

令和元年5月17日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20629

研究課題名(和文)薬剤徐放作用をもつ新規歯科矯正用接着材の開発

研究課題名(英文)Development of novel orthodontic adhesive with drug release ability

研究代表者

中西 康(nakanishi, ko)

北海道大学・大学病院・医員

研究者番号：00754863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：今日マルチブラケット装置は矯正歯科治療において最も頻用されているが、装置周囲の清掃が困難となり齲蝕原因菌が繁殖しやすいため、装置撤去後周囲に齲蝕が見られることが多い。この問題を解決するため、薬剤を徐放する接着材の開発を行っている。

本研究では、薬剤を担持するためナノ多孔性シリカを接着材に添加することで、陽イオン性の分子を長期間徐放できることがわかった。また、少量の添加であれば接着材の物性を変化させないことがわかった。以上より、ナノ多孔性シリカが新規薬剤徐放性歯科矯正用接着材の開発に有用であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、歯科材料に薬剤性を与える研究として材料に直接薬剤を添加した例が報告されているが、徐放量はごく少量で、表面に露出した薬剤が主に効果を発揮するというもので範囲は極めて限局的なものであった。今回、ナノ多孔性シリカを薬剤のキャリアーとして接着材に添加することで、長期間に及ぶ薬剤の徐放や薬剤のリチャージが可能となることがわかり、薬剤徐放性をもつ新規歯科矯正用接着材の開発に向けて重要な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：Recently, a multi bracket appliance is most frequently used in orthodontic treatment. However, this appliance makes cleaning around itself difficult and bacteria causing caries increase. In this reason, caries of teeth are often found after removed this appliance. For solving this problem, we are developing a novel adhesive with controlled drug release.

In this study, nano-porous silica (NPS) was added to adhesive for charging drug. It was revealed that obtained adhesive released cation molecules for long time. And, mechanical property of obtained adhesive was equal to raw adhesive. From this result, it was suggested that NPS was useful to develop novel orthodontic adhesive with drug release ability.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯科矯正用接着材 薬剤徐放性 ナノ多孔性シリカ

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

### 1. 研究開始当初の背景

今日矯正歯科治療において最も頻用されている装置であるマルチブラケット装置は、数年間歯面に接着させるため、口腔清掃が困難になり齲蝕原因菌が繁殖し、治療期間中あるいは装置撤去後周囲に齲蝕が見られることが多く大きな問題となっている。特に治療期間中の齲蝕は一度治療を中断する必要性もあり得る。治療時には口腔清掃指導を十分に行うが、患者のコンプライアンスに大きく左右されるため完全に予防することは困難である。齲蝕原因菌を装置周囲から完全に取り除くことがこの問題の根本的な解決法と考え、接着材に齲蝕原因菌に有効な薬剤を添加し、徐放させることを考えた。

しかし、接着材に直接薬剤を添加したものでは表面に現れた薬剤部位のみの限定的な範囲で効果を示し、長期間に及ぶ薬効は得られない(N Namba et al., (2009))。そこで、薬剤を担持できるナノ構造をもつ物質を接着材に添加することにより長期間に及ぶ薬剤徐放性をもつ接着材を開発し、問題を解決することを考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、矯正歯科治療における齲蝕予防のため薬剤を担持できるナノ構造をもつ物質を添加した新規薬剤徐放性接着材を開発し、臨床応用へ向け、データを集積することである。

### 3. 研究の方法

#### (1)新規接着材の調整

##### ナノ多孔性シリカの作製

薬剤を担持する担体としてナノ多孔性シリカ(NPS)を用いた。まず、蒸留水に臭化セチルトリメチルアンモニウムと水酸化ナトリウムを添加して80℃で30分攪拌後、テトラエトキシシランを添加し、さらに2時間攪拌した。懸濁液を濾過、洗浄、乾燥して、得られた粉末を550℃で4時間焼成することでNPSを生成した。得られたNPSの形態は走査型電子顕微鏡(SEM)、透過型電子顕微鏡(TEM)で確認した。

##### 接着材へのNPSの添加

接着材にはガラスアイオノマーセメント(GIC)を用いた。GICは粉末にNPSを添加し、メーカー指定の方法で、硬化させ試験片を得た。

#### (2)NPS含有GICへの薬剤の取り込み

今回の研究では、水溶性色素をモデル薬剤として用い、将来薬剤を用いるための予備検討を行った。水溶性薬剤には、カチオン性のローダミンB、アニオン性のローズベンガル、電荷のないフルオレセインを用いた。各色素の1wt%水溶液製作しNPS含有GICを24時間浸漬することでNPSにGICを担持させた。なお、NPSの濃度は5wt%とした

#### (3)徐放量の評価

徐放量の評価には、紫外可視分光法を用いた。37℃の蒸留水に色素を取り込ませた試験片を24時間浸漬させた。24時間後、試験片を取り出し新しい蒸留水に浸漬させ、これを24時間ごとに14日間繰り返した。得られた浸漬液の吸光度を測定し、色素徐放量の評価を行った。コントロールとしてNPSを含有していないGICでも同様の方法で、色素の取り込みと徐放量の評価を行った。

#### (4)リチャージ能力の評価

14日間浸漬後のNPS含有GICを再度各色素の1wt%水溶液に浸漬させ色素のリチャージを行い、徐放量の評価を行った。

#### (5)NPS含有GICの機械的性質の評価

NPS含有GICを直径6.0mm、高さ10.0mmの試験片に成型し、圧縮試験を行った。なおNPSの濃度は10wt%とし、コントロールとしてNPSを含有していないGICでも同様の方法で圧縮試験を行った。

### 4. 研究成果

#### (1)NPSの形態的評価

SEM観察像より得られたNPSは約0.3~0.5μmの球形であった(図1)。また、TEM観察像より表面にナノサイズの多数の孔が観察され、孔の直径は約2.5nmであった(図2)。

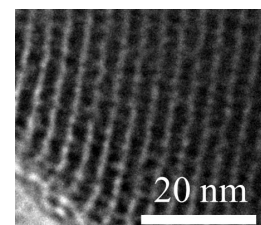
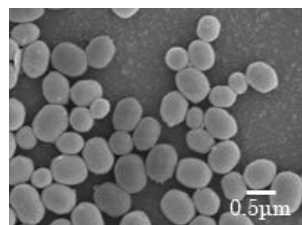


図1: SEM観察像

図2: TEM観察像

#### (2)色素徐放能の評価

コントロールでは、ローダミンB、フルオレセインで1日目のみ浸漬液の着色を肉眼で確認でき、ローズベンガルは浸漬液の

着色を認めなかった。それに対し、NPS 含有 GIC ではフルオレセイン、ローズベンガルで 1 日目のみ浸漬液の着色が認められ、ローダミン B では 7 日間に及ぶ浸漬液の着色が認められた (図 3)。

紫外可視分光計による計測から、フルオレセインを担持させた試験片の浸漬液では 489nm の波長、ローズベンガルでは 549nm の波長、ローダミン B では 554nm の波長に吸光度のピークが見られた。これは、それぞれ色素の吸光度のピークの波長と一致しており、それぞれの色素が徐放されていることがわかった。フルオレセイン、ローズベンガルのコントロールと NPS 含有 GIC、ローダミン B のコントロールでは、2 日目以降吸光度のピークの大きさが大きく減少し、4 日目にはほぼピークが確認できなかったことに対し、ローダミン B の NPS 含有 GIC では、2 日目以降徐々にピークの大きさは減少するものの 14 日目までピークが確認できた。この結果より、NPS はカチオン性のローダミン B を担持することが可能であり、蒸留水に浸漬すると徐放量は低下していくが、2 週間以上にわたり徐放することがわかった。

また、NPS 含有 GIC にローダミン B のリチャージを行ったところ、初回のローダミン B のチャージ時と比較し、徐放量の低下は見られたものの、14 日目までの徐放が確認できた。この結果より、NPS はリチャージが可能であることがわかった。



図 3: 浸漬液の色調変化 (ローダミン B)

### (3) 機械的性質の評価

NPS を含有していない GIC と NPS 含有 GIC との間に圧縮強さに有意差は認められなかった。この結果より、10wt%までの添加であれば、GIC の機械的性質に影響を及ぼさないことが予測された。

本研究の成果は産学連携事業への展開中であり、製品上市を視野にいれた開発も関連企業で着手された。よって、製品開発やそれに伴う特許出願の妨げになり得る内容は本報告書から割愛する。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

Bando Y, Nakanishi K, Abe S, Yamagata S, Yoshida Y, Iida J, Electric charge dependence of controlled dye-release behavior in glass ionomer cement containing nano-porous silica particles, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 18(1), 75-79, 2018 (査読あり)

Era Y, Seitoku E, Nakanishi K, Bando Y, Nakamura K, Abe S, Kusaka T, Nakamura M, Inoue S, Sano H, Yoshida Y, Controlled Drug Release Property of Nano-Porous Silica Micro Particles and their Cytocompatibility, *Key Engineering Materials*, 782, 262-267, 2018 (査読あり)

Nakanishi K, Bando Y, Katsurayama T, Morimoto S, Abe S, Yamagata S, Yoshida Y, Iida J, Controlled ion release property of glass ionomer cement containing nanoporous silica particles, *Key Engineering Materials*, 720, 17-20, 2017 (査読あり)

K. Nakamura, K. Nakanishi, Y. Bando, A. Hasebe, A. Hyono, S. Abe, K. Shibata, Y. Yoshida, J. Iida, and Y. Yawaka, Charge and controlled release of epigallocatechin gallate by glass ionomer cement containing nanoporous silica particles, *Nano Biomedicine*, 9(1), 29-34, 2017 (査読あり)

E. Seitoku, Y. Era, K. Nakanishi, Y. Bando, S. Kakuda, K. Nakanmura, T. Kusaka, S. Abe, M. Nakamura, Y. Yawaka, J. Iida, Y. Yoshida, H. Sano, Estimation of Controlled Drug-release Behavior of Nano-porous Silica Micro Particles and Their Biocompatibility, *Nano Biomedicine*, 9(2), 112-116, 2017 (査読あり)

Nakanishi K, Yamagata S, Akasaka T, Abe S, Yoshida Y, Iida J, Development of Poly(L-lactic acid)/Organically Modified Montmorillonite Nanocomposites for the Fabrication of Orthodontic Anchoring Screws, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 16(9), 9292-9297, 2016 (査読あり)

Nakanishi K, Abe S, Yamagata S, Yoshida Y, Iida J, Effects of surface properties of montmorillonite for their cytocompatibility, *Key Engineering Materials*, 696, 80-84, 2016 (査読あり)

Abe S, Iwadera N, Mutoh M, Katsurayama T, Morimoto S, Nakanishi K, Akasaka T, Inoue S, Yawaka Y, Iida J, Yoshida Y, Cytocompatibility of ceramic nano particles to various types of cells, *Key Engineering Materials*, 696, 234-237, 2016 (査読あり)

[学会発表] (計 1 1 件)

Nakanishi K, Bando Y, Abe S, Yamagata S, Yoshida Y, Iida J, Drug sustain-release property of glass ionomer cement containing nano-porous silica, 96<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the IADR, ExCeL London Convention Center (London, England), 2018.7.25-28, Program book 197

Seitoku E, Abe S, Bando Y, Nakanishi K, Kakuda S, Inoue S, Iida J, Yoshida Y, Sano H, Cytocompatibility of Nano-porous Silica Using for Novel Controlled Drug-release Materials, 96<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the IADR, ExCeL London Convention Center (London, England), 2018.7.25-28, Program book 197

Bando Y, Nakanishi K, Abe S, Yamagata S, Yoshida Y, Iida J, Development of Novel Multi-functional Glass Ionomer Cement Using Nanoporous Silica, 96<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the IADR, ExCeL London Convention Center (London, England), 2018.7.25-28, Program book 240

阿部薫明、中西 康、坂東洋祐、成徳英理、江良裕子、飯田順一郎、佐野英彦、吉田靖弘、ナノ構造体シリカからの薬剤徐放挙動と生体適合性の評価、第39回日本バイオマテリアル学会大会、2P-049-、タワーホール船堀（東京都、江戸川区）2017年11月20、21日、予稿集243頁

Nakanishi K, Abe S, Bando Y, Yamagata S, Yoshida Y, Iida J, Effect of surface charge of nanoporous silica particle for controlling ion capture and release, 29<sup>th</sup> Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine, Purpan Hospital (Toulouse, France), 2017.10.25-27. Abstract book 198

江良裕子、中西 康、阿部薫明、玉井美保、赤坂 司、吉田靖弘、ナノポーラス物質を用いたグラスアイオノマーセメントマトリックスからの薬剤モデル物質の徐放挙動、第70回日本歯科理工学会学術講演会、A-14、朱鷺メッセ（新潟）、2017年10月14、15日、日本歯科理工学会誌、36巻、5号、356頁

中西 康、山方秀一、赤坂 司、阿部薫明、佐藤嘉晃、吉田靖弘、飯田順一郎、新規歯科矯正用アンカースクリュー開発に向けたポリ乳酸/モンモリロナイトナノコンポジットの研究、9th World Implant Orthodontic Conference、神戸国際会議場（神戸、兵庫）2017年7月2-4日、Program book 9頁

Y. Bando, K. Nakanishi, S. Abe, S. Yamagata, Y. Yoshida, J. Iida, A selective cation uptake / release system Using nano-porous silica, 16<sup>th</sup> Asian BioCeramic Symposium Queensland University of Technology Gardens Point Campus (Brisbane) 2016.12.5-6

中西 康、坂東洋祐、阿部薫明、山方秀一、吉田靖弘、飯田順一郎、多孔性シリカ添加グラスアイオノマーセメントのイオン放出能の検討、第75回日本矯正歯科学会大会、アスティとくしま、むらさきホール（徳島）2016年11月7-9日、抄録集213頁

Nakanishi K, Bando Y, Katsurayama T, Morimoto S, Abe S, Yamagata S, Yoshida Y, Iida J, Controlled ion release property of glass ionomer cement containing nanoporous silica particles, 28<sup>th</sup> Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine, Omni Hotel (North Carolina USA), 2016.10.18-21. Abstract book 23

中西康、阿部薫明、坂東洋祐、山方秀一、吉田靖弘、飯田順一郎、新規歯科材料開発に向けたモンモリロナイトの細胞適合性の評価、第67回日本歯科理工学会学術講演会、P-53、福岡、2016年4月、日本歯科理工学会誌、35巻、2号、139頁

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

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。