

平成22年3月31日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2009

課題番号：18592088

研究課題名（和文）

機能性モノマーの分子構造とアパタイト表面における化学的相互作用との関連性

研究課題名（英文） Relation between the molecular structure of functional monomers and their interaction on apatite surface

研究代表者

小河 達之 (OGAWA TATSUYUKI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助手

研究者番号：10346421

研究成果の概要（和文）：

う蝕や外傷による歯の欠損には、歯質の削除量が少なく、かつ、審美性に優れた歯質接着性材料が多用されている。しかし、現在の歯質接着性材料も口腔内での劣化の問題を抱えており、その気序も未だ明らかになっていない。本研究では3種類の機能性モノマーについて接着耐久性に関するメカニズムを解明した。また、より機能性に優れたモノマーでも重合状態により機械的性能が大きく異なり、重合開始剤をプライマーに添加することにより改善されることも明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

Although decayed/fractured teeth can be reconstructed minimally invasively and nearly invisibly using adhesive technology, the clinical longevity of dental composite restorations is still too short. Water sorption is thought to be the principal cause of destabilization of the biomaterial-tooth bond. However, the actual mechanisms of interfacial degradation are far from understood. In this study, the interaction of three monomers (4-MET/10-MDP/Phenyl-P) with hydroxyapatite (HAp), and for an experimental 10-MDP:EtOH:H₂O (15:45:40wt%) self-etch primer also with dentin/enamel, was characterized by XPS and XRD. The tensile bond strength (TBS) to enamel/dentin of the primer with and without 1wt% camphorquinone (CQ) added, was also measured. Regarding molecular interaction, the two extremes were Phenyl-P that rather “etched” and 10-MDP that rather “bonded” to HAp (with 4-MET behaving somewhat in between). XRD revealed a higher crystallite size/crystallinity for enamel, while nano-layering was more pronounced at dentin. The exp. primer needed CQ to obtain a TBS to dentin comparable to that of commercial material including 10-MDP, but not when bonded to enamel. It was indicated that adequate polymerization (by CQ) is needed to stabilize the formed nano-layer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,100,000	0	1,100,000
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,500,000	720,000	4,220,000

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：機能性モノマー，4-MET，10-MDP，Phenyl-P，アパタイト，硬組織，NMR，XRD

1. 研究開始当初の背景

現在、我が国は超高齢社会に向かい、介護費や医療費の増大など深刻な社会問題が山積している。その中でも『寝たきり老人』の増加は早急に対処すべき課題となっている。骨・関節の疾患のみでなく歯牙喪失も『寝たきり』と強い相関があることが報告されており、高齢者数の急増している我が国において、早急に取り組む必要のある必須課題である。

従来、う蝕は歯牙喪失につながる疾患であったが、近年のう蝕の減少と『歯質接着材料』の発展により、その率は激減した。特に、我が国における『歯質接着材料』の開発と普及は目覚ましいものがあり、日本の『接着』技術は常に世界をリードしてきた。これは過去、機能性モノマーが数多く国内で開発されたことが大きい。しかし、近年では新たなモノマー開発が行われていないにも関わらず市販品の更新はめまぐるしい。これは臨床家、研究者ともに更なる性能の向上を求めていることに他ならない。それに加え、レジン成分中のビスフェノールAが環境ホルモンとしてとりあげられるなど、歯科材料の安全性に対する社会的関心も高まっている。最高の接着機能や生体安全性を発揮する材料を開発するためには、その主成分たる接着性モノマーを分子レベルで理論的に設計する必要がある。

2. 研究の目的

我々は歯科治療で用いられている機能性モノマーや酸などの分子がアパタイト表面に対しどのように作用するかを分子レベルで検討してきた。本研究では今まで蓄積してきた研究結果をもとに、酸や機能性モノマーの分子構造とアパタイト表面における化学的相互作用との関連性について3次元分子解析モデルを用いて検討することにより、骨や歯など生体硬組織への長期接着性に優れた新しいモノマーを理論的に設計するための基礎的知見を集積する。

3. 研究の方法

(1) X線光電子分光法 (XPS)

機能性モノマーとして、市販セルフエッチ

ングプライマーに使用されている10-methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate (10-MDP), 4-methacryloyloxyethyl trimellitic acid (4-MET) および2-methacryloxyethyl phenyl hydrogen phosphate (Phenyl-P), ならびに Vivadent社から供給された3種類のホスホン酸系機能性モノマー2-[4-(dihydroxyphosphoryl)-2-oxabutyl]acrylate (HAEPA), ethyl 2-[4-(dihydroxyphosphoryl)-2-oxabutyl]acrylate (EAEPA), 2,4,6-trimethylphenyl 2-[4-(dihydroxyphosphoryl)-2-oxabutyl]acrylate (MAEPA)を用いた。歯面モデルとして用いたアパタイト焼結体 (APP-101, HOYA ペンタックス社製) に各種機能性モノマーの15wt%溶液 (機能性モノマー: エタノール: 水 = 15wt%: 45wt%: 40wt%) を一定時間反応させた後、エタノール52.9wt%の水溶液中にて超音波洗浄を行った。得られた試料表面をXPSにて分析することにより、機能性モノマーとアパタイトとの結合状態を化学的に解析した。

(2) 固体核磁気共鳴 (31P MAS NMR)

アパタイト粉末と上記の機能性モノマーをエタノールと水の混溶媒で反応させた試料を作製し、得られた反応性生物を遠心分離、乾燥した後、固体NMRにより試料の分子構造の解析を行った。

(3) 粉末X線回折 (粉末XRD)

アパタイト粉末と上記の機能性モノマーをエタノールと水の混溶媒で反応させた試料を作製し、得られた反応性生物を遠心分離、乾燥した後、粉末XRDにより試料の結晶相の同定を行った。

(4) 薄膜X線回折 (XRD)

HOYA ペンタックス社製アパタイト焼結体APP-101, ウシ抜去歯エナメル質, ウシ抜去歯象牙質の3種類を用いた。また、処理液にはクラレメディカル社製メガボンドセルフエッチングプライマー, 15wt%10-MDP 試作セルフエッチングプライマー (エタノール45wt%, 蒸留水40wt%) の2種類を用いた。処理液で一定時間反応させたアパタイトプレートおよび歯面を薄膜XRDにて分析し、粉末XRDの結果と比較検討した。

(5) 引張り接着試験

15wt%10-MDP (エタノール 45wt%, 蒸留水 40wt%) 溶液に光重合開始剤であるカンフェーキノン添加ならびに無添加のセルフエッチングプライマーを試作した。ウシ抜去歯の象牙質を#600の耐水研磨紙にて注水下で研磨した後、それぞれのセルフエッチングプライマーで処理したものを被着体として、引張り接着試験を行った。

4. 研究成果

(1) X線光電子分光法 (XPS)

10-MDP に関しては、アパタイトに吸着した分子と未反応の分子とでは C1s ピークの波形に違いがあることが明らかとなった。理論的解析の結果より、10-MDP はアパタイト表面に化学吸着していることが示唆された。また、Phenyl-P はアパタイト表面に吸着・残存せず、処理後の C1s ピークも Phenyl-P 本来の波形と大きく異なっていた。これは、アパタイト表面に吸着した Phenyl-P が分解した可能性も含んでおり、Phenyl-P の安定性に関する詳細な検討も必要となった。一方、HAEPa, EAEPa, MAEPa については、詳細なピーク分割には至らず、ホスホン酸系モノマーの試料数を増やし、十分なリファレンスを作成する必要があることがわかった。

(2) 固体核磁気共鳴 (31P MAS NMR)

Phenyl-P はアパタイト表面に吸着し、表面のカルシウムと結合したものが溶液中に解離することにより、アパタイト表面の脱灰を促進することが示唆された。

(3) 粉末 X 線回折 (粉末 XRD)

Phenyl-P はアパタイト表面に吸着し、表面のカルシウムと結合したものが溶液中に解離することにより、アパタイト表面の脱灰を促進する。また、10-MDP は反応初期でアパタイトに吸着し、10-MDP のカルシウム塩を形成する。またその構造は 10-MDP 分子が 2 分子向かい合った層状構造をとる。一方、4-MET は 10-MDP と同じ反応時間では、4-MET のカルシウム塩の形成は認められず、反応の速度が遅いことが示唆された。

(4) 粉末 X 線回折 (粉末 XRD)

アパタイト焼結体、エナメル質、象牙質表面を 10-MDP 溶液にて処理したところ、処理面の違いにより反応性が異なることが明らかとなった。特に、メガボンドセルフエッチングプライマーでは、象牙質表面には 10-MDP 分子が 2 分子向かい合った形の層状構造を形成するものの、エナメル質表面では検出限界以下であることが明らかとなった (図)。

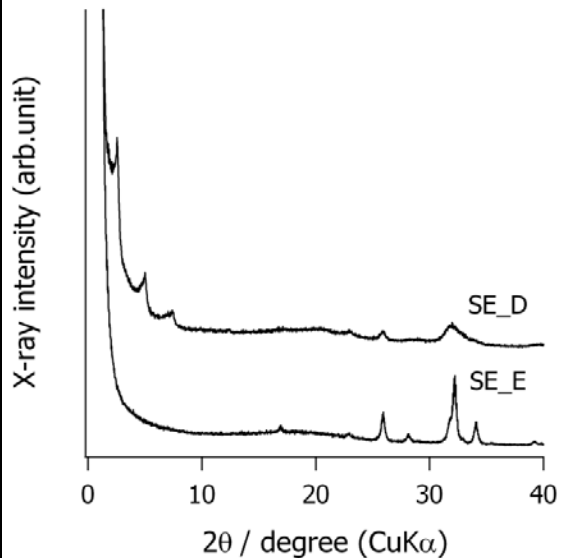


図 メガボンドセルフエッチングプライマーにて処理したウシ象牙質とエナメル質の薄膜 X 線回折。象牙質表面には層状構造の形成を表す低角側のピークが認められるものの、エナメル質表面では検出限界以下であった。

また、(5) の引張り接着試験より得られた破断面を薄膜 X 線回折にて分析したところ、層状構造が検出された。このことから、層状構造の内部で破断したことがわかった。

(5) 引張り接着試験

引張り接着試験より、10-MDP の層状構造が厚い場合は接着力が低下することが示唆された。さらに、上記のように破断面には層状構造が検出されたことから、層状構造の内部で破断したことが明らかとなった。これは、層状構造の内部まで光重合触媒が浸透せず、重合が不十分になったためと考えられる。そこで、試作プライマーに光重合開始剤を添加したところ、接着強さは優位に増加し、改めて重合の重要性を認識した。

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 19 件)

- ① Yoshihara, K., Yoshida, Y., Nagaoka, N., Fukegawa, D., Hayakawa, S., Mine, A., Nakamura, M., Minagi, S., Osaka, A., Suzuki, K., Van Meerbeek, B. Nano-controlled molecular interaction at adhesive interfaces for hard-tissue reconstruction. *Acta Biomaterialia*, 査読有, (in press).
- ② Fukuoka, A., Koshiro, K., Inoue,

- S., Yoshida, Y., Tanaka, T., Ikeda, T., Suzuki, K., Sano, H., Van Meerbeek, B. Hydrolytic stability of one-step self-etch adhesives bonded to dentin. *Journal of Adhesive Dentistry*, 査読有, (in press).
- ③ Kawahara, D., Mine, A., De Munck, J., Kuboki, T., Yoshida, Y., Suzuki, K., Van Meerbeek, B., Yatani, H. The quasi-3D marginal leakage of full-coverage crowns: resin coating method vs sodium hypochlorite treatment. *International Journal of Prosthodontics*, 査読有, (in press).
- ④ 吉田靖弘, 中山陽一, 吉原久美子, 英將生, 峯篤史, 井上哲, 鈴木一臣, Van Meerbeek, B. 歯質接着における化学分析の応用. 接着歯学, 査読無, (in press).
- ⑤ Mine, A., De Munck, J., Van Ende, A., Vivan Cardoso, M., Kuboki, T., Yoshida, Y., Van Meerbeek, B. TEM characterization of a silorane composite bonded to enamel/dentin. *Dental Materials*, 査読有, 26:524-532, 2010.
- ⑥ Mine, A., De Munck, J., Cardoso, M.V., Van Landuyt, K.L., Poitevin, A., Kuboki, T., Yoshida, Y., Suzuki, K., Lambrechts, P., Van Meerbeek, B. Bonding effectiveness of two contemporary self-etch adhesives to enamel and dentin. *Journal of Dentistry*, 査読有, 37:872-883, 2009.
- ⑦ 吉田靖弘, 鈴木一臣. 表面・界面研究が明日の歯科医療を創る. 今月の表紙. *日本歯科評論*, 査読無, 69:39-40. 2009.
- ⑧ 鈴木一臣, 吉田靖弘, 吉原久美子, 皆木省吾. 最新の接着技術を駆使した「G-ボンド プラス」の接着メカニズムと性能. *GC CIRCLE*, 査読無, No.130, 26-29, 2009.
- ⑨ Van Landuyt, K.L., Yoshida, Y., Hirata, I., Snauwaert, J., De Munck, J., Okazaki, M., Suzuki, K., Lambrechts, P., Van Meerbeek, B. Influence of the chemical structure of functional monomers on their adhesive performance. *Journal of Dental Research*, 査読有, 87:757-761, 2008.
- ⑩ Mine, A., De Munck, J., Van Landuyt, K.L., Poitevin, A., Kuboki, T., Yoshida, Y., Suzuki, K., Lambrechts, P., Van Meerbeek, B. Bonding effectiveness and interfacial characterization of a HEMA/TEGDMA-free three-step etch&rinse adhesive. *Journal of Dentistry*, 査読有, 36:767-773, 2008.
- ⑪ Nishigawa, G., Maruo, Y., Irie, M., Oka, M., Yoshihara, K., Minagi, S., Nagaoka, N., Yoshida, Y., Suzuki, K. Ultrasonic Cleaning Influences Silica Coated Zirconia Bond Strength; *Dental Materials Journal*, 査読有, 27:842-848, 2008.
- ⑫ Van Landuyt, K.L., Snauwaert, J., De Munck, J., Peumans, M., Yoshida, Y., Coutinho, E., Poitevin, A., Suzuki, K., Lambrechts, P., Van Meerbeek, B. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials*, 査読有, 28:3757-3785, 2007.
- ⑬ Van Landuyt, K.L., Snauwaert, J., De Munck, J., Coutinho, E., Poitevin, A., Yoshida, Y., Suzuki, K., Lambrechts, P., Van Meerbeek, B. Origin of interfacial droplets with one-step self-etch adhesives. *Journal of Dental Research*, 査読有, 86:739-744, 2007.
- ⑭ Peumans, M., De Munck, J., Van Landuyt, K.L., Kanumilli, P., Yoshida, Y., Inoue, S., Lambrechts, P., Van Meerbeek, B. Restoring cervical lesions with flexible composites. *Dental Materials*, 査読有, 23:749-754, 2007.
- ⑮ Nagakane, K., Yoshida, Y., Hirata, I., Fukuda, R., Nakayama, Y., Shirai, K., Ogawa, T., Suzuki, K., Van Meerbeek, B., Okazaki, M. Study on chemical interaction between 4-MET and hydroxyapatite using XPS. *Dental Materials Journal*, 査読有, 25:645-649, 2006.
- ⑯ Fukegawa, D., Hayakawa, S., Yoshida, Y., Suzuki, K., Osaka, A., Van Meerbeek, B. Chemical interaction of phosphoric acid ester with hydroxyapatite. *Journal of Dental Research*, 査読有, 85:941-944, 2006.
- ⑰ De Munck, J., Shirai, K., Yoshida, Y., Inoue, S., Van Landuyt, K., Lambrechts, P., Suzuki, K., Shintani, H., Van Meerbeek, B. Effect of water storage on the bonding effectiveness of 6 adhesives to Class I cavity dentin. *Operative Dentistry*, 査読有, 31:456-465, 2006.
- ⑱ Mine, A., Yoshida, Y., Suzuki, K., Nakayama, Y., Yatani, H., Kuboki, T. Spectroscopic characterization of enamel surfaces irradiated with Er:YAG laser. *Dental Materials Journal*, 査読有, 25:214-218, 2006.
- ⑲ Couinho, E., Van Landuyt, K., De Munck, J., Poitevin, A., Yoshida, Y., Inoue, S.,

Peumans, M., Suzuki, K., Lambrechts, P., Van Meerbeek, B. Development of a Self-Etch Adhesive for Resin-Modified Glass-Ionomers. *Journal of Dental Research*, 査読有, 85:349-353, 2006.

[図書] (計3件)

- ① Cardoso, M.V., Yoshida, Y., Van Meerbeek, B. Adhesion to tooth enamel and dentin - A view on the latest technology and future perspectives: In Statements: Diagnostics and therapy in dental medicine today and in the future. (Roulet, J.F., Kappert, H.F. Ed.) Quintessence Publishing Co, Ltd., London, UK, pp. 25-43, 2009.
- ② 吉田靖弘, 鈴木一臣, 宮崎真至. 象牙質への接着～化学的接着の見地から. 日本歯科評論別冊/接着性コンポジットレジン修復の基礎と臨床 (山田敏元編), ヒョロン・パブリッシャーズ, 東京, pp. 85-92, 2007.
- ③ 吉田靖弘, 鈴木一臣. 歯質への化学的接着を科学する. 歯界展望別冊/臨床に役立つ接着修復のすべて (宮崎真至編), 医歯薬出版, 東京, pp. 45-50, 2006.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小河 達之 (OGAWA TATSUYUKI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助手
研究者番号: 10346421

(2) 研究分担者

吉田 靖弘 (YOSHIDA YASUHIRO)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号: 90281162
鈴木 一臣 (SUZUKI KAZUOMI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 30050058

(3) 連携研究者

なし