

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09879

研究課題名（和文）新規リン酸カルシウムセメントの象牙質知覚過敏抑制材への応用

研究課題名（英文）Application of novel calcium phosphate cement in curative treatment of dentin hypersensitivity

研究代表者

林 誠（HAYASHI, Makoto）

日本大学・歯学部・教授

研究者番号：00301557

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000 円

研究成果の概要（和文）：象牙質知覚過敏症（DHS）は歯科臨床で最も遭遇する疾患の一つである。発症機構は、口腔内に露出した象牙質細管の内容液が刺激によって移動し、自由神経終末が興奮して痛みが生じるため、象牙細管を様々な材料で封鎖する治療が一般的であるが、臨床的に満足できる材料は普及していない。リン酸カルシウムセメント（CPC）はヒドロキシアパタイトを生成する生体親和性の高いセメントであり、骨補填材として使用されている。本研究では従来のCPCを改良し、同一粒子中にβ-リン酸三カルシウムとリン酸四カルシウムが均一に分散した単峰性を示す特徴を持った新規CPCを試作したところ、DHS抑制材として使用できることが推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会に入った現在、様々な口腔保健に関する施策・普及活動によって口腔衛生状態が改善され、高齢者を含めて残存歯数が増加している。そのため、歯肉退縮による歯根面の露出や咬耗・摩耗による象牙質の露出により、象牙質知覚過敏症（DHS）が高頻度で発症している。しかしながら、DHS抑制材などを利用した治癒率は60～70%程度であり、効果の持続時間が短い、痛みが再発する可能性が高いなどの報告もあり、臨床的に満足のできる材料が普及していない。

本研究では従来からのリン酸カルシウムセメント（CPC）の構成成分を変化させた新規CPCを試作し、DHS抑制材として実用化の一助となる基礎的データを取得した。

研究成果の概要（英文）：Dentin hypersensitivity (DHS) is one of the most encountered conditions in dental practice. Its mechanism involves the movement of fluid within the dentin tubules exposed in the oral cavity due to stimulation, which excites the free nerve endings and causes pain. Therefore, treatment generally involves sealing the dentin tubules with various materials; however, clinically satisfactory materials are not yet widespread.

Calcium phosphate cement (CPC) is a highly biocompatible cement that generates hydroxyapatite and is also used as a bone graft material. In this study, we improved the conventional CPC and developed a novel CPC characterized by a mono-modal particle distribution, which indicates solid-solution of β-tricalcium phosphate-tetracalcium phosphate. This novel CPC was suggested to be usable as a treatment material for DHS.

研究分野：歯科保存学

キーワード：リン酸カルシウムセメント 象牙質知覚過敏症

### 1. 研究開始当初の背景

象牙質知覚過敏症 (Dentin Hypersensitivity; DHS) は「様々な刺激によって生じる短く鋭い痛みを特徴とし、歯質の欠損など他の病変では説明できないもの」と定義され、歯科臨床で最もよく遭遇する疾患の一つになっている。さらに、「健康日本 21」や「8020 運動」など国や民間による口腔保健に関する施策・啓蒙活動によって、高齢者を含め残存歯数の増加や健康ブームによる酸性飲食物の頻回摂取などが相まり、DHS は近年増加していると推察されている。DHS の発症機構は、口腔内に露出した象牙質に刺激が加わることによって象牙細管内溶液が移動し、歯髄・象牙境に分布する自由神経終末が興奮して痛みが生じる「動水力学説」が有力視されている。そのため、DHS の治療法として口腔内に露出・開口した象牙細管を封鎖する方法が挙げられる。封鎖に用いる DHS 抑制材としては、レジン系およびグラスアイオノマー系材料を歯面に塗布する方法や象牙細管内にカルシウム塩などの結晶を析出させる方法などが知られている。どれも象牙細管を封鎖させることはできるが、前者の方法では歯面の乾燥や清掃が重要となり、厳密な操作を必要とする。一方、後者の方法では析出物の形成に時間を要し、酸性飲食物の摂取とともに溶解することが考えられる。さらに DHS 抑制材などを利用したこれまでの治療率は 60~70% 程度であり、効果の持続時間が短い、痛みが再発する可能性が高いなどの報告もあり、臨床的に満足のできる材料が普及していない。そのため、簡便な操作で確実に象牙細管を封鎖する DHS 抑制材の開発が望まれている。

そこで申請者は、これまで歯内療法用セメントとして研究してきたリン酸カルシウムセメント (Calcium Phosphate Cement; CPC) に着目し、これを改良 (新規CPC) することでDHS抑制材として利用できる可能性について基礎的に検討することを企画した。

### 2. 研究の目的

リン酸カルシウムセメントは American Dental Association Foundation (ADAF) の Dr. Chow と Dr. Brown によって開発された材料で、2 種類のリン酸カルシウム粉末を水と混和させ、ヒドロキシアパタイト (HA) を生成するセメントである。HA は歯や骨の無機成分であるため、高い生体親和性と骨伝導性を有していることから、現在では歯科領域で骨補填材として臨床応用されている。そのため、DHS における象牙細管の封鎖にも適した材料であり、実際に CPC を応用した DHS 抑制材は本邦で販売されている。その製品で使用されている粉末はリン酸四カルシウム (TTCP) とリン酸水素カルシウム (DCPA) から構成されており、溶液の主成分は精製水である。これは、Dr. Chow と Dr. Brown が開発した構成成分を忠実に再現していると考えられる。しかしながら、CPC は配合成分を変化させると結晶構造も変化するという特徴を有しているため、粉末成分および溶液成分に改良を加え、様々な用途に適した材料として CPC は応用が可能である。そのため DHS に対しても従来からの CPC に改良を加えることによって、本邦で入手可能な製品よりもさらに DHS 抑制効果の優れた新規 CPC を開発できることが推察される。以上のことから本研究の目的は、これまでの CPC に関する成果を基盤とし、本セメントの DHS 抑制材としての応用について基礎的に検討することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 新規CPCの試作

従来からのCPCは2種類のリン酸カルシウムおよびカルシウム化合物から構成されており、求められる物性に合わせて各粉末の粒径や配合比を調整、粉砕し、十分な混合が必要である。また、粒度分布は多峰性を示し、均一で安定した粉末を作製することが困難である。この問題を解決するため、炭酸カルシウムと第二リン酸カルシウムの混合物を加熱、粉砕することによって、同一粒子中に -リン酸三カルシウムとリン酸四カルシウムが均一に分散し、単峰性を示す新規CPC (均一二相性リン酸カルシウムセメント) を試作した。また、粉砕にはボールミルを使用して2種類の異なる粒径の粉末を試作し、粒径測定と走査電子顕微鏡による粉体観察を行った。

#### (2) 新規 CPC の理工学的評価

新規CPCの効率的なヒドロキシアパタイトの生成を促す目的として、酸性リン酸カルシウム溶液を使用して練和し、硬化時間を ISO6876:2012 に準拠した方法で測定した。すなわち、練和した材料を型に充填し、重さ  $100.0 \pm 0.5\text{g}$ 、直径  $2.0 \pm 0.1\text{mm}$  のギルモア針で垂直に圧をかけ、練和終了後から圧痕がつかなくなるまでの時間を硬化時間として測定した (図1)。

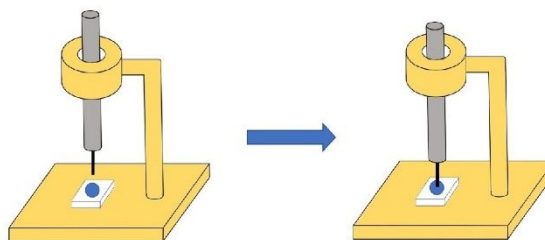


図1. 硬化時間の測定

### (3) 新規 CPC の象牙細管封鎖状態の観察

ウシ下顎前歯を使用してDHSモデルを作製し、新規CPCの象牙細管封鎖状態の観察を行った。すなわち、ウシ下顎前歯を硬組織精密切断機にて唇側象牙質を約1mmの厚さに切断し、スーパーダイヤモンドポイントでブロック体に調整した。各試片の表面は耐水性シリコンカーバイドペーパーで注水下において研磨し、これらの試片を精製水中で30分間超音波洗浄することによってスメアー層を除去し、象牙細管が開いた試片をDHSモデルとした。

DHS抑制材として新規CPCを酸性リン酸カルシウムにて、操作性を考慮した粉液比3.0と3.5にて練和後、マイクロブラシにて試片に塗布した。余剰な練和泥は水洗し、その後、走査電子顕微鏡にてDHSモデルの表面を観察した。

## 4. 研究成果

### (1) 新規CPCの試作

新規CPCをボールミルにて粉碎し、異なる粒径を作製したところ、メジアンサイズが $9.96\text{ }\mu\text{m}$  (新規CPC-L) (図2) と $4.48\text{ }\mu\text{m}$  (新規CPC-S) であり、両粒径とも単峰性を示した。

新規CPCにおける粉体の走査電子顕微鏡観察では、両粒径はどちらも不規則な形状で、粒径に大きなばらつきは認められず、およそメジアンサイズを示していた (図3)。

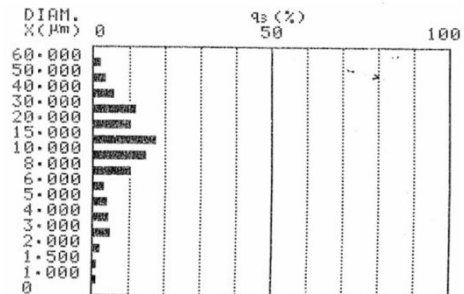


図 2. 粒径の測定 (新規CPC-L)

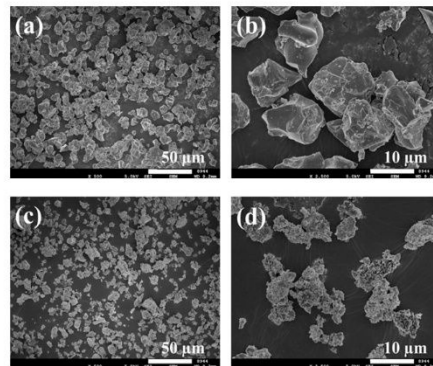


図 3. 粉体の観察 (a, b: 新規CPC-L, c, d: 新規CPC-S)

### (2) 新規 CPC の理工学的評価

硬化時間は新規 CPC-L が  $17 \pm 0.0$  分、新規 CPC-S が  $8 \pm 0.0$  分であった。

### (3) 新規 CPC の象牙細管封鎖状態の観察

ウシ下顎前歯を利用した DHS モデルを使用した象牙細管の封鎖状態の観察では、新規 CPC の塗布前では、スメアー層は完全に除去され、象牙細管が開いた像が観察され、DHS モデルとして本実験に使用できることが示された (図 4)。

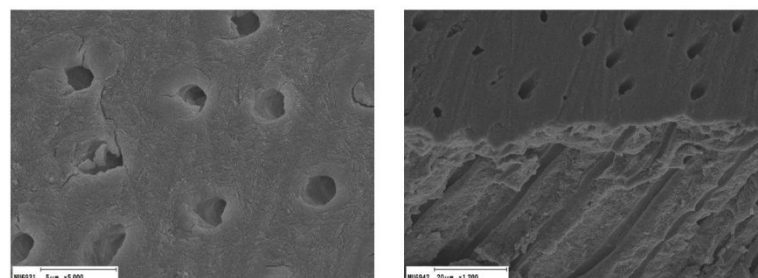


図 4. 新規CPC塗布前の走査電子顕微鏡による観察

新規 CPC を塗布した DHS モデルの表面観察では、両粒径とも象牙細管は完全に封鎖され、象牙質表面に堆積物が認められた（図 5）。

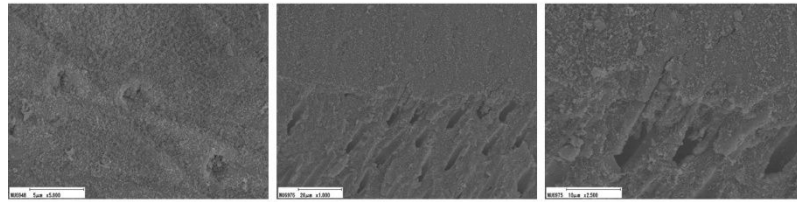


図 5．新規CPC塗布後の走査電子顕微鏡による観察

以上の結果から、従来の CPC の粉体を改良することによって、 $\beta$ -リン酸三カルシウムとリン酸四カルシウムが均一に分散し、単峰性を示す新規 CPC の粉体作製が可能であることが示された。また、本材は象牙細管をヒドロキシアパタイトによって封鎖可能な DHS 抑制材として応用できる可能性も走査電子顕微鏡による観察によって推察された。現在、粒径が封鎖状態に及ぼす影響や臨床的な環境における封鎖状態の評価および細菌の付着状態の観察を遂行している。

# 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1 . 著者名 NAKAMURA Takeshi、HAYASHI Makoto、TAMURA Muneaki、KAKETANI Masahiro、ITO Tomoka、TAKAMIZAWA Toshiki、SUZUKI Yusuke、YASUKAWA Takuya、SUGAWARA Akiyoshi、TAKEICHI Osamu	4 . 巻 42
2 . 論文標題 Utility of biphasic calcium phosphate cement as a seal for root-end filling	5 . 発行年 2023年
3 . 雑誌名 Dental Materials Journal	6 . 最初と最後の頁 412 ~ 417
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4012/dmj.2022-250	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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 中村健志，林誠，安川拓也，藪原佑季子，井上聖也，菅原昭喜，武市収
2 . 発表標題 歯内療法への応用を考えたbiphasic calcium phosphate cementの基礎的研究 -粒径の違いが硬化時間及び逆根管充填後の充填状態に及ぼす影響-
3 . 学会等名 第44回日本歯内療法学会学術大会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 中村健志，林 誠，鈴木裕介，安川拓也，菅原明喜，武市 収，岡村貞之介，藪原佑季子，井上聖也
2 . 発表標題 歯内療法への応用を考えたbiphasic calcium phosphate cementの基礎的研究 異なる粒子径が細菌の漏洩に及ぼす影響について
3 . 学会等名 第43回日本歯内療法学会学術大会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 中村健志，林 誠，鈴木裕介，安川拓也，遠山由理香，菅原明喜，掛谷昌宏，伊藤智加，武市 収
2 . 発表標題 歯内療法への応用を考えたBiphasic calcium phosphate cementの基礎的研究 逆根管充填材として応用した際の辺縁封鎖性について
3 . 学会等名 第73回日本大学歯学会学術大会
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 中村健志, 林誠, 鈴木裕介, 安川拓也, 遠山由理香, 菅原明嘉, 掛谷昌宏, 伊藤智加, 武市収
2. 発表標題 歯内療法への応用を考えたbiphasic calcium phosphate cementの基礎的研究
3. 学会等名 第155回 日本歯科保存学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 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
研究協力者	菅原 明喜  (Sugawara Akiyoshi)		
研究協力者	高木 彰三  (Takagi Shozo)		
研究協力者	チョウ ローレンス  (Chow Laurence)		

#### 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
---------	---------