

機関番号：32665

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592237

研究課題名 (和文) 自己接着型接着システムによる象牙質接合界面の耐久性向上

研究課題名 (英文) Use of Self-healing Adhesives to Improve Dentin/Resin Interfacial Bonding Durability

研究代表者

宮崎 真至 (MIYAZAKI MASASHI)

日本大学・歯学部・教授

研究者番号：70239391

研究成果の概要 (和文) : 象牙質接着耐久性を向上させるために、微量元素によって象牙質の再石灰化を促進させる次世代自己修復型接着システムの開発を目的とした。その結果、レジンに浸透した脱灰象牙質の物性は、ボンディング材の物性に影響を受けることが判明するとともに、象牙質はその硬さを無機質であるハイドロキシアパタイトに依存しているが、これがボンディング材から供給されるイオンの影響で耐久性に優れた接着を発揮する可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文) : The purpose of this study was to develop a self-healing dentin adhesive system utilizing an adhesive material incorporated with ion-releasing fillers. From the results of this study, the amount of ion release was detected from the experimental adhesives, leading to remineralization effect on dentin/resin interface.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医学・保存治療系歯学

キーワード：歯質接着，コンポジットレジン，再石灰化，接着耐久性，イオン

1. 研究開始当初の背景

歯質接着性レジンの象牙質接着機構において、ハイブリッド層の形成が重要であり、その形態的ならびに機能的検討は現在も国内外で積極的に続けられている。最近では、歯質接着性レジンシステムの長期耐久性を低下させる因子として、象牙質基質あるいは口腔内から放出される MMP がハイブリッド層に及ぼす影響について検討されている。すなわち、口腔内の細菌や唾液中の消化酵素などがレジンと象牙質との接合界面付近のコラーゲン線維に加水分解をもたらし接着構造を崩壊させるというものである。そこ

で、MMP inhibitor であるクロルヘキシジンなどを用いて、生じる劣化を未然に防ぐことが考えられている。しかし、象牙質接合界面における劣化の機序は(1)露出コラーゲン線維層の加水分解、(2)ボンディングレジンの加水分解、(3)レジンとフィラーとの結合の破綻、などが考えられている。したがって、MMP inhibitor の応用によって、接着耐久性が根本的に改善されるものではない。

また、申請者らは、象牙質接合界面にはレジンモノマーの傾斜移行性があり、その深部には脱灰露出コラーゲン繊維が存在することを明らかにしてきた (Sato et al. Oper

Dent. 2005;30:353-358; Sato and Miyazaki. J Dent 2005 Jul;33:475-484; Miyazaki et al. Oper Dent 2003;28:136-142)。したがって、MMP の作用を受けず、この部に劣化が生じないように再石灰化による自己修復を行う方法を検討することが急務と考えられる。

一方、象牙質の再石灰化を促進させる微量元素としては、F 以外に Ca, P, Mg, Si および Al が挙げられる。とくに、Si を多く含んだ bioactive glass S53P4 は、象牙質の再石灰化とともに、象牙細管への石灰化物の沈着を誘発する作用を持つことが示されているところから、その臨床応用に期待が寄せられている。

そこで申請者は、次世代歯質接着システムとして、Si を象牙質接合界面に徐放することによって、この部の積極的な再石灰化を可能とする“自己修復型接着システム”を構築するという着想に至った。

2. 研究の目的

歯質接着性レジンシステムの象牙質に対する接着機構は、レジンモノマーが脱灰された象牙質表層に浸透、硬化してハイブリッド層を形成することによると考えられている。しかし、生体では長期的にこのハイブリッド層が劣化の場となることが指摘され、この転帰の解釈が問題になっている。とくに、酸で脱灰されてはいるものの、レジン成分の浸透が不十分な領域が存在すると、この部に Matrix Metalloproteinases (MMP) が作用してコラーゲン繊維が破壊されること、あるいは水分によってレジンのエステル結合が加水分解する可能性があり、これが接着耐久性に影響を及ぼすことが指摘されている。したがって、接着システムの予後を考えると、脆弱なモノマー未浸透部を強化する臨床的手法に関する早急な検討が必要と考えられる。

そこで申請者らは、接着耐久性に優れた象牙質接合界面を形成させるために、石灰化を促進させることで欠陥の生じにくい接合界面を形成することを考えた。すなわち、石灰化を促進させる微量元素に着目し、これが選択的に溶出する接着材を開発することによって、次世代自己修復性接着システムを構築することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 歯質の石灰化に関与する微量元素である Si を選択する。この Si を含有する自己修復型接着システムとして、フルオロアルミノシリケートガラス粉末の超微細粒子を添加した接着材を試作する。次いで、試作接着システムからの各種元素の放出量を、原子吸光分析によって測定する。これによって、Si の溶出量を数段階に変化させた試作接着システムを製作する。次いで、本接着システムを

用いて製作された接着試片について、歯質接着性試験を行うとともに、その形態的变化については、フィールドエミッション走査電子顕微鏡を用いてその微細構造を観察する。

(2) 象牙質接合界面について超微小硬さ測定装置を用いて、象牙質の弾性率の変化を評価、検討する。これによって、試作接着システムと歯質との物理的相互作用の詳細を明らかにする。口腔内の温熱刺激をシミュレートしたサーマルサイクルを負荷した試片について、接着強さ試験を行うことによって評価する。これによって、歯質接着耐久性をコントロール材料と比較、検討するとともに、走査電子顕微鏡を用いてその破壊形式の詳細を観察し、自己修復によって接着耐久性を獲得する本システムの効果を確認する。以上の検討で得られた知見を総合することによって、接着耐久性に優れた牙質接着機構の一端を担うハイブリッド層の機能と質およびその耐久性に関与する因子を明らかにする。

(3) イオンによる耐酸性の獲得ならびに再石灰化効果について、さらに検討を加える。この検討には、超音波送受信装置を用いることで、経時的な試片の音速変化を指標として測定を行う。

4. 研究成果

(1) 象牙質接着システムの接着耐久性を向上させるために、微量元素によって象牙質の再石灰化を促進させる次世代自己修復型接着システムの開発の一環として、歯質の石灰化に関与する微量元素である Si に着目した。この Si を含有する自己修復型接着システムとして、フルオロアルミノシリケートガラス粉末の超微細粒子を添加した接着材を試作した。組成としては、アルミノシリケートガラスを主体とするものであり、すでに Surface Reacted Glass Filler として実用化されているものを使用した。この接着システムを用いて製作された試片について、その象牙質接合界面について歯質接着性試験ならびにフィールドエミッション走査電子顕微鏡を用いた接着界面の形態的観察を行った。さらに、広く工業界あるいは医学領域でも使用されている超音波パルス法に着目し、本法を用いてレジンと歯質との接合界面における超音波特性を非破壊的に測定した。

その結果、レジンの浸透した脱灰象牙質の物性は、ボンディング材の物性に影響を受けることが判明するとともに、象牙質はその硬さを無機質であるハイドロキシアパタイトに依存しているが、これがボンディング材から供給されるイオンの影響で耐久性に優れた接着を発揮する可能性が示唆された。また、脱灰樹脂含浸象牙質の物性は、長期水中浸漬

によっても安定しており、これが優れた接着耐久性を示す要因となる可能性が示唆された。以上のように、試作接着システムは、自らリリースするイオンの影響を發揮することによって、歯質接着性を故王穰させる可能性が示唆された。

(2) 象牙質接着システムの接着耐久性を向上させるために、微量元素によって象牙質の再石灰化を促進させる次世代自己修復型接着システムの開発の一環として、歯質の石灰化に関与する微量元素である Si に着目した。この Si を含有する自己修復型接着システムとして、フルオロアルミノシリケートガラス粉末の超微細粒子を添加した接着材に着目した。組成としては、アルミノシリケートガラスを主体とするものであり、すでに S-PRG Filler として実用化されているものを使用した。このフィラーを、蒸留水あるいは酢酸溶液に浸漬して、その抽出液を採取した。この溶液におけるイオン放出量については、ICP 発光分析装置 (ICPS-8000, 島津製作所) を用いた。また、Fluorideionelectrode と pH/ionmeter とを用いてフッ化物徐放量の測定を行った。その結果、S-PRG フィラーからは、F 以外に B や Sr などのイオンが徐放していた。とくに、Sr に関しては F と同等あるいはそれ以上の徐放が認められた。このように、S-PRG フィラーから F をはじめ B, Sr あるいは Na などさまざまなイオンが徐放されることが確認でき、その齶蝕象牙質抑制効果的あるいは再石灰化による歯質強化が期待できるものと考えられた。また、前年度に行った歯質接着試験の結果からも、本フィラーを用いた際には、その接着耐久性にも優れたものであることが確認されている。これもまた、S-PRG フィラーから徐放される各種イオンの効果による歯質強化作用によるものとも考えられた。今後、S-PRG フィラーからのイオン放出によって、齶蝕によって脱灰が及んだ象牙質の再石灰化、あるいはこれを応用した接着材の利用によって、象牙質接合界面の強化に関する詳細の検討が必要であることが示唆された。

(3) コンポジットレジンとは、良好な機械的性質、審美性ならびに操作性を有するとともに、フッ化物徐放性あるいは抗菌性などを併せ持った高機能化を目指して開発が進められている。とくに、フッ化物徐放性に関しては、このイオンが有する抗齶蝕作用あるいは石灰化促進作用が着目されており、この点からフッ化物徐放性を有するガラスアイオノマーセメントは、根面齶蝕用修復材としての評価が高い。また、コンポジットレジンへフッ化物を添加する方法も試みられており、フッ化物徐放性モノマーあるいはフッ化物含有

フィラーが開発されている。しかし、コンポジットレジンからのフッ化物徐放はその表層に限局されるとともに、これによって劣化が生じる可能性があるなどの問題点が指摘されている。

そこで、ガラスアイオノマーセメントのフッ化物徐放性がその反応相に由来することに着目し、フルオロアルミノシリケートガラスとポリアクリル酸とを水の存在下で予め酸-塩基反応させる Pre-reacted glass-ionomer (PRG) 技術が開発された。この技術を応用した Surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) フィラーは、ガラス表層部に安定なガラスアイオノマー相を形成させたもので、そのガラスアイオノマー相を補強するための表面改質層を形成させた 3 層構造からなっている。S-PRG フィラーの特徴は、ガラスアイオノマー相と多機能性ガラスから、ガラスアイオノマーセメントと同様に F をはじめとする各種イオンの徐放および取り込みができることである。S-PRG フィラーからのイオン徐放量が最も多かったものは Sr であり、次いで F, B, Na, Si および Al という順であった。イオンの徐放量は、溶媒量の増加に伴って増加する傾向を示したものの、イオンの種類によって異なるものであった。また、蒸留水および乳酸への S-PRG フィラーの混合比率が pH に及ぼす影響では、いずれの条件においても 24 時間後の pH 測定時には 6.7~7.8 を示し、S-PRG フィラーの混合比率が高いほど、その pH 変化も大きくなる傾向を示した。その傾向は、蒸留水あるいは乳酸のいずれにおいても同様であった。

S-PRG フィラーの混合時間が、イオン徐放量に及ぼす影響は、イオンの種類によって傾向が異なるものであった。イオンのうち Sr, B, Na および F においては、混合時間の延長に伴ってその徐放量も増加する傾向を示した。一方、Si および Al においては、混合時間にかかわらず、その徐放量の変化はきわめて小さいものであった。また、蒸留水および乳酸溶液の pH は、混合開始から 1 分以内に 6.8~7.0 と上昇し、その後の変化はほとんど認められなかった。以上のように、S-PRG フィラーを蒸留水あるいは乳酸という異なる溶媒に浸漬した際に徐放されるイオンは多岐にわたるものであり、またその徐放性はフィラー内に特異的な局在を持つことで制御されている可能性が示唆された。さらに、S-PRG フィラーを含有する試作レジンからも同様のイオンが徐放されることが確認されたことから、今後とも各修復材への本フィラーの応用とその発展が期待される。

(4) 歯質接着性レジンシステムの象牙質に対する接着機構は、レジンモノマーが脱灰さ

れた象牙質表層に浸透，硬化してハイブリッド層を形成することによって考えられている。しかし，生体では長期的にこのハイブリッド層が劣化の場となることが指摘され，この転帰の解釈が問題になっている。そこで申請者らは，接着耐久性に優れた象牙質接合界面を形成させるために，石灰化を促進させることで欠陥の生じにくい接合界面を形成することを考えた。すなわち，石灰化を促進させる微量元素に着目し，これが選択的に溶出する接着材を開発することによって，次世代自己修復性接着システムを構築することを目的とした。

臨床で多用される接着システムについて，その対策が急務である象牙質接着システムの接着耐久性を向上させるために，微量元素によって象牙質の再石灰化を促進させる“次世代自己修復型接着システム”を実用化することを最終目標とした。歯質の石灰化に関与する微量元素を含有するガラスフィラーを用いた。このフィラーを含有する自己修復型接着システムとして，組成としてアルミノシリケートガラスを主体とするものを用い，Surface Reacted Glass Fillerとして実用化されているものをモディファイする。試作接着システムからの各種元素の放出量とともにこれが歯質接着性のうちでも，とくに接着耐久性に及ぼす影響を検討した。

接着試片の製作は，ウシの下顎前歯の象牙質を被着面とし，各製造者指示に従って製作された接着試片を，試片製作後 37℃精製水に浸漬保管し，インストロン万能試験機を用いてその剪断接着強さを測定する。また接着試験と同様に製作した試片について，超音波透過法ならびに OCT を用いて検討した。以上の結果から，S-PRG 抽出溶液を使用することが，修復物の予後を安定させるために有効であることが判明した。

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 20 件)

①Takubo C, Yasuda G, Murayama R, Ogura Y, Tonegawa M, Kurokawa H, Miyazaki M, Influence of power density and primer application on polymerization of dual-cured resin cements monitored by ultrasonic measurement, Eur J Oral Sci, 査読有, 118 巻, 2010, 417-422

②Tsujiimoto A, Iwasa M, Shimamura Y, Murayama R, Takamizawa T, Miyazaki M, Enamel bonding of single-step self-etch adhesives: Influence of surface energy

characteristics, J Dent, 査読有, 38 巻, 2010, 123-130

③Tsuchiya H, Tsubota K, Iwasa M, Ando S, Miyazaki M, Platt JA, Influence of adhesive application time on enamel bond strength of single-step self-etch adhesive systems, Oper Dent, 査読有, 35 巻, 2010, 123-130

④Hosoya Y, Ando S, Yamaguchi K, Oooka S, Miyazaki M, Tay FR, Quality of the interface of primary tooth dentin bonded with antibacterial fluoride-releasing adhesive, J Dent, 査読有, 38 巻, 2010, 423-430

⑤Hosoya Y, Tay FR, Ono T, Miyazaki M, Hardness, elasticity and ultrastructure of primary tooth dentin bonded with a self-reinforcing one-step self-etch adhesive, J Dent, 査読有, 38 巻, 2010, 214-221

⑥Fujimoto Y, Iwasa M, Murayama R, Miyazaki M, Nagafuji A, Nakatsuka T, Detection of ions released from S-PRG fillers and their modulation effect, Dent Mater J, 査読有, 29 巻, 2010, 392-397

⑦Shibuya-Chiba Y, Iwasa M, Tsubota K, Miyazaki M, Hirose H, Platt JA, Influence of storage conditions of adhesive vials on dentin bond strength, Oper Dent, 査読有, 35 巻, 2010, 525-530

⑧Inoue N, Tsujimoto A, Takimoto M, Ootsuka E, Endo H, Takamizawa T, Miyazaki M, Surface free-energy measurements as indicators of the bonding characteristics of single-step self-etching adhesives, Eur J Oral Sci, 査読有, 118 巻, 2010, 525-530

⑨Hosoya Y, Shiraishi T, Odatsu T, Ogata T, Miyazaki M, Powers JM, Effects of specular component and polishing on color of resin composites, J Oral Sci, 査読有, 52 巻, 2010, 599-607

⑩Ikeda M, Kurokawa H, Sunada N, Tamura Y, Takimoto M, Murayama R, Ando S, Miyazaki M, Influence of previous acid etching on dentin bond strength of self-etch adhesives, J Oral Sci, 査読有, 51 巻, 2009, 527-534

⑪Maeda T, Yamamoto A, Iwasa M, Takubo C, Takamizawa T, Ando S, Miyazaki M, Self-etching primer system: changes in dentin bond strength with time, J Oral Sci, 査読有, 51 巻, 2009, 431-436

⑫Tonegawa M, Yasuda G, Takubo C, Tamura Y, Yoshida T, Kurokawa H, Miyazaki M, Influence of power density on the setting behaviour of light-cured glass-ionomer cements monitored by ultrasound measurements, J Dent, 査読有, 37 巻, 2009, 535-540

⑬Yasuda G, Inage H, Kawamoto R, Shimamura Y, Takubo C, Tamura Y, Koga K, Miyazaki M, Changes in elastic modulus of adhesive and adhesive-infiltrated dentin during storage in water, J Oral Sci, 査読有, 50 巻, 2008, 481-486

⑭Ikeda M, Tsubota K, Takamizawa T, Yoshida T, Miyazaki M, Platt JA, Bonding durability of single-step adhesives to previously acid-etched dentin, Oper Dent, 査読有, 33 巻, 2008, 703-710

⑮Kawamoto R, Kurokawa H, Takubo C, Shimamura Y, Yoshida T, Miyazaki M, Change in elastic modulus of bovine dentine with exposure to a calcium hydroxide paste, J Dent, 査読有, 36 巻, 2008, 959-964

⑯Maeda T, Yamaguchi K, Takamizawa T, Rikuta A, Tsubota K, Ando S, Miyazaki M, pH changes of self-etching primers mixed with powdered dentine, J Dent, 査読有, 36 巻, 2008, 606-610

⑰Ando S, Watanabe T, Tsubota K, Yoshida T, Irokawa A, Takamizawa T, Kurokawa H, Miyazaki M, Effect of adhesive application methods on bond strength to bovine enamel, J Oral Sci, 査読有, 50 巻, 2008, 181-186

⑱Watanabe T, Tsubota K, Takamizawa T, Kurokawa H, Rikuta A, Ando S, Miyazaki M, Effect of prior acid etching on bonding durability of single-step adhesives, Oper Dent, 査読有, 33 巻, 2008, 426-433

⑲Takamizawa T, Yamamoto A, Inoue N, Tsujimoto A, Oto T, Irokawa A, Tsubota K, Miyazaki M, Influence of light intensity on contraction stress of flowable resins, J Oral Sci, 査読有, 50 巻, 2008, 37-43

⑳Mori K, Inage H, Kawamoto R, Tonegawa M, Kurokawa H, Tsubota K, Takamizawa T, Miyazaki M, Ultrasonic monitoring of the setting of glass-ionomer luting cements, Eur J Oral Sci, 査読有, 116 巻, 2008, 72-76

[学会発表] (計 14 件)

①Kawamoto R, Takamizawa T, Takubo C, Murayama R, Shimamura Y, Miyazaki M, Latta MA, Effect of supernatant solution of S-PRG fillers on tooth mineralization, 89th General Session & Exhibition of the IADR, 2011.3.18, San Diego, CA, USA

②Tsujimoto A, Takamizawa T, Shimamura Y, Rikuta A, Miyazaki M, Platt JA, Surface free-energy of single-step self-etch adhesive treated dentin, 89th General Session & Exhibition of the IADR, 2011.3.18, San Diego, CA, USA

③Miyazaki M, Esthetic Restoration with Bonding—Basic Consideration of Adhesives and Layering Technique—, Univeristy of Hong Kong Faculty of Dentistry, 2010.11.24, Hong Kong, China

④Miyazaki M, Clinical success in esthetic restorations with bonding— Present status in Japan, Dental Innovation Asia Pacific Summit 2010 Singapore, 2010.10.28, Singapore

⑤Miyazaki M, Science & technique of clinical success in esthetic restorations with bonding, The 2010 Dental Adhesive Meeting, 2010.9.12, Orlando, FL, USA

⑥Miyazaki M, Keynote Address: Technique sensitivity of contemporary adhesive systems, 88th General Session & Exhibition of the IADR, 2010.7.16, Barcelona, Spain

⑦Tsubota K, Miyazaki M, Latta MA, Bond strength to enamel using self-etch adhesives with different application 88th General Session & Exhibition of the IADR, 2010.7.16, Barcelona, Spain

⑧島村 穰, 川本 諒, 吉田武史, 高見澤俊樹, 黒川弘康, 安藤 進, 宮崎真至, 光干渉断層装置による歯質の観察, 第55回日本歯科理工学会学術講演会, 2010.4.18, タワーホール船堀, 東京

⑨Miyazaki M, Esthetic restoration with GIOMER materials under the concept of MiCD -Basic consideration and clinical procedures-, Dr. Chang Seminar in Taiwan, 2010.3.21, Taipei, People's Republic of China

⑩Yasuda G, Rikuta A, Takubo C, Ando S, Miyazaki M, Platt JA, Change in elastic modulus of adhesive-infiltrated dentin, 39th Annual Meeting & Exhibition of the AADR, 2010.3.4, Washington DC, USA

⑪Miyazaki M, Esthetic Restoration with Giomer Products—Basic Consideration and Clinical Procedures—, Hong Kong Society of Family Dentistry, 2009.10.11, Hong Kong, China

⑫Miyazaki M, Adhesive based esthetic dentistry, The 6th World Congress of The International Federation of Esthetic Dentistry, 2009.8.3, Las Vegas, Nevada, USA

⑬Hosoya Y, Tay FR, Ono T, Uekusa S, Miyazaki M, Hardness, Young's modulus and ultrastructure of bonded primary tooth dentin, 86th General Session & Exhibition of the IADR, 2009.7.3, Toronto, Canada

⑭Tsujiimoto A, Takamizawa T, Ando S, Platt JA, Miyazaki M, Hinoura K, Influence of acidic adhesives on cut enamel contact angle, 87th General Session & Exhibition of the IADR, 2009.4.3, Miami, FL, USA

[図書] (計1件)

① 宮崎真至, コンポジットレジン修復のサイエンス&テクニック, クインテッセンス出版, 総ページ数144, 2010

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

名称: 歯科用計測装置
発明者: 宮崎真至, 黒川弘康, 島村 穰, 三畑幸則, 釜口昌平, 鈴木賢治, 小川和伸
権利者: 株式会社モリタ東京製作所
種類: 特許
番号: 特願2010-251100
出願年月日: 平成22年11月9日
国内外の別: 国内

名称: 歯科用計測装置
発明者: 宮崎真至, 黒川弘康, 島村 穰, 三畑幸則, 釜口昌平, 鈴木賢治, 小川和伸
権利者: 株式会社モリタ東京製作所
種類: 特許
番号: 特願2010-251102
出願年月日: 平成22年11月9日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計◇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

所属機関の URL
<http://www.dent.nihon-u.ac.jp/homej.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮崎 真至 (MIYAZAKI MASASHI)
日本大学・歯学部・教授
研究者番号: 70239391

(2) 研究分担者

細矢 由美子 (HOSOYA YUMIKO)
長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授
研究者番号: 80112803

(3) 連携研究者

陸田 明智 (RIKUTA AKITOMO)
日本大学・歯学部・助教
研究者番号: 40287660

黒川 弘康 (KUROKAWA HIROYASU)
日本大学・歯学部・助教
研究者番号: 10291709

高見澤 俊樹
日本大学・歯学部・助教
研究者番号: 60373007