

令和元年6月4日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11820

研究課題名(和文) 新概念の齲蝕管理システムICCMSに適した新規高機能性材料の商品化への戦略的研究

研究課題名(英文) Strategic research for commercialization of new high functional materials for new concept of caries management system ICCMS

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：歯科用セメント(ガラスアイオノマーセメント, GIC)に歯の主成分であるハイドロキシアパタイト(HAp)を添加したアパタイトアイオノマーセメント(AIC)の商品化に向け、本研究では、その反応メカニズムを解明することを目的とし、本研究においてHApはGICの強度の向上に直接的に関与しているが、フッ化物イオン溶出の向上は、HApの作用ではなく、HAp添加量分だけGIC粉末量が減少しGICの粉液比が低下することが原因であることが示唆された。また、我が国で需要の高い光硬化型GICにもAICの原理が適応することも本研究にて明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、新規AICの高強度で優れた各種イオン徐放能を有することが示されたことは、AICは歯質の脱灰抑制および再石灰化、中和作用・緩衝作用による生体親和性の向上、歯髄炎および歯肉炎の軽減、細菌付着およびプラーク形成の抑制、細菌の酸産生の抑制などの、優れたしかも高い機能性を示唆するものであり、本研究成果を礎に、AICが商品化されれば、旧来の“削って詰める”治療法から脱却でき、予防・口腔管理中心の“安全で優しい歯科医療”の達成が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the reaction mechanism of new dental material, apatite ionomer cement (AIC) which glass ionomer cement to hydroxyapatite (HAp) was added to dental cement, glass ionomer cement (GIC). The following knowledge was obtained; 1) HAp is directly involved in the improvement of compression strength of AIC. 2) HAp is not involved in the fluoride ion release property of AIC and the amount are determined dependently on the P/L of GIC as a base material in AIC.

研究分野：小児歯科学

キーワード：ガ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 フッ化物イオン溶出

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ICDAS(International Caries Detection and Assessment System)は、欧米のカリオロジー研究者によるコンセンサス会議で決定した新しい齲蝕検出基準であり、英国の Pitts らにより ICDAS を基に臨床に即した形に統合した“新概念の齲蝕管理システム ICCMS(International Caries Classification and Management System)”が提唱され、世界的に注目されている。ICCMS では、A) 齲窩形成前の歯におけるエナメル質表層化脱灰(ICDAS Code0~Code2)に対しては再石灰化理論に基づく非切削治療が推奨され、2015年発行の日本歯科学会編集の「う蝕治療ガイドライン第2版」では、エナメル質の初期齲蝕への非切削の対応として最適な材料として超フッ化物徐放性 GIC(GC社製フジ)を塗布することを条件付で推奨している。また、B) 深在性の齲窩を有する歯(ICDAS Code6)に対しては、軟化象牙質の超保存的除去が推奨されており、その適応材料として世界的に高強度充填用 GIC (GC社製フジ)が最も多く使用されている。しかし、長期間の臨床応用には強度的に十分とは言えず、また、Cochran Review では、露髄の危険性を減少させるため、露髄を回避する上で部分的な齲蝕除去は有効な治療法であると推奨するも、歯髄炎が起きることを記載されており、超保存的除去法には炎症を抑える機能を有する材料が求められる。この様に、ICCMS を実践するためには GIC のフッ素徐放性をさらに高めることが望まれる。

GIC は、強度を向上させるとフッ化物徐放量は減少し、徐放量を向上させると強度は減少するという特性がある (Xu X, Burgess JO. Biomaterials, 24: 2451-2461, 2003.) が、申請者らは、従来 GIC にハイドロキシアパタイト (以下 HAp) を添加することにより、圧縮強度を低下させずに曲げ強度を向上させることに世界で初めて成功した (2011年特許第 4672112号, Lucas M, Arita K, Nishino M, Biomaterials, 24: 3787 - 3794, 2003)。さらに、平成 20~22年度 JST 育成研究によって、多孔質・低結晶の HAp を配合した高強度・高機能な従来型 GIC (以下 AIC と呼ぶ)を開発し、曲げ強さとフッ化物イオンの徐放量とを同時に向上させる (従来型 GIC より 1.5~2倍)ことに成功した (Arita K, et al., Dent Mater J, 2011; 30: 672-683., 2012年特許第 5071941号, 2014年特許第 5618133号)。当該 AIC は、生体材料である HAp 以外 GIC と同様な成分であり、生体親和性を有し、高強度かつフッ化物イオンをはじめ多くのイオンを従来型より多量に徐放するという特性が認められており、ICCMS に有益な新規材料であるにもかかわらず、認知度はいまだ極めて低いのが現状である。そこで ICCMS で推奨されている既存商品と試作 AIC との物理化学的特性を比較して AIC の優れた特性を明らかにするとともに、HAp 添加による特性向上の作用機序を解明することにより世界に AIC の有用性をアピールし、早期の商品化にむけ展開を図るべく本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究は、3年間の研究期間内に、申請者らが開発した新規高機能性アパタイトアイオノマーセメント (以下 AIC) が、新概念 ICCMS で推奨する 1) エナメル質期齲蝕の非切削治療および 2) 深在性齲蝕の超保存的除去に最適な歯科材料であるかを検証し、かつ、ハイドロキシアパタイト (以下 HAp) 添加が物理化学的特性に及ぼす影響についての機序を明らかにすることによって、広く世界にアピールし、早期商品化を推進することを目的とした。

3. 研究の方法

1) GIC 粉・液および添加物の配合条件の違いが GIC におぼす影響に関する研究

対照群および実験群の基材として齲蝕予防のために小窩裂溝填塞に用いられる Fuji III (ジーシ

一、東京)を使用した。AIC 群作製のために Fuji III 粉末に多孔質球形 HAp(太平洋化学産業, 大阪, 以下, HApS)を添加した。Fuji III 粉末と HApS の配合条件を表 1 に示す。

表 1 各試料群の粉末配合

試料群	粉末(g)			液(g)		Fuji III 粉液比 [A/L]
	Fuji III 粉末 [A]	HApS [B]	粉末の総量 [P=A+B]	Fuji III 液 [L]	粉液比 [P/L]	
GIC-1.2	1.00	0	1.00	0.83	1.2	1.2
GIC-0.9	0.76	0	0.76	0.83	0.9	0.9
GIC-1.5	1.24	0	1.24	0.83	1.5	1.5
AIC-0.9	0.76	0.24	1.00	0.83	1.2	0.9
AIC-1.2	1.00	0.24	1.24	0.83	1.5	1.2

各試料群の粉末と Fuji

III 液 0.83g で練和し, 練和開始 24 時間後の各試料群の圧縮強さを万能試験機にて測定した。また, 各試料を脱イオン水に浸漬させ, 37 °C の恒温下に保存し, フッ化物イオン選択電極にてフッ化物イオン濃度を練和開始から 24 時間毎 5 日間測定した。

2) 光硬化型 GIC への AIC の応用に関する研究

これまで, 我々は従来型 GIC を基材としてきたが, 我が国ではその操作性の欠点から従来型よりも光硬化型の需要の方が大きい傾向にあるため, 光硬化型 GIC への AIC の応用についても検討するため, 対照群 (GIC-LC 群) には, 光硬化型充填用 GIC である Fuji IILC (ジーシー) を用いた。光硬化型 AIC (AIC-LC) 群の作製のため, Fuji IILC 粉末に多孔質球形 HAp (太平洋化学産業) を総粉末量の 12 wt% 添加し, Fuji IILC 液と粉液比 3.2 で練和し, セメント泥を作製した。機械的強度の評価として 3 点曲げ試験を行った。また, 試料を脱イオン水に浸漬し, 37 °C 恒温下に保存後, 浸漬液のフッ化物 (F) イオン溶出濃度をフッ化物イオン選択電極にて練和開始から 24 時間毎に 5 日間測定した。さらに, Al, Si, P, Ca, Sr の溶出量は, 試料を脱イオン水に 37 °C 恒温下で 5 日間浸漬し, その溶出液をプラズマ発光分光分析 (ICP) 法にて測定した。

4. 研究成果

1) GIC 粉・液および添加物の配合条件の違いが GIC におぼす影響に関する研究

機械的強度 (表 2)

GIC 群では, P/L 比が大きいほど圧縮強さが大きくなり, それぞれの群間に有意な差が認められた。GIC-1.5 と AIC 各群, および AIC-0.9 と AIC-1.2 との間に圧縮強さに有意差は認められなかったが, AIC 各群はともに GIC-0.9 および GIC-1.2 と比較して有意に高い値を示した。

フッ化物イオン徐放能 (図 1)

GIC 各群においては, P/L 比に従ってフッ化物イオン溶出量が減少した。AIC-0.9 は GIC-1.2 に比べ有意に高い値を示したが, AIC-0.9 および AIC-1.2 の溶出量は, それぞれ同じ P/L 比の GIC 群の溶出量との間に有意差は認められなかった。

通例の研究で行う対照群 (GIC-1.2) と実験群 (AIC-0.9) との比較では, 圧縮強度およびフッ

表 2 圧縮強さ

Groups	Compressive strength values mean ± S.D. (MPa)
GIC-0.9	73.12 ± 9.19
GIC-1.2	109.22 ± 5.43
GIC-1.5	131.07 ± 15.39 a,b
AIC-0.9	119.36 ± 7.19 a,c
AIC-1.2	127.26 ± 10.38 b,c

There is no significant difference ($p > 0.05$) between suspensions labeled with the same letters.

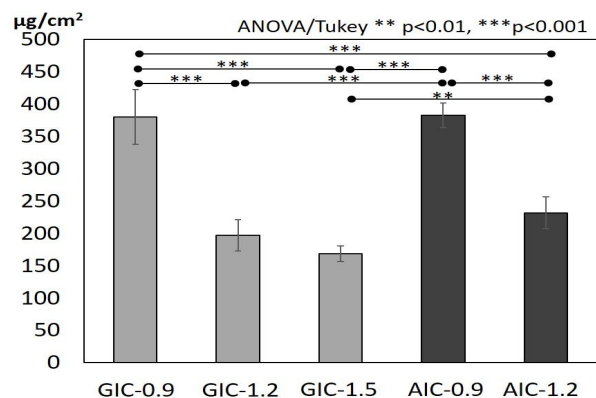


図 1 フッ化物イオン溶出量(5日間の累積量)

化物溶出量は共に AIC の方が有意に高い値を示した。

しかし、基材となる GIC (Fuji III) の粉と液の比が等しい GIC 各群と AIC 各群とを比較した場合、圧縮強さにおいては AIC 群の方が有意に高い値を示したが、フッ化物イオン溶出量には差がなかった。以上の結果から、HAp 添加は GIC の強度の向上に直接的に関与しているが、フッ化物イオン溶出の向上は、HAp の作用ではなく、HAp 添加量分だけ GIC 粉末量が減少し GIC の粉液比が低下することが原因であることが示唆された。

2) 光硬化型 GIC への AIC の応用に関する研究

3 点曲げ強さにおいては、GIC-LC 群および AIC-LC 群との間に有意差は認められなかった (図 2)。F イオンの溶出量 (5 日間累積値) は、GIC-LC 群と AIC-LC 群との間に有意差を認めた (図 3)。その他すべての測定元素において、AIC-LC 群からの溶出量は GIC-LC 群からの溶出量よりも有意に高い値を示した (図 4)。

これまで、従来型 GIC への HAp 添加による影響を評価し、AIC の臨床への応用の可能性を示唆してきたが、光硬化型 GIC に対しても多孔質球形 HAp は各種イオン溶出量を増加させる傾向にあることが示され、光硬化型 GIC にも AIC の原理が適合することが実証された。

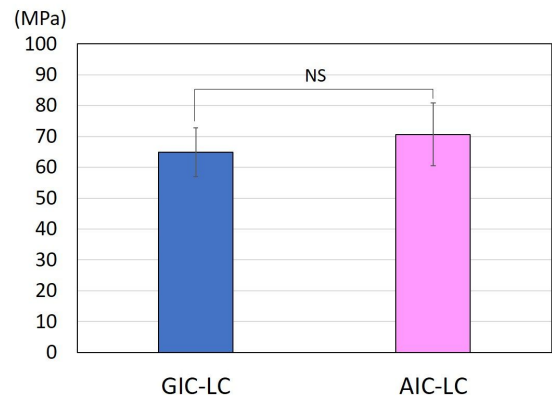


図 2 曲げ強さ

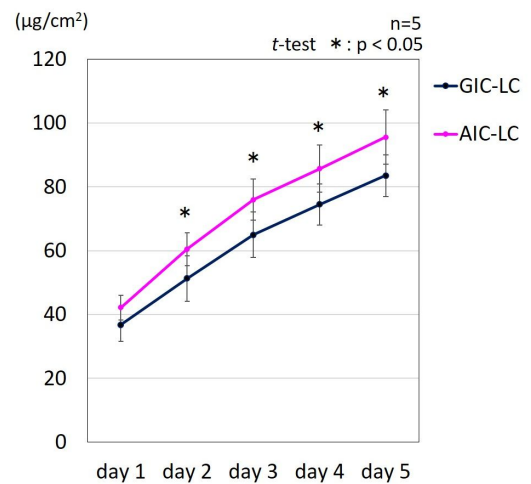


図 3 フッ化物イオン溶出量

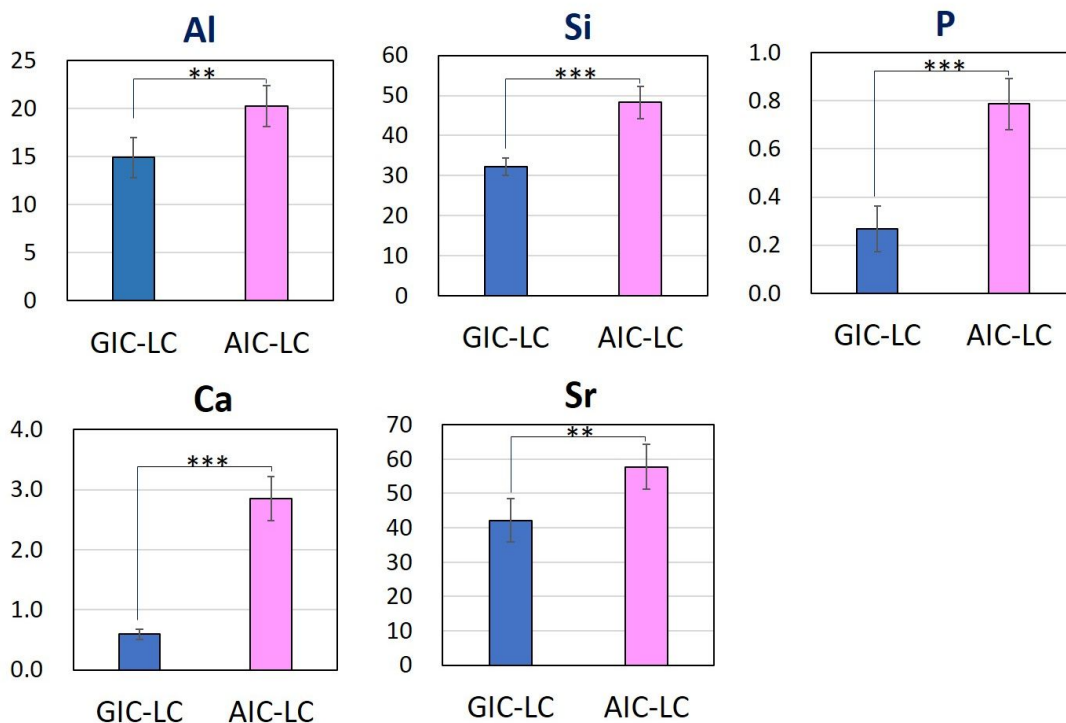


図 4 各種元素溶出量

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Shinonaga Y, Arita K, Imataki R, Takemura M, Nagaishi C, Kagami K, Nishimura T, Abe Y, Aoki S, Okuno M, Harada K, Novel Multi-functional Dental Cement for Enamel Remineralization and Anti-cariogenic Bacteria Activity, International Journal of Oral and Dental Health, 査読有 ,vol.4 ,No.2, 2018, Article No.65 (7 pages). DOI: 10.23937/2469-5734/1510065

Chiu S, Shinonaga Y, Abe Y, Harada K, Arita K, Influence of Porous Spherical-Shaped Hydroxyapatite on Mechanical Strength and Bioactive Function of Conventional Glass Ionomer Cement, Materials, 査読有, vol.10, No.1, 2017, Article No. 27 (13 pages) . DOI: 10.3390/mal10010027

Chiu H, Shinonaga Y, Nishimura T, Harada K, Arita K, Behavior of Trace Elements in Novel Apatite-ionomer Cement, Nano Biomed, 査読有 ,vol.8, N0.2, 2016, 101-111. DOI: 10.11344/nano.8.101

〔学会発表〕(計 11 件)

永石千琴, 城山佳洋, 今瀧梨江, 竹村美智子, 加々美恵一, 青木翔, 奥野真江, 篠永ゆかり, 西村貴子, 阿部洋子, 原田京子, 有田憲司, セルロースナノファイバーはグラスアイオノマーセメントの特性を強化する, 第 37 回日本小児歯科学会近畿地方会大会および総会, 2018

Imataki R, Shinonaga Y, Nishimura T, Arita K , Development of Advanced Multi-Functional Material for Remineralization of Caries Lesion, FDI 2018 World Dental Congress , 2018

竹村美智子, 今瀧梨江, 永石千琴, 加々美恵一, 篠永ゆかり, 西村貴子, 阿部洋子, 有田憲司, 光硬化型グラスアイオノマーセメントへのハイドロキシアパタイト添加による各種イオン溶出能への影響に関する研究, 第 56 回日本小児歯科学会大会, 2018

入江正郎, 篠永ゆかり, 阿部洋子, 有田憲司, 幼若永久歯, 成人永久歯のエナメル質に対するコンポジットレジン接着強さ, 第 56 回日本小児歯科学会大会, 2018

今瀧梨江, 篠永ゆかり, 入江正郎, 有田憲司, アパタイトアイオノマーセメント中のハイドロキシアパタイトが担う役割の解明, 第 71 回日本歯科理工学会学術講演会, 2018

Shinonaga Y, Imataki R, Nishimura T, Takemura M, Nagaishi C, Kagami K, Aoki S, Abe Y, Arita K, Development of Apatite-Ionomer Cement - Influence of differences in mixture ratio of GIC-glass, liquid and hydroxyapatite - , CED-IADR/NOF Oral Health Research Congress 2017, 2017

篠永ゆかり, 邱 思瑜, 邱 秀慧, 今瀧梨江, 竹村美智子, 西村貴子, 阿部洋子, 有田憲司, アパタイトアイオノマーセメントの開発研究 粉末と液の配合量の違いが及ぼす影響 , 第 55 回日本小児歯科学会大会, 2017

今瀧梨江, 邱 思瑜, 邱 秀慧, 篠永ゆかり, 竹村美智子, 阿部洋子, 西村貴子, 有田憲司, アパタイトアイオノマーセメントの開発研究 2 種の HAp と 2 種の結晶セルロースが及ぼす影響 , 第 55 回日本小児歯科学会大会, 2017

Chiu S, Shinonaga Y, Abe Y, Harada K, Arita K, Influence of Porous Spherical-Shaped Hydroxyapatite on Mechanical Strength and Bioactive Function of Conventional Glass

Ionomer Cement, BIT's 3rd Annual World Congress of Oral & Dental Medicine, 2016
Chiu H, Chiu S, Imataki R, Takemura M, Nishimura T, Abe Y, Shinonaga Y, Arita K,
Study of Ion Release from Novel Apatite-Ionomer Cement Matrix, BIT's 3rd Annual
World Congress of Oral & Dental Medicine, 2016
今瀧梨江, 邱 思瑜, 邱 秀慧, 竹村美智子, 西村貴子, 篠永ゆかり, 阿部洋子, 有田憲司,
第 35 回日本小児歯科学会近畿地方会大会および総会, 2016

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：篠永 ゆかり (SHINONAGA, Yukari)

所属研究機関名：大阪歯科大学

部局名：歯学部

職名：講師

研究者番号：70531961

研究分担者氏名：阿部 洋子 (ABE, Yoko)

所属研究機関名：大阪歯科大学

部局名：歯学部

職名：講師

研究者番号：00325368

(2)研究協力者

研究協力者氏名：入江 正郎 (IRIE, Masao)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。