

平成 30 年 6 月 10 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20455

研究課題名(和文)10-MDPを超える接着性、長期耐久性を備えた新規接着性モノマーの開発

研究課題名(英文)Development of novel functional monomer with higher and more stable bonding performance than 10-MDP

研究代表者

吉原 久美子(Yoshihara, Kumiko)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：90631581

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)：歯科ボンディング材は、含有される機能性モノマーによって、接着強さと耐久性が異なることが知られている。接着耐久性が良いとされている10-MDPであっても、長期的には劣化が避けられないことがわかっており、新規の長期耐久性のある機能性モノマーの開発が望まれている。本研究では、アパタイトとの化学反応性の解析や歯質との接着強さ測定とナノレベルでの接着界面の観察を行うことにより、初期接着が十分あり、かつ長期耐久性を備えた新規機能性モノマーの開発を行うことを目的とした。その結果、長鎖フルオロカーボンモノマーが良好な接着耐久性を示した。

研究成果の概要(英文)：Functional monomers affect the bond strength and its durability. 10-MDP contains adhesives are known as having good bond durability, however it still shows degradation. More hydrolysis-resistant functional monomers are needed to improve bond durability. In this study, we investigate the chemical interaction between functional monomer and hydroxyapatite and bond strength on dentin in order to develop new functional monomer with enough immediate and long term bond strength. From our study, we found long fluorocarbon monomer revealed higher and more stable bond strength.

研究分野：歯科材料

キーワード：機能性モノマー 象牙質 アパタイト 接着強さ

1. 研究開始当初の背景

歯科の臨床で欠かせないコンポジットレジンとは歯質との接着能を有さないため、ボンディング材を用いる。ボンディング材の接着能に関しては、これまでに多くの研究者やメーカーが研究や開発を行ってきた。とくにセルフエッチングタイプでは、ボンディング材は含有される機能性モノマーの構造によって長期の耐久性に大きく異なることが報告されている (Inoue et al. J Dent Res 2005)。その中でも 10-Methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate (10-MDP) 含有ボンディング材は、研究室での接着試験でも、臨床試験でも良好な成績が得られることが報告されている (De Munck et al. J Dent Res 2012)。

一方で、現在のところ接着性、耐久性に優れているといわれる 10-MDP ではあるが、ほかの接着材料に比べると少ないものやより劣化を示すことも知られており、まだ改良の余地があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究課題では、これまでに得られた知見を応用し 10-MDP を超える接着性、長期耐久性を備えた機能性モノマーの開発、特に以下の項目を行う。

①新規の機能性モノマーを合成する。

機能性モノマーのスペーサー部分の長いもの、スペーサー部分にフッ素を含有し以前検討したものよりもスペーサー部分が長いもの、スペーサー部分が親水性を示すもの、またポリマーにリン酸基を付与したものを検討する。

②合成するモノマーとアパタイトとの化学反応性を 10-MDP と比較、検討する。

上記により、10-MDP を超える接着能、接着耐久性のある新規モノマーの開発と、応用を図ることを目的としている。

3. 研究の方法

1) 新規機能性モノマーの検討

2) アパタイトとの化学反応性について、X線回折、固体 NMR を用いて検討する。

3) 接着強さと、サーマルサイクル負荷をかけたのちの接着強さを測り、接着性、耐久性を検討する。

4) 歯質との接着界面を電子顕微鏡を用いて観察・評価する。

4. 研究成果

1) 新規機能性モノマーの検討

機能性モノマーとして、スペーサー部分を変えた構造のものを複数検討した。その中でも、スペーサー部分が親水性のものをまず検討したが、2)、3) のアパタイトとの化学反応性、接着耐久性において、親水性のものはあまり良い成績を示さなかった。

そこで、スペーサー部が疎水性の高いフルオロカーボンのものを検討した。

このモノマーは、10-MDP と同様にアパタイトや歯質象牙質に塗布した時に疎水性を示した。合成されたモノマーの純度は十分に高いことも、確認した。

2) アパタイトとの反応性の検討

15wt% モノマー-エタノール溶液を、アパタイトとの反応させ、5分、1時間、24時間後に洗浄し、サンプルを得た。このサンプルを、X線回折、固体 NMR を用いて分析を行った。

比較として、10-MDP も同様に行った。

その結果、新規モノマーは 10-MDP と同様に 5分の短時間でも、アパタイトの吸着が認められた。

次に、それぞれの 15w% 10-MDP 溶液を、#600 カーボンペーパーで研磨した象牙質に塗布し、20秒後にエアードライ後、薄膜 X線回折で分析した。

その結果、いずれのモノマーでも、低角に特徴的なピークが認められ、モノマーとアパタイトのカルシウムが反応してできたモノマー-カルシウム塩であることが推察された。このモノマー-カルシウム塩は、水中に浸漬しても溶解せず、難溶性であると考えられた。

3) 接着試験評価

評価用のプライマーとして、15wt% モノマー-エタノール溶液に 1w% のカンファークイノンと 3級アミンを添加したものを試作として用いた。また、これは、2液性接着システムを想定しており、ボンディング材としては、クリアフィルメガボンド 2 のボンドの 10-MDP フリーのものを用いた。比較として、10-MDP のプライマーも試作した。

岡山大学生命倫理審査委員会での倫理承認を受けた抜去大白歯 (研 1606-08) を用い、被着象牙質を #600 で研磨後、それぞれの試作プライマー接着材を塗布し、20秒後エアードライし、ボンド材を塗布し、再度エアードライを行い、10秒間光照射を行った。さらにコンポジットレジンとして CLEARFIL AP-X (クラレノリタケデンタル) を築盛し、光照射後 37°C の水中に保管した。24時間後、約 1mm 角のスティック状に切り、半分はすぐに接着試験を行い、残りの半分はサーマルサイクル 15 万回ののちに接着試験を行った。

その結果、サーマルサイクル後はいずれのモノマーでも接着強度が 24 時間後のものに比べて下がるものの、新規モノマーは、優位に接着強さが 10-MDP と比べても高かった。

4) 接着材-歯質象牙質でのボンディング中のフィラーの耐久性評価

接着試験と同様、接着界面観察サンプルとして岡山大学生命倫理審査委員会での倫理承認を受けた抜去大白歯 (研 1606-08) を用い、被着象牙質を #600 で研磨後、それぞれの試作プライマー接着材を塗布し、20秒後エ

アブローし、ボンド材を塗布し、再度エアーブローを行い、10秒間光照射を行った。さらにコンポジットレジンとして CLEARFIL Protect Liner F (クラレノリタケデンタル) を築盛し、光照射後 37°C の水中に保管した。24 時間後、幅約 1 mm の短冊状に切り、半分はレジンに包埋し、残りの半分は接着試験と同様にサーマルサイクル 15 万回ののちにレジン包埋した。レジン包埋を行ったサンプルはその後、マイクロトームで薄切後、TEM 観察した。

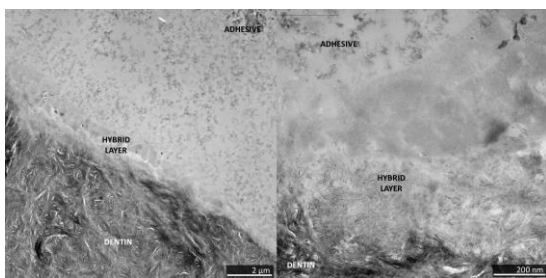


図 1 : 24 時間後の新規プライマー—象牙質界面の透過電子顕微鏡観察

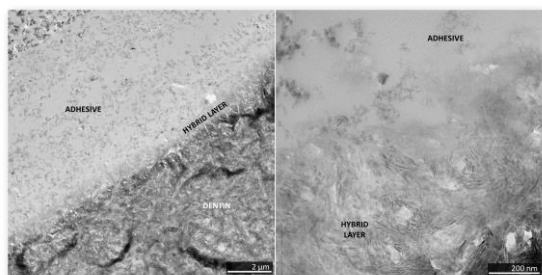


図 2 : サーマルサイクル負荷後の新規プライマー—象牙質界面の透過電子顕微鏡観察

透過電子顕微鏡観察から、新規モノマーを用いたプライマーは強固な接着界面を作っていることが示唆された。

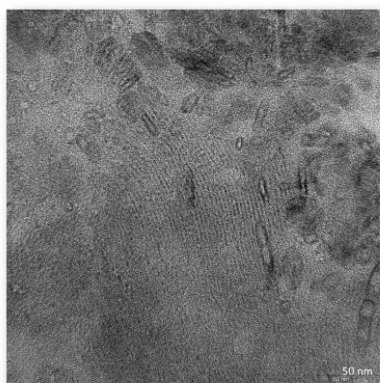


図 3 : サーマルサイクル負荷後の新規プライマー—象牙質界面の透過電子顕微鏡観察 (拡大像)

サーマルサイクル負荷後であってもモノマーとアパタイトカルシウムが反応してできたモノマーカルシウム塩の層状構造がは

っきりと観察された。

以上の結果から、フルオロカーボンをもつモノマーは 10-MDP を超える接着耐久性を示すことが分かった。

本結果は、2017 年 The IADR/AADR/CADR General Session. San Francisco, Calif., USA - March 22-25, 2017 にて口頭発表を行い、現在論文執筆中である。

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 20 件)

①. Yoshihara K, Nagaoka N, Hayakawa S, Okihara T, Yoshida Y, Van Meerbeek B. Chemical interaction of glycerophosphate dimethacrylate (GPDM) with hydroxyapatite and dentin. Dent Mater In press, doi: 10.1016/j.dental.2018.04.003. 査読有

②. Yoshihara K, Hayakawa S, Nagaoka N, Okihara T, Yoshida Y, Van Meerbeek B. Etching efficacy of self-etching functional monomers. J Dent Res. In press. doi: 10.1177/0022034518763606 査読有

③. Pedano M, Li X, Li S, Sun Z, Cokic S, Putzeys E, Yoshihara K, Yoshida Y, Chen Z, Van Landuyt K, Van Meerbeek B. Freshly-mixed and setting calcium-silicate cements stimulate human dental pulp cells. Dent Mater, In press doi: 10.1016/j.dental.2018.02.005.

④. Inokoshi M, Shimizu H, Nozaki K, Takagaki T, Yoshihara K, Nagaoka N, Zhang F, Vleugels J, Van Meerbeek B, Minakuchi S. Crystallographic and morphological analysis of sandblasted highly translucent dental zirconia. Dent Mater. In press. 2018 Jan 8. doi: 10.1016/j.dental.2017.12.008 査読有

⑤. Lise DP, Van Ende A, De Munck J, Yoshihara K, Nagaoka N, Cardoso Vieira LC, Van Meerbeek B. Light irradiance through novel CAD-CAM block materials and degree of conversion of composite cements. Dent Mater. 2017; 34:296-305. doi: 10.1016/j.dental.2017.11.008 査読有

⑥. De-Paula DM, Loguercio AD, Reis A, Natasha, Frota M, Melo R, Yoshihara K, Feitosa VP. Micro-Raman Vibrational Identification Of 10-MDP Bond To Zirconia And Shear Bond Strength Analysis. BioMed Research International. doi.org/10.1155/2017/8756396 査読有

⑦. Cardoso MV, de Rycker J, Chaudhari A, Coutinho E, Yoshida Y, Van Meerbeek B, Mesquita MF, da Silva WJ, Yoshihara K, Vandamme K, Duyck J. Titanium implant functionalization with phosphate-containing polymers may favour

in vivo osseointegration. *J Clin Periodontology*. 2017;44:950-960. doi: 10.1111/jcpe.12736. 査読有

⑧. Yoshihara K, Nagaoka N, Maruo Y, Sano H, Yoshida Y, Van Meerbeek B. Bacterial adhesion not inhibited by ion-releasing bioactive glass filler. *Dental Materials* 2017;33:723-734. doi: 10.1016/j.dental.2017.04.002. 査読有

⑨. Nagaoka N, Yoshihara K, Feitosa VP, Tamada Y, Irie M, Yoshida Y, Van Meerbeek B, Hayakawa S. Chemical interaction mechanism of 10-MDP with zirconia. *Scientific Reports*. 2017 Mar 30;7:45563. doi: 10.1038/srep45563 査読有

⑩. Cardoso MV, Chaudhari A, Yoshihara K, Mesquita MF, Yoshida Y, Van Meerbeek B, Vandamme K, Duyck J. Phosphorylated Pullulan Coating Enhances Titanium Implant Osseointegration in a Pig Model. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32:282-290. doi: 10.1111/jcpe.12736. 査読有

⑪. Li X, De Munck J, Yoshihara K, Pedano M, Van Landuyt K, Chen Z, Van Meerbeek B. Re-mineralizing dentin using an experimental tricalcium silicate cement with biomimetic analogs. *Dental Materials*. 2017; 33:505-513. doi: 10.1016/j.dental.2017.02.003. 査読有

⑫. Yoshihara K, Nagaoka N, Maruo Y, Nishigawa G, Irie M, Yoshida Y, Van Meerbeek B. Sandblasting may damage the surface of composite CAD-CAM blocks. *Dental Materials*. 2017;33:e124-e135. doi: 10.1016/j.dental.2016.12.003. 査読有

⑬. Maruo Y, Nishigawa G, Yoshihara K, Minagi S, Matsumoto T, Irie M. Does 8-methacryloxyoctyl trimethoxy silane (8-MOTS) improve initial bond strength on lithium disilicate glass ceramic? *Dental Materials* 2017;33:e95-e100. doi: 10.1016/j.dental.2016.11.004. 査読有

⑭. Nedeljkovic I, Yoshihara K, De Munck J, Teughels W, Van Meerbeek B, Van Landuyt KL. No evidence for the growth-stimulating effect of monomers on cariogenic *Streptococci*. *Clinical Oral Investigations* 2017;21:1861-1869. doi: 10.1007/s00784-016-1972-3. 査読有

⑮. Li X, Yoshihara K, De Munck J, Cokic S, Pongprueksa P, Putzeys E, Pedano M, Chen Z, Van Landuyt K, Van Meerbeek B. Modified tricalcium silicate cement formulations with added zirconium oxide. *Clinical Oral Investigations* 2017;21:895-905. doi: 10.1007/s00784-016-1843-y. 査読有

⑯. Maruo Y, Nishigawa G, Irie M, Yoshihara K, Matsumoto T, Minagi S. Does acid etching morphologically and chemically affect

lithium disilicate glass ceramic surfaces? *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials* 2017;15:e93-e100. doi: 10.5301/jabfm.5000303. 査読有

⑰. Yoshihara K, Nagaoka N, Sonoda A, Maruo Y, Makita Y, Okihara T, Irie M, Yoshida Y, Van Meerbeek B. Effectiveness and stability of silane coupling agent incorporated in 'universal' adhesives. *Dental Materials* 2016;32:1218-1225. doi: 10.1016/j.dental.2016.07.002. 査読有

⑱. Hanabusa M, Yoshihara K, Yoshida Y, Okihara T, Yamamoto T, Momoi Y, Van Meerbeek B. Interference of functional monomers with polymerization efficiency of adhesives. *European Journal of Oral Sciences* 2016;124:204-209. doi: 10.1111/eos.12245. 査読有

⑲. Inokoshi M, Yoshihara K, Nagaoka N, Nakanishi M, De Munck J, Minakuchi S, Vanmeensel K, Zhang F, Yoshida Y, Vleugels J, Naert I, Van Meerbeek B. Structural & chemical analysis of the zirconia-veneering ceramic interface. *Journal of Dental Research* 2016;95:102-109. doi: 10.1177/0022034515608825. 査読有

⑳. Nishigawa G, Maruo Y, Irie M, Maeda N, Yoshihara K, Nagaoka N, Matsumoto T, Minagi S. Various effects of sandblasting of dental restorative materials. *PLoS One* 2016;11:e0147077. doi: 10.1371/journal.pone.0147077 査読有

〔学会発表〕(計 16件)

①. Yoshihara K, Nagaoka N, Yoshida Y, Van Meerbeek B. The effect of phosphoric-acid cleaning on chemical interaction of 10-MDP with zirconia. The annual meeting of Asia Bioceramic Society 30 Nov- 1 Dec 2017. Okayama, Japan

②. 吉原久美子, 長岡紀幸, 入江正郎, 吉田靖弘, レジンセメントの曲げ強さに対する長期水中保管の影響, 第36回日本接着歯学会学術大会, タワーホール船堀, 東京 2017年11月25, 26日

③. Yoshihara K. Chemical Interaction Between 10-MDP in Glass Ionomer Cement And Teeth/zirconia. Brazil-Japan Joint research workshop on adhesive dentistry, (2017.11.1), Piracicaba, Brazil

④. 吉原久美子, 長岡紀幸, 小河達之, 吉田靖弘, アルカリ環境が修復材料の耐久性に与える影響, 147回日本歯科保存学会春季学術大会, マリオス(盛岡地域交流センター), 岩手県盛岡市(2017.10.27)

⑤. Yoshihara K, Nagaoka N, Maruo Y, Yoshida Y., Van Meerbeek B. Development of Self-Adhesive Pulp-Capping Agents

Containing a Novel Acrylamide Monomer. CED-IADR, Vienna, (Austria), (2017, 9. 22).

⑥. YOSHIHARA K, Abe S, Nagaoka N, Makita Y, Obika H, Van Meerveek B, Yoshida Y. Rechargeable anti-bacterial efficacy of montmorillonite modified with cetylpyridinium chloride for dental materials. ADVANCES IN FUNCTIONAL MATERIALS, 2017. 8. 17, Los Angeles, USA.

⑦. 吉原久美子, 長岡紀幸, 丸尾幸憲, 吉田靖弘, 10-MDP プライマー処理前の洗浄がジルコニアの接着に及ぼす影響, 日本補綴歯科学会第 126 回学術大会パシフィコ横浜, 神奈川県, 横浜市, 2017 年 7 月 9 日

⑧. 吉原久美子, 小河達之, 長岡紀幸, 吉田靖弘, 異なる種類のフィラーが 1 液型ボンディング材の粘性, 耐久性に与える影響, 146 回日本歯科保存学会春季学術大会, リンクステーションホール青森, 青森県青森市, 2017 年 6 月 8 日

⑨. 吉原久美子, 長岡紀幸, 吉田靖弘, アクリルアミド系モノマー含有レジン添加型覆髄材の検討, 第 69 回 歯科理工学会 春期学術講演会, 日本歯科大学生命歯学部富士見ホール, 東京, 2017 年 4 月 16 日

⑩. Yoshihara K, Nagaoka N, Hara T, Nakamura A, Yoshida Y, Van Meerbeek B. EDS-(S)TEM observation and analysis of caries-remineralization on dentin. The IADR/AADR/CADR General Session. San Francisco, Calif., USA - March 22-25, 2017

⑪. Yoshihara K, Hayakawa S, Nagaoka N, Yoshida Y, Van Meerbeek B. Chemical interaction of a novel functional monomer with hydroxyapatite/dentin. The IADR/AADR/CADR General Session. San Francisco, Calif., USA - March 22-25, 2017

⑫. 吉原久美子, 長岡紀幸, 吉田靖弘, 2 ステップセルフエッチングボンディング材の長期臨床症例の接着界面観察, 第 35 回日本接着歯学会学術大会, 北海道大学 学術交流会館, 札幌, 2016 年 12 月 3 日

⑬. YOSHIHARA K, Hayakawa S, Nagaoka N, Yoshida Y, Van Meerbeek B. Competitive interaction of 10-MDP and 4-MET with hydroxyapatite. 94th General Session & Exhibition of the IADR, 22-25, June 2016, Seoul, Korea.

⑭. 吉原久美子, 長岡紀幸, 吉田靖弘, リン酸エッチングの有無がユニバーサルアドヒーズの象牙質接着耐性に与える影響, 145 回日本歯科保存学会秋季学術大会, キッセイ文化ホール (長野県松本文化会館), 松本, 2016 年 10 月 28 日

⑮. 吉原久美子, 長岡紀幸, 佐野英彦, 吉田靖弘, Bioactive glass フィラー含有コンポジットレジンの表面性状の検討, 144 回日本歯科保存学会春季学術大会, 栃木県総合文化センター, 宇都宮, 2016 年 6 月 10 日

⑯. 吉原久美子, 長岡紀幸, 丸尾幸憲, 西川

悟郎, 吉田靖弘, リチウムシリケートセラミックの構造観察と分析, 日本補綴歯科学会第 125 回学術大会, 石川県立音楽堂, ANA クラウンプラザホテル金沢, 金沢, 2016 年 7 月 10 日

[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:なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉原久美子 (YOSHIHARA Kumiko)
岡山大学・大学病院・助教
研究者番号: 90631581