

トリブチルボランを重合開始剤とした歯科用高分子材料の研究

(Study on dental polymer materials using tri-butylborane as a
polymerization initiator)

2020年1月

博士（工学）

井波 智鶴

豊橋技術科学大学

令和 2 年 01 月 08 日

応用化学・生命工学専攻	学籍番号	第 169401 号	指導教員	伊津野 真一 原口 直樹
氏名	井波 智鶴			

論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	トリブチルボランを重合開始剤とした歯科用高分子材料の研究
---------	------------------------------

(要旨 1,200 字程度)

多くの歯を残すことで心身的健康状態を保ち、QOL を向上することは国際的な健康課題として掲げられている。従来、「歯を削る」治療を主としていた歯科治療は「歯を残す」、「歯を再生する」治療へと移行している。

トリブチルボラン (TBB) は、1971 年に「歯科用接着性材料」の重合開始剤として製品化された。歯科で使用される一般的な開始剤と比較して TBB を重合開始剤とする材料は歯質接着性が高いこと、残存する未反応モノマーが少ないなど歯科材料として望ましい特長を有することが報告されている。TBB は長きにわたり「歯科用接着性材料」として歯科治療の進歩に大きく貢献してきたが、TBB の特性を活かすことで「歯を残す」、「歯を再生する」次世代の歯科材料への展開が期待できる。

そこで本研究では、TBB を重合開始剤とした「歯の保存を可能とする新しい高分子材料」を開発することを目的とした。

第一章では、口腔保健の意義と歯科材料が担う役割について述べた。口腔状態が全身健康に及ぼす影響を明らかにし、歯科治療、材料の分類と材料に求められる要件を概説した。

第二章では、TBB と他の重合開始剤との違い、TBB の利点および生体適合性を説明し、本研究の意義と目的を明確にした。

第三章では、歯科で一般的に使用される過酸化ベンゾイルとアミン (BPO/アミン) を重合開始剤としたメタクリル酸メチル (MMA) の重合挙動と TBB のそれを比較した。TBB による MMA の転化率が BPO/アミンより高く、生成したポリマーの分子量が 2 倍以上となることを明らかにした。更に、TBB のラジカル強度が長期間に渡って保たれ、TBB によって調製したポリマーが重合開始剤機能を有することを見出した。

第四章では、本研究において TBB と組み合わせた無機材料である mineral trioxide aggregate (MTA) の特長と歯科における用途や効果効能について説明した上で、TBB と組み合わせる意義について述べた。

第五章では、従来の MTA 材料の操作性と辺縁封鎖性を向上した新規材料を設計、歯科材料として必要な諸物性の付与と性状調整を行った。加えて、実使用を想定した保存安定性試験や細胞毒性試験を行い、最終組成を決定した。

第六章では、歯科治療の予後を左右する重要な因子である歯冠修復物の辺縁封鎖性について、新規材料と従来型の材料との比較評価を行い、第五章で開発した新規材料が優れた辺縁封鎖性を有する材料であることを示した。

第七章では、新規材料の物理化学的特性を、臨床使用されている光化学重合性 MTA 材料（既存材料）との比較により評価し、新規材料の物理化学的特性が優れていることを明らかにした。

第八章では、MTA 材料の最も重要な機能である「生体適合性」と「硬組織再生誘導能」を、イヌを用いた臨床使用模擬試験により評価した。新規材料の炎症性反応は既存材料と同等以下であり、硬組織再生誘導能は既存材料よりも高いことを示した。

第九章では、新規材料の臨床への展開と課題について述べた。

Date of Submission (month day, year) : 01/08/2020

Department Department of Applied Chemistry and Life Science	Student ID Number D169401	Supervisors Shinichi Itsuno Naoki Haraguchi
Applicant's name Chidzuru Inami		

Abstract (Doctor)

Title of Thesis	Study on dental polymer materials using tri-butylborane as a polymerization initiator
-----------------	---

Approx. 800 words

Much attention to keep healthy state and to improve the quality of life has been attracted as worldwide concern. It is important to preserve many teeth for the maintenance of mental and physical health. For this reason, dental treatment is shifting from "drilling teeth" to "preserving teeth" or "regenerating teeth". Tri-butylborane (TBB) was commercialized in 1971 as a polymerization initiator for dental adhesive material. It was reported that dental materials using TBB as a polymerization initiator showed higher tooth adhesion and less residual monomer compared to general initiators used in dentistry. TBB has long contributed to the advancement of dental treatment as an "adhesive material" for dental use. Furthermore, it is expected that TBB can be expanded into new dental materials for "preserving teeth" or "regenerating teeth". The purpose of this study was to develop "a new polymer material that can preserve teeth" using TBB as a polymerization initiator.

In chapter 1, the significance of oral health and the role played by dental materials were described. The effects of oral condition on general health were clarified. Then, dental treatment, classification of materials, and requirements of dental materials were outlined.

In chapter 2, the difference between TBB and other polymerization initiators, the advantages of TBB at the tooth interface, and biocompatibility were explained. In addition, we mentioned the significance and purpose of this study.

In chapter 3, the polymerization behavior of methyl methacrylate (MMA) using TBB was compared with that of benzoyl peroxide and amine (BPO/amine) as polymerization initiators commonly used in dentistry. As a result, we clarified that the conversion of MMA by TBB was higher than that of BPO/amine. Furthermore, the molecular weight of polymer produced by TBB was more than twice as big as that of BPO/amine. In addition, we found that the radical intensity of polymerization by TBB was maintained for a long time, and the polymer that was prepared by TBB had a polymerization initiator function.

In chapter 4, the features and efficacies of mineral trioxide aggregate (MTA), which is an inorganic material combined with TBB were outlined. Then, the significance of combining TBB and MTA was described.

In chapter 5, we designed a new material that improves the operability and sealing-ability of the conventional MTA material. The reactivity of monomer, X-ray contrast agent, and composition of materials were investigated. In addition, storage stability tests and cytotoxicity tests were performed assuming clinical use, and the final composition was determined.

In chapter 6, a comparative evaluation of the new MTA material and the conventional MTA material was carried out to evaluate the marginal sealing-ability of the crown restoration. The marginal sealing-ability is an important factor that determines the prognosis of dental treatment. In this chapter, it was shown that the new MTA material has excellent marginal sealing-ability.

In chapter 7, the physicochemical properties of the new MTA materials were evaluated by comparison with light-curable MTA materials already used clinically. As a result, we clarified that the new MTA material has the excellent physicochemical properties.

In chapter 8, "biocompatibility" and "hard tissue regeneration inducing ability" that were the most important functions of MTA materials were evaluated by a clinical use simulation test using dogs. As a result, the inflammatory changes by the new MTA material was less than or equal to that of the existing MTA material. Thus, we considered that the new MTA material can be used clinically. Furthermore, the condition of the hard tissues that were regenerated by applying the new MTA material was superior to that of the existing MTA material.

In chapter 9, the clinical application of new MTA materials and their challenges were described.

目次

第一章 概論—歯科材料とは	1
1.1 はじめに.....	1
1.2 口腔保健と全身的健康状態の関連性.....	2
1.3 歯科材料とは.....	5
1.4 歯科材料の変遷と分類.....	7
1.5 歯科材料の役割（齶蝕治療との関り）	9
参考文献.....	13
第二章 歯科材料におけるトリブチルボラン（TBB）の特長	15
2.1 はじめに	15
2.2 TBB の特長.....	15
2.2.1 重合機構	16
2.2.2 歯科で使用される重合開始剤と TBB の違い.....	17
2.2.3 歯質界面における TBB の利点.....	19
2.2.4 TBB を重合開始剤とした高分子材料の生体適合性.....	20
2.4 本研究の目的	21
2.5 本論文の構成	21
参考文献	24
第三章 メタクリル酸メチルの重合挙動に関する研究：重合開始剤トリブチルボラン（TBB）と過酸化 物・アミンの比較.....	26
3.1 はじめに	26
3.2 実験材料および方法	26
3.2.1 材料.....	26
3.2.2 TBBO と BPO/アミンによる MMA 重合挙動の比較	27
3.2.2.1 試料調製	27
3.2.2.2 未反応 MMA の測定	29
3.2.2.3 ポリマー分子量の測定	29

3.2.3	電子スピン共鳴 (ESR) 法によるラジカル強度の測定	30
3.2.3.1	試料調製	30
3.2.3.2	ESR スペクトルの測定	31
3.2.4	TBBO および BPO/アミンで調製したポリマーによる MMA の重合	31
3.3	結果	34
3.3.1	TBBO と BPO/アミンによる MMA 重合挙動の比較	34
3.3.2	ESR ラジカル強度	38
3.3.3	TBBO および BPO/アミンで調製したポリマーによる MMA の重合	38
3.4	考察	39
3.5	結論	41
	参考文献	42
第四章	歯科材料におけるポルトランドセメントの性質 : Mineral trioxide aggregate について	44
4.1	はじめに	44
4.2	Mineral trioxide aggregate (MTA) の特長	46
4.3	MTA の歯科材料の用途 (根管充填, 逆根管充填, 直接覆髄とは)	46
	参考文献	49
第五章	トリプチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の開発	51
5.1	はじめに	51
5.2	材料組成の検討	52
5.2.1	材料構成	52
5.2.2	重合性モノマーの選定	53
5.2.2.1	試験方法	54
5.2.2.1.1	試料調製方法	54
5.2.2.1.2	操作性の評価	56
5.2.2.1.3	物性の評価	56
5.2.2.1.4	硬組織誘導能の評価	57
5.2.2.2	試験結果	59

5.2.3	ポルトランドセメント配合比率の検討.....	59
5.2.3.1	目的と評価方法の設定.....	59
5.2.3.2	実験方法.....	60
5.2.3.3	実験結果と考察.....	60
5.2.4	X線造影剤の配合検討.....	64
5.2.4.1	X線造影剤の選定.....	64
5.2.4.2	実験方法.....	64
5.2.4.3	実験結果と考察.....	66
5.2.5	ペースト性状の調整.....	66
5.2.5.1	目的とペースト性状の調整.....	66
5.2.5.2	ペーストの性状安定性の評価.....	67
5.2.5.3	実験方法.....	67
5.2.5.4	実験結果と考察.....	68
5.3	保存安定性の評価.....	68
5.3.1	目的.....	68
5.3.2	実験方法.....	68
5.3.2.1	劣化に関するガイドライン.....	68
5.3.2.2	加熱促進条件.....	69
5.3.2.3	加熱劣化品のリン酸カルシウム結晶の形成能.....	69
5.3.3	実験結果と考察.....	69
5.4	細胞毒性試験（培養細胞を用いるコロニー形成阻害試験）.....	74
5.4.1	目的.....	74
5.4.2	実験方法.....	74
5.4.2.1	試験片の作製.....	74
5.4.2.2	試験液の調製.....	74
5.4.2.3	試験方法.....	74
5.4.3	実験結果と考察.....	75
5.5	組成の決定.....	77
	参考文献.....	78

第六章 トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の辺縁封鎖性に関する検討	80
6.1 はじめに	80
6.2 材料および方法	80
6.2.1 本研究で使用した材料	80
6.2.2 歯質封鎖性試験	81
6.2.3 歯質界面の観察	81
6.2.4 レジンとの接着性評価および破壊形態の観察	82
6.3 結果	84
6.3.1 歯質封鎖性試験	84
6.3.2 歯質界面の観察	85
6.3.3 レジンとの接着性評価および破壊形態の観察	87
6.4 考察	88
6.5 結論	91
参考文献	92

第七章 トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の物理化学的特性の評価:臨床実績がある MTA 含有製品との比較	94
7.1 はじめに	94
7.2 実験材料および方法	94
7.2.1 材料	94
7.2.2 試料調製	95
7.2.3 溶解率	95
7.2.4 カルシウム放出性	96
7.2.5 硬化体の圧縮強度	96
7.2.6 リン酸カルシウム結晶の形成能	96
7.2.7 Fourier-transform infrared absorption (FT-IR) による結晶の分析	97
7.3 結果	97
7.3.1 溶解率の比較	97
7.3.2 カルシウム放出性の比較	98
7.3.3 硬化体圧縮強度の安定性	98

7.3.4	リン酸カルシウム結晶の形成能	99
7.3.5	Fourier-transform infrared absorption (FT-IR) による結晶の分析	101
7.4	考察	102
7.5	結論	104
	参考文献	105

第八章 トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MT 材料の直接覆髄の効果について：臨床実績がある MTA 含有製品との比較 107

8.1	はじめに	107
8.2	実験材料および方法	107
8.2.1	動物愛護に関わる基準等	107
8.2.2	動物実験倫理	108
8.2.3	実験動物	108
8.2.4	実験材料	108
8.2.5	窩洞形成および覆髄方法	108
8.2.6	標本の作製	109
8.2.7	歯髄の評価	109
8.2.8	炎症性細胞浸潤の等級付け	109
8.2.9	デンティンブリッジの形成量	110
8.2.10	デンティンブリッジの面積	110
8.2.11	デンティンブリッジの分布	111
8.3	結果	111
8.3.1	歯髄の評価	119
8.3.2	炎症性細胞浸潤の等級付け	120
8.3.3	デンティンブリッジの形成量	120
8.3.4	デンティンブリッジの面積	121
8.3.5	デンティンブリッジの分布	121
8.4	考察	121
8.5	結論	123

参考文献	124
第九章 総括	126
9.1 トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の特長	126
9.2 臨床への展開と課題	127
投稿論文・学会発表	128
謝辞	130

第一章 概論—歯科材料とは

1.1 はじめに

近年、先進国を中心として人口の高齢化が進んでおり、特に日本では人類が経験したことがない規模での超高齢社会を迎えている。世界保健機関の発表によると、2015年における世界各国の平均寿命ランキングで日本人は男性が80.5歳で世界第6位、女性は86.8歳で世界第1位とされている¹⁾。高齢になれば、老化に伴い日常生活機能の低下や疾病罹患などが増加していく。平均寿命に対して「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」を健康寿命と呼ぶ。厚生労働省科学研究によると、2010年における健康寿命は男性で70.42歳、女性で73.62歳であり、2016年ではそれぞれ72.14歳、74.79歳と報告されている²⁾。

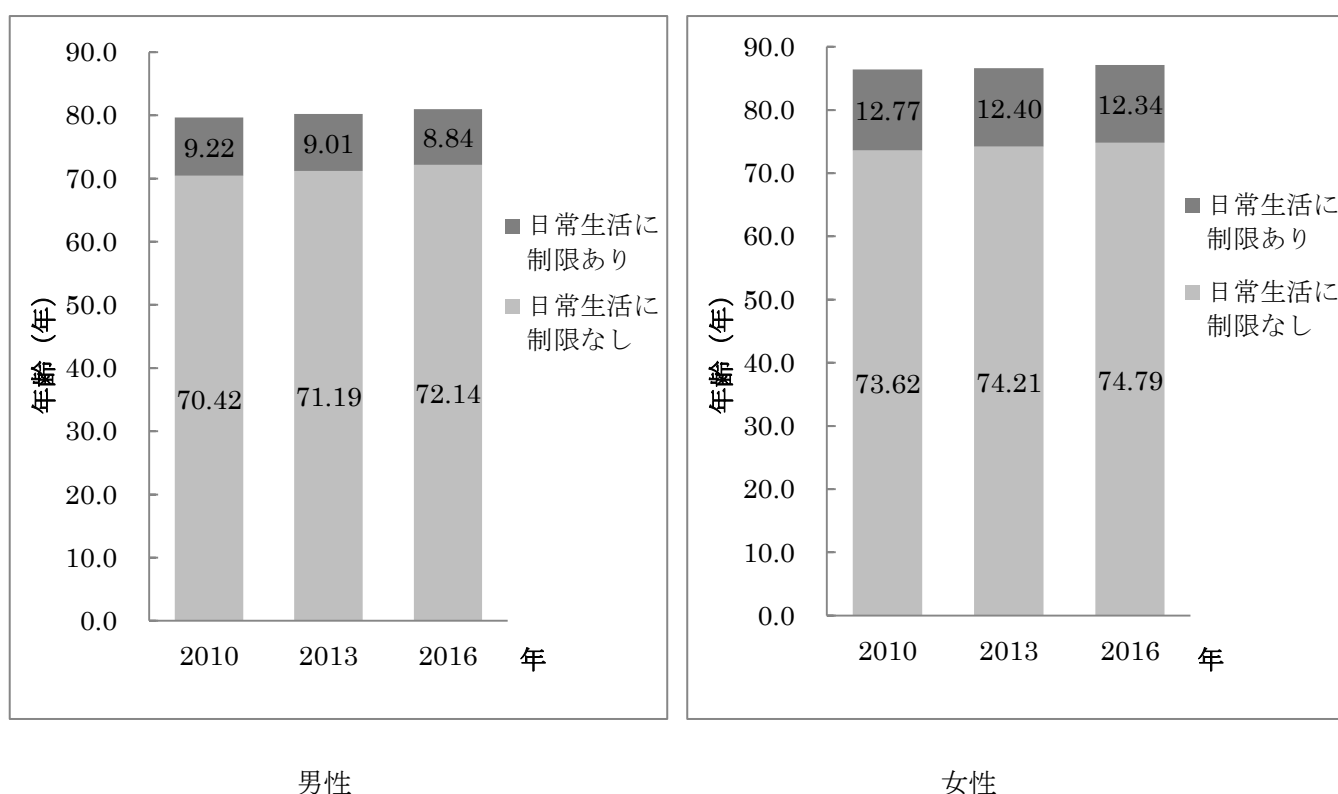


Fig. 1-1 日常生活に制限のない期間とある期間の平均²⁾

平均寿命と健康寿命の差の拡大は、日常生活が制限される期間が延びるだけでなく、それに伴う医療や介護が必要な期間の増大を招き、個人のQOLが著しく低下する。高齢化が進展する現代において、疾病予防や健康増進は人類のQOL向上に関わる重要な課題である。口腔保健（歯の保

存状態・咀嚼・口腔疾患等)も、高齢化社において生涯にわたり QOL を維持するために欠かせない要素のひとつである。

1.2 口腔保健と全身的健康状態の関連性

厚生労働省と日本歯科医師会により「80歳になっても自分の歯を20本以上保とう」を目標に掲げられた、「8020(ハチ・マル・ニイ・マル)」運動を提唱した1989年から今日まで国民の歯科に対する健康意識は高まっている。8020運動が開始された当初、達成高齢者(後期高齢者75歳以上)は10%にも満たない状況であったが、平成23年歯科疾患実態調査では37%にまで増加した³⁾。8020運動で指標とされている残存歯数20本は、「自身の歯で咀嚼する」ために必要な歯の数とされている。1988年から6年間に渡り、九州歯科大学口腔衛生学講座が実施した「歯周組織の健康状態と全身的健康状態の関連性」では、①残存歯数の少ない者、義歯必要性の高い者ほど身体的、精神的健康状態が悪化、②無歯顎で義歯未装着の者は20本以上歯を持つ者よりも身体的健康状態が10.3倍、精神的健康状態が3.1倍悪化、③有歯顎者においては重度の虫歯(齲蝕:うしょく)を持つ者は、持たない者よりも身体的健康状態が2.0倍悪化したとされている⁴⁾。また、口腔内の状態と認知症の関連について、歯がほとんどなく義歯未使用の者は残存歯数20歯以上の者と比較して認知症発症リスクが1.85倍高いことが報告されており、歯の喪失や義歯未使用により咀嚼能力が低下することで脳の認知領域に変化が生じ、認知症発生のリスクが高まる可能性が示唆されている(Fig. 1-2)⁵⁾。

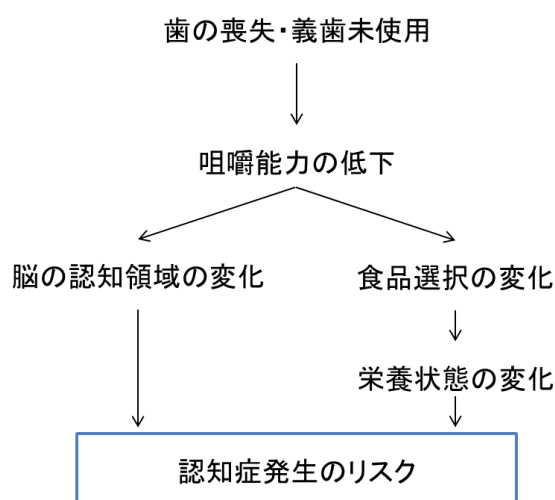


Fig. 1-2 歯科口腔保健から認知症発生の予想経路⁵⁾

また、口腔保健状態は要介護状態とも関連する。口腔内状態の悪化により会話や咀嚼機能が低下することで高齢者の社会的活動や栄養状態にも影響が及び、要介護状態の発生リスクが高まると言われている (Fig. 1-3) ⁶⁾。

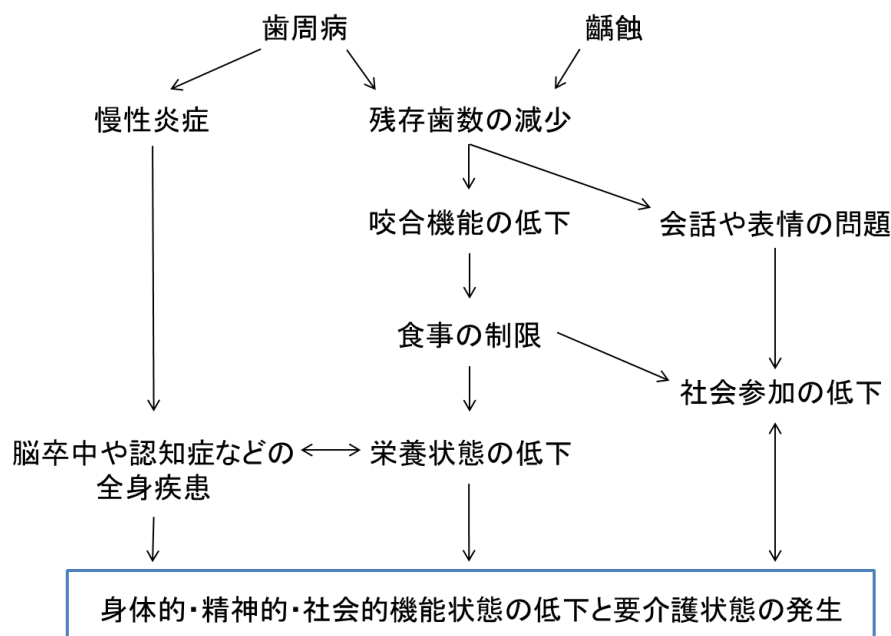


Fig. 1-3 歯科口腔保険と要介護状態発生の想定される主なメカニズム ⁶⁾

さらに、「残存歯数と寿命の関係」の調査が世界各国で実施されている。年齢ごとに残存歯数の多い者・少ない者の死亡率を比較した結果、残存歯数の少ない者の死亡率が多い者より 13%高いことが報告されている (中国, 調査対象: 40~60 歳代の約 3 万人, 調査期間: 10~15 年追跡) ⁷⁾。学生時に欠損していた歯の数と 57 年後の死亡率について、学生時に欠損歯数が多かったものほど死亡率が高いことを示されている (イギリス, 調査対象: 大学生約 1.3 万人, 調査期間: 57 年後) ⁸⁾。残存歯がゼロ (無歯顎者) の死亡率を追跡した調査結果では、無歯顎者の死亡率が有歯顎者の 1.5 倍であった (アメリカ, 調査対象: 約 4 万人, 調査期間: 16 年) ⁹⁾。我が国においても、80 歳以上で咀嚼可能な残存歯数が 10 本未満の者は 10 本以上の者と比較して死亡率が有意に高いことが報告されている (調査対象: 40 歳以上の約 0.6 万人, 調査期間: 15 年) ¹⁰⁾。

「残存歯数と寿命の関係」の要因には、Fig. 1-4 に示す 2 つの経路が考えられる ¹¹⁾。一つ目は歯周病に関連する経路である。歯周病は細菌の感染によって引き起こされる炎症性疾患であるが、歯周病を発症する口腔内細菌が心・脳血管系疾患への影響を及ぼし、全身疾患ならびに死亡率が増加する。二つ目は残存歯数そのものと死亡率の関連である。これは、認知症発生の予想経路 (Fig.

1-2) および要介護状態発生のメカニズム (Fig. 1-3) と同様であり, 残存歯数の減少に伴う咀嚼機能の低下, 食事や栄養状態の変化が死亡率に影響を及ぼすものである.



Fig. 1-4 口腔保健が全身疾患・死亡に影響を及ぼす経路¹¹⁾

歯を喪失する主要原因を Fig. 1-5 に示す. 本国において患者が歯を喪失する主要原因として最も多いのが歯周病 (42%) であり, 次いで齲蝕 (32%) である¹²⁾.

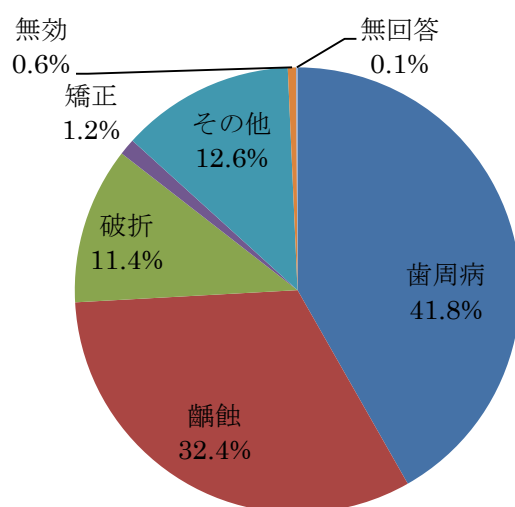


Fig. 1-5 歯の喪失の主要原因 (～85 歳)¹²⁾

歯周病は, 歯肉が歯に接する付近に存在する歯垢中の細菌の感染によって引き起こされる. 歯肉と歯の間にある“歯周ポケット”といわれる部分に細菌が増殖することで歯肉に炎症が生じる. 炎症が進行すると歯の土台となる骨 (歯槽骨) が溶け, 最終的に歯の喪失につながる疾患である¹³⁾. 歯周病の治療は主として病原である細菌が存在する歯垢や歯石の除去 (プラークコントロール

ル) である。プラークコントロールにより病原である細菌が取り除かれ歯周組織が改善する¹³⁾。歯周病は患者自身が行う日々のブラッシングによって抑制できる疾患であるため、患者に対するブラッシング指導も実施される。歯周病治療は口腔内を正しく清掃することが主であり、ブラッシングや歯科医院での定期的なメンテナンスが重要となる。

齲蝕は、齲蝕関連細菌が出した酸により歯が溶ける（脱灰する）現象である¹⁴⁾。極めて初期の齲蝕は、脱灰した歯が再石灰化することにより治癒する。進行した齲蝕では、感染した歯質を削り、削った部位を人工材料（歯科材料）で埋める治療が施される。さらに、齲蝕が進行して歯の内部にある神経まで感染した場合には、神経を抜き、神経があった箇所から歯の上部構造までを歯科材料で補うこととなる。口腔内の清掃が中心の歯周病治療とは異なり、齲蝕は歯科材料を使用する治療が主となる。

口腔内状態の低下、それに伴う残存歯数の減少が全身的健康状態や死亡率に影響することは明らかである。すなわち、口腔内の清掃状態・歯科治療・治療に使用される歯科材料の発展が、全身的疾病予防や健康増進、それに伴う人類の QOL 向上にとって重要な因子となる。

1.3 歯科材料とは

前項で述べたとおり、口腔保健と全身的健康状態の関連性は深い。歯科材料とそれを用いた歯科治療は口腔状態の保守、歯周病や齲蝕治療など様々な場面で使用され、全身的健康と QOL の向上に寄与する (Fig. 1-6)。

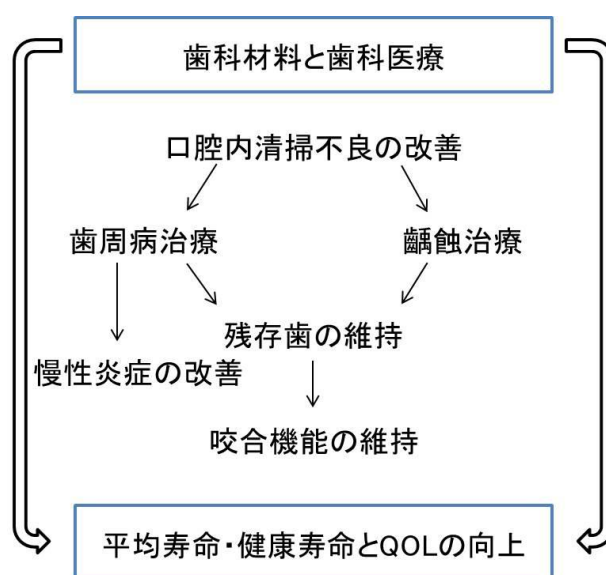


Fig. 1-6 歯科材料・歯科医療と全身的健康の関連

歯科理工学¹⁵⁾において歯科材料は、顎顔面口腔領域に使用される直接的に口腔内に使用される修復物や装置に用いられるもの、それらの作製工程中に用いられるものに位置付けられる。前者は顎顔面口腔の形態や機能の治癒を目的とした材料であることから歯科生体材料とも呼ばれる。最終修復物作製の間に暫間的に使用される場合や、清掃のために一時的に取り外される場合を除いて、歯科材料は長期間にわたって体内に装着される。そのため、材料には高い耐久性が求められるが、温度変化、pHの変動、大きな応力などの環境要因は装着された材料の耐久性に大きく影響する。口腔内の温度は開閉口によって異なり一般に32~37℃の間で変化する。摂取する飲食物による温度変化を加えると温度幅は0~70℃まで広がる。pHも同様に飲食物の影響を受け、口腔内のpHは2~11の範囲で変化する。このような環境下、歯科材料は長期的に使用できることが望まれる。生体材料として使用される歯科材料は、材料の耐久性だけでなく生体機能を代行する機能性を有し、また高い生体安全性・生体適合性も必要である。さらに、審美性や術者にとって取り扱いやすい操作性といった様々な性質を兼備することが要求される (Table 1-1)。これら要求性能に対して、材料は機械的物性、物理的物性、光学的物性、化学的性質および生物学的性質と多角的に評価する必要がある。

Table 1-1 歯科材料に要求される性質¹⁵⁾

耐久性	機械的強さ、耐摩耗性、耐溶解性、耐食性を有すること 生体を損傷しないこと (物性の適合性)
生体機能性	生体機能を代行・修復する性質を有すること 歯質接着性を有すること 抗齶蝕性 (歯質耐酸性向上および抗菌性) を有すること 骨形成誘導作用を有すること
生体安全性	毒性、組織刺激性、発癌性がないこと 免疫反応やアレルギーを起こさないこと
生体適合性	為害性がなく生体親和性を有すること
審美性	色調、透明性、形態が生体と調和すること 材料の変色がなく、歯質を変色させないこと
操作性	取扱い上の操作・技術が簡単であること
材料の安定性	材料保管中に変質・変性しないこと (保存安定性)

1.4 歯科材料の変遷と分類

前述のとおり，歯科材料は予防，歯周病治療，齲蝕治療，咀嚼機能の回復と様々な用途で使用され，金属材料，無機材料，有機材料および複合材料と様々な材料が利用されている¹⁵⁾。

古くは，崩壊した歯や欠損した歯の修復には金や合金，象牙等が用いられていた。中でも金は，紀元前から歯科に使用されてきた人類最古の歯科材料である¹⁶⁾。歯科に対するモノマーの利用は，メタクリル酸メチルを口腔内で短時間に重合させる材料（即時重合レジン）から始まった。メタクリル樹脂は1935年にドイツで生産が開始され，歯科材料としては1941年にドイツ **Kulzer** 社から販売され始めた¹⁶⁾。それまで，金属が多く使われていた歯科材料にメタクリル樹脂が導入された背景には，第二次世界大戦による歯科用金属の不足があったと推察される¹⁷⁾。日本では，1949年に3級アミンを用いる触媒重合が成功し，1951年に即時重合レジンとして発売されるに至った¹⁶⁾。従来，歯科材料には加工や操作が比較的簡便である材料が利用されてきたが，近年では審美性への要求が高まり，より天然歯に色調に近い陶材も使用されている¹⁶⁾。

歯科材料は用途別に以下に分類できる。

- ① 口腔内で長期的に使用される材料
- ② 口腔内で短中期的に使用される材料あるいは洗浄等で取り外す材料
- ③ 口腔内では使用されず，歯科生体材料作製の工程で使用される材料

③は主に歯科技工士によって取り扱われるものであり，①②の材料や義歯（入れ歯）の作製時に間接的に用いられる材料である。これに対して，①②の材料は直接口腔内で用いられる修復物（詰め物や被せ物，接着材料など）などである。口腔内で直接使用される主な材料と材質を **Table1-2** に示す。**Table 1-2** に示す分類のうち，矯正治療を除く材料は齲蝕の進行により使い分けられる。齲蝕は歯の硬組織の表面が細菌の酸生産による破壊されて欠損を形成した疾患を指し，破壊の進行程度により治療方法や使用する材料が選択される。本章では，歯科材料の中から残存歯の保全に特に関わりの強い「齲蝕治療」に使用される材料について説明する。

Table 1-2 口腔内で使用される材料と材質の分類¹⁵⁾

	用途	金属材料	無機材料	有機材料	複合材料	
長期	歯冠修復材料	金合金, 銀合金, 金銀パラジウム合金	陶材冠, ニューセラミックス	歯冠用レジン	歯冠補綴用レジン, CAD/CAM用レジン	
	合着・接着材料		リン酸亜鉛セメント	レジンセメント (MMA・PMMA)	レジンセメント, ポリカルボキシレートセメント, グラスアイオノマーセメント, 酸化亜鉛ユージノールセメント	
	窩洞裏層材		水酸化カルシウムセメント, リン酸亜鉛セメント		ポリカルボキシレートセメント, グラスアイオノマーセメント, 酸化亜鉛ユージノールセメント	
	覆髄材		水酸化カルシウム, ポルトランドセメント, カルシウムシリケート			
	根管充填材	シルバーポイント			ガッタパーチャポイント, 酸化亜鉛ユージノールセメント, レジンセメント	
	インプラント	チタン, チタン合金	ハイドロキシアパタイト			
短中	仮封材・仮着材		常温重合メタクリレートレジン		酸化亜鉛ユージノールセメント, 水硬性セメント, ポリカルボキシレートセメント	
取り外し	義歯用材料	義歯床 連結子 維持装置	金合金, 金銀パラジウム合金, コバルトクロム合金, チタン, チタン合金		メチルメタクリレートレジン, ポリスルホンレジン, ポリカーボネートレジン	
		人工歯		陶材	レジン	硬質レジン
	矯正用材料	ワイヤー	ステンレス銅, ニッケルチタン合金, コバルトクロム合金			
		ブラケット	ステンレス銅	セラミックス	ポリカーボネート, ポリアミド	

1.5 歯科材料の役割（齲蝕治療との関り）

旧来、歯科治療は”Drill and fill”，つまり削って詰める齲蝕治療が主流であった¹⁸⁾。前述のとおり、口腔内の状態は全身的健康と深い関りがあり、可能な限り歯を残すことは寿命や健康寿命を延ばす上で歯科治療が担う重要な役割であると言える。歯科治療に関わる理念は国際的な指針としても示されている。国際歯科連盟（FDI）によって2000年に提言、2002年のFDI世界会議総会で正式に採択された「Minimal Intervention（MI）」では、患者教育による健全歯の保守や齲蝕が発生した歯に対しても最小限の侵襲に留める歯科治療を指針としている¹⁹⁾。齲蝕治療において切削された歯は自然治癒力がなく、歯科材料を詰めるだけでは材料と歯質界面から細菌が侵入し、治療部分が感染することで再び齲蝕（二次齲蝕）を引き起こすことが報告されている²⁰⁾。旧来の齲蝕治療では、二次齲蝕を予防するために齲窩を大きく開拓し、裂溝や隣接面の健全歯も予防拡大する手法が取られていた。健全歯を保守し、侵襲を最小限に留めるMIによる齲蝕治療の達成には歯科材料の進歩が大きく関わっている。

歯科治療において、崩壊した歯の修復や欠損した歯を回復し、咀嚼機能や審美性を回復するために用いられる人工材料を歯冠修復材料という。これらの材料は虫歯を削った部分に詰める、被せる手法で使用される。歯冠修復材料と歯の界面の封鎖（辺縁封鎖性）は前述の二次齲蝕との関係が深く、治療予後の良否を左右する重要な因子である²⁰⁾。すなわち、MIの達成には歯冠修復物が歯質と緊密に接合する必要がある。

Fig.1-7に歯と周囲組織の模式図を示す。歯肉上部を歯冠部、歯肉内に埋まった部分を歯根部と呼び、歯根内部に歯の神経（歯髄）が存在する。歯根部は歯根膜に覆われ、歯全体は歯槽骨に支えられている。歯冠部の歯質はエナメル質と象牙質から構成される。歯の成分比率をTable 1-3に示す。歯は無機高分子結晶であるハイドロキシアパタイト（ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ）と有機高分子であるコラーゲンからなる無機-有機複合体である²¹⁾。このため、歯冠修復物と有機-無機複合体である歯を緊密に接合させるには、歯質と陶材やコンポジットレジン、セラミックスからなる歯の代替材料を繋ぐ合着・接着材料が用いられる（Fig. 1-8）。

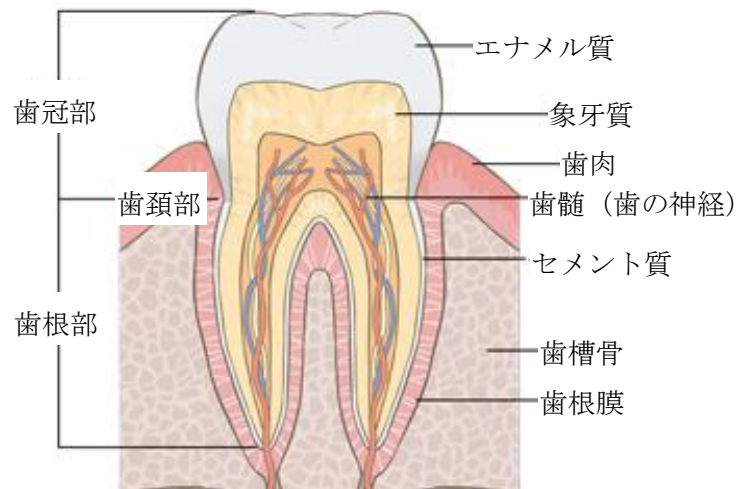


Fig. 1-7 歯の構造

Table 1-3 歯の無機・有機成分の比率 (%) ^{21,22)}

	無機成分	有機成分・水
象牙質	70	30 (水 10%を含む)
エナメル質	95~97	2~4

歯の代替となる人工材料 (歯冠修復物) ————— 歯と補綴物を接合するための接着材 (レジンセメント)

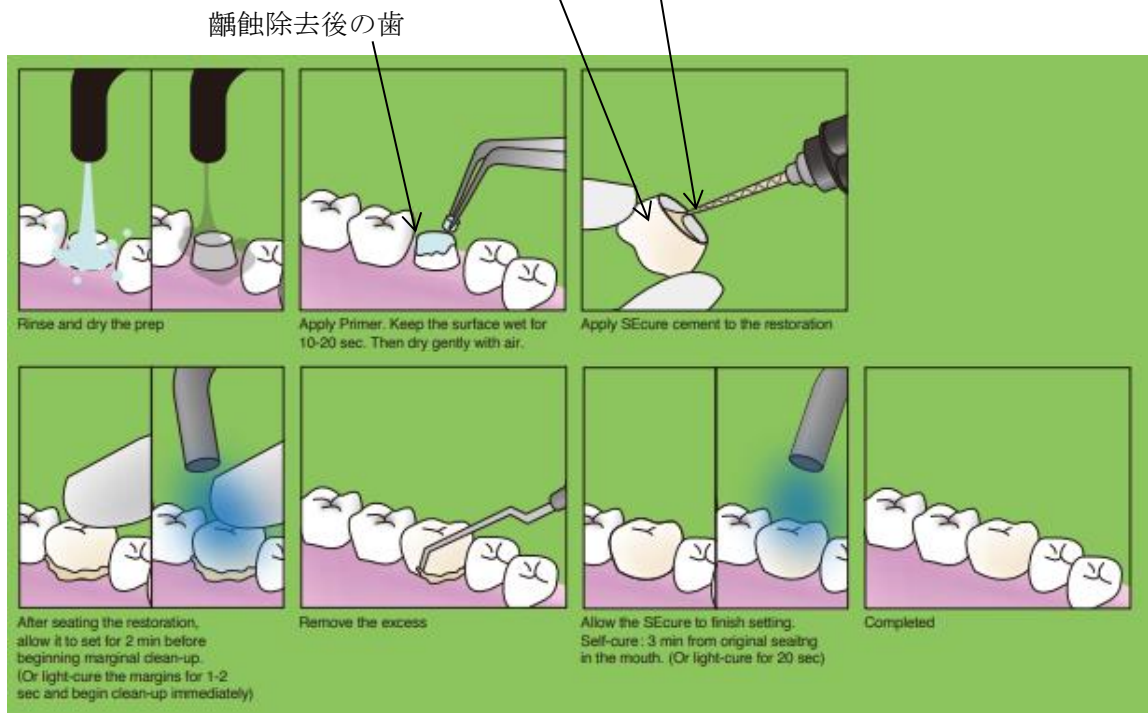
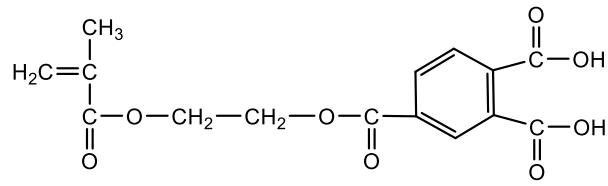


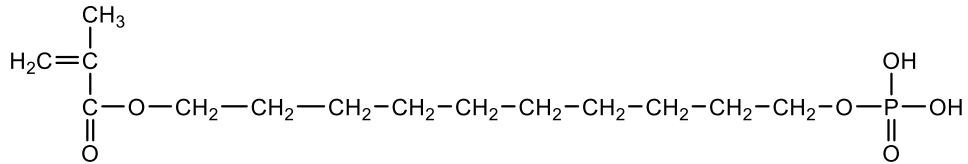
Fig. 1-8 歯冠修復治療の流れ (資料：サンメディカル株式会社 website:

https://www.sunmedical.co.jp/english/product/resincement/se-cure/brochure/pdf/b_se-cure_01.pdf)

Table 1-2 で示したとおり，口腔内で使用される合着・接着材料には無機材料，有機材料，複合材料がある．”Drill and fill”の概念では，窩洞を大きく削って歯質と材料を嵌合力で保持する治療が主流であり，合着（化学的な結合を有さず歯質と修復物の隙間を埋める）材料であるリン酸亜鉛セメント（歯科では詰め物や被せ物といわれる補綴物と歯質の間に使用する合着・接着材料を”セメント”と呼ぶ）が用いられていた．しかしながら，前述の MI の普及に伴い，窩洞を大きく削らなくとも歯質と接合することができる歯質接着性材料の需要が高まり，現在では接着性レジンセメントが主流となっている²³⁾．レジン系材料は機械的嵌合と化学的結合により歯質に接着する．無機質が主成分であるエナメル質に対しては，酸による前処理で歯を脱灰させることにより凹凸を作り，ここにレジンが浸透硬化することで接着する機構である²⁴⁾．コラーゲンと水分を多く含む象牙質に対してもレジンを含浸させて接着性を得るが，より強固に接着させるために「接着性モノマー」と呼ばれる酸性モノマー (Fig. 1-9) を配合したことも歯科治療の発展に繋がっている²⁴⁾．



4-methacryloxyethyl trimellitic acid



10- methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate

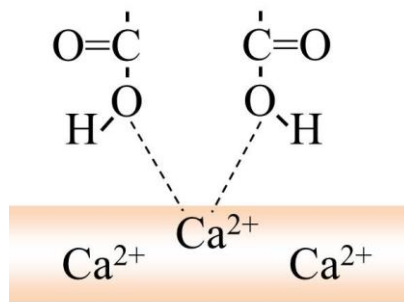


Fig. 1-9 代表的な歯科接着性モノマーと歯質への接着イメージ

歯科用レジンセメントは接着性モノマーを含む重合性モノマー、ポリマーや無機材料を組み合わせた組成物であり、この組成物を口腔内で重合させて使用する。重合性の歯科材料は口腔内において常温で安全に重合し、且つ辺縁封鎖を保つことが要求されるため、これらを達成できる重合性モノマーや重合開始剤が選択される。次章では、歯科材料の重合開始剤として長きに渡り使用されているトリブチルボランについて詳説する。

参考文献

1. World Health Organization. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs.
http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/
2. 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業） 分担研究報告書. <http://toukei.umin.jp/kenkoujyumyou/houkoku/H29.pdf>
3. 厚生労働省 生活習慣病予防のための健康情報サイト, 8020 運動とは.
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/teeth/h-01-003.html>
4. 邵仁浩. 施設入居高齢者の歯周組織の健康状態と全身的健康状態の関連性について. *九州歯会誌*. **1996**, *50*, 207-222.
5. 山本龍生. 歯科から考える認知症予防への貢献. *日口腔インプラント誌*. **2017**, *30*, 230-234.
6. 菊谷武, 蝦原賀子. 口腔保健と循環器疾患, 健康寿命社会に寄与する歯科医療・口腔保険のエビデンス. *日本歯科医師会*. **2015**, 145-150.
7. Abnet CC.; Qiao YL.; Dawsey SM.; Dong ZW.; Taylor PR.; Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int. J. Epidemiol.* **2005**, *34*, 467-474.
8. Tu YK.; Galobardes B.; Smith GD.; McCarron P.; Jeffreys M.; Gilthorpe MS. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. *Heart*. **2007**, *93*, 1098-1103.
9. Brown DW. Complete edentulism prior to the age of 65 years is associated with all-cause mortality. *J. Public Health Dent*. **2009**, *69*, 260-266.
10. Fukai K.; Takiguchi T.; Ando Y.; Aoyama H.; Miyakawa Y.; Ito G.; Inoue M.; Sasaki H. Functional tooth number and 15-year mortality in a cohort of community-residing older people. *Gerontology International*. **2017**. doi: 10.1111/j.1447-0594.2007.00422.x
11. 池邊一典. 咬合・咀嚼は健康寿命にどのように貢献しているのか. *日補綴会誌*. **2012**, *4*, 388-396.
12. 財団法人 8020 推進団, 永久歯の抜歯原因調査報告書, 平成 17 年 3 月.
<https://www.8020zaidan.or.jp/pdf/jigyo/bassi.pdf>
13. 特定非営利活動法人日本臨床歯周病学会, 歯周病について.
<https://www.jacp.net/perio/effect/>

14. 厚生労働省 生活習慣病予防のための健康情報サイト, むし場の特徴・原因・進行.
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/teeth/h-02-001.html>
15. スタンダード理工学—生体材料と歯科材料—第4版. 学建書院. **2009**, 1-5.
16. 宮崎光治, 谷嘉明, 西村文夫, 野口八九重, 橋本弘一. 歯科材料・機械の遍歴. *歯科材料・器械*. **2008**, 27, 28-19.
17. 宮崎真至. 歯科医療従事者のためのポータルサイト DENTAL PLAZA, 【3】コンポジットレジン的发展にも歴史あり. <https://www3.dental-plaza.com/archives/10796>
18. う蝕治療ガイドライン第2版, 特定非営利活動法人日本歯科保存学会編. 永末書店. **2015**, 4-5.
19. Tays MJ.; Anusavise KI.; Frencken JE.; Mount GJ. Minimal intervention dentistry a review. FDI Commission Project 1-97. *Int. Dent. J.* **2000**, 50, 1-12.
20. 奥田正幸. 歯冠修復物の辺縁漏洩に関する研究. *接着歯学*. **1997**, 15, 21-40.
21. 山崎升, 倉田茂昭. 歯科接着と接着性レジン. *医用電子と生体工学*. **1986**, 24, 126-131.
22. 歯の発生・組織・病変. *医歯薬出版社株式会社*. **1995**, 69-71.
23. 日比野靖. セメントの粉液採取方法とその物性の関係. *日本学咬合学会*. **2016**, 36, 83-86.
24. Yoshida Y. Nano-Interfacial Analysis for Tooth Bonding. *Ann. Jpn. Prosthodont. Soc.* **2012**, 4, 353-363.

第二章 歯科におけるトリブチルボラン (TBB) の特長

2.1 はじめに

ラジカル重合開始剤には過酸化ベンゾイル (BPO) や 2,2'-アゾビスイソブチロニトリルがあり、これらの開始剤は室温以上に加熱して行う一般のラジカル重合に使用される。歯科治療は人体に接触した部位で材料を重合させる必要があるため、加熱によりラジカルを発生する開始剤は使用できない。歯科材料で用いられる開始剤のひとつに、可視領域に吸収を持つ開始剤を使用した光化学反応によるラジカル重合がある。カンファーキノンと 3 級アミンを組合せ、可視光を照射する方法は歯科材料で最も多く使用される重合方法である (Fig. 2-1)¹⁾。また、過酸化剤とアミンを組合せて酸化・還元でラジカルを発生させる手法も、常温重合ができる開始剤として歯科材料で使用される (Fig. 2-2)¹⁾。トリブチルボラン (TBB) も重合反応に加熱を要しない開始剤として歯科材料に使用されてきた。TBB を歯科材料に展開する研究は、1958 年に増原らがメタクリル酸メチル (MMA) と TBB からなる接着材を象牙から作った棒に対して用いたところ、湿潤した象牙棒に特異的に接着することが見出されたことに始まった²⁾。1960 年代までは歯科に用いられる接着材は化学的な結合を有さず、材料を歯に「合着」させる手法が主流であった³⁾。その後、増原らにより、湿潤した象牙質と化学的に結合する高分子材料として MMA を TBB により重合させるレジン「MMA-TBB レジン」が報告され⁴⁾、1971 年に TBB を重合開始剤とする歯科用接着性材料が製品化された⁵⁾。TBB は室温以下であってもラジカル重合を開始できるが、空気中の酸素と反応するため材料としての扱いは容易ではない。歯科においては、TBB の一部を酸素と反応させることで、歯科材料としての安定性や取扱い性を調整している。

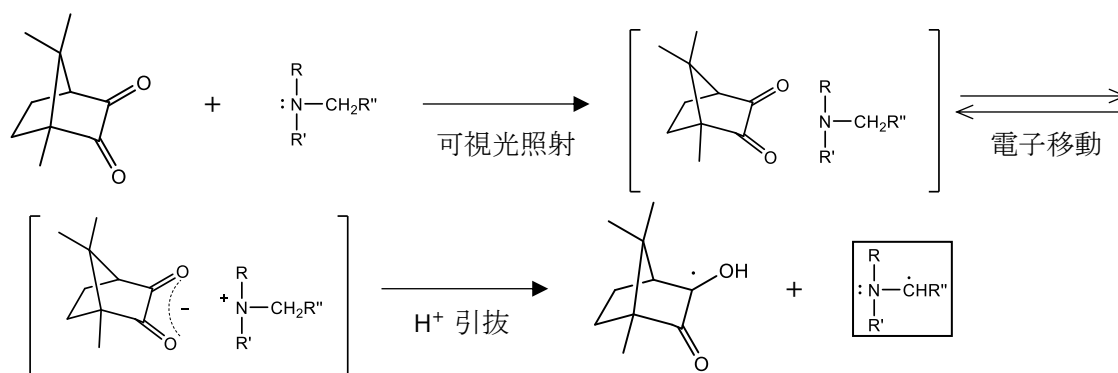


Fig. 2-1 CQと3級アミンのラジカル発生機構¹⁾

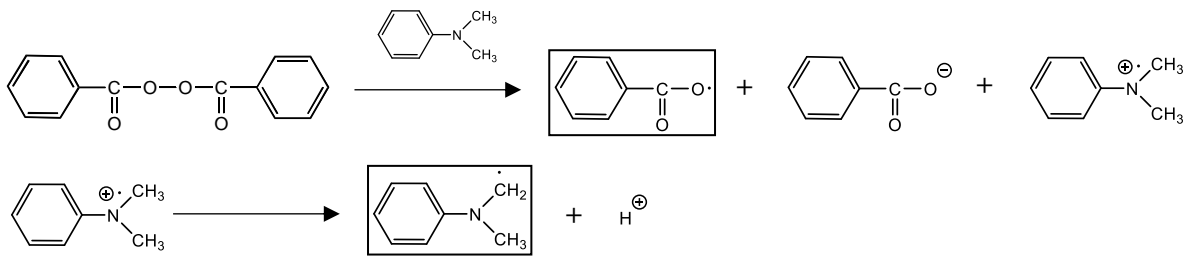


Fig. 2-2 BPOと*N,N*-ジメチルアニリンのラジカル発生機構¹⁾

2.2 TBBの特長

2.2.1 重合機構

BPO/アミン系開始剤と TBB は何れも重合開始に加熱を要さないが、両者のラジカル発生の機構は全く異なる。一般に、ラジカル重合において酸素が存在する場合は、成長ラジカルに酸素が付加して重合を抑制すると言われており⁶⁾、歯科材料の重合反応においても酸素による重合阻害の影響が確認されている⁷⁾。TBB は酸素と反応してラジカルを発生する (Fig. 2-3) 機構であり¹⁾、ブトキシジブチルボラン (BuOBBu₂) が活性種であると考えられている⁸⁾。TBB を重合開始剤とした MMA の重合活性は、TBB に対して 0.1~0.2 mol の酸素濃度範囲で向上し、また水が TBB に対して 0.3~0.5 mol 存在した際に極大となる⁸⁾。TBB による重合反応は酸素と水により促進することが示唆されており、口腔内のような空気と水が存在する環境において他の重合開始剤よりも効率よく機能する。

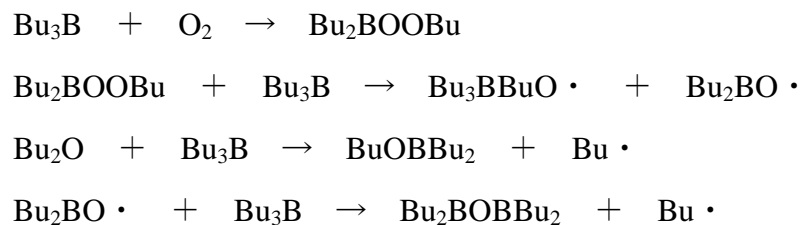


Fig. 2-3 TBB のラジカル発生機構¹⁾

2.2.2 歯科で使用される重合開始剤と TBB の違い

ポリメタクリル酸メチル (PMMA) は MMA 単量体の重合により生成される高分子であり (Fig. 2-4), 第一章で述べた通り, 1940 年代から歯科材料で利用されている. TBB の特長は MMA の重合挙動の比較においても明らかにされている. TBB と他の開始剤との違いは MMA の重合挙動でも明らかにされている. Table 2 に示した条件にて, TBB, CQ/アミンおよび BPO/アミンを開始剤とした MMA の重合挙動を比較した過去の研究において⁹⁾, TBB を用いて生成したポリマーの分子量は反応 30 分では他の開始剤よりも高い値を示し, 徐々に減少する特異的な挙動を示した (Table 2-2). また, TBB を重合開始剤として用いた場合の未反応 MMA の量が他の開始剤よりも少なく, 反応 4 週間後まで重合が進行することが報告されている (Table 2-3).

高い安全性が要求される歯科材料においては, 未反応モノマーの為害性がしばしば議論される¹⁰⁻¹²⁾. TBB による MMA の応特性は, 生体材料である歯科材料にとって大きな特長であると言える.

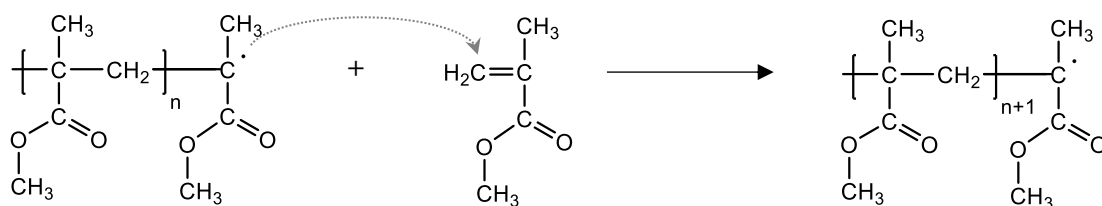


Fig. 2-4 ラジカル重合における PMMA の成長反応

Table 2-1 TBB と CQ/アミンおよび BPO/アミンを開始剤とした MMA 重合の条件

開始剤	配合比 (mass %)			
	粉材成分		粉材成分	
	MMA	添加物	PMMA	添加物
TBBO	92	8 (TBB)	100	—
CQ/DMAEMA	99	0.5 (CQ) , 0.5 (DMAEMA)	100	—
BPO/DMPT	99	1 (DMPT)	99	1 (BPO)

PMMA : Polymethyl methacrylate, TBBO : TBB 部分酸化物, DMAEMA : *N, N*-dimethylaminoethyl methacrylate, DMPT : *N, N*-dimethyl-*p*-toluidine

Powder: liquid ratio = 2:1 in mass

Table 2-2 各重合開始剤で生成したポリマーの分子量

重合時間	平均分子量 $M_n (\times 10^3)$		
	TBBO	CQ/DMAEMA	BPO/DMPT
30 分	409	267	297
24 時間	351	233	235
1 週間	306	224	255
4 週間	247	231	282

Table 2-3 各重合開始剤における未反応 MMA の比較

重合時間	未反応 MMA (%)		
	TBBO	CQ/DMAEMA	BPO/DMPT
30 分	8.15	9.19	8.39
24 時間	1.96	7.99	4.50
1 週間	0.84	7.28	3.67
4 週間	0.48	6.79	3.45

2.2.3 歯質界面における TBB の利点

第一章で述べたとおり、歯は無機高分子結晶であるハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) と有機高分子であるコラーゲンからなる無機-有機複合体である¹³⁾。組成の 95%以上が無機質ならぬエナメル質への接着性は、歯の無機質を酸成分で一層エッチングして凹凸を作り、その部分に接着材が入り込んで重合硬化することによる嵌合力で得られる¹⁴⁾。エナメル質と比較して、水とコラーゲンが多く存在する象牙質への接着は困難である。TBB による MMA の重合では、MMA が常温でタンパク質にグラフト重合することが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。さらに、水と MMA が二層分離した状態に TBB を添加した場合、MMA の重合は MMA/水の界面から水層側で進行する (Fig. 2-5)。これは、重合開始種が水溶性であり、水に溶解した MMA から重合が開始されるためである。一方、BPO/アミン系開始剤では、BPO が MMA に溶解するために重合は MMA 層の内部から進行する¹⁸⁾。この現象は歯質でも同様に生じると考えられる。BPO/アミン系開始剤による重合は、BPO が溶解している材料内部から進行し、水が多く存在する歯面付近では不十分となる (Fig. 2-6)。また、材料内部に向けて重合収縮が生じるため、歯質と材料の接着性が低下する。TBB は、水が存在する部分である歯質界面から重合が進行することで湿潤状態の歯質に接着することができる¹⁸⁾。第一章で述べたとおり、歯冠修復物の辺縁封鎖性は、治療予後の良否を左右する重要な因子であり¹⁹⁾、歯質接着性は歯科用接着材に欠かすことができない性能のひとつである。「MMA-TBB レジン」は歯科用接着材として高い性能を有することが報告されており²⁰⁻²⁵⁾、このことも TBB を用いた歯科材料の優れた臨床実績に寄与している。

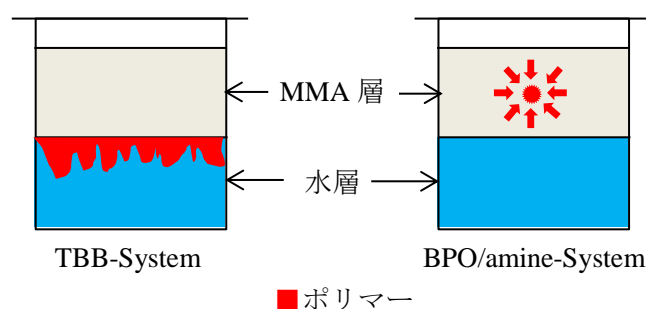


Fig. 2-5 MMA/水中での重合イメージ¹⁸⁾

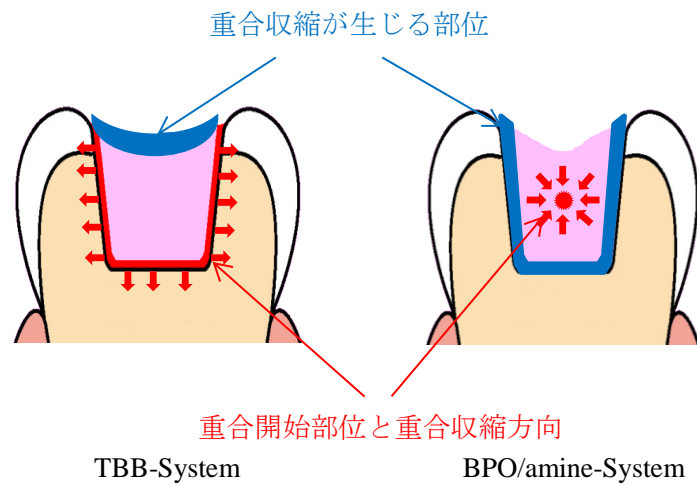


Fig. 2-6 歯質内での重合イメージ

2.2.4 TBB を重合開始剤とした高分子材料の生体適合性

辺縁封鎖性を有する歯質接着性材料は、細菌の侵入を防ぐことで高い感染防止効果が期待できる。しかしながら、レジン系の接着性材料は、未反応のモノマーの溶出により材料自体が炎症を誘発することが懸念される²⁶⁾。一方、TBB を重合開始剤として用いた歯科材料は他の歯科材料と比較して硬化した材料の細胞毒性が極めて低く、象牙質、歯髄あるいは周囲組織への良好な親和性が報告されている²⁷⁻²⁹⁾。

MMA を重合して使用する材料は古くから歯科材料だけでなく人工骨、人工気管、人工関節などの医療用高分子としても広く利用されている³⁰⁾。これらの材料は、MMA と PMMA を使用直前に混合してスラリー状からペースト状にした後に、重合開始剤で常温重合して使用される。TBB を重合開始剤とした材料は高い生体適合性を示すことから、骨セメントへの展開も期待されている。ラット頭蓋骨に「MMA-TBB レジン」を塗布し、材料の骨への接着状態、周囲組織の変化を長期的に評価した研究において、「MMA-TBB レジン」が周囲組織に炎症性反応を起こさず、骨に対して長期間良好に接着することが確認されている³¹⁾。

2.4 本研究の目的

多くの歯を残すことで心身的健康状態を保ち、QOLを向上することは日本国内だけでなく国際的な健康課題として掲げられている。従来、「虫歯は削って詰める」を主流としていた歯科治療は、「可能な限り削らず歯を残す」治療へと変化しており、様々な治療法や材料が研究されている。また、人々の口腔衛生への知識の高まりとともに、歯科治療は「虫歯を治す」治療から、「歯を残す」、「歯を再生する」治療へと移行していくと予想される。前述のとおり、TBBは1971年に歯科用接着性材料の重合開始剤として製品化され臨床で使用されてきた。長年の臨床成績と数々の研究からTBBの特徴的な重合機構と優れた生体適合性は確固たるものである。「歯を残す」、「歯を再生する」治療へと展開する歯科において、TBBは歯科用接着性材のみに留まらない新しい分野への展開が期待できる素材である。

そこで本研究では、TBBを重合開始剤とした「歯の保存を可能とする新しい高分子材料」を開発することを目的とする。初めに、歯科で使用される重合開始剤とTBBの違いについて、詳細な検討を実施した。次いで、歯科において硬組織再生を誘導するとされている無機材料（Mineral trioxide aggeretgatte）とTBBを組み合わせた材料設計を行った。その後、新規材料の辺縁封鎖性・物理化学的特性・生体適合性について検討した。最後に、実臨床における新規材料の治療内容と経過について報告する。

2.5 本論文の構成

本論文は全9章により構成されている。

第一章「概論」では、本研究の背景として口腔保健の意義と歯科材料が担う役割について述べた。口腔状態が全身健康に及ぼす影響を明らかにし、歯科治療と材料の分類と材料に求められる要件について詳説した。また、第二章では歯科材料に使用される重合開始剤であるトリブチルボランの特長と用途を説明し、本研究の意義と目的を明らかにした。

第三章「メタクリル酸メチルの重合挙動に関する研究」では、過去の研究を参考に、歯科で一般的に使用される過酸化ベンゾイルとアミン（BPO/アミン）を重合開始剤としたメタクリル酸メチル（MMA）のバルク重合挙動とTBBのそれを比較した。その結果、TBBによるMMAの転化率がBPO/アミンより高く、生成したポリマーの分子量が2倍以上となることを明らかにした。さ

らに、TBB のラジカル強度が長期間に渡って保たれ、TBB によって調製したポリマーが重合開始剤機能を有することを見出した。

第四章「歯科材料におけるポルトランドセメントの特長」では、本研究において TBB と組み合わせる無機材料である mineral trioxide aggregate (MTA) の特長と歯科における用途や効果効能について説明した上で、TBB と組み合わせる意義について述べた。

第五章「トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の開発」では、従来の MTA 材料の操作性と歯質封鎖性を向上した「歯の保存を可能とする新しい高分子材料」の材料設計を実施した。材料に配合する重合性モノマーや X 線造影剤の選定、材料の配合比を設定し、歯科材料として必要な諸物性の付与と性状調整を行った。加えて、実使用を想定した保存安定性試験や細胞毒性試験を行い、最終組成を決定した。

第六章「辺縁封鎖性に関する検討」では、治療予後の良否を左右する重要な因子である歯冠修復物の辺縁封鎖性について、新規 MTA 材料と従来型の MTA 材料との比較評価を行った。歯冠修復物全体の辺縁封鎖性を評価するべく、①歯質側の封鎖性評価：ウシ歯根管を用いた象牙質封鎖性評価、②修復物側の封鎖性評価：MTA 材料と組み合わせて使用する歯冠修復材料（歯科用レジンセメント）との接着性の 2 項目を評価した。これらの評価により、新規 MTA 材料は優れた辺縁封鎖性を有する材料であることが示唆された。

第七章では、新規 MTA 材料の物理化学的特性を、既に臨床使用されているカンファーキノンとアミンを重合開始剤とした重合性 MTA 材料（既存 MTA 材料）との比較により評価した。評価項目は歯科材料の安全性に関わる「溶解性」、MTA 材料が硬組織再生を誘導する上で要となる機能である「カルシウム放出性」および「アパタイト形成能」とし、カルシウム放出による材料物性への影響を確認するため「材料硬化体の圧縮強さ」についても併せて評価した。溶解性は MTA 材料の用途のひとつである「歯科用根管充填シーラーの国際規格：ISO6876」に沿って測定した。その結果、新規 MTA 材料の溶解率は既存 MTA 材料よりも低く、国際規格に適合していた。また、新規 MTA 材料のカルシウム放出性とアパタイト形成能は既存 MTA 材料よりも顕著に高く、カルシウム放出による物性の低下も認められなかった。すなわち、新規 MTA 材料の物理化学的特性は臨床使用されている既存 MTA 材料よりも優れていることを明らかにした。

第八章「直接覆髓の効果について」では、MTA として最も重要な機能である「生体適合性」と「硬組織再生誘導能」について、イヌを用いた臨床使用模擬試験により評価した。歯の神経を露出させた部位に対して、新規 MTA 材料を適用した際の歯髓周辺組織の炎症反応および露髓部に再生する歯の状態を観察した。組織の炎症や歯の再生の程度を評価するために既存 MTA 材料も

併行して適用した。適用から7日後、69日後の炎症と歯の再生を両材で比較した結果、新規MTA材料の炎症性反応は既存MTA材料と同等以下であり、臨床使用可能なレベルであると考えられた。さらに、新規MTA材料の適用により再生した歯の状態は既存MTA材料よりも優れており、硬組織再生誘導能が高いことが示された。

第九章では、新規MTA材料の臨床への展開と課題について述べた。

参考文献

1. 山田文一郎. 歯科有機材料の化学. *YAMAKIN 株式会社*. **2016**, 67-86.
2. 佐藤恒之, 日比野邦男, 大津隆行. 歯科用即硬性レジンの研究 (第3段) アルキルボラン触媒を用いたときの象牙および歯質への接着性. *歯科研報*. **1963**, 2, 457-465.
3. 三浦不二夫, 石崎正, 茂木正邦. プレプライムドブラケット. *接着歯学*. **1985**, 2, 23-33.
4. 増原英一, 小嶋邦晴, 平澤忠, 樽見二郎, 木村正. 歯科用即硬性レジンの研究 (第3報) アルキルボラン触媒を用いたときの象牙質および歯質への接着性. *歯材研報*. **1963**, 2, 457-465.
5. 中林宣男. 歯質と接着性のある樹脂について. *日本複合材料学会誌*. **1978**, 4, 135-143.
6. 大津隆行. ラジカル重合 (1). *化学同人*. **1973**, 189-191.
7. 宮崎光治, 川口稔, 井上勇介, 堀部隆. ジメタクリレートの重合反応に関する研究 (2). *歯科材料・器械*. **1985**, 4, 701-701.
8. Okamoto Y.; Takahata K.; Saeki K. Studies on the behavior of partially oxidized tributylborane as a radical initiator for methyl methacrylate (MMA) polymerization. *Chem. Lett*. **1998**, 27, 1247-1248.
9. Hirabayashi C.; Imai Y. Studies on MMA-TBB resin II. The Effect of Dual Use of TBB and Other Initiators on Polymerization of PMMA/MMA Resin. *Dent. Mater. J*. **2003**, 22, 48-55.
10. 門磨義則, 中林宣男, 増原英一. 常温重合あるいは加熱重合したポリメタクリル酸メチルからの溶出物. *高分子論文集*. **1977**, 34, 281-286.
11. 山田将博, 上野剛史, 堀紀雄, 木本克彦, 小川隆広. 歯科用ポリメタクリル酸メチルレジンの細胞毒性作用機序に関する細胞生物学的考察. *日補綴歯学誌*. **2009**, 1, 370-377.
12. 藤沢盛一郎, 砂田今男, 増原英一. 歯科用レジン充填材料の溶出性と溶血性からみた *in vitro* の生物学的評価方法について. *口病誌*. **1978**, 45, 517-526.
13. 歯の発生・組織・病変. *医歯薬出版社株式会社*. **1995**, 69-71.
14. 山崎升, 倉田茂昭. 歯科接着と接着性レジン. *医用電子と生体工学*. **1986**, 24, 126-131.
15. 小嶋邦晴, 鈴木隆雄, 岩淵晋, 樽見二郎. トリブチルボランによるメタクリル酸メチルの絹へのグラフト共重合. *日本化学会誌*. **1972**, 10, 1943-1948.
16. 山本隆司, 中林宣男. MMA-TBB 系レジンの象牙質への接着とモデルタンパクへのグラフト重合の関係 (第1報): 前処理の影響. *歯科材料・器械*. **1989**, 8, 375-381.
17. 山本隆司, 中林宣男. MMA-TBB 系レジンの象牙質への接着とモデルタンパクへのグラフト重合の関係 (第3報): タンパクの強度変化. *歯科材料・器械*. **1989**, 8, 908-912.

18. Fujisawa S.; Kadoma Y. Tri-n-butylborane/water complex-mediated copolymerization of methyl methacrylate with proteinaceous materials and proteins: A Review. *Polymers*. **2010**, *2*, 575-595.
19. 奥田正幸. 歯冠修復物の辺縁漏洩に関する研究. *接着歯学*. **1997**, *15*, 21-40.
20. 清村正弥. 4-META/MMA-TBB 系レジンのウシ象牙質への接着 : 長期安定性と水の影響. *歯科材料・器械*. **1987**, *6*, 860-872.
21. Kitasako Y.; Burrow MF.; Nikaido T.; Tagami J. Long-term tensile bond durability of two different 4-META containing resin cements to dentin. *Dent. Mater. J.* **2002**, *18*, 276-280.
22. Aoki K.; Kitasako Y.; Ichinose S.; Burrow MF.; Ariyoshi M.; Nikaido T.; Tagami, J. Ten-year observation of dentin bonding durability of 4-META/MMA-TBB resin cement —a SEM and TEM study. *Dent. Mater. J.* **2011**, *10*, 438-447.
23. Nurrohman H.; Nikaido T.; Takagaki T.; Sadr A.; Waidyasekera K.; Kitayama S.; Ikeda M.; Tagami J. Dentin bonding performance and ability of four MMA-based adhesive resins to prevent demineralization along the hybrid layer. *J. Adhes. Dent.* **2012**, *14*, 339-348.
24. Nurrohman H.; Nikaido T.; Sadr A.; Takagaki T.; Kitayama S.; Ikeda M.; Waidyasekera K.; Tagami J. Long-term regional bond strength of three MMA-based adhesive resins in simulated vertical root fracture. *Dent. Mater. J.* **2011**, *30*, 655-663.
25. Shinagawa J.; Inoue G.; Nikaido T.; Ikeda M.; Sadr A.; Tagami J. Dentin bonding performance and interface observation of an MMA-based restorative material. *Dent. Mater. J.* **2016**, *35*, 578-584.
26. 二階堂徹, 清村正弥. 完全攻略スーパーボンド®. クインテッセンス出版株式会社. **2018**, 42-48.
27. 諸星裕夫, 井上孝, 下野正基, 市村賢二, 真坂信夫. 歯髄保存療法に有効な 4-META/MMA-TBB 系接着性レジン. *接着歯学*. **1992**, *10*, 235-239.
28. 井上孝, 宮越照一, 村上聡, 松坂賢一, 下野正基. 4-META/MMA-TBB 接着性レジンと歯周組織の反応に関する実験的研究. *日歯保存誌*. **2000**, *43*, 1132-1137.
29. 川村直人, 菅谷勉, 宮治裕史, 川浪雅光. 4-META/MMA-TBB レジンの硬化条件が組織反応に及ぼす影響. *日歯保存誌*. **2003**, *46*, 853-859.
30. 丹沢宏. 医療用材料としてのアクリル系ポリマー. *繊維学会誌*. **1976**, *32*, 428-429.
31. 中塚愛, 川村直人, 菅谷勉, 川浪雅光. 4-META/MMA-TBB レジンと骨との接着の長期安定性. *歯科材料・器械*. **2008**, *27*, 455-465.

第三章 メタクリル酸メチルの重合挙動に関する研究：重合開始剤トリブチルボラン (TBB) と酸化物・アミンの比較

3.1 はじめに

ポリメタクリル酸メチル (PMMA) レジンは、歯科齲蝕治療後の歯の修復や整形外科手術における骨セメントなどの生体材料として長きに渡り利用されている¹⁻⁶⁾。これらの材料の多くは主要液状成分であるメタクリル酸メチル (MMA) と粉状の PMMA の混合物を重合開始剤を用いて重合させる手法で取り扱われており⁷⁻⁹⁾、歯科材料においても PMMA を併用する手法で取り扱われている。第二章で述べたとおり、生体材料では常温重合が可能である BPO/アミン系の酸化・還元重合や TBB などが化学重合開始剤として使用される。TBB による MMA の重合挙動を検討した過去の研究では、反応温度が生体内を模倣した 37 °C であっても重合反応後に残存する MMA が限りなくゼロに近いこと、重合反応後 4 週間まで分子量が変化するなど、TBB の特異的な性質が報告されている^{10,11)}。重合挙動や生体組織への親和性に関する過去の研究から、TBB が一般的な開始剤とは異なる挙動を持つことは明らかなものの、詳細な機構については十分に検討されていない。そこで本研究では、TBB の重合開始剤としての機構を調べることを目的として、MMA の重合挙動による検討を行った。なお、比較には歯科で広く使用されている重合開始剤である BPO/アミン系開始剤を用いた。

3.2 実験材料および方法

3.2.1 材料

実験に供した材料は以下である。

メタクリル酸メチル (MMA ; 三菱レーヨン株式会社)

ポリメタクリル酸メチル (PMMA ; スーパーボンド ポリマー粉末クリア, サンメディカル株式会社)

トリブチルボラン部分酸化物 (TBBO ; サンメディカル株式会社)

N,N-ジメチル-*p*-トルイジン (DMPT ; 東京化成工業株式会社)

過酸化ベンゾイル (BPO ; シグマアルドリッチジャパン)

3.2.2 TBBO と BPO/アミンによる MMA 重合挙動の比較

3.2.2.1 試料調製

TBBO および BPO/DMPT は Table 3-1 に示した比率で使用した。試料コード TBBO-resin は MMA に対して TBBO を 7.2 % 添加して調製した。試料コード BPO/amin-resin は、MMA に対して BPO を 2.0 %、DMPT を 0.4 % となるように別のサンプル瓶に調製し、測定開始時に各 MMA 溶液を 1 対 1 で混合した。MMA と重合開始剤を混和した直後から 30 分後に試料を 37°C 恒温庫内に保管した。混和 30 分後から 3 時間後までの試料中の未反応 MMA および 3 時間後の GPC 分子量を測定した。試料調製の手順を Fig. 3-1 に示す。

Table 3-1 試料コードと MMA に対する重合開始剤濃度

試料コード	MMA に対する濃度 (wt %)		
	TBBO	BPO	DMPT
TBBO-resin	7.2	—	—
BPO/amin-resin	—	1.0	0.2

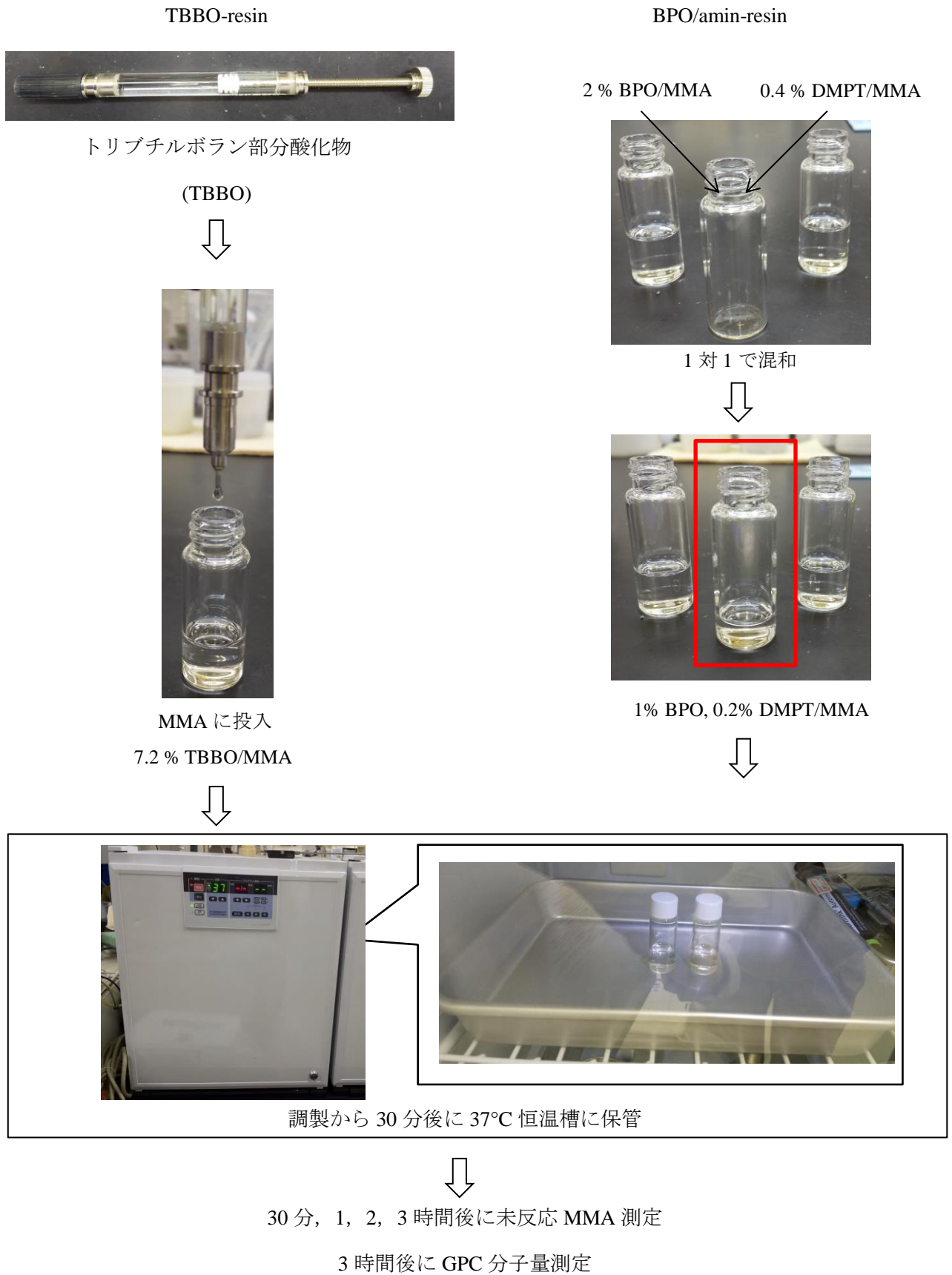


Fig. 3-1 TBBO と BPO/アミンによる MMA 重合挙動の比較 試料調製の手順

3.2.2.2 未反応 MMA の測定

試料 0.04 g を 2.5 mL のアセトン（特級，和光純薬株式会社）に溶解し，5 mL のメタノール（特級，和光純薬株式会社）を加えてポリマーを再沈殿させた．その後，孔径 0.45 μm のクロマトディスク（東洋濾紙株式会社）でろ過した液を分析試料とした．分析試料中の MMA を高速液体クロマトグラフィーを用いて絶対検量線法で定量した．分析条件を Table 3-2 に示す．

Table 3-2 分析条件

カラム	Inertsil ODS-3 (4.6 mm I.D.×150 mm, ジーエルサイエンス株式会社)
移動相	A 0.1 %トリフルオロ酢酸水溶液
	B アセトニトリル
	A 100% (0min) → 0% (40min)
流量	1.0mL/mL
カラム温度	40°C
注入量	1 μL
検出器	PDA (SPD-M20A, 株式会社島津製作所)

3.2.2.3 ポリマー分子量の測定

試料約 0.01 g に対してテトラヒドロフラン（HPLC 用，和光純薬株式会社）10 mL を加えてポリマーを溶解させた．試料を孔径 0.45 μm のクロマトディスク（東洋濾紙株式会社）でろ過した後，ポリマーの分子量をサイズ排除クロマトグラフィーを用いて PMMA 標準から作成した較正曲線から算出した．分析条件を Table 3-3 に示す．

Table 3-3 分析条件

カラム	LF-804 (8 mm I.D. × 300 mm, 昭和電工株式会社)
移動相	テトラヒドロフラン
流量	1.0mL/mL
カラム温度	40°C
注入量	15 μL
検出器	240nm (SPD-M10Avp, 株式会社島津製作所)

3.2.3 電子スピン共鳴 (ESR) 法によるラジカル強度の測定

3.2.3.1 試料調製

TBBO 添加試料は、MMA に対して 7.2 % の TBBO を添加した液成分と市販の PMMA 粉末（スーパーボンド ポリマー粉末クリア，サンメディカル株式会社）を 1 対 1 で混和した。BPO/アミン添加試料は、MMA に対して DMPT を 0.2 % 添加した液成分と PMMA に対して BPO を 1.0 % 混合した粉成分を重量比 1 対 1 で混和した。試料調製の手順を Fig. 3-2 に示す。

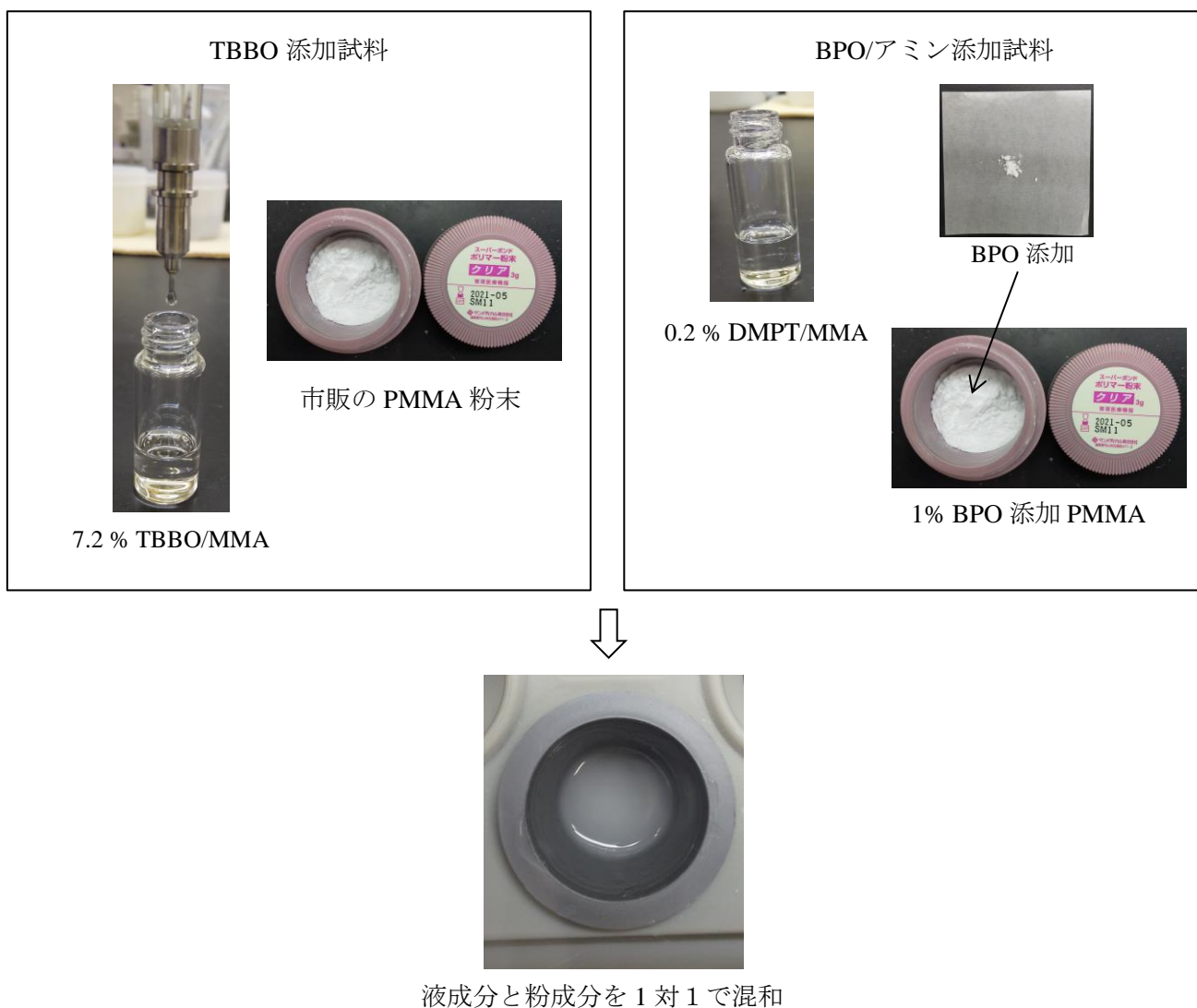


Fig. 3-2 ESR スペクトルの観察とラジカル強度の測定 試料調製の手順

3.2.3.2 ESR スペクトルの測定

液成分と粉成分を混合した後、直ちに混和試料約 0.2 g を CR シリンジ (Centrix, Inc) に充填した。その後、2 mm I.D. × 2.5 mm のテフロン製チューブ (中興化成工業株式会社) に填入した。液成分と粉成分が接触した時点を重合開始点として反応時間の測定を開始した。テフロン製チューブに充填した試料を ESR 試料管 (NEW Era Enterprises LTD) に投入後、電子スピン共鳴装置 (JES-FR30, 日本電子株式会社) を使用して試料中に存在しているラジカル強度を測定した。ESR 測定条件は、測定温度 37 °C, マイクロ波出力 4.00 mW, 中心磁場 337.442 mT, 磁場掃引幅 25 mT, 磁場掃引時間 0.5 min, 磁場変調幅 0.5 mT, 増幅率 100 および応答定数 0.03 sec とした。MMA 由来の ESR スペクトルのラジカル強度は、MgO に Mg²⁺ を熱拡散したマーカースペクトルとの相対強度から算出した。

3.2.4 TBBO および BPO/アミンで調製したポリマーによる MMA の重合

TBBO 試料は、MMA に対して 7.2 % の TBBO を添加した液成分と市販の PMMA 粉末を 1 対 1 で混和して調製した。BPO/アミン試料は、MMA に対して DMPT を 0.2 % 添加した液成分と市販の PMMA 粉末に対して BPO を 1.0 % 混合した粉成分を重量比 1 対 1 で混和して調製した。調製した混和試料をアルミ袋に密封した状態で 37 °C の恒温槽内で 72 時間静置し、ポリマーを得た。得られたポリマーを 2 mm 程度に解砕した後、ポリマー 1.0 g に対して MMA を 2.0 g 投入し、ポリマーが均一に溶解するまで攪拌した。また、基準試料として市販の PMMA 粉末 1.0 g に MMA を 2.0 g を投入したのも同様に操作した。その後、ポリマー溶解試料を 37 °C の恒温槽に 24 時間静置した後、試料中の MMA 量を高速液体クロマトグラフィーを用いて 3.2.2.2 項と同様に定量した。基準試料中の MMA 転化率をゼロとして、TBBO 試料および BPO/アミン試料中の MMA の転化率を下記式で算出した。試料調製の手順を Fig. 3-3 に示す。

試料中の MMA 転化率 (%) =

$$\frac{(\text{基準試料の未反応 MMA}) - (\text{TBBO または BPO/アミン 試料の未反応 MMA})}{\text{基準試料の未反応 MMA}} \times 100$$

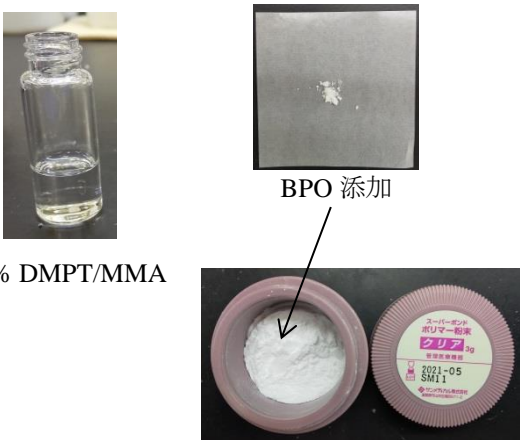
TBBO 添加試料



市販の PMMA 粉末

7.2 % TBBO/MMA

BPO/アミン添加試料



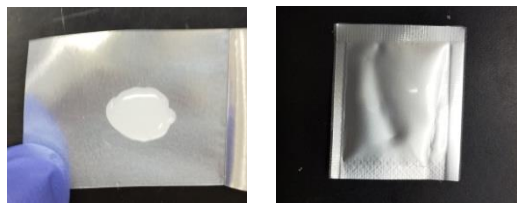
0.2 % DMPT/MMA

BPO 添加

1% BPO 添加 PMMA



液成分と粉成分を 1 対 1 で混和



アルミ袋に密封



37 °C の恒温槽に 72 時間静置

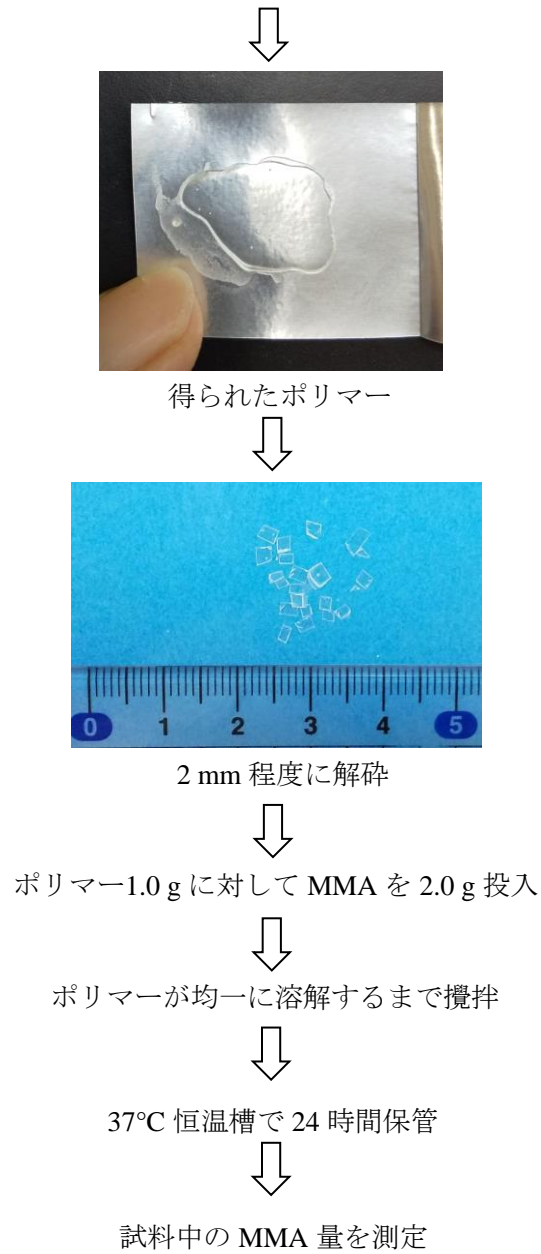


Fig. 3-3 TBBO および BPO/アミンで調製したポリマーによる MMA の重合 試料調製の手順

3.3 結果

3.3.1 TBBO と BPO/アミンによる MMA 重合挙動の比較

TBBO および BPO/アミンを開始剤として MMA を重合した際の反応時間ごとの未反応 MMA 量を Fig. 3-4 に示す。試料調製時の MMA の揮発の影響を確認するために重合開始剤を添加せずに調製した試料では、何れの反応時間においても未反応 MMA 量に変化がないことから、MMA の揮発の影響はないと判断した。TBBO-resin、BPO/amine-resin の調製後 30 分の未反応 MMA 量は 80 % 程度であったが、TBBO-resin では、30 分以降に急激に未反応 MMA 量が減少し、3 時間で 1 % 未満となった。BPO/amine-resin は、調製後 30 分から 3 時間で未反応 MMA 量の変化は認められなかった。

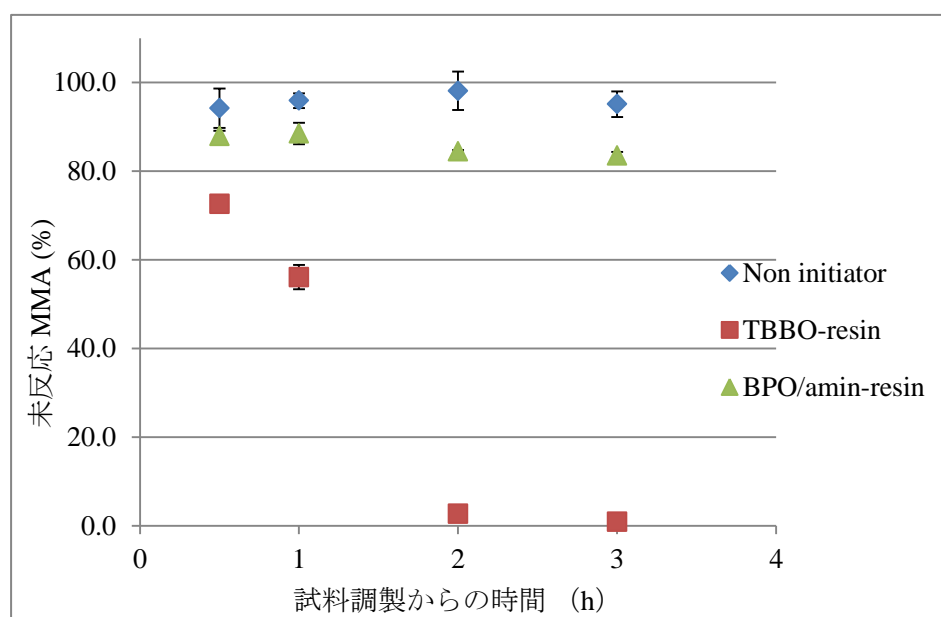


Fig. 3-4 TBBO-resinとBPO/amin-resin中の未反応MMA量の経時的変化 (n=3)

反応 3 時間後の試料の分子量を Table 3-4 に、分子量分布曲線を Fig. 3-5 および 3-6 に示す。分子量は数平均分子量、重量平均分子量ともに TBBO-resin が BPO/amine-resin よりも高い結果であった。分子量分布は BPO/amine-resin よりも TBBO-resin で広く、TBBO-resin では試料間の分子量のバラツキが大きかった。分子量分布曲線は、BPO/amine-resin (Fig. 3-6) では再現性のある一峰性の分布を示したのに対し、TBBO-resin の分子量分布曲線 (Fig. 3-5) は測定試料間で異なり二峰性の分布を示す試料もあった。

Table 3-4 TBBO-resin and BPO/amin-resin の分子量 (反応 3 時間後)

試料コード	平均分子量 \pm 標準偏差 (n=3)		
	$M_n (\times 10^3)$	$M_w (\times 10^3)$	M_w/M_n
TBBO-resin	93 \pm 4.5	249 \pm 69	2.7 \pm 0.7
BPO/amin-resin	44 \pm 1.9	90 \pm 4.6	2.1 \pm 0.1

M_n : 数平均分子量, M_w : 重量平均分子量

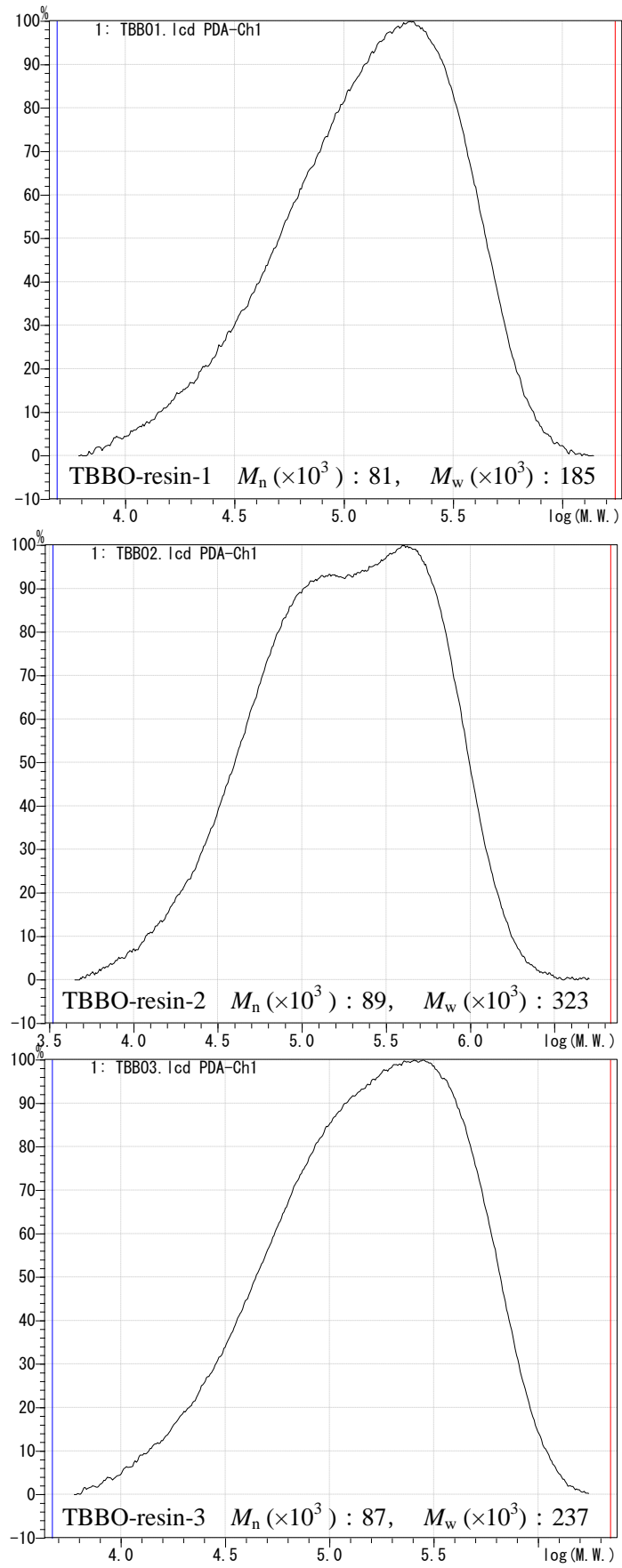


Fig. 3-5 TBBO-resin の分子量分布曲線 (反応 3 時間後)

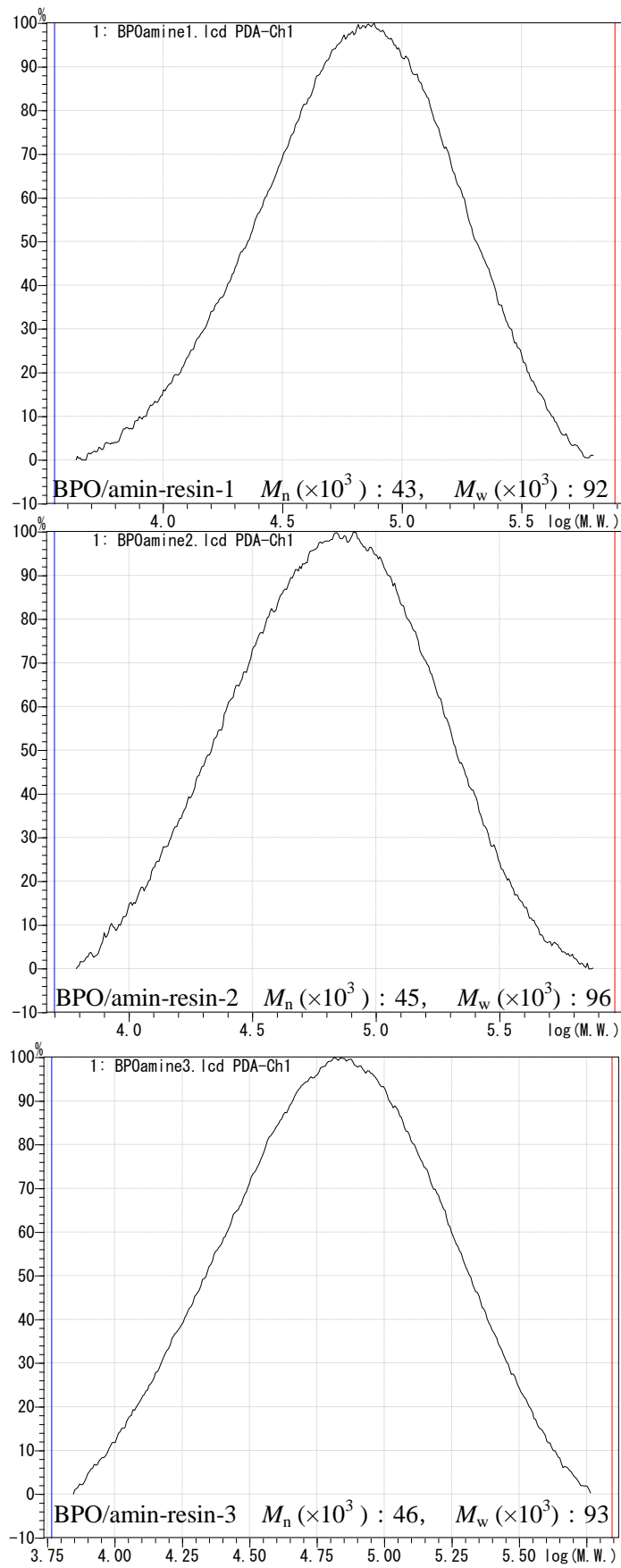


Fig. 3-6 PBO/amin-resin の分子量分布曲線 (反応 3 時間後)

3.3.2 ESR ラジカル強度

TBBO と BPO/アミンによる MMA の重合時に発生するラジカル強度の経時変化を Fig. 3-7 に示す。TBBO 試料では、反応時間 20 分までラジカル強度は緩やかに増加し 2000 時間以上までラジカルが検出された。一方、BPO/アミン試料では、反応時間 10 分までに急激にラジカル強度が増加して約 50 時間後には検出されなくなった。

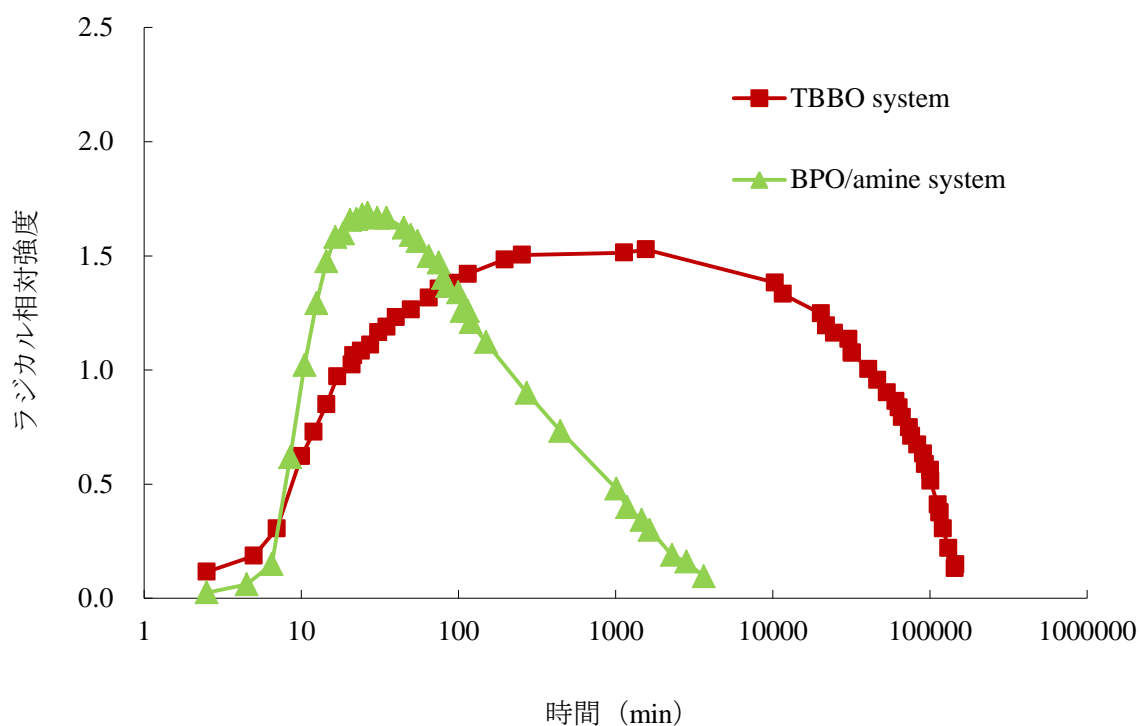


Fig. 3-7 MMAの重合時に発生するラジカル強度の経時変化

3.3.3 TBBO および BPO/アミンで調製したポリマーによる MMA の重合

重合開始剤を添加しない試料を基準として TBBO および BPO/アミンで調製したポリマーを添加した試料の MMA 転化率を算出した結果を Table 3-5 に示す。BPO/アミンで調製したポリマーを添加した試料では MMA 転化率が 0 % であり、このポリマーに重合開始機能がないことを確認した。一方、TBBO で調製したポリマーを添加した試料では約 30 % の MMA 転化率を示し、調製ポリマーによる MMA の重合が認められた。

Table 3-5 TBBO および BPO/アミンで調製したポリマーによる MMA の転化率 (反応 24 時間後)

	試料	
	TBBO	BPO/amine
転化率 ± 標準偏差 (%) (n=7)	29.8 ± 8.9	-0.3 ± 2.4

3.4 考察

生体材料として使用されている PMMA レジンは、ラジカル重合開始剤を用いて MMA を重合させて使用する。生体材料では液状成分である MMA と粉状の PMMA を混合し、ゲル化効果¹²⁾により MMA の重合を促進することで材料として要求される硬化時間を調整している⁹⁾。本研究では始めに、TBBO および BPO/アミンによる MMA の重合挙動を詳細に比較するため、生体材料で併用されている PMMA を使用せずに未反応 MMA と分子量の測定を行った。その結果、BPO/アミンによる MMA の重合は試料調製から 30 分以降は進行せず、80 % が未反応であった。一方、TBBO による MMA の重合は試料調製から 3 時間まで進行し、3 時間後には未反応 MMA がほぼゼロとなった。また、TBBO を重合開始剤として得られたポリマーの分子量は、BPO/アミンで得られたポリマーの 2 倍以上であった。ラジカル重合における成長ラジカルの典型的な寿命は数十秒程度と言われている¹³⁾。本研究において、BPO/アミンによる MMA の重合反応は 30 分未満で停止したが、TBBO では試料調製後 1 時間から 2 時間の間に急激に重合反応が進行しており、長期に渡り成長ラジカルの活性が保たれると推察された。そこで、MMA の重合反応中のラジカルの挙動を直接的に捉えるため、TBBO および BPO/アミンを添加した MMA 試料中のラジカル強度を ESR にて測定した。電子スピン共鳴は、電磁波と物質中の磁気双極子との相互作用に起因する現象であり、ESR はフリーラジカルを直接的に検知する方法である。歯科材料もラジカル重合反応を起こすことから、ESR による重合反応の解析は有用な手段として用いられている^{14,15)}。液体クロマトグラフィーを使用する未反応モノマーや分子量の測定は、同一の試料を時系列で測定することができない。また、測定試料の調製が必要であるため、瞬時に進む反応の追跡が困難である。これに対して ESR は、同一試料において重合初期から収束までを実時間で解析でき、瞬時に硬化する試料中のラジカル強度も測定できる利点がある。そこで、本研究で実施した ESR 測定においては、歯科材料の使用手法と同様に PMMA を併用した手法によりラジカル強度を測定した。Fig. 3-7 に示すように、TBBO および BPO/アミンによる MMA の重合時に発生するラジカル強度

や挙動には明確な違いがあることが分かった。TBBO 試料のラジカル強度は、試料調製後 26 時間で最も高くなり 166 時間程度まで強度を保った。BPO/アミン試料は試料調製後 30 分でラジカル強度が最大になり、その直後から急激に低下していた。これは、MMA の塊状重合における TBBO と BPO/アミン試料の MMA 転化率 (Fig. 3-4) と相関のある結果であった。ESR の結果を検証するため、TBBO 試料が最大のラジカル強度を示し、BPO/アミン試料のラジカル強度が失活した時点 (試料調製後 72 時間) で得られるポリマーが重合開始剤として機能するか否かを確認した。その結果、TBBO を用いて調製したポリマーは、調製から 72 時間後であっても重合開始能を有することが分かった。TBBO による MMA の重合においては、重合初期は試料系内の酸素との反応により重合反応が進行するが、反応が進むにつれて試料中の粘度が上昇あるいは試料が固化し、ポリマーラジカルが凍結した状態で維持されると推察できる。すなわち、TBBO により調製したポリマー内には調製から 72 時間後であってもポリマーラジカルが存在し、MMA により再溶解したことで再びラジカルが活性化して重合開始剤としての機能を発現したと考える。

前述のとおり、ラジカル重合における成長ラジカルの典型的な寿命は数十秒程度と言われているが、TBBO におけるラジカル重合は明らかに異なる挙動を示していた。トリアルキルボランのラジカル発生機構では、ラジカル発生源がトリアルキルボラン酸化物であり、酸素非存在下ではモノマーの重合が進行しないことが報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。Chung ら¹⁹⁾は、トリエチルボランに代表されるアルキルボラン類が、酸素存在下においてスチレンやメタクリル酸エステル類に対してリビング重合開始剤として機能することを報告している。Taira ら²⁰⁾は、TBBO による MMA の重合においては、反応初期に生成したポリマーラジカルが TBBO の酸化によって生じたブトキシブチルボランに結合し、更なる酸化によってポリマー過酸化物となり周囲のポリマーラジカルとの連鎖的に反応する機構を提唱しており、反応過程で酸素が徐々に消費されることでポリマーラジカルが長期間に渡り活性を維持すると考察している (Fig. 3-8)。また、ポリマー過酸化物は通常は比較的安定であるがラジカルの攻撃に弱く、連鎖反応時にブトキシブチルボランとの結合が切断されることで分子量が低下すると推察している。TBBO 試料の分子量分布曲線は試料間で相違があり、一部で二峰性の分子量分布を示したことは (Fig. 3-5)、Taira ら²⁰⁾の提唱する反応機構から説明が可能である。また、村木ら²¹⁾は、Methoxydiethylborane および 9-borabicyclo[3.3.1]nonane がリビングラジカル重合開始剤として機能してドーマント種を形成することで不均化反応を抑制すると推察している。本研究では、試料調製後は試料を密封状態にして酸素を供給せずに反応挙動を追跡している。このため、試料調製時に溶存している酸素が消費された後は反応系内に酸素が存在しない状態となる。酸素非存在下においてもポリマーの成長反応が進行するとした場合、

TBBO が MMA に対してリビングラジカル重合開始剤として機能した可能性がある。この機構により、TBBO を重合開始剤とした MMA の重合においてはラジカル強度が 3 ヶ月以上に渡り維持されたと考えられる。

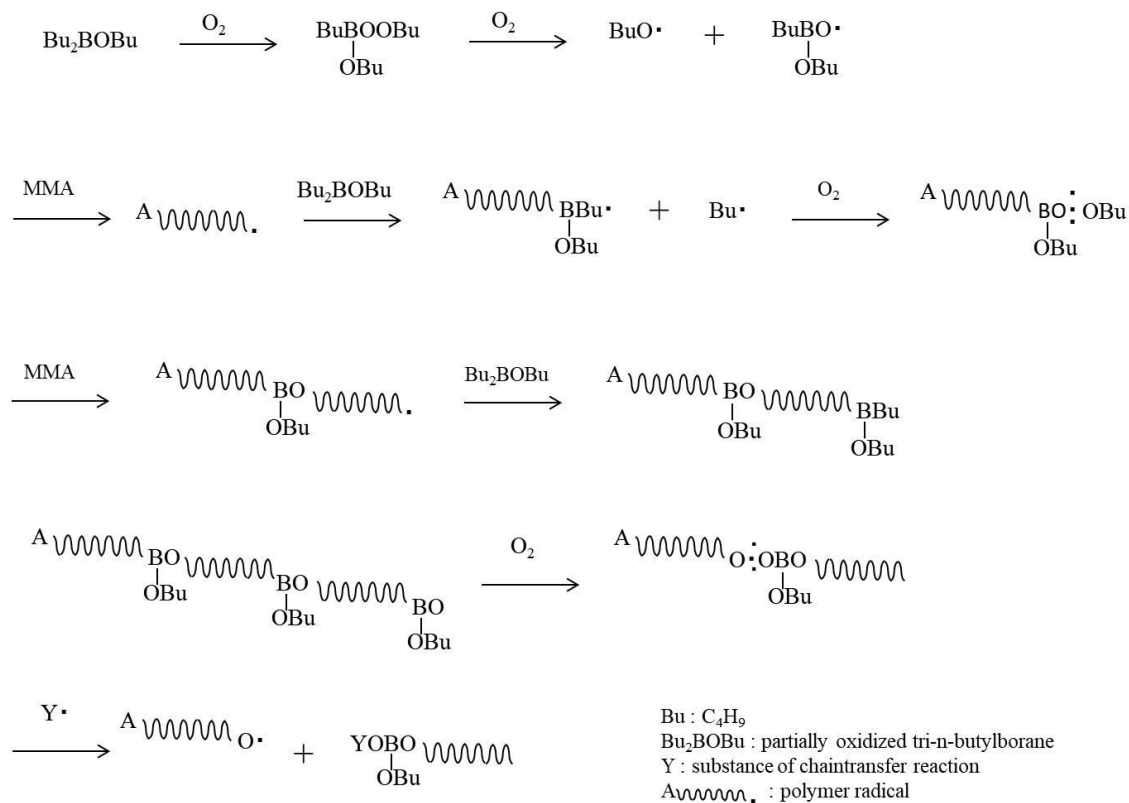


Fig. 3-8 Taira らが提唱する TBBO による重合機構²⁰⁾

3.5 結論

本章では、以下のことが明らかとなった。

1. TBBO および BPO/アミンによる MMA の重合では、MMA 転化率、得られたポリマーの分子量およびラジカル強度の点で明確な違いがあった。
2. TBBO による MMA の重合で生じるラジカル強度は 3 か月以上に渡り維持された。
3. TBBO で調製したポリマーは、調製から 72 時間後であっても重合開始剤として機能した。

参考文献

1. Kamoda Y.; Masuhara E. Dental Adhesive. *J. Surf. Sci. Soc. Jpn.* 1983; 4: 192-199.
2. 中村光男, 松村英雄, 中林宣男. スーパーボンドの多目的な臨床応用法. *接着歯学*. **1989**, 7, 57-68.
3. Hattori M.; Shinji T.; Kawada E.; Yoshinari M.; Oda Y. Durability of fractured roots restored by adhesive technique. *Dent. Mater. J.* **2013**, 32, 52-58.
4. Ishihara K.; Nakabayashi N. Adhesive bone cement both to bone and metals: 4-META in MMA initiated with tri-n-butyl borane. *J. Biomed. Mater. Res.* **1989**, 23, 1475-82.
5. Werning JW.; Maniglia AJ.; Anderson JM. Biomechanical assessment of a new adhesive bone cement for otologic surgery. *Am. J. Otol.* **1995**, 16, 269-76.
6. Sakai T.; Morita S.; Shinomiya Ki.; Watanabe A.; Nakabayashi N.; Ishihara K. In vivo evaluation of the bond strength of adhesive 4-META/MMA-TBB bone cement under weight-bearing conditions. *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, 52, 128-34.
7. Kosuge Y. Influence of PMMA Powder on Properties of MMA-TBB Resin Cement. *Dent. Mater. J.* **1999**, 18, 347-351.
8. Kosuge Y.; Imai Y. Influence of PMMA Powder on Properties of MMA-TBB Resin Cement. *Dent. Mater. J.* **2000**, 19, 92-101.
9. Tanoue N.; Yanagida H.; Sawase T. Evaluation of newly developed polymethyl methacrylate powder for brush-dip technique. *J. Prosthodont. Res.* **2011**, 55, 193-198.
10. Hirabayashi C.; Imai Y. Studies on MMA-TBB resin I. Comparison of TBB and other initiators in the polymerization of PMMA/MMA resin. *Dent. Mater. J.* **2002**, 21, 314-321.
11. Hirabayashi C.; Imai Y. Studies on MMA-TBB resin II. The Effect of Dual Use of TBB and Other Initiators on Polymerization of PMMA/MMA Resin. *Dent. Mater. J.* **2003**, 22, 48-55.
12. Katsukiyo Ito. Effect of the surrounding polymers of a polymer radical on its termination rate. *Polymer Journal.* **1982**, 14, 101-106.
13. 福田猛. リビングラジカル重合—その反応速度論的キャラクターゼーション—. *高分子*. **1999**, 48, 498-501.

14. Hamano N.; Lee MC.; Ino S.; Toyoda M. A study of the effects of self-etching primers on the polymerization of bonding agents using electron spin resonance (ESR) spectroscopy. *Dent. Mater. J.* **2004**, *23*, 533-538.
15. 井野智, 濱野奈穂, 李昌一, 二階堂徹, 田上順次, 豊田實. 電子スピン共鳴法 (ESR) による光重合型セルフエッチングプライマーボンディングシステムの重合挙動の解析. *接着歯学*. **2006**, *24*, 1-6.
16. FJ Welch. Polymerization of methyl methacrylate by triethylboron-oxygen mixtures. *J. Polym. Sci.* **1962**, *61*, 243-252.
17. Richard LH. Kinetics and mechanism of the trialkylboron-catalyzed polymerization of methyl methacrylate in the presence of oxygen. *J. Polym. Sci., PartA.* **1964**, *2*, 4215-4230.
18. Contreras J.; Grotewold J.; Lissi EA.; Rozas R. Methyl methacrylate polymerization initiated by triethylborane-peroxide mixtures. *J. Polym. Sci., PartA.* **1969**, *7*, 2341-2349.
19. Chung TC.; Janvikul W.; Lu HL. A Noval "Stable" Radical Initiator Based on the Oxidation Adducts of Alkyl-9-BBN. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 705-706.
20. Taira Y.; Imai Y. Review of methyl methacrylate (MMA)/tributylborane (TBB)-initiated resin adhesive to dentin. *Dent. Mater. J.* **2014**, *33*, 291-304.
21. 村木孝仁, 天羽悟, 師岡寿至, 香川博之, 相馬憲一. アルキルボランを用いた重合系熱硬化性樹脂の高耐熱化. *ネットワークポリマー*. **2013**, *34*, 178-184.

第四章 歯科材料におけるポルトランドセメントの性質：Mineral trioxide aggregate について

4.1 はじめに

ポルトランドセメントは土木・建築構造物の建設用途で使用される汎用型のセメントである。ホームセンターなどでも入手が可能であり、小規模工事や左官用モルタルとしても使用されている。ポルトランドセメントは、主成分であるエーライト ($3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$)、ビーライト ($2\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$)、アルミネート ($3\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$) およびフェライト ($4\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) と石膏 ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) からなり、その配合比率により使用用途に合わせた硬化時間や強度などを調整して使用されている¹⁾。ポルトランドセメントを水と混合すると、上記4成分の水和反応が進行する。水和反応の進行により各成分はそれぞれ異なる結晶物を生成し、水が占有していた空間が生成した結晶物で埋められることで硬化体が形成される (Fig. 4-1)²⁾。ポルトランドセメントは水和反応により水酸化カルシウムを生じるため、反応中は高アルカリ性を示す性質もある (Fig. 4-2)。

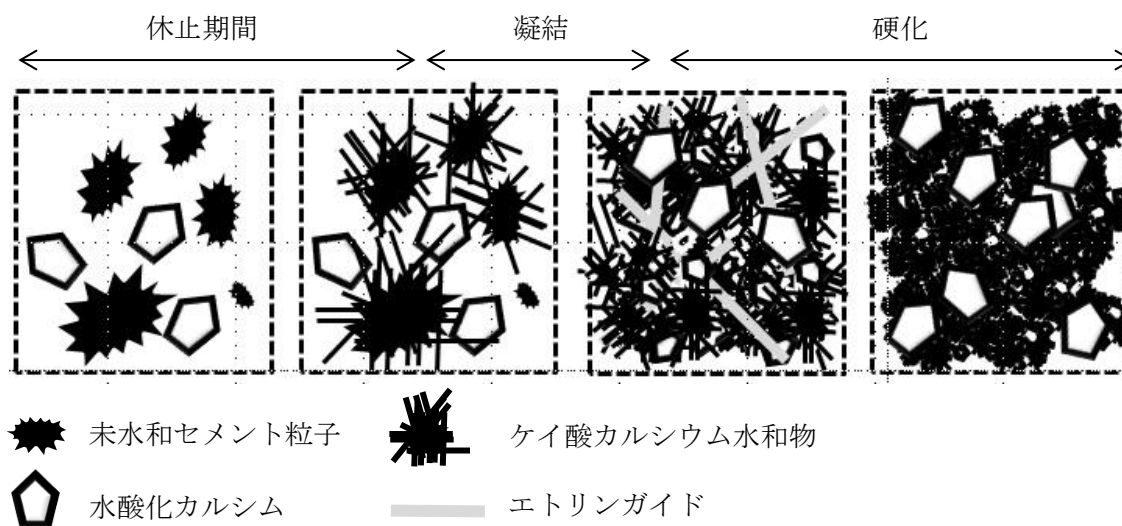


Fig. 4-1 ポルトランドセメント硬化の模式図²⁾

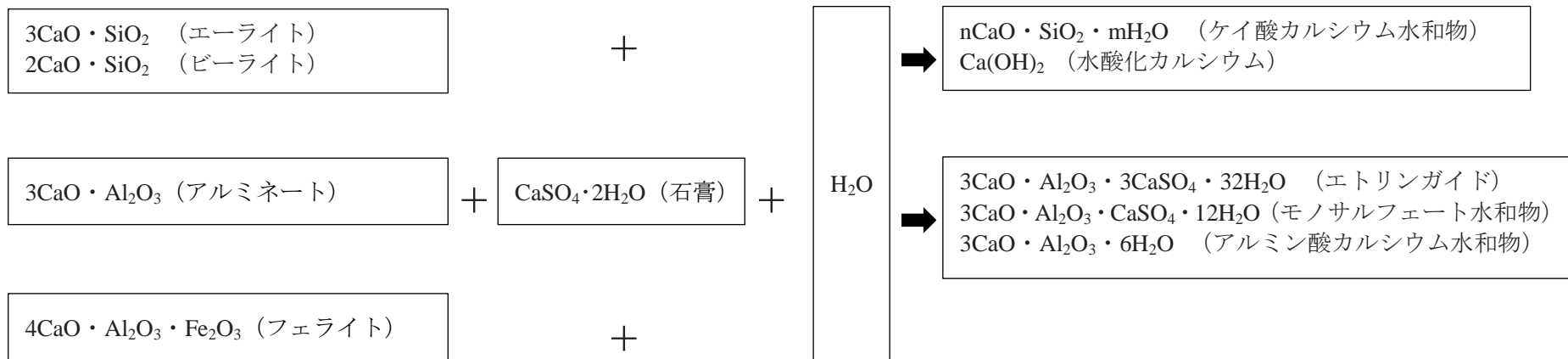


Fig. 4-2 ポルトランドセメントの水和反応²⁾

4.2 Mineral trioxide aggregate (MTA) の特長

1990年初頭,ポルトランドセメントにX線造影剤である酸化ビスマスを加えた材料が歯科材料として材料が開発された³⁻⁵⁾. この材料は mineral trioxide aggregate (MTA) を呼ばれ, 1998年にFDA(米国食品医薬品局)の許可を受け, ProRoot MTA(Dentsply Tulsa Dental)が発売されるに至った⁶⁾.

Fig. 4-2に示すように,ポルトランドセメントは水和反応により水酸化カルシウムを生成して強アルカリを呈する. この機構により,抗菌性やハイドロキシアパタイト(リン酸カルシウム)結晶の形成能といった歯科材料として望ましい特性を発揮する⁷⁾. このような特性を活かし, MTAは根管充填, 逆根管充填, 直接覆髄などで使用されている⁸⁾.

MTAの最大の特長は生体適合性の高さである. MTAの生体適合性に関する研究では,細胞毒性が低いこと⁹⁾,変異原性を示さないこと¹⁰⁾が報告されている. また,動物への埋入試験においても,組織への為害性が少なく,炎症反応も軽度であることが確認されている¹¹⁾.

MTAは,口腔内で硬組織再生を誘導する性能(硬組織誘導能)を有している⁶⁾. 前述のとおり,ポルトランドセメントは組織液中でリン酸カルシウムの結晶を形成するが^{12,13)},リン酸カルシウムの結晶は歯質に結合することにより硬組織である歯質を強化(石灰化)する機能を有する. また,MTAに対する骨芽細胞の反応を調べた研究において,骨芽細胞がMTA上に接着して増殖することが報告されている^{14,15)}. MTAは高い生体適合性を備え,臨床においても優れた性能を有する材料として世界的に普及し,日本では2007年から「歯科用覆髄材料」として販売されている¹⁶⁾.

4.3 MTAの歯科材料の用途(根管充填, 逆根管充填, 直接覆髄とは)

歯内(しない)治療とは,その文字のとおり「歯の内部の治療」を意味する. 齶蝕が進行し,歯髄に達した場合でも,感染した部分だけを取り除いて抜歯を避けることで歯の延命を試みることができる. 一般に歯内治療は歯髄の治療であり,歯を支える土台としての根である根管の処置が行われる. この治療が「根管治療」と呼ばれる¹⁷⁾. 根管治療には,歯冠部から治療が進められる「(正)根管充填」,歯の根っこの先端(根尖)側から治療する「逆根管充填」がある. 正根管充填は,齶蝕により感染した歯質を除去した後,歯髄を取り除き,開いた根尖口を材料で上から詰める治療である(Fig. 4-3). 逆根管充填は,根尖部に膿が生じた際に選択される治療であり,

歯槽骨を削って膿を取り除いた後、根尖部数ミリを切断することで開いた根尖口を材料で下から詰める治療である (Fig. 4-4). MTA を根管に充填すると、根管象牙質の石灰化が誘導されて歯質を強化する利点がある¹⁸⁾.

根管充填が歯髄を抜いた歯に行われる治療であるのに対して、直接覆髄は歯髄を残すための治療である。齶蝕の進行により歯髄が感染した場合であっても、感染の程度や歯髄の状態により歯髄を残すことがある。この治療に用いられる材料を「覆髄 (歯髄を覆う) 材料」と呼ぶ (Fig. 4-5). 覆髄材料は生きた歯髄に直に接触する材料であるため、歯科材料の中でもより高い安全性が求められる材料である。MTA を直接覆髄に用いると、齶蝕治療により失った歯髄直上の象牙質一層 (この層を被蓋組織やデンティンブリッジと呼ぶ) の再生を促すことが広く知られている^{19,20)}。デンティンブリッジ形成誘導能も MTA の歯科臨床における利点のひとつである。

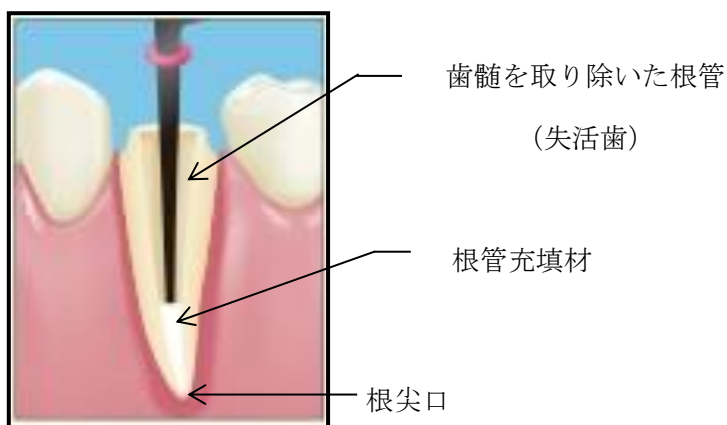


Fig. 4-3 根管充填模式図

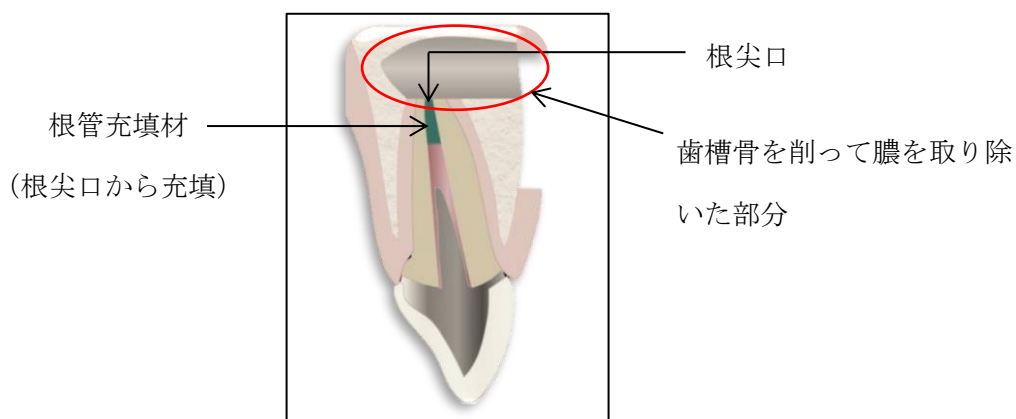


Fig. 4-4 逆根管充填模式図

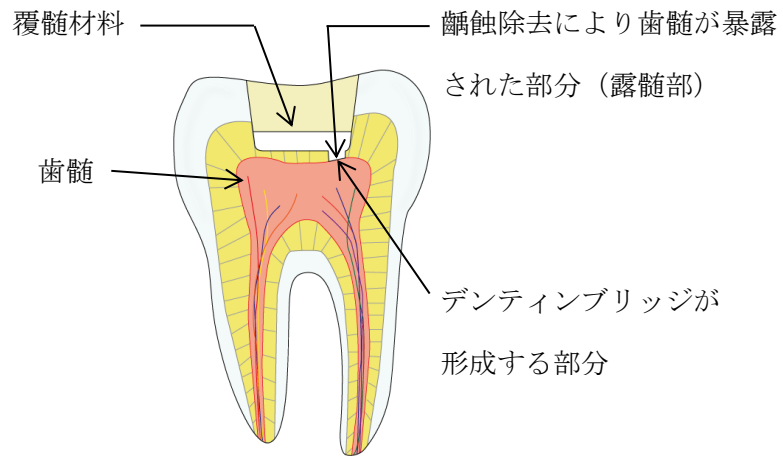


Fig. 4-5 直接覆髓模式図

参考文献

1. 一般社団法人セメント協会, セメントの種類/用途. <http://www.jcassoc.or.jp/cement/1jpn/jd2.html>
2. 和泉意登志. 材料①総説・使用材料. *コンクリート工学*. **2010**, *48*, 38-44.
3. Parirokh M.; Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *J. Endod.* **2010**, *36*, 16-27.
4. Torabinejad M.; Parirokh M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part II: leakage and biocompatibility investigations. *J. Endod.* **2010**, *36*, 190-202.
5. Parirokh M.; Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part III: Clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *J. Endod.* **2010**, *36*, 400-413.
6. 福西一治, 今里聡. 検証 MTA マテリアルと臨床テクニックのすべて. *クインテッセンス*. **2018**, *8*.
7. 小林千尋. MTA の臨床 よりよいエンドの治療を目指して. *医歯薬出版*. **2013**. 2-3.
8. Torabinejad M.; Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J. Endod.* **1999**, *25*, 197-205.
9. Torabinejad M.; Hong CU.; Pitt Ford TR.; Kettering JD. Cytotoxicity of four root end filling materials. *J. Endod.* **1995**, *21*, 489-492.
10. Kettering JD.; Torabinejad M. Investigation of mutagenicity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J. Endod.* **1995**, *21*, 537-542.
11. Torabinejad M.; Hong CU.; Pitt Ford TR.; Kaiywasam SP. Tissue reaction to implanted super-EBA and mineral trioxide aggregate in the mandible of guinea pigs: a preliminary report. *J. Endod.* **1995**, *21*, 569-571.
12. Sarkar NK.; Caicedo R.; Ritwik P.; Moiseyeva R.; Kawashima I. Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *J. Endod.* **2005**, *31*, 97-100.
13. Bozeman TB.; Lemon RR.; Eleazer PD. Elemental analysis of crystal precipitate from gray and white MTA. *J. Endod.* **2006**. *32*, 425-428.
14. Zhu Q.; Haglund R.; Safavi KE.; Spangberg LS. Adhesion of human osteoblasts on root-end filling materials. *J. Endod.* **2000**, *26*, 404-406.
15. Mitchell PJ.; Pitt Ford TR, Torabinejad M, McDonald F. Osteoblast biocompatibility of mineral trioxide aggregate. *Biomaterials*. **1999**, *20*, 167-173.

16. 興地隆史. 生体材料としての Mineral trioxide aggregate (MTA) の特性. *Dental Diamond*. **2015**, 7, 30-44.
17. 日本歯内治療学会, 歯内治療とは. <http://www.jea.gr.jp/ippan/index.shtml>
18. 小林千尋. MTA の臨床 よりよいエンドの治療を目指して MTA の石灰化能. *医歯薬出版*. **2013**. 28-33.
19. Okiji T.; Yoshihara K. Reparative Dentinogenesis Induced by Mineral Trioxide Aggregate: A Review from the Biological and Physicochemical Points of View. *Int. J. Dent.* **2009**, doi: 10.1155/2009/464280
20. Cannon M.; Gerodias N.; Viera A.; Percinoto C.; Jurado R. Primate pulpal healing after exposure and TheraCal application. *J. Clin. Pediatr. Dent.* **2014**. 38, 333-337.

第五章 トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の開発

5.1 はじめに

現在、MTA を含む様々な製品が国内外で販売されている。その多くは MTA の主成分であるポルトランドセメントに X 線造影剤を添加した粉材と水を混和し、ポルトランドセメントの水和反応により硬化させる機構である。これらの材料は、粉液の練和や患部への塗布などに修練を要し、さらに混合する粉と水の比率により硬化までの時間や硬化物の物性が変わるなどの問題がある¹⁻³⁾。近年、これらを改良するべく MTA に重合性モノマーを配合した材料も開発されている (TheraCal LC[®], Bisco)。

第二章で述べたとおり、TBB は歯科用接着材料であるスーパーボンド (サンメディカル株式会社) の重合開始剤としてとして発売された材料である。スーパーボンドはレジン材料でありながら生体適合性が高く、直接覆髄材料としても良好な予後を示すことが示唆されている⁴⁻⁶⁾。その生体適合性の高さから、スーパーボンドと MTA を組み合わせた研究も報告されている^{7,8)}。

本研究では、既存の MTA 材料の問題点である操作性や物性の変動を改善し、歯科治療の臨床において実用可能な MTA を開発するべく、TBB を重合開始剤とした新規 MTA 材料の組成検討および評価を行った。

第四章のとおり、海外において MTA は歯内治療用材料として広く認知されているものの、本国においては「歯科用覆髄材料」としてのみ医療機器認証を得ている。この背景には、各国における医療機器への要求項目の違いがある。MTA は本国における歯内治療用材料の要求項目への適合が難しいため、用途のひとつである「歯科用覆髄材料」として厚生労働省より認証を得ているのが現状である。そこで、TBB を重合開始剤とした新規 MTA 材料を開発するにあたっては「歯科用覆髄材料」として認証を得ることを念頭に検討を進めることとした。本国における「歯科用覆髄材料」への物理的・化学的要求項目を Table 5-1 に示す。

Table 5-1 管理医療機器に属する歯科材料の評価項目⁹⁾

一般的名称	引用規格 (JIS)	外観	硬化時間	溶解	X線造影性
歯科用 覆髄材料	なし*	○	● 化学重合型の ものに適用	● 硬化する ものに適用	● X線造影性を表示す るものに適用

*歯科用覆髄材料は引用規格として適用される JIS に該当がなく，表 5-1 に示す項目について実績のある類似医療機器との同等性が要求される。

5.2 材料組成の検討

5.2.1 材料構成

TBB と MTA を組み合わせた過去の検討では，レジンセメントであるスーパーボンドそのものに MTA の主成分であるポルトランドセメントを混合し，その材料特性を評価している^{7,8)}。レジンセメントとして使用されるスーパーボンドは，重合性モノマーであるメタクリル酸メチル (MMA) と Fig. 5-1 に示す歯質接着性モノマー4-[2-(メタクリロイルオキシ) エトキシカルボニル] 無水フタル酸 (4-Methacryloxyethyl trimellitate anhydride : 4-META) を含む液材，ポリマーからなる粉材および TBB を混和して使用する (Fig. 5-2)。この操作は煩雑であり，使用者の技量を要するものである。

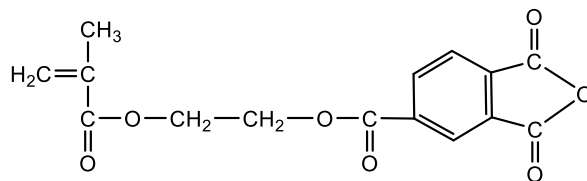


Fig. 5-1 4-Methacryloxyethyl trimellitate anhydride の構造

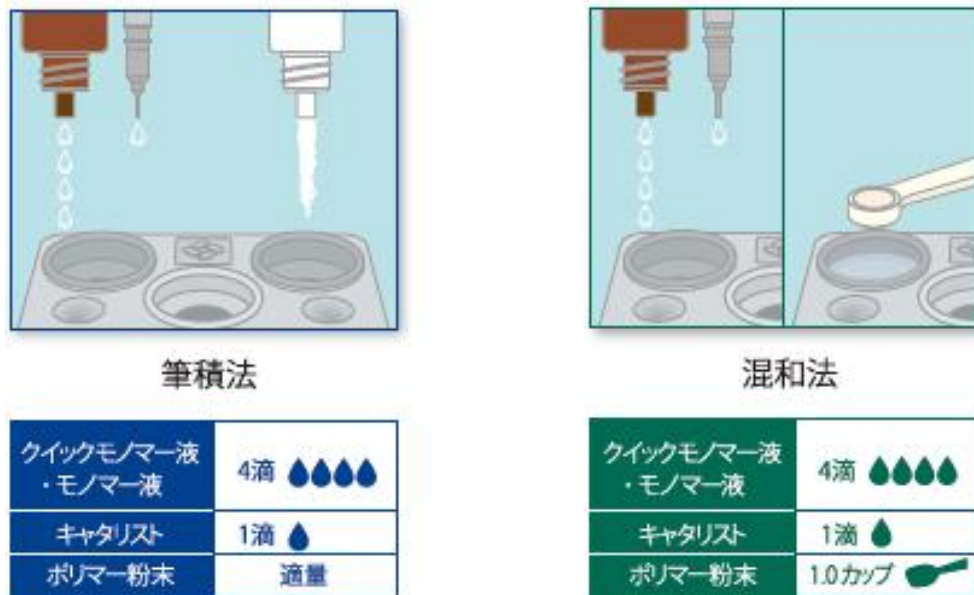


Fig. 5-2 レジンセメントスーパーボンドの調製（資料：サンメディカル株式会社 website）

MTA の操作性や物性の改善のため、MTA をポリマー湿潤体にする検討も実施されている¹⁰⁾。また、ポルトランドセメント成分に重合性基を有するモノマーと X 線造影剤を配合し、重合開始剤によりモノマーを重合硬化させる手法も提案されている¹¹⁾。しかしながら、これらの手法では MTA がポリマーで包埋されることで MTA の重要な性能である硬組織誘導能が低下する問題があった。そこで、本研究では操作性・物性・硬組織誘導能をバランスよく発揮できる組成を設計した。前述のとおり、TBB を重合開始剤とするレジンセメントスーパーボンドは「重合性モノマーを配合した液材」・「ポリマーからなる粉材」を混合して「TBB」で重合硬化させる手法である。この手法は煩雑であり術者の技量を要するため、開発品の材料構成は「MTA を含むペースト」と「TBB」として組成検討を進めることとした。

5.2.2 重合性モノマーの選定

第四章で述べたとおり、硬組織誘導能を代表とする MTA の特性は、ポルトランドセメントの水和反応により生成する水酸化カルシウムに起因すると考えられている。よって、MTA が特性を示すためには、MTA と水が接触することが必須となる。現在、臨床使用されている MTA 材料の多くは、MTA を含む粉材と水を混和して使用するものであり、材料調製時に MTA と水が接触す

る。一方、前項で述べた MTA のポリマー浸潤化や重合性モノマーとの組合せでは材料調製に水を必要としないため、ポルトランドセメントが水と直接接触しない手法である。この手法でポルトランドセメントと水を接触させて MTA の特性を発揮するためには、ポルトランドセメントと重合性モノマー、あるいはポリマーを含む材料が口腔内に適用された後、口腔内の水分（組織液）と材料中のポルトランドセメントを接触させる必要がある。よって本項では、材料が口腔内に適用された後、すなわち材料硬化後であっても硬化材料中に組織液が浸透可能な分子設計を行うべく、重合性モノマーの選定を行った。歯科材料で使用実績のあるモノマーから数種のモノマーを選択し、各モノマーと MTA を含むペーストを試作した。その後、試作ペーストの操作性・物性を評価するとともに、試作ペースト硬化体中のポルトランドセメントと水の反応性（硬組織誘導能）を評価した。

5.2.2.1 試験方法

5.2.2.1.1 試料調製方法

以下に示す構造の異なる 5 種のモノマーを選択した。

HPMA : 2-Hydroxypropyl methacrylate

MMA : Methyl methacrylate

GDMA : Glycerol dimethacrylate

D-2.6E : 2, 2-Bis (4-methacryloxypolyethoxyphenyl) propane

Bis-GMA : Bisphenol A glycidyl methacrylate

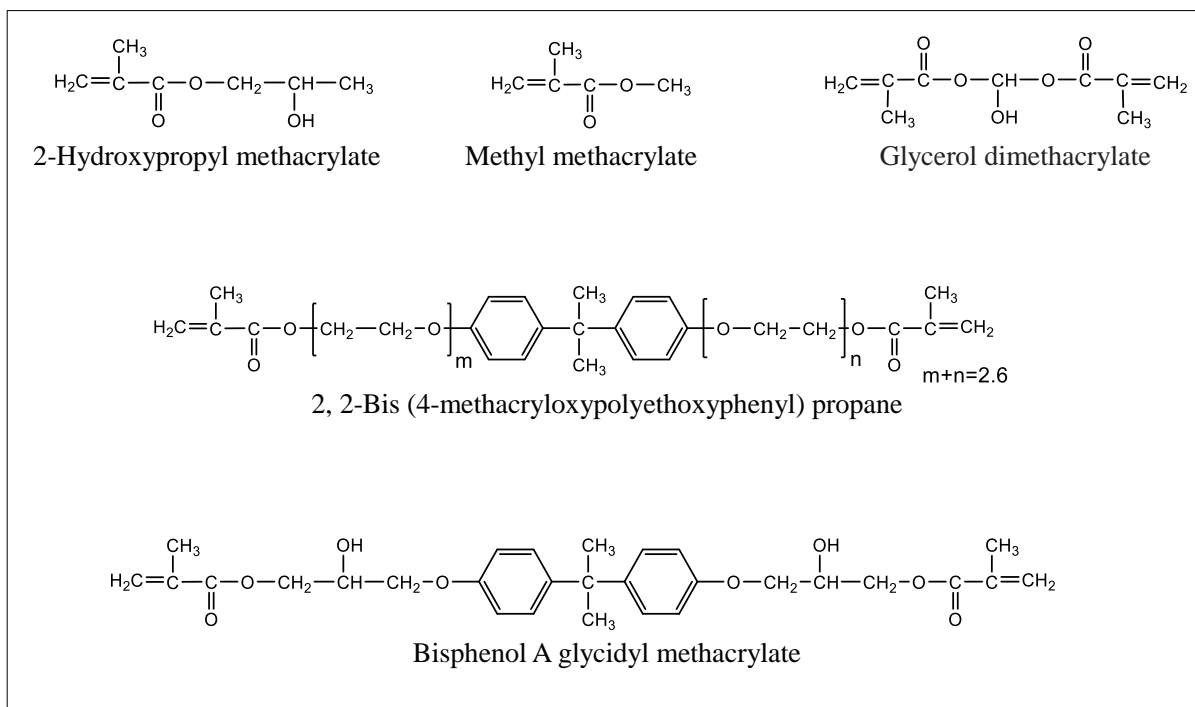


Fig. 5-3 各モノマーの構造式

それぞれのモノマーとポルトランドセメント，X線造影剤である酸化ジルコニウムおよび重合開始剤 TBB（部分酸化物）を下記のペースト組成で配合した．なお，ペーストは TBB（部分酸化物）を除く成分を混合した後，各評価の直前に TBB 部分酸化物を添加して調製した．

HPMA ペースト

HPMA／ポルトランドセメント／ZrO₂／TBB（部分酸化物）＝48.8／39.0／9.8／2.4

MMA ペースト

MMA／ポルトランドセメント／ZrO₂／TBB（部分酸化物）＝48.8／39.0／9.8／2.4

GDMA ペースト

GDMA／ポルトランドセメント／ZrO₂／TBB（部分酸化物）＝48.8／39.0／9.8／2.4

D-2.6E ペースト

D-2.6E／ポルトランドセメント／ZrO₂／TBB（部分酸化物）＝48.8／39.0／9.8／2.4

Bis-GMA ペースト

Bis-GMA／ポルトランドセメント／ZrO₂／TBB（部分酸化物）＝48.8／39.0／9.8／2.4

また、各評価には以下に示すポルトランドセメント、既存 MTA 製品を比較試料として用いた。

比較試料①

ポルトランドセメント／精製水＝73.5／26.5

比較試料②

ProRoot[®] MTA (Dentsply Tulsa Dental)

5.2.2.1.2 操作性の評価

操作性の評価は JIS T6522：2015 に規定されている操作時間の測定条件を基に、以下の操作手順で評価した。

目盛付シリンジを用いて、試作ペーストおよび比較試料 0.050 ± 0.005 mL をガラス板の中央に置いた。その後、別のガラス板で材料を挟み、ガラス板との合計重量が 120 ± 2 g になるようにおもりを載せた。次いで、円板状に圧縮された材料の長径および短径を測り、その平均を算出した。TBB（部分酸化物）とその他の成分とを混合した時間、比較試料ではポルトランドセメントもしくは MTA と水とを混合した時間を 0 分とし、前記平均値が 17 mm 未満になるまでの時間を操作時間とした。なお、本評価の操作は温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 50 ± 5 % 環境下で行った。

5.2.2.1.3 物性の評価

物性の評価は JIS T6518：2011 に規定されている曲げ強度の測定条件を基に、以下の操作手順で評価した。

ガラス板にポリエステルフィルムを載せ、その上に厚み 15 ± 2 mm × 縦 2.0 ± 0.1 mm × 横 2.0 ± 0.1 mm の試験片が作製できる型枠を置いた。試作ペーストは TBB（部分酸化物）とその他の成分を混合、比較試料ではポルトランドセメントもしくは MTA と水とを混合後、直ちに型枠の中に材料を填入した。填入した材料の上にポリエステルフィルムを置き、上からガラス板を載せた。填入した材料をガラス板の上から圧接し、型枠から出た余分な材料を除去した。材料硬化後に型枠から硬化体を取り出した。次いで、 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ に設定した水中に硬化体を 24 時間保管した。保管後、硬化体の幅および厚さを 0.01 mm の精度まで測定した。その後、万能型試験機（オートグラフ AG-IS、株式会社島津製作所）を用いて硬化体が破断するまで荷重を加えた（クロスヘッドスピード 1.0 mm/min）。曲げ強さは以下の次の式で算出した。

$$\sigma B=3FL/2b^2$$

σB : 曲げ強さ (MPa), F : 最大荷重 (N), L : 支点間距離 (mm), b : 試験片の幅 (mm), h : 試験片の厚さ (mm)

5.2.2.1.4 硬組織誘導能の評価

硬化体中のポルトランドセメントと組織液との反応性 (硬組織誘導能), は Kokubo らの報告¹²⁾を参照に, 材料硬化体を疑似体液に浸漬した際に生じる結晶状態により評価した. 硬化体表面に析出する結晶は, 硬化体内のポルトランドセメントと浸漬した疑似体液とが反応して生成するため, 結晶の有無が硬化体中ポルトランドセメントと組織液との反応性 (硬組織誘導能) を示す. 試作ペーストおよび比較試料を 4 mm I.D., 厚み 3 mm のテフロン製型枠に填入し, 37 °C の恒温槽内で 24 時間静置して硬化させた. 型枠から取り出した硬化体表面を Table 5-2 に示す疑似体液に浸漬した. 浸漬試料を 37 °C の恒温槽内で 1 週間静置した後, 疑似体液から硬化体を取り出し, 室温にて乾燥したものを試験体とした. 各試験体表面を走査電子顕微鏡 (SEM, JCM-6000Plus NeoScop™, 日本電子株式会社) にて観察した. なお, 本試験における結晶の析出度合いは, Fig. 5-4 に示す SEM 画像のように判断した.

Table 5-2 疑似体液の組成 (mM) (pH 7.40)

Na ⁺	142.0
K ⁺	5.0
Mg ²⁺	1.5
Ca ²⁺	2.5
Cl ⁻	147.8
HCO ₃ ⁻	4.2
HPO ₄ ²⁻	1.0
SO ₄ ²⁻	0.5

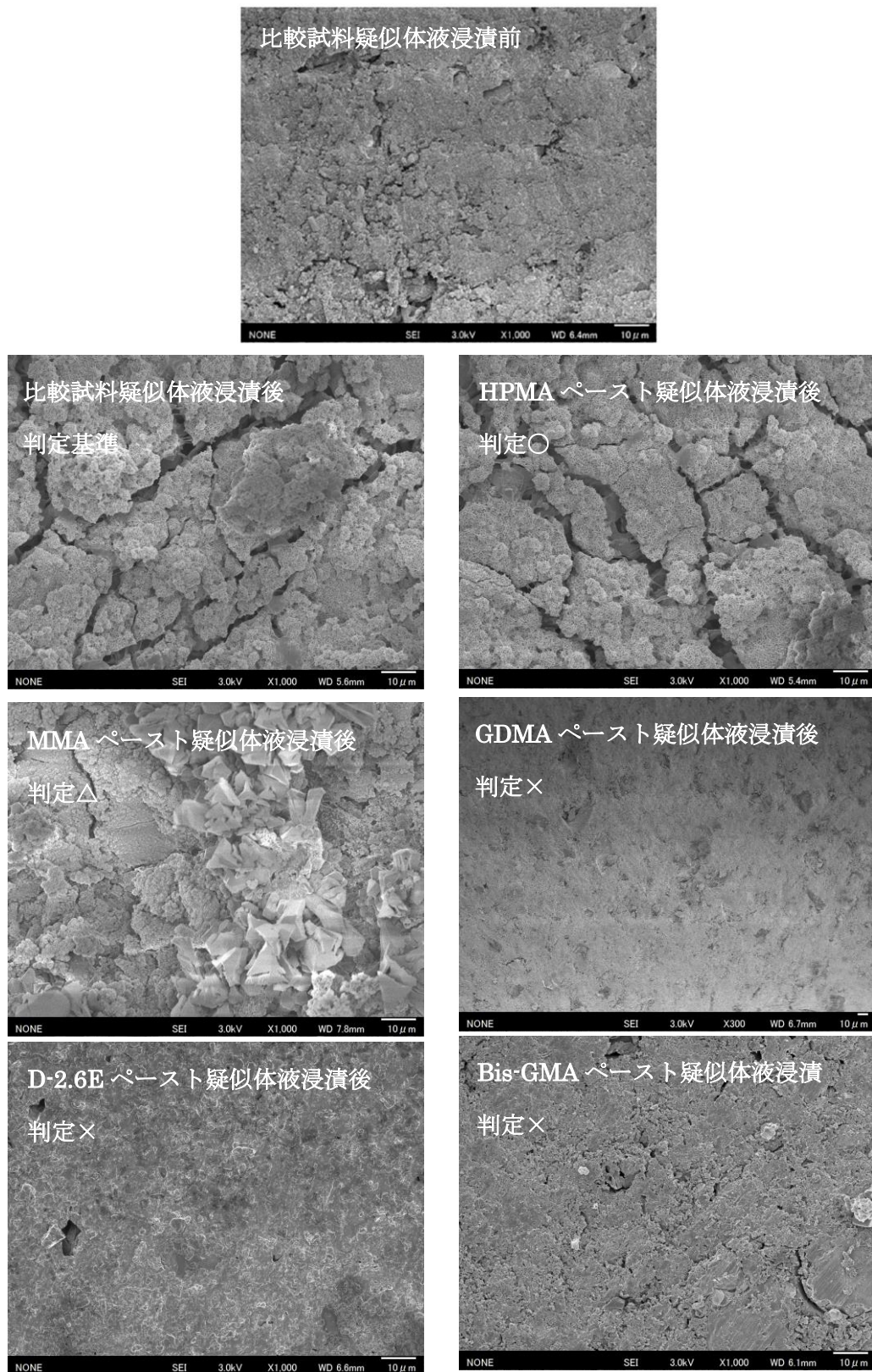


Fig. 5-4 リン酸カルシウム結晶の同定および析出度合い

比較試料に析出する結晶を基準に、試作ペーストに析出する結晶の析出度合いを判断した。析出度合いが比較試料と同程度の場合を「○」、少ない場合を「△」、析出しない場合を「×」とした。

5.2.2.2 試験結果

各評価結果を Table 5-3 に示す。

Table 5-3 試作ペーストと基準試料の各評価結果

重合性化合物	操作時間	曲げ強さ (MPa)	硬組織誘導能
HPMA ペースト	>15 分	37.9	○
MMA ペースト	>15 分	17.4	△
GDMA ペースト	<1 分	26.2	×
D-2.6E ペースト	<1 分	41.9	×
Bis-GMA ペースト	<1 分	15.0	×
基準試料①	<1 分	測定不可*	基準
基準試料②	<1 分	測定不可*	基準

*試料作製不可

操作時間は術者である歯科医師が材料調製してから患部に適用するまでに必要な時間を表す。GDMA, D-2.6E, Bis-GMA の二官能モノマーは重合速度が速く、歯科治療に必要な操作時間を担保できなかった。また、材料硬化後に材料中のポルトランドセメントと疑似体液が反応せず、硬組織誘導能を示す結晶の形成が認められなかった。単官能モノマーである HPMA と MMA は歯科治療に必要な操作時間を担保でき、硬化体表面に結晶の形成が認められた。硬化体の物性では、試作ペースト全てで基準試料よりも高い曲げ強さを示し（基準試料は材料が脆性のため試料作製が不可）、重合性モノマーを配合することで物性が向上することが明らかであった。

本試験の結果から、操作性・物性・硬組織誘導能を最もバランスよく発揮できる HPMA を重合性モノマーに選定し、組成検討を進めることとした。

5.2.3 ポルトランドセメント配合比率の検討

5.2.3.1 目的と評価方法の設定

本研究では、従来の水硬性 MTA 材料の操作性や物性の変動を改善することを目的に重合性モノマーを配合している。しかしながら、MTA が硬化したレジンで包埋させる機構では、MTA の最大の特性である硬組織誘導能が低下することが懸念される。前項の通り、HPMA は他の重合性モノマーよりも硬組織誘導能の阻害が少ないが、配合するセメント比率によって性能が十分に発

現しない可能性が考えられる．そこで，ペースト中のポルトランドセメント配合量が異なるペーストを試作し，ポルトランドセメント比率と硬組織誘導能の関係について検討した．

5.2.3.2 実験方法

試作ペースト (Table 5-4) 0.2 g とスーパーボンドキャタリスト V (以下，キャタリスト V) 1 滴を混和して混和ペーストを調製した．その後，混和ペーストを 4.0 mm I.D. × 3.0 mm の型枠に填入して硬化させた．得られた硬化試料を Table 5-2 に示す疑似体液に 5 日間浸漬した後に硬化体表面に生成した結晶を走査電子顕微鏡 (SEM, JCM-6000Plus NeoScop™, 日本電子株式会社) にて観察した．また，興地ら¹²⁾の報告を参照に観察したリン酸カルシウム様結晶についてエネルギー分散型 X 線分光器 (EDS) による元素分析を実施した．

Table 5-4 試作ペーストの組成 (%)

	ポルトランドセメント	ZrO ₂	HPMA
試作 1	30	30	40
試作 2	20	40	40
試作 3	10	50	40

5.2.3.3 実験結果と考察

疑似体液に浸漬していない硬化試料表面の SEM 像を Fig. 5-5 に，浸漬後の硬化試料表面の SEM 像および EDS 定性分析結果を Fig. 5-6~8 に示す．

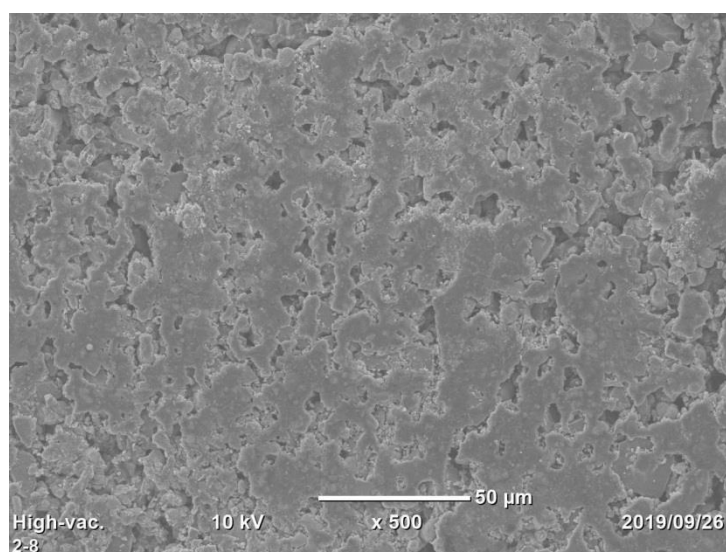


Fig. 5-5 硬化試料の表面状態 (試作 1, 疑似体液浸漬なし)

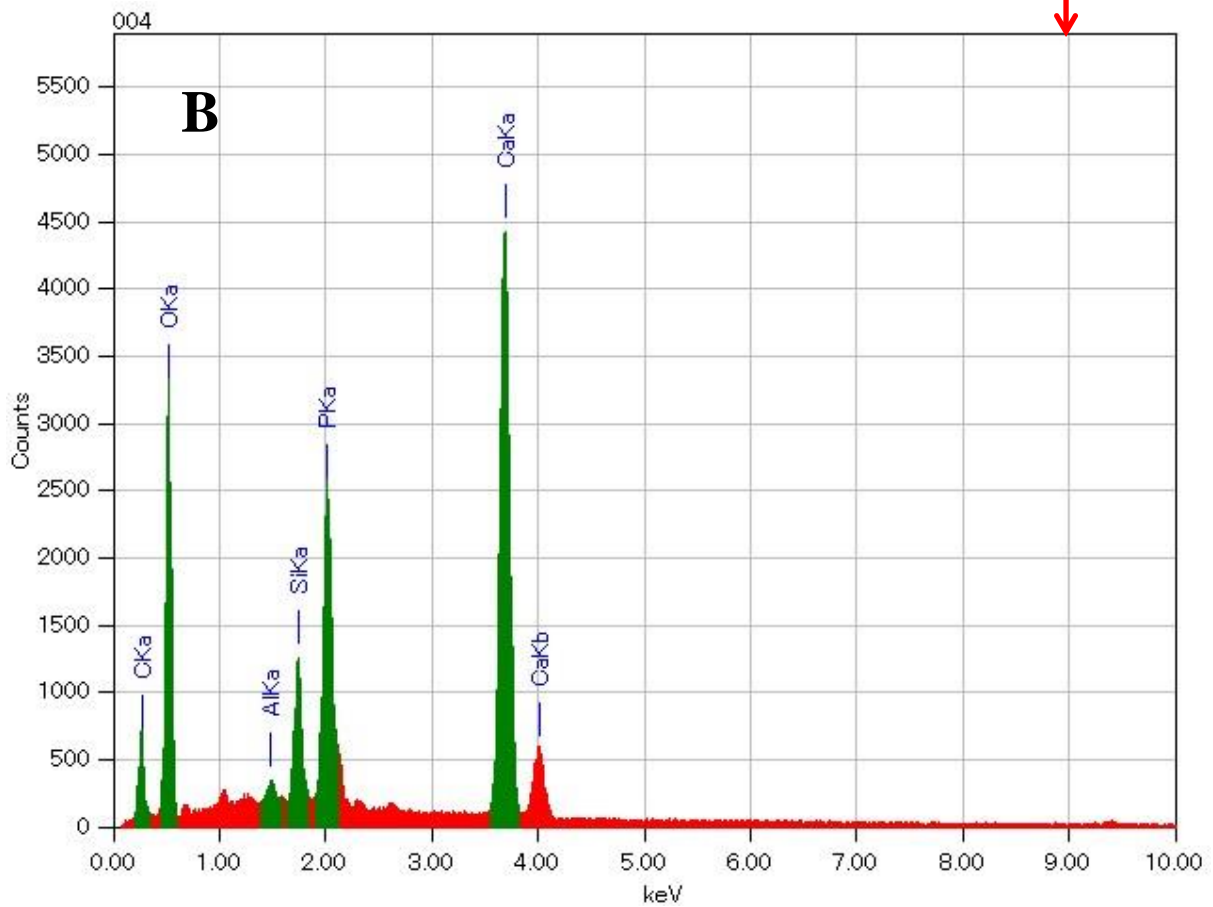
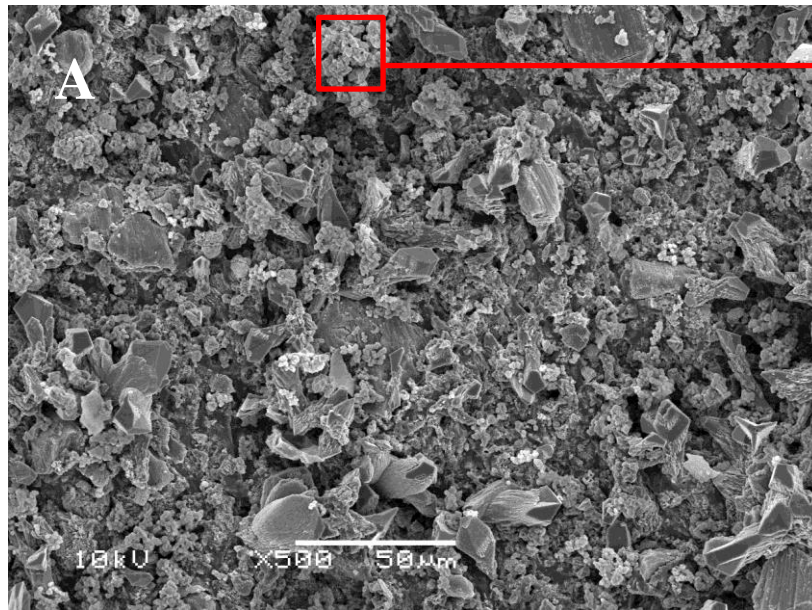


Fig. 5-6 試作1の硬化試料の表面分析 (A: SEM像, B: 結晶のEDS定性分析結果)

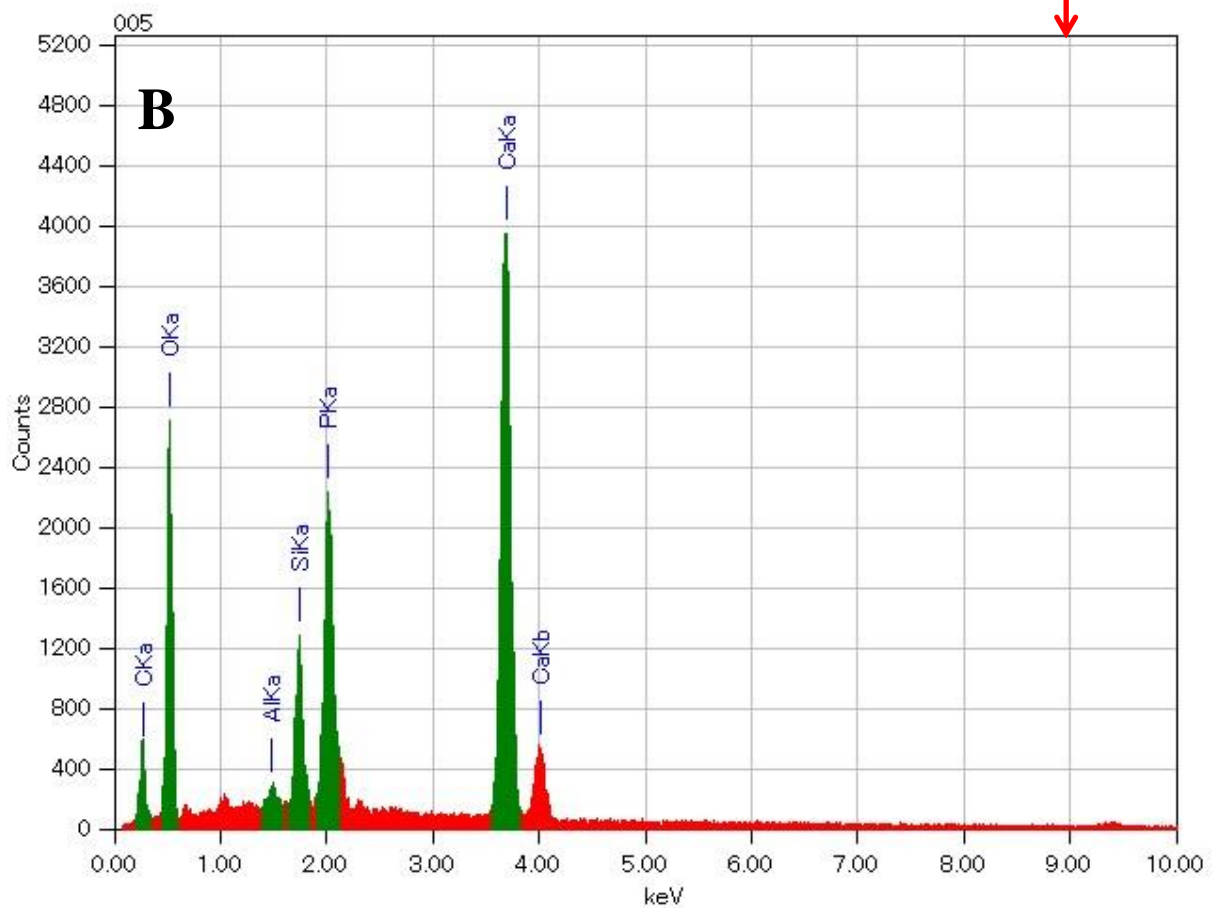
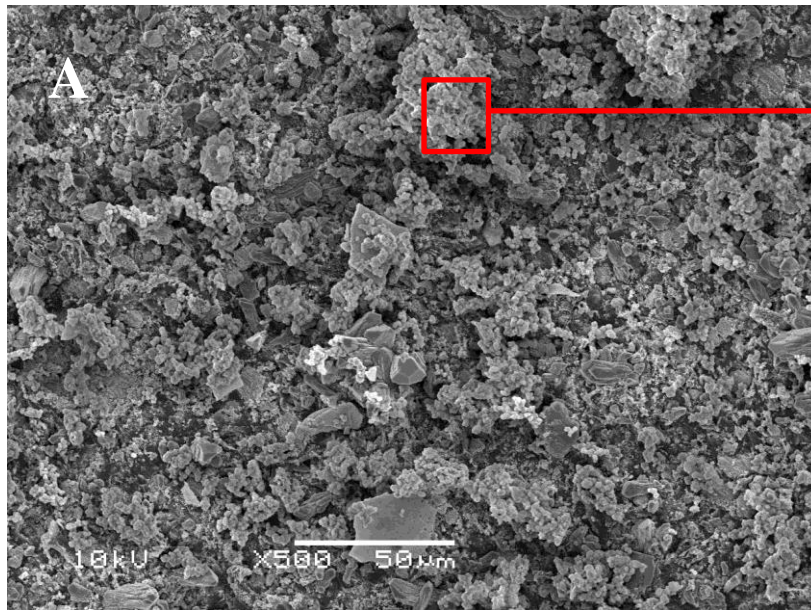


Fig. 5-7 試作 2 の硬化試料の表面分析 (A : SEM 像, B : 結晶の EDS 定性分析結果)

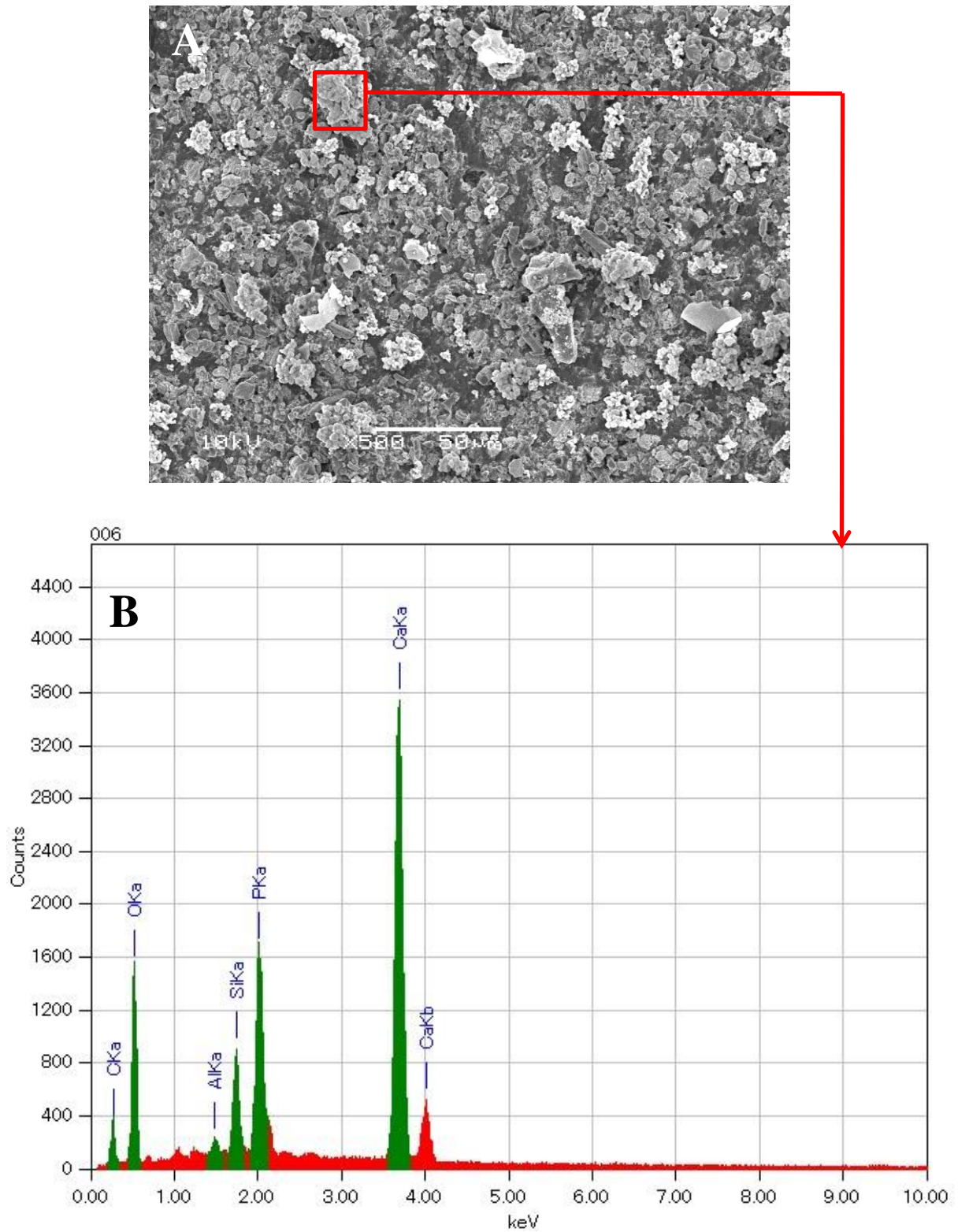


Fig. 5-8 試作3の硬化試料の表面分析 (A : SEM 像, B : 結晶の EDS 定性分析結果)

第四章で述べたとおり，リン酸カルシウム結晶の形成は MTA の硬組織誘導能，石灰化能，封鎖性といった諸性能を発現する上で重要な要素である．本実験においても，全ての試作ペーストで興地¹³⁾や小林¹⁴⁾らの報告と同様のリン酸カルシウム様結晶の生成が認められ，EDS 分析において，リン酸カルシウム構成元素であるリンとカルシウムが検出された．疑似体液への浸漬により全ての試作ペーストで結晶の形成が認められることから，何れの試作組成においてもペースト中に配合したポルトランドセメントの水和反応が進行していることが明らかであった．また，ペースト中のポルトランドセメント配合量が 20 % 以上で，より緊密に結晶が形成することを確認した．

5.2.4 X 線造影剤の配合検討

5.2.4.1 X 線造影剤の選定

MTA 材料として国内外から広く認知されている ProRoot[®] MTA は X 線造影剤として酸化ビスマスが配合されており，口腔内で酸化ビスマス由来の変色が生じることが問題とされている^{15,16)}．そこで，本開発品では歯科材料における使用実績があり，色調安定性に優れた酸化ジルコニウムを造影剤として用いることとした．

5.2.4.2 実験方法

試作ペースト (Table 5-5) 0.2 g とキャタリスト V 1 滴を混和して混和ペーストを調製した．その後，混和ペーストを 15.0 mm I.D. × 1.0 mm の型枠に填入して硬化させた．得られた硬化体の X 線像を X-ray unit (DCX-100N, 朝日レントゲン工業株式会社) を用いて X 線フィルム (Dental Xray film D 感度ニューインスタントフィルム, 株式会社阪神技研研究所) に撮影した．試料の X 線造影性をアルミニウム相当で算出するため，試料と同時にアルミニウムステップ (厚み 1~10mm) を撮影した．フィルムを現像後，試料およびアルミニウムステップの撮影像の透過濃度 (造影性) を白黒透過濃度系 (TM-5, 伊原電子工業株式会社) にて測定した．アルミニウムステップの厚みと透過濃度値から作成した検量線を用いて，試作ペースト硬化体の造影性 (対アルミニウム mm) を算出した．

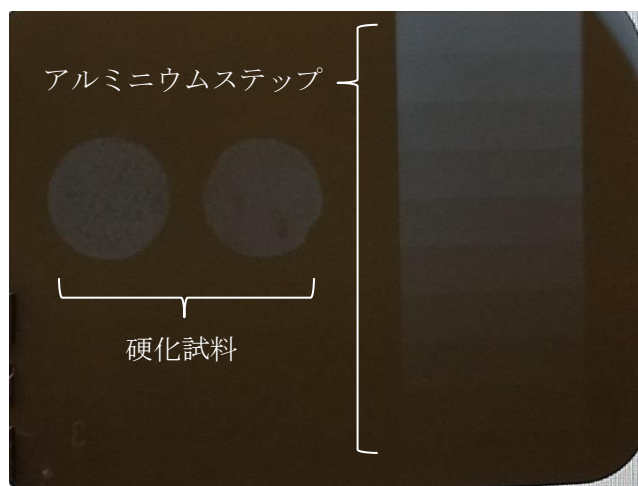


Fig. 5-9 硬化試料とアルミニウムステップの撮影像 (例)

Table 5-5 試作ペーストの組成 (%)

	ZrO ₂	D-2.6E*
試作 4	20	80
試作 5	40	60
試作 6	60	40
試作 7	80	20

*硬化試料作製を容易にするために HPMA の代替に D-2.6E を使用した.

5.2.4.3 実験結果と考察

試作 4~7 の X 線造影性を Fig. 5-10 に示す。

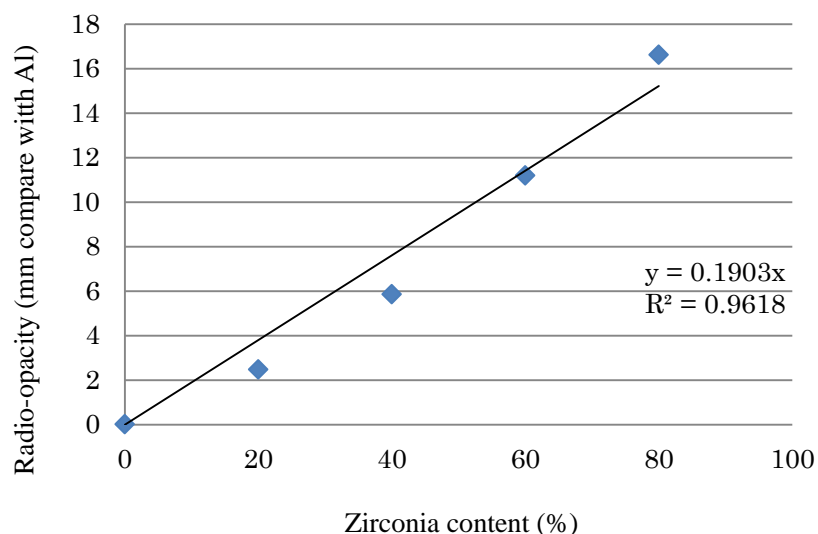


Fig. 5-10 ペースト中の酸化ジルコニウム配合比と X 線造影性

ペースト中の酸化ジルコニウム配合比と X 線造影性は高い相関関係にあることを確認した ($R^2 = 0.96$)。歯科材料においては、治療部位の創傷治癒を経時的に観察することが重要であり、その手段として X 線撮影が行われる。したがって、材料が治療部位と識別可能な X 線造影性を有していることは重要な材料特性である^{17,18)}。MTA 材料の用途のひとつである根管充填用シーラーに関する国際規格では、材料の X 線造影性はアルミニウム 3 mm 相当以上と規定されている¹⁹⁾。Fig. 5-8 で得られた結果から、X 線造影性が 3 mm 以上となる酸化ジルコニウムの配合比を算出すると 29.1 % となる。本結果から、酸化ジルコニウム配合比は 30 % 以上に設定することとした。

5.2.5 ペースト性状の調整

5.2.5.1 目的とペースト性状の調整

これまでの検討から、ペーストに配合するポルトランドセメントは 20 % 以上、酸化ジルコニウムは 30 % 以上で歯科材料として望ましい特性を付与できることが分かった。

第一章で述べた通り、歯科材料には「材料の安定性」が求められる。ペースト状の材料の安定性のひとつとして「ペーストが相分離しない」ことが挙げられるが、ペーストを相分離させずに性状を長期的に保つためには、ポルトランドセメントや酸化ジルコニウムのように比重の高い無機物がモノマー中で沈降することなく分散状態を保持する必要がある。ペースト内の液相粘度が

高いほど無機物の沈降は抑制されるが、重合性モノマーとして使用する HPMA の粘性は 9.28 mPa・s/20°C²⁰⁾と低く、無機物の分散状態を長期的に保つことが難しい。そこで、液相粘度を向上させる手法として、微粒子シリカおよびポリマーを添加することによりペースト性状を調整した。これまでの検討を纏め、試作ペーストの暫定組成を決定した (Table5-6)。以降、Table5-6 に示す組成のペーストを PCX-TBB と称する。

Table 5-6 ペーストの組成 (%)

HPMA	ポルトランドセメント	酸化ジルコニウム	ポリマー	微粒子シリカ
20 - 30	30 - 40	30 - 40	非公開	非公開

5.2.5.2 ペースト性状の安定性の評価

前項により性状を調整したペースト (PCX-TBB) の耐相分離性を確認するために、遠心分離装置を使用した相分離促進試験を実施した。何れの試験も耐久性の指標として、販売実績のあるペースト製品を同時に評価した。

指標製品：レジンセメント SE cure (サンメディカル株式会社)

5.2.5.3 実験方法

PCX-TBB および指標製品 (SE cure) 6 g を遠沈管に採取し、高速遠心機 (H-1500F, 株式会社コクサン) 15000 rpm にて 1 時間回転させた。その後、ペースト上層部の 1g を耐熱皿に採取した。採取したペーストを 800 °C の電気炉 (TMF-501, 株式会社モリタ) で 2 時間焼成し、焼成前後の重量変化から含まれる無機物量 (灰分) を算出した。

無機物量 (灰分) % = (焼成前の試料重量 - 焼成後の試料重量) / 焼成前の試料重量 × 100

5.2.5.4 実験結果と考察

遠心分離処理前と処理後の灰分を Table 5-7 に示す。

Table 5-7 ペーストの灰分 (%)

	処理前	処理後
PCX-TBB	68.9	68.8
SE cure	63.0	60.3

PCX-TBB の灰分は遠心分離前後で相違がなく、遠心分離による沈降の促進においては指標製品である SE cure よりも安定であった。ペースト性状の安定性については本実験で評価できる無機物の沈降以外の要因も考えられる。そのため、長期的な追跡評価も必要であるが、本項では組成の妥当性を確認するうえで、短期間での評価が可能な手法として遠心分離装置を利用した促進試験を実施した。本結果を参照しながら、長期的な評価も継続する。

5.3 保存安定性の評価

5.3.1 目的

歯科材料に求められる「材料の安定化」について、前項では性状の安定性に関連する評価を行った。本項では、材料が保存される期間（使用期限）における性能の安定性について評価した。材料劣化を加速的に評価する手法として、医療機器の加速劣化に関するガイドラインに準拠して PCX-TBB の加熱促進試料の劣化期間を算定した。劣化材料の安定性は、MTA 材料として最も重要な機能である硬組織誘導能、石灰化能、封鎖性が発現できるか否かを確認することを目的に、リン酸カルシウム結晶の形成状態により評価した。

5.3.2 実験方法

5.3.2.1 劣化に関するガイドライン

ASTM International（米国試験材料協会）：F1980-07 (2011) 「Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices（医療機器の滅菌バリアシステムの加速劣化ための標準ガイド）」

5.3.2.2 加熱促進条件

PCX-TBB の加熱促進条件は、上記のガイドラインに準拠して評価した。本規格ではアレニウスモデルに対応する下記式を用いて、 $Q_{10}=2.0$ の場合（一般的に適用される手法）における加熱促進試験を行って、PCX-TBB の物理的・化学的な安定性を評価した。

$$\text{Accelerated Aging Factor (AAF)} = Q_{10}^{[(TAA-TRT)/10]}$$

Q_{10} : an aging factor for 10°C increase or decrease in temperature

TAA : accelerated aging temperature (°C)

TRT : ambient temperature(°C)

加熱促進試験を実施するにあたり、加熱温度 TAA は 55 (°C)、PCX-TBB の保管条件 TRT を 30 (°C) として上式の AAF を算出すると $2.0^{2.5} = 5.66$ となる。劣化試料として加熱温度 55 °C、保管期間 100 日および 314 日を作製し、それぞれの加熱条件を下記式に当てはめて PCX-TBB の 30 °C における想定期間を算出すると、Accelerated Aging Time (AAT) = 100 日の場合には Desired (RT) = 566 日 (1.5 年)、Accelerated Aging Time (AAT) = 314 日の場合には Desired (RT) = 1777 日 (4.8 年) となった (いずれも小数点第 2 位切り捨て)。

$$\text{Accelerated Aging Time (AAT)} = \text{Desired(RT)}/\text{AAF}$$

Desired(RT) : Required shelf life

5.3.2.3 加熱劣化品のリン酸カルシウム結晶の形成能

PCX-TBB 1.0 g とキャタリスト V 10 滴を混合して混和ペーストを調製した。その後、ガラス板上に置いたテフロン製型枠 (10 mm I.D. × 2.0 mm) に混和ペーストを填入した。ポリエステルフィルムとガラス板で型枠を挟んだ状態で 37 °C、相対湿度 95 % に設定した恒温槽内で硬化させた。得られた硬化体を Table 5-2 示す組成の疑似体液 22 mL に浸漬して 37 °C の恒温槽で 2 週間以内の期間で保管した。取り出した硬化体をデシケーターで一晩乾燥させ、硬化体表層の結晶の状態を走査電子顕微鏡 (SEM, JCM-6000Plus NeoScop™, 日本電子株式会社) で観察した。

5.3.3 実験結果と考察

疑似体液浸漬後の硬化試料表面の SEM 像および EDS 定性分析結果を Fig. 5-11~13 に示す。何れの加熱劣化品においても、加熱劣化前と同様の結晶の形成が確認できた。また、EDS 分析にお

いてリンとカルシウム元素が検出されたことから、結晶はリン酸カルシウムを含むものと推察する。本結果から、**PCX-TBB** は歯科材料として使用可能な安定性を有するものと判断した。

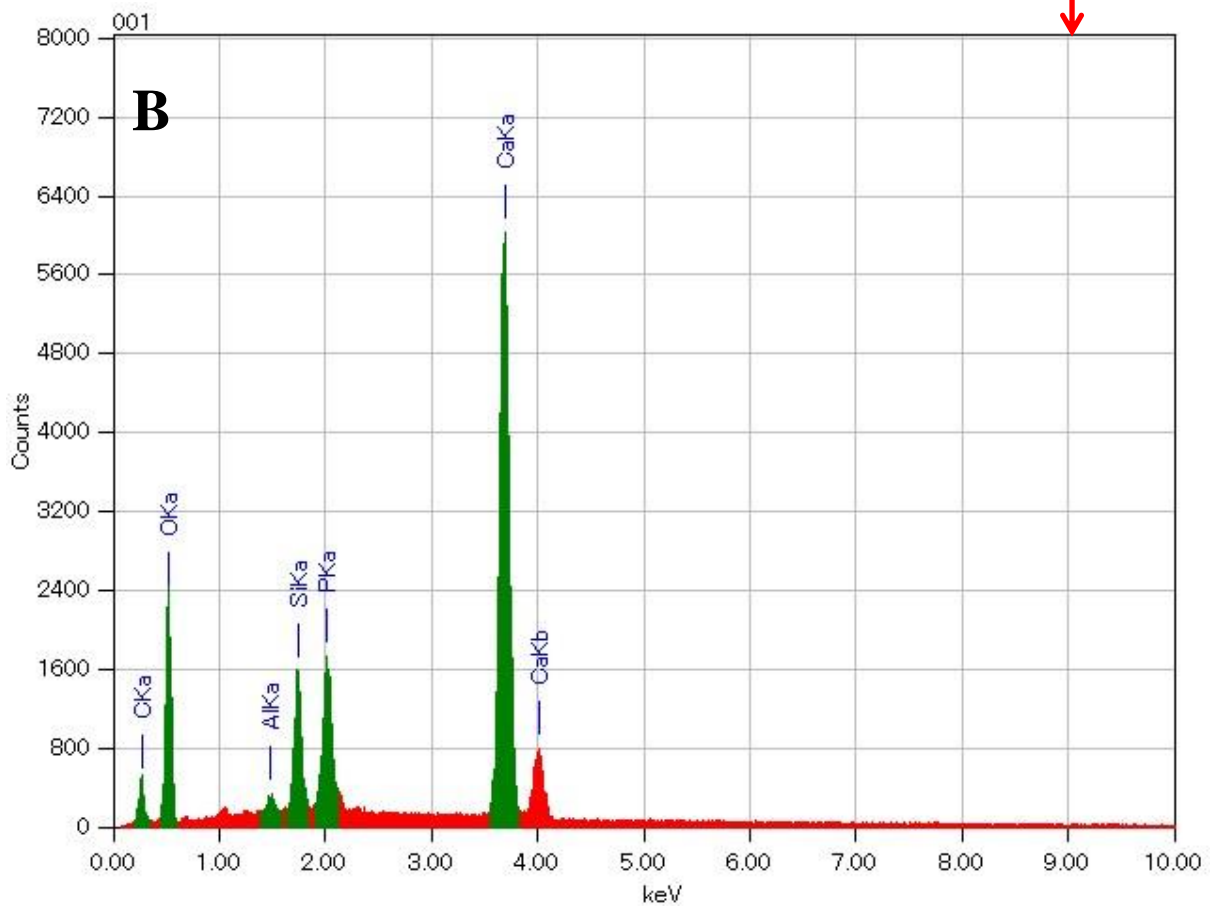
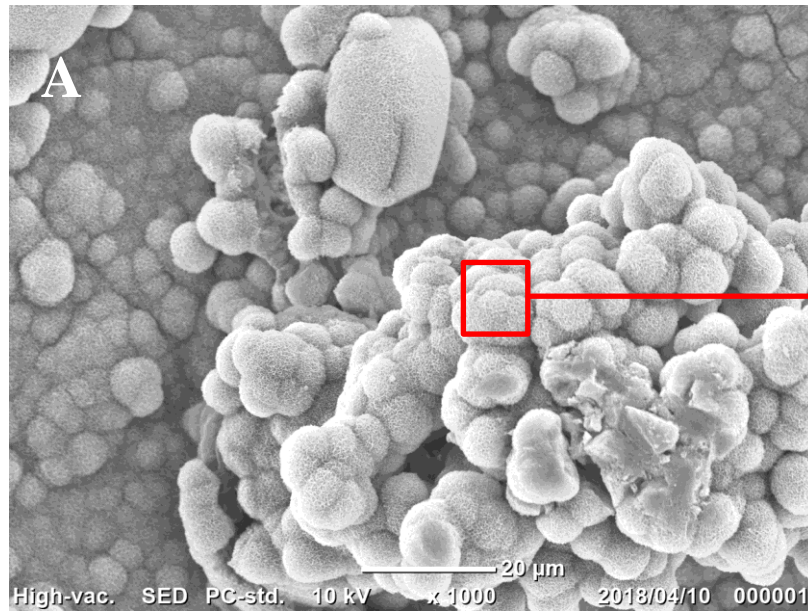


Fig. 5-11 加熱劣化前の硬化試料の表面分析 (A : SEM 像, B : EDS 定性分析結果)

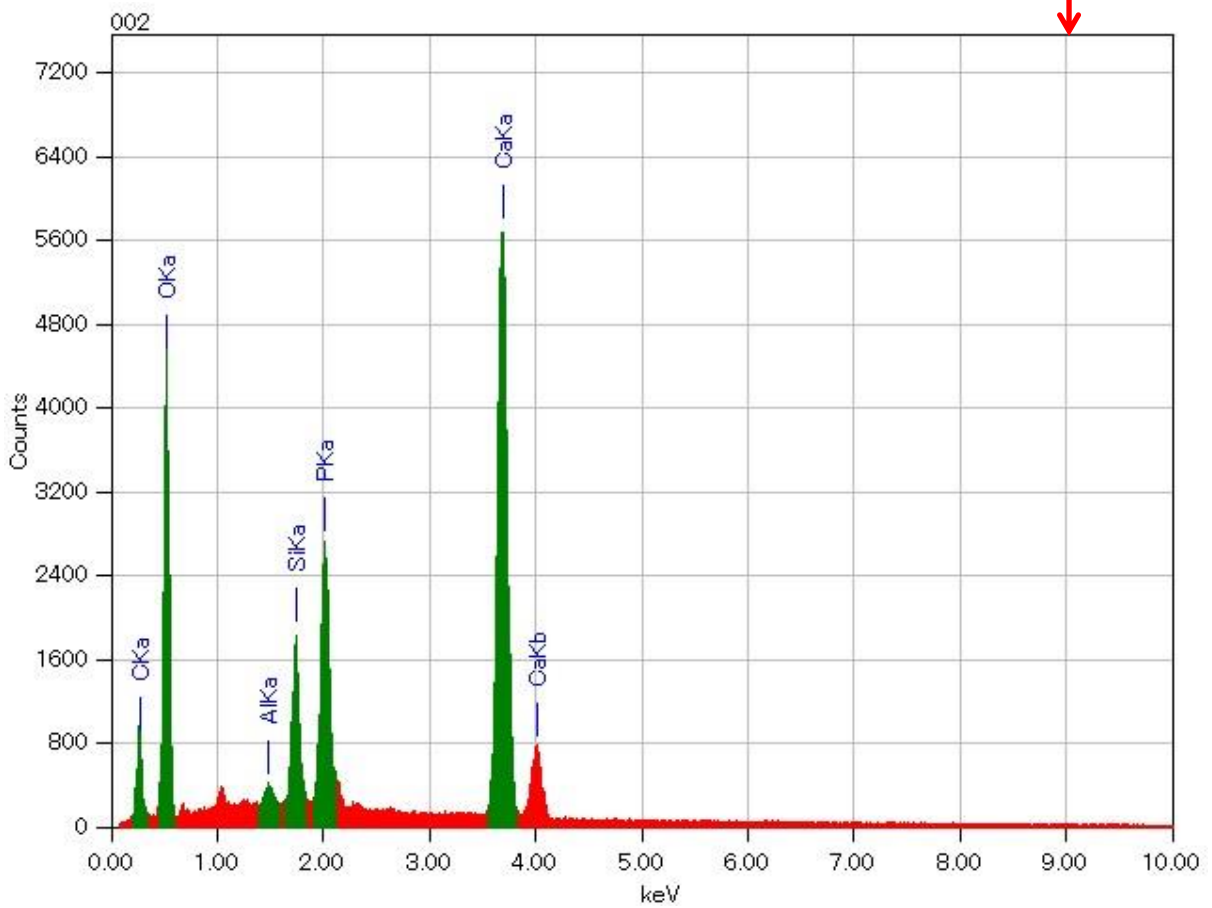
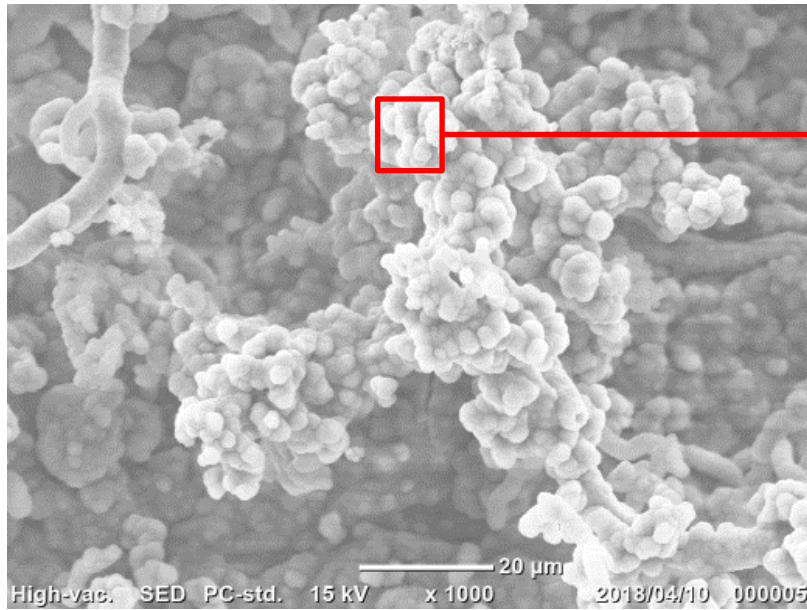


Fig. 5-12 55°C -100 日加熱後の硬化試料の表面分析 (A : SEM 像, B : EDS 定性分析結果)

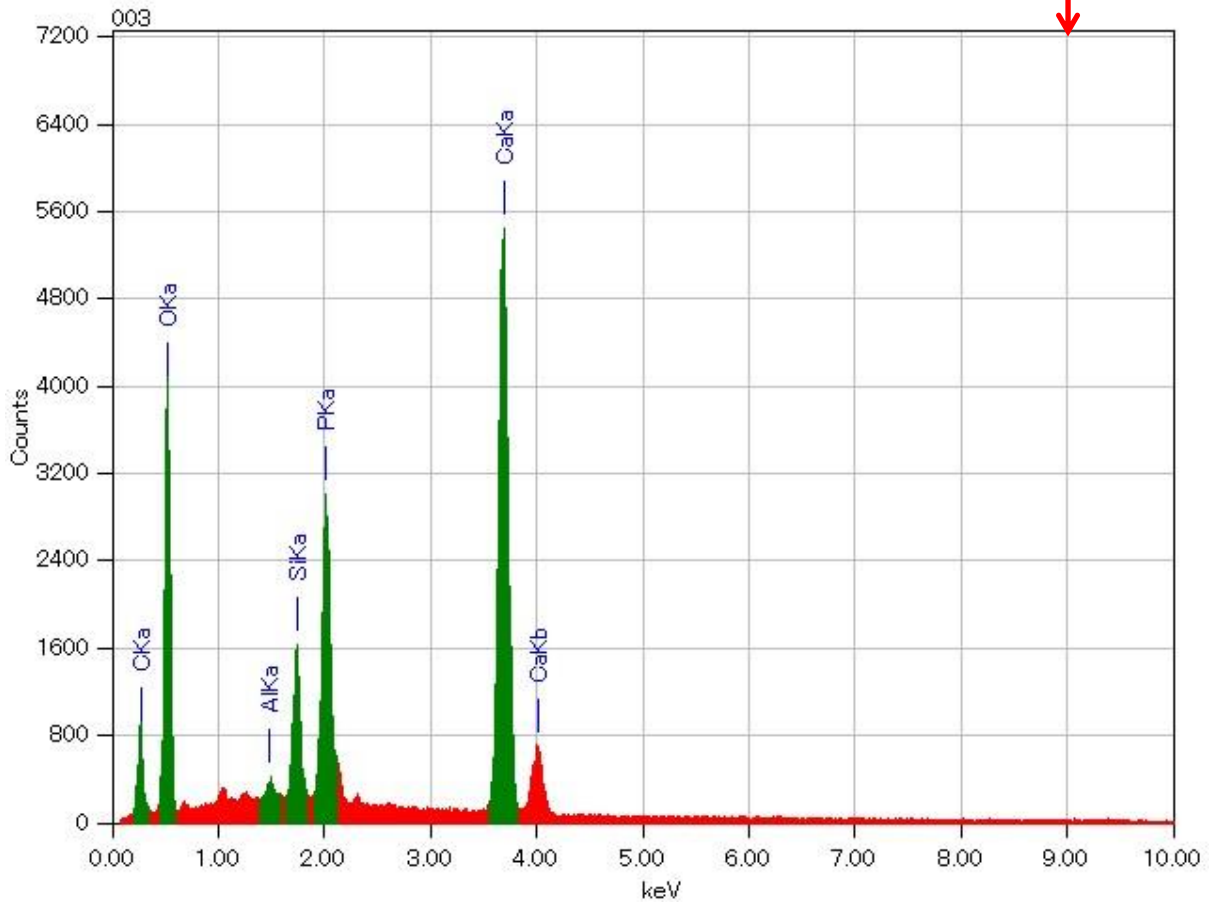
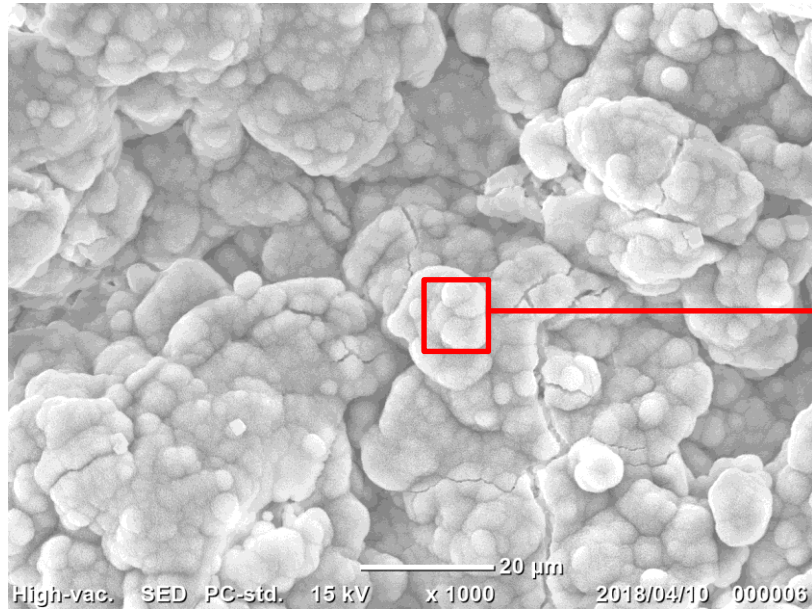


Fig. 5-13 55°C -314 日加熱後の硬化試料の表面分析 (A : SEM 像, B : EDS 定性分析結果)

5.4 細胞毒性試験（培養細胞を用いるコロニー形成阻害試験）

5.4.1 目的

生体材料として使用される歯科材料には、前項までで評価してきた物理的・化学的特性に加えて高い生体安全性・生体適合性が求められる。特に、歯科用覆髄材料は歯の神経である歯髄に直接接触する可能性の高い材料であることから、一般的な修復材料よりも高い安全性が要求される。そこで、短期的に簡便に安全性をスクリーニング評価できる手法である細胞毒性評価を行った。評価には、PCX-TBBと同様にレジンを複合したMTA材料であるTheraCal LC[®]を比較材料として選択した。

5.4.2 実験方法

5.4.2.1 試験片の作製

PCX-TBBはペースト1.0g、キャタリストV10滴の比率で調製した。混和ペーストは10mm×10mm×1mmの型枠に填入し、ポリエステルフィルムとガラス板で挟んだ状態で下記の2条件で硬化させた。

PCX-TBB-1：37℃，一晚硬化品

PCX-TBB-2：65℃，5日間硬化品

TheraCal LC[®]は10mm×10mm×1mmの型枠に直接填入して、歯科用光照射器（LED.B Guilin Woodpecker Medical Instrument Co., Ltd.）で光照射を20秒間施して硬化試料を作製した。

5.4.2.2 試験液の調製

前項で調製した硬化試料の表面積60cm²に対しM05培地を10mLの割合で加えて、37℃の5%CO₂インキュベーター中で24時間抽出した。抽出終了後の抽出液に、変色・濁度及び浮遊物は認められなかった。この抽出液を試験原液（100%）とし、M05培地を用いて6.25%、12.5%、25%、50%濃度の試験液を調製した。

5.4.2.3 試験方法

単層に増殖したV79細胞を0.05%トリプシン処理によりはく離し、M05培地を用いて100個/mLの細胞浮遊液を調製した。この細胞浮遊液を組織培養用プラスチックプレートの各ウェルに0.5mLずつ播種し、37℃の5%CO₂インキュベーター中で約6時間培養した。培養後、細胞がウェ

ルの底面に接着していることを確認してから培地を除き，各濃度の試験液及びブランクコントロール（0%抽出液）を1個のウェルに対して0.5 mLずつ加え，37℃の5%CO₂インキュベーター中で6日間培養した．培養終了後，100%メタノールで細胞を固定し，0.4%トリパンブルー溶液で染色してコロニー形成の有無を確認した．

Table 5-8 細胞の種類及び培養条件

細胞	細胞名：V79 入手先：理化学研究所バイオリソースセンター 種：チャイニーズ・ハムスター
継代時の培地 (MEM10 培地)	Eagle's Minimum Essential Medium カナマイシン(60 mg/L)及び牛胎児血清(10 vol%)含有
培養条件	温度：37℃ CO ₂ 濃度：5%

Table 5-9 験実施時の培地・血清及び培養容器

培地 (M05 培地)	Eagle's Minimum Essential Medium 非必須アミノ酸、ピルビン酸(1 mmol/L) カナマイシン(50 mg/L)及び牛胎児血清(5 vol%)含有
培養容器	組織培養用プラスチックプレート 24 穴

5.4.3 実験結果と考察

試験結果を Fig. 5-14 に示す．PCX-TBB-1，2 および TheraCal LC[®]は何れもコロニー形成を阻害した．コロニー形成が認められなかった濃度はPCX-TBB-1 が 6.25%，PCX-TBB-2 が 12.5%であり，TheraCal LC[®]においては 6.25%であった．PCX-TBB から得られた抽出液は細胞毒性を有すものの，臨床での使用実績のある TheraCal LC[®]と同等かそれ以下であった．TheraCal LC[®]との細胞毒性の比較から PCX-TBB 硬化体の細胞毒性は臨床上許容できると推察された．

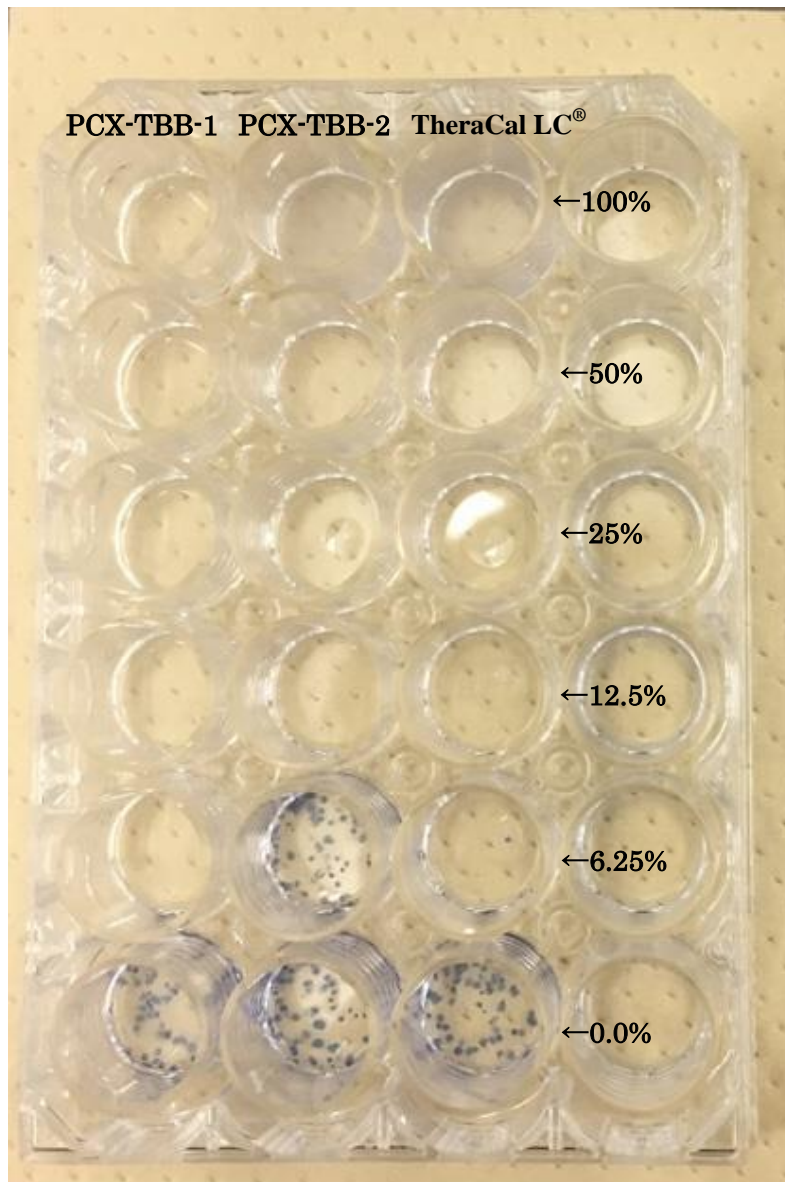
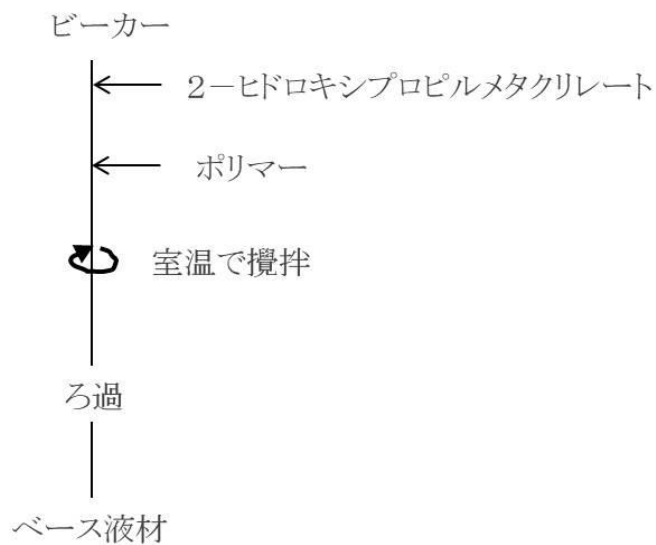


Fig. 5-14 各抽出液添加時のコロニーの肉眼像

5.5 組成の決定

本章では、歯科材料および MTA 系材料に要求される基本要件を評価軸として組成検討を実施し、試作ペースト組成が基本的要件を満たすことを確認した。そこで、Table 5-6 に示した組成を試作組成として決定し、臨床使用を見据えた研究に移ることとした。PCX-TBB の調製フローを Fig. 5-15 に示す。

(A)



(B)

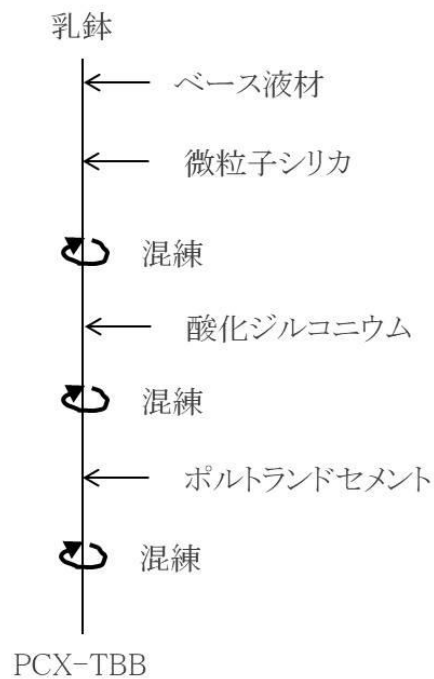


Fig. 5-15 PCX-TBB の調製フロー (A : ベース液材調整, B : ペースト加工)

参考文献

1. Torabinejad M.; Hong CU.; McDonald F.; Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J. Endod.* **1995**, *21*, 349-353.
2. Chiang TY.; Ding SJ. Comparative physicochemical and biocompatible properties of radiopaque dicalcium silicate cement and mineral trioxide aggregate. *J. Endod.* **2010**, *36*, 1683-1687.
3. Basturk FB.; Nekoofar MH.; Gunday M.; Dummer PM. Effect of varying water-to-powder ratios and ultrasonic placement on the compressive strength of mineral trioxide aggregate. *J. Endod.* **2015**, *41*, 531-534.
4. Imaizumi N.; Kondo H.; Ohya K.; Kasugai S.; Araki K.; Kurosaki N. Effects of exposure to 4-META/MMA-TBB resin on pulp cell viability. *J. Med. Dent. Sci.* **2006**, *53*, 127-133.
5. Nakamura M.; Inoue T.; Shimono M. Immunohistochemical study of dental pulp applied with 4-META/MMA-TBB adhesive resin after pulpotomy. *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, *51*, 241-248.
6. Inoue T.; Shimono M. Repair dentinogenesis following transplantation into normal and germ-free animals. *Proc. Finn. Dent. Soc.* **1992**, *88*, 183-194.
7. Kaul R.; Farooq R.; Kaul V.; Malik AH.; Purra AR.; Ahmad L. Evaluation of biological, physical and chemical properties of mineral trioxide aggregate mixed with 4-META/MMA-TBB. *Indian J. Dent. Res.* **2013**, *24*, 418-422.
8. Chung H.; Kim M.; Ko H.; Yang W. Evaluation of physical and biologic properties of the mixture of mineral trioxide aggregate and 4-META/MMA-TBB resin. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* **2011**. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.04.005
9. 歯科材料の製造販売承認申請等に必要な物理的・化学的評価の基本的考え方の一部改定について. 薬生機審発 0612 第 4 号. 平成 30 年 6 月 12 日.
10. ポリマー生物活性セラミックス/セメントハイブリッド複合材. 特表 2007-528398.
11. 歯科用硬化性組成物. 特開 2012-200983.
12. Kokubo T.; Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?. *Biomater.* **2006**, *27*, 2907-2915.
13. 興地隆史. 生体材料としての Mineral trioxide aggregate (MTA) の特性. *デンタルダイヤモンド社*. *デンタルダイヤモンド* 2015 年 7 月号, 30-38.
14. 小林千尋. MTA の臨床 よりよいエンドの治療を目指して. *医歯薬出版株式会社*. **2013**, *28*.

15. Marciano MA.; Costa RM.; Camilleri J.; Mondelli RF.; Guimarães BM.; Duarte MA. Assessment of color stability of white mineral trioxide aggregate angelus and bismuth oxide in contact with tooth structure. *J. Endod.* **2014**, *40*, 1235-1240.
16. Kang SH.; Shin YS.; Lee HS.; Kim SO.; Shin Y.; Jung IY.; Song JS. Color changes of teeth after treatment with various mineral trioxide aggregate-based materials: an ex vivo study. *J. Endod.* **2015**, *41*, 737-741.
17. Malka VB.; Hochscheidt GL.; Larentis NL.; Grecca FS.; Fontanella VR.; Kopper PM. A new in vitro method to evaluate radio-opacity of endodontic sealers. *Dentomaxillofac. Radiol.* **2015**, *44*, 20140422.
18. Chen YZ.; Lu XY.; Liu GD. Effects of different radio-opacifying agents on physicochemical and biological properties of a novel root-end filling material. *PLos One.* **2018**, *13*, doi: 10.1371/journal.pone.0191123
19. ISO 6876. International Organization for Standardization. Dental root canal sealing materials. **2012**.
20. 三菱ケミカル株式会社, アクリエステルカタログ.
https://www.m-chemical.co.jp/products/departments/mcc/chemicals-dept/product/1200316_7154.html

第六章 トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の辺縁封鎖性に関する検討

6.1 はじめに

MTA は、第四章で述べたとおり根管充填や覆髄治療に用いられることが多い。このような治療においても、歯冠修復材料と同様に微小漏洩や細菌侵入を防ぐことが重要であり¹⁾、歯冠修復物と同様に辺縁封鎖性を有した材料が求められる。MTA が高い生体適合性や硬組織誘導能に加えて、良好な歯質封鎖性を示すことも報告されている^{2,3)}。

トリブチルボランを重合開始剤とした新規レジン複合型 MTA 系材料である PCX-TBB は、MTA にレジン配合することで、レジン系歯冠修復物と同様の歯質封鎖機構を発揮することが期待できる。さらに、上部に使用されるレジン系歯冠修復材料とも接着することで、それぞれの修復材料を適用した部位だけでなく、修復部全体が一体化した高い封鎖性も期待できる。そこで本研究では、PCX-TBB の歯質封鎖性ならびにレジン系材料との接合状態について、レジン配合しない MTA 材料との比較により評価した。

6.2 材料および方法

6.2.1 本研究で使用した材料

材料の組成を Table 6-1 に示す。PCX-TBB は第五章で設計したペーストを TBB (キャタリスト V, サンメディカル株式会社) と混合して使用した。比較材料として、PCX-TBB に配合している白色ポルトランドセメントと造影剤からなる粉 (Powder) 液 (Water) 混合型 MTA 材料 (PW-MTA) を用いた。PW-MTA は、ProRoot[®] MTA (Dentsply Tulsa Dental) の組成⁴⁾を基に配合した。

Table 6-1 本研究に用いた材料組成

材料	構成	組成
PCX-TBB	ペースト	ポルトランドセメント (30-40) 酸化ジルコニウム (30-40) 2-ヒドロキシプロピルメタクリレート (20-30)
	重合開始剤 カタリストV	トリブチルボラン (TBB) 部分酸化物 n-ヘキサン エタノール
PW-MTA	粉	ポルトランドセメント (83.9) 酸化ジルコニウム (16.1)
	液	精製水

6.2.2 歯質封鎖性試験

PCX-TBB はペースト 0.1 g とカタリスト V1 滴の比率で混和して調製した。PW-MTA は粉 1.0 g と精製水 0.34 g の比率で混和して調製した。なお、PW-MTA の粉と水に比率は過去の研究⁵⁾を参考に設定した。それぞれの材料をウシ根管に充填し、疑似体液 (Table 5-2) に浸漬して 37°C の恒温槽にて 10 日間静置した。その後、根管長が約 1 cm になるように水研磨紙 (#180) で研磨して調整した。次に、試料を 37°C の色素 (1%メチレンブルー) 水溶液に 24 時間浸漬した。色素水溶液から試料を取り出して水洗した後、精密低速切断機 (Isomet[®] low speed saw, Buehler) にて根管を長軸方向に切断した。その後、PCX-TBB または PW-MTA と根管象牙質との界面をマイクロスコープ (VHX-900, 株式会社キーエンス) にて観察して、界面への色素侵入の有無を撮影した。試験数はそれぞれ n=10 とした。実験方法の略図を Fig. 6-1 に示す。

6.2.3 歯質界面の観察

前項で作製した切断象牙根管試料を厚み約 1 mm になるように耐水研磨紙 (#2000) で研磨した。その後、充填した材料と歯質の界面を明瞭にするために①, ②の処理を施した。

- ① 6N 塩酸に 5 秒間浸漬して試料表面の歯質中の無機成分を一層溶解。
- ② 1%次亜塩素酸ナトリウム水溶液に 5 分間浸漬して試料表面の歯質中のコラーゲンを一層溶解。

処理後、充填した材料と歯質の界面状態を走査型電子顕微鏡（SEM, JSM-5610LV, 日本電子株式会社）にて観察した。実験方法の略図を Fig. 6-1 に示す。

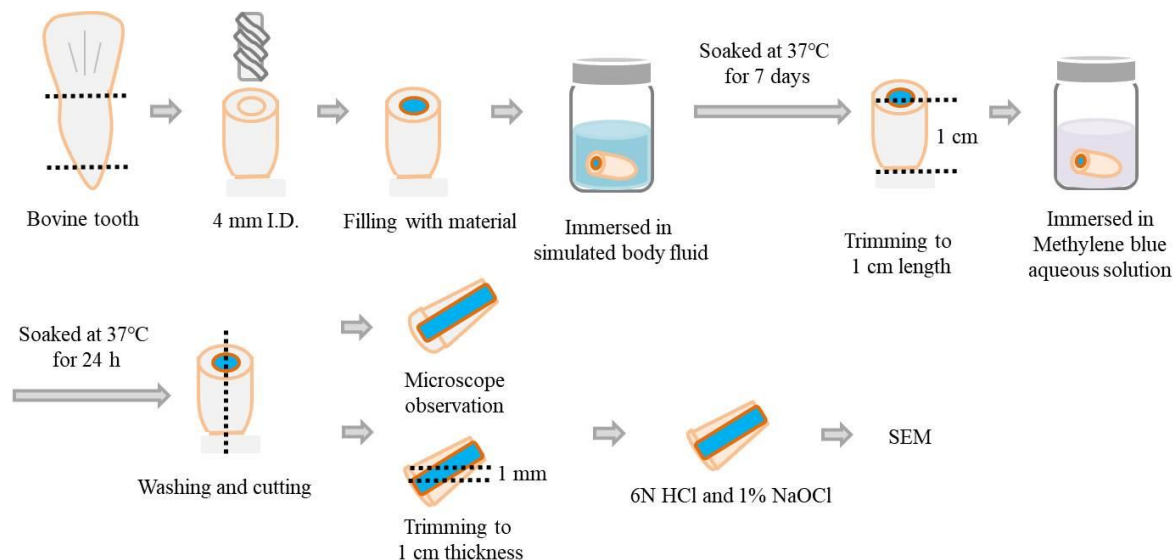


Fig. 6-1 6.2.2 と 6.2.3 項の実験方法略図

6.2.4 レジンとの接着性評価および破壊形態の観察

6.2.2 項と同様に調製した PCX-TBB および PW-MTA を 1.0 mm I.D. × 5 mm の型枠に填入した。その後、37 °C、相対湿度 95 % の恒温高湿槽内で 24 時間静置して硬化体を作製した。硬化試料表面を耐水研磨紙 (#180) で研磨した。歯冠修復材料として接着性レジンセメントスーパーボンドポリマー粉末ラジオペーク (SB, サンメディカル株式会社) を使用し、硬化試料表面にアクリルロッドを接着した。なお、硬化試料表面への接着材の接触面積は 4.8 mm I.D. に規定した。接着試料を 37°C の水に 24 時間浸漬した後、万能型試験機 (オートグラフ AG-IS, 株式会社島津製作所) を用いて引張接着強さを測定した (クロスヘッドスピード 2.0 mm/min)。さらに、引張接着強さ試験後の破壊形態をマイクロスコープを用いて観察し、破壊が発生した起点を調べた。試験数はそれぞれ n=15 とした。実験方法の略図を Fig. 6-2 に、引張接着強さ試験の画像を Fig.6-3 に示す。

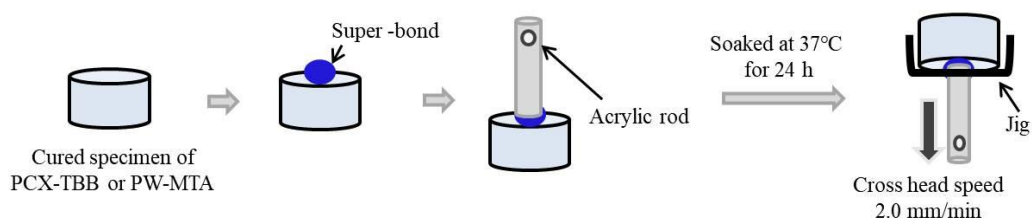


Fig. 6-2 6.2.4 項の実験方法略図

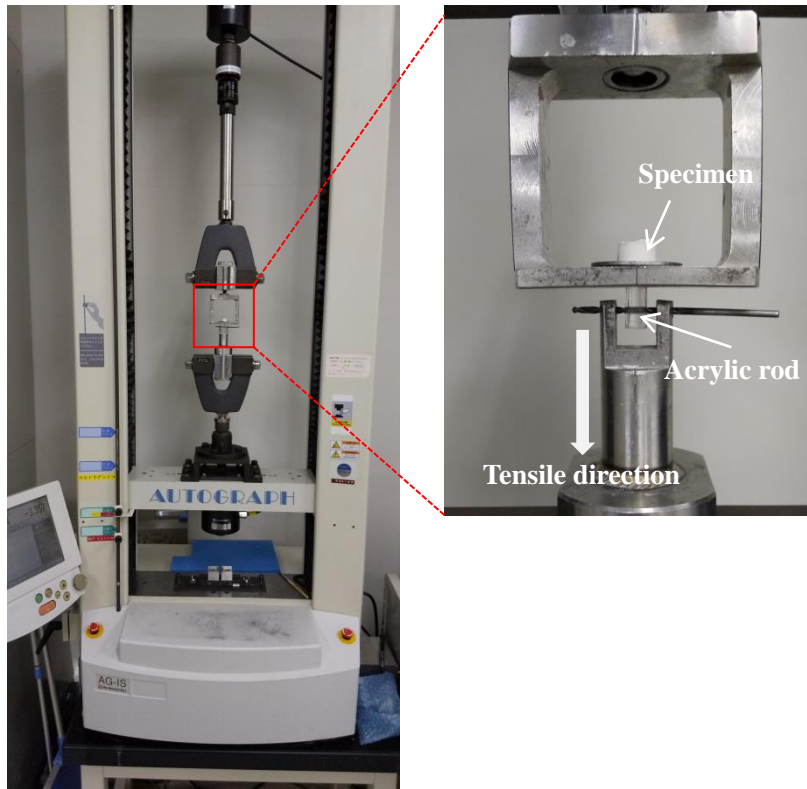


Fig.6-3 万能型試験機（オートグラフ）を用いた引張接着強さ試験

6.3 結果

6.3.1 歯質封鎖性試験

色素水溶液に浸漬した後の、PCX-TBB および PW-MTA と根管象牙質のマイクロスコープ像を Fig. 6-4 および 6-5 に示す。PCX-TBB は材料と象牙質の間に亀裂はなく、全ての試料で界面への色素侵入はなかった。PW-MTA では、精密低速切断機で切断の際に 10 試料中の 7 試料で材料が脱離した。脱離しなかった試料においても材料と象牙質の間に亀裂様相が見られ、色素が侵入していた。

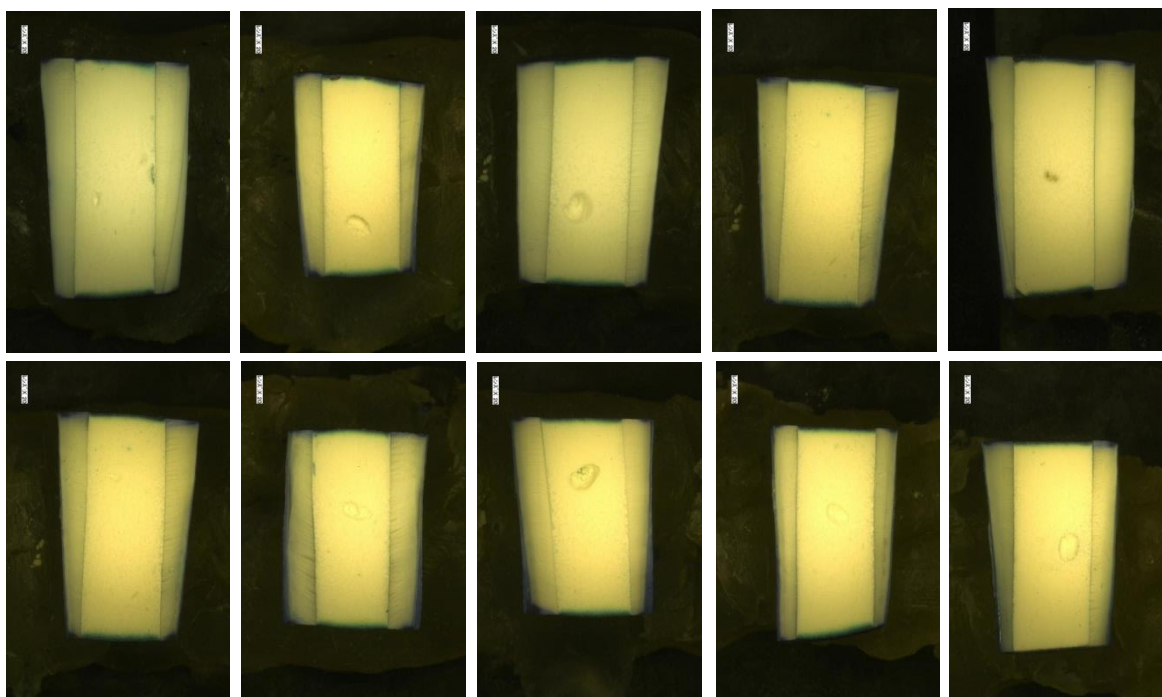


Fig. 6-4 PCX-TBB を充填した根管の色素水溶液浸漬後

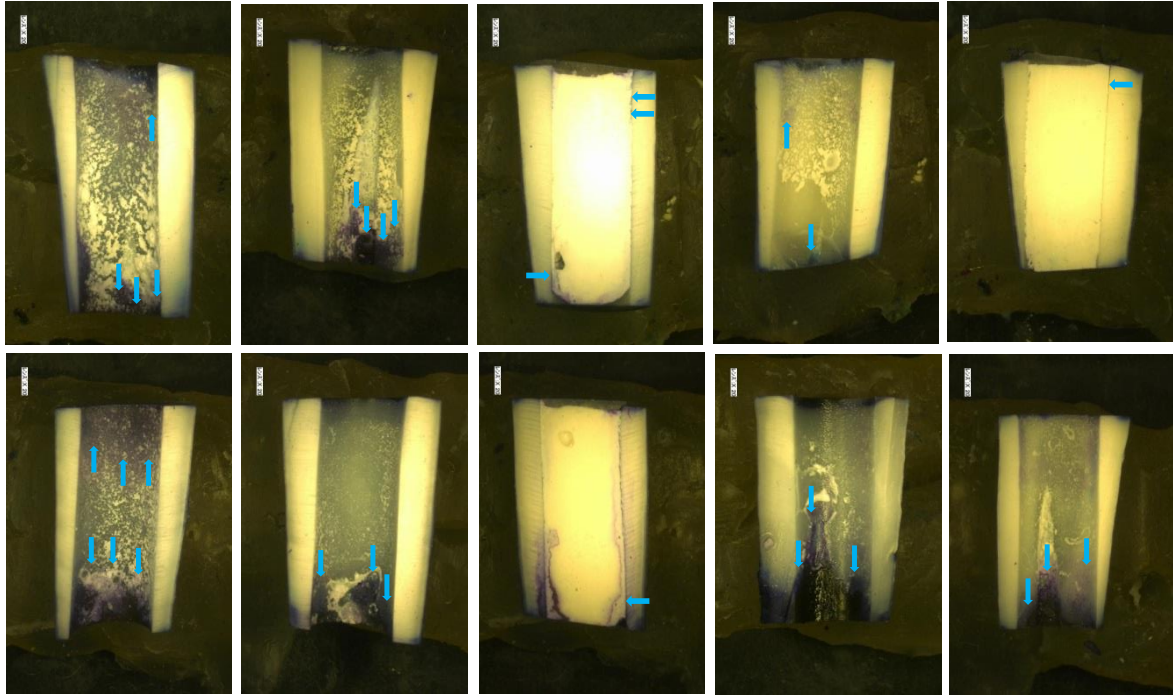


Fig. 6-5 PW-MTA を充填した根管の色素水溶液浸漬後（青矢印は色素侵入部分を示す）

6.3.2 歯質界面の観察

PW-MTA は、精密低速切断機で切断の際に材料が脱離しなかった試料を用いて SEM 観察試料を作製したものの、研磨時に材料と歯質が破断した。よって、PCX-TBB のみ SEM 観察を実施した。PCX-TBB と歯質界面の SEM 像を Fig. 6-7 に、模式図を 6-8 に示す。PCX-TBB と歯質には亀裂等はなく、材料と歯質が緊密に接合していた。また、象牙細管（Fig. 6-6）に材料が侵入して硬化することにより形成される、タグ様構造物が多量に認められた。タグ様構造物は溶解した歯質部分では少なく、溶解せずに残った象牙細管内に多く認められた。

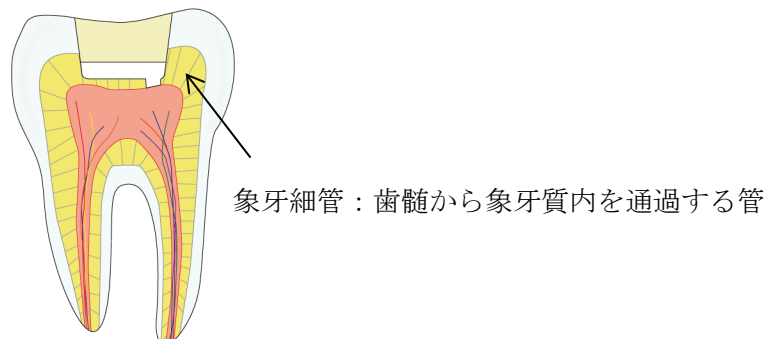


Fig. 6-6 象牙細管の模式図

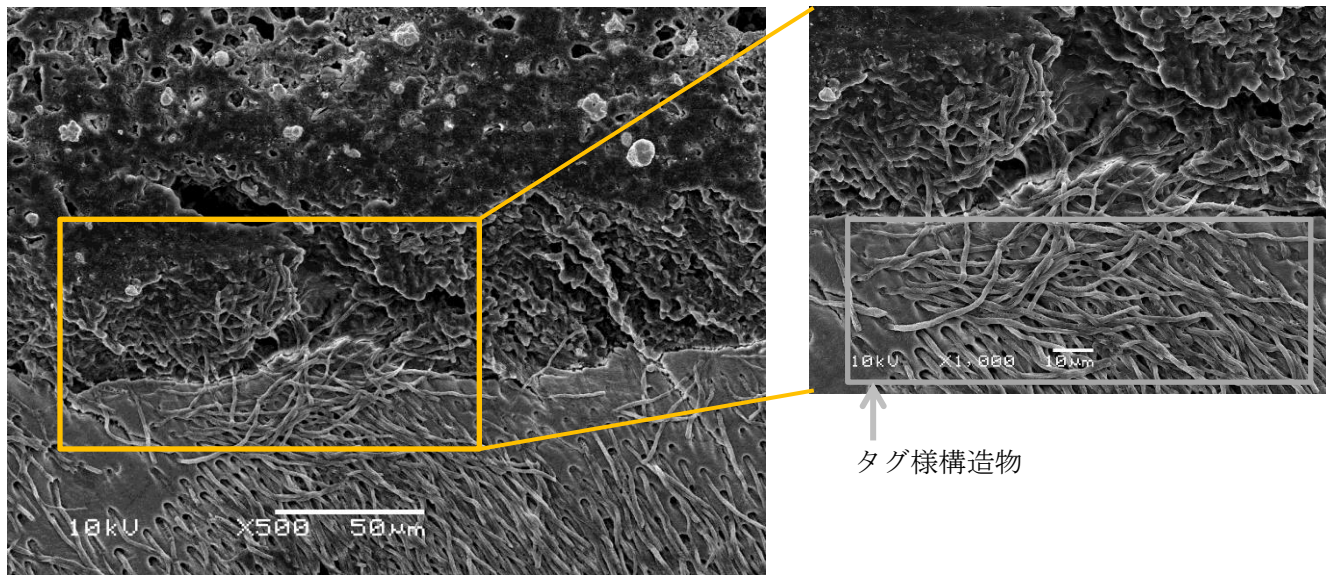


Fig. 6-7 PCX-TBB と象牙質の界面 SEM 像

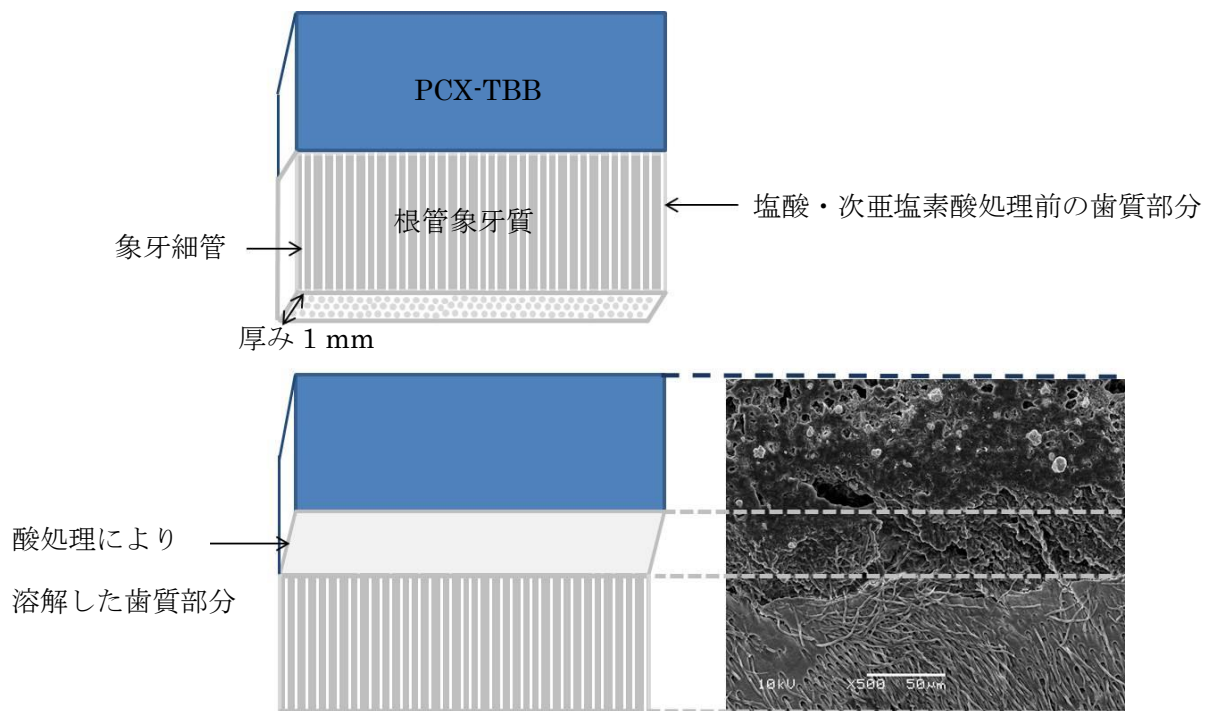


Fig. 6-8 SEM 試料の模式図

6.3.3 レジンとの接着性評価および破壊形態の観察

SB と PCX-TBB および PW-MTA 硬化体との引張接着強さを Table 6-2 に示す。

Table 6-2 SB と PCX-TBB および PW-MTA 硬化体との引張接着強さ

材料	MPa: 平均 ± 標準偏差
PCX-TBB	4.6 ± 2.13
PW-MTA	0.9 ± 0.37

SB と PCX-TBB の引張接着強さは 4.6 ± 2.13 MPa であり、SB と PW-MTA の接着強さ 0.9 ± 0.37 MPa よりも有意に高い値を示した (Two way ANOVA Tukey's test, $P < 0.05$)。引張接着強さ試験後の破壊面の状態を Fig. 6-9 に示す。破壊形態は、PCX-TBB が全ての試料で PCX-TBB 内部での破壊 (PCX-TBB 凝集破壊) であり、PW-MTA は全ての試料で材料と材料の間の界面破壊であった。

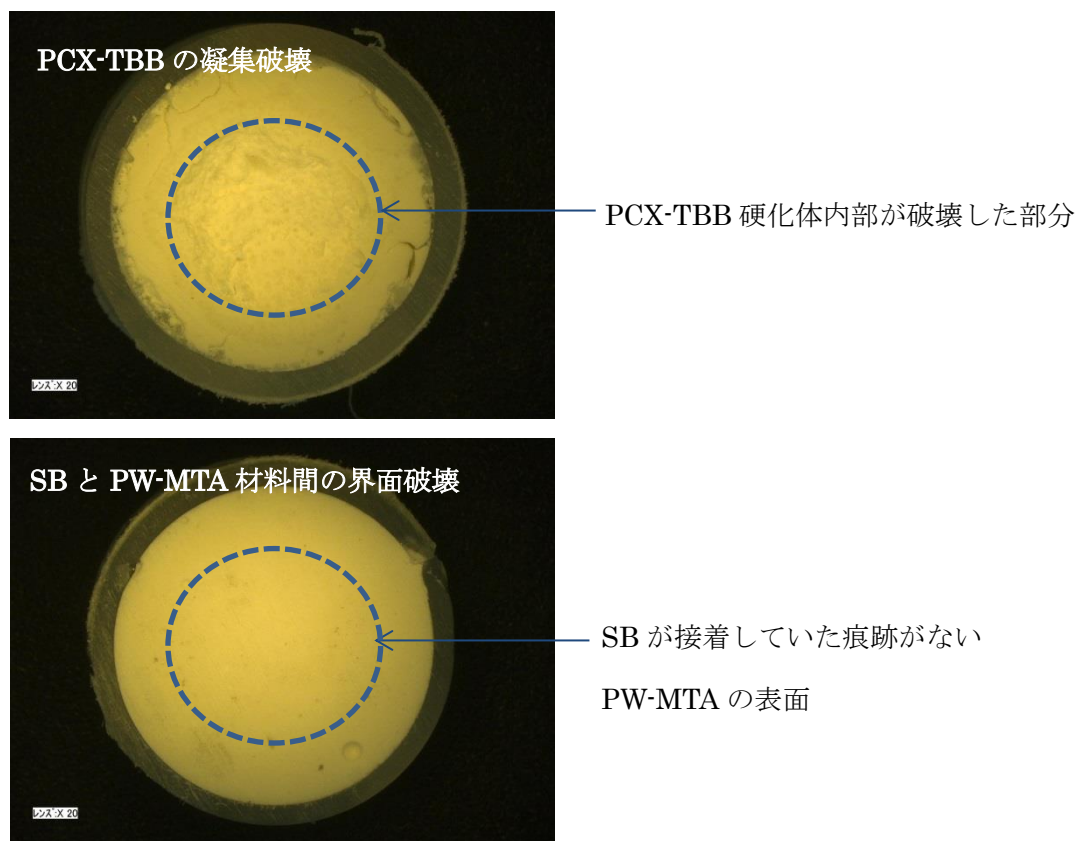


Fig. 6-9 引張接着強さ試験後の破壊面の状態 (PCX-TBB および PW-MTA 硬化体表面)

6.4 考察

MTA は水と反応して水酸化カルシウムを放出し、組織液中ではリン酸イオンと反応してリン酸カルシウムの結晶を形成する。第五章で実施した試験において、PCX-TBB も疑似体液に浸漬することで材料表面にリン酸カルシウムの結晶が析出することを確認している。リン酸カルシウムの形成は MTA の生体適合性に関連することは第四章で述べた通りであるが、MTA の封鎖性にも寄与する⁶⁾。しかしながら、本件研究で実施したウシ根管象牙質を用いた封鎖性試験では、PW-MTA は 7/10 試料で試料作製中に脱離が生じた。MTA の歯質封鎖性に関する研究によると、MTA が形成する結晶は象牙質界面や象牙細管内で長期間かけて徐々に増加することが報告されている²⁾。ヒト歯根管に対する ProRoot[®] MTA の封鎖性についても、材料充填から 1 週間後まで漏洩が増加し、充填後 1 ヶ月後に減少する⁷⁾。MTA の封鎖性は歯質の石灰化が誘導されることにより歯質とセメントが一体化することや、象牙細管内に MTA 由来のタグ用構造物が生成することにより発現すると考えられており^{2,3)}、封鎖性を発揮するには MTA 由来の結晶が十分に成長する期間が必要であると言える。前述のとおり、PW-MTA は多くの試料で割断中に材料が剥離したが、根管象牙質表面にはまばらに PW-MTA が残存している様子が観察された (Fig. 6-5)。本研究で実施した色素侵入試験では、MTA 由来の結晶が十分に成長する前に色素水溶液に浸漬して試料を割断したために、PW-MTA が歯質の一部に接合した状態で残ったものの、歯質全体を封鎖するには至らなかったものとする。

MTA の封鎖性が結晶の成長により発揮するのに対して、ボンディング材やレジンセメントは、エナメル質や象牙質に対して接着性モノマーを含むレジン成分が浸透・硬化して発揮する⁸⁾。レジン材料の接着性を調べた研究では、材料適用から 1 日後には接着強さを示すことが報告されている^{9,10)}。本研究において、PW-MTA では材料と歯質界面に色素が侵入し、PCX-TBB では侵入しなかったことは、両材の組成の違いより説明できる。すなわち、PCX-TBB では、前述のボンディング材やレジンセメントと同様に材料中のレジン成分が歯質に浸透・硬化したことにより材料充填後の早い段階から歯質封鎖性を示したと推察される。本研究においては、疑似体液に浸漬してから 10 日後の封鎖性を評価したが、PCX-TBB は塗布後 24 時間であっても歯質接着強さを示すことも報告されている¹¹⁾。

レジンセメントやボンディング材と象牙質の接着界面に観察できるレジntagは、象牙質表面のスミヤー層やスミヤープラグを一定量脱灰させることにより象牙細管内にレジン成分が浸透・硬化して形成する¹²⁾。本研究では、工作用ドリルで拡大形成したウシ歯根管に直ちに PCX-TBB

あるいはPW-MTAを填入しており、根管象牙質にはスマヤー層が残存している (Fig. 6-10)。歯質用接着材やレジンセメントでは、歯質に材料を適用する前に酸成分や酸性を示す接着性モノマーを配合した前処理材によりスマヤー層を除去する。一方、PCX-TBBは酸成分や接着性モノマーを配合しておらず、PCX-TBBは水に接触すると水和反応により強アルカリ性を呈する¹¹⁾。

PCX-TBBが、スマヤー層が残存した象牙質に対して浸透・硬化する機構については明らかではないが、HPMAはスマヤー層を含んだ状態で硬化したと推察される。

Fig. 6-7で示したとおり、PCX-TBBで観察されたタグ様構造物は一層溶解した歯質部分でまばらであった。ポルトランドセメントは硫酸などの酸により腐食劣化することが知られており、塩酸でも同様に腐食する¹³⁾。本研究でSEM観察試料調製時に使用した塩酸でもPCX-TBB中のポルトランドセメントが侵食したと考えられる。すなわち、PCX-TBBを充填することによりタグ様構造物は象牙質全体で形成したものの、試料作製時の塩酸処理により歯質界面付近のポルトランドセメントが溶解することで、タグ様構造物がまばらになったと考える。

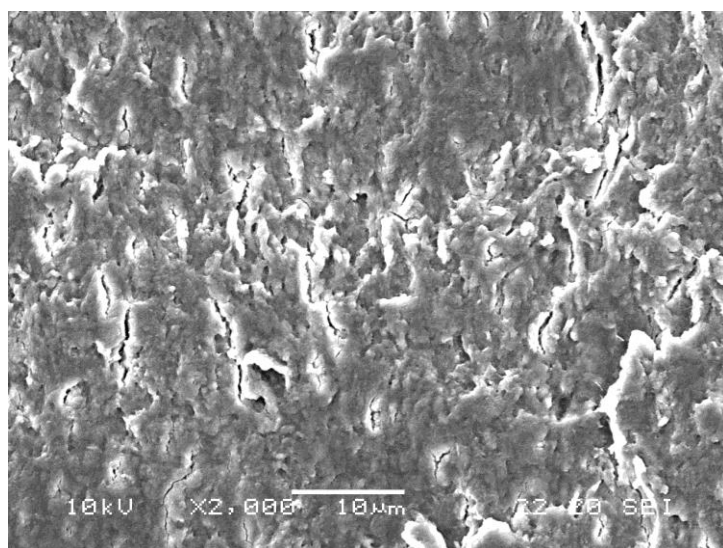


Fig. 6-10 工作用ドリルで拡大形成したウシ歯根管象牙質の表面
(うろこ状のスミヤー層が前面に残存した状態)

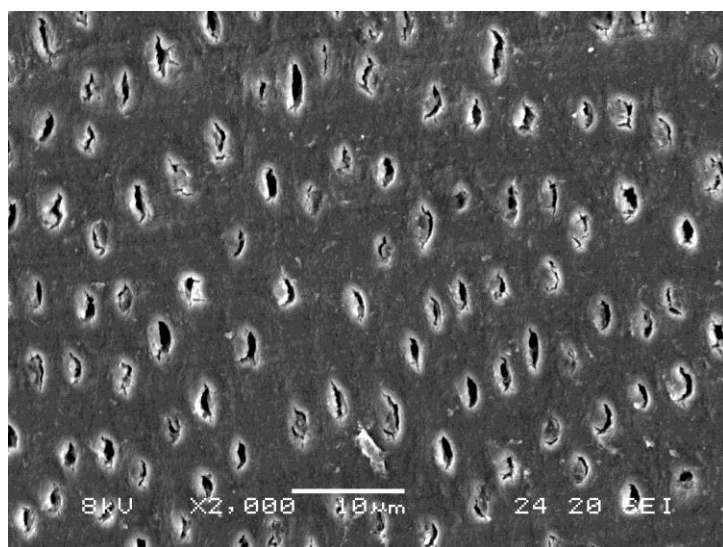


Fig. 6-11 参考：酸処理後のウシ歯根管象牙質表面
(象牙細管が開口した状態)

MTA は根管充填や覆髄治療に使用され、MTA の上部に必ず別の修復材料が使用される。このため、MTA と修復材料の接着性に関する研究も行われている¹⁴⁻¹⁶⁾。前述のとおり、齶蝕治療では修復後の封鎖性が重要であり、使用される材料が歯質を封鎖することに加えて、材料同士が接着することで修復部全体の辺縁封鎖性と耐久性を保つことができる。このため、MTA と修復材の接着性を向上する手法も検討されている¹⁷⁾。MTA は酸化カルシウム、二酸化ケイ素などからなるポルトランドセメントと無機物の X 線造影剤から構成されるため¹⁸⁾、歯質用接着材との接着性は有しない。このため、本研究においても、SB と PW-MTA の接着試験は全ての試料で材料間の界面で破壊しており、接着性を示さなかった。一方、SB と PCX-TBB は全ての試料が PCX-TBB の内部で破壊しており、SB と PCX-TBB が親和性良く接着していることを示した。MTA と修復物の接着を向上させる手法として、MTA 表面をフッ酸やリン酸で処理する方法が試みられている¹⁷⁾。この手法では、MTA 表面に凹凸ができることで修復材料との嵌合性の向上が期待できる。しかしながら、酸による MTA の処理は MTA の物性の低下を招く¹⁷⁾。また、ポルトランドセメントが中性化¹⁹⁾することにより MTA の反応性自体が低下することも懸念される。さらに、酸処理が象牙質に触れた場合には、象牙質コラーゲンの変性により歯質と修復材料の接着性にも影響する²⁰⁾。PCX-TBB は酸処理等を施さなくとも歯質用接着材と親和性良く接着することで、歯質に影響を及ぼすことなく修復物全体の封鎖性を高めることができる材料である。

6.5 結論

本研究により新規レジン複合型 MTA 材料 PCX-TBB の封鎖性に関して以下の優位性が明らかとなった。

1. 粉液混合型 MTA とは異なり、PCX-TBB は充填から短期間で高い象牙質封鎖性を示した。
2. レジン系修復材料とも親和性良く接着することで修復物全体の封鎖性を向上することが示唆された。

参考文献

1. 西谷佳浩, 星加知宏. 接着技術を応用した歯内治療関連材料開発への取り組みについて. *日歯内療誌*. **2019**, *40*, 76-79.
2. Han L.; Okiji T. Uptake of calcium and silicon released from calcium silicate-based endodontic materials into root canal dentine. *Int. Endod. J.* **2011**, *44*, 1081-1087.
3. Torabinejad M.; Watson TF.; Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J. Endod.* **1993**, *19*, 591-595.
4. Myeongyeon L.; Chung-Min K.; Je Seon S.; Yooseok S.; Seunghye K.; Seong-Oh K.; Hyung-Jun C. Biological efficacy of two mineral trioxide aggregate (MTA)-based materials in a canine model of pulpotomy. *Dent. Mater. J.* **2017**, *36*, 41-47.
5. Basturk FB.; Nekoofar MH.; Gunday M.; Dummer PM. Effect of varying water-to-powder ratios and ultrasonic placement on the compressive strength of mineral trioxide aggregate. *J. Endod.* **2015**, *41*, 531-534.
6. 興地 隆史, 韓 臨麟, 重谷 佳見, 吉羽 邦彦. MTA の理化学的・生物学的特性と臨床. *日歯内療法誌*. **2012**, *33*, 3-13.
7. Nabeel M.; Tawfik HM, Abu-Seida AMA.; Elgendy AA. Sealing ability of Biodentine versus ProRoot mineral trioxide aggregate as root-end filling materials. *Saudi. Dent. J.* **2019**, *31*, 16-22.
8. 吉田靖弘. 接着と合着を再考するー歯質接着のためのナノ界面分析ー. *日補綴会誌*. **2012**, *4*, 353-363.
9. 清村正弥, 安田登. 市販ボンディング材の接着性能. *接着歯学誌*. **2006**, *23*, 190-201.
10. 服部雅之, 武本真治, 吉成正雄, 河田英司, 小田豊. デュアルキュア型接着レジンセメントの歯質接着性: エナメル質と象牙質の比較. *歯科材料・器械*. **2008**, *27*, 307-313.
11. 星加知宏, 勝俣愛一郎, 丁群展, 西谷登美子, 高裕子, 勝俣環, 根本章, 伊藤誠之, 岩田知幸, 林宏昌, 永山雅大, 永山祥子, 西谷佳浩. 新規覆髄剤の細胞増殖ならびに象牙質剪断接着強さへの影響について. *日歯保存誌*. **2019**, *62*, 208-214.
12. 平林茂. ワンステップボンディングシステムのレジン/象牙質接着界面の SEM 観察. *歯科材料・器械*. **2003**, *22*, 475-484.
13. 蔵重勲, 魚本建人. 硫酸腐食環境におけるコンクリートの劣化特性 (3). *生産研究*. **2001**, *53*, 321-324.

14. Tyagi N.; Chaman C.; Tyagi SP.; Singh UP.; Sharma A. The shear bond strength of MTA with three different types of adhesive systems: An in vitro study. *J. Conserv. Dent.* **2016**, *19*, 130-133.
15. Gabriele C.; Luca F.; Gianrico S.; Ennio B.; Luigi L.; Floriana L.; Marco C. Interface Between MTA and Dental Bonding Agents: Scanning Electron Microscope Evaluation. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* **2017**, *7*, 64-68.
16. Sulwińska M.; Szczesio A.; Bołtacz-Rzepkowska E. Bond strength of a resin composite to MTA at various time intervals and with different adhesive strategies. *Dent. Med. Probl.* **2017**, *54*, 155-160.
17. Samimi P.; Kazemian M.; Shirban F.; Alaei S.; Khoroushi M. Bond strength of composite resin to white mineral trioxide aggregate: Effect of different surface treatments. *J. Conserv. Dent.* **2018**, *21*, 350-353.
18. Camilleri J. The chemical composition of mineral trioxide aggregate. *J. Conserv. Dent.* **2008**, *11*, 141-143.
19. 和泉意登志. 中性化. *コンクリート工学*. **2010**, *48*, 53-56.
20. 戸井田哲也, 中林宣男. リン酸エッチングが象牙質被着面に与える影響. *歯科材料・器械*. **1996**, *15*, 231-240.

第七章 トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の物理化学的特性の評価：臨床実績がある製品との比較

7.1 はじめに

現在、国内外で販売されている歯科用 MTA 材料の多くは、ポルトランドセメントと X 線造影剤からなる粉材と水を混和して使用する。これらの材料は粉液の混和や患部への塗布などに修練を要し、混合する粉と水の比率により硬化までの時間や硬化物の物性が変わるなどの問題がある¹⁻³⁾。TheraCal LC[®] (BISCO Dental Products) はポルトランドセメントと重合性モノマーや光重合開始剤を配合するペーストを光照射により硬化させる機構であり、従来の粉液混合型 MTA 材料の操作性や物性を大幅に改善した材料である。また、不純物として含まれる重金属が少なく⁴⁾、硬組織誘導の重要なパラメーターであるカルシウムイオンの放出性が ProRoot[®] MTA よりも優れていることが報告されている⁵⁾。直接覆髄材料としての効果について調べた研究では、TheraCal LC[®] が MTA の主成分であるポルトランドセメントそのものと同等のデンティンブリッジ形成能を有することが示されている⁶⁾。本研究により開発した PCX-TBB も、ポルトランドセメントに重合性モノマーを配合してペースト状にすることで、TheraCal LC[®] 同様に操作性を向上させた材料である。

そこで本研究では、新規レジン複合型 MTA 材料 PCX-TBB の諸性能を、すでに臨床で使用されているレジン複合型 MTA 系材料 TheraCal LC[®] との比較により評価した。

7.2 実験材料および方法

7.2.1 材料

Table 7-1 に TheraCal LC[®] の組成を示す。TheraCal LC[®] はポルトランドセメント、ポリエチレングリコールジメタクリレート、ビスフェノール A グリシジルメタクリレート (Bis-GMA) およびバリウムジルコニアからなる光重合型のペースト材料である。

Table 7-1 TheraCal LC[®]の組成（製造元SDSより）

製造元	組成（メーカー公表配合比）
BISCO Dental Products, Schaumburg, IL, USA	Portland cement (30-50)
	Polyethylene glycol dimethacrylate (10-30)
	BisGMA (5-10)
	Barium zirconate (1-10)
	Camphorquinone
	Others

BisGMA, Bisphenol A glycidylmethacrylate

7.2.2 試料調製

PCX-TBB は、ポルトランドセメントを含むペースト 0.1 g に対してキャタリスト V（サンメディカル株式会社）1 滴の比率で混和して硬化体試料を作製した。TheraCal LC[®] は製造元の指示に従い、ペーストの厚みが 1 mm 以下になるように積層し、層ごとに歯科用 LED 射器（LED.B Guilin Woodpecker Medical Instrument Co., Ltd.）により 20 秒間光照射を施しながら硬化試料を作製した。

7.2.3 溶解率

溶解率は根管充填用シーラーに関する国際規格⁷⁾ に準拠して測定した。20 mm I.D. × 1.5 mm の 4 枚の硬化試料を作製し、37 °C・相対湿度 95 %の恒温高湿槽内に 36 時間静置した。硬化体を型枠から取り出してバリを研磨した後、硬化体 2 枚をガラス製サンプル瓶に入れ、50 mL 精製水を投入した。精製水に浸漬した試験体を 37 °C で 24 時間保管した後に濾過を施し、100 mL ビーカーに濾液を採取した。さらに、5 mL の精製水でガラス瓶を洗浄し、洗浄水も濾過にかけた。洗浄と濾過を 3 回繰り返し、回収した全ての濾液を 110 °C の庫内で揮発させた。なお、試験に使用したガラス製サンプル瓶やビーカーは予め 110 °C で加熱処理したものを使用した。試験は一検体につき 4 枚の硬化体を作製して n=2 で実施し、以下の式から得られた結果の平均値を溶解率とした。

$$\text{溶解率 (\%)} = ((\text{濾液乾燥後のビーカー質量}-\text{ビーカー風袋}) / \text{硬化体 2 枚の合計重量}) \times 100$$

7.2.4 カルシウム放出性

10.0 mm I.D. × 2.0 mm の硬化試料を作製し、37 °C・相対湿度 95 %の恒温高湿槽内に 24 時間静置した。硬化試料を精製水に浸漬し、1, 3, 7, 14, 30 日に硬化体を浸漬する精製水を交換した。浸漬する精製水の体積は、硬化体表面積 1 mm²に対して精製水が 100 mm³になるように調整した。硬化体を浸漬した精製水中のカルシウムイオンの発光強度を、誘導結合プラズマ発光分析装置 (ICP-AES; ICPE-9000, 株式会社島津製作所) を用いて波長 183.8 nm にて測定した。なお、精製水中のカルシウム濃度はカルシウム標準液の発光強度から作成した検量線を用いて算出した。

7.2.5 硬化体の圧縮強度

4.0 mm I.D. × 3.0 mm の 6 つの硬化試料を作製し、3 つの硬化体を 37 °C の恒温槽内に 30 日間保管した。他の 3 つの硬化体は、Table 5-2 に示す疑似体液に浸漬した状態で 37 °C の恒温槽内に 30 日間保管した。それぞれの硬化試料を卓上精密万能試験機オートグラフ (AG-X plus, 株式会社島津製作所) を用いてクロスヘッドスピード 2.0 mm/min にて圧縮し、圧縮強度を測定した。実験方法の略図を Fig. 7-1 に示す

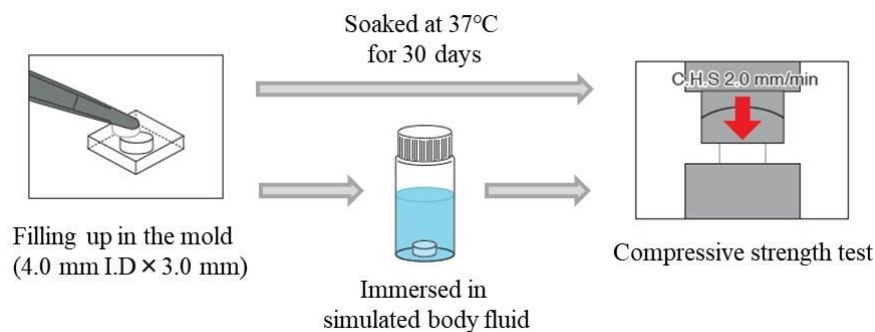


Fig. 7-1 圧縮強度試験の略図

7.2.6 リン酸カルシウム結晶の形成能

本試験はインプラント材料のアパタイト形成能に関する国際規格⁸⁾に従って実施した。10mm I.D. × 2.0 mm の硬化試料を作製し、37 °C・相対湿度 95 %の恒温高湿槽内に 24 時間保管した。その後、硬化試料を Table 5-2 に示す組成の疑似体液に浸漬し、1, 3, 7, 14 および 30 日後に取り出した。なお、浸漬する疑似体液の体積は、硬化体表面積 1 mm²に対して疑似体液が 100 mm³になるように調整した。取り出した硬化体をデシケーターで一晩乾燥させ、硬化体表層の結晶の状態を走査電子顕微鏡 (SEM, JCM-6000Plus NeoScopTM, 日本電子株式会社) を用いて観察した。

また、エネルギー分散型 X 線分光器 (EDS) を用いて、硬化体表面に形成した結晶のリン/カルシウム元素の比率 (Ca/P 比) を分析した。

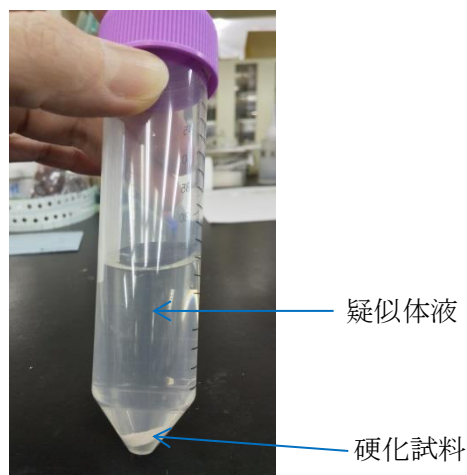


Fig. 7-2 硬化試料を疑似体液に浸漬した状態

7.2.7 Fourier-transform infrared absorption (FT-IR) による結晶の分析

疑似体液浸漬による硬化試料表面の変化を確認するために、疑似体液浸漬前と疑似体液浸漬 7 日後の硬化試料の表面を FT-IR (Spectrum 100, Perkin Elmer, resolution: 4 cm^{-1} , spectral range: $4,000\text{--}650\text{ cm}^{-1}$) を用いて分析した。また、同様の分析条件にてハイドロキシアパタイト標準品のスペクトルを測定し、硬化体表面から得られたスペクトルを比較した。

7.3 結果

7.3.1 溶解率の比較

PCX-TBB と TheraCal LC[®] 硬化試料の溶解率を Table 7-2 に示す。根管充填シーラーの国際規格⁷⁾では、溶解率は 3.0 % 以下であることが規定されている。PCX-TBB の溶解率は 2.4 % であり、前述の規格を満たす結果であった。一方、TheraCal LC[®] の溶解率は 4.0 % と高く、前述の規定を満たさなかった。

Table 7-2 各材料の溶解率

材料	PCX-TBB	TheraCal LC [®]
溶解率 ± 標準偏差 (%)	2.4 ± 0.2	4.0 ± 0.2

7.3.2 カルシウム放出性の比較

各浸漬日数における硬化試料浸漬水中のカルシウム濃度を Table 7-3 に示す。浸漬 1 日間後、PCX-TBB と TheraCal LC[®] のカルシウム濃度に相違はなかったが、浸漬 3 日後では PCX-TBB のカルシウム濃度は TheraCal LC[®] のカルシウム濃度よりも高く、14 日間および 30 日間後では 2 倍以上に増加した。

Table 7-3 硬化試料浸漬水中のカルシウム濃度 (mg/l : 平均 ± 標準偏差)

材料	浸漬日数				
	1	3	7	14	30
PCX-TBB	49.1 ± 17.5	44.1 ± 12.2	45.4 ± 12.3	41.3 ± 9.0	81.3 ± 23.9
TheraCal LC [®]	51.2 ± 22.9	25.3 ± 9.1	27.6 ± 7.5	18.1 ± 8.2	37.5 ± 10.9

7.3.3 硬化体圧縮強度の安定性

PCX-TBB および TheraCal LC[®] 硬化試料の圧縮強度 (疑似体液浸漬あり・なし) を Fig. 7-3 に示す。PCX-TBB の圧縮強度は疑似体液に浸漬しない試料で 82.5 MPa, 疑似体液浸漬試料で 86.2 MPa であった。TheraCal LC[®] の圧縮強度は疑似体液浸漬なしで 124.6 MPa と高い値を示したが、疑似体液浸漬試料では 99.8 MPa であり、疑似体液浸漬により圧縮強度が低下する傾向を示した。

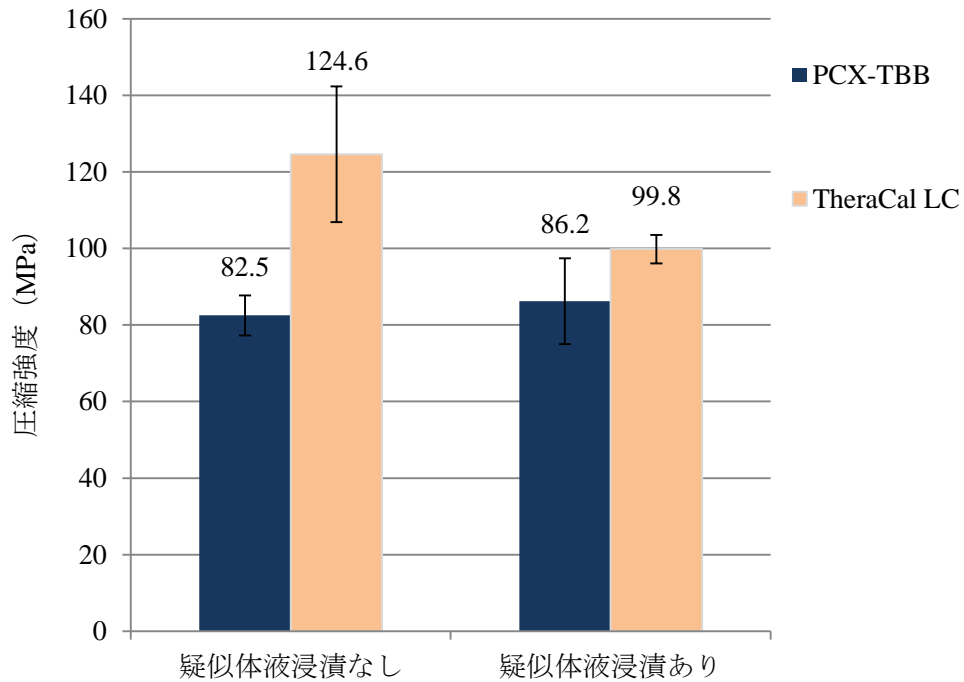


Fig. 7-3 PCX-TBB および TheraCal LC[®]硬化試料の 37 °C · 30 日保管後の圧縮強度 (疑似体液浸漬あり・なし)

7.3.4 リン酸カルシウム結晶の形成能

疑似体液浸漬後の硬化試料表面の SEM 像を Fig. 7-4 に示す。疑似体液浸漬 1 日後, PCX-TBB および TheraCal LC[®]の硬化体表面に小さな粒状の結晶が形成していた。浸漬 3 日後, 両材で結晶の増加が認められた。浸漬 7, 14 および 30 日後において, PCX-TBB 硬化試料表面に形成した結晶は連続的に成長し, ナノクラスター状の結晶が重なりあった像が観察された。一方, TheraCal LC[®]の硬化試料表面に形成した結晶は, 7, 14 および 30 日浸漬後もまばらな状態であった。また, EDS 分析において, 両材に形成した結晶からリン酸カルシウムの構成元素であるリンとカルシウムが検出することを確認した (Table 7-4)。

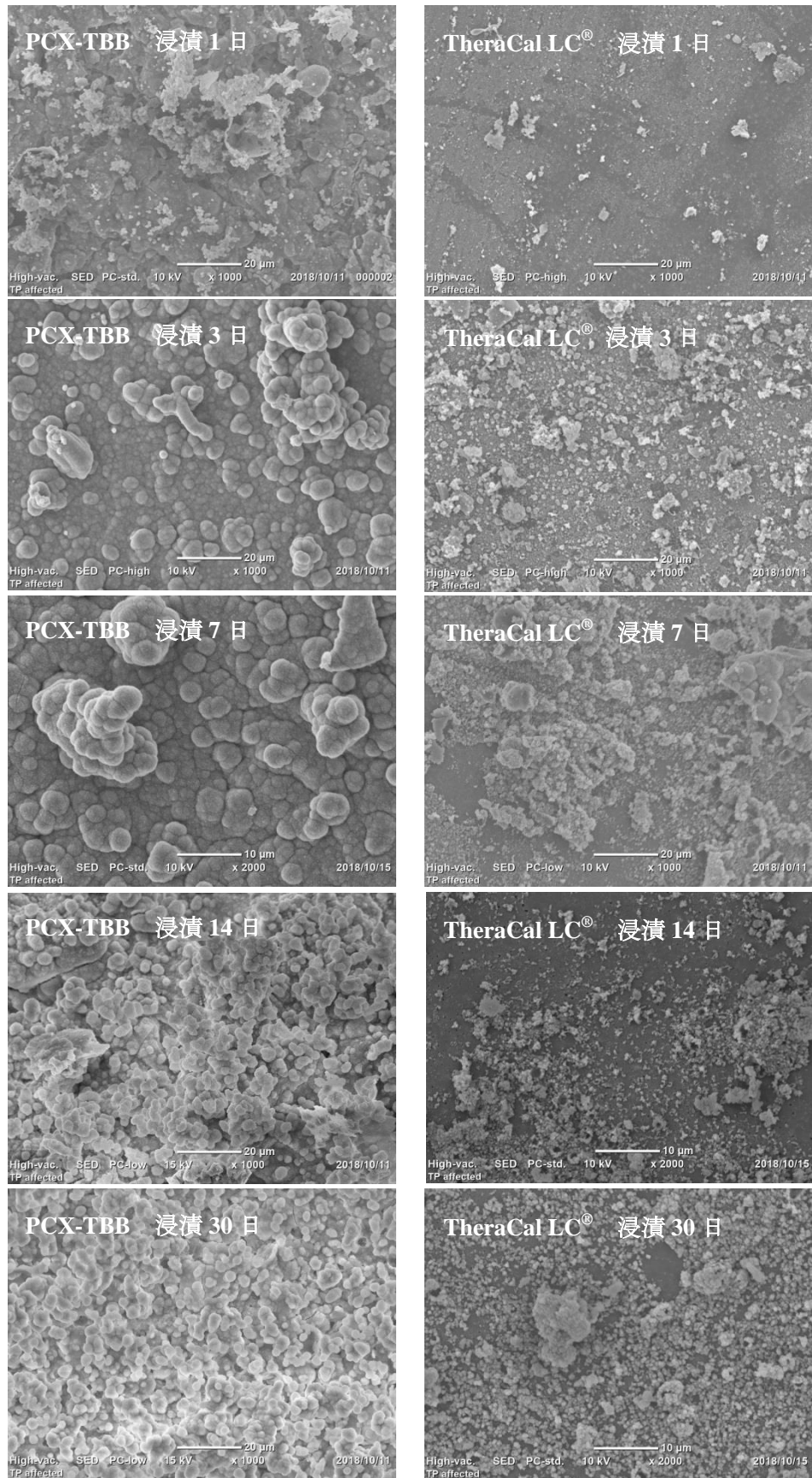


Fig. 7-4 硬化試料表面のSEM像（疑似体液浸漬後）

Table 7-4 各材料硬化体表面に形成した結晶の Ca/P 比

材料	元素	SBF 浸漬日数				
		1	3	7	14	30
PCX-TBB	Ca at%	63.05	65.94	67.46	66.49	74.60
	P at %	36.95	34.06	32.54	33.51	25.40
	Ca/P ratio	1.71	1.94	2.07	1.98	2.94
TheraCal LC [®]	Ca at %	75.05	69.93	70.15	71.36	72.60
	P at %	24.95	30.07	29.85	28.64	27.40
	Ca/P ratio	3.01	2.33	2.35	2.49	2.65

7.3.5 Fourier-transform infrared absorption (FT-IR) による結晶の分析

Fig. 7-5 に PCX-TBB と TheraCal LC[®]（疑似体液浸漬なし・7日間浸漬）とハイドロキシアパタイト標準品の FT-IR スペクトルを示す。ハイドロキシアパタイト標準品では 1020 cm^{-1} 付近に特徴的なピークが検出された。疑似体液に浸漬しない硬化試料表面の FT-IR 分析では、PCX-TBB と TheraCal LC[®]ともに、ハイドロキシアパタイトに一致するピークを認めなかった。一方、疑似体液に7日間浸漬した硬化試料表面の分析では、両材ともにハイドロキシアパタイトに特有のピークを検出した。

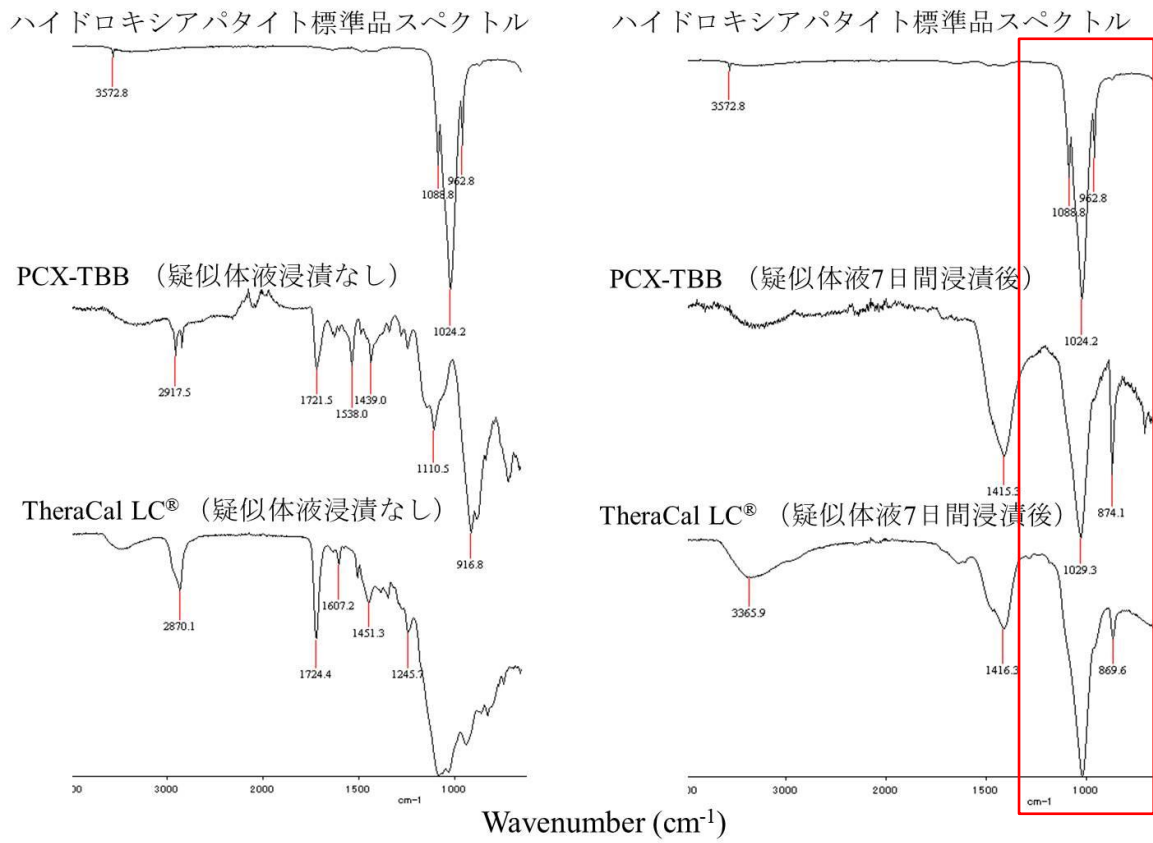


Fig. 7-5 ハイドロキシアパタイト標準品および各材料硬化試料表面の FT-IR スペクトル（疑似体液浸漬なし・7日間浸漬後）

7.4 考察

本研究では、TBBにより重合した新規レジン複合型MTA材料（PCX-TBB）と臨床使用されているレジン複合型MTA材料（TheraCal LC®）の溶解性、カルシウム徐放性、圧縮強度およびアパタイト形成能について比較評価した。従来、覆髄材料として広く使用されてきた水酸化カルシウムは、その高い溶解性から1~2年以内に適用した材料直下のデンティンブリッジにトンネル状の欠陥が生じ、歯髄の約50%が微小漏出により感染または壊死する可能性がある^{9,10}。また、根管充填においても、材料の溶解は封鎖性の低下に繋がり、細菌が侵入しやすくなるため好ましくないとされている^{11,12}。このため、根管充填用シーラーに関する国際規格であるISO 6876では材料の溶解性に関する規定が設けられている。歯冠修復材料とは異なり、MTAなどの成分の徐放性を有する材料は有効成分を放出することで性能を発揮するため、ISOに規定されている溶解性評価

手法には議論がある⁵⁾。そこで本研究では、MTAにとって重要な性能であるカルシウムの持続的な放出性と溶解性を併せて評価した。評価の結果、PCX-TBBのカルシウム放出濃度はTheraCal LC[®]よりも高く、浸漬14日間および30日間後では2倍以上の濃度となった (Table 7-3)。一方、Table 7-2に示した溶解率の比較では、PCX-TBBの溶解率 (2.4%) はTheraCal LC[®] (4.0%) よりも低く、PCX-TBBが有効成分を放出しながらも材料自体が溶解しにくいことが明らかとなった。これは、TBBがカンファーキノンを含む一般的な重合開始剤と比較して高い転化率でモノマーを重合させる¹³⁾ためと考える。さらに、酸素や水の存在下で重合活性が向上するTBBによる重合¹⁴⁾とは異なり、TheraCal LC[®]は酸素の重合阻害を受ける⁴⁾。PCX-TBBとTheraCal LC[®]の重合機構の違いから、両材の溶解率の相違はモノマーやオリゴマーの溶出に起因していると言える。口腔内は水や酸素の重合阻害要因が必ず存在する。このような環境下でTBBを重合開始剤とするPCX-TBBは、より有効に機能することが期待できる。

材料からの有効成分の放出により、材料物性が低下することが懸念される。よって本研究では、PCX-TBBおよびTheraCal LC[®]のカルシウム放出が両材の物性に影響を及ぼすか否かを確認するため、疑似体液浸漬前後の硬化試料の圧縮強度を測定した。その結果、PCX-TBBの圧縮強度は疑似体液に浸漬後も変化なく、安定していることを確認した。一方、TheraCal LC[®]の圧縮強度は疑似体液浸漬後にわずかに低下する傾向を示した (Fig. 7-3)。MTA材料では、MTAの水和反応により圧縮強度が向上することが報告されている¹⁵⁾。すなわち、TheraCal LC[®]の高い溶解率と圧縮強度の低下は、MTAの水和反応に伴うカルシウムの放出に起因するものではなく、硬化体からのモノマー、オリゴマーの溶出や無機材料の崩壊が原因であると推定される。特に、TheraCal LC[®]に含まれる無機成分であるポルトランドセメントの崩壊は、疑似体液中での水和反応の進行を妨げている可能性もある。

材料表面のヒドロキシアパタイトの形成と硬組織誘導能はMTAの臨床的成功にとって重要な性能である¹⁶⁾。Kokuboら¹⁷⁾は、疑似体液中でのアパタイト形成能を評価することが生体内での骨再生活性の予測に有効であると報告している。したがって本研究では、材料表面におけるヒドロキシアパタイト形成能をISO 23317に従って評価した。疑似体液に浸漬した後の硬化試料表面のSEM観察から、PCX-TBBはTheraCal LC[®]よりも多量のリン酸カルシウム結晶を形成することが明らかであった (Fig. 7-4)。PCX-TBBの硬化試料表面では、ナノクラスター状の結晶が密に形成されており、結晶形状はヒドロキシアパタイト¹⁸⁾に類似していた。また、硬化試料表面のFT-IR分析では、疑似体液に浸漬することでPCX-TBBおよびTheraCal LC[®]にヒドロキシアパタイトに特徴的なピークが検出された。

MTA 表面に形成する結晶の形態は材料の生物活性に大きく影響し、結晶粒子が小さいほどより多くのタンパク質を吸収し、骨芽細胞などの硬組織再生に関わる細胞の接着を誘導する¹⁹⁾。

PCX-TBB 硬化試料表面では小さな結晶が密に形成されており (Fig. 7-4)、PCX-TBB が高い細胞増殖能とそれに伴う硬組織誘導能を有することが示唆された。リンとカルシウム元素の比率 (Ca/P 比) もまた材料の生物活性度に大きく影響する。疑似体液に 1, 7, 14 日間浸漬した粉液混合型 MTA 材料の Ca/P 比は、それぞれ 3.84, 8.33, 2.74 であり¹⁹⁾、ハイドロキシアパタイトの化学量論的 Ca/P 比 (1.67)¹⁸⁾ よりも高い。高い Ca/P 比は、結晶表面でのカルシウムの沈殿を示し、望ましい生物活性・生体適合性・硬組織誘導能につながる可能性がある¹⁹⁾。PCX-TBB および TheraCal LC[®] の硬化試料表面に形成した結晶の Ca/P 比 (Table 7-4) は、PCX-TBB で 1.71 から 2.94, TheraCal LC[®] で 2.33 から 3.01 の範囲であり、何れもハイドロキシアパタイトの化学量論的 Ca/P 比よりも高かった。このことから、PCX-TBB および TheraCal LC[®] は優れた生物活性・生体適合性・硬組織誘導能を持つと推察された。

本研究では、PCX-TBB と TheraCal LC[®] の両材が Ca/P 比の高い結晶形成能を示した。また、PCX-TBB で形成された結晶量が TheraCal LC[®] よりも遥かに多いことから、PCX-TBB が TheraCal LC[®] よりも優れた硬組織誘導能を有することが示唆された。

7.5 結論

新規レジン複合型 MTA 材料 (PCX-TBB) は低い溶解性、高いカルシウム放出性および安定した圧縮強度を示した。PCX-TBB の特性は、すでに臨床使用されているレジン複合型 MTA 材料

(TheraCal LC[®]) の特性よりも優れていた。また、PCX-TBB と TheraCal LC[®] の両材が Ca/P 比の高いリン酸カルシウム結晶の形成能を示し、PCX-TBB は TheraCal LC[®] よりも多量の結晶を形成できることが明らかとなった。

参考文献

1. Torabinejad M.; Hong CU.; McDonald F.; Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J. Endod.* **1995**, *21*, 349-353.
2. Chiang TY.; Ding SJ. Comparative physicochemical and biocompatible properties of radiopaque dicalcium silicate cement and mineral trioxide aggregate. *J. Endod.* **2010**, *36*, 1683-1687.
3. Basturk FB.; Nekoofar MH.; Gunday M.; Dummer PM. Effect of varying water-to-powder ratios and ultrasonic placement on the compressive strength of mineral trioxide aggregate. *J. Endod.* **2015**, *41*, 531-534.
4. Chen L.; Suh BI. Cytotoxicity and biocompatibility of resin-free and resin-modified direct pulp capping materials: A state-of-the-art review. *Dent. Mater. J.* **2017**, *36*, 1-7.
5. Gandolfi MG.; Siboni F.; Prati C. Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *Int. Endod. J.* **2012**, *45*, 571-579.
6. Cannon M.; Gerodias N.; Viera A.; Percinoto C.; Jurado R. Primate pulpal healing after exposure and TheraCal application. *J. Clin. Pediatr. Dent.* **2014**, *38*, 333-337.
7. ISO 6876. International Organization for Standardization. Dental root canal sealing materials. **2012**.
8. ISO 23317. International Organization for Standardization. Implants for surgery – In vitro evaluation for apatite-forming ability of implant materials. **2014**.
9. Koike T.; Polan MAA.; Izumikawa M.; Saito T. Induction of reparative dentin formation on exposed dental pulp by dentin phosphoryn/collagen composite. *Biomed. Res. Int.* **2014**, doi: 10.1155/2014/745139
10. Mohammadi Z.; Dummer PM. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int. Endod. J.* **2011**, *44*, 697-730.
11. Desai S.; Chandler N. Calcium hydroxide-based root canal sealers: a review. *J. Endod.* **2009**, *35*, 475-480.
12. Wu MK.; Wesselinek PR.; Boersma J. A- 1year follow-up study on leakage of four root canal sealers at different thickness. *Int. Endod. J.* **1995**, *28*, 185-189.
13. Hirabayashi C.; Imai Y. Studies on MMA-TBB resin. I. Comparison of TBB and other initiators in the polymerization of PMMA/MMA resin. *Dent. Mater. J.* **2002**, *21*, 314-321.

14. Okamoto Y.; Takahata K.; Saeki K. Studies on the behavior of partially oxidized tributylborane as a radical initiator for methyl methacrylate (MMA) polymerization. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1247-1248.
15. Parirokh M.; Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: A comprehensive literature review - Part I: Chemical, Physical, and Antibacterial Properties. *J. Endod.* **2010**, *36*, 16-27.
16. Okiji T.; Yoshida K. Reparative Dentinogenesis Induced by Mineral Trioxide Aggregate: A Review from the Biological and Physicochemical Points of View. *Int. J. Dent.* **2009**, doi: 10.1155/2009/464280
17. Kokubo T.; Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomater.* **2006**, *27*, 2907-2915.
18. Ansari M.; Naghib SM.; Moztarzadeh F.; Salati A. Synthesis and characterization of hydroxyapatite calcium hydroxide for dental composites. *Ceramics-Silikáty.* **2011**, *55*, 123-126.
19. Mehrnaz H.; Reza KS.; Azam V.; Hanieh N. Physicochemical properties of MTA, CEM, hydroxyapatite and nano hydroxyapatite-chitosan dental cements. *Biomed. Res.* **2016**, *27*, 442-448.

第八章 トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の直接覆髄の効果について：臨床実績がある MTA 含有製品との比較

8.1 はじめに

第五章、第六章では、PCX-TBB が優れた辺縁封鎖性を有し、MTA 材料として好ましい物理化学的特性を有することを *in vitro* で確認した。第四章で述べたとおり、MTA 材料はその用途から歯科材料の中でもより高い安全性が求められる。そのため、モノマーの重合により硬化する材料は、未反応モノマーの溶出による為害性が懸念されている¹⁻³⁾。

TBB を重合開始剤とする材料は硬化後の細胞毒性や周囲組織への為害性が少ない^{4,5)}ことは第二章で述べたとおりである。さらに、MTA 材料の臨床用途のひとつである直接覆髄においても、TBB を使った材料が良好な予後を示すことが示唆されている⁶⁻⁸⁾。PCX-TBB も重合開始剤として TBB を用いるため、高い生体適合性を有することが予期される。また、配合したポルトランドセメントの効果により硬組織誘導能の発揮も期待できる。そこで本章では、PCX-TBB の直接覆髄としての効果と生体適合性を、臨床実績のあるレジン複合型 MTA 材料 TheraCal LC[®]との比較により *in vivo* で評価した。すなわち、イヌの歯に形成した露髄窩洞を両材で直接覆髄した後の周囲組織の炎症性変化を評価するとともに、硬組織誘導能を示すデンティンブリッジ（第四章参照）の形成状態を病理学的観察により評価した。

8.2 実験材料および方法

本章の評価は、医療機器材料の生体適合性評価に関する国際規格 ISO7405⁹⁾に準拠して実施した。

8.2.1 動物愛護に関わる基準等

動物愛護法規および基準は以下のとおりである。

- ・ ISO 10993-2 : 2006 Biological evaluation of medical devices – Part 2 : Animal welfare requirements.
- ・ 「動物の愛護及び管理に関する法律」（昭和 48 年 10 月 1 日 法律第 105 号，最終改正 平成 26 年 5 月 30 日 法律第 46 号）
- ・ 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成 18 年 4 月 28 日 環境省告示

8.2.2 動物実験倫理

本研究は，動物実験の必要性および苦痛の軽減等について株式会社化合物安全性研究所の動物実験倫理委員会により審議され，管理者の承認を得ており，研究施設の動物実験倫理規定に準拠して実施した（倫理審査番号：AN201710914-01）。

8.2.3 実験動物

12～13 ヶ月齢の雌のナルクビーグル（北山ラベス株式会社）5 匹を使用した。部位は上顎の臼歯 4, 5 および下顎の臼歯 4～6 から無作為に 8 本を使用した。給餌は毎日 1 匹あたり 300g とし，給水は給水器を用いて自由に摂取させた。

8.2.4 実験材料

本研究に用いた材料は第七章と同様である。

8.2.5 窩洞形成および覆髄方法

イヌに鎮痛剤のメロキシカム（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，0.04 mL/kg）を皮下投与した後，プロポフォールの静脈内投与にて導入麻酔を施した。麻酔投与量は覆髄材料適応時の体重に基づいて算出した。気管内チューブを挿管してイソフルラン（マイラン製薬株式会社，吸入濃度 5.0～3.0 %）を吸入させ麻酔を維持した。なお，術中は生理食塩液（日本薬局方生理食塩液）を焼側皮静脈から点滴静注した。PXC-TBB あるいは TheraCal LC[®]を埋植する歯周囲に 2 % エピネフリン含有塩酸リドカイン（歯科用キシロカイン，デンツプライシロナ株式会社）を 0.3～1.8 mL 投与し，湿潤麻酔を施した。また，過酸化水素水（日本薬局方オキシドール，ヤクハン製薬株式会社）およびクロルヘキシジン（うがい薬コロロ SP，サラヤ株式会社）を塗布して歯の表面を消毒した。消毒後，歯の歯冠中央部の頬側または唇側にダイヤモンドポイント FG レギュラー 440SS（ISO#010，径 0.9 mm，株式会社松風）を用いて窩洞を形成した。窩洞内に生理食塩液を注入しつつ，エラスチールバーCANo.1/4（ISO#005，株式会社松風）を用いて窩洞中央部を直径 0.6 mm 露髄させた。生理食塩液で洗浄して止血した後に，滅菌綿球で乾燥させた。PCX-TBB はペースト 0.1 g とキャタリスト V1 滴を混和して調製したものを露髄部に適用した。TheraCal LC[®] は製造者指示に従い周囲象牙質を 1 mm 以上覆うように厚み 1mm 以下に填入し，歯科用光照射器

(ディーラックス 10, 有限会社デントレード) を用いて照射強度 500 mW/cm^2 にて 20 秒間以上の光照射を行った。なお、適用する材料はイヌ 1 匹, 8 窩洞につき PCX-TBB を 5 窩洞, TheraCal LC[®] を 3 窩洞とし, それぞれの材料の適用部位や施術の順番は無作為とした。材料を適用した後, 窩洞を歯冠充填用レジジン (ボンドフィル SB プラス, サンメディカル株式会社) で封鎖した。

窩洞と露髄部 (材料埋植部) の略図を Fig. 8-1 に, 実例を Fig. 8-2 に示す。

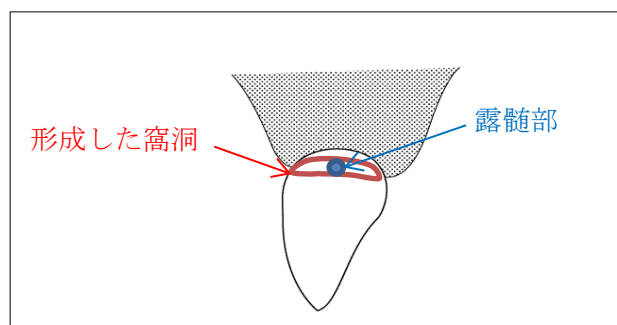


Fig. 8-1 窩洞と露髄部の略図

8.2.6 標本の作製

埋植 7 日後および 69 日後にイヌに鎮痛剤メロキシカムを皮下投与した後, ペントバルビタールナトリウム麻酔 (共立製薬株式会社, 0.6 mL/kg) 下で腋窩動静脈の切断により放血致死させた。その後, 充填材料, 歯, それらの支持組織およびその他の異常の有無について肉眼的に観察し, 上顎および下顎を採取した。上顎および下顎は 10 % 中性緩衝ホルマリン液で固定して保存した。その後, 試験物質が埋植された歯を脱灰してパラフィンブロックを作製し, 歯の長軸方向から窩洞全長にわたって厚さ $5 \sim 10 \mu\text{m}$ の連続切片を作製した後, 1 枚おきにヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) 標本作製した。

8.2.7 歯髄の評価

採取時期および覆髄材ごとに窩洞形成による露髄の有無, 歯髄変化を観察した。

8.2.8 炎症性細胞浸潤の等級付け

材料を埋植した歯ごとに窩洞全長にわたって均等に間隔をおいた 5 枚の標本を選択して鏡検し, 露髄部に隣接する歯髄組織の炎症性細胞浸潤を ISO7405 に従って等級付けた (Table 8-1)。等級の合計を等級付けした標本の数で除した値をその歯の等級の平均とし, それぞれの材料を適用した全ての歯の平均値から炎症反応指数を求めた。

Table 8-1 炎症性細胞浸潤の等級 (ISO7405)

炎症の等級	炎症の程度	炎症性変化の内容
0	炎症なし	試料の組織像には炎症性変化を認めない
1	軽度の炎症	露髄部に隣接する歯髄組織内に、炎症性細胞が散在
2	中等度の炎症	露髄部に隣接する歯髄組織内に、炎症性細胞の局所的な小集合が存在
3	強度の炎症	露髄部に隣接する歯髄組織に、広範な炎症性細胞浸潤
4	組織の壊死	膿瘍形成、又は露髄部に隣接する歯髄組織だけに限局されな いで広がった炎症性細胞浸潤

8.2.9 デンティンブリッジの形成量

デンティンブリッジの形成量は、材料を埋植した窩洞全長にわたって均等に間隔をおいた5枚の標本の中から、形成量が目視で最大であると判断される標本を用いて評価した。形成量はISO7405に従い、デンティンブリッジの形成がない：0、部分的に形成：1、完全封鎖：2の3段階で等級付けした。

8.2.10 デンティンブリッジの面積

デンティンブリッジの形成を認めた標本のうち、目視にて形成量が最大であると判断される標本と最小であると判断される標本の各1枚を抽出して以下の方法で形成領域の面積を算出した。

- 1) デンティンブリッジの形成領域の全体が視野に収まる倍率で写真撮影した。なお、対物マイクロメーターを標本撮影時と同倍率で撮影し、現像した。
- 2) 1)で得られた各写真に5mm方眼を付した。
- 3) 5mm角の方眼を付した写真中のデンティンブリッジの形成領域が目視で3/4以上あると確認された方眼の個数(x)を計測した。
- 4) 現像されたネガフィルムの対物マイクロメーターの長さ(mm:y)を測定した。
- 5) 1)の写真の長径およびそのネガフィルムの長径を計測し、写真の拡大倍率を算出した [(写真の長径 mm)/(ネガフィルムの長径 mm):z]。
- 6) 得られたx,yおよびz値を計算式[1]に代入してデンティンブリッジの形成領域の面積を算出した。

$$\text{デンティンブリッジの形成領域の面積 } (\mu\text{m}^2) = x \times [5/(y \times z)]^2 \times 10^6 \quad \dots \quad [1]$$

8.2.11 デンティンブリッジの分布

窩洞に水平な領域でのデンティンブリッジの歯髓腔占拠割合を、歯髓腔にデンティンブリッジが入り込んでいない場合：0，歯髓腔の1/4まで；1，歯髓腔の半分程度：2，歯髓腔の3/4程度まで：3，歯髓腔のほぼ全体もしくは水平領域をこえて増殖していた場合：4の5段階で等級付けした。

8.3 結果

材料を埋植してから7日後および69日後の歯髓に隣接する歯髓組織における炎症性細胞浸潤の等級とデンティンブリッジ形成の状態をTable 8-2, 8-3に示す。また、代表的な組織像をFig. 8-2～8-5示す。

Table 8-2 PCX-TBB および TheraCal LC®の病理組織学的評価 (埋植 7 日後)

材料	動物 No	埋植部位 ^a (臼歯)	炎症性細胞湿潤の等級		デンティンブリッジの形成		
			炎症の等級 ^b	炎症反応指数 ^c	等級 ^d	分布 ^e	面積 (μm) (動物 No-部位)
PCX-TBB	1	左上 4 番	0.0	0.2	0	(-)	(-)
		右下 4 番	0.0		0	(-)	
		右下 5 番	*		0	(-)	
		左下 4 番	2.0		0	(-)	
		左下 5 番	0.0		0	(-)	
	2	右上 5 番	0.0		0	(-)	
		左上 5 番	0.0		0	(-)	
		右下 4 番	0.0		0	(-)	
		右下 6 番	0.0		0	(-)	
		左下 4 番	0.0		0	(-)	
TheraCal LC	1	左上 5 番	0.0	0.0	0	(-)	(-)
		右下 6 番	0.0		0	(-)	
		左下 6 番	*		0	(-)	
	2	右上 4 番	0.0		0	(-)	
		左上 4 番	0.0		0	(-)	
		左下 6 番	0.0		0	(-)	

Table 8-3 PCX-TBB および TheraCal LC®の病理組織学的評価（埋植 69 日後）

材料	動物 No	埋植部位 ^a (臼歯)	炎症性細胞湿潤の等級		デンティンブリッジの形成		
			炎症の等級 ^b	炎症反応指数 ^c	等級 ^d	分布 ^e	面積 (μm) (動物 No-部位)
PCX-TBB	3	右上 5 番	0.0	0.6	1	1	最小：20,000 (No.5-右上 4 番) 最大：379,000 (No.5-左下 4 番)
		左上 4 番	0.0		2	2	
		右下 4 番	3.0		1	2	
		右下 6 番	0.0		2	2	
		左下 5 番	3.0		1	1	
	4	左上 4 番	2.0		1	1	
		左上 5 番	0.0		1	2	
		右下 4 番	0.0		2	1	
		左下 5 番	0.0		1	1	
	5	右上 4 番	0.0		1	2	
		右下 4 番	0.0		1	3	
		右下 6 番	0.0		2	3	
		左下 4 番	0.0		2	4	
		左下 5 番	*		**	1	
	TheraCal LC	3	左上 5 番		*	0	
右下 5 番			0.0	1	2		
4		右上 4 番	0.0	1	1		
		右下 6 番	2.0	1	1		
		左下 4 番	2.0	1	1		
5		右上 5 番	0.0	1	1		
		左上 4 番	1.0	1	1		
		右下 5 番	2.0	1	1		

^a 番号は臼歯前方からの位置を示す；^b 0：炎症なし，1：軽度の炎症，2：中等度の炎症，3：強度の炎症，4：組織の壊死；^c 炎症の等級の平均の総合計/等級付けした歯の数（埋植 7 日後 PCX-TBB：9 本，TheraCal LC®：5 本，埋植 69 日後 PCX-TBB：13 本，TheraCal LC®：7 本）；^d 0：デンティンブリッジの形成なし，1：部分的に形成，2：完全封鎖；^e 0：歯髄腔にデンティンブリッジの入り込みなし，1：歯髄腔の 1/4 まで，2：歯髄腔の半分程度，3：歯髄腔の 3/4 程度まで，4：歯髄腔のほぼ全体もしくは水平領域をこえて増殖；*：露髄が認められない，**：露髄部以外にデンティンブリッジが形成，(-)：空欄

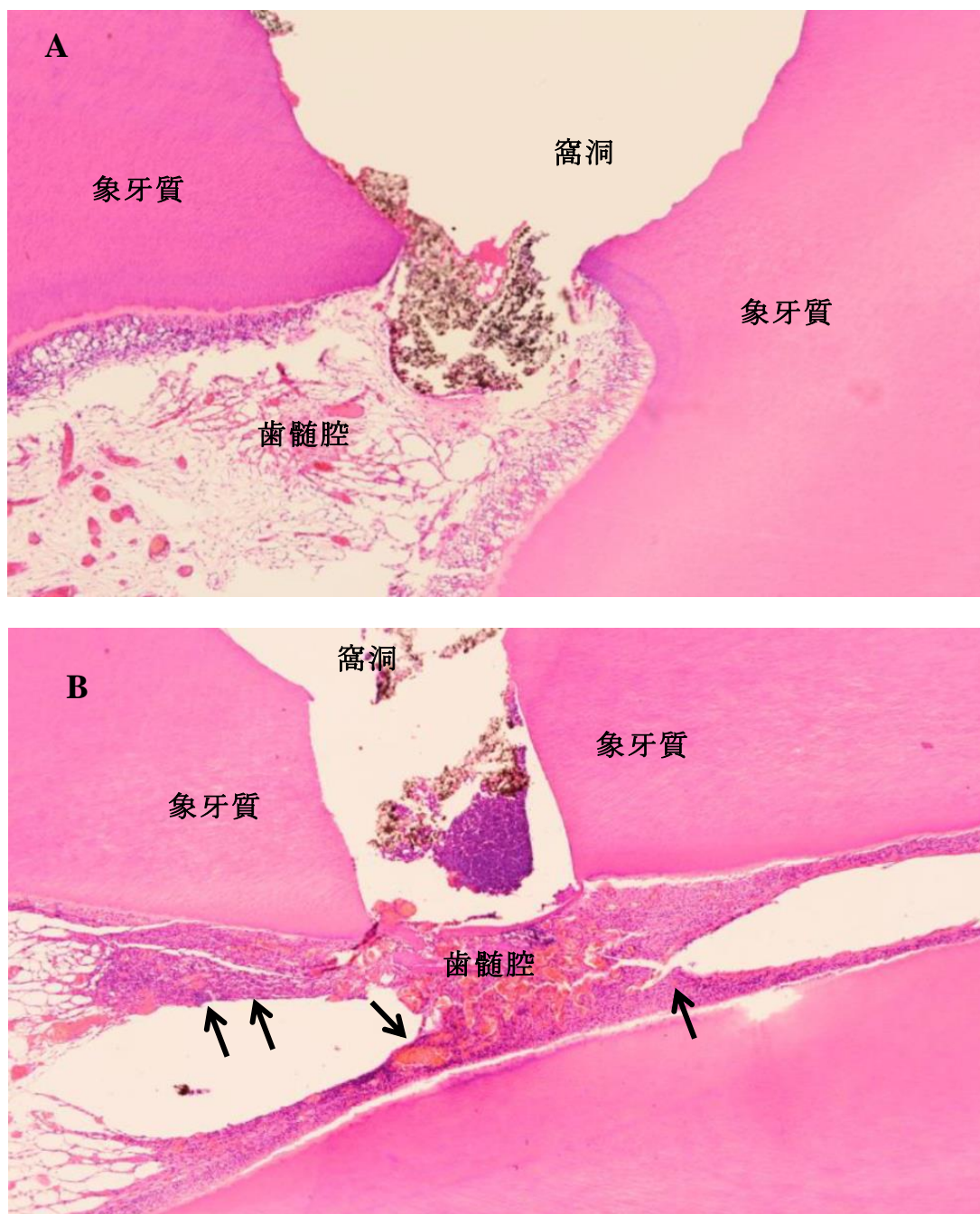
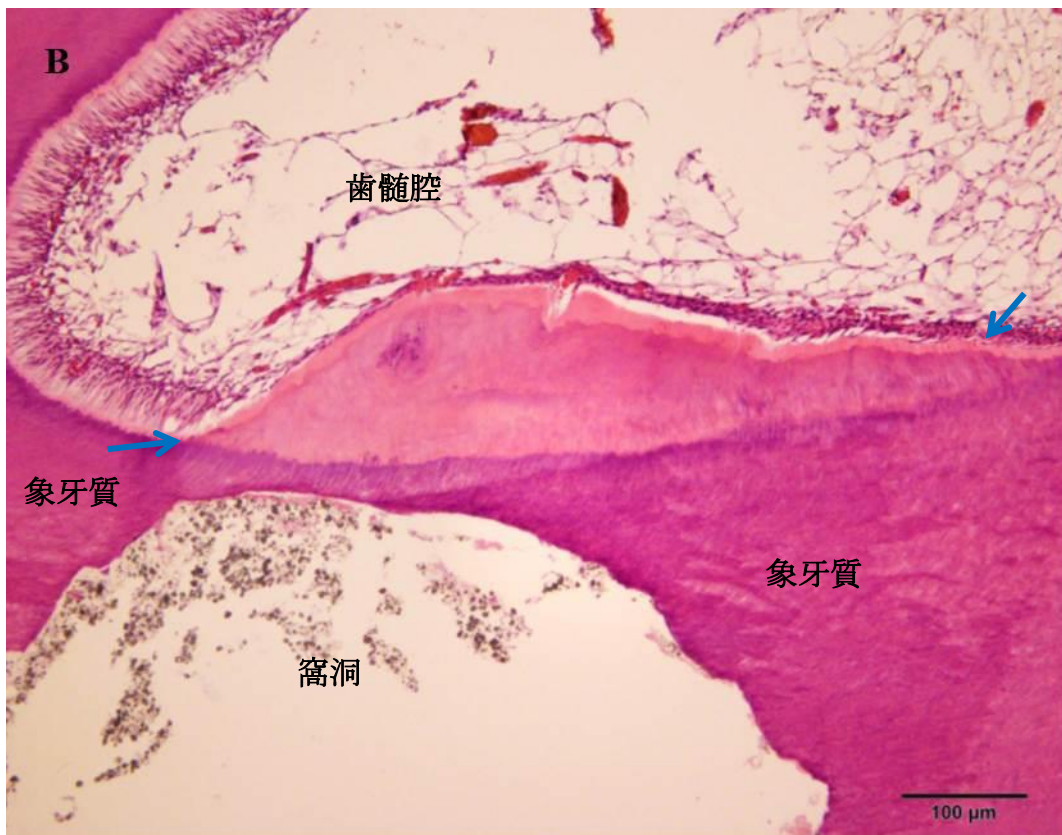
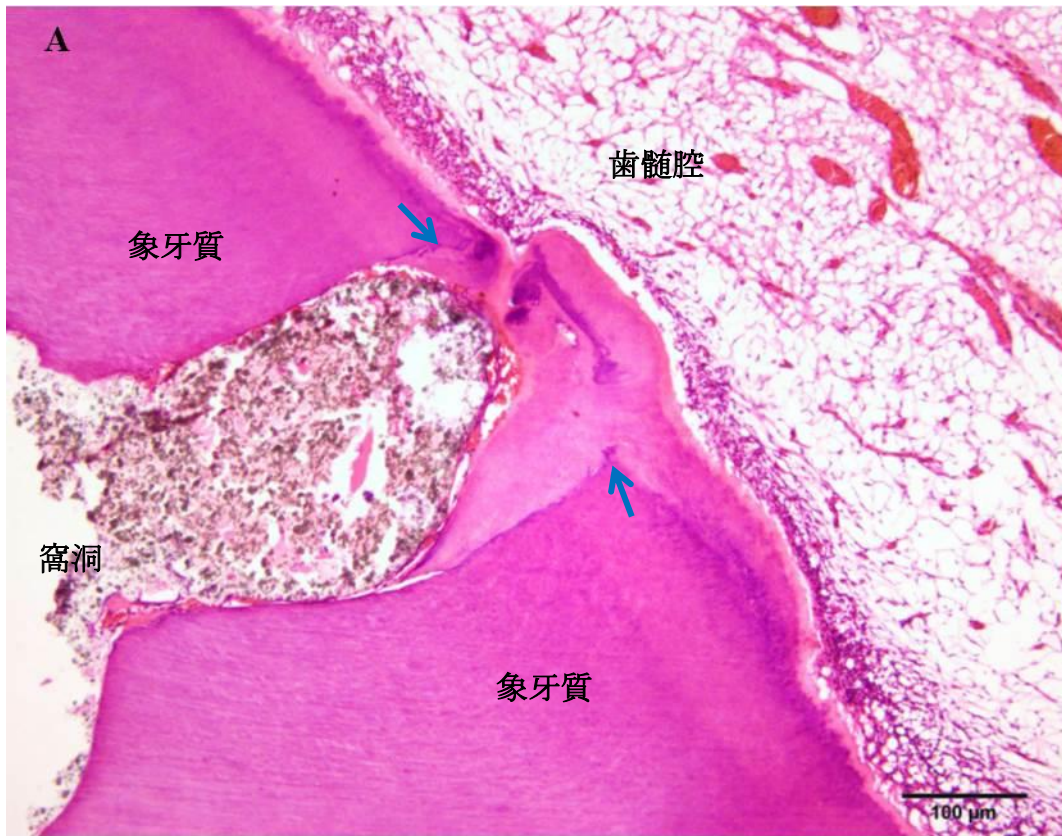


Fig. 8-2 PCX-TBB 埋植 7 日後の病理組織像

矢印：炎症性細胞の浸潤，A：動物番号 2，右下 6 番，炎症の等級 0.0：炎症なし，B：動物番号 1，左下 4 番，炎症の等級 2.0：中等度の炎症



Fig. 8-3 TheraCal LC[®]埋植 7 日後の病理組織像
動物番号 2, 左上 4 番, 炎症の等級 0.0 : 炎症なし



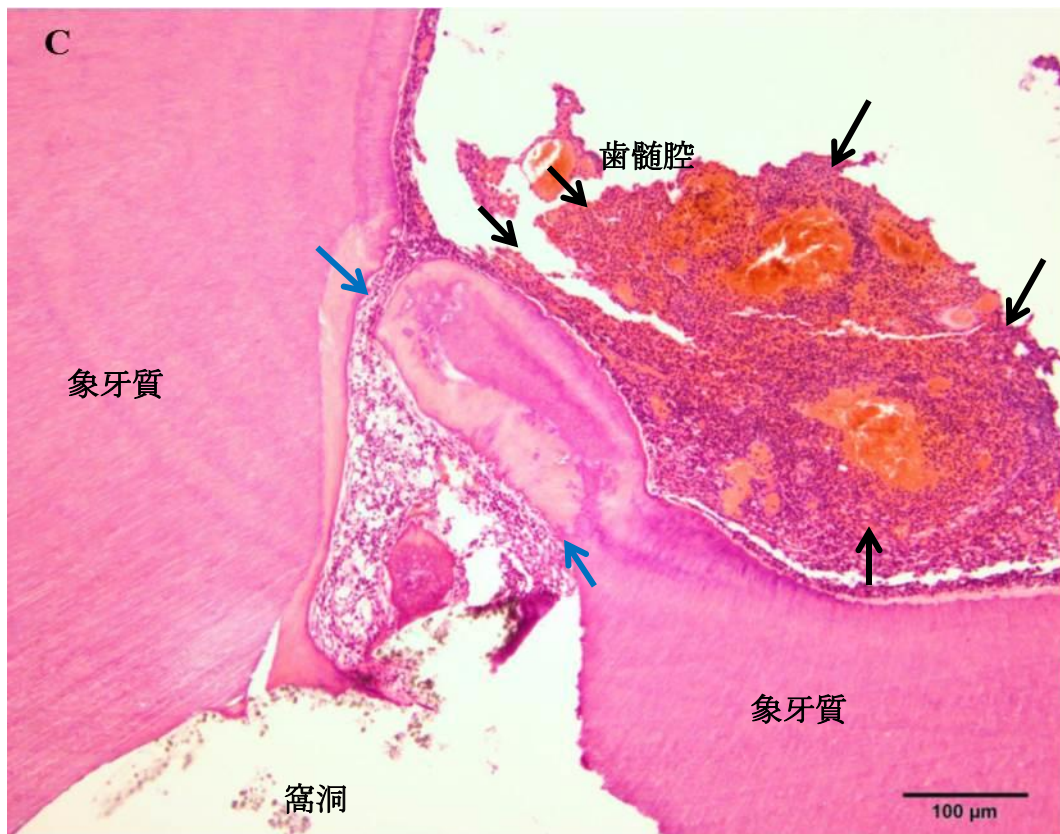
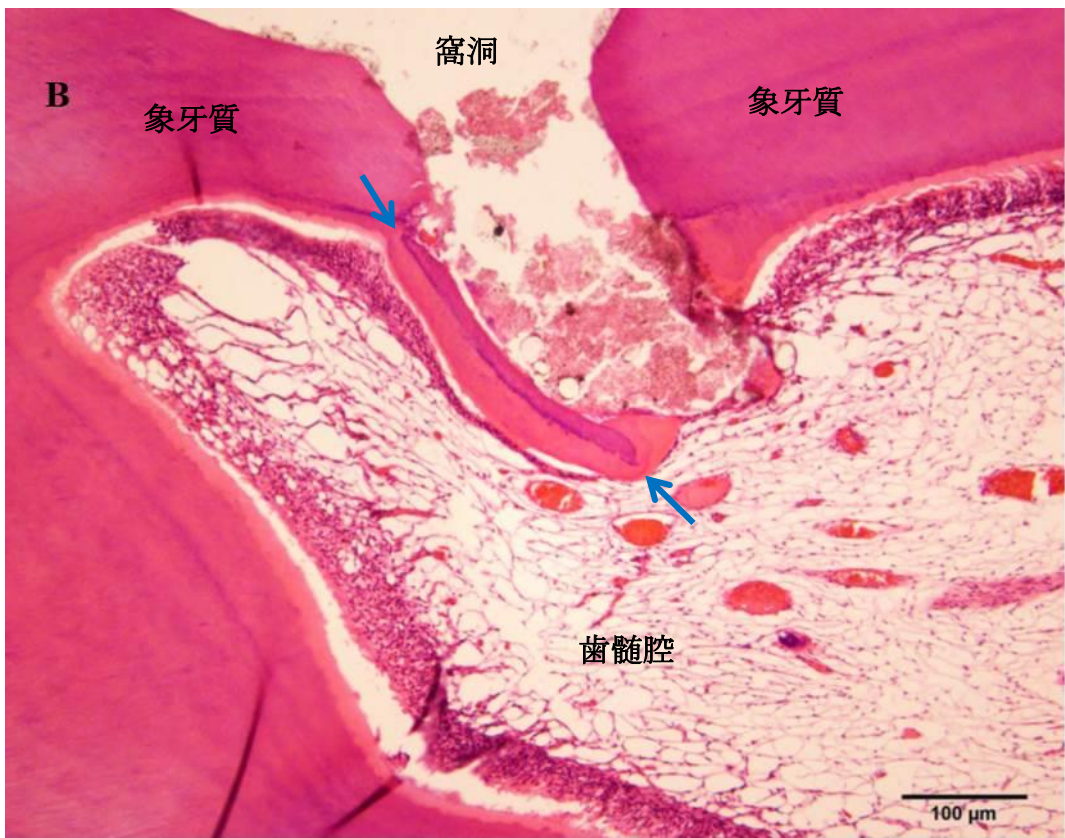
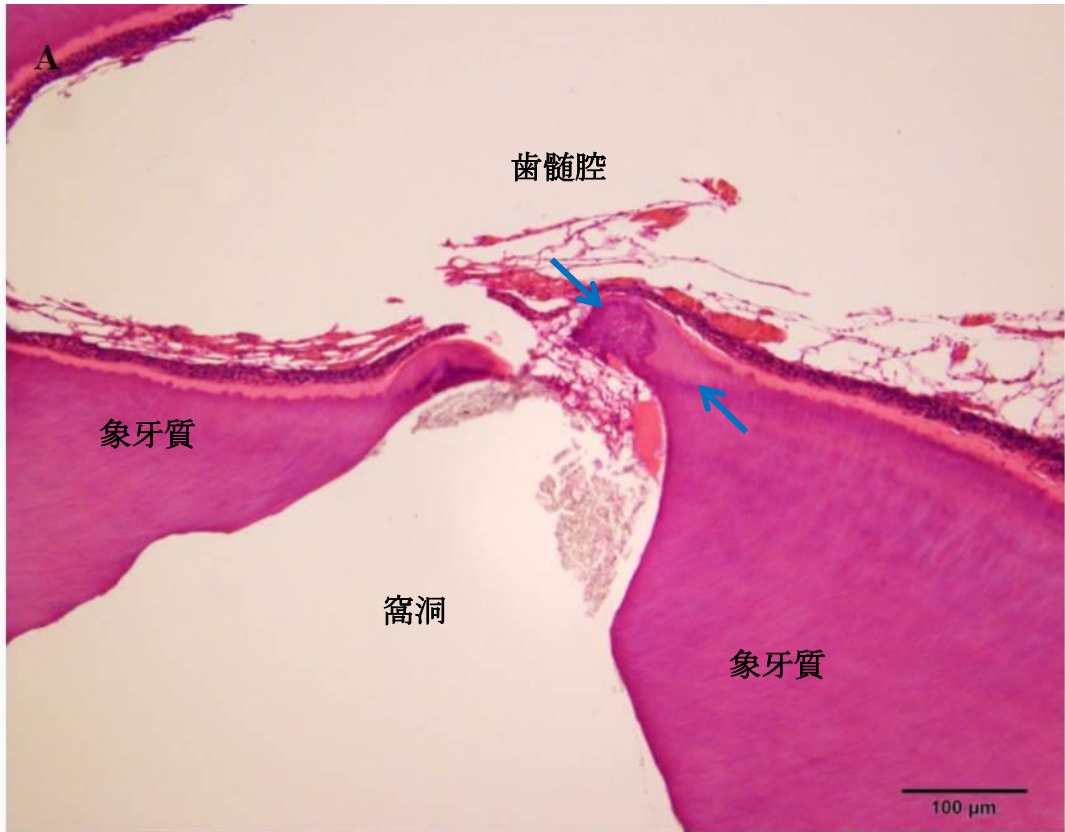


Fig. 8-4 PCX-TBB 埋植 69 日後の病理組織像

黒矢印：炎症性細胞の浸潤，青矢印：形成したデンティンブリッジ，A：動物番号 3，右上 5 番，炎症の等級 0.0：炎症なし，被蓋硬組織の等級 1：部分的に形成，被蓋組織の分布 1：歯髓腔の 1/4 まで，B：動物番号 3，右下 6 番，炎症指数 0.0：炎症なし，被蓋硬組織の等級 2：完全封鎖，被蓋組織の分布 1：歯髓腔の 1/4 まで，C：動物番号 3，左下 5 番，炎症指数 3.0：強度の炎症，被蓋硬組織の等級 1：部分的に形成，被蓋組織の分布 1：歯髓腔の 1/4 まで



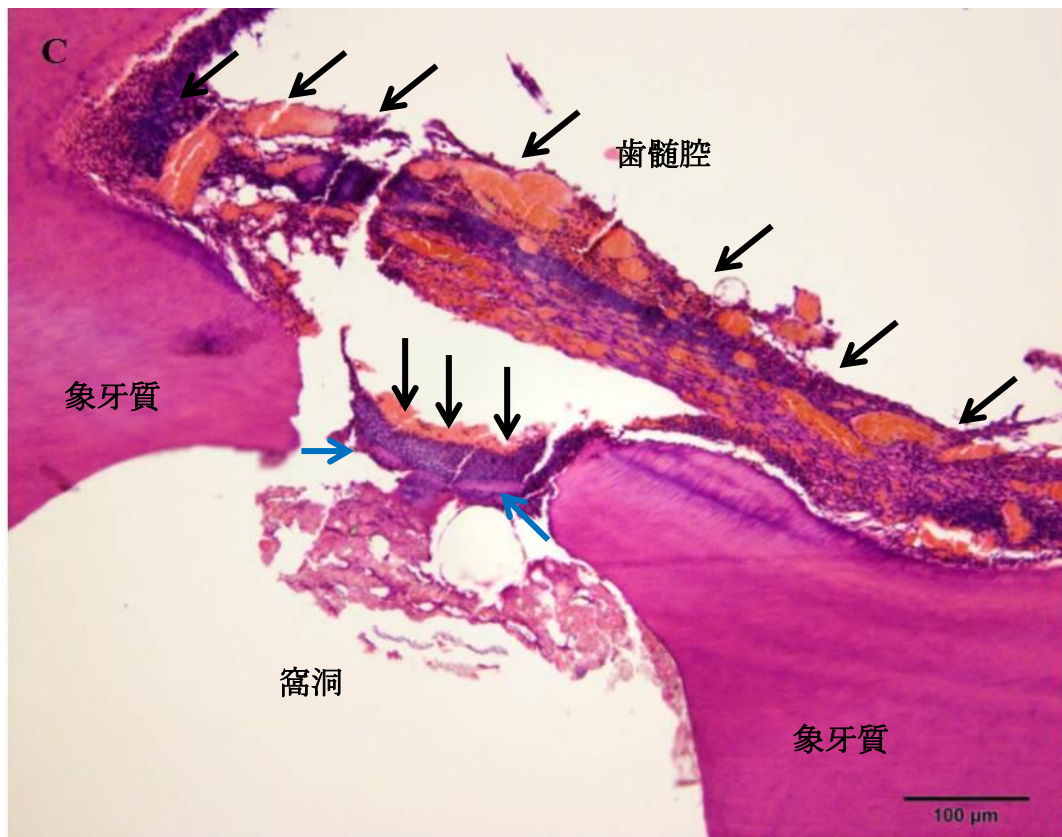


Fig. 8-5 TheraCal LC®埋植 69 日後の病理組織像

黒矢印：炎症性細胞の浸潤，青矢印：形成したデンティンブリッジ，A：動物番号 5，右上 5 番，炎症指数 0.0：炎症なし，被蓋硬組織の等級 1：部分的に形成，被蓋組織の分布 1：歯髄腔の 1/4 まで，B：動物番号 3，右下 5 番，炎症指数 0.0：炎症なし，被蓋硬組織の等級 1：部分的に形成，被蓋組織の分布 2：歯髄腔の半分程度，C：動物番号 5，右下 5 番，炎症指数 2.0：中等度の炎症，被蓋硬組織の等級 1：部分的に形成，被蓋組織の分布 1：歯髄腔の 1/4 まで

8.3.1 歯髄の評価

〈埋植 7 日後採取〉

窩洞形成による露髄は，PCX-TBB および TheraCal LC®でそれぞれ 9/10 窩洞および 5/6 窩洞に認められた。何れの材料においても歯髄壊死は認められなかった。PCX-TBB では軽微あるいは軽度の炎症性細胞の湿潤が 1/10 窩洞（10.0%），マクロファージ異物反応が 6/10 窩洞（60.0%）に認められた。TheraCal LC®では，歯髄に軽微あるいは軽度の炎症性細胞の湿潤が 2/6 窩洞（33.3%），軽微なマクロファージ異物反応が 1/6 窩洞（16.7%）に認められた。

〈埋植 69 日後採取〉

窩洞形成による露髄は、PCX-TBB および TheraCal LC[®]でそれぞれ 13/14 窩洞および 7/8 窩洞に認められた。何れの材料においても歯髄壊死は認められなかった。PCX-TBB では軽微あるいは中等度の炎症性細胞の湿潤が 3/14 窩洞 (21.4 %) で認められ、14/14 窩洞 (100 %) でデンティンブリッジを形成していた。TheraCal LC[®]では、歯髄に軽微あるいは軽度の炎症性細胞の湿潤が 4/7 窩洞 (57.1 %) で認められ、7/8 窩洞 (87.5 %) でデンティンブリッジを形成していた。何れの材料もマクロファージ異物反応は認められなかった。

8.3.2 炎症性細胞浸潤の等級付け

〈埋植 7 日後採取〉

露髄部に隣接する歯髄組織の炎症細胞浸潤は、露髄が認められた PCX-TBB の 9/10 窩洞および TheraCal LC[®]の 5/6 窩洞について等級付けし、炎症反応指数はそれぞれ 0.2 および 0.0 であった。

〈埋植 69 日後採取〉

露髄部に隣接する歯髄組織の炎症細胞浸潤は、露髄が認められた PCX-TBB の 13/14 窩洞および TheraCal LC[®]の 7/8 窩洞について等級付けし、炎症反応指数はそれぞれ 0.6 および 1.0 であった。

8.3.3 デンティンブリッジの形成量

〈埋植 7 日後採取〉

PCX-TBB および TheraCal LC[®]とも、デンティンブリッジの形成は認められなかった。

〈埋植 69 日後採取〉

PCX-TBB では、露髄部のデンティンブリッジの形成は 13/14 窩洞で認められ、残りの 1 窩洞で露髄部以外の場所に形成が認められた。露髄部のデンティンブリッジの等級は、8 窩洞が等級 1 (露髄部に部分的に存在) および 5 窩洞が等級 2 (露髄部が完全封鎖) であった。TheraCal LC[®]では、露髄部のデンティンブリッジの形成は 7/8 窩洞で認められ、等級はいずれも等級 1 (露髄部に部分的に存在) であった。

8.3.4 デンティンブリッジの面積

〈埋植 7 日後採取〉

PCX-TBB および TheraCal LC[®]とも、露髄部にデンティンブリッジは認められなかった。

〈埋植 69 日後採取〉

PCX-TBB の各窩洞のデンティンブリッジの大きさの比較においては、PCX-TBB の 10/14 窩洞が TheraCal LC[®]の最大よりも大きかった。面積は PCX-TBB が 20350~378502 μm^2 、TheraCal LC[®] が 21367~53926 μm^2 であった。

8.3.5 デンティンブリッジの分布

〈埋植 7 日後採取〉

PCX-TBB および TheraCal LC[®]とも、露髄部にデンティンブリッジは認められなかった。

〈埋植 69 日後採取〉

PCX-TBB の 14/14 窩洞のデンティンブリッジの分布は、6 窩洞が「1：歯髄腔の 1/4 まで」、5 窩洞が「2：歯髄腔の半分程度」、2 窩洞が「3：歯髄腔の 3/4 程度まで」および 1 窩洞が「4：歯髄腔のほぼ全体もしくは水平領域をこえて増殖えていた」であった。TheraCal LC[®]の 7/8 窩洞の分布は、6 窩洞が「1：歯髄腔の 1/4 まで」および 1 窩洞が「2：歯髄腔の半分程度」であった。

8.4 考察

直接覆髄材料は感染歯質除去時や窩洞形成の際に露髄した部位に用いられ、歯髄の生物学的治癒に重点がおかれている。MTA が歯科材料として広く認知される以前は、水酸化カルシウムを含む材料が直接覆髄材料として多く用いられていた。この材料は、硬組織誘導能を有するものの、アルカリ性を呈することで露髄直下に壊死層を形成し、材料と形成したデンティンブリッジとの間に死腔を形成するなどの問題点があった^{10,11)}。MTA 材料は高アルカリを示しながらも高い生体適合性を有し、水酸化カルシウムを含む材料に代わる直接覆髄材料として注目されている¹²⁾。MTA の修復治癒の作用は、ポルトランドセメントの主要成分であるケイ酸カルシウムが水と反応して生成する水酸化カルシウムによるものと考えられている¹³⁾。よって、MTA が治療効果を示

すためには、MTA と水が接触することが必須となる。現在、臨床使用されている MTA 材料の多くは、MTA を含む粉材と水を混和して使用するものであり、材料調製時に MTA と水が接触する。一方、TheraCal LC[®]は MTA を含む光重合性のペーストを露髄部に直接適用するため、材料調製時に MTA と水は接触しない。TheraCal LC[®]では、含有モノマーであるポリエチレンジメタクリレートが高親水性を有するため、露髄部に材料を適用した後に露髄内組織液が容易に材料内に浸透し、組織液と MTA の反応により治療効果を発揮すると考えられている¹⁴⁾。PCX-TBB は親水性モノマーである 2-ヒドロキシプロピルメタクリレートを含有しており、TheraCal LC[®]と同様に露髄内組織液との反応による作用が期待できる。

本研究では、イヌの歯に形成した露髄窩洞を直接覆髄した後の PCX-TBB および TheraCal LC[®] の効果を埋植 7 日後、69 日後に評価した。試験期間中、イヌの一般状態・体重・口腔内の肉眼的観察において、両材料の埋植に関連する変化は認められなかった。埋植 7 日後における露髄部に隣接する歯髄組織の炎症反応指数はそれぞれ 0.2 および 0.0 であり、PCX-TBB は TheraCal LC[®] よりも高い指数を示したが、PCX-TBB の炎症反応は 1/9 窩洞のみの変化であり危篤な炎症症状を示唆する変化は認められなかった (Table 8-2, Fig. 8-2, 8-3)。埋植 69 日後の歯髄の炎症反応指数は、TheraCal LC[®]の 1.0 に対し PCX-TBB は 0.6 であったが、何れも重篤な炎症症状を示唆する変化ではなかった (Table 8-3, Fig. 8-4, 8-5)。埋植 69 日後のデンティンブリッジの形成について、PCX-TBB では試験歯全体の約 36% が完全封鎖であり、形成が認められない歯はなかった。埋植 69 日後の TheraCal LC[®]はデンティンブリッジの形成は認められるものの、露髄部を完全に封鎖しているものはなかった。形成したデンティンブリッジはトンネル状の欠損の存在により、バリアとしての有効性を妨げる可能性が報告されているが^{15,16)}、本試験においては両材に欠損は認められなかった。

埋植 69 日後、PCX-TBB で形成したデンティンブリッジが TheraCal LC[®]で形成したものよりも厚みがあったため、面積を比較評価することとした。その結果、PCX-TBB で形成したデンティンブリッジの 70% 以上が TheraCal LC[®]の最大 (54,000 μm^2) よりも大きかった。さらに、窩洞のデンティンブリッジの分布の比較においても、歯髄腔の半分からはほぼ全体に形成を認めた窩洞は PCX-TBB が全体の 57% であり、TheraCal LC[®] (14%) よりも遥かに多い結果であった。ISO7405 では、形成したデンティンブリッジは厚みと分布で評価することが推奨されている。デンティンブリッジの形成が不完全な場合は、露髄した歯髄を効果的に保護することができない。また、デンティンブリッジが歯髄腔内にランダムに形成されると歯髄腔が閉塞し、歯髄の活性への影響が

懸念される。本研究において、PCX-TBB によって形成したデンティンブリッジの量は TheraCal LC[®]よりも多く、歯髄腔の閉塞も見られなかった。埋植 69 日後のデンティンブリッジの形成量および分布から、PCX-TBB は TheraCal LC[®]よりも高い生体適合性と硬組織誘導能を有していることが示唆された。

MTA の生体適合性においては水和により生成する水酸化カルシウムからの持続的なカルシウムイオンや水酸化カルシウムイオンの放出が重要であると考えられている¹³⁾。前述のとおり、TheraCal LC[®]および PCX-TBB は親水性を有するモノマーを含有することで、歯髄内組織液が容易に材料内に浸透して配合したポルトランドセメントと反応すると考えられる。この機構は、TheraCal LC[®]のカルシウム放出量が ProRoot[®] MTA よりも高いことから説明できる¹⁴⁾。

製造業者によると、TheraCal LC[®]は 1mm 以下の厚みで積層して光照射することが指示されているが、実験に供する材料調製時において光照射後に未重合層が存在すると言われている¹⁷⁾。水分や酸素が多く存在し、かつ照射光が届きにくい覆髄治療では実験における材料調製時よりも材料を確実に重合させることが困難である。本研究において PCX-TBB が TheraCal LC[®]よりも高い生体適合性を示したことは、重合開始剤 TBB の特性も寄与したものと考えられる。

8.5 結論

本研究では、新規レジン複合型 MTA 材料 (PCX-TBB) による組織の炎症性変化と硬組織誘導能を *in vivo* で評価した。すでに臨床使用されているレジン複合型 MTA 材料 (TheraCal LC[®]) との比較から、PCX-TBB が臨床使用可能な生体適合性と硬組織誘導能を有することが明らかとなった。

参考文献

1. Komabayashi T.; Zhu Q.; Eberhart R.; Imai Y. Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth. *Dent. Mater. J.* **2016**, *35*, 1-12.
2. Lee H.; Shin Y.; Kim SO.; Lee HS.; Choi HJ.; Song JS. Comparative study of pulpal responses to pulpotomy with ProRoot MTA, RetroMTA, and TheraCal in Dogs' teeth. *J. Endod.* **2015**, *41*, 1317-1324.
3. Jeanneau C.; Laurent P.; Rombouts C.; Giraud T.; About I. Light-cured tricalcium silicate toxicity to the dental pulp. *J. Endod.* **2017**, *43*, 2074-2080.
4. 諸星裕夫, 井上孝, 下野正基, 市村賢二, 真坂信夫. 歯髄保存療法に有効な 4-META/MMA-TBB 系接着性レジン. *接着歯学*. **1992**, *10*, 235-239.
5. 井上孝, 宮越照一, 村上聡, 松坂賢一, 下野正基. 4-META/MMA-TBB 接着性レジンと歯周組織の反応に関する実験的研究. *日歯保存誌*. **2000**, *43*, 1132-1137.
6. Imaizumi N.; Kondo H.; Ohya K.; Kasugai S.; Araki K.; Kurosaki N. Effects of exposure to 4-META/MMA-TBB resin on pulp cell viability. *J. Med. Dent. Sci.* **2006**, *53*, 127-133.
7. Nakamura M.; Inoue T.; Shimono M. Immunohistochemical study of dental pulp applied with 4-META/MMA-TBB adhesive resin after pulpotomy. *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, *51*, 241-248.
8. Inoue T.; Shimono M. Repair dentinogenesis following transplantation into normal and germ-free animals. *Proc. Finn. Dent. Soc.* **1992**, *88*, 183-194.
9. ISO7405. Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry. **2008**.
10. Cox CF.; Subay RK.; Ostro E.; Suzuki S.; Suzuki SH. Tunnel defects in dentin bridges: Their formation following direct pulp capping. *Oper. Dent.* **1996**, *21*, 4-11.
11. Fujitani M.; Hibata S.; Van Meerbeek B.; Yoshida Y.; Shintani H. Direct adhesive pulp capping: Pulpal healing and ultra-morphology of the resin-pulp interface. *Am. J. Dent.* **2002**, *15*, 395-402.
12. 半田慶介, 安田善之, 斎藤隆史. 新規直接覆髄剤としての Mineral Trioxide Aggregate (MTA) について. *北医大誌*. **2008**, *27*, 37-38.
13. Okiji T.; Yoshida K. Reparative Dentinogenesis Induced by Mineral Trioxide Aggregate: A Review from the Biological and Physicochemical Points of View. *Int. J. Dent.* **2009**: doi: 10.1155/2009/464280

14. Gandolfi MG.; Siboni F.; Prati C. Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *Int. Endod. J.* **2012**, *45*, 571-579.
15. Koike T.; Polan MA.; Izumikawa M.; Saito T. Induction of reparative dentin formation on exposed dental pulp by dentin phosphophoryn/collagen composite. *Biomed. Res. Int.* **2014**: doi: 10.1155/2014/745139
16. Mohammadi Z.; Dummer PM. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int. Endod. J.* **2011**, *44*, 697-730.
17. Chen L.; Suh BI. Cytotoxicity and biocompatibility of resin-free and resin-modified direct pulp capping materials: A state-of-the-art review. *Dent. Mater. J.* **2017**, *36*, 1-7.

第九章 総括

9.1 トリブチルボランを重合開始剤とした新規 MTA 材料の特長

ポルトランドセメントが MTA として歯科材料に使用され始めて 20 年が経過した。多くの研究結果が報告されており、その特長は生体親和性と硬組織誘導能にあると言われている。また、TBB は歯科用接着性セメントの重合開始剤として 30 年以上に渡り臨床使用され、レジン材料でありながら生体適合性の高い材料として認知されている。口腔内のように少量の水が存在する環境下で効果的に重合反応が進むことは、TBB を重合開始剤とする歯科材料の優れた臨床実績に寄与していると考えられる。MTA と TBB は材料としては全く異なるものであるが、優れた生体適合性と長期間に渡り積み上げられた臨床実績は 2 つの材料の共通点である。

本稿では、TBB と歯科で使用される開始剤との違いを明確にしたうえで、MTA と TBB の性質を併せ持つ新規 MTA 材料：PCX-TBB を設計・評価し、以下の結論を見出した。

1. TBB（部分酸化物：TBBO）と歯科で一般的に使用される過酸化物（BPO）とアミンにおけるメタクリル酸メチル（MMA）重合挙動の比較において以下のことが明確になった。
 - ・ TBBO および BPO/アミンによる MMA の重合では、MMA 転化率、得られたポリマーの分子量およびラジカル強度の点で明確な違いがあった。
 - ・ TBBO による MMA の重合で生じるラジカル強度は 3 か月以上に渡り維持されていた。
 - ・ TBBO で調製したポリマーは、調製から 72 時間後であっても重合開始剤として機能した。
2. 本稿で開発した新規レジン複合型 MTA 材料（PCX-TBB）が以下の特長を有することが明らかとなった。
 - ・ PCX-TBB は充填から短期間で高い象牙質封鎖性を示すだけでなく、レジン系修復材料とも親和性良く接着することで修復物全体の封鎖性を向上することが示唆された。
 - ・ PCX-TBB の物理化学的特性は、すでに臨床使用されているレジン複合型 MTA 材料の特性よりも優れていた。
 - ・ PCX-TBB による組織の炎症性変化と硬組織誘導能を *in vivo* で評価した結果、PCX-TBB が臨床使用可能な生体適合性と硬組織誘導能を有することが明らかとなった。

9.2 臨床への展開と課題

MTA 材料が国内において「歯科用覆髄材料」として薬事認可を得ていることは第五章で述べた通りである。PCX-TBB も覆髄材料として実臨床による評価を開始している。一例を以下に紹介する。

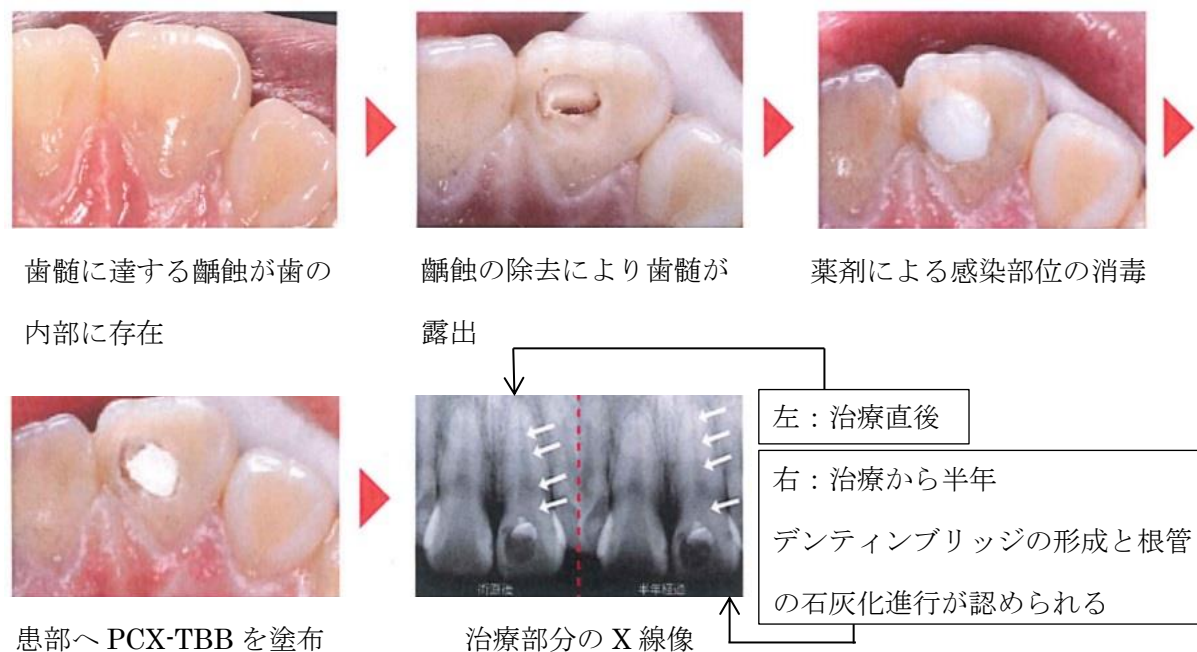


Fig. 9-1 PCX-TBB の臨床症例（サンメディカル株式会社 臨床レポートより抜粋）

実臨床においては個々の病態や口腔内環境の違いに加えて、術者の手技によって治療経過が異なるため、同条件下における反復評価が困難である。したがって、材料の効果を判断するためには多くの症例と長期的な評価が必須であり、PCX-TBB も継続した評価が必要である。また、本研究では、PCX-TBB の類似材料であるレジン複合型 MTA 材料：TheraCal LC[®]を比較対象に選択したが、より多くのエビデンスと臨床実績がある粉液混合型 MTA との比較評価も必要である。PCX-TBB が歯の延命に寄与し、患者の QOL 向上に貢献できるように、臨床家からのフィードバックを参考に材料の改良を継続したい。

投稿論文・学会発表

【査読付き学術論文】

1. Chidzuru INAMI, Hirohisa SHIMIZU, Shiro SUZUKI, Naoki HARAGUCHI and Shinichi ITSUNO, “Study on the performance of methyl methacrylate polymerization: Comparison of partially oxidized tri-n-butylborane and benzoyl peroxide with aromatic tertiary amines,” *Dental Materials Journal*, Vol.38, pp.430-436, **2019**.
2. Chidzuru INAMI, Yoshihiro NISHITANI, Naoki HARAGUCHI and Shinichi ITSUNO, “Evaluation of the Solubility, Calcium-Release Ability, and Apatite-Forming Ability of a Novel Chemically Curable Mineral Trioxide Aggregate Material,” *Journal of Hard Tissue Biology*, Vol.28 (3), pp.273-279, **2019**.
3. Chidzuru INAMI, Chihiro ENDOH, Hitoshi ICHINOHE and Shinichi ITSUNO, “Effect of Direct Pulp Capping with a Novel Chemically Curable Mineral Trioxide Aggregate Material using Tri-Butylborane as a Polymerization Initiator,” *Journal of Hard Tissue Biology*, Vol.28 (4), pp.383-390, **2019**.
4. 井波智鶴, 岩崎小百合, 西谷佳浩, 伊津野真一. “トリブチルボランを重合開始剤とする新規レジン複合型 mineral trioxide aggregate 系材料の辺縁封鎖性に関する検討,” *日本歯科保存学会誌*, Accepted.

【国際学会発表】

1. Chidzuru INAMI, Yoshihiro NISHITANI, Shinichi ITSUNO. The development of new cement with apatite-forming ability. *The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research*, November, **2018**, Sapporo, Japan, Poster 086.

【国内学会発表】

1. 井波智鶴, 西谷佳浩, 伊津野真一. 新規化学重合型 mineral trioxide aggregate 系材料の強度評価. *The 150th Meeting of the Japanese Society of Conservative Dentistry*, **2019**, Kanazawa, Japan. Poster.
2. 井波智鶴, 土川益司, 西谷佳浩. TBB を重合開始剤とした新規レジン複合型 MTA 系材料の成分的特長について. *The 74th Meeting of the Japanese Society for Dental Materials and Devices*, **2019**, Nagasaki, Japan. Poster.
3. 井波智鶴, 岩崎小百合, 土川益司, 西谷佳浩. TBB を重合開始剤とした新規レジン複合型 MTA 系材料のカルシウム徐放性評価. *The 151st Meeting of the Japanese Society of Conservative Dentistry*, **2019**, Fukuoka, Japan. Poster.
4. 岩崎小百合, 井波智鶴, 土川益司, 西谷佳浩. TBB を重合開始剤とした新規レジン複合型 MTA 系材料の象牙質辺縁封鎖性と界面観察. *The 151st Meeting of the Japanese Society of Conservative Dentistry*, **2019**, Fukuoka, Japan. Poster.

謝辞

研究の進め方、論文執筆など一からご指導くださいました豊橋技術科学大学 応用化学・生命工学系 伊津野真一教授に心より感謝申し上げます。原口直樹准教授には、執筆論文の構成や、研究室での報告会でご指導いただきました。大学での研究経験がない私に丁寧にご指導くださいましたことに深く感謝いたします。

本研究を審査いただき、ご指導とご助言を賜りました豊橋技術科学大学 応用化学・生命工学系 岩佐精二教授に深く感謝申し上げます。

社会人学生の私を温かく迎えてくださった伊津野・原口・藤澤研究室の皆様にお礼を申し上げます。

論文執筆にあたり、鈴木司郎先生には多大なご助力を賜りました。

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 歯科保存学分野 西谷佳浩教授には、本研究の全体に渡りご指導とご支援をいただきました。

先生方のご指導とお力添えによって、このように成果を纏めることが出来ました。本当にありがとうございます。

サンメディカル株式会社には、豊橋技術科学大学後期博士課程への入学から研究の進行、論文執筆と多くの経験をさせていただきました。私に大学進学という機会をくださり、ご支援いただきましたことを心より感謝申し上げます。社内業務と研究・論文執筆を同時に進めるには大変な時期もありましたが、業務と大学が両立できるよう、上司・同僚には多大なご助力をいただきました。ありがとうございました。この経験を業務に活かせるよう努めて参りたい所存です。

最後に、私の志を応援し、支えてくれた両親と夫に感謝します。息子・健太朗には寂しい思いをさせることが多かったですが、いつも私を応援し、たくさんお手伝いもしてくれました。ありがとう。