

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：33703

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18548

研究課題名（和文）イオン交換処理を施したゼオライト添加型ケイ酸カルシウムセメントの根管治療への応用

研究課題名（英文）Ion-exchange treated zeolite-added calcium silicate cement for root canal treatment

研究代表者

長谷川 智哉（Hasegawa, Tomoya）

朝日大学・歯学部・助教

研究者番号：80761585

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：Mineral Trioxide Aggregate (MTA) は根管治療において高い評価を得ているが、高価であり汎用には至っていない。本研究ではMTAの主成分であるケイ酸カルシウムを主体とするセメントを安価に創製し、さらに、イオン交換処理により抗菌性を発揮する銀イオンや亜鉛イオンなど目的とする作用を有する陽イオンを徐放するよう改質したゼオライト粉末を添加して抗菌作用等を強化した歯科用セメントの作製を目指した。そして、イオン交換後のゼオライトが目的の金属イオンを溶出することを確認した。さらに、合成ケイ酸カルシウムの特性を評価するため、2種類のケイ酸カルシウム化合物をここに合成することも試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、歯内療法学分野で高い評価を得て注目されているMTAの適用拡大を目的とした研究やMTAに代わる代替材料の研究が盛んに行われている。MTAが高価であることが適用拡大を妨げる一因となっていることから、本研究ではMTAの成分の中核となるケイ酸カルシウムを試薬から合成し、さらにイオン交換を行ったゼオライトを添加することにより抗菌作用等の機能付与の可能性を示した。このような新たな根管充填材料を安価に創出できれば歯の保存治療に大きな貢献をなすことができ国民のQOL向上につながると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Mineral Trioxide Aggregate (MTA) is highly evaluated in root canal treatment, However, it is expensive and not widely used. In this study, we aimed to create a low-cost cement composed mainly of calcium silicate, the main ingredient of MTA, and to prepare a dental cement with enhanced antimicrobial properties by adding zeolite powder modified to release cations with desired effects, such as silver and zinc ions that exhibit antimicrobial properties through ion exchange treatment. The aim was to produce a dental cement with enhanced antimicrobial activity. We confirmed that the zeolite after ion exchange eluted the target metal ions. In addition, to evaluate the properties of synthetic calcium silicate, we attempted to synthesize two types of calcium silicate compounds here.

研究分野：歯科保存学

キーワード：MTA ケイ酸カルシウム化合物 ケイ酸二カルシウム ケイ酸三カルシウム 根管充填剤 ゼオライトイオン交換

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年、歯内療法学分野においてバイオセラミックマテリアルが注目され、臨床応用がなされてきている。歯内療法にける根管充填には封鎖性や生体適合性が求められており、理想的な根管充填の概念である“根管のモノブロック化”を追求するものとしてバイオセラミックシーラーが注目を浴びている。これまでの根管形成におけるコンセプトは Cleaning & Shaping であり、Cleaning は細菌やその産生物などの除去、Shaping は根管充填のための機械的拡大という概念に基づいており、根幹の形態や術者の熟練度がその予後に大きく関与する。しかし、バイオセラミックシーラーを用いることにより根管のモノブロック化を行うことができれば、Shaping がほとんど必要なくなり、根管治療の予後の改善、ひいては、多くの歯質を保存することができるため、歯の長期予後に期待がもてるようになる。

歯内療法学分野で注目されている Mineral Trioxide Aggregate (MTA) はケイ酸カルシウムを主成分とする水硬性セメントであり、水練和により生成される水酸化カルシウムの強アルカリによる殺菌効果と硬組織形成促進能を有することが報告されている。また、MTA の成分はポルトランドセメントと同様で、成分中にヒ素などが含まれているとの報告もあり、有害物質の除去が、MTA が高額となる一因であるとの見解もある。

本研究では MTA と同等の特性を有し、成分が明らかな合成ケイ酸カルシウムを主体とするセメント材料を作製し、さらに有用な機能を強化した新たな根管充填材料の開発を目指す。

2. 研究の目的

MTA の臨床的な有用性は認められているが、高額であるために様々な症例に自在に使用することは現状では難しい。そこで本研究では MTA の主成分であるケイ酸カルシウムにターゲットを絞り、試薬をもとに合成を試みた。また、自硬性のないケイ酸カルシウムに石膏を添加することで、硬化時間や硬さの調整が可能であることを報告してきた経緯から、この、合成ケイ酸カルシウムを主体としたセメント材料に、機械的強度およびさらなる機能性の付与を目指して、イオン交換処理を施すことで目的とする陽イオン徐放能を付与したゼオライト粉末を添加した新しい根管充填材料の開発を目指すのが本研究の目的である。

さらに、合成ケイ酸カルシウムはケイ酸二カルシウムとケイ酸三カルシウムの混合物であったことから、この2種類のケイ酸カルシウムを、それぞれ合成することで、個々の機能の検討も目的とした。

根管治療は歯の予後を左右する重要な手法である。MTA は、その優れた特性から難治根管治療、硬組織再生材料として高い評価を得ている。MTA はケイ酸カルシウム主体とした水硬性セメントであり、練和時に生成される水酸化カルシウムの強アルカリ効果による殺菌作用と硬組織形成促進能を有することから覆髄や根管穿孔時の治療に有用とされているが、高額であり汎用には至っていない。本研究では MTA の主成分であるケイ酸カルシウムを主体とするセメントを安価に創製し、さらに、イオン交換処理により抗菌性を発揮する銀イオンや亜鉛イオンなど目的とする作用を有する陽イオンを徐放するよう改質したゼオライト粉末を添加して抗菌作用を強化した、MTA の特性を有しながらさらに機能を強化した新たなバイオセラミック根管充填材料の開発を試みた。

3. 研究の方法

3-1 ケイ酸カルシウムの合成

試薬炭酸カルシウムと二酸化ケイ素を高温焼成してケイ酸カルシウムを得る。さらに、試薬の配合比あるいは焼成条件を最適化する。得られたケイ酸カルシウムの歯科用セメントとしての適性を評価する。なおケイ酸カルシウムに自硬性はないので石膏を添加し、硬化時間や硬さを調整し、水硬性の確認と硬化時間、水酸化カルシウム生成能、硬化体の圧縮強さなどを測定する。また、粒径によるブレンド、あるいはケイ酸カルシウムの種類による配合比の変化により、それぞれの物性に及ぼす影響を調べる。さらに次の2で作製するゼオライトを配合して水練和後、同様に硬化時間、圧縮強さ等の物性を評価する。

3-2 各種ゼオライトの合成とイオン交換

ゼオライトは、ケイ素を主体とし、アルミニウム、酸素からなる結晶性の無機機能性多孔材料である。骨格構造中では Si を Al に置換しているため負に帯電し、陽イオンが Al 原子の近くに存在する。これらの陽イオンは、ゼオライト骨格中に取り込まれていないため、他の陽イオンと容易にイオン交換が可能であり、官能化された陽イオンの種類により様々な特性を付与することができる。この特性を利用してイオン交換を行った。具体的には、各種陽イオン含有水溶液を用いる。合成された Na 型ゼオライトを Ca 含有水溶液に浸漬し、ゼオライト内に存在するナトリウムイオンをカルシウムイオンに変換した。さらに、得られた Ca 型ゼオライトを硝酸銀や硝酸亜鉛水溶液に浸漬し、電荷補償に使われているカルシウムイオンの一部を銀イオンや亜鉛イオンへと変換した。ゼオライトへのカルシウムイオン、銀イオン、亜鉛イオンの取り込みは X 線構

造回折解析 (XRD) および蛍光 X 線分析装置 (XRF) 等により評価した

3-3 合成ケイ酸カルシウムセメントおよびゼオライト添加型セメントの物性検討

試作セメントの硬化時間の測定をゼオライトの配合比を変えて行った。また、ゼオライトの添加が機械的強度に及ぼす影響も調べた。

3-4 ゼオライト添加型試作セメントから溶出する成分の細胞に対する影響の評価

試作セメントを硬化させた後、培地に浸漬して溶出する成分を含む培地を作製し、ヒト歯髄由来幹細胞 (hDPSC) とヒト骨髄由来幹細胞 (hBMSC) の接着や増殖を評価して細胞親和性を検討した。

3-5 ケイ酸二カルシウムおよびケイ酸三カルシウム合成の試み

合成したケイ酸カルシウムはケイ酸二カルシウムおよびケイ酸三カルシウムからなることから、それぞれ個々の特性を特定するために、試薬ケイ酸カルシウムを出発点として、ケイ酸二カルシウムおよびケイ酸三カルシウムの合成を試みた。合成は、これらの組成式から、試薬ケイ酸カルシウムと酸化カルシウムの重量比を、ケイ酸二カルシウム合成のためには約 2:1、ケイ酸三カルシウム合成のためには約 1:1 として、1300 で焼成し、得られた化合物を同定した。

3-6 ゼオライトおよびゼオライト添加型試作セメントの培養系での評価

試作セメント、またはゼオライトのみを培地に浸漬し、溶出する成分を含む培地でヒト歯髄由来幹細胞 (hDPSC) を培養し、細胞増殖を指標に細胞親和性を評価した。同様に、*P. gingivalis* の培養系でも同様の評価を行った。

4. 研究成果

石膏添加型合成ケイ酸カルシウムセメントの硬化時間、機械的強度の測定を行い、既存の MTA セメントと同等の物性を示す範囲に条件を絞って作製したセメントにゼオライトを添加し、硬化時間への影響を調べた結果、ゼオライトの添加量に比例して硬化時間が延長するが、機械的強度が増強されることから、用途や必要性に応じてゼオライトをフィラーとして添加する有用性が推察された。

さらに、フィラーとして添加するゼオライトのイオン交換を行い、カルシウム/銀置換型ゼオライトと、カルシウム/亜鉛置換型ゼオライトを試作し、ゼオライト骨格内に存在するナトリウムイオンをカルシウムイオン、銀イオン、亜鉛イオンと交換したゼオライト試料それぞれの元素分析を行い、交換した金属元素が取り込まれていることを確認した。

また、水中でのイオン徐放能を検討するため、蒸留水に一定時間浸漬して試料中のカルシウムや銀、亜鉛の定性および定量分析を行い、それぞれの金属元素が溶出することを確認した。

上記のように、イオン交換によりゼオライトに取り込ませた金属元素が溶出することから、ゼオライトのみ、およびゼオライトを添加したセメントを培地に浸漬して成分を溶出させたのち、培地を段階希釈して hDPSC を培養したところ、溶出成分の濃度が高い培地では細胞増殖が阻害されたが亜鉛が溶出した培地では、ある濃度で細胞増殖を促進する効果がみられた。また、銀イオンを高濃度に含む培地で細胞増殖抑制効果が顕著に高かった。同様に評価を行った、*P. gingivalis* の培養系でも銀イオンを含む培地で増殖抑制効果が顕著であった。

本研究で得た合成ケイ酸カルシウムはケイ酸二カルシウムとケイ酸三カルシウムを含むため、これらの個々の特性を特定する必要がある。そこで、試薬ケイ酸カルシウムを出発点として、ケイ酸二カルシウムおよび、ケイ酸三カルシウムをそれぞれ個別に合成することを試みた。その結果、ケイ酸二カルシウム合成の条件ではケイ酸二カルシウムと酸化カルシウムのピークが検出され、ケイ酸三カルシウム合成条件ではケイ酸三カルシウムと酸化カルシウムが検出された。この結果から、試薬ケイ酸カルシウムに酸化カルシウムを混合して加熱することによりケイ酸二カルシウムとケイ酸三カルシウムを簡便に合成可能であることが見いだされたが、酸化カルシウムが混在することから、その量比の算出や合成条件の検討が今後の課題となった。

以上より、試薬炭酸カルシウムを出発点とした当初の合成法によるケイ酸カルシウムセメントと、試薬ケイ酸カルシウムを出発点とした、酸化カルシウムが混在するケイ酸二カルシウムおよびケイ酸三カルシウム試作セメントとを比較検討することにより、ケイ酸カルシウム化合物の歯科用セメントとしての特性や有用性をさらに検討していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 田淵 康允, 牛窪 敏博, 赤堀 裕樹, 長谷川 智哉, 河野 哲, 石井 宏 | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 バイオセラミックを応用した3種類のシーラーにおけるせん断接着強さの研究 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日本歯内療法学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 102-107 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20817/jeajournal.42.2_102 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 赤堀裕樹, 木方一貴, 長谷川智哉, 田中雅士, 堺 ちなみ, 小島莉里, 和仁 護, 加藤友也, 伊藤智美, 瀧谷佳晃, 吉田隆一, 河野 哲 | 4. 巻 63 |
| 2. 論文標題 Ni-Tiロータリーファイルを用いた根管形成の術者間比較 ソフトレシブロックによる根管形成能の評価 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 日本歯科保存学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 207-213 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11471/shikahozon.63.207 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. 著者名 HAYASHI Yumiyo, KAWAKI Harumi, HORI Masaharu, SHINTANI Kohei, HASEGAWA Tomoya, TANAKA Masashi, KONDOH Nobuo, YOSHIDA Takakazu, KAWANO Satoshi, TAMAKI Yukimichi | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Evaluation of the mechanical properties and biocompatibility of gypsum-containing calcium silicate cements | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Dental Materials Journal | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2020-086 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

| |
|------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 宇野志穂, 吉田隆一, 木方一貴, 長谷川智哉, 瀧谷佳晃, 河野 哲 |
| 2. 発表標題 歯内歯の感染根管に対して外科的歯内療法を行った一症例 |
| 3. 学会等名 第41回日本歯内療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 赤堀裕樹, 田中雅士, 木方一貴, 長谷川智哉, 瀧谷佳晃, 河野 哲 |
| 2. 発表標題 臨床実習生に対するマイクロスコープ実習の教育実践報告 グループワークにおける教育効果 |
| 3. 学会等名 第39回日本歯科医学教育学会総会・学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小島莉里, 木方一貴, 田中雅士, 赤堀裕樹, 長谷川智哉, 堺 ちなみ, 三上恵理子, 加藤友也, 瀧谷佳晃, 河野 哲 |
| 2. 発表標題 マイクロスコープ臨床実習における2年間の教育方法の比較検討 |
| 3. 学会等名 第153回日本歯科保存学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 朝日大学歯学部口腔機能修復学講座歯科保存学分野歯内療法学ホームページ http://scw.asahi-u.ac.jp/~hozon/index.html |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 6. 研究組織 | | |
| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|