

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業

産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム (ACT-MS)

事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）う蝕、歯周病、誤嚥性肺炎を予防する次世代歯質接着材料の開発と非臨床における有効性評価

（英語）Development for antibacterial dental adhesive material and its effectiveness assessment by Nonclinical studies.

研究開発実施期間：2016年10月1日～2018年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）吉原 久美子

（英語）Yoshihara Kumiko

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）岡山大学病院・新医療研究開発センター・助教

（英語）Okayama University Hospital, Center for Innovative Clinical Medicine, Assistant professor

II 研究開発の概要

歯質接着材料の進歩により削らず侵襲の少ない治療や審美的な治療へと歯科医療は大きな発展を遂げた。接着は毎日の臨床で使われ接着技術なしには歯科治療は成り立たない。接着技術は著しく進歩したが、口腔内は、飲食物による急激な温度変化や常時唾液による高湿度や咬合による圧力などの機械的負荷などの劣悪な環境であり、歯科用接着材を長期間口腔内で使用すれば、徐々に歯との接着界面が剥離し、剥離部でう蝕が生じる二次う蝕が問題になっている（図1）。二次う蝕は、う蝕原因菌がその接着界面の剥離部に侵入し、剥離部周囲からう蝕が発生するものであるが、この剥離部から薬剤を放出し、う蝕の原因菌の増殖を抑制する材料があれば、臨床の場で広く受け入れられると考えられる。また、剥離部での細菌の増殖を防ぐことは、う蝕だけでなく、歯周病も抑制できると考えている。さらに、加齢や疾患により嚥下機能に障害がある場合には唾液や食べ物、あるいは胃液などと一緒に細菌を気道に誤って吸引することにより誤嚥性肺炎が発症することが問題になっているが、こういった材料により口腔内の細菌数を減らすことで、誤嚥性肺炎が発症の予防もできる可能性がある。本研究では、新規に開発した無機系の抗菌剤を応用し、剥離部に薬剤を徐放することで二次う蝕、歯周病、誤嚥性肺炎などの予防を実現させることを考えた。（図2）

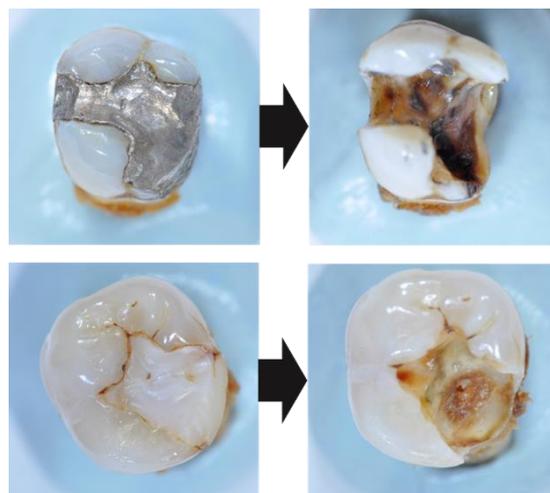


図1 一見、きれいな金属の詰め物（修復物）であるが、除去すると、歯質接着材料の劣化した部位から侵入したう蝕が広範囲に広がっていた。

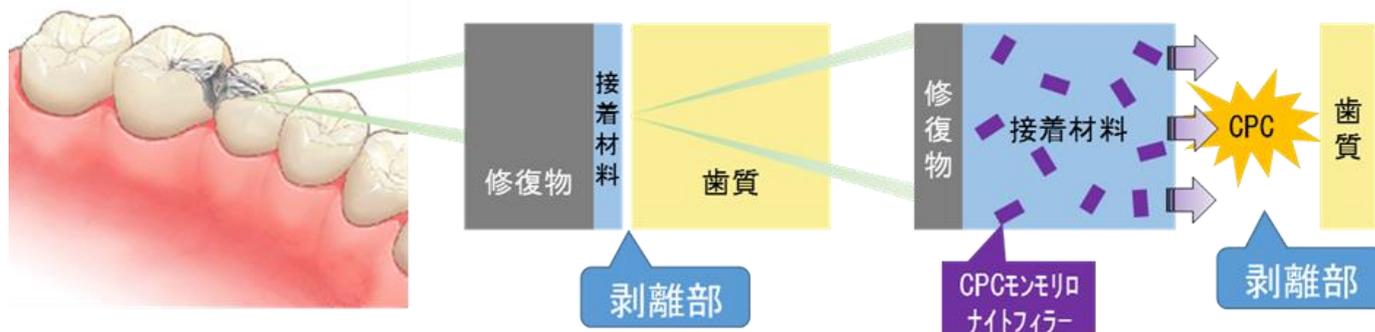


図2 次世代歯質接着材料の概念図。歯質との接着界面に剥離が生じると抗菌剤を徐放して菌の増殖を防ぐ。

無機系抗菌剤 CPC-Mont は、抗菌効果を発現する塩化セチルピリジニウム（Cetylpyridinium chloride :CPC）（図3）をキャリアであるモンモリロナイト（Montmorillonite : Mont）に担持したものである。また、CPCは、医療品・化粧品などの分野で広く応用されており、その安全性は既に確認されている。現在、歯科医療においては、歯磨剤、洗口液などに応用され、う蝕や歯周病の原因菌に対して抗菌活性を発現し、抗プラーク・抗歯肉炎効果が知られている。最近、CPC単体を歯科材料に直接添加する研究もあるが、CPCが溶出されず抗菌性を示さないため、CPC-MontのようにCPCのキャリアが必要となる。キャリアとして使用するモンモリロナイトは、粘土鉱物の一つで、アルミニウムの含水ケイ酸塩である。その結晶構造は、単斜晶系に属する層状構造の微細葉片状結晶である。陽イオン交換および膨潤性に優れる特徴があるため、CP⁺をモンモリロナイトの層間にイオン交

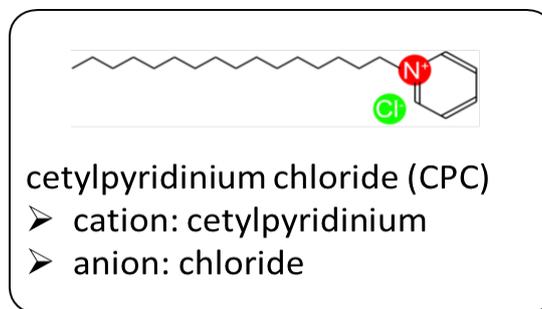


図3 塩化セチルピリジニウム(CPC)

換反応で担持させることができ、さらに、膨潤した層間に殺菌剤である中性の CPC を挿入して CPC-Mont を得ることができる (図 4)。

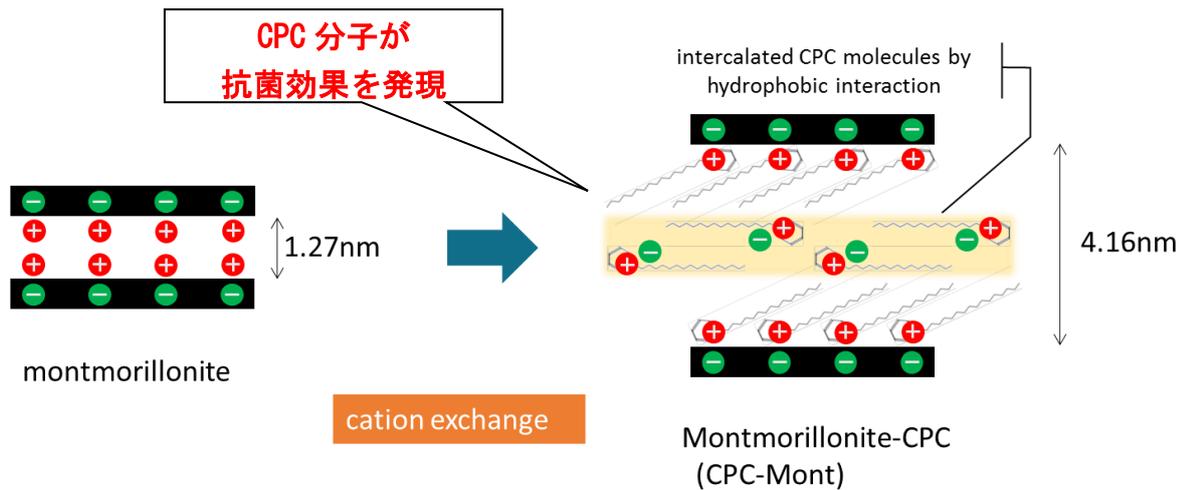


図 4 モンモリロナイトに CPC を担持

本研究では、岡山大、産総研と株式会社サンメディカルの研究体制で CPC-Mont を歯科用 PMMA レジンセメント (スーパーボンド, サンメディカル) に添加し、その抗菌性を検討してきた。本プロジェクトでは、接着材料の機械的また接着特性を既存材料と同等でかつ接着材料の破壊部位から、CPC が徐放されるように材料の最適化を図ることを目標に行ってきた。それを行うにあたって、本研究ではとくに 2 つの点を検討した。

1 つ目は、CPC-Mont の PMMA への添加、分散方法の確立である。

CPC-Mont の添加に関しては CPC-Mont のその粒径の大きさや添加量が抗菌性能に影響を与えるかを

検討した。産総研において粒径をコントロールする方法を検討し、確立した。粒径はあまり抗菌材 CPC の溶出量には影響を与えず、添加量が大きく影響することがわかった。また添加の方法が大きく影響し岡山大学で独自に CPC-Mont の PMMA への添加を行った場合には、CPC-Mont の粉の分散状態のコントロールが難しく、大きな粒子が局所に固まっているようなものも多くあり、抗菌性の発揮にもムラがあった。この場合、剥離した部分での抗菌性が十分発揮されなかった。CPC-Mont の PMMA への分散方法に関してはセットアップ企業のサンメディカルノウハウを用いることで、非常に分散性の良く、かなり多量まで添加しても操作性にも影響しないものを作ることができた。図 3 に CPC-Mont 添加 PMMA の SPM 像を示す。CPC-Mont が PMMA の粉が MMA の液に溶け、硬化した部分に分散されているのが認められる。

2 つめの点は、持続的抗菌性を評価である。この抗菌剤添加接着材料 (CPC-MontPMMA セメント) の抗菌性評価では、添加量を変化させ抗菌剤を添加した接着材料の成形体を作製し、ストレプトコッカスミュータンス培地中での抗菌性を評価した。抗菌剤添加接着材の表面のバイオフィルムの形成試験では、2 ヶ月間毎日培地を交換しても、ある濃度以上の抗菌剤を添加した接着材表面では、明瞭にバイオフィルムの形成が抑制されていた。一方、既存の歯科抗菌性材料では、バイオフィルムの抑制効果が 1 週間も持続するものはなかった。このことから、既存のものに比べて、本開発材料の抗菌性が長期に持続することがわかった。抗菌剤の溶出量は、

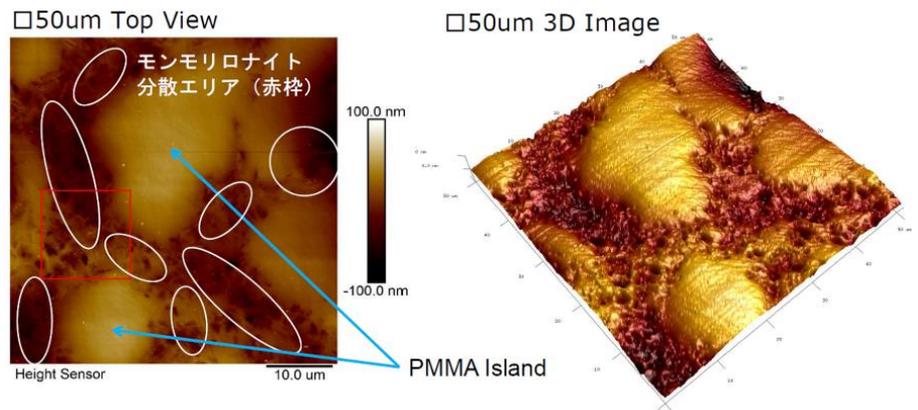


図 3. CPC-Mont 添加 PMMA の SPM 像

市販医薬品のど飴の1日の最大摂取可能量を超えることはなく、安全性も担保できると考えられた。さらに抗菌剤添加接着剤料は、2ヶ月間のバイオフィルム抑制を発揮する量の抗菌剤を添加しても、既存の製品の規格内に収まり、操作性、機械的強度や歯質への接着性に影響を与えないこともわかった。

本研究から、本開発材料の当初の目標であった「CPC担持モンモリロナイトのサイズや添加量を変えた接着材料からのCPC溶出挙動と抗菌剤の処理方法の検討をさらに検討し、機械的性質を落とさず、抗菌性を発揮する最適濃度の決定を行う」ことができた。

The adhesive and composite resin restoration enable esthetic treatment. However, composite restoration was often failure due to secondary caries. Secondary caries are occurred when the bacteria may come from oral environment, which gets into anaerobic environment of lacuna or leakage along the tooth-restoration interface. To prevent secondary caries around composite resin restoration, anti-bacterial agents contain adhesive, composite were developed. 12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide (MDPB) is commercially used as Clearfil SE Protect (Kuraray Noritake Dental). Many in vitro data proved antibacterial effect, however, the suppression of secondary caries of Clearfil SE Protect was not proven yet. Many researchers investigate antibacterial effect of adhesives or composite resins incorporate Quaternary ammonium compounds, Chlorhexidine also investigated.

Among several these antibacterial compounds, Cetylpyridinium chloride (CPC) showed a broad-spectrum and high antibacterial effect. CPC can disrupt the microbial lipid bilayer through physicochemical interactions, a mechanism that is unlikely to be affected by mutations in addition to being pathogen independent. FDA approved to use CPC as an OTC (Over The Counter) drug and in oral hygiene aids such as mouthwashes and toothpastes. CPC can adopt for dental materials. In previous study, CPC itself incorporate to bonding resin, it revealed antibacterial effect only area in contact to resin.

In this project, we thought to load CPC into inorganic compound a clay montmorillonite (CPC-Mont) in order to release CPC. Then CPC-Mont was added to commercially available PMMA resin cement SuperBond (SUN MEDICAL).

The data confirmed CPC-Mont contained PMMA resin cement revealed long-term inhabitation of biofilm formation with small amount of CPC release. And CPC-Mont contained PMMA resin cement didn't significantly decrease mechanical property such as bond strength on dentin and flexural strength. From this project, we could decide an optimum additive amount of CPC-Mont into PMMA resin cement.