

スマートマテリアル:新規アパタイト アイオノマーセメントの創製

大阪歯科大学 小児歯科学講座 主任教授 有田 憲司

はじめに

世界保健機構(WHO)は、現在、未治療齲蝕 がパンデミック(齲蝕罹患者は60億人に達する) に広がっていると警告しており、その対策には一 刻の猶予も許さない状況にある¹⁾。その多くは、 低所得者層であり、先進国においても、重度障害 者、在宅高齢者、長期入院患者など、歯科受診の 困難な者ほど齲蝕治療のニーズが高い。この状況 を打開するためには、従来の歯科医療を変革し、 安価で、多数のむし歯を効率よく治療できる治療 法を早急に開発しなければならない。

その対策の一つとしてWHOが発展途上地域で 実施しているグラスアイオノマーセメント(以下 GIC)を用いた非侵襲的修復法(ART:Atraumatic Restorative Treatment)の有効性が注目されて いる²⁰。一方、先進国においても、MIコンセプ トの浸透に伴い、深在性齲蝕を完全に除去すると 歯髄治療の危険性が高まるため段階的感染歯質除 去法(stepwise excavation)を推奨する者も増 え³⁰、GICは注目される材料となっている。

GICは、1969年にWilsonとKent⁴によって初 めて開発された。「アイオノマー」という名称は デュポン社(米)の商標で、開発当初はASPA(粉 末のaluminosilicate glassと液のpolyacrylic acidの頭 文字)と略称されており、ISOでは「グラスポリ アルケノエートセメント」(glass polyalkenoate cement)と呼称されている。GICの主成分は、 粉がアルミノシリケートガラスで、液はポリアク リル酸などで構成されている。GICは歯質に近似 した熱膨張係数,歯髄や骨に対する良好な生体親 和性⁵⁻⁷⁾、無処理下で歯質に接着し、歯質と半永 久的に安定した接着性があるなど⁸⁻¹⁰⁾他の歯科材 料にはない優れた特性を有した生体材料であり, かつ、フッ素イオン徐放による抗菌, 抗齲蝕お よび再石灰化機能を有する生体活性(Bioactive) 材料である¹¹⁻¹³⁾。

GICがARTや段階的感染歯質除去法に応用で きるのは、GICが健全な象牙質へのイオン結合以 外に、脱灰した象牙質へも水素結合により接着も 可能であり、一部軟化歯質を残存した状態で充填 し脱灰歯質の治療を図ることが可能な、他の歯科 材料にない優れた特性を有しているからである。 しかしながら、これら齲蝕を残す治療法をさらに 信頼性の高いものとするには、まだGICの強度、 フッ素徐放量および生体親和性は十分とは言え ず、それら3つの特性をさらに改善していく必要 性がある。

1. これまでに開発された強化型GIC

これまでに、強化型GICとしてガラスに銀を 融着した商品とアマルガムアロイを添加した商品 が市販されている。Nakajimaら¹⁴⁾はこれらの銀 配合型GICの物性に関して検討し、従来型に比 べて曲げ強度と疲労強度は向上したが、圧縮強度 は低下することが認められたと報告している。ま た、銀配合型GICの歯質接着力は従来型と同等 であったという報告もある¹⁵⁾。

その後、レジン成分を添加し、光重合触媒を用いることで迅速に硬化し強度を向上させた光硬化型GIC(Resin-modified glass ionomer cement、 RMGIC)が開発された¹⁰。RMGICの粉は従来 型GICと同じフッ化物含有アルミノシリケート ガラスであるが、液はポリカルボン酸にレジン モノマー(HEMA)が添加された水溶液であり、 GIC同様酒石酸が少量添加され、レジン成分の重 合には光硬化方式が採用されている。RMGICは、 曲げ強さおよび歯質接着力の向上は著しいもの の、圧縮強さの低下が生じるのが特徴であり¹⁷⁾、 さらには、RMGICは、歯髄への刺激の発生およ び生体親和性の低下、あるいは二次う蝕の発生な どの欠点が報告され¹⁸⁻²¹⁾、本来の従来型が有して いた他の材料にない長所が失われる結果となって いる。そのほかに、ARTに使用する目的で従来 型GICの粉液比を高めることにより臼歯咬合面 の充填も可能な「高強度充填用グラスアイオノ マーセメント」(High viscosity glass ionomer cement)が開発され、この商品の販売により近 年世界的に従来型GICの良さが再認識されるよ うになってきた。

2. 我々の新規GIC開発研究の軌跡

1) SiCウィスカー添加によるGIC強化の試み

ウィスカーとは針状の物質の総称である。ウィ スカーは単結晶であるため、多結晶体から成る一 般的な材料とは異なり結晶粒界などの構造的な欠



図1 SiCウィスカー



陥が少なく、また不純物をほとんど含んでいない ために強度が大きい。このため、樹脂、金属、セ ラミックスなどの強度を向上させる添加材として 利用されている。

我々は、GICの補強材として炭化ケイ素(SiC) (図1)ウィスカーを用い研究を行った20。方法は、 Chelon Fill (ESPE、CF) に、53重量%のアマル ガムアロイを添加した群(CF/P)、12重量%の SiC ウィスカーを添加した群(CF/W) および銀 融着した Chelon Silver (ESPE、CS) の4種の GICの強さ特性を比較・検討した。その結果を表 1および図2に示す。CF/W群は、曲げ強さが他 の強化法より有意に高い値を示し、かつ、疲労強 度も向上することを認めた。しかし、圧縮強さに 関しては、いずれの強化法も対照群より低い値 を示した。**図3**に示すように、SiC ウィスカーと GICとの化学的結合が乏しく、SiCウィスカーの サイズはアスベストに近似しているため脱離した 場合、生体組織内に入り込むなどの可能性も懸念 され、人体への健康を害する危険性があると考え られたため、実用化は断念した。

表1 曲げ強さおよび圧縮強さの比較

Flexural Strength (MPa)

	-
CF/W	24.6 (0.6)
CF/P	18.5 (1.9)
CF	16.1 (2.4)
CS	12.2 (1.1)
Compressiv	e Strength (MPa)
CF	182.7 (5.1)
CF/P	160.6 (8.3)
CF/W	155.7 (7.9)

Vertical lines are connect means that are not significantly different (P<0.05)

139.3 (7.6)

CS



図3 CF/Wの破断面像

2) ハイドロキシアパタイト(HAp)による GIC強度向上効果の発見

SiCウィスカーの研究経験から、GIC強化の戦略として強化材はGICのマトリックスと強固に 接着する素材を用いることに方針を転換した。

我々は、GICと接着する新たなウィスカーを探 していた矢先に、1993年、吉村ら²³⁾が水熱合成 法によってハイドロキシアパタイトウィスカー (以下HApウィスカー)の製造に成功したことを 知り、そのHApウィスカーの提供を受け、GIC に添加する研究を始めた。HApウィスカーは弾 性率などは炭化珪素、窒化珪素などのウィスカー に比べて低いが、生体親和性を有するので、例え ば骨や歯などの生体用セラミックス材料の強化 材、骨欠損部の充填材などの生体用材料として期 待されていた。

HAp(化学式:Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂)は、骨や 歯を構成する主な無機物質であり、生体親和性を 有する材料として知られ、人工骨や歯などの材料 として使われている。1984年、山本²⁴⁾は生体親



図4 HAp whiskers (2.1 x 32.9 µm)

和性を高め、より歯質に近いセメントを得る目的 で、初めて従来型GICに(一般的な)HApを添 加したが、セメントの強度の向上は認めなかった と報告していた。我々は、高強度充填用グラスア イオノマーセメントであるフジIX GP(ジーシー) にウィスカー状HAp (三菱マテリアルズ提供) と顆粒状HAp(太平化学産業提供)とを添加し 実験を行った(図4、5)^{25,26)}。その結果、HApを 添加すればウィスカー状でも顆粒状でも同じよう に曲げ強度が約2倍向上することを認め、しかも、 HAp添加によって圧縮強さ、フッ素徐放量および 歯質接着力は低下しないことを発見し、2000年 6月に特許25)を出願した後、2003年に雑誌26.27) に報告した(表2)。我々の報告より1年前(2002 年)に、Yapら²⁸⁾はHApを添加すると硬度が増 加するため整形外科領域などでの生物学的活性セ メントとして有効であると報告しているが強度の 向上には言及しておらず、HAp添加によりGIC の強度向上に成功したのは我々が世界初の報告で あった。



図 5 HAp granules (3.61±0.42 µm)

	P/L ratio	Mean \pm S.D. (MPa)
Control	1.75	9.0±2.3]**]]
Control	3.6	18.0±3.8]*]
+10% HA which one	1.75	23.8±2.0] *
1370 IIA WIISKEIS	3.6	* **
+19% HA granules	1.75	16.8 ± 4.0
+8% HA granules	3.6	25.8±1.6 *

表2 曲げ強さの比較



図6 HAp100の粉末形状

3) HApによる新発想のGIC強化法の検討

前述の研究で、ウィスカー状でなくても顆粒状のHApでGIC強化の効果が認められたことは²⁶、 HApによる強化が、補強材自身の強度によるものではなく、GICマトリックスとの化学反応による可能性があることを報告した²⁹⁾。もし、これが 事実であれば、従来の強化法とは視点を変える必要があり、全く新しい発想でHApを利用することができるはずであるとの考えに至った。

GICと歯質との接着機構は、歯質の主成分であ るHAp中に含まれる水酸基、Caイオン、リン酸 イオンと、GICの液成分であるポリアクリル酸の カルボニル陰イオンが置換反応を起こし、高分子 電解質鎖がHAp内に埋入するという化学反応に よるものであり、GICとHApの境界部には、リ ン酸カルシウム、リン酸アルミニウム、ポリアク リル酸塩などによる中間層が形成されると考えら れている³⁰⁻³²⁾。この中間層は、酸の侵襲にも耐え うる非常に強靭な層であり、かつ歯質と一旦接着 したら剥がれにくい非常に強固な層である³²⁾。著 者はこの中間層に着眼し、GICの粉末に微細な HApを添加して液と反応させ、口腔内でGICが 歯質と接着する現象をGICの内部で生じさせる ことにより、GICマトリックス中に多数の中間層





図7 HAp100fの粉末形状

類似物質を無数に作ることができ、これによって GICを強化できるはずであると着想した。そして、 GICを強化するには、硬くて強いHApは必要で なく、むしろ弱くて反応性の良いHApがより好 ましいという仮説を立て、以下の検証研究を行っ た。

a. GICの強化におけるHApの粒径の影響に ついて

添加用HApとして市販骨充填材用のHAp100 (太平化学産業、図6)と、そのHAp100を実験 室において電磁式実験用微粒粉砕機(Fritsch, Germany)で粉砕した後、625mesh、20µmの ステンレス製試験用ふるいを用いて音波ふるい器 にかけて細粒化したHAp100fを用いた(図7)。 HApの動向を検索できるように、ガラスにCaを 含まないフジIX(Caの代わりにSrを含有)を対 照群のGICに選び、実験群はHApを8重量%添 加したGICガラス粉末とフジIX液とを粉液比3.6 で練和し試料セメントを作製した。

HApの粒子のサイズを測定した結果、HAp100 の平均粒径は236.3±0.3μm、HAp100fは11.4 ±0.3μmとHAp100fの方が20分の1小さい粒 径であった。図8に練和開始から15分後、24 時間後および30日後の曲げ強さを、図9に24時



	Na	Al	Si	Р	Ca	Ti	Sr	total(%)
control -matrix	3.0±0.3	33.9±0.4	36. 0±0. 4	8.5±0.3	0.1±0.0	1.0±0.1	17.5±0.3	100. 0
HA100- matrix	3.5±1.7	32.8±0.3	33.6±1.7	9.9±0.3	2.3±0.4	1.0±0.1	16.9±0.5	100. 0
HA100f- matrix	2.6±0.1	29.4±1.6	30.8±1.8	13.2±1.4	8.5±2.6	0.7±0.1	14.8±0.6	100. 0

表3 EDSによるGICと新規HAp配合GICのマトリックスの点分析結果

間のフッ素イオン徐放・リチャージ量、および セメントマトリックスの元素分析の結果を示す。 曲げ強さとフッ素イオンの徐放・リチャージ量 は、粒径の小さなHAp100fが有意に大きな値 を示した。マトリックスの中の元素分析では、フ ジIXのそれにはもちろんCaが検出されないが、 HAp100とHAp100fにはCaが検出され、しか もHAp100fの方がCaの含有量が多いことが明 らかとなった(**表3**)。今回HApは粒子サイズ以 外全く同一のHApにも関わらずマトリックス中 のCa含有量が異なったのは、HApの粒子サイズ によりGICとHApの反応性に差が生じることを 示しており、HAPは粒子径が小さいほどGICと 良く反応し強度もフッ素イオンの徐放量もより増 加することが明らかとなった。

b. GICの強化におけるHApの結晶性および 比表面積の影響について

次に、反応性に関与する要因として結晶性の良

E		R*720+X		
	Specific surface area (m²/g)	Total pore volume (cm ³ /g)		
HAp200	6.52±0.08	0.03±0.00		
HAp 100f	59.45±0.24	0.42±0.01		

***p<0.001

表4 比表面積と全細孔容積の比較



さおよび比表面積の大きさに関して検討を行っ た。HApは、HAp100f(図7)と粒子サイズ は近似し結晶性は優れている無機フィラー用の HAp200(太平化学産業、粒径13.6μm、図7)が 選ばれた。比表面積の測定結果は表4に示したよ うにHAp100fはHAp200の10倍大きく、X線 回折(XDS)の分析ではHAp200がHAp100f より結晶性が良好であることが認められた(図 10)。曲げ強さおよびフッ素イオン徐放・リリー ス量の比較では、結晶性が悪く比表面積の大きな HAp100fがいずれも有意に大きい結果となり、 HApは同じサイズであれば結晶性が悪く比表面 積が大きいものほど効果的であることが認められ た(図11、12)。





4)新規HAp配合型GIC(アパタイトアイオノ マーセメント)の硬化機序(仮説)

3) a.およびb.の研究成果からHApがGICの 強度およびフッ素イオンの溶出量を向上させる機 序は、GICの硬化中にHApも化学反応に参加す ることによって生じていることが証明された。こ れまで、多くの研究者がGICの強化に挑戦して きたが、強度を向上させようとすれば、フッ素イ オンの徐放量は減少し、逆に、徐放量を増加させ ようとすれば強度は減少してしまい¹⁷⁾、これらを 共に向上させることは困難であると考えられてい た。

ところが、我々は従来の強い補強材による強 化方法から視点を変え、基材に比べて全く弱い HApを添加し(HAp粒子の微小圧縮強度は0.5 ~1.5MPaでフジIXの粉末は約180MPa)、その 結果GICの強度だけでなく、フッ素イオン溶出 量も同時に向上させることができた。HApは、 セメント硬化反応に関与しており、生成された マトリックスは従来型GICと異なる新規の材料 が開発されたことを確認したので、我々はこの HAp配合型GICをアパタイトアイオノマーセメ ント(AIC)と命名した。AICの生成機序は現在 全く不明であるが、粉末成分のアルミノシリケー トガラスおよび微細な1次結晶が凝集してできた 多孔質なHApと、液成分のポリアルケン酸(多 くはポリアクリル酸)とを練和することにより以 下の反応が生じ、AICが形成されるものと考えら れる。まず、アルミノシリケートガラスおよび HApの表層をポリアルケン酸が侵襲し、ガラス およびHApから金属イオン(Al³⁺,Ca²⁺,Sr²⁺など) とフッ化物イオンが放出され、それが液層へ移動 し、価陰イオン水和ゲルとして沈殿する。また、

ガラスの外層にはイオンが枯渇したシリカゲルが 生成される。さらに、流動性を有する一部の水 和ゲルおよびシリカゲルは、HApの吸着力によ りHAp内部に浸透し、HAp分子と反応する。次 に、HApの1次結晶表面において、吸着された ゲル中に存在する遊離カルボキシル基とHApが 水素結合する。その後、水素結合はイオン結合に 置換し、ガラスあるいはHApより供給される陽 イオンと置換する。この反応(セメントマトリッ クスとHAp結晶との接着)に重要な働きをする のは高分子電解質のポリアルケン酸で、その役割 はセメントマトリックスおよびHAp結晶の界面 に架橋することである。つまり、ポリアクリル酸 塩イオンが生じ、カルシウムイオンとイオン結合 が形成される。続いて起こる複雑なイオン交換の 一部としてカルシウムイオンはリン酸塩とともに HApから離れ、リン酸カルシウム、リン酸アル ミニウム、ポリアクリル酸塩からなる中間層がセ メントマトリックスおよびHAp結晶の界面に形 成される。

5)新規アパタイトアイオノマーセメントの創製

2008年、著者が研究代表者である「高機能・ 高強度な新規アパタイトグラスアイオノマーセ メントの開発」が独立行政法人科学技術振興機 構(JST)研究成果最適展開支援事業(育成研究) に採択された。育成研究は、地域の産学官の共同 研究により、大学の研究成果を企業化に向けて育 成し、イノベーションの創出を目指している補助 金制度(3年間6千万円)である。本研究の目的 は、齲蝕病巣残存状態で治療可能な、優れた生体 親和性および抗菌力を有する高機能・高強度な充 填用および小窩裂溝填塞(シーラント)用の新規



フジ区粉(X1,500)





500) フジII粉(X3,000) 図13 AICの基材に選んだガラス粉末

AICを創製し、特許申請ならびに早期商品化を目 指すことであった。

a. ガラス粉末およびハイドロキシアパタイト (HAp) 粉末の検討

基材とする化学硬化型GICは、充填用AICに はフジIXGPをシーラント用AICにはフジIII(ジー シー)を選択した(図13)。配合するHApは、 多くのHApの中からこれまでの研究知見を基に 球形HAp(太平化学産業、以下HApS)を選ん だ(図14)。フジIX、フジIIIおよびHApSの粉末 の走査型電子顕微鏡(SEM)観察、レーザー回 折式粒度分布装置を用いた粒度分布測定、粒子の 圧縮強さの測定を行い、さらにHApについては、 比表面積および全細孔容積の測定、透過型電子顕 微鏡(TEM)およびXRDを実施し、検討を行った。 その結果、HApSの平均粒径は20.6±0.2µm、比 表面積は42.2㎡/g、平均細孔径32.21nmで、 微小圧縮強度は0.6MPaであった。HApSの SEM像(図14)では、直径10数µmの球体で、そ の表面は微細(数nm)な結晶が無数に付着して いた。TEM像では、長さ40nm、直径20nm程 度の棒状粒子の凝集体が見られ、表面に細孔のよ うなものを確認した(図15)。XRD像を解析し た結果、HApの結晶構造に起因すると思われる 面間隔を確認した(図16)。

添加前のHApSの形態



図14 添加前のHApの形態



図15 HApS粉末のTEM像



図16 XRD像

b. 新規アパタイト含有AICの至適条件の検討 (1) 強さ評価

フジIXおよびフジⅢのガラス粉末を基にAICを 作製し、三点曲げ強さ試験および圧縮強さ試験を 実施し至適な添加量および粉液比(P/L)を検討 した。試料は、練和開始から1時間、24時間、1 週間、1か月、6か月および1年後の曲げ試験ま で37℃人工唾液(サリベート®,帝人ファーマ) に浸漬した。なお、人工唾液は1週間毎に新鮮な ものに交換した。曲げ試験は万能試験機(島津オー トグラフAG10TA)を用いて、Crossheadスピー ド0.5mm/min、rod間距離16.0mmで行った。

結果を**図17**に示す。充填用においては、Fuji IXに粉液比3.6でHApSを8重量%添加した場合 に強度が最も強くなり、これよりP/Lを低めても 高めても強さは低下することが認められた。この 結果から、充填用AGICはP/L=3.6でHApSを8% 配合したのものが製品化の有力候補となった。 シーラント用のフジⅢでは、P/L=1.6、HApS添 加量28%およびP/L=2.2、HApS添加量24%に おいて最も曲げ強さが強くなったが、これらの配 合ではシーラント材としては流れが悪く不適切で あると判断した。適切な流れを持ち合わせた配合 のうち、曲げ強さが従来型GICよりも有意に高 くなったものとして、シーラント用AICにはP/ L=1.2でHApS添加量24~28%の配合が最も適 していると考えられた。



図17 充填用AICの曲げ強さ

(2) フッ素溶出試験

直径10mm、厚さ2mmの円盤状試料を作製 し、練和開始から1時間後に8mlの蒸留水中に 浸漬し、23時間後に2mlの蒸留水で試料を洗浄 し、溶液10ml中のフッ素濃度を測定した。その 後は30日まで毎日蒸留水を入れ替え、24時間毎 に同じ方法でフッ素濃度を測定し、31日以降は 蒸留水中に5日間浸漬後、同様にフッ素濃度の測 定を続けた。

結果は図19および図20に示す。充填用にお

いては、HApを添加すると長期間(90日間以上)有意に高濃度のフッ素イオンが溶出することを認めた。しかも、液の多いP/L=3.0が、また、HAp添加量は添加量が多い12-16%がフッ素イオンの溶出量が多かった(図19)。シーラント用においても、P/Lが小さいほど(液が多いほど)、またHAp添加量が多いほどフッ素イオンの徐放量が多くなることが認められ、P/L=1.2でHAp28%添加の条件のとき最もフッ素イオン徐放量は高かった(図20)。



図19 充填用AICのフッ素イオン累積徐放量の比較



c. 試作AICの特性

(1) 強度

充填用AICおよびシーラント用AICの商品試 作のための至適条件は、強さ評価の結果とフッ素 溶出試験の結果の両方を考慮し決定した。充填用 AICは強さの方を重視して、最も高い値を示した P/L=3.6、HAp 8 %配合が至適であり、シーラ ント用AICはフッ素徐放の方を重視して最も高い 値を示したP/L=1.2、HAp28%配合が至適であ ると判断した。

決定した至適条件で充填用およびシーラント用 の試作品を作成し、練和後1時間、24時間およ び1年後の曲げ強さについて検討した。その結果、 充填用およびシーラント用AICは、いずれも従来 型GICと同様に練和後1時間から1年後まで曲 げ強さは経時的に向上することが認められ、しか も、従来型GICよりもすべてに時期において有 意に高い値を示した(図21)。また、至適条件の 試作品の24時間後および6か月後の圧縮強さ試 験を検討した。充填用およびシーラント用AICの 圧縮強さは、練和開始から24時間後および6時 間後において従来型GICに比べて有意な低下は 認められなかった。とくに、シーラント用では圧 縮強さが0.6MPaしかない大変弱いHApが28% も添加されているにも関わらず硬化体の圧縮強さ の減少が生じなかったことから、HApがGICと の硬化反応中に強度を増した可能性が推測された (図22)。



シーラント用





図22 試作AICの圧縮強さ



図23 S. mutans ATCC25175に対する抗菌力の比較

(2) 抗菌性

ATP測定法を用いて抗菌性試験を実施した。 ATP測定法はホタルの光の元となるルシフェラー ゼという酵素がATP(アデノシン三リン酸)の エネルギーでルシフェリンを酸化反応させる際に 光を発することを応用して生菌数を計数する方法 である。ATPは生きている細胞に存在してエネ ルギーを蓄える働きをしており、地球上の生物 が共通して持っている化学物質である。発光量 (Relative Light Unit; RLU)は細菌のATP量に 比例するため生菌数を示していると考えることが できる。本研究では供試菌株としてS. mutans ATCC25175を使用した。前培養した菌液1ml (菌濃度8×103CFU/ml)に各試料を浸漬させ、 37℃で4時間培養し、培養後の菌液のATP発光 量(RLU)を測定した。

結果を図23に示した。菌液中のATP発光量は、



(3) 曲げ試験後試料のSEM破断面観察およびEDS分析

曲げ試験後試料のSEM破断面像を図24~図 26に示す。SEMレベルでは、充填用(HApS 8% 含有)、シーラント用(HApS 28%含有)ともに、



従来型シーラント用GIC



新規シーラント用AIC "HA"は添加したHApSを示す

図24 シーラント用GICとAICの練和24時間後破断面の比較



図25 練和1年後におけるGICと試作充填用AICの破断面の比較



Fuji II +28% HApS 24時間後

Fuji II +28% HApS 1年後

図26 試作充填用AICの練和24時間後と1年後のHAp部分の比較上:充填用AIC、下:シーラント用AIC

添加したHApSはGICのマトリックスと一体化 し、両者の境界面を識別することはできかった。 また、HApS内部にもGIC反応成分が均一に浸 透し一体化していることが認められた(図14参 照)。GIC反応成分の浸透したHApSの練和後6 か月および1年後に曲げ試験を行った試料の破断 面像は、練和後24時間後の破断面像と比較する とガラスコアの破折した像が多く認められ、マト リックスとガラスコアとの結合が強固になってい る所見が多く認められた(図26)。充填用AICの HAp部は1年を通して成熟していく変化が形態 学的に観察されたが、シーラント用AICのHAp 部では24時間後と1年後とでは形態的な変化は 認められなかった。この差は、GICガラスの種類

	Glass core	Cemer	nt Matrix	HApS		
Mass %	Control GIC	Control GIC	AIC	Original powder	HApS inside AIC	
CK	2.37	17.15	14.83	7.96	4.39	
OK	30.39	34.49	35.43	48.40	28.01	
FK	16.16	12.55	6.75	0.00	3.09	
AI K	15.73	11.39	9.89	0.00	5.46	
Si K	13.81	10.65	5.28	0.00	1.54	
PK	0.48	0.41	5.08	14.63	9.60	
Ca K	0.00	0.00	11.17	29.01	40.43	
Sr L	21.06	13.36	11.57	0.00	7.48	
Total	100.00	100.0	100.0	100.0	100.0	

表5 シーラント用のGICとAICにおけるガラスコア、セメントマトリックス、 原材料HApおよびセメント中のHApのEDS点分析結果

の違い、粉液比の違いおよびHAp添加量の違い が複雑に関連しているものと考えられた。

シーラント用AICのEDS点分析の結果を**表5** に示したが、充填用およびシーラント用AICと もにマトリックス中にHApSから溶出したCaお よびPの存在が認められ、HApSへのセメント成 分の吸着が確認された。フジIIでもフジIXでも、 HApを添加して作製したグラスアイオノマーセ メントのマトリックスは、HApが素材のGICと 反応・溶解し、組成元素の変化が生じているこ とが判明した。この所見は、HApをGICに添加 する本発明は単に従来型GICの補強法ではなく、 新規の化学硬化型AICが生まれたことを科学的に 示したことになると考える。

d. 小括

本研究により、曲げ強さに関しては充填用AIC ではHApSを8%添加すると従来型充填用フジIX (16.0±5.2MPa)の2.1倍の38.6±4.3MPaに 達し、さらに1年後には約50MPaまで強度が向 上した。シーラント用AICでは、HApSを28% 添加すると24時間後にフジII(5.9±1.3MPa) の2.4倍(13.8±2.6MPa)曲げ強さを向上させ ることができた。また、従来型GICにHApを添 加しても圧縮強さには影響を及ぼさないことが明 らかとなった。フッ素徐放量に関しては、90日 間の累積値をみるとシーラント用AIC(72%フ ジII粉+28% HApS)は736±80ppmと従来型 シーラント用GIC(フジII)の361±17ppmの 2倍に増加させることができた。フッ素イオンは 材料のうちGIC粉末にしか含まれていない。した がって、セメント硬化体のフッ素含有量はHAp 分の28%減少していることになるが、セメント 外部に徐放されるフッ素イオンは2倍になった。 この理由については、今後の研究を待たねばなら ないが、しかしながらHAp配合により充填され るセメントのフッ化物含有量を従来よりも低くで き、そのうえ歯質や細菌に対するフッ素効果を向 上できるわけであるので、この現象は生体親和性 の視点からも好ましいと考える。さらに、齲蝕細 菌に対する抗菌性をみると充填用AICおよびシー ラント用AICは共に従来型より有意に高い機能を 有していることが明らかとなった。

おわりに

齲蝕は細菌性の疾患であることは科学的に明白 にもかかわらず、いまだに齲蝕の治療は齲蝕を壊 疽と考えていた18世紀と同じように"削って詰 める"ことが続けられている。著者は長年齲蝕 治療法のパラダイムシフトの必要性を感じてい た。私は、材料学は全くの素人にもかかわらず自 分の力でそれを実現させようと思いから、1989 年に一から材料学を学ぼうと米国のベイラー大学 歯学部のProf.Okabeのもとに留学した。Prof. Okabeの「決して商品テストのような研究をし てはいけない。」の教えを守り、生体活性を有す る"smartmaterials"のイノベーションを誓っ て20年間研究を行ってきた。常に失敗をチャン スと考え諦めずに研究を続けた結果、幸運が舞い 降り基礎研究(シーズ)において優れた共同研究

表6 特許出願および特許登録リスト

1)登録日:平成23年 1月28日 日本国特許(特許第4672112号) 発明の名称:グラスアイオノマーセメント用ガラス粉末 発明者:有田憲司、岡田 香
2) 出願日: 平成22年6月28日 日本出願番号: 特願2010-146955 発明の名称: 歯科小窩裂溝封鎖用グラスボリアルケノエート 系セメント 発明者: 有田憲司
3) 登録日: 平成23年12月27日 United States Patent(US 8,083,844 B2) 発明の名称: Chemically-curing type glass ionomer cement 発明者: Kenji Arita
4) 登録日: 平成24年 6月27日 European Patent(EP 2011 469 B1) 発明の名称: Chemically Curable Glass-Ionomer Cemnt (イギリス登録番号2011469) Chemisch Härtberer Glas-Ionomer-ZementCiment (フランス登録番号2011469) De Verre Ionomère Durcissable Chimiquement (ドイツ登録番号60 2007 023 618.5) 発明者: Kenji Arita
5)登録日:平成24年8月31日 日本国特許(特許第5071941号)

日本国村また(村ますあの719415) 発明の名称:化学硬化型のグラスアイオノマーセメント 発明者:有田憲司

者や研究費を獲得でき「魔の川」を対岸まで泳ぎ きることができた。さらに、大きな外部資金の獲 得と徳島大学および共同研究企業の株式会社ジー シーの支援により開発研究における「死の谷」も 越えて多くの特許申請・取得(**表6**)ができ、やっ と新規AICの製品化目前までたどり着くことがで きた。

このAICは、新しい材料であるため材料特性の 詳細はほとんど不明であるが、多くのフッ素イオ ンが徐放することが明らかとなっているため、さ らに多量・多種のミネラルイオンが徐放されてい る可能性は高く、①歯質(エナメル質、象牙質)の の脱灰抑制、②歯質(エナメル質、象牙質)の再 石灰化、③二次象牙質の形成、④象牙細管の狭窄 (知覚過敏の抑制)、⑤中和作用・緩衝作用(生体 親和性の向上)、⑥齲蝕病巣の細菌数の減少、⑦ 歯髄炎の軽減、⑧細菌付着およびプラーク形成の 抑制、⑨細菌の酸産生の抑制、⑩接着耐久性の向 上などの機能が期待できる。したがって、齲蝕病 巣を残存させたまま齲蝕の予防・治療が可能な smart materialsとして高機能・高強度な新規充 填用およびシーラント用生体材料が創製されたと 確信する。今後は、生体活性に関する基礎研究お よび無作為化対照群による臨床試験を展開すると もに、早期製品化に向けて推進していく予定であ る。

謝 辞

以上の研究は、平成4年度財団法人富徳会、平 成18年度独立行政法人JST(シーズ発掘試験)、 平成20年~22年独立行政法人JST(育成研究)、 平成20年~22年科学研究費基盤研究(A)(課 題番号20241020)および平成24年度科学研究 費基盤研究(C)(課題番号24592975)の研究 補助金の支援によって行われた。

参考文献

- 1) Edelstein BL: The Dental Caries Pandemic and Disparities Problem. BMC Oral Health, 6:S2 (2006)
- 2) Frencken, JE, et al: Survival of ART and Amalgam Restorations in Permanent Teeth of Children after 6.3 Years. J Dent Res 85,622-626 (2006)
- 3) Bjørndal L and Larsen T: Changes in the cultivable flora in deep caries lesion following stepwise excavation procedure. Caries Res 34,502-508 (2000)
- 4) Wilson A D and Kent B E: The glassionomer cement. A new translucent dental filling materials. J Appl Chem Biotechnol 21,313 (1971)
- 5) Six N, Lasfargues J J and Goldberg M: In vivo study of the pulp reaction to Fuji IX, a glass ionomer cement. J Dent 28,413-422 (2000)
- 6) Olivia A, Della Ragione F and Salerno A, et al: Biocompatibility studies on glass ionomer cements by primary cultures of human osteoblasts. Biomaterials 17,1351-1356 (1996)
- 7) McInnes-Ledoux PM, Weinberg R and Grogono A: Bonding glass-ionomer cements to chemomechanically-prepared dentin. Dent Mater 5,189-193 (1989)
- 8) Burke FM and Lynch E: Glass polyalkenoate bond strength to dentine after chemomechanical caries removal. J Dent 22,283-291 (1994)
- 9) Hötz P, McLean J W, Sced I and Wilson A D: The bonding of glass ionomer cements to metal and tooth substrates. Br Dent J 142,41-47 (1977)
- 10) Geiger SB, Weiner S: Fluoridated carbonatoapatite in the intermediate layer between glass ionomer and dentin. Dent Mater 9,33-36 (1993)
- 11) Dionysopoulos P, Kotsanos N, Koliniotou-Koubia E and Papagodiannis Y: Secondary caries formation in vitro around fluoride-releasing restorations. Oper Dent 19,183-188 (1994)
- 12) Tam LE, Chan GPL and Yim D: In vitro caries inhibition effects by conventional and resin-modified glass –ionomer restorations. Oper Dent 22,4-14 (1997)
- 13) Tyas MJ, Mount GJ, Anusavice KJ and Frencken J E: Minimal Intervention dentistry — a review, FDI Commission Project 1-97. Int Dent J 50,1-12 (2000)
- Nakajima H, Watkins JH, Arita K, Hanaoka K, Okabe T. Mechanical properties of glass ionomers under static and dynamic loading. Dent Mater 12, 30-37 (1996)
- 15) Irie M and Nakai H: Mechanical properties of silver-added glass ionomes and their bond strength to human tooth. Dent Mater J 7, 87-93 (1988)
- 16) Mitra S B: Adhesion to dentin and physical properties of light-cured glass-ionomer liner/base. J Dent Res 70, 72-74 (1991)

- 17) Xu X, Burgess JO: Compressive strength, fluoride release and recharge of fluoride-releasing materials. Biomaterials 24, 2451-2461 (2003)
- 18) Geurtsen W, Spahl W and Leyhausen G: Residual monomer/additive release and variability in cytotoxicity of light-curing glass ionomer cements and compomers. J Dent Res 77, 2012-2019 (1998)
- 19) Stanislawski L, Daniau X, Lautie A and Goldberg M: Factors responsible for pulp cell cytotoxicity induced by resin-modified glass ionomer cements. J Biomed Mater Res 48, 277-288 (1999)
- 20) Costa C A, Hebling J, Garcia-Godoy F and Hanks C T: In vitro cytotoxicity of five glass-ionomer cements. Biomaterials 24, 3853-3858 (2003)
- 21) Souza PPC, Aranha AMF, Hebling J, Giro EMA and Costa CA: In vitro cytotoxicity and in vivo biocompatibility of contemporary resin-modified glass-ionomer cements. Dent Mater 22, 838-844 (2006)
- 22) Arita K, Nakajima H, Nishino M, Okabe T. Effect of reinforcements on mechanical properties of glass ionomer. J Dent Res 71 (Spec Iss), 631 (1992)
- 23) 吉村昌弘、須田洋幸.水熱合成による水酸アパタイトウィスカー. 化学工業44(9),718-720(1993)
- 24) 山本喜子: グラスアイオノマーセメント媒体によるハイドロキシ アパタイトーポリアクリル酸複合材に関する基礎的研究. 歯材器 3, 787-796 (1984)
- 25) Arita K, Lucas ME and Nishino M: The effect of adding hydroxyapatite on the flexural strength of glass ionomer cement. Dent Mater J 22,126-136 (2003)
- 26) Lucas ME, Arita K, Nishino M: Toughness, bonding and fluoride- release properties of hydroxyapatite-added glass ionomer cement. Biomaterials 24, 3787-3794 (2003)
- 27) 有田憲司, 岡田 香: グラスアイオノマーセメント用ガラス粉末.特許第4672112号、(2000年6月13日出願)
- 28) Yap AUJ, Pek YS, Kumar RA, Cheang P and Khor KA: Experimental studies on a new bioactive material: HA Ionomer cements. Biomaterials 23, 955-962 (2002)
- 29) 有田憲司: 化学硬化型グラスアイオノマーセメントの強度の増強 方法とこれにより得られる該セメント用材料.特許公開番号:2006-119051(2006年4月24日出願)
- 30) Wilson A D, McLean J W : Glass Ionomer Cement. Illinois, Quintessence publishing, 33-57, 85-86 (1988)
- 31) Coutinho E, Yoshida Y, Inoue S, et al: Gel phase formation at resin-modified glass-ionomer/tooth interfaces. J Dent Res 86, 656-661 (2007)
- 32) Ngo H C, Mount G J, Peters MC: A study of glass-ionomer cement and its interface with enamel and dentin using a low-temperature, high- resolution scanning electron microscope technique. Quintessence Int 28, 63-69 (1997)