

整理番号	2021-J-064	報告者氏名	田村篤志
------	------------	-------	------

研究課題名

光照射により非侵襲的な歯列矯正器具の脱着を可能とする接着剤の開発

<代表研究者> 機関名：東京医科歯科大学 職名：准教授 氏名：田村篤志

<共同研究者> 機関名：東京医科歯科大学 職名：大学院生 氏名：伊泊美海

機関名： 職名： 氏名：

機関名： 職名： 氏名：

機関名： 職名： 氏名：

<研究内容・成果等の要約>

任意のタイミングで脱着可能な歯科用接着剤開発を目的に、ホワイトニング等の歯科治療でも利用されている紫外光 (約 400 nm) の照射によって接着強度が低下する接着剤の開発を行った。紫外光照射によって力学強度の変化をもたらす成分として、本研究では光分解性ポリロタキサンを架橋剤として利用することを検討した。ポリロタキサンは、環状糖類シクロデキストリンの空洞部に高分子鎖が貫通し、軸高分子末端がかさ高い化合物で封鎖された構造の超分子ポリマーである。紫外光によって解離するジエチルアミノクマリン誘導体をポリロタキサンの封鎖基とすることで、紫外光照射によってポリロタキサン構造が崩壊し、架橋構造の変化や機械特性の変化をもたらすと考えた。ニトロフェニルカルボネート基を導入したジエチルアミノクマリン誘導体を合成し封鎖反応に利用することで、ジエチルアミノクマリン誘導体で軸高分子両末端が封鎖された光分解性ポリロタキサンを得ることに成功した。ジエチルアミノクマリン封鎖型ポリロタキサンの光分解特性を評価した結果、紫外光照射直後より分解がはじまり、約 20 分間の照射で完全に分解した。一方、ニトロベンジル基で封鎖した従来型の光分解性ポリロタキサンは、紫外光照射直後より分解がはじまるものの、30 分以降は分解速度が低下し、60 分後でも約 40%程度しか分解しなかった。よって、新たに設計したジエチルアミノクマリン封鎖型ポリロタキサンは従来よりも分解効率に優れた設計だと言える。紫外光照射によるレジンの力学強度変化について検討するため、重合性官能基を導入したジエチルアミノクマリン封鎖型ポリロタキサンを架橋剤として 2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) の光重合を行った。引張試験により最大引張応力を評価したところ、ジエチルアミノクマリン封鎖型ポリロタキサン架橋剤を 10 wt%含有したレジンの最大引張応力は 33 MPaであった。これに対し、365 nm の紫外光を 2~30 分照射し、同様の引張試験を行った結果、紫外光照射 5 分より有意に最大引張応力が低下した。5 分間の紫外光照射により最大引張応力は約 50%低下し、それ以降は照射差時間を延ばしても顕著な変化は見られなかった。本結果より、ジエチルアミノクマリン封鎖型ポリロタキサン架橋剤は紫外光照射によってレジンの力学特性に変化をもたらすことが示された。矯正治療への応用を検討するため、市販の歯科矯正用接着剤のモノマー溶液に、ジエチルアミノクマリン封鎖型ポリロタキサン架橋剤を 10 wt%溶解させ、牛歯のエナメル質に矯正用セラミックブラケットを固定した。ブラケットの接着強度を評価した結果、紫外光照射 5 分で接着強度が 4 割程度低下した。紫外光照射により、矯正治療に必要とされる接着力を下回る結果となった。このような機能を有する歯科用接着剤は、任意のタイミングでの矯正用ブラケットの剥離を容易に行うことができる接着剤として、低侵襲的な歯科治療の提供に貢献すると期待される。今後は、接着剤のモノマー組成やジエチルアミノクマリン封鎖型ポリロタキサンの含量等の詳細な条件を検討することで材料の最適化を行、実用化を目指す計画である。

<研究発表（口頭、ポスター、誌上別）>

ポスター発表

1. 伊泊美海, 田村篤志, 由井伸彦.

歯科用接着剤への応用を目指した光分解性ポリロタキサン含有レジンの機械特性評価.

第44回日本バイオマテリアル学会大会, 2022年11月21日, タワーホール船堀, 東京都江戸川区

<研究の目的、経過、結果、考察（5000 字程度、中間報告は 2000 字程度）>

歯科治療では治療用器具を歯質表面に直接「接着」させることで治療が行われており、接着は現在の歯科治療の基盤となる技術である。湿潤環境の口腔内で歯の表面に材料を接着する技術は 40 年以上前より研究が進められおり、歯質表面のカルシウムに化学的に結合する接着性モノマーの開発がブレークスルーとなって、歯質へ安定して人工材料を接着する技術が確立された。歯科用接着剤はう蝕治療などにおいて長期間金属やレジン歯質表面に固定するだけでなく、矯正治療のように歯質に治療用器具を短期間だけ固定する場合にも用いられている。一方で、強固に固定された治療具を歯質表面から脱着するための方法は、力学的な剥離、脱着、あるいは材料の破壊以外の選択肢がないのが現状である。しかし、矯正用の治療器具（ブラケット）を脱着する場合などに、力学的な脱着では歯質再表面のエナメル質も同時に剥離してしまい、エナメル質が損傷することが指摘されている。エナメル質は再生しない組織であり、エナメル質の損傷は健康な歯を生涯維持するための大きな障害となる。よって、「接着」の技術だけではなく「脱着」の技術も非侵襲的な歯科治療の確立には必須だと考えられている。非侵襲的な脱着を目的に、レーザー照射によって接着剤の接着強度を減少させる方法（*Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* **1992**, 101, 152）等が提案されているが、大掛かりで高額なパルスレーザーが必要になるため実用には至っていない。よって、従来の接着剤に脱着を容易にする高度機能を賦与した新たな接着剤の開発が、非侵襲的な歯科治療具の脱着を達成するためには必要不可欠だと考えた。

任意のタイミングで脱着可能な歯科用接着剤開発を目的に、ホワイトニング等の歯科治療でも利用されている紫外光（約 400 nm）の照射によって接着強度が低下する材料を考案し、これまで研究開発を行ってきた。紫外光照射により接着強度を低下させるための成分として、環状糖類シクロデキストリンの空洞部に高分子鎖が貫通し、軸高分子末端がかさ高い化合物で封鎖された構造の超分子ポリロタキサンに着目した。ポリロタキサン中のシクロデキストリン部位は接着剤成分（モノマー）との架橋に利用

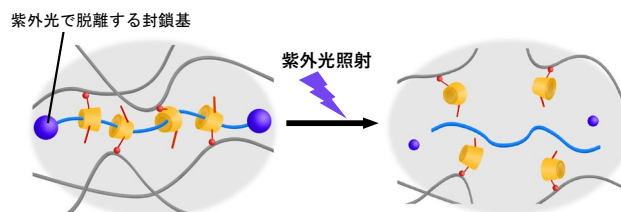


図1. 光分解性ポリロタキサンによる接着剤成分の架橋、及び紫外光照射によるポリロタキサンの分解と架橋構造の崩壊

することで従来と同等の接着強度を示す。一方、紫外光照射によって解離する光分解性封鎖基を軸高分子両末端に導入することで、紫外光照射で軸高分子が切断されシクロデキストリンが放出される。これにより、架橋構造が崩壊するため、接着強度の低下につながると期待される（図1）。ポリロタキサンを用いる利点として、一分子の光分解性結合が開裂するだけで、多数の架橋構造が崩壊するため効率的に接着強度を低下できる点が挙げられる。実際に、光分解性封鎖基としてニトロベンジルエステルを用いた光分解性ポリロタキサンを既存の歯科用接着剤に添加し、プラスチック片の接着を行った結果、2 分間の紫外光（254 nm）照射によって約 50% まで接着強度が低下した。しかし、従来型の光分解性ポリロタキサンは紫外光で 60% 程度しか分解しないといった問題や、非侵襲的な脱着を達成するためには 5 MPa 以下まで接着強度を低下させる必要があるといった課題、さらには紫外光の波長をホワイトニング等で利用されている生体に害のない波長にする必要がある。

このような材料面での課題を解決し、実用的な材料の設計要件を確立することを目的に、本研究では光分解性成分としてクマリンで封鎖した光分解性ポリロタキサンを新たに考案した。クマリンは生体に対する毒性が軽微な近紫外光（約 320~400 nm）でポリロタキサン構造を崩壊へと導くことができるだけでなく、光の到達深度やポリロタキサンの分解効率などこれまでの課題をすべて解決できると考えた。本研究では、クマリン封鎖型光分解性ポリロタキサンの合成を確立し、紫外光照射による分解特性の評価を行うとともに、紫外光照射による材料強度の変化を明らかにすることで、紫外光照射で脱着可能な歯科用接着剤の確立を目指す。

クマリン封鎖型光分解性ポリロタキサンは、下記の方法により合成を行った。光分解性の封鎖基としてニトロフェニルカルボネート基を導入したジエチルアミノクマリン誘導体（DEACM-ONp）を合成した。アミノ基末端の軸高分子（ポリエチレングリコール：PEG、数平均分子量 10,000）と α -シクロデキストリン（ α -CD）から成る擬ポリロタキサンに対して、DEACM-ONp を脱水ジメチルホルムアミド中、窒素雰囲気下で反応させることで、ジメチルアミノクマリン封鎖型ポリロタキサン（PRX-DEACM）を合成した。サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）測定の結果、軸高分子である PEG や α -CD よりも高分子量側にピークが現れたことよりポリロタキサンの形成が示唆された。また、核磁気共鳴（¹H NMR）測定、及び赤外分光測定により構造解析を行

った結果、期待した構造のポリロタキサンが得られたことを確認した。PRX-DEACMは360 nmに最大吸収波長を示し、従来型のポリロタキサンよりも長波長で分解することが示唆された。¹H NMR スペクトルより計算したPRX-DEACMの α -CD貫通数は44、貫通率は39%、数平均分子量は53,000となった。

次に、PRX-DEACMの光分解特性について評価を行った。比較対象として、従来型のニトロベンジル基で封鎖したポリロタキサン (PRX-NB)、及びアダマンチル基で封鎖したポリロタキサン (PRX-Ad) を用いて同様の評価を行った。これらのポリロタキサン中の α -CD貫通数や数平均分子量は、PRX-DEACMと同等のものを合成し、実験に使用した。PRX-DEACMを良溶媒であるジメチルスルホキシドに溶解させ、UV LED光源を用いて365 nmの紫外光を1~60分間照射し、SEC測定によりポリロタキサン構造の分解を評価した。PRX-DEACMは紫外光照射直後より分解がはじまり、約20分間の照射で完全に分解した(図2)。一方、PRX-NBも紫外光照射直後より分解がはじまったが、30分以降は分解速度が低下し、60分後でも約40%程度しか分解しなかった。これは、光照射によって生じるニトロソベンズアルデヒドの吸光係数が高く、光分解が阻害されたためであると考えられる。また、PRX-Adは60分間の紫外光照射を行っても分解は生じなかった。以上の結果より、新たに設計したPRX-DEACMは従来の課題であった、分解波長と分解性の双方を解決する分子設計だと言える。また、PRX-DEACMは歯科治療で材料硬化のための光重合に使用される可視光(465 nm)ではまったく分解しなかったことから、PRX-DEACMは既存の光重合にも適応可能だと考えられる。

次に、接着剤成分(レジンモノマー)への溶解性賦与のためにn-ブチル基、接着剤成分と共重合を行うためにメタクリロイル基をそれぞれクマリン封鎖型ポリロタキサン中の α -CD部位に導入した。これにより、PRX-DEACMが様々な有機溶媒やトリエチレングリコールジメタクリレート (TEGDMA)、2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA)、メチルメタクリレート (MMA)、ウレタンジメタクリレート (UDMA)等の歯科材料で使用されるモノマーに対して20 wt%程度まで溶解することを確認した。

紫外光照射によるレジンの力学強度変化について検討するため、重合性官能基を導入したPRX-DEACMを架橋剤としてHEMAの光重合を行い、ダンベル型の硬化体を作成した。引張試験により、力学特性(最大引張応力)を評価した(図3)。PRX-DEACM架橋剤を10 wt%含有したレジンの最大引張応力は33 MPaであった。これに対し、UV LED光源を用いて365 nmの紫外光を2~30分照射し、同様の引張試験を行った。その結果、紫外光照射5分より有意に最大引張応力が低下した。5分間の紫外光照射により最大引張応力は約50%低下し、それ以降は照射差時間を延ばしても顕著な変化は見られなかった。また、応力-歪み曲線より、紫外光照射時間が増すにつれて破断伸び度が低下すること、ならびに紫外光照射によるヤング率の変化はないことが明らかにな

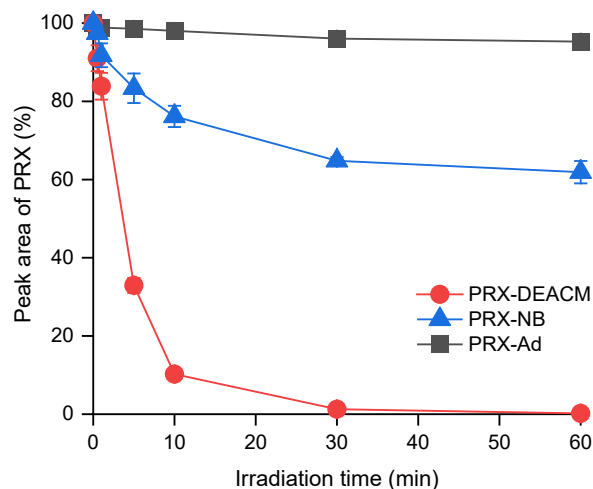


図2. 紫外線照射後のPRXのピーク面積変化

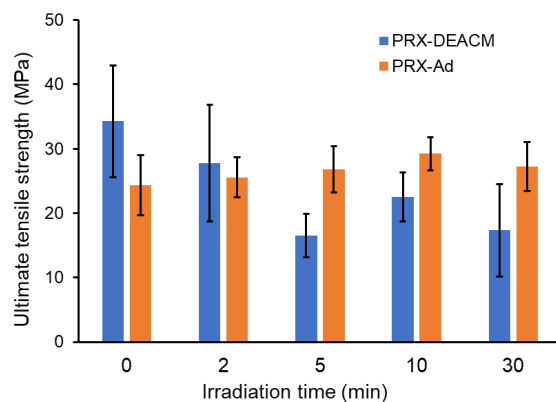
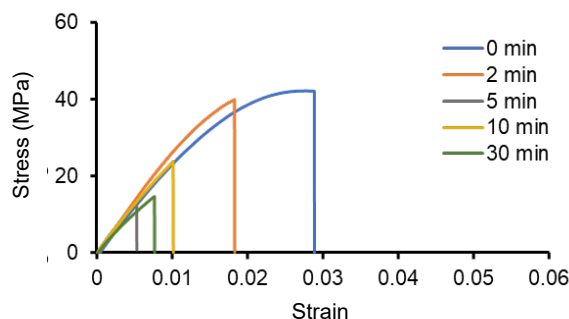


図3. 紫外線照射後の応力-歪み曲線(上図)、紫外線照射時間による最大引張応力の変化(下図)

った。光照射による最大引張応力の変化をより大きなものとするを目的に、レジン中のPRX-DEACM含量の最適化を検討した。その結果、10 wt%以下の含有量では紫外光照射による変化が見られず、10 wt%以上では紫外光照射による最大引張応力の変化に大きな変化がないことが明らかになった。これらの結果を受けて、レジン中のPRX-DEACMの含量は10 wt%程度が適していると言える。

また、非分解性のPRX-Ad 架橋剤を10 wt%含有したレジンを用いて同様の実験を行ったが、紫外光照射による力学特性の変化は見られなかった。以上の結果より、紫外光の照射により封鎖基であるクマリンが脱離することでポリロタキサン構造が崩壊し、伸長時の力学特性に変化を及ぼしたと考えられる。そこで、レジン中の架橋構造の変化を動的粘弾性測定によって評価した。紫外光照射後は、わずかに貯蔵弾性率の低下と損失係数の低下がみられたものの、架橋構造が劇的に変化しているとは言えない結果となった。ポリロタキサンが光照射によって分解しても、個体中の分子の拡散が制限されているため、架橋構造自体に顕著な変化が生じておらず、引張などの外力が加わったときに構造の変化が生じると予想される。

次に、ポリロタキサンの軸となるPEGの分子量についても最適化を行った。数平均分子量が5,000、10,000、35,000の3種類のPEGを用いてPRX-DEACMを合成し、同様の引張試験を行った。その結果、PEG分子量が35,000のPRX-DEACMは紫外光照射を行っても最大引張応力や破断伸度に大きな変化がないことが明らかになった。これは、ポリロタキサンが高分子量となるため、分子鎖同士の絡み合いの影響によるものと予想される。一方、PEG分子量が5,000のPRX-DEACMを含有したレジン、紫外光照射による最大引張応力の低下を示したが、PEG分子量が10,000のPRX-DEACMを含有したレジンと同程度の変化であった。以上の結果より、ポリロタキサンを構成する軸分子量が、紫外光照射による力学特性の変化に影響することが明らかになった。これらの結果を受けて、PEG分子量が10,000のPRX-DEACMを今後の試験で使用する事とした。

矯正治療への応用を検討するため、市販の歯科矯正用接着剤であるスーパーボンドオルソマイト（サンメディカル社製）のモノマー溶液に、PRX-DEACM 架橋剤を10 wt%で溶解させ牛歯のエナメル質に、矯正用セラミックブラケット（光透過性）を固定した。ブラケットの接着強度は既往研究（*Dent. Mater. J.* 2009, 28(4), 419-425.）と同様に行った。比較として、スーパーボンドオルソマイトのみで接着を行い、同様の試験を行った。スーパーボンドオルソマイトのみの接着力は約10 MPaであり、PRX-DEACMを添加しても有意な変化は見られなかった。紫外光を5分間照射し、同様の試験を行った結果、PRX-DEACMを添加した接着剤では4 MPa程度に接着力が低下する傾向が認められた。一般的に矯正に必要な接着力は5~10 MPaと考えられているので、紫外光照射により接着力が低下することで矯正用ブラケットを容易に剥離できると予想される。

本研究では、矯正治療で使用されるブラケットを低侵襲的に剥離することを可能とする材料の確立を目的に、超分子骨格を有する光分解性ポリロタキサン（PRX-DEACM）を新たに設計し、紫外光照射による力学特性や牛歯に対する接着力の変化を検討した。市販の矯正歯科用接着剤にPRX-DEACMを10 wt%添加することで、紫外光照射により接着強度が低下することを確認した。このような機能を有する歯科用接着剤は、任意のタイミングでのブラケットの剥離を容易に行うことができる接着剤として、歯科治療に貢献すると期待される。今後は、接着剤の組成やPRX-DEACMの含量等の詳細な条件を検討することで材料の最適化を行い、実用化を目指す計画である。