



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	モンモロナイトおよびナノポーラスシリカを用いた抗菌性を有する常温重合レジン材料の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	大坪, 周平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15487号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89692
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shuhei_Otsubo_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 大坪 周平

学位論文題名

モンモリロナイトおよびナノポーラスシリカを用いた抗菌性を有する
常温重合レジン材料の開発

キーワード（5つ） 矯正歯科材料，モンモリロナイト，ナノポーラスシリカ，
塩化セチルピリジニウム，徐放能

矯正歯科治療では、常温重合レジンを使用する場面は非常に多く、アクチバトール、咬合斜面板などの機能的矯正装置、拡大床などの床矯正装置、加齢固定に用いられるナンスのホールディングアーチや、保定治療に用いられるリテーナーなど多くの装置に使用されている。これらの矯正装置の多くは数年間にわたり長期的に使用するが、固定式装置の場合には装置と粘膜の間にプラークがたまりやすく、炎症が起こることが報告されている。また、レジン材料は長期間の使用によって細菌が内部へ侵入、汚染し、装置の劣化にも繋がることが知られている。こうした問題に対し、抗菌性レジン材料を開発する試みは多くみられるが、抗菌効果が持続しないことが短所として挙げられ、実際に製品化されたものは少ない。そこで、本研究では、薬剤担持機能および再取り込み能をもつモンモリロナイト(Mont)とナノポーラスシリカ(NPS)に着目し、抗菌性を有する新しい常温重合レジン材料の開発を目指した。Mont は層状構造を持つ鉱物で陽イオン交換能を持ち、これを利用して薬剤を層間に取り込むことができる。また、NPS はナノサイズの細孔を有した材料で、表面処理や細孔の形態・サイズなどの調整が可能のため、近年ドラッグデリバリーシステムへの応用などが期待されており、多くの研究がなされている材料である。本研究では、抗菌性常温重合レジンの開発に向け、Mont、NPS を薬剤のキャリアーとして用い、それぞれにカチオン性抗菌剤を添加させ、Mont 含有常温重合レジン(resin-Mont)、NPS 含有常温重合レジン(resin-NPS)を作製し、薬剤徐放能、再取り込み能、抗菌効果、機械的特性、色調を評価した。カチオン性抗菌剤にはすでに含嗽剤や歯磨剤として口腔内に応用されており、*mutans streptococchi* などの口腔内細菌や *Candida Albicans* などの真菌に有効である第4級アンモニウム塩系カチオン性抗菌剤である塩化セチルピリジニウム(CPC)を用いた。Mont 粉末、NPS 粉末をそれぞれ 10.0 wt% の CPC 水溶液に混和し、12 時間、50 °C、1500 rpm で攪拌し、これを濾過、乾燥さ

せた。得られた粉体を常温重合レジンの粉末成分にそれぞれ 10.0 wt%の濃度で混合した (resin-Mont、resin-NPS)。調整した粉末と液体をメーカーの添付文書に記載の配合率 (P/L=1.00/0.45)で混合し硬化させ試験片を作製した。抗菌剤の徐放能、再取り込み能、抗菌効果および色調の評価のための試験片は高さ 1.0 mm、直径 10.0 mm の円板状とし、機械的性質の評価のための試験片は幅 40.0 mm、奥行き 10.0 mm、高さ 1.0 mm の直方体状とした。また、今回使用した Mont の陽イオン交換容量は 1.19 mmol/g で、担持できる CPC 量は試験片に対して 2.7 wt%と算出された。そこで、CPC を 2.7 wt%常温重合レジンに直接添加し、同様の方法で試験片を作製して、コントロール(resin-CPC)とした。徐放能を評価するため、作製した resin-Mont、resin-NPS、resin-CPC の試験片をそれぞれ 3 個ずつ 3.0 ml の蒸留水に 37.0 °Cで 24 時間浸漬した。その後、試験片を溶液から取り出し、再び 3.0 ml の新しい蒸留水に浸漬した。このサイクルを 14 日間継続した。得られた 14 日分の上澄み液の吸光スペクトルを液体クロマトグラフィにて測定し、徐放された CPC 量を評価した。また、CPC の再取り込み能を評価するため、徐放能の評価で用いた試験片のうち、14 日間の徐放が終わった後の試験片を 10.0 wt% CPC 溶液に 37.0 °Cで 24 時間浸漬し再取り込みを行った。これを水洗、乾燥後、試験片を 3 個ずつ 3.0 ml の蒸留水に浸漬し 37 °Cで 24 時間浸漬した。その後試験片を取り出し、新しい蒸留水 3.0 ml に浸漬した。このサイクルを 7 日間繰り返し継続した。その後、液体クロマトグラフィを用いて 7 日分の上澄み液の CPC の徐放量を評価した。次に、抗菌効果を評価するため、まず、*mutans streptococchi*(ATCC55677)を BHI(Becton Dickson and Company, Franklin Lakes, USA)培地で 24 時間培養し、24 時間後に分光光度計で測定し、その光学濃度(濁度)を 1.0 に希釈し菌液を調製した。得られた *S.mutans* 菌液をさらに 10 倍に希釈し、各実験に使用した。抗菌試験には、7 日間、14 日間、再取り込み後 7 日間、CPC を蒸留水中で徐放させた後の試験片を用いた。BHI 液体培地 5.0 ml に、調整した *S.mutans* 菌液より 1 白金耳と、試験片を 1 試験片に対してそれぞれ 1 個ずつ添加し、37°C で静置にて培養した。control として BHI 液体培地に、調整した *S.mutans* 菌液より 1 白金耳を加えただけのものを作製した。24 時間経過後の培養液の濁度を分光光度計 (Couple Beam Spectrophotometet U-2910、HITACHI、日本)を用いて濁度を測定し、抗菌効果を評価した。次に機械的強度の評価のため、常温重合レジン単体の試験片 (resin-cont) を control として作製し、resin-Mont、resin-NPS、control の 3 点曲げ試験を行った。インストロン万能試験機を用いてクロスヘッドスピード 5.0 mm/min、支点間距離 20 mm で試験片が破折するまで測定し、曲げ強度を最大荷重点の荷重から算出した。試験は同一試料をそれぞれ 5 個用いた。最後に色調の評価のため、resin-Mont および resin-NPS の色調を、CR-20 を用いて測定した。背景は黒色とした。試験片は 7 日後、14 日後、再取り込み後 7 日後の試験片を用いた。L*a*b*表色系で測定し、その後色差を算出した。徐放能の評価より、resin-Mont および resin-NPS は 14 日間 CPC を徐放することが可能であり、resin-CPC と比較して徐放量も多かった。これについて、resin-Mont、resin-NPS では、レジン表層に存在するキャリアーから CPC が徐放し、さらに、レジン内部に封入されたキャリアーからも内部のキャリアーをたどって一部徐放した可能性もある。そのため、CPC 単体でレジンに混和するよりも、キャリアーを用いた方が、徐放量が増加したものと考察できる。再取り込み能の評価より、resin-Mont と resin-NPS は CPC を再取り込みすることが可能であったが、resin-CPC は 1 日のみ CPC の徐放量の増加は見られた。レジン単体では十分な再取り込みができず、キャリアーを用いなければ、必要な再取り込みはできないことが分かった。抗菌試験の結果より、resin-Mont と resin-NPS は 14 日間、また再取り込み後 7 日間、*mutans streptococchi* に対して抗菌効果があることが分かった。機械的強度の評価より、Mont や NPS を添加すると低下し、

resin-Mont では 36%、resin-NPS では 25%の曲げ強度の減弱を認めた。resin-Mont の機械的強度の低下について、Mont は一定濃度までであれば基材中にほぼ均一に分散し機械的性質は向上するが、本研究の 10 wt%という添加量は多すぎたため、Mont の凝集が起こり機械的性質は低下したと考えられる。resin-NPS における機械的強度の低下も、添加量過多により NPS が凝集した結果、機械的強度が低下したと考えられる。色調の評価より、全ての試験片において control と比較して 0 日目と 7 日目と再取り込み後 7 日目の試験片の色差は丁度可知差異を超えていた。また、最も色差が大きいのは resin-Mont であった。resin-CPC においても色調の変化があったことから、CPC 自体が変色の理由である可能性が考えられる。また、resin-Mont の色差が最も大きかったことについては Mont 自体の色が原因と考えられる。これらの結果より、臨床において、Mont 含有常温重合レジン、NPS 含有常温重合レジン、可撤式装置であれば患者自身で、固定式装置であれば来院毎に薬剤の再取り込みを行うことで抗菌効果を長期間維持することが可能と考えられる。以上より、Mont と NPS は新規抗菌性歯科用床材料の開発に有用であったが、今後、Mont、NPS を、機械的強度を低下させることなく常温重合レジンに添加する方法の検証が必要であることが分かった。