

特別講演・受賞講演

A会場（5F 大ホール）

11月20日（月）

- | | |
|-------------|---|
| 9:40-10:25 | 特別講演 1 |
| 1A-SL1 | 「生体の機能を超える歯科材料による新しい歯科治療」
田上順次（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科） |
| 10:30-11:20 | 日本バイオマテリアル学会 科学奨励賞受賞講演 |
| 1A-SL2 | 「生体計測・制御システムに向けたプリンテッドナノ
薄膜の創製」
藤枝俊宣（早稲田大学高等研究所・JST さきがけ） |
| 1A-SL3 | 「ポリロタキサンによる細胞内脂質環境の調節と疾患
治療への応用」
田村篤志（東京医科歯科大学学生体材料工学研究所） |
| 17:40-18:10 | 日本バイオマテリアル学会賞（科学）受賞講演 |
| 1A-SL4 | 「生分解性高分子の合成手法開拓と刺激応答型医用
材料としての応用」
大矢裕一（関西大学化学生命工学部） |

生体の機能を超える歯科材料による新しい歯科治療

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科う蝕制御学分野 教授

田上順次 (Tagami Junji)



歯科用接着材が実用化されて 40 年が経過し、その性能は著しく向上した。同時に歯の形態と色調の回復や再構築に用いられるコンポジットレジン (Bis-GMA のレジンと無機材料の微粒子からなる複合材料) の性能も改善され、新たな治療法が普及している。この Direct Bonding とよばれる方法では、歯型を用いて金属やセラミックなどで製作した冠などを歯にかぶせる従来の歯科治療と異なり、一回の治療で完結し、残された健康な歯質をほとんど削ることなく、かつ自然な形態と色調に回復させることができる。

演者はこうした接着歯学といわれる専門領域で、臨床、材料研究にかかわってきた。その中で、現在の材料に至るまでの経緯、歯科材料に求められる特性、現在の問題点について提示させていただく。材料開発にかかわる方々の参考にしていただけたら幸甚である。

歯科用接着材では、一般にメタクリル酸エステルモノマーが用いられ、極性基として分子末端にリン酸基やカルボキシル基などを有している。さらにその使用環境から、疎水性基と親水性基とのバランスも重要である。接着の対象はほとんどがハイドロキシアパタイトであるエナメル質と、有機質と水分とを多く含む象牙質である。このうち象牙質への接着が課題であったが、現在では歯質の引っ張り強さを超える接着強さが得られるようになった。同時に接着界面の化学的安定性も歯質の化学的安定性よりも優れたものとなっている。

この接着材を利用して、十分な強度、歯と同様の色調、細菌の付着しにくい光沢感のある表面性状を有するコンポジットレジンにより、即日で歯の再構築が可能となった。臨床場においては、求められる特性は前歯あるいは臼歯といった部位によって異なってくる。色調に関しては、歯の色は個人により、また部位によっても異なるため、歯科医の経験や技術に左右されることが多い。材料の屈折率や透過性を調整することで、周囲の歯の色と適合しやすいカメレオン効果を有するものも登場し、臨床術式は著しく簡便化された。

残された問題点としては、重合に際しての体収縮があり、これにより歯につめた材料が接着界面で剥離してしまうことがある。そのために臨床現場では少量を充填して重合を繰り返すといった方法がとられている。有機化学、無機化学、触媒技術、色彩学など広範な技術を必要とする材料であり、様々な新材料が開発されている。しかしながら臨床的な諸問題を解決するために改良すべきことは依然として多く残されている。

<略歴>

1980 年 東京医科歯科大学歯学部卒、1984 年 同大学院修了 (歯学博士)
 1984-1994 年 同助手、1987-1988 年米国 Medical College of Georgia 非常勤講師、
 1994-1995 年 奥羽大学歯学部教授
 1995 年-現在 東京医科歯科大学教授 (2000 年以降 同大学院教授)
 2005-2014 年 同歯学部長、2013 年-現在 同理事・副学長

<受賞>

日本接着歯学会学術功労賞 (2005 年)、King's College of London 名誉学位 (Honoris Causa, 2008 年)、Mahidol University 名誉学位 (Honoris Causa, 2015 年)、International Academy of Adhesive Dentistry The First Honorary Member (2017 年)、International Association for Dental Research Wilmer Souder Award (Distinguished Scientist Award, 2017 年)、日本歯科審美学会学会功労賞 (2017 年)

1A-SL2

生体計測・制御システムに向けたプリンテッドナノ薄膜の創製

早稲田大学高等研究所・JST さきがけ

藤枝俊宣 (Fujie Toshinori)

再生医工学・ロボティクス・情報通信の進展により、21 世紀の医療では生体－人工物の統合が実現しつつあり、細胞治療・ブレインマシンインターフェース・テーラーメイド医療などの革新的な医療技術が提唱されている。他方、これらの先進技術を実社会で安心・安全に利用するためには、生体特有の化学的・物理的・機械的性質に馴染むバイオマテリアルを設計することは極めて重要である。このような背景のもと、我々のグループでは数十～数百ナノメートルの膜厚に対して数平方センチメートル以上の面積を持つ自己支持性高分子ナノ薄膜（ナノシート）を作製し、ナノシートの極めて高い柔軟性に基づく密着性を明らかにすると共に、粘着剤を使わずに生体組織表面を被覆可能なバイオマテリアル（ナノ絆創膏）の開発を進めてきた[1]。

本研究では、このようなナノシートの特異な材料形態を、細胞外マトリックス(ECM)や表皮の微細構造に擬え、機能性素子（分子・細胞・エレクトロニクス）を生体にシームレスに導入するためのプラットフォームに応用することを目的とした。具体的には、ナノシートの作製方法に印刷技術を融合させることで、細胞・機能性分子・導電性素材を印刷・担持させた「プリンテッドナノ薄膜」を創製し、生体計測・制御システムに応用した。

例えば、ソフトリソグラフィや分子集合技術を利用することで、ECM 様の微細構造（微細溝・マイクロパターン・多孔質）をナノシートに付与し、魔法の絨毯のように細胞や薬剤を積載して運ぶ（移植する）「ナノカーペット」を開発した[2]。この時、薬剤の代わりに温度感受性色素を導入すれば、生体組織の発熱状態をマッピングする「ナノシート温度計」が得られる[3]。さらに、ナノシートの表面に導電性高分子であるポリ 3, 4-エチレンジオキシチオフェン:ポリスチレンスルホン酸(PEDOT:PSS)や導電性ナノインクをグラビアコートやインクジェットにて印刷することで、皮膚に直接貼付して生体電位を計測可能な導電性ナノシート（電子ナノ絆創膏）を開発した[4], [5]。

これらの例のように基材から剥離させて生体に貼付できるナノシートには、様々なもの（細胞・感受性色素・導電性インク）を搭載するプラットフォームとしての拡張性の高さが根底にある。現在プリンテッドナノ薄膜を基盤技術として、デバイス工学との融合を深めており、ナノシートを基材とした無線通信用アンテナやインプラントブルデバイスの開発を進めている。本研究成果をもとに、この先日本が得意とする再生医療・情報通信・ロボティクス分野との融合研究を深化させることで、患者個人の生体情報をもとにした医療のテーラーメイド化を目指したい。

[1] T. Fujie, *Polym. J.*, **2016**, 48, 773. [2] T. Fujie, *et al*, *Adv. Mater.*, **2014**, 26, 1699. [3] T. Miyagawa, *et al*, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 8, 33377. [4] A. Zucca, *et al*, *J. Mater. Chem. C*, **2015**, 3, 6539. [5] M. Okamoto, *et al*, *J. Mater. Chem. C*, **2017**, 5, 1321.

1A-SL3

ポリロタキサンによる細胞内脂質環境の調節と疾患治療への応用

東京医科歯科大学生体材料工学研究所

田村篤志 (Tamura Atsushi)

遺伝子変異やタンパク質の機能異常と同様に、脂質の生合成・分布・代謝・排泄の異常は様々な疾患の原因となることが指摘されている。脂質異常が関連する代表的疾患として、高脂血症などの慢性疾患や、リソゾームに脂質が蓄積するライソゾーム病などの先天性疾患は生命に関わる重篤な疾患であり、脂質恒常性の正常化は重要な課題である。上記疾患に対して、様々な医薬品が開発されているものの、既存の医薬品だけでは完治しない、あるいは治療効果が低い脂質異常症も多数存在することから新規医薬品に対する期待度は依然として高い。脂質やステロール類と相互作用し包接錯体を形成する化合物として環状糖類シクロデキストリンが知られているが、これまでは医薬品の成分として利用されてきた。しかしながら近年、ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン (HP-β-CD) がニューマンピック病 C 型や動脈硬化症の治療に有効であることから注目が集まっている。β-CD 誘導体の主な作用機序は細胞膜中のコレステロールへの作用、あるいは細胞内のコレステロールへの作用によるものであると考えられている。しかし、β-CD は細胞膜中のコレステロールと積極的に作用するため、細胞内コレステロールへ作用するためには高濃度で作用させる必要がある。さらに生体内では、β-CD は血中のリポタンパク質や赤血球との作用や、低分子量であることによる速やかな腎排泄により、非常に高濃度での投与が必要とされる。

細胞内局所の脂質へアプローチするための方法として、β-CD の空洞部にポリマー鎖が貫通した超分子ポリロタキサン (PRX) の利用を考案した。PRX 上の β-CD 空洞部はポリマー鎖で占有された構造であるため、PRX は細胞膜中のコレステロールとは作用せずエンドサイトーシスにより細胞内へと取り込まれる。軸ポリマー中に細胞内環境で分解する化学結合を導入することで細胞内特異的に PRX 構造の崩壊、ならびに細胞内局所で β-CD が放出されるため細胞内部のコレステロールと効率的に作用することが可能となる。さらに、PRX は β-CD 空洞部に由来する毒性・障害性を回避すること、ならびに PRX は β-CD と比較して高分子量であるため血中半減期が延長されることを明らかにしている。すなわち、PRX は細胞内へと β-CD を送達し、疾患治療へと利用するためのプラットフォームとして理想的な構造体である。本発表では、PRX による疾患治療、ならびに PRX によって誘起される細胞応答についてこれまでの研究成果を報告する。

生分解性高分子の合成手法開拓と刺激応答型医用材料としての応用

関西大学化学生命工学部

大矢裕一 (Ohya Yuichi)

体内で使用するバイオマテリアルには、分解・劣化してはならないものと分解・消失することが望まれるものがある。後者では、種々に異なる体内環境下での分解性の制御や分解性と物性との両立を達成し、望まれる機能を発現することが重要である。

我々のグループでは、生体内で分解・吸収される生分解性高分子として、脂肪族ポリエステル類を一成分とする共重合体群の新規合成手法の開拓とそれらの生医学材料としての応用について検討を重ねてきた。特に、疎水性の脂肪族ポリエステル類と親水性のモノマー・ポリマーとの共重合により、分解性の制御だけでなく、界面特性や相分離構造、集合構造の制御、それらによる機能発現が可能であり、バイオマテリアルとして有用であることを示してきた[1]。

近年では、ポリエチレングリコールと脂肪族ポリエステルとのブロック共重合体を用いて体温に応答してゾルからゲルへと転移するインジェクタブルポリマー(IP)の開発について検討している[2]。生分解性IPは、DDSや再生医療、癒着防止材などの応用が期待されている。我々は、従来の温度応答型生分解性IPの欠点である、ゲル状態での力学的強度が低いことや、溶解に時間を要し臨床現場で用時調製できないこと、体液などで高度に湿潤した環境下では長時間ゲル状態を維持できないこと、などを解決する手法を開発した[3-8]。

本講演では、生分解性高分子の新規合成手法の開拓とその例として生分解性IPの開発について紹介する。

【参考文献】

- [1] Y. Ohya, A. Takahashi, K. Nagahama: Adv. Polym. Sci., 247, pp.65-114 (2012).
- [2] K. Nagahama, A. Takahashi, Y. Ohya: React. Funct. Polym., 73, pp.979-985 (2013).
- [3] K. Nagahama, T. Ouchi, Y. Ohya: Adv. Funct. Mater., 18, pp.1220-1231 (2008).
- [4] K. Nagahama, Y. Ohya et al.: J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem., 46, pp.6317-6332 (2008).
- [5] Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Y. Ohya: Polym. J., 46, pp.632-635 (2014)
- [6] Y. Yoshida, Y. Ohya et al.: ACS Biomater. Sci. Eng., 3, pp.56-67 (2017).
- [7] Y. Yoshida, Y. Ohya et al.: Biomat. Sci., 5, pp.1304-1314 (2017).
- [8] Y. Yoshida, Y. Ohya et al.: J. Biomat. Sci. Polym. Ed., 28, pp.1427-1443 (2017).

シンポジウム 1

A会場（5F 大ホール）

11 月 20 日（月） 13:00-15:00

「口腔から始めるバイオマテリアル」

1A-S1-1 「放射光を用いた口腔組織およびバイオマテリアル分析」
宇尾基弘（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）

1A-S1-2 「歯科用インプラントの表面改質」
早川 徹（鶴見大学歯学部歯科理工学講座）

1A-S1-3 「歯周組織再生のマテリアル」
菅谷 勉（北海道大学大学院歯学研究院）

1A-S1-4 「MTA セメントの臨床展開」
興地隆史（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）

1A-S1-1

放射光を用いた口腔組織およびバイオマテリアル分析

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 先端材料評価学分野

宇尾基弘 (Uo Motohiro)

金属材料は強度、靱性、成型性など多くの優れた特性を持つことから、現在でも歯科材料の中心にある。しかしながら口腔内や体内は金属材料には過酷な環境であり、厳格な安全性審査を経た歯科用金属材料でも、稀に生体内での溶出に起因すると思われる金属アレルギーなど種々の疾患の原因とされることがある。これら病変の診断に、また金属材料をはじめとするバイオマテリアルの生体親和性や生体内挙動の評価にも、組織内の微量溶出元素分布の可視化や組織内での化学状態評価が必要とされている。しかしながら患者からの検体採取には制限があり試料量が少ないこと、組織中の微量元素濃度が低いこと、また微量元素が局在し分布が不均一であるため総量分析では検出が難しいこと、など様々な制限があり、高感度で微小領域での分析が可能な新たな評価法が求められている。

そこで演者らは高強度で指向性が高い放射光 X 線を用いた、微小部蛍光 X 線分析(SR-XRF)や X 線吸収微細構造測定(XAFS)をヒト組織標本に含まれる微量元素や微小異物の同定に応用してきた。歯科用チタンインプラントでは XAFS により周囲組織中の Ti が金属 Ti や TiO_2 として存在すること、薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)では SR-XRF により腐骨中に特徴的な高濃度の Cu の局在が見られることを見いだしている。また金属修復物に隣接した口腔扁平苔癬組織においても歯科用合金由来と推定される Ag などの微量金属元素を検出し、溶出金属と疾患との関連を示唆する結果を得ている。この他に肺（塵肺症）、股関節（人工股関節置換）などについても、組織中での微量金属元素分布を評価し、病態と元素分布や濃度との関係性を評価している。

これらの結果は生物標本中の微量・局在金属元素分析への放射光 X 線を用いた微小部・微量分析手法の高い有用性を示唆するものと考えられる。本講演では組織中の微量元素分布や元素の化学状態評価から得られる、バイオマテリアルの生体材料の安全性評価や病態分析への応用の可能性について発表する。

1A-S1-2

歯科用インプラントの表面改質

鶴見大学歯学部歯科理工学講座

早川 徹 (Hayakawa Tohru)

歯科用チタンインプラントの骨適合性を向上させるために、サンドブラスト処理、酸エッチング処理など様々な表面改質が報告されている。我々は、アパタイト薄膜コーティング、細胞接着タンパク質や DNA の固定化、レーザ加工などについて検討している。

新規なアパタイト薄膜コーティング法として分子プレカーサー法を開発した。分子プレカーサー法は、EDTA-Ca 錯体/リン酸塩 ($\text{Ca/P}=1.67$) のエタノール溶液をチタン基板に塗布後、 600°C で 2 時間加熱処理するだけで密着性に優れた炭酸含有アパタイト薄膜を形成できる方法である。動物埋入実験によって良好な骨形成が確認されている。

骨芽細胞の積極的な応答を期待して、フィブロネクチン、コラーゲンなどの細胞接着タンパク質のチタンへの固定化を検討し、トレシルクロリド法を開発した。チタン基板にトレシルクロリド ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$) を直接塗布し、 37°C で 2 日間放置するだけでチタン表面がトレシル化される。その後、細胞接着タンパク質溶液にトレシル化チタンを浸漬して、細胞接着タンパク質を固定化する。細胞培養実験や動物埋入実験によって固定化の効果について確認した。骨シマトタンパク質など骨形成に関与するタンパク質の遺伝子発現が向上することも見出した。このトレシルクロリド法を用いて、DNA を塩基性タンパク質であるプロタミンと組み合わせてチタンに積層固定し、その効果についても検討した。

さらに、ナノ秒パルスレーザ照射によりチタン表面に生体活性に優れた微細構造を形成した。この微細構造は骨硬組織ならず、歯肉軟組織の付着も向上させることを確認した。

分子プレカーサー法、トレシルクロリド法、どちらも大型の装置を必要としない簡便な表面改質法である。また、どちらも溶液法であるので、複雑な形態な基材への応用も可能である。極細チタンファイバーからなる 3 次元多孔質チタンウェブに対して、分子プレカーサー法によるアパタイト薄膜形成およびトレシルクロリド法による細胞接着タンパク質固定化を試み、骨適合性について検討した。今後、新たな 3 次元スキャホールドとしての展開が期待される。

近年、チタンに代わるインプラント素材として注目されているジルコニアに対しても、分子プレカーサー法によるアパタイト薄膜コーティングおよびナノ秒パルスレーザ加工について検討しており、良好な結果を得ている。

1A-S1-3

歯周組織再生のマテリアル

北海道大学大学院歯学研究院

菅谷 勉 (Sugaya Tsutomu)

歯周組織再生療法では骨移植、組織再生誘導法 (GTR 法)、エナメルマトリックスタンパク (エムドゲイン) が 20 年以上前から臨床応用されており、また昨年末には FGF-2 製剤 (リグロス) が再生治療薬として保険適応になった。骨移植では自家骨から人工骨まで多くのマテリアルが用いられてきたが、その中で臨床成績が最も良いのは自家骨である。しかし自家骨でさえ歯周組織再生量は十分とは言えず、さらに供給に制限があることが臨床的に大きな問題となる。人工骨の多くは骨形成量が少ないだけでなく、セメント質や歯根膜の形成には効果的でないことが欠点とされている。GTR 法は手術が難しいわりに再生量が少なく、臨床で行われる機会は著しく減少している。遮蔽膜には様々なポリマーが使われてきたが、非吸収性膜の方が吸収性膜より臨床成績は良いにもかかわらず、術後マネジメントが難しいこともあり、非吸収性膜はすでに国内市場から撤退している。エムドゲインや最後発であるリグロスでさえ、操作は簡便だが歯周組織再生量は GTR 法と同程度にとどまっている。さらに、骨移植や GTR 法、エムドゲインを組み合わせ併用しても、単独で用いた場合に比べて再生量は増加しないことがメタ分析で明らかとなっている。

歯周組織再生療法で最も重要なのはセメント質の形成と考えられるが、垂直歯根破折や穿孔部を 4-META/MMA-TBB レジン (スーパーボンド) で接着すると、炎症は生じないが歯根表面に露出したレジン上にはセメント質の形成はみられない。このことから、セメント質形成には被形成面の性状が重要な要因の一つと考えられる。根面の性状を改変するために酸処理などが試みられてきたが、臨床的には有効性が認められていない。一方、リン酸化ブルランと mineral trioxide aggregate (MTA) を混合したシーラーで根管充填すると、カルシウムが放出され根尖孔部にセメント質が形成されることが動物実験で確認されており、セメント質形成にはカルシウムの局所濃度を上げることは有効な方法の一つと考えられる。しかし、この目的で歯周組織再生療法に応用可能なマテリアルはない。

歯周組織再生は、6mm の欠損に対して 4mm 再生すると臨床的に大きな意義があるので、目指す再生量は決して大きくはないが、現在はいずれの方法でも 2mm 程度の再生しか得られておらず、歯周組織再生療法は未だ発展途上なのが現状と言えよう。

1A-S1-4

MTA セメントの臨床展開

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯髄生物学分野

興地隆史 (Okiji Takashi)

MTA (mineral trioxide aggregate) セメントは、90 年代後期に製品化された無機生体材料である。その初発製品 (ProRoot MTA) は、いわばポルトランドセメント (いわゆる土木建築用セメント) を歯科用に改変したもので、ケイ酸三カルシウムなどのポルトランドセメント成分に造影材が添加された水硬性セメントである。ProRoot MTA は、本邦では覆髄材としての薬事法 (現 薬機法) 承認のもと市販されているが、諸外国ではこれに加えて逆根管充填、根管壁穿孔封鎖、apexification など、多方面で臨床応用されている。

ProRoot MTA が高い生体親和性や良好な封鎖性を備えることは多数の報告で確認されており、直接覆髄後の被蓋硬組織形成のみならず、逆根管充填や穿孔封鎖後にセメント質様硬組織形成を伴う治癒が期待できることも組織学的に報告されている。本製品が、上述の用途で従来の材料と同等以上の臨床成績を示すとの報告も重ねられている。

MTA セメントは生体機能性材料に分類されるが、その機序の多くの部分は、硬化反応の過程で生成する水酸化カルシウムに由来する Ca^{2+} , OH^- の持続的溶出で説明される。また、MTA セメントの表面や象牙質との界面において、リン酸イオン存在下でリン酸カルシウム塩の結晶の析出が生じ、本材の生体親和性や封鎖性に寄与と考えられている。演者らは、MTA セメントによる直接覆髄後に osteopontin, dentin matrix protein-1 などの硬組織関連タンパクが MTA・歯髄界面近傍に集積することを確認しており、本材による被蓋硬組織形成機構の一端を説明する所見と考えている。

ところが ProRoot MTA は、硬化時間が長いこと、操作性が良好と言えないこと、歯を変色させる場合があることなど、理想的といえない性質も有している。従って現在では、これらの点の改良を意図した製品が続々と開発されており、新たな歯科材料のジャンルが形成されつつある状況と言っても過言でない。

本講演では、各種 MTA セメントの生体材料としての特性や開発状況とともに、その臨床展開を概観したい。