

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22592183

研究課題名(和文)象牙質再生能を有する多機能型ウ蝕治療材料の開発

研究課題名(英文) Study of a new mulch-functional restorative material having a bio-actibility.

研究代表者

入江 正郎 (Irie, Masao)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：90105594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：われわれがナノテクノロジーを利用して開発した球状ナノアパタイト配合グラスアイオノマーセメントの開発は具現化したが、BMPの強力な生物活性を付与することによる新たな修復材開発を試み、以下の実験を試みた。BMP配合のグラスアイオノマーセメントを試作、分担者の斎藤と協力してin vivoの実験を試みたが、修復象牙質形成能の獲得は得られず、所期の目的は達成できなかった。in vitroの実験では、曲げ強さからの検討では、BMP配合の影響はみられなかった。

”在宅診療に適した象牙質再生能を有する多機能型修復材料の開発”というテーマで26年度の科学研究費が採択されたため、継続して研究を継続したい。

研究成果の概要(英文)：To clarify the effects of addition of silanized (S) and unsilanized (U) spherical silica filler to resin-modified glass ionomer cement(RMGIC) and of powder-liquid ratio on 1) the early marginal gap-width of restorations in both tooth cavities and Teflon molds, 2) the gap-formation of restorations in Class V cavities, and 3) the compressive strength of the cement. RMGIC powder was modified by adding 5 and 10 wt.% of powder respectively, of S and U, and then the powder-liquid ratio was increased up to 4.8. Marginal gap and cavity adaptation of the restorations improved with increasing powder-liquid ratio (3.0 to 4.4-4.8) and compressive strength increased (111 to 150-170 MPa, $p<0.05$). Highly significant correlation coefficients were found for the relationships between powder-liquid ratio and 1) percentage of marginal gap width in the tooth cavity, 2) gap-free tooth/cement interfaces, 3) percentage of marginal gap widths in the Teflon mold and 4) compressive strengths of the cements.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴・理工系歯学

キーワード：球状シリカ BMP 象牙質 再生 グラスアイオノマーセメント in vivo

1. 研究開始当初の背景

近年、ウ蝕予防技術の進歩や歯質修復材料開発の進展に伴い、FDIによりMinimal Intervention (MI: 最小限の侵襲)の概念が提唱された。この概念に合致した修復材の一つとしてグラスアイオノマーセメントが挙げられる。その理由としては、1) 歯面処理なしにエナメル質、象牙質および軽度のウ蝕象牙質に対して良好な接着性を有すること。2) 長期間にわたりフッ素徐放性を有すること。3) 歯髄為害性がなく安全であること。4) 歯質に最も近似した熱膨張係数を有することなどが考えられる。しかし現在広く用いられているコンポジットレジンと比較すると、物性および歯質接着性の点では劣ることが知られている。また、フッ素徐放量は多いものの、臨床では劇的なウ蝕抑制作用が発揮されるには至っていないのが現状である。

そこでわれわれは、物性改善および歯質接着性向上を目指して、今回は粒子表面の処理不要の粒径0.2~0.5 μm の球状ナノアパタイトフィラーを配合したグラスアイオノマーセメントを開発した(研究代表者発案)。以前の球状シリカフィラー添加による試作セメントは、われわれの種々の実験結果から、従来の削片状フィラー配合型グラスアイオノマーセメントと比較して、セメント泥の流動性が増加するため操作性の向上とともに粉液比を向上させることが可能となった。その結果、このグラスアイオノマーセメントは物性、歯質接着性、さらに抗ウ蝕性も期待される、優れたセメントであることが明らかとなった(Dental Materials Journal, 23:2, 146-154, 2004, Dental Materials Journal, 23:3, 305-313, 2004.)。そこで、当該研究は、ナノフィラー表面処理不必要と思われる粒径0.2~0.5 μm の球状ナノアパタイトフィラーを新規に開発、本フィラーを用いて種々の実験を試みた結果、被膜厚さを損なわず、粉液比を上げることが可能となった。そこで、当該研究を立案した。

2. 研究の目的

今回は、さらに強力な骨・象牙質形成誘導活性を示すサイトカインとして各分野で臨床応用が注目されている骨形成タンパク質(BMP)に着目し、ウ蝕治療材料にその機能を導入するという着想に至った。具体的には、われわれがナノテクノロジーを応用して開発した球状ナノアパタイト配合グラスアイオノマーセメントの機能に、BMPの強力な生物活性を付することにより、1)修復象牙質形成能(高いBMP徐放性)、2)脱灰象牙質再石灰化能(高いフッ素徐放性)、3)優れた物性、4)優れた歯質接着性を兼ね備えた多機能型ウ蝕治療材料を開発することを研究目的としている。

3. 研究の方法

(1) In vitro 実験

材料: グラスアイオノマーセメント, ナノアパタイトフィラー. アパタイト配合のグラスアイオノマーセメントの準備.

方法: 1) 機械的強さ, 曲げ強さ, 曲げ弾性率, 破壊エネルギーの測定.

2) 歯質接着強さの測定: 万能試験機に今回設備品として計上した万能材料試験機用制御装置を併設して測定.

3) マトリクス部の硬さ測定.

4) 歯質窩洞辺縁部に生じる間隙の測定

(2) In vivo 実験

全身麻酔を施したラットの臼歯を滅菌ラウンドバー(#006, D+Z, Germany)にて切削して人工的ウ窩を作成する。さらに30%リン酸水溶液を塗布して窩底部に脱灰象牙質を露出させる。これにより、深在性ウ蝕モデルを作製する。形成した窩洞にBMP含有球状ナノアパタイト配合グラスアイオノマーセメントを填塞(間接覆髄)する。術式は自身の論文(Koike *et al.*, 2005)に基づき行う。覆髄後1~4週で屠殺し、病理組織学的観察および組織形態計測のためにH-E染色標本を作製する。また、象牙質形成の指標となりうるDMP-1, DSP, BMP-2などの免疫染色による修復象牙質の分析を行う。同様に一般歯科臨床で用いられている水酸化カルシウム製剤による覆髄実験も行い、修復象牙質形成過程、炎症の程度な

どを比較する。

4. 研究成果

(1) 22, 23年度.

ナノシリカをグラスアイオノマーセメントに配合することによる曲げ強さの向上を目的とし、以下の実験を試みた。グラスアイオノマーセメントにはFuji Ionomer Type II (GC, Japan, 粉液比=2.7)を用い、シラン処理したナノシリカとしては2種類の異なる径のもの (16 nm, Aerosil R972, Nippon Aerosil Co) と (10³ nm, SC4500-SMJ, Admatechs) を用いた。グラスアイオノマーセメントの粉末に上記の2種類のナノシリカを、4種類の割合 (0, 0.5, 1.0 および2.0 wt%) で混入し (計8条件)、練和後、曲げ測定用試料を作製、37 °C 水中に24時間浸漬後3点曲げ強さ試験を行った。その結果、Aerosil R972 (1.0 wt% 混入) の条件時、コントロールと比較しては有意に曲げ強さは向上したが、他の条件は (0.5 と2.0 wt% のAerosil R972, 0.5, 1.0および2.0 wt% のSC4500) はコントロールと比較して有意に向上しなかった。まとめると、シラン処理を行ったナノシリカの混入によってグラスアイオノマーセメントの曲げ強さは上昇することが示され、本年度の目的が達成できた。しかし、グラスアイオノマーセメントにBMP配合による象牙質活性誘導能の実験は24年度の検討課題である。

(2) 24, 25年度.

BMP配合のグラスアイオノマーセメントを試作、BMP配合の効率化を期待して、再度粉液比を決定し、まずはこれに基づいて前述と同方法で曲げ強さをまず検討した。次に、分担者の斎藤と協力してin vivo の実験を試みたが、修復象牙質形成能の獲得は得られず、当該研究に主目的である所期の目的は達成できなかった。幸い、”在宅診療に適した象牙質再生能を有する多機能型修復材料の開発” というテーマで26年度の科学研究費が採択されたため、継続して研究を遂行したい。

5. 主な発表論文等

雑誌論文 (計 13 件)

1) Masao Irie, Jiro Tanaka, Yukinori Maruo, Goro Nishigawa. Vertical and Horizontal Polymerization Shrinkages in Composite Restorations. *Dental Materials*, 査読有, 30, e189-e198, 2014.

DOI: 10.1016/j.dental.2014.02.018

2) 入江正郎, 田仲持郎, 松本卓也, 丸尾幸憲, 西川悟郎, 吉山昌宏: コンポジットレジン修復の歯質接着強さの経時的推移, 接着歯学, 査読有, 32: 1, 8-13, 2014. ISSN 0913-1655.

3) 入江正郎, 田仲持郎, 松本卓也, 丸尾幸憲, 西川悟郎, 吉山昌宏: 合着用レジン添加型グラスアイオノマーセメントの種々の被着体への接着性と曲げ特性: サーマルサイクルの影響, 接着歯学, 査読有, 31: 2, 45-52, 2013. ISSN 0913-1655.

4) Masao Irie, Takahiro Totani. Dental Traumatological Information: Immediate *versus* One-day Storage Performance of Class V Flowable Composites and Their Various Properties. *日本外傷歯学会雑誌*, 査読有, 2013; 9: 1, 43-49, 2013. ISSN 1880-0572.

5) Goro Nishigawa, Yukinori Maruo, Masao. Irie, Morihiko Oka, Yoshiyuki Tamada, Shogo Minagi. New theoretical model to measure pressure produced during impression procedure for complete dentures - Visual inspection of impression material flow, *Dental Materials*, 査読有, 29:5, 530-534, 2013. ISSN 0109-5641.

6) 入江正郎, 田仲持郎, 松本卓也, 玉田宣之, 丸尾幸憲, 西川悟郎, 吉山昌宏: 合着用レジン添加型グラスアイオノマーセメントの歯質接着性と曲げ特性, 接着歯学, 査読有, 30:4, 137-144, 2012. ISSN 0913-1655.

7) Masao Irie, Takahiro Totani. Dental Traumatological Information: Immediate *versus* One-day Storage Performance of

Class V Flowable Composites and their Bonding Properties. 日本外傷歯学会雑誌, 査読有, 8:1. 43-49, 2012. ISSN 1880-0572.

8) Masao Irie, Noriyuki Nagaoka, Yoshiyuki Tamada, Yukinori Maruo, Goro Nishigawa, Shogo Minagi, Werner J. Finger: Effect of spherical silica additions on marginal gaps and compressive strength of experimental glass ionomer cement mixtures. American Journal of Dentistry. 査読有, 2011; 24, 310-314. www.amjdent.com.

9) Kumiko Yoshihara, Yasuhiro Yoshida, Satoshi Hayakawa, Noriyuki Nagaoka, Masao Irie, Tatsuyuki Ogawa, Kirsten L. Van Landuyt, Akiyoshi Osaka, Kazuomi Suzuki, Shogo Minagi, Bart Van Meerbeek, Nano-layering of phosphoric-acid ester monomer at enamel and dentin, Acta Biomaterialia. 査読有, 2011; 7, 187-3195. www.elsevier.com/locate/actabiomat.

10) Yukinori Maruo, Goro Nishigawa, Masao Irie, Yoshie Yamamoto, Kuniko Yoshihara and Shogo Minagi, Effects of Irradiation with a CO2 Laser on Surface Structure and Bonding of a Zirconia Ceramic to Dental Resin cement, Journal of Laser Micro/Nanoengineering. 査読有, 2011; 6(2), 174-179.

11) Masao Irie, Takahiro Totani, Masayo Asano. Dental Traumatological Characteristics: Effect of Immediate Polymerization Shrinkage on Marginal Gap Formation of Resin composite restorations. 日本外傷歯学会雑誌. 査読有, 2011; 7, 1-10. ISSN 1880-0572.

12) Masao Irie, Yukinori Maruo, Goro Nishigawa, Kazuomi Suzuki, David C. Watts: Determinants of early interfacial-gap performance of Indirect composite restorations. Dental Materials, 査読有, 26:6, 608-615, 2010. ISSN 0109-5641.

13) Lihua E, Masao Irie, Tomoyuki Nagaoka, Takashi Yamashiro, Kazuomi Suzuki: Mechanical Properties of Resin-modified Glass Ionomer Cements for Luting: Effect of Adding Spherical Silica Filler, Dental Materials Journal, 査読有, 29:3, 253-261, 2010 (June). ISSN 0287-4547.

学会発表 (計 8 件)

1) Masao Irie, Jiro Tanaka, Takuya Matsumoto, Yukinori Maruo, Goro Nishigawa, Shogo. Minagi, David C. Watts, Marginal Sealability of Modern Self-etched adhesives in Composite Restorations. 43rd Annual Meeting & Exhibition of the AADR, 38th Annual Meeting of the CADR. March 21, 2014, Charlotte Convention Center, Charlotte, NC USA.

2) Masao Irie, Jiro Tanaka, Takuya Matsumoto, Yukinori Maruo, Goro Nishigawa, Yoshiyuki Tamada, Shogo. Minagi, David C. Watts, Shear Bond-Strength of Modern Self-etched adhesive to Total-etched Enamel. 91st State General Session & Exhibition of the IADR, 42nd Annual Meeting & Exhibition of the AADR, 37th Annual Meeting of the CADR. March 21, 2013, Washington State Convention Center, Seattle, WA, USA.

3) Goro Nishigawa, Masao Irie, Yukinori Maruo, Yoshiyuki Tamada, Yoshie Yamamoto, Noriyuki Nagaoka Takuya Matsumoto, Shogo. Minagi, Effect of Silane Coupling Agent on Lithium Disilicate Glass Ceramic. 91st State General Session & Exhibition of the IADR, 42nd Annual Meeting & Exhibition of the AADR, 37th Annual Meeting of the CADR. March 21, 2013, Washington State Convention Center, Seattle, WA, USA.

4) Yukinori Maruo, Masao Irie, Goro Nishigawa, Yoshiyuki Tamada, Kumiko Yoshihara, Yoshie Yamamoto, Shogo Minagi, David C. Watts, Effect of Acid Etching on

Lithium Disilicate Glass Ceramic. Poster # 1011, 41st Annual Meeting & Exhibition of the AADR, 36th Annual Meeting of the CADR. March 23, 2012, Tampa Convention Center, Tampa, FL, USA.

5) Masao Irie, Jiro Tanaka, Yoshiyuki Tamada, Yukinori Maruo, Goro Nishigawa, Yoshie. Yamamoto, Shogo Minagi, David C. Watts, Effect of Primers on Bonding of Resin Cements to Ceramics. 41st Annual Meeting & Exhibition of the AADR, 36th Annual Meeting of the CADR. March 23, 2012, Tampa Convention Center, Tampa, FL, USA.

6) Goro Nishigawa, Yukinori Maruo, Masao Irie, Yoshiyuki Tamada, Morihiko Oka, Noriyuki Nagaoka, Shogo Minagi, Silica Nano Particles vs. Flexural Strength of Glass Ionomer Cement. 41st Annual Meeting & Exhibition of the AADR, 36th Annual Meeting of the CADR. March 23, 2012, Tampa Convention Center, Tampa, FL, USA.

7) Masao Irie, Interfacial Gap Reduction of Composite Inlay Restorations: Effects of Finishing-time and 24-h Water Storage. Lunch & Learning # 21, 89th General Session & Exhibition of the IADR, 40th Annual Meeting of the AADR, 35rd Annual Meeting of the CADR. March 18, 2011, San Diego Convention Center, San Diego, CL, USA.

8) Masao Irie, Yoshiyuki Tamada, Yukinori Maruo, Goro Nishigawa, Morihiko Oka, Shogo Minagi, Kazuomi Suzuki, David C Watts, Early No Interfacial-gap Incidence vs. Flexural Modulus with Injectable Composites. 89th General Session & Exhibition of the IADR, 40th Annual Meeting of the AADR, 35rd Annual Meeting of the CADR. March 19, 2011, San Diego Convention Center, San Diego, CL, USA.

図書 (計 2 件)

1) 松本卓也, 吉田靖弘 入江正郎. スタンダード歯科理工学 - 生体材料と歯科材料

, 第 5 版 第 13 章 合着・接着用材料, 編集幹事 榎本貢三, 中嶋 裕, 西山典宏, 宮崎 隆, 米山隆之, 学建書院, 2013; 1-371(231-252). 2013 (3 月).

ISBN978-4-7624-3614-7

2) 入江正郎. 乳歯列期における外傷歯の診断と治療, 第 2 版 乳歯の歯冠破折の接着材料と使用法, 監修木村光孝, 高木裕三, 前田隆秀, 田村康夫, 香西克之編, クインテッセント出版, 2013; 1-121(42-45). 2013 (8 月). ISSN 978-4-7812-0332-4

〔産業財産権〕

該当なし.

出願状況 (計 0 件)

該当なし.

取得状況 (計 0 件)

該当なし.

〔その他〕

該当なし.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

入江 正郎 (IRIE MASAO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号: 90105594

(2) 研究分担者

田仲 持郎 (TANAKA JIRO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号: 40171764

西川 悟郎 (NISHIGAWA GORO)

岡山大学・岡山大学病院・講師
研究者番号: 00172635

丸尾 幸憲 (MARUO YUKINORI)

岡山大学・岡山大学病院・講師
研究者番号: 60314697

玉田 宜之 (TAMADA YOSHIYUKI)

岡山大学・岡山大学病院・医員
研究者番号: 90509499

斉藤 隆史 (SAITOU TAKASHI)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：40265070