

世界初の抗菌性を備えた歯科用接着材の開発と実用化



研究ノート

今里 聡*

Development and Commercialization of the World's First
Dental Adhesive with Antibacterial Activity

Key Words : Dental adhesive, Antibacterial activity, Bio-active function,
Antibacterial monomer, Restorative materials

はじめに

う蝕(むし歯)などによって生じた歯の欠損部を修復するための人工材料には、これまで、すぐれた耐久性や外観が第一に求められ、材料研究の主眼は、機械的強度や歯質接着性、審美性などの向上に注がれてきた。しかし、次世代の歯科用修復材料は、単に失われた歯の形態と機能を回復するだけではなく、生体にとって有益な生物活性(bio-active function)を発揮するような付加価値を備えたものへと高機能化されるべきである。われわれは、歯にまつわる疾患の多くが細菌感染症であることから、bio-active functionのひとつとしてとくに感染制御機能にフォーカスし、抗菌性を発現する歯科用レジン系修復材料の開発研究を行ってきた。なかでも、抗菌性を備えた接着材料の開発プロジェクトは、臨床からのニーズもあいまって飛躍的な進展を遂げ、その結果、世界初の抗菌性歯科用接着材の実用化に成功した(クラレメディカル社製クリアフィル メガボンドFA, 欧米名: Clearfil Protect Bond, 図1)。

本稿では、全く新しいコンセプトに基づいたこの高機能化歯科用接着材について、概略を紹介する。

抗菌性モノマーの開発

材料への抗菌性付与の試みとしては、水溶性の抗菌剤を配合し、その溶出によって抗菌効果を発揮さ



図1 世界初の抗菌性を備えた歯科用接着システム,
クリアフィル メガボンドFA(クラレメディカル社)

せる方法が一般的である。しかし、溶出型のアプローチでは経時的な物性の低下はまぬがれず、過酷な使用環境に耐える必要のある歯科用修復材料にとって理想的な方法とは言えない。そこで、われわれは、繊維などの工業分野で研究が進んでいた固定化抗菌剤の概念を応用し、歯科用レジンに抗菌成分を固定化する試みを開始した。すなわち、抗菌剤に重合基を導入したレジンモノマーを新規に合成し、その重合によって抗菌成分がレジンに固定化されるという材料デザインを提案した(図2)。そして、数種類の抗菌剤での試行の後、第四アンモニウムである dodecylpyridinium bromide に methacryloyl 基を導入してモノマー化した MDPB(図3)の開発に成功した。

抗菌性モノマー配合接着システムの開発・実用化へ

固定化抗菌剤は、抗菌成分が溶出せずに接触型の作用を示すことから、担体の物性維持と持続的な抗菌性発現を可能とするが、われわれがデザインした抗菌性モノマー MDPB は、未重合状態では通常の



*Satoshi IMAZATO

1961年12月生

大阪大学・歯学部(1986年)

現在、大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子感染制御学講座(歯科保存学教室)
准教授 博士(歯学) 歯科保存学, 歯科材料学

TEL: 06-6879-2928

FAX: 06-6879-2928

E-mail: imazato@dent.osaka-u.ac.jp

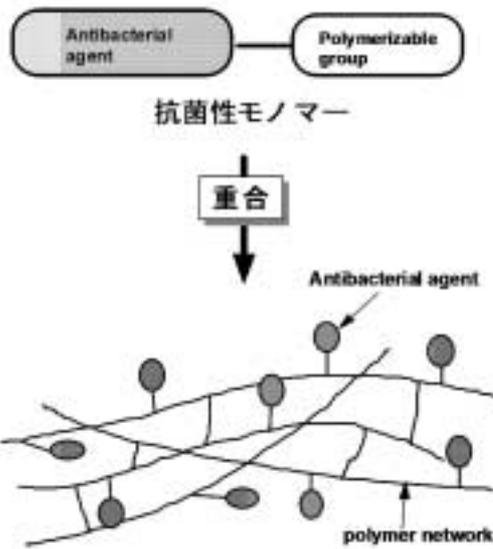


図2 抗菌性モノマーの重合によるレジンへの抗菌成分の固定化

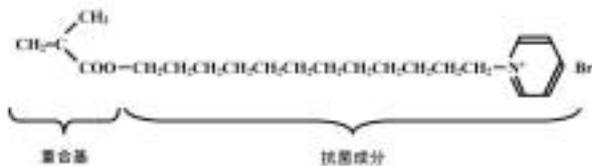


図3 抗菌性モノマーMDPBの構造式。MDPBは、殺菌剤である第四アンモニウム塩(dodecylpyridinium bromide)に重合基(methacryloyl基)を導入したモノマーである。

第四アンモニウム系抗菌剤と同様の殺菌作用を發揮できる特徴も有している。う蝕象牙質中に存在する細菌に対する最小殺菌濃度を調べてみても、その強い殺菌性は明らかである(表1)。そこで、この特性を利用して、う蝕病巣(う蝕細菌に感染した歯質)除去後に窩洞に残存してしまった細菌を死滅させ、二次的なう蝕の発生リスクを低減させるフェイルセーフ機能をもった接着材料の開発に着手した。とくに、修復処置の過程で最初に窩洞に塗布される組成物への抗菌性付与の意義が大きいことから、接着システムの象牙質プライマーにMDPBを配合し、研究を進めていった。

MDPBを配合した試作プライマーの窩洞残存細菌に対する効果については、従来行われているいくつかの抗菌力評価に加えて、臨床での状況をシミュレートしたさまざまな実験により確認した。例えば、

表1 う蝕象牙質中細菌に対する未重合MDPBの最小殺菌濃度(MBC)

Bacteria	MBC (µg/mL)
<i>Streptococcus mutans</i>	50
<i>Streptococcus salivarius</i>	50
<i>Streptococcus oralis</i>	25
<i>Lactobacillus plantarum</i>	15.6
<i>Lactobacillus fermentum</i>	15.6
<i>Propionibacterium acnes</i>	62.5
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	62.5
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	31.3
<i>Actinomyces israelii</i>	25
<i>Actinomyces naestlundii</i>	50
<i>Actinomyces gerencsiana</i>	6.25
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	12.5
<i>Candida albicans</i>	6.25

ヒト抜去歯から切り出した象牙質塊を酸で脱灰した後に細菌を浸透させて模擬う蝕病変を作成し、プライマーを塗布した後の生存菌数を定量した実験がその一例である。この *in vitro* 試験では、市販プライマーを塗布しても病変中の細菌数はほとんど減少しないが、試作プライマーで処理すると、MDPBが病変内に浸透して内部の細菌を完全に死滅させ、残存菌数が0となることが確認された。また、*in vivo*での抗菌性を立証するための動物実験では、ビーグル犬の歯に形成した窩洞にう蝕関連細菌である *Streptococcus mutans* を播種して感染させ、これにプライマーを塗布した後、窩洞の象牙質を回収して生存菌数を調べた。その結果、MDPB非配合プライマーの塗布ではほとんど菌数が減少しなかったが、MDPB配合プライマーの場合は、クロルヘキシジン配合窩洞清掃剤を適用した場合と同様に生存菌が全く検出されず、確実に窩洞が殺菌されることが分かった(表2)。

表2 模擬感染窩洞を用いた *in vivo* 実験の結果

	回収菌数(CFU)
無処理(コントロール)	4.74 (± 3.98) × 10 ⁶
MDPB非配合プライマーで処理	1.94 (± 3.35) × 10 ⁶
5% MDPB配合プライマーで処理	0
クロルヘキシジン窩洞清掃剤で処理	0

*各試料の平均値と標準偏差

これらを始めとする多くの抗菌性試験のほか、接着性、重合性、歯髄刺激性などの種々の検討を行い、MDPB配合プライマーの臨床的有効性を証明し、5% MDPB配合プライマーを組み込んだ歯科用接

着システムを、世界初の抗菌性歯科用接着材として実用化するに至った。

抗菌性発現による歯髄保護作用

接着システムのプライマーが抗菌性を示すことは、二次的なう蝕発生リスクの低減に役立つと同時に、歯髄の保護にも有効である。すなわち、う蝕が歯髄に到達寸前まで深く進行している場合でも、抗菌性プライマーで処理することにより、細菌感染を制御し、歯髄の炎症発生を食い止めることができる。われわれは、前述の犬の歯に作成した感染窩洞に対してMDPB配合プライマーを用いて修復処置を施せば、歯髄の炎症が抑制される事実を病理組織学的に証明し、その事実を確認した(図4)。

さらに、う蝕が既に歯髄に到達してしまっているケースでは、歯髄を取り除かなければならないことが少なくないが、MDPB配合プライマーを適用することで感染を抑え、歯髄の摘出を回避できれば、従来よりも生体への侵襲の少ない治療が可能となる。このMDPB配合抗菌性接着システムによる直接覆髄法については、まずサルを用いた動物実験でその安全性を確認した後、現在、臨床での有効性を検討している段階である。

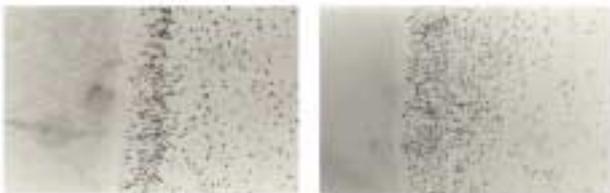


図4 ビーグル犬の歯に作成した感染窩洞に対して、5% MDPB 配合プライマーを用いて修復処置を行ってから7日目の歯髄の状態(左)。炎症は認められない。感染窩洞を無処理で封鎖した場合は、明瞭な炎症反応が観察される(右)。

抗菌性とすぐれた接着耐久性の両立

レジンモノマーであるMDPBの応用による抗菌性付与の利点は、接着システムにとって最も重要な基本特性である歯質やさまざまな修復材料に対する接着性能が阻害されないことである。元来、抗菌剤による窩洞処理は、その後に適用する接着システムの性能を往々にして低下させることがあり、窩洞の殺菌と高い接着性を両立することには難があった。

また、プライマーに抗菌剤を添加すると、レジンの重合性が阻害されてやはり接着性が低下するという問題がある。これに対し、MDPBの配合では、レジン系接着システムの基本性能への影響はなく、非常に高い接着性が実現できている。

さらに、特筆に値する点として、MDPBの配合では、長期的に安定した接着の維持が可能であることが挙げられる。これは、修復処置後にはMDPBが重合して接着材硬化体に固定化されるため、接着界面から抗菌成分が溶出しにくいという特性に因っている(図5)。口腔内のような湿潤環境下でも抗菌成分が溶出せず、経時的な接着界面の劣化が生じない特徴は、単なる抗菌剤を添加して抗菌作用を発揮させる場合と大きく異なる点であり、修復治療の耐久性を確保できることは極めて臨床的に意義が大きい。実際にヒト口腔内での耐久性を評価した研究でも、経時的な接着の劣化は認められないことが報告されている。

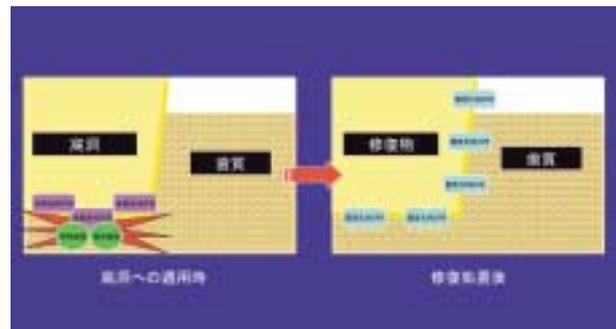


図5 MDPB 配合接着システムでは、修復処置後には MDPB が重合して接着界面に固定化されるため、長期的に安定した接着の維持が可能である。

おわりに

抗菌性モノマー MDPB は、未重合時の即時殺菌作用と、重合固定化後の静菌作用の両者を発現する技術であり、医科領域も含めてさまざまな材料・治療に応用できる可能性を有している。固定化後の抗菌性についてはまだ十分に解明されておらず、今後も検討を続ける必要があるが、感染を制御し、できるだけ生体を保護する治療法はまちがいでなく医科・歯科領域でのこれからの主流であり、本材料を手始めとして、種々の抗菌性材料の開発・実用化を行っていきたいと考えている。

参考文献

- 1) Imazato S, et al. (1994). *J Dent Res* 73: 1437-1443.
- 2) Imazato S, et al. (1995). *J Dent* 23: 177-181.
- 3) Imazato S, et al. (1997). *J Dent Res* 76: 768-772.
- 4) Imazato S, et al. (1998). *J Biomed Mater Res* 39: 511-515.
- 5) Imazato S, et al. (1999). *Biomaterials* 20: 899-903.
- 6) Imazato S, et al. (2000). *J Dent* 28: 61-67.
- 7) Imazato S, et al. (2001). *J Oral Rehabil* 28: 314-319.
- 8) Imazato S, et al. (2003). *Biomaterials* 24: 3605-3609.
- 9) Imazato S, et al. (2004). *Oper Dent* 29: 369-375.
- 10) Imazato S, et al. (2006). *Dent Mater* 22: 527-532.
- 11) Imazato S, et al. (2007). *Dent Mater* 23: 170-176.
- 12) Imazato S, et al. (2008). *Dent Mater J* 27: 145-148.

