANI. Microtensile Bond Strength Bonded to Dentin of a Newly Universal Adhesive. Journal of Oral Tissue Engineering. 15(1), 18-24, 2017, 9.30

星加知宏: 接着性修復材料の長期耐久性への検討, 鹿児島大学歯学部紀要, 37 巻: 15 - 19, 2017.3.25

清水裕久, 星加知宏, 西谷佳浩, 吉山昌宏. 各種象牙質知覚過敏抑制材の象牙細管封鎖性について 象牙質および外来刺激が及ぼす影響の検討. 日本歯科保存学

雑誌.59(3): 249-258, 2016.6.30
Hoshika T*, Nishitani Y, Takahashi K, Ogata H, Ohara N, Kajihara T, Yoshiyama M. Mineralization of resin using experimental adhesives. Journal of Oral Tissue Engineering 2015; 13(2):85-95, 2015.12.30

〔学会発表〕(計 12 件)

Tomohiro Hoshika, Aiichiro Katsumata, Chun-Chan Ting, Yoshihiro Nishitani
Influence of the cross-linker on mechanical properties of the decalcified dentin BRAZIL - JAPAN Joint Research Workshop on Adhesive Dentistry, Program Book, P.67 2017/10/31-11/1, Piracicaba, SP, Brazil, Poster(51)

永山祥子,高 裕子,勝俣愛一郎,梶原武弘,星加知宏,西谷佳浩. ポルトランドセメント含有接着性根管充填用シーラーの細胞増殖への影響 第 147 回日本歯科保存学会学術大会 盛岡, 2017.10.27(口演)

星加知宏,勝俣愛一郎,丁 群展,勝俣環,西谷佳浩. 新規接着性レジンシステムを用いた象牙質とコンポジットレジンの微小引張接着強さについて 第 147 回日本歯科保存学会学術大会 盛岡, 2017.10.27(ポスター)

勝俣愛一郎,星加知宏,丁 群展,勝俣環,西谷佳浩. 新規亜鉛含有バイオアクティブガラスによる象牙質脱灰抑制効果の検討 第 147 回日本歯科保存学会学術大会 盛岡, 2017.10.26(ポスター)

勝俣環,勝俣愛一郎,星加知宏,梶原武弘,佐野英彦,西谷佳浩. 白金ナノコロイドを用いたユニバーサルボンドの象牙質接着強さ 第 14 回日本再生歯科医学会学術大会 札幌, 2017.2.24(ポスター)

星加知宏,梶原武弘,達山祥子,徳田雅行,西谷佳浩. 新規接着性レジンセメントのガラスセラミックスにおける象牙質微小引張強さについて 第 145 回日本歯科保存学会秋季学術大会 松本, 2016.10.27

西谷佳浩,星加知宏,梶原武弘,徳田雅行,達山祥子. 新規接着材の 3 種の修復方法に対する象牙質微小引張強さについて 第 145 回日本歯科保存学会秋季学術大会 松本, 2016.10.27

西谷佳浩,中田和彦,星加知宏,梶原武弘,徳田雅行,山下陽子[森元],川上克子. 硬組織誘導能・象牙質封鎖性を有するセメントの開発 象牙質封鎖性について 第 37 回日本歯内療法学会学術大会 愛知, 2016.7.23

星加知宏. 象牙質接着界面における石灰化誘導の応用(シンポジスト 講演) 第

8 回日本再生歯科医学会シンポジウム
鹿児島, 2016.7.18

T Hoshika, Y Nishitani, K Takahashi, T Kajihara, M Yoshiyama. The evaluation of new all-in-one self-etching adhesives IADR (Seoul), 2016.6.22-25

星加知宏,勝俣愛一郎,勝俣環,西谷佳浩. 新規接着性レジンセメントを用いた象牙質とレジンブロックの微小引張接着強さについて 第 146 回日本歯科保存学会学術大会 青森, 2017.6.8(ポスター)

星加知宏,西谷佳浩,高橋圭,吉山昌宏. 歯面処理方法の違いが新規ワンステップボンディング材の象牙質微小引張強さに及ぼす影響について 第 142 回日本歯科保存学会春季学術大会 福岡, 2015.6.25

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
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
星加知宏 (HOSHIKA Tomohiro)
鹿児島大学・歯学域歯学系・講師
研究者番号: 20609953

(2) 研究分担者
なし

研究者番号:

(3) 連携研究者
なし

研究者番号：

(4)研究協力者
なし