

### 3 歯科先進材料・技術の開発と応用研究班

#### <研究成果概要>

#### 3-1 歯科先端材料開発研究グループ

清掃容易な義歯床用レジンの開発では、高齢者が使用している義歯の研磨面・粘膜面における口腔細菌の定着や増殖を抑制することを目的として、フッ素化合物 2-(Perfluoroethyl)ethyl acrylate(C8F), 2-(Perfluorobutyl)ethyl acrylate(C4F), 2-(Perfluorohexyl)ethyl acrylate(C6F), 2-(Perfluorodecyl)ethyl acrylate(C10F)添加球状ポリマーを創製し、この球状ポリマーを用いることにより、義歯材料の表面性状を疎水性に改質することことを試みた。その結果、細菌付着は顕著に低下することが確認できた。

審美的歯冠修復として、硬質レジン前装冠や金属焼付け鑄造冠が多用されているが、機械的強さを補うため、金属で裏装される。しかし、金属色による審美性の疎外や金属アレルギーなどが懸念されることから、メタルフリーの修復が望まれる。そこで、金属の裏装を必要としない硬質レジンとしてガラス繊維強化レジン、セラミックスとしてアルミナ繊維強化アルミナ複合体を作製し、それぞれの機械的性質を評価した。その結果、ガラス繊維は硬質レジンの下部に挿入することにより、ガラス繊維強化レジンで高い曲げ強度および曲げ弾性率を示した。また、アルミナ繊維強化アルミナ複合体ではアルミナ単体と比べて体積収縮率は0.45に減少し、曲げ強さおよび曲げ弾性率は1.2~1.6倍向上した。これらの結果、金属裏装を必要としない硬質レジンとしてガラス繊維強化レジン、セラミックスとしてアルミナ繊維強化アルミナ複合体の有用性が示された。

一方、メタルフリーの修復法にはCAD/CAMシステムを利用して修復物を製作する方法がある。この方法は既に工業的に製作された歯科用修復材料を削り出すことによって製作されるため、従来のロストワックス法と比較して短時間に均一で丈夫な修復物の製作が可能であり、注目されている。そこで、この方法で製作された修復物の臨床応用を目的として適合性を検討した。また、同様に、切削をエナメル質内に留め、歯質や歯髄に対する侵襲が少ない審美的修復法として注目されているセラミックラミネートベニアをCAD/CAMシステムを用いて製作した場合についても臨床応用を目的とした適合性について検討した。その結果、支台歯のスペーサーの設定条件が適合性に大きく影響し、全部被覆冠ではスペーサーを70 $\mu$ mに設定することで良好な適合性を得ることが出来た。また、5軸計測レーザー変位計を用いて計測すればロストワックス法の場合の支台歯テーパー度と同様であっても適合性に差がないことがわかった。この結果は、CAD/CAMシステムで製作された全部被覆冠が十分臨床応用できることを示したものと考えられた。また、セラミックラミネートについては、ソフトが無い場合、インレー用を応用した。その結果、ラミネートベニアを削り出すことは可能であったが、従来の方法に比べて適合性は劣っていた。臨床応用のためには、専用のソフトの開発が必要である。

メタルフリーの修復は現在のところ単冠に留まっている。しかし、機能性、審美性の観点から、歯の欠損を固定性のブリッジで補綴することが頻繁に行われている。その場合は金属を使用しなければならないのが現状である。そこで、生体に対し、比較的、親和性が高く、金属アレルギーの出現も少ないといわれるチタンが利用されている。チタンは鑄造性が悪いことからCAD/CAMを用いた削り出しによって修復物を製作されるが、時間を要すること、切削器具の状態によって精度が左右されることから、切削性を向上させ、加工時間の短縮、

切削器具の劣化を抑制できるチタンの開発を目的とした。用いたのは放電プラズマ焼結法である。その結果、本法を用いた場合、他の金属(アルミニウム, 銅, 銀)の添加によるチタンの機械的性質への影響はほとんどないこと, チタン粒子と銀粒子の接触点でチタンと銀が反応し, 粒界近傍に Ti-Ag が形成されること, 焼結温度の上昇に伴い切削性が低下するため焼結温度が重要であること, 銀の添加量の増加が切削性を上昇させることが明らかとなった。

また, チタンに対する加工性の向上と共に, 口腔内で使用するなどの理由から, アレルギー反応, 炎症反応, 異物反応, 発ガン性などを引き起こさない生体親和性の更なる向上が求められる。そこで, 新チタン合金である Ti-15Zr-4Nb-4Ta インプラントを動物骨内に埋め込み, 生体適合性について検討した。その結果, 埋入後, 4週から48週において, 従来用いられているインプラント用合金である Ti-6Al-4V と同等の骨結合強度を示し, また, 骨梁構造においても同様であったことから, 臨床応用が可能であることが示された。

### 3-2 歯科先進技術開発と応用研究グループ

口腔組織の炎症抑制および口腔組織再生へのレーザー応用において歯周病原菌 LPS を作用させたヒト歯肉由来線維芽細胞の培養液中の IL-1 $\beta$  量が増大し, レーザー照射は LPS 刺激で産生が増大した IL-1 $\beta$  量を減少させた。この産生の抑制機序が IL-1 $\beta$  遺伝子の転写レベルでの抑制によることが明らかになった。この実験系で低出力レーザー照射による炎症抑制作用が実証された。また, 顎関節腔内では IL-1 $\beta$  や TNF- $\alpha$  が産生されていることから, 滑膜細胞が刺激されキモカイン産生が上昇するという連鎖が起こるものと示唆される。よって, IL-8 および MCP-1 産生量を減少させ, このような連鎖を抑制させることにより, 消炎, 基質破壊抑制効果があると期待される。顎関節滑膜細胞に IL-1 $\beta$  を作用させた直後に Ga-Al-As 半導体低出力レーザー, 直線偏光型近赤外線群を照射した結果, 炎症性サイトカインである IL-6 産生に対して, 半導体レーザー群, 直線偏光型近赤外線群ともにコントロール群と比較して減少していた。また, 白血球細胞を遊走させるキモカインである IL-8, MCP-1 の産生量についても半導体レーザー群, 直線偏光型近赤外線群共にコントロール群と比較して有意に減少していた。半導体レーザーと直線偏光型近赤外線によって IL-1 $\beta$  依存性の IL-8/MCP-1 産生が抑制されたことは顎関節症の治療にレーザー照射が有効であると示唆される。IL-1 $\beta$  刺激ヒト間接リュウマチ滑膜細胞への直線偏光型近赤外線照射, 骨芽細胞への半導体レーザー照射の細胞培養実験系から mRNA を回収し, Affymetrix GeneChip システムで 8,500 遺伝子の発現変化をモニターし, 滑膜細胞では種々のキモカイン遺伝子の発現が直線偏光型近赤外線照射で抑制され, 骨芽細胞では種々の骨関連遺伝子が半導体レーザー照射によって発現促進した。

新規小窩裂溝填塞システムの開発研究では, 従来のリン酸エッチングに代わる新しい前処理法としてセルフエッチングプライマーに着目し, 各種セルフエッチングプライマーを試作してその効果を調べた。また, 水溶性光重合開始剤である QTX を利用した新たなオール・イン・ワン・ボンディングシステムの構築を試みた。セルフエッチングプライマーは酸性モノマーと HEMA などの水溶性モノマーから構成される。まず, 試作セルフエッチングプライマーとして, リン酸エステル系モノマー(フェニル-P, ホスマー-M), アミノ酸誘導体モノマー(メタクリロイルオキシチロシン, MTY), カルボン酸系モノマー(4-MET)などからなる水溶性セルフエッチングプライマーを試作した。レジン系接着剤として 4-META/MMA-TBB レジンを用いて, 各セルフエッチングプライマーの効果を確認した。その結果, リン酸エステル系

モノマー、HEMA および塩化第二鉄含有セルフエッチングプライマーで前処理すると、リン酸エッチング処理と同程度の接着強さが得られることが判明した。また、カルボン酸系モノマーを試作セルフエッチングプライマーの成分として用いた場合には塩化第二鉄の配合は接着強さを低下させる結果となった。

次に、オール・イン・ワン・ボンディングシステムの構築を目指して QTX を配合した新規水溶性セルフエッチングプライマーボンディング材の開発を試みた。リン酸エステル系モノマーと水溶性モノマーからなるボンディング材に光重合開始材として QTX および 3 級アミンを配合して試作した。QTX は水溶液中でモノマーの重合が可能なユニークな光重合開始材である。その結果、QTX、水溶性ジメタクリレートおよびカルボン酸系 3 級アミンを成分とする試作セルフエッチングプライマーボンディング材は、無処理エナメル質に塗布するだけで、光重合型コンポジットレジンを良好に接着できることを見出し、新規なオール・イン・ワン・ボンディングシステムを構築することが出来た。

新規矯正用接着システムの開発に関しては、矯正用ブラケット装着のためのリン酸エッチングに代わる前処理法として、セルフエッチングプライマー処理の有効性についての検討を行った。そして、エナメル質の唾液汚染がブラケットの接着性に与える影響についても調べた。まず、ヒト小臼歯をアクリル樹脂に包埋後、頬側面を通常に従いポリッシングクリームで清掃した。その後、リン酸エッチングまたはセルフエッチングプライマー処理を行い、その後さらに唾液汚染、唾液汚染後再リン酸エッチングまたは再セルフエッチングプライマー処理を行った。4-META/MMA-TBB レジンを筆積み法で用いて矯正用メタルブラケットを接着させた後、37℃の水中に 1 日浸漬し、圧縮せん断接着強さを測定した。その結果、唾液汚染されていない場合、セルフエッチングプライマー処理でリン酸エッチングと同程度の接着強さが得られた。また唾液汚染後でもセルフエッチングプライマー処理では接着強さの低下が見られなかったのに対して、リン酸エッチングでは接着強さは大きく低下した。唾液汚染後、再リン酸エッチングを行っても初期の接着強さを回復することは出来なかった。この様に、セルフエッチングプライマー処理では良好な接着強さが得られるばかりでなく、唾液汚染の影響も受けないことが判明した。次に接着耐久性を調べる目的で、5℃の冷水と 55℃の温水に試験体を交互に浸漬させるサーマルサイクル試験を 2,000 回、および 5,000 回行った。

その結果、セルフエッチングプライマー処理、処理後唾液汚染、唾液汚染後再セルフエッチングプライマー処理のいずれの場合にも接着強さはほとんど低下せず、セルフエッチングプライマー処理は接着耐久性に優れていることが判明した。以上の結果から、セルフエッチングプライマー処理の場合、矯正用ブラケットは口腔内での長期の接着性に問題はなく、たとえ唾液汚染されても影響をほとんど受けないことが判明した。唾液汚染後の再セルフエッチングプライマー処理も必須ではないことが示唆された。

新規歯質接着システムの開発に関しては、近年、レジン修復の操作術式の簡略化を図ることを目的とし、セルフエッチングプライマーが開発され、市販されている。セルフエッチングプライマーは、分子内にリン酸基またはカルボキシル基を有する酸性モノマーと HEMA および水から構成され、歯質の脱灰と象牙質コラーゲンのプライミングを同時に行える材料である。しかし、酸性モノマーのリン酸基およびカルボキシル基はプライマー溶液中で解離し、生成した  $H^+$  プロトン は酸性モノマーおよび HEMA 分子内のエステル結合を加水分解する可能性がある。本研究では、酸性溶液中で加水分解しにくいアミド結合を分子内に有する N-

メタクリロイル- $\omega$ -アミノ酸(NM $\omega$ A)と N-メタクリロイル- $\omega$ -アルキルホスホン酸(NM $\omega$ P)を新規に合成し、NM $\omega$ A と NM $\omega$ P からなるプライマーを用いた接着システムを開発することを目的として実験を行い、以下の結果を得た。

- ① NM $\omega$ A 分子内アミド基の加水分解安定性を NMR 法で検討し、アミド系モノマーはエステル系モノマーに比べて加水分解安定性が高いことを明らかにした。
- ② NM $\omega$ A からなるプライマーで処理した歯質に対するレジンの接着強さを測定するとともに、NM $\omega$ A と歯質成分との相互作用の詳細を NMR 法で検討し、NM $\omega$ A は歯質の脱灰効果および象牙質コラーゲンのプライミング効果を兼ね備えた機能性モノマーであることを明らかにした。
- ③ NM $\omega$ A と NM $\omega$ P からなるプライマーで処理した歯質に対するレジンの接着強さを測定するとともに、NM $\omega$ A および NM $\omega$ P と歯質成分との相互作用の詳細を NMR 法で検討し、NM $\omega$ A 水溶液への NM $\omega$ P の添加はエナメル質に対するレジンの接着強さを向上させることを明らかにした。

レーザーの歯科医療への応用については、ネオジウムヤグレーザーによる歯質削除を二酸化チタン懸濁液中で行い、本法を応用すると、エナメル質において窩底の平坦な幅広い削除ができることが判明した。炭酸ガスレーザーによる歯質強化に関する研究では、フッ化物とレーザーの併用により歯質耐酸性は向上するが、その際レーザー→フッ化物塗布→レーザーで効果的であることが認められた。さらに、生活歯漂白後にフッ化物とレーザーを併用すると耐酸性の向上が観察された。エルビウムヤグレーザーの照射では歯科用に市販されているものと自由電子レーザーによる同波長のものとは、歯質が削除された形態が異なり、自由電子レーザー照射では熱の影響がほとんど認められない像を示していた。さらに、レーザーによる歯質の強化あるいは削除では、罹患歯質と健康歯質の明確な区別が必要となることから、歯質強化部、罹患歯質、健康歯質を簡便に見分けられる方法論の研究を行った。歯質強化の評価に関しては、アルゴンイオンエッチング前には脱灰、健全エナメル質との境界はまったく認められないが、アルゴンイオンエッチング後の SEM 像ではその境界が明暗の変化として認められた。そして、境界部の拡大像ではエナメル小柱が認められ、脱灰の最深部と考えられるアパタイト結晶の密度の変化がエナメル小柱を横断する形で観察された。CMR 試料では、試料辺縁部、脱灰により溶出したエナメル質およびその下面に存在すると考えられる脱灰されたエナメル質と健全なエナメル質の境界が不明瞭である。一方、染色試料では試料辺縁部の境界が明瞭で、脱灰と考えられる部分と健全エナメル質との間に明るい層が認められ、24 と 48 時間脱灰液に浸漬した試料にはその下縁に破線状に繋がった境界が認められた。

う蝕除去と歯面清掃システムおよび審美修復については、粉末噴射式装置による罹患歯質の選択的除去を目的として、キトサン粉末の効果について検討し、急性う蝕にみられる軟らかいう蝕に関しては選択的除去の可能性が考えられた。しかし、陳旧性のなめし皮状罹患歯質では削除能率に欠けることから、S-01(特許申請中)水溶性ポリマーの開発を行い、本粉末のアルミナと遜色のない歯質削除能が証明された。コンポジットレジンの審美性に関しては、収縮応力による接着力の減少と周囲歯質の亀裂に伴う着色を防止することを目的として、低粘性レジンの収縮応力の測定を行い、レジン自体の応力緩和の可能性を示唆した。また、審美修復材として一般的に使用されているコンポジットレジンの歯質接着性に関して、その接着性モノマーに関する実験を行い、ワンボトルタイプの薄膜ボンディング材の歯質接着性を

検証し、充分臨床に応用できるものと証明された。

生活歯漂白に関しては、高濃度の過酸化水素水は歯髄に対する為害性とエナメル質表面の構造的変化をもたらすのではないかと懸念される。そこで、歯髄やエナメル質に傷害を与えない漂白剤の開発を目的として、低濃度の過酸化水素水と二酸化チタンを配合した試料の漂白効果について研究を行った。その結果、全ての照射条件において、 $\cdot\text{OH}$ が発生することをESR spin-trapping法にて確認することができ、15秒照射より30秒照射の方がハイライト™、二酸化チタン配合漂白剤ともに $\cdot\text{OH}$ の発生量は増加した。二酸化チタン配合漂白剤のハロゲン照射時に $\text{O}_2\cdot^-$ と $\cdot\text{OH}$ が発生したが、他の照射器では $\cdot\text{OH}$ だけが発生し、キセノン照射により $\cdot\text{OH}$ が最も多く発生することが示唆された。そして、二酸化チタン配合の漂白剤の漂白法について検討し、分割照射により効果的な漂白が可能であることが示された。

口腔疼痛性疾患に対する直線偏光近赤外線照射の応用に関する研究では、顎顔面の疼痛性疾患に対して、非侵襲的治療法の一つとして直線偏光近赤外線照射(SGL)が行われる。今回SGLについて基礎的および臨床的検討を加えた。

### ① 使用機器

直線偏光近赤外線照射(SGL)はSUPER LIZER HA-2200(東京医研社製)を用いた。手指の発汗量の測定は局所発汗量連続記録装置(Kenz Perspiro OSS-100)を、指尖脈波(PTG)および加速度脈波(SDPTG)の測定には加速度脈波計SDP-100(フクダ電子)を使用した。自律神経活動については、心拍ゆらぎリアルタイム解析システムTARAWA/Win(諏訪トラスト社製)を用いて、心拍RR間隔の周波数解析から行った。使用した周波数帯域は0.04~0.15Hzの低周波数帯域(Low Frequency Component:LF:msec $\cdot$ msec, 以下 $\text{ms}^2$ )および0.15~0.40Hzの高周波数帯域(High Frequency Component:HF: $\text{ms}^2$ )である。LF、HFおよびLFとHFの比(LF/HF)について1分ごとの平均値で検討した。

### ② 基礎的研究

#### 1) SGLの精神性発汗におよぼす影響

精神的負荷時およびSGL後精神負荷時では、発汗量の増加が認められたが、SGL後安静時の発汗量の抑制効果はみられなかった。

#### 2) SGLの指尖脈波(PTG)および加速度脈波(SDPTG)におよぼす影響

測定パラメータ11項目において、3項目(SDPTGAのe/a, PTGA IおよびPTG AREA)において有意の変化が認められた。SGLは動脈硬化指数との関連性から四肢末梢血流量に好影響を与えていることが分かった。

#### 3) 心拍数の周波数解析

HRは $74.3\pm 11.7\text{bpm}$  (Mean $\pm$ SD)から $68.7\pm 7.3\text{bpm}$ , LH( $\text{ms}^2$ )は $498.9\pm 443.6$ から $622.9\pm 328.0$ , HF( $\text{ms}^2$ ) $212.7\pm 178.1$ から $304.5\pm 174.9$ , およびLH/HFは $5.3\pm 5.7$ から $2.6\pm 1.8$ であり、いずれも有意な差は認められなかった。しかし、心拍数の減少傾向、LH/HFの減少から交感神経の抑制状態を示唆している可能性が考えられた。

## <優れた効果があがった点>

### 3-1 歯科先端材料開発研究グループ

清掃容易な義歯床用レジンの開発ではフッ素系モノマーを義歯用レジンに添加することによって、レジン表面の水の接触角は大きくなることがわかった。さらに、Rf基が長くなるほど接触角は大きくなり、細菌付着はRf基が長くなるほど減少することがわかった。

ガラス繊維強化レジンの力学的特性をシュミレーションするための数値モデルを開発し、本数値モデルを用いて、ガラス繊維の強化位置を変えた場合またはシリカフィラーの含有率を変えた場合の有限要素解析を行った結果、本数値モデルにより得られた解析値と実際の実験値は非常に精度の良い一致が見られた。このことから、本研究で開発した数値モデルを用いることで、ガラス繊維強化レジンの曲げ強度および損傷進展過程の予測が可能であることが示唆された。

ドクターブレード法を用いたテープキャスト技術によってアルミナ繊維とアルミナを複合化し、シート状にしたのは本実験が初めてであり、このアルミナ繊維強化アルミナ複合体は積層による使用が可能であるため、操作性が優れるうえ、焼成収縮および曲げ特性にも優れ、新しい歯科用セラミックスとして期待できることが示された。

CAD/CAMシステムを用いて製作された全部被覆冠の適合性について、計測方法ならびにスパーサーの付与によって、従来行われていたロストワックス法や陶材を築盛し焼成する方法と比較して、支台歯形成法や適合性について差が無いことがわかり、臨床応用が可能であることが示された。

セラミックラミネートベニアをCAD/CAMシステムを用いて製作する場合には、現在使用されているクラウン製作用のソフトを用いて行うことは困難であるが、インレー削り出し用のソフトを用いて計測および削り出しを行うことができることがわかった。

チタンにアルミニウム、銅、銀を添加した焼結体は機械的性質は、工業用純チタンと同程度であり、また、チタンと銀の焼結体は、チタン粒子と銀粒子が接触点で反応し、粒界近傍でTi-Agを形成していること、銀添加量の増加に従い、切削性が工業用純チタンより向上し、切削性は焼結温度に依存することがわかった。

生体用新チタン合金Ti-15Zr-4Nb-4Taインプラントを従来のインプラント用Ti-6Al-4V合金と比較検討した結果、骨結合強度に差はなかった。また、ブラスト処理することによって骨結合強度は増加し、ブラスト処理なしに対して有為に高かった。これによって新チタン合金Ti-15Zr-4Nb-4Taは生体適合性に優れており、臨床応用の可能性が示された。

### 3-2 歯科先進技術開発と応用研究グループ

口腔組織の炎症抑制および口腔組織再生へのレーザー応用では、半導体低出力レーザー、直線偏光型近赤外線とともに、消炎、基質破壊抑制効果の機序解明が遺伝子発現レベルで解明できた。また、骨形成作用の促進についても培養細胞実験で実証できた。この発見は、レーザー医療の更なる発展や有用性の高いレーザー照射の機種、照射法の開発の糸口なると思われる。とくに、本研究では、ゲノムデータベースを利用してレーザー照射による遺伝子発現レベルでの変化をマイクロアレイ、GeneChipを応用して半網羅的なトランスクリプトーム解析を行った。その結果、予想以上の数の、そして興味深い遺伝子の発現が変動していることが明らかとなった。このことは、単にレーザーの消炎作用、骨形成作用の機序解明に役立つ

つだけでなく生体細胞の光による応答の科学に重要な情報を提供できると考えられる。

新規小窩裂溝充填システムの開発では、試作セルフエッチングプライマー処理の脱灰効果はリン酸エッチングに比べて非常に弱いものであることが走査電子顕微鏡観察から確認され、セルフエッチングプライマー処理を用いるとエナメル質の過度の脱灰を引き起こさずに、良好な接着強さが得られることが分かった。すなわち、セルフエッチングプライマー処理を用いることによって、リン酸エッチングで引き起こされる臨床的な問題を回避できる可能性があることを見出した。また、QTXを配合した新規試作セルフエッチングプライマーボンディング材は、エナメル質に塗布し、乾燥するという操作のみで良好な接着強さが得られる。セルフエッチングプライマーと同様にエナメル質を過度に脱灰しないのみならず、エナメル質の前処理操作が不要であり、充填操作も簡便であることから、臨床的に非常に有用な接着システムであることが示唆された。

新規矯正用接着システムの開発に関して、セルフエッチングプライマー処理はリン酸エッチングと異なり、エナメル質に対する侵襲が非常に少なく、ブラケット装着後のブラケット周囲の二次う蝕発生を抑制できる可能性が高く、またブラケット撤去時にはリン酸エッチングで見られるエナメル質破壊がほとんど起こらないという利点を有している。また、臨床的にブラケットを装着するときの阻害因子の一番の要因である唾液による汚染に対してもその影響をほとんど受けないことから、臨床的な有用性は非常に高いと思われる。さらに、セルフエッチングプライマー処理は水洗操作が省略されることから、術者のみならず患者の負担も軽減されることが期待される。矯正用ブラケットとエナメル質との接着にセルフエッチングプライマーを利用した研究は比較的新しく、これからのブラケット接着の研究および臨床に大きな示唆を与える可能性があると思われる。

新規歯質接着システムの開発でNM $\omega$ A分子内アミド基の加水分解安定性を調べた結果、NM $\omega$ Aのアミド基は現在セルフエッチングプライマーの機能性モノマーとして多用されているメタクリル酸エステルモノマーのエステル基に比べて加水分解安定性が非常に高いことが、世界的にも評価されている。NM $\omega$ A水溶液にNM $\omega$ Pを添加すると、エナメル質に対するレジンの接着強さは大きく向上し、20MPa以上の値が得られた。しかし、歯冠象牙質に対する接着強さはNM $\omega$ Pの添加量が0.7mmol以上の濃度で20MPa以下に低下し、NM $\omega$ Aに対するNM $\omega$ Pの最適な添加量は、0.7mmolで、この濃度に調整したNM $\omega$ A-NM $\omega$ Pセルフエッチングプライマーをエナメル質および象牙質に作用させると、20MPa以上の接着強さが得られることが判明した。

レーザーの歯科医療への応用に関しては、レーザーによる歯質削除では窩底部を平坦に削除することが困難であるが、ネオジウムヤグレーザー照射で二酸化チタン懸濁液を応用することで平坦に削除できる可能性が示唆された。また、エルビウムヤグレーザーと同一波長の自由電子レーザーでは熱の影響が少ない事が示され、歯髄への影響を抑えることが可能であろうと考えられた。歯質強化では生活歯漂白後に炭酸ガスレーザーとフッ化物の併用で歯質耐酸性を向上させることが示され、歯を白くするだけでなく、う蝕予防にも寄与できるものと考えられた。耐酸性の向上したエナメル質と脱灰エナメル質を区別するには従来からCMRが用いられていたが、試料作製に多大な労力と何エックス線装置が必要であった。しかし、アルゴンイオンエッチングあるいは染色により簡便で短時間にその区別が可能となることが示された。この方法はう蝕予防法や薬等の評価に有効と考えられ、特許申請した。

う蝕除去と歯面清掃システムおよび審美修復における、粉末噴射式装置の歯科応用では、生体に安全で周辺機器に影響の少ないキトサンによる罹患歯質の選択的な除去方法が示され、さらに硬化した罹患歯質に対しては S-01 の効果が判明した。この S-01 に関しては生体に安全と考えられ、現在、特許申請中である。審美的修復材であるコンポジットレジン of 収縮応力に関しても低粘性レジンの応力緩和が明らかとなり、テクニックセンシティブを考慮したワンボトルタイプの歯質接着性についても、その十分な接着性が示された。生活歯漂白に関しては、エナメル質に対する影響が少ないと考えられる低濃度の過酸化水素水を応用する方法について二酸化チタン配合することで、生活歯を漂白できる可能性が示唆された。以上のことは、いずれも新しい考えに基づいて新規な材料を使用した生体にやさしい治療法の研究成果である。

口腔疼痛性疾患に対する直線偏光近赤外線照射の応用に関する研究での臨床的検討の結果を以下に示す。

① 顔面神経麻痺患者への応用

60 歳，女性症例：基礎的研究項目について測定を行いながら治療を薦めた結果，治療効果とともに，PTG および SDPTG の非対称の消失，PTG AREA の増大傾向が認められた。

38 歳，女性症例：下顎臼歯部の歯科治療後に Bell 症状出現し 2 日後に来院。SGL 療法 5 回の治療にて，Bell 症状は消失完治した。新鮮例に限らず，陳旧性の顔面神経麻痺症例においても SGL 照射は臨床的に有効な治療方法であると考えられる。

② 下顎第 3 大臼歯抜歯後の下歯槽神経麻痺：31 歳，女性。

約 3 年前の抜歯以後，左口唇および頤部の hypoesthesia(知覚麻痺)および dysesthesia(不快感)を感じる。数ヶ月におよぶ薬物療法，SGL および鍼灸治療を行ったが症状はほぼ固定したままで著明な改善効果は認められていない。SGL 後に顔面部の温感を自覚しない。

このように，SGL 照射が自律神経機能，特に交感神経の抑制による相対的な副交感神経の優位な状態を示し好影響をあたえている可能性が示唆された。



## <問題点>

### 3-1 歯科先端材料開発研究グループ

清掃容易な義歯床用レジンの開発では実験初期の段階で、市販のモノマー中にフッ素化合物を添加しただけでは表面特性の改善ができないことが判明した。フッ素化合物添加球状ポリマーを創製することによってこの問題を解決したものの、それまでに長時間を費やす結果となり、当初の目的は達成できたものの多角的な検討ができなかった。

傾斜機能を付与したハイブリッド義歯の開発では作製したガラス繊維強化レジンを用いては、臨床に応用するための技法について検討しなければならない。そのためには材料設計が必要となる。また、繊維で強化された繊維強化レジンとマトリックスレジンとの界面特性の更なる改善が臨床応用への課題である。

歯科用セラミックス基複合材料の開発では新しい歯科用セラミックスとしてシート状にしたアルミナ繊維強化アルミナ複合体を開発することができたが、今後、臨床応用するための技法と、臨床に適合するシートの厚さや繊維含有率などの材料設計を行わなければならない。

CAD/CAMによる補綴物の臨床的評価および長期的評価では、臨床で用いるための基礎となる支台歯形成法や適合を満足させるためのスペーサーの付与条件を検討し、臨床で使用しても問題が無いとの結論を得たが、臨床応用するための費用の取り決め、患者に応用した場合の経過観察のためのチェックシートの作成、対象者に対する倫理的配慮などの点で、患者への適用が難航している。

セラミックラミネートの開発では、現行のCAD/CAMシステムでもインレーの削り出し用のソフトを利用すれば可能であることがわかり、従来法に比べて、遥かに時間的節約が可能であるが、適合性が劣ることから、ベニア削り出しのための専用ソフトの開発が必要であるが、そのためには専門家の援助が必要となってしまう。

改削チタン材の開発では、チタンと銀との焼結時に粒界近傍に形成されるTi-Ag反応層の厚さが切削性や機械的性質に大きく影響することがわかったが、その厚さを制御することが困難である。また、焼結体中に粒界が存在するため、口腔内での腐食による劣化が懸念される。

生体適合性に優れた新チタン合金の開発では新チタン合金Ti-15Zr-4Nb-4Taは生体適合性に優れており、臨床応用の可能性が示された。今後はこれらの研究成果をASTM(American Society for Testing and Materials)の制定およびISO国際規格提案に積極的に貢献することが重要である。

### 3-2 歯科先進技術開発と応用研究グループ

口腔組織の炎症抑制および口腔組織再生へのレーザー応用では、細胞培養系での実験から、半導体低出力レーザー、直線偏光型近赤外線照射による消炎作用の機序解明が遺伝子発現レベルで解明できた。また、半網羅的なトランスクリプトーム解析によってレーザーの機序解明に役立つ遺伝子群が、これまでの本研究によって同定できたが、本研究プロジェクトの課題である、高度先進医療の達成には、レーザー照射が実際に臨床的にも効果があることを実証せねばならない。残念ながら本研究ではレーザー照射の効果を動物実験による*in vivo*系での実証には至っていない。今後、関節リュウマチモデル、骨骨折モデルなどの動物実験を進めて実際に消炎、骨形成誘導を検証する必要がある。

新規小窩裂溝填塞システムの開発においては、セルフエッチングプライマー処理、およびセルフエッチングプライマー・ボンディング材を使用したシステムではエナメル質がほとんどエッチングされていないにも関わらず、良好な接着強さが得られる。従って、通常のレジントグによる機械的維持のみではなく他の要因が接着強さに寄与していることが考えられる。今後、接着のメカニズムについて検討する必要がある。また、臨床的には長期接着耐久性が問題となり、サーマルサイクル試験などによる接着耐久性の評価が必要である。

新規矯正用接着システムの開発では、矯正用ブラケットの接着剤として4-META/MMA-TBB レジンを用いて、セルフエッチングプライマー処理の有効性について明確にすることが出来た。一方、セルフエッチングプライマーをキットに組み込んである他の MMA レジンでは臨床的には問題ないものの接着性がやや低い傾向であった。より汎用性の高いセルフエッチングプライマーを開発する必要がある。

新規歯質接着システムの開発では、NM $\omega$ A-NM $\omega$ Pセルフエッチングプライマーで処理したエナメル質および象牙質にコンポジットレジン接着させる際、ボンディング材に使用されている重合触媒の種類により、歯質に対する接着強さは大きく異なることから、NM $\omega$ A-NM $\omega$ Pセルフエッチングプライマーのための光重合開始剤を含めたボンディング材の開発が残された課題である。

レーザーの歯科医療への応用において、ネオジウムヤグレーザーあるいは市販のエルビウムヤグレーザーでは歯質削除に熱の発生が考えられ、歯髄に対する影響を考慮しなければならない。一方、自由電子レーザーによる歯質削除では熱の発生は少ないものと考えられるが、自由電子レーザーをすぐに臨床応用することは装置の規模から本邦では困難と考えられる。しかし、米国では既に自由電子レーザーが開頭術等に応用されており、将来に向けての研究が本邦においてさらに必要と考えられる。

う蝕除去と歯面清掃システムおよび審美修復の粉末噴射に関しては、粉塵の処理の問題がある。生体に為害性の無い粉末が第一選択であるが、臨床応用を考えると、より効果的な集塵装置の開発が急務と考えられる。コンポジットレジンの収縮応力は今の所回避できない材料的特性で、できるだけ収縮応力の少ない材料が望まれる。また、ワンボトルタイプの歯質接着性では、さらに強固に接着する材料あるいはシステムの開発が必要と考えられる。生活歯漂白では後戻りに関する研究が今後の課題となるものと思われる。

## <研究期間終了後の展望>

清掃容易な義歯床用レジンの開発プロジェクトでは、今後、重合性官能基を導入したオリゴマー(マクロマー)を合成し、これに各種フッ素系モノマーを応用することによって石膏型内面に塗布できる素材を開発し、レジン床の表面処理剤としての可能性を検討する。

ハイブリッド義歯の開発において、ガラス繊維強化レジンが従来のものより優れた機械的性質を示し、明らかな繊維補強効果が得られたが、このような繊維強化型複合材料は素材である強化繊維とマトリックスの特性だけでなく、界面特性の影響を受ける。今後は、臨床応用を目的として、繊維/マトリックス界面特性の改良を行う。また、骨補填材であるハイドロキシアパタイトや第三リン酸カルシウムにポリ乳酸繊維やポリエチレン繊維などの生体吸収性繊維の複合化を試み、高機能性をもった骨補填材を開発する。

歯科用セラミックス複合材料の開発においては、アルミナ繊維強化アルミナ複合体をテープキャスト法を用いて均一な厚さのセラミックシートとした。一般的に骨補填材であるハイドロキシアパタイトや第三リン酸カルシウムは粉末状やそれを焼結した多孔質体である。これらをテープキャスト法でシート状に加工し、骨補填材の適応範囲の拡大を行う。

CAD/CAMによる補綴物の臨床的評価および長期的評価では、*in vitro*において、ロストワックス法や陶材を築盛・焼成して製作する陶材焼き付け鑄造冠、ジャケット冠などと比較して適合に差を認めない支台歯形態やスペーサーの付与条件の設定が出来た。今後は、既に準備した評価マニュアルを用いて、削り出しが可能な3種類のセラミック系ブロック(リューサイト、スピネル、アルミナ)から製作された補綴物を口腔内に装着し、長期的評価を行う。また、新たに開発されたセラミックであるジルコニアブロックに関しても、加工精度の検討を行う。更に、他のプロジェクトで開発された快削チタンについて被切削性や切削器具の消耗に関して検討する。

セラミックラミネートの開発では、本CAD/CAMシステムにはラミネートベニアを削り出すためのソフトがない。そのため、インレー削り出し用のソフトを駆使してベニアの削り出しを試み、可能であることが確認できた。しかし、適合性において従来法に劣っており、また、インレー用のソフトでの対応には限界があることがわかった。今後、ベニア専用ソフトの開発を行う。

改削チタン材の開発において、チタンに銀を添加した焼結体の切削性は改善されたが、その金属間での結合状態をコントロールすることは非常に困難である。今後、放電プラズマ焼結装置を用いて、リン酸カルシウムで焼結体を作製し、骨補填材への応用の開発・研究を行う。

生体適合性に優れた新チタン合金の開発では、骨と新チタン合金インプラントとの骨結合強度に差のないことがわかったが、インプラント周囲骨の微小領域におけるアパタイトの結晶レベルの観察が行われていない。この領域では骨のリモデリングの活性化により、結晶性が異なっていることが考えられる。そこで、Micro-XRD(X線回析装置)で結晶性を検討する。

口腔組織の炎症抑制および口腔組織再生へのレーザー応用研究では、半導体低出力レーザー、直線偏光型近赤外線照射の生物学的効果を科学的に実証することに焦点を当ててきた。研究成果として実証科学的に機序解明できたと思われるが、本研究プロジェクトの最終目標である高度先進医療の開発という意味では達成されていない。しかしながら、本研究を通じ

てあげられた研究成果が企業の興味をひき、緊密な協力体制が構築されつつある。したがって、これらの企業と連携して研究の継続を行いたい。今後の研究方針として、本研究で整備できた設備マイクロアレイ、GeneChip を応用した半網羅的なトランスクリプトーム解析を駆使して企業が約束している新たな照射装置の生物学的効果を検証していく。同時に関節リュウマチモデル、骨折モデルなどの動物実験系を応用して生物学的効果を科学的に実証することで新規レーザー照射機器の開発に役立てる。

新規小窩裂溝充填システムの開発では、4-META/MMA-TBB 系レジン を接着剤として使用した際のセルフエッチングプライマーの効果について検討した。実際の臨床では、コンポジット系シーラントおよびレジン含有光硬化型ガラスイオノマーセメント系シーラントが多用されている。これらのシーラント材料に対する試作セルフエッチングプライマーの有効性について検討する。QTX 配合セルフエッチングプライマーボンディング材は、臨床応用への有用性が非常に高いと思われる。接着メカニズム、接着耐久性について検討するとともに、接着性レジンにとって最も不利である高湿潤下での接着性や唾液汚染された場合の接着性について検討していく予定である。

新規矯正用接着システムの開発では、市販セルフエッチングプライマーを用いてその有効性について検討した。各種酸性モノマーを配合して、より汎用性の高いセルフエッチングプライマーを開発していく予定である。また、ブラケット周囲の二次う蝕抑制の観点からフッ素配合レジンやレジン含有光硬化型ガラスイオノマーなどが注目されている。これらの材料についても基礎的な検討が必要である。さらに、近年、審美的な要求が高いセラミックスブラケット、プラスチック製ブラケットが従来のメタルブラケットに代わって多用されるようになってきている。しかしながら、これら審美的性の高いブラケットのエナメル質への接着性はいまだ不十分である。セラミックスブラケットに対するシランカップリング剤の適応なども検討しており、今後の課題であると思われる。

新規歯質接着システムの開発研究で、新規に合成した NM $\omega$ A および NM $\omega$ P のアミド基は従来のメタクリレートモノマーのエステル基に比べて酸性溶液中で優れた加水分解安定性を示すため、これらの機能性モノマーを応用した新規ワンボトル・ワンステップ接着システムの開発に応用できる可能性が示唆された。そのためには、今後、NM $\omega$ A および NM $\omega$ P を効果的に重合・硬化させるための光重合型触媒の検討、ならびにボンディング材の組成の検討などを併せて行い、臨床応用を検討中である。

レーザーの歯科医療への応用に関して、現在では 20%以上の歯科診療室でアルゴン、半導体、ネオジウムヤグ、エルビウムヤグ、炭酸ガスレーザーのいずれかのレーザーを使用していると言われている。それぞれのレーザーに関する使用法、効果を明確にして、歯科医療に役立てることが今後の歯科医療の発展に寄与するものと考えられる。歯質削除に関しては、エルビウムヤグレーザーが臨床で応用されているが、削除に長時間要することや歯髄に対する熱の影響、さらに修復材料として使用されるコンポジットレジンの象牙質に対する接着力が減少すると報告されており、これらの課題についてさらに検討する必要がある。炭酸ガスレーザーでは新しい照射モードについての歯質強化に関する研究を行い、歯質表面に高温の熱の影響を与えることなく安全に歯質強化のできる方法を検討する必要がある。

う蝕除去と歯面清掃システムおよび審美修復における、粉末噴射装置の臨床応用は歯質削除時に痛みがほとんど無いと報告されており、本装置で修復治療を行うことでミニマルイン

ターベンションの考えに基づく治療も可能となり、歯科治療の方法論的な変革をもたらすことができると考えられる。コンポジットレジンの収縮応力をできるだけ小さくする材料と方法について、また、できるだけテクニックセンシティブの少ない操作手順で充填することは修復学的に重要な課題であり、歯科医療に寄与するものと考えられる。そして、審美的治療の要求が今後も高まると考えられ、現在、本邦で使用されている生活歯漂白剤について、さらに効果的で歯質や周囲軟組織に影響の少ない材料の開発が望まれている。

口腔疼痛性疾患に対する直線偏光近赤外線照射の応用に関する研究から、顎顔面領域の除痛は急性痛では消炎鎮痛薬による薬物療法で十分可能である。しかし、慢性痛といわれる神経因性疼痛の範疇では、精神的背景因子が複雑に絡み対処に苦慮することが多い。また、客観的評価の困難も伴う。このような慢性痛の多くは、侵害刺激が末梢神経から脊髄を經由し中枢に伝達される。その後、脊髄反射路を介して交感神経、運動神経の興奮を引き起こす。さらに、血管収縮、局所血流低下や酸素欠乏による代謝異常の進行から発痛物質の生成遊離が促進され侵害受容器の感受性が高まる「痛みの悪循環」が成立する。この悪循環を断ち切る最良の方法は神経ブロックであるが、侵襲的である。非侵襲的である直線偏光近赤外線による神経ブロック様効果を自律神経の機能評価から観察し、除痛効果と比較していく必要がある。

### <研究成果の副次的効果>

清掃容易な義歯床用レジンの開発については、現在、特許申請について協議中である。生体適合性に優れた新チタン合金の開発においては「JIS T 7401-4:02 外科インプラント用チタン材料—第4部：チタン 15-ジルコニウム 4-ニオブ 4-タンタル合金展伸材」として日本工業規格(JIS)の認可を受けた。

口腔組織の炎症抑制および口腔組織再生へのレーザー応用では、半導体低出力レーザー、直線偏光型近赤外線照射の生物学的効果を実証したが、これらの2機器は異なる波長を持っている(半導体低出力レーザー、830 nm; 直線偏光型近赤外線照射 1,050 nm)。両者の生物学的効果の優劣は判定するのが容易ではないが、本研究の成果から同一細胞を用いた細胞培養系実験にトランスクリプトーム解析を導入することで、それを可能にすると思われる。今後の活用計画として東京医研、松下電器とともに種々の波長をもつ光ダイオードの試作品を開発しており、松下電器はすでに5種の異なる光照射機を完成している。一方、当研究グループではタイプII コラーゲンの免疫による関節リュウマチ動物モデルの構築が完了しており、これら企業との共同研究によって新規光照射機器の開発、実用化、商品化が期待される。

新規小窩裂溝填塞システムで開発された本システムは、高湿潤下にある口腔内でレジ系シーラントをエナメル質に接着することが出来るシステムであり、今後の臨床応用に非常に有望であると思われる。新規矯正用接着システムで開発されたセルフエッチングプライマーシステムを用いると、エナメル質が唾液汚染されても矯正用ブラケットの接着性に問題はないことから、実際の臨床での応用が期待できるものと考えられる。新規歯質接着システムの開発で、新規に合成したNM $\omega$ A およびNM $\omega$ P は酸性溶液中で優れた加水分解安定性を示すため、これらの機能性モノマーを応用した新規ワンボトル・ワンステップ接着システムを構築し、特許申請を検討中である。

レーザーの歯科医療への応用研究で得られた脱灰歯質の評価法は、歯質の薄切切片を通常のエオジン染色液又はう蝕検知液で染色するか、あるいはアルゴンイオンエッチング処理することにより、歯の表面の構造を観察し、その構造変化を評価することを特徴とするものであり、従来のコンタクトマイクロラジオグラフィーに比べて簡便、且つ、歯質強化あるいは歯質の構造変化を短時間で評価できるためにう蝕予防法や薬の効果について応用でき、特許申請を行った。う蝕除去と歯面清掃システムおよび審美修復の研究で開発された材料は、歯科研磨材料として歯を研磨するあるいは歯の治療を目的としてう蝕部を削除する際の生体に安全な粉末である。そして、コンポジットレジンの歯質接着性に影響を与えることがなく、無痛修復が可能となり、修復処置の方法を改変する可能性を有しており、特許申請を行った。