

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 8日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390511

研究課題名（和文）口腔内シリカコーティング法の開発とプラーク抑制シランの合成

研究課題名（英文）Development of intra-oral silica thin film coating method and synthesis of plaque controlling silane coupling agents.

研究代表者

寺中 敏夫（TERANAKA TOSHIO）

神奈川歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：60104460

研究成果の概要（和文）：ペルヒドロポリシラザン（PHPS）を塗布したエナメル質に過酸化水素水を滴下して炭酸ガスレーザーを照射することによりシリカ薄膜を生成することに成功した。このシリカ薄膜の硬さと耐摩耗性はエナメル質より優れ、酸に対しても十分な抵抗性を有していた。義歯床（PMMA）にも同様に適応できることができた。また、合成に成功した数種類の抗菌性シランカップリング剤の内 10-I は細胞毒性が無く、口腔常在菌に優れた抗菌活性を有していた。

研究成果の概要（英文）：We have succeeded to produce the silica thin film on enamel surface via CO₂ laser irradiation on the perhydropolysilazane (PHPS) and hydrogen peroxide applied enamel. The produced silica thin film showed excellent micro-hardness, abrasion and acid resistances. This silica coating technique was also able to apply to the denture base resin (PMMA). And we have successfully synthesized a number of antibacterial silane coupling agents. Of them, 10-I had no cytotoxicity and offered advantages in antibacterial effect for the oral bacterial flora.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2009年度 | 6,700,000 | 2,010,000 | 8,710,000 |
| 2010年度 | 4,800,000 | 1,440,000 | 6,240,000 |
| 2011年度 | 2,300,000 | 690,000 | 2,990,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 13,800,000 | 4,140,000 | 17,940,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：保存治療系歯学

キーワード：歯学、材料加工・処理、表面・界面物性、ペルヒドロポリシラザン（PHPS）、シリカコーティング、抗菌性シランカップリング剤

1. 研究開始当初の背景

齲蝕と辺縁性歯周炎の主因であるバイオフィルム（プラーク）が歯面や修復物へ付着することを制御できればこれら疾患を効率的に予防、あるいは治療することが可能となる。我々はその技術の一部を既に得ていたため、かかる技術の開発は可能と考えられた。

(1)低温シリカコーティング法の開発

歯表面を酸が通過しないような低温成膜技術を開発して緻密なシリカ薄膜で被覆できれば齲蝕は効果的に予防および治療できると考えられる。

(2)抗菌性シランカップリング剤の開発
シランの固体への結合はシラノール基が最も効果的、かつ強固である。1分子内にシロキサン結合可能な無機官能基と、抗菌性を有

する第4級アンモニウム塩を有するシランカップリング剤を合成することができれば、さらに効果的なブラークコントロール処理となる。

2. 研究の目的

持続性のある二大歯科疾患の予防法と治療法として、歯表面に緻密なシリカ薄膜を生成し、その表面に抗菌性シランカップリング剤を適応して口腔環境の改善を図り、以って国民の口腔健康を増進することである。具体的には、

- (1) 歯表面上でのペルヒドロポリシラザン (PHPS) からシリカへの低温、かつ短時間転化法の確立
- (2) 他分野への応用の検討
- (3) 抗菌性シランの合成
- (4) *in vitro*での抗菌活性の測定

3. 研究の方法

(1) シリカ薄膜低温生成技術の開発と膜厚研磨した7×7mmのウシエナメル質にPHPSを塗布後、消毒用3%過酸化水素水 H₂O₂ を滴下しながら炭酸ガスレーザーを1.0 W、照射距離10mmにて1分間照射し、FT-IRにてSi-Oへの転化状態を測定し、膜厚をレーザー顕微鏡で計測した。

(2) シリカ薄膜の超微小硬さ
シリカ薄膜の超微小硬さを超微小押し込み硬さ試験機にて測定した。

(3) シリカ薄膜の耐摩耗性
シリカ薄膜の耐摩耗性を歯磨剤 / 蒸留水 (1 / 3)、150g、5,000回にて測定した。

(4) 義歯床への応用
義歯床にPHPSを塗布し、3%過酸化水素水に3日間浸漬後、薄膜生成をFT-IRにて確認後、4~60、5,000回のサーマルストレスをふかして碁盤目テープ試験 (JIS K5400) を試みた。

(5) 抗菌性シランカップリング剤の開発
合成は *N,N* ジアリルメチルアミン (MDAA) を出発原料とし、塩化白金酸触媒を用いてトリメトキシシランでヒドロシリル化して中間体アミノシラン MDAA3M を合成後、アセトニトリル溶媒中において1-ヨードデカン、1-ヨードオクタデカンと反応させることにより新規な第4級アンモニウム塩型シランカップリング剤を合成した。同定は¹H-NMR、FT-IRならびに質量分析装置により行った。

(6) シリカ薄膜および抗菌性シランカップリング剤の細胞毒性試験

「医療用具の製造 (輸入) 承認申請に必要な生物学的安全試験の基本的考え方について」 (平成15年医療審発第0213001号) の別途「医療機器の生物学的安全性評価の基本的

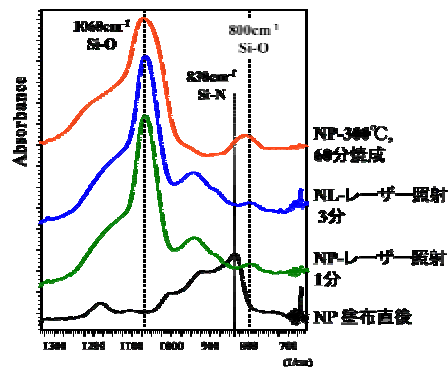
考え方」に従ってコロニー形成阻害試験を行った。

(7) 抗菌性シランカップリング剤の抗菌活性
口腔常在細菌に対する抗菌活性をカンジダ菌、歯周病原細菌および齶蝕病原細菌を含む8菌株を供試し、最小発育阻止濃度 (MIC) 測定および10⁻¹被覆表面上の抗菌活性測定により検討した。

4. 研究成果

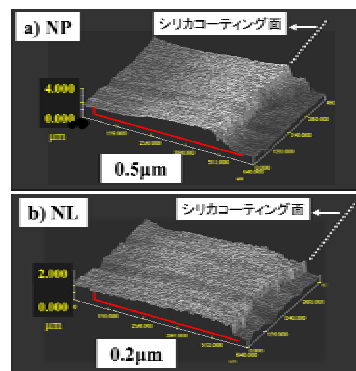
(1) シリカ薄膜低温生成技術の開発と膜厚PHPSを塗布したウシエナメル質に3%過酸化水素水を滴下後、1分の炭酸ガスレーザー照射により1μm以下のシリカ薄膜を生成することに成功した。

[FT-IRスペクトル]



NP塗布直後は未反応PHPSの残存を示す830cm⁻¹のSi-Nに起因するピークが認められた。NPおよびNLにレーザーを照射すると、1060cm⁻¹および800cm⁻¹付近にSi-Oに起因するピークが認められ、シリカへと転化したことが示唆された。

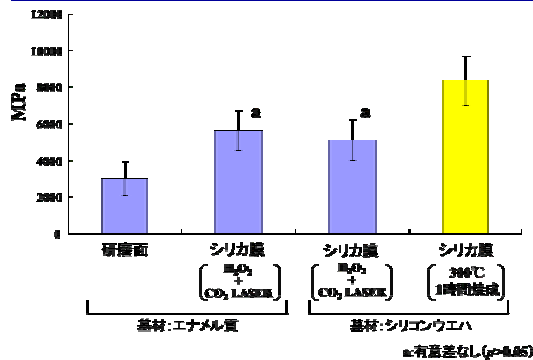
[膜厚]



NPは約0.5 μm、NLは約0.2 μmの膜厚を示した。

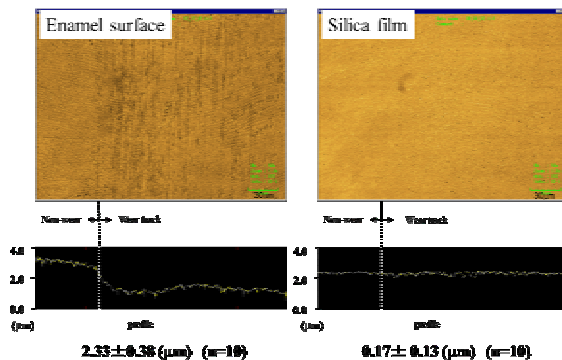
(2) シリカ薄膜の超微小硬さ
シリカ薄膜の超微小硬さは5,600MPaであり、ウシエナメル質の3,000MPaと比較し有意に高いことが示された。一方、300で1時間焼成したシリカ薄膜の超微小押し込み硬さは8,330MPaと極めて高く、成膜方法を改善することによりさらに硬い薄膜を得ることが可能であることも示唆された。

超微小押し込み硬さ



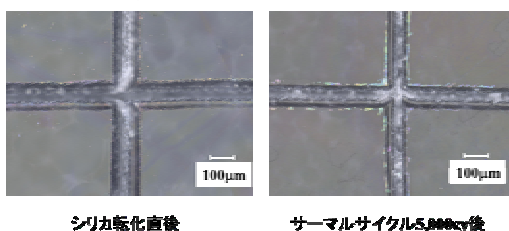
(3) シリカ薄膜の耐摩耗性

ウシエナメル質は 10,000 サイクルの歯ブラシ摩耗により平均 2.33 μm の摩耗量を示したのに対し、シリカ薄膜は平均 0.17 μm と 10 分の 1 以下の摩耗量で、明らかにウシエナメル質に比較して耐摩耗性に優れていることが示された。



(4) シリカ薄膜の義歯床への応用

室温において修復物あるいは補綴装置上にシリカ薄膜の生成が可能性を検討したところ、PHPS 塗布した床用レジン (PMMA) を 3% 過酸化水素水に 37 °C で 3 日間浸漬するのみでシリカ薄膜に転化できた。義歯をシリカ薄膜で被覆することにより義歯の吸水やプラークの付着を制御可能になり、高齢者の口腔をより良い状態に維持できる可能性が示唆された。PMMA へのシリカ膜密着性試験を 4~60、5,000 回のサーマルストレス試験後碁盤目テープ試験 (JIS K5400) にて行ったところ、切れ込みの縁にのみごくわずかな剥離が認められたのみであったことから、本シリカコーティング法は母材を問わないきわめて汎用性の高いコーティング法であることが示唆された。



(5) 抗菌性シランカップリング剤の合成

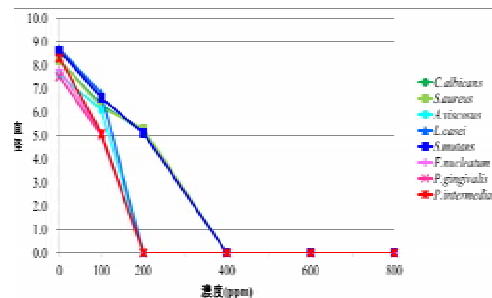
合成した各化合物は ¹H-NMR スペクトルでピークの積分比が目的生成物の各スペクトルと一致し、FT-IR および質量分析においても生成物が目的化合物であることを裏付ける結果が得られた。

(6) 抗菌性シランカップリング剤の細胞毒性

10-1 におけるコロニー形成率はブランクコントロールに対して低下はなく、細胞毒性は認められなかった。一方、18-1 は濃度依存的にコロニーの形成を阻害し、中程度の細胞毒性を有することが示された。

(7) 10-1 の抗菌活性

A. viscosus, *F. nucleatum*, *L. casei*, *P. gingivalis* および *P. intermedia* の 5 菌株に対する MIC 値は各々 200 ppm、一方、*C. albicans*, *S. aureus* および *S. mutans* の MIC 値は 400 ppm であった。また、10-1 処理面の生菌数の減少率は、 6.2×10^7 CFU/ml では 56.5%、 1.1×10^5 CFU/ml では 67.1%、 1.1×10^4 CFU/ml では 92.5% であり、減少傾向を示した。



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 10 件)

Yoshino N, Sugaya S, Nakamura T, Yamaguchi YH, Kondo Y, Kawada K, Teranaka T, Synthesis and antimicrobial activity of quaternary ammonium silane coupling agents, *Journal of Oleo Science*, 査読あり, 60(8), 429-438, 2011.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jos/60/8/60_8_429/_pdf

Tanaka T, Hanaoka K, Yamaguchi M, Shindo T, Kunzelmann KH, Teranaka T, Silica film coating method for veneering resin composite, *Dental Materials Journal*, 査読あり, 30 (2) : 170-175, 2011.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jos/30/2/30_2_170/_pdf

e/dmj/30/2/30_2010-113/_pdf

Nihei T, Kurata S, Ohashi K, Umemoto K, Teranaka T, Study on ceramic coating on the enamel surface using a carbon dioxide laser, Dental Materials Journal, 査読あり, 30 (2) : 212-215, 2011 .
https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmj/30/2/30_2010-111/_pdf

Nihei T, Kunzelmann KH, Ohashi K, Shimizu T, Miyake K, Serita E, Yamaguchi S, Suzuki T, Kondo Y, Yoshino N, Teranaka T, Water resistance of newly synthesized hydrophobic silane coupling agent, 査読あり, The Bulletin of Kanagawa Dental College, 39(2), 114-116, 2011.

三宅 香, 大橋 桂, 二瓶智太郎, 清水統太, 山口真一郎, 近藤行成, 好野則夫, 寺中敏夫, 抗菌性シランカップリング剤の細胞毒性, 日本歯科保存学雑誌, 査読あり, 54 (6) : 393-398, 2011 .
http://www.hozon.or.jp/member/pdf/vol54_no6/393.pdf

清水統太, 二瓶智太郎, 倉田茂昭, 大橋桂, 近藤行成, 好野則夫, 寺中敏夫, 重合性基を有しフルオロアルキル基とベンゼン環を導入した新規シランカップリング剤の合成と接着耐水性効果, 日本歯科保存学雑誌, 査読あり, 54 (3) : 177-186, 2011 .
http://www.hozon.or.jp/member/pdf/vol54_no3/177.pdf

倉田茂昭, 森下久美子, 松澤光洋, 二瓶智太郎, 大橋 桂, 寺中敏夫, 機能性生体材料の開発に関する研究 - 材料表面の親水性・疎水性と細胞増殖 -, 神奈川歯科大学基礎科学論集, 査読あり, 17-24, 2011 .

倉田茂昭, 二瓶智太郎, 大橋 桂, 寺中敏夫, 近藤行成, 好野則夫, シランカップリング処理層の構造改質と処理効果, 神奈川歯科大学基礎科学論集, 査読あり, 1-8, 2011 .

森 梨江, 大橋 桂, 二瓶智太郎, 近藤行成, 好野則夫, 寺中敏夫, 歯面改質剤の細胞毒性, 日本歯科保存学雑誌, 査読あり, 53 (3) : 238-243, 2010 .
http://www.hozon.or.jp/member/pdf/vol53_no3/238.pdf

森 梨江, 二瓶智太郎, 大橋 桂, 倉田茂昭, 近藤行成, 好野則夫, 寺中敏夫, ハイドロキシアパタイトに対する新規リン酸エステル塩型ハイブリッド界面活性剤の改質効果, 日本歯科保存学雑誌, 査読あり, 53 (2) : 182-190, 2010 .
http://www.hozon.or.jp/member/pdf/vol53_no2/182.pdf

[学会発表](計22件)

清水統太, 二瓶智太郎, 藤原 基, 鈴木敏行, 井野 智, 寺中敏夫: 抗菌性を有する義歯コーティング剤の開発. 平成23年度日本補綴歯科学会西関東支部会総会・学術大会, 横浜, 2012. 1. 8.

Nihei T, Kunzelmann K-H, Shimizu T, Ohashi K, Miyake K, Kurata S, Kondo Y, Umemoto K, Yoshino N, Teranaka T, Water resistance of novel silane having hydrophobic and polymerizable group. International dental materials congress 2011, Seoul, 2011. 4. 29.

Nihei T, Kunzelmann K-H, Yamaguchi S, Ohashi K, Miyake K, Shimizu T, Suzuki T, Hickel R, and Teranaka T, Wear resistance of resin-based commercially restorative composites. 45th Meeting of the IADR-Continental European Division with the Scandinavian Division and Israeli Division, Budapest, 2011. 9. 1.

TANAKA T, YAMAGUCHI M, SHINDO T, TERANAKA T, Acquired acid resistance of enamel by silica thin film coating. 45th Meeting of the Continental European division of the International Association for Dental Research (CED-IADR) with the Scandinavian Division, Budapest, Hungary, 2011. 9. 3.

Miyake K, Ohashi K, Nihei T, Kurata S, Shimizu T, Kondo Y, Yoshino N, and Teranaka T, Cytotoxicities of tooth surface modifiers having antibacterial potency. 45th Meeting of the IADR-Continental European Division with the Scandinavian Division and Israeli Division, Budapest, 2011. 9. 3.

三宅 香, 大橋 桂, 二瓶智太郎, 大橋桂, 山口真一郎, 小泉忠彦, 近藤行成,

倉田茂昭,好野則夫,寺中敏夫,抗菌性表面処理剤の歯科への応用(2)-抗菌性シランカップリング剤の合成と細胞毒性について-.2011年度春季学会(第134回)日本歯科保存学会,千葉,2011.6.10.

田中隆博,山口益司,原めぐみ,小泉忠彦,進藤豊彦,寺中敏夫,歯面上に成膜したシリカ薄膜の耐酸性.日本歯科保存学会2011年秋季学術大会(第135回),大阪,2011.10.21.

田中隆博,山口益司,進藤豊彦,寺中敏夫,エナメル質に成膜したシリカ薄膜の耐酸性.神奈川歯科大学学会第46回総会,横須賀,2011.12.3.

田中隆博,船山祐太,錦織晴恵,河田亮,山口益司,進藤豊彦,高垣裕子,寺中敏夫,振動スペクトル法による硬組織病理学的診断の試み.神奈川歯科大学学会第46回総会,横須賀,2011.12.3.

田中隆博,船山祐太,山口益司,進藤豊彦,高垣裕子,寺中敏夫,FT-IR分析事例からの薄膜測定時の注意点~シリカ薄膜の分析~.神奈川歯科大学学会第46回総会,横須賀,2011.12.3.

Tanaka T, Yamaguchi M, Shindo T, Kunzelmann KH, Teranaka T, Abrasion resistance of silica film coating on enamel surface. 88th General session & exhibition of the IADR, Barcelona, Spain, 2010. 7. 17.

Tomiyama K, Exterkate R.A.M., ten Cate J.M., Effect of chlorhexidine treatment on older biofilms and their recovery. The 88th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research (IADR), Barcelona, Spain, 2010. 7. 15.

田中隆博,飯田絵里,山口益司,進藤豊彦,クンツェルマン・カール・ハインツ,寺中敏夫,床用レジンへの低温シリカ薄膜コーティング法の応用.日本歯科保存学会2010年度春季学術大会(第132回),熊本市,2010.6.5.

田中隆博,飯田絵里,山口益司,進藤豊彦,寺中敏夫,義歯床用レジンへのシリカコーティング.第16回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会,新潟市,2010.9.4.

田中隆博,山口益司,進藤豊彦,クンツェルマン・カール・ハインツ,寺中敏夫,床用レジン上に成膜された低温シリカ薄膜コーティングの機械的特性.日本歯科保存学会2010年度秋季学術大会(第133回),熊本市,2010.10.29.

田中隆博,山口益司,進藤豊彦,寺中敏夫,床用レジン上に成膜されたシリカ薄膜コーティングの機械的特性.神奈川歯科大学第45回総会,横須賀,2010.12.4.

田中隆博,山口益司,進藤豊彦,クンツェルマン・カール・ハインツ,寺中敏夫,ペルヒドロポリシラザンを用いたシリカ薄膜コーティング法の開発.神奈川歯科大学第134回例会,横須賀,2011.1.13.

森 梨江,二瓶智太郎,大橋 桂,三宅香,芹田枝里,近藤行成,倉田茂昭,好野則夫,寺中敏夫,フッ化炭素鎖を含む表面改質剤の歯科への応用(XIX)-HAPに対する新規ハイブリッド界面活性剤の改質効果-.2010年度春季学会(第132回)日本歯科保存学会,熊本,2010.6.4.

Nihei T, Kunzelmann K-H, Dabanoglu A, Ohashi K, Mori R, Tanaka T, Kondo Y, Yoshino N, Kurata S, Hicel R, and Teranaka T, Wear and thermal stress resistance of hydrophobic silanized resin composites, 44th Meeting of the IADR-Continental European Division with the Scandinavian Division and Israeli Division, Munich, 2009. 9. 12.

Tanaka T, Yamaguchi M, Shindo T, Nihei T, Ohashi K, Mori R, Kunzelmann KH, Kondo Y, Yoshino N, Teranaka T: Creation of acid resistant and plaque-free tooth surface. 44th Meeting of the IADR-Continental European division with the Scandinavian division and Israeli division, Munich, 2009. 9. 11.

田中隆博,山口益司,進藤豊彦,二瓶智太郎,大橋 桂,森 梨江,クンツェルマン・カール・ハインツ,近藤行成,好野則夫,寺中敏夫:歯面への低温シリカ薄膜コーティング法の応用.日本歯科保存学会2009年度春季学術大会(第130

回), 札幌市, 2009. 6. 12.

田中隆博, 山口益司, 進藤豊彦, クンツ
エルマン・カール・ハインツ, 寺中敏夫,
歯面上に成膜したシリカ薄膜の耐摩耗
性. 日本歯科保存学会 2009 年度秋季学
術大会(第 131 回), 仙台市, 2009.10.30.

〔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 1 件)

名称: 特許第 4777207 号
発明者: 寺中敏夫、花岡孝治、田中隆博、
山口益司
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特許 第 4777207 号
取得年月日: 23 年 7 月 8 日交付
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺中 敏夫 (TERANAKA TOSHIO)
神奈川歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 60104460

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

好野 則夫 (YOSHINO NORIO)
東京理科大学・工学部・嘱託教授
研究者番号: 50084380