

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24700477

研究課題名(和文) 光応答型分解性ドーパミンによる歯科矯正用接着レジンの開発

研究課題名(英文) Synthesis of a resin monomer soluble polyrotaxane crosslinker containing cleavable end groups for dental application

研究代表者

徐 知勲 (SEO, JI-HUN)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教

研究者番号：20611544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、歯科矯正用補綴材の可逆的な装着のための新規分解性高分子接着レジンの開発である。従来の接着レジンには機械的強度と強い接着力を目指して設計されてきたものの、分解性がないために使用後の補綴材の除去が困難であり、また用いるモノマーの生体適合性に問題があるなどが指摘されてきた。こうした問題を解決するため、光応答型分解性リンカーを有する新規バイオインスパイアード接着組成物を提案した。具体的には、歯科用接着レジンとの硬化体作製が可能なメタクリレート基を有し、分解性末端成分を有する生体親和性超分子接着レジンを開発を行い、歯科矯正用レジン硬化体に分解特性を付与することに成功した。

研究成果の概要(英文)：A resin monomer-soluble polyrotaxane (PRX) crosslinker with cleavable end-groups was synthesized to develop degradable dental composite resins. The PRX containing 13 n-butyl group per CD molecule was completely soluble in conventional resin monomers such as 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and urethane dimethacrylate (UDMA). The synthesized n-butyl-introduced PRX was further modified with 2-aminoethyl methacrylate to provide crosslinkable acrylic groups onto PRX. The prepared resin monomer-soluble PRX crosslinker was successfully polymerised with a mixture of HEMA and UDMA to provide photosetting plastic. It was confirmed that the Vickers hardness of the prepared plastic was greatly decreased after treatment with dithiothreitol. This indicates that the resin monomer-soluble PRX crosslinker can be applied to design degradable photosetting plastics potentially used in industrial or biomedical field.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：歯科用材料 ポリロタキサン 超分子化学

1. 研究開始当初の背景

歯の矯正治療において、歯牙エナメル質表面に接着されたポリカーボネート製フックワイヤーを掛け、その弾性を歯に伝え歯牙を移動させることで行われるダイレクトボンディングシステム(DBS)の開発以来、DBSは歯牙矯正治療法の主な方法として定着してきた。このDBSの核心となる接着剤は口腔内環境で十分な強度と接着性を維持する必要がある。このような接着剤の種類は多様であり、カルボン酸系セメントとレジン系、リン酸系、そしてユージノール系セメントがあるが、接着強度が強くて取扱い易い点からはレジン系セメントが幅広く利用されている。レジン系セメントの場合、その構成成分が大きく粉部と液部に分けられている。粉部は接着レジンの機械的強度を増進する目的で、マイクロ粒径を有する poly(methyl methacrylate)(PMMA)あるいはシリカ系フィラーが主な成分となっている。液部の場合、MMAモノマーあるいは Bis-GMA、TEGMAなどの両末端アクリレート系架橋性モノマーを含み、接着性モノマーと触媒で構成されている。このような構成成分を有するレジンセメントはカンファキノンのような重合開始剤と混合し、エナメル質に貼り付けることで常温重合による硬化で永久接着される。この時、歯エナメル質とレジンとの接着性増進のため使われる接着性モノマーでは、疎水性フェニル基と親水性水酸基を同時に有する骨格の両親媒性モノマーがエナメル質と接着剤間のハイブリッド層に拡散浸透が容易であり、接着特性を高めることが知られている。このような分子設計で合成されたレジンの重合によるDBSは現在新規分子設計をリードしてきた日本によって、歯科矯正への接着技術として世界的に一般化されている。ところがこのような接着レジンには、硬化接着が永久的であるため矯正補綴材の除去の際、機械的な剥離操作をすることで歯エナメル質に損傷を与えると同時に患者に苦痛を与える問題がある。またフィラーとエナメル質、重合モノマー間の接着性向上のため使われる両親媒性モノマーやシランカップリング剤を含んだ接着性モノマーは生体適合性が乏しいため、残留モノマーによるアレルギー性拒否反応などが指摘されている。従って、このような問題点を克服するための分解性接着レジンの開発は長い間歯科材料分野において重要な課題となってきた。しかし、多様な摂取物と酸度の変化及び、酸化条件など口腔の特殊な環境に耐えられ、接着性と分解性を兼備し、かつ生体適合性を有する接着レジンの開発はいまだ報告されていない。

2. 研究の目的

本研究はこのような点に着目し、ドーパミンを利用した新規光応答型分解性接着レジンの開発を目的とする。研究代表者は今までの研究を通じて、生体適合性物質を利用した安

定的表面処理剤の開発に関する研究を推進してきた。ラジカル重合、原子移動ラジカル重合、及び可逆的付加開裂連鎖移動重合などの高分子合成法を通じて、高分子材料が物質の表面に安定に接着されるため必要な極性、組成、分子構造などの制御を行った。また高分子の末端官能基合成を通じて、可逆結合性高分子の反応性及び物性評価に関する研究も推進してきた。それに基づき、従来の歯科接着レジンの問題点を解決するための分子設計を行い、特定の刺激(例えば照射時間の短い紫外線刺激など)によって分解が可能なドーパミン接着レジンの合成を考案するに至った。

3. 研究の方法

当初光分解性の歯科用レジン添加剤の開発を目指して研究を進んできたが、光分解性レジン添加剤の合成ルート確保に遅れが生じ、まずは還元条件下で分解するレジン添加剤の合成を進めてきた。そのため、必要最小限の還元反応によって全体のレジン硬化体の機械的強度の低下が可能な添加剤の設計を行った。具体的には末端ジスルフィド結合を有するポリロタキサン(PRX)を合成し、汎用の歯科用レジンモノマーとの架橋反応が可能なメタクリレートの導入を試みた。PRXは環状糖分子であるシクロデキストリン(CD)が線状の高分子であるポリエチレングリコール(PEG)に貫通された分子ネックレス構造を持つ超分子の一種であり、非共有結合にて複合体を形成していることから末端だけの反応で、複合体の構造を崩すことができる。このような概念をもとに、歯科用レジンモノマーである 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) や urethane dimethacrylate (UDMA)との相溶性を有すると同時にメタクリレート基を含有する新規分解性PRXの合成を行った。相溶性の確保のためには *n*-butylamine を CD 表面の水酸基とカルボジイミダゾール(CDI)を媒介とした縮合反応にてPRXに導入することを試みた。さらに 2-aminoethyl methacrylate を同じ反応ルートで導入し、*n*-ブチル基とメタクリレート基が同時に導入された分解性PRXの合成を行った。

4. 研究成果

4-1. 還元条件下で歯科矯正用レジン硬化体の強度低下が可能なレジン添加剤の開発
ブチル基が導入された末端ジスルフィド結合のPRX(Cx-Buy, xとyは合成時のCDIと*n*-butylamineの仕込み比を示す)及びメタクリレート基導入後のPRX(Cx-Buy-MAz, zは2-aminoethyl methacrylateの仕込み比を示す)の歯科用レジンモノマーへの相溶性を表1及び表2に示した。ブチル基を導入したPRXの場合、その導入率が一つのCDあたり1.2個を超えるものだけがHEMA及びUDMAに優れた相溶性を示していることが確認された。

そのような結果をもとに、C12-Bu12 の PRX にレジンモノマーとの架橋反応形成が可能なメタクリレート基の導入を試みた。その結果、一つの CD あたりおよそ 1 個程度のメタクリレート基の導入が可能であることが確認され、さらに合成されたブチル及びメタクリレート基導入型 PRX の場合、HEMA 及び UDMA に優れた相溶性を示していることが確かめられた。

歯科用レジンモノマーへの優れた溶解性を示す C12-Bu12-MA12 をそれぞれ汎用性歯科レジンモノマーである HEMA と UDMA に溶解させ、カンフォーキノンを開始剤とした光重合を行い、硬化プラスチックの作製を試みた。その結果、円盤のモルドに従った機械的強度を持つプラスチックの作製が可能であることが確認された。作製されたプラスチックを DTT 溶液による末端ジスルフィド結合の還元反応条件下で一日浸漬させ、末端分解によるプラスチックの硬度低下可能性を確かめた。その結果、DTT 溶液で処理されたプラスチックのビッカス硬度は未処理状態の 3 % 程度まで低下し、硬度が大幅減少することが確かめられた。このことは当初計画した、刺激分解性歯科用レジン重合体の合成が可能であることを示唆する結果である。

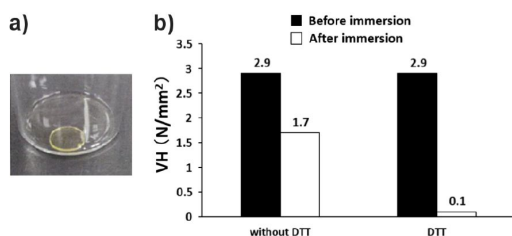


図 1 . C12-Bu12-MA12 と HEMA 及び UDMA の混合物にて作製された光硬化プラスチック (a) と還元条件への露出前後のビッカス硬度の変化 (b)。

さらに無機フィラーなどとの接着力を向上させるためポリロタキサンからなる分解性接着剤の合成にも取り込んできた。具体的には上記のポリロタキサンの骨格に、無機から金属材料まで幅広い材料との強い接着力が検証されてきた海洋貝接着成分由来のドーパミンを導入し、刺激によるボンディング・デボンディング制御可能性も検討した。合成されたポリロタキサンを 2 枚の金属板の間に添加し、一晩分接着をさせた後金属板の剥離強度を DTT 添加前後で比較することにした。(図 2) その結果、DTT を添加した金属板の場合、接着力が急激に減少していることが確かめられ、分解性ポリロタキサンに導入された接着官能基はポリロタキサンの分解特性を通じてその接着力が制御できることを確認した。

共同研究を通じて医科歯科大学では主に分解性ポリロタキサンの合成を担当し、トクヤマデンタル側では分解性ポリロタキサンを

利用した硬化体の作製及び強度評価を行い、歯科矯正用デボンディング技術の確立に一方近づくことが可能であった。現段階では実用化可能なレベルの十分な強度の硬化体形成や接着力を付与することが出来ず、引き続き実用化可能なレベルまでの強度及び接着力付与のための合成ルート改善を行っているところであるが、上記の分子設計により今までなかった新しい概念の歯科矯正用材料開発の可能性が示唆されたと考えられる。

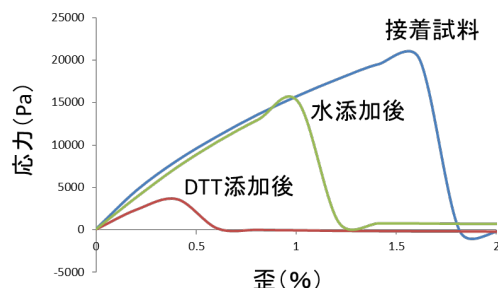


図 2 . DTT 添加によるドーパミン含有型ポリロタキサンの接着特性変化

4-2 . UV 照射によって歯科矯正用レジン硬化体の強度低下が可能なレジン添加剤の開発
当初予定した光分解性のレジン硬化体の合成のため、UV 照射によって構造体の骨格崩壊可能な新規 PRX の合成を完成した。合成された光分解性 PRX の UV 照射による分解特性を確かめるため、260nm 波長の UV にそれぞれ 1 分及び 5 分間照射し、GPC による分子量変化をモニターリングした。その結果、光分解性 PRX の場合 1 分間の UV 照射でほぼ 50 % の PRX 構造体が分解していることが確かめられ、さらに 5 分間の照射では 70 % の PRX 構造体が分解していることが確かめられた。それに対し、未分解性の PRX の場合、5 分間の UV 照射でもほとんどの PRX 構造の分解が見られず、合成された光分解性 PRX の分解特性制御が UV で簡単に可能であることが確認された。現在合成された光分解性 PRX を利用し、様々な UV 分解性レジン添加剤の合成に試みている。作製された光分解性 PRX を歯科用接着剤であるメガボンドと混合し、硬化体を作製した後、マイクロ引張試験を通じて、UV 照射前後の強度変化を測定した。その結果、光分解性 PRX が混合された硬化体の場合、UV 照射によって強度が 50 % 程度減少したことが認められ、UV 照射による歯科用接着剤の開発可能性が示唆された。この結果は現在別の論文として作成中である。(データ未公開)

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 1 件、査読あり)

J. -H. Seo, S. Nakagawa, K. Hirata, N. Yui. Beilstein J. Org. Chem. 2014, 10, 2623-2629.

〔産業財産権〕

出願状況（計1件）

名称：接着性組成物

発明者：徐知勲、由井伸彦、平田広一郎、中川史乃

権利者：徐知勲、由井伸彦、平田広一郎、中川史乃

東京医科歯科大学、(株)トクヤマデンタル

種類：特許

番号：特願 2014-224016

出願年月日：2014年11月4日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

徐知勲 (Ji-Hun SEO)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教

研究者番号：20611544

(2)研究協力者

由井伸彦 (Nobuhiko YUI)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授

平田広一郎 (Koichiro HIRATA)

(株)トクヤマデンタル研究所所長

中川史乃 (Shino NAKAGAWA)

(株)トクヤマデンタル研究所研究員