

小角散乱構造解析からの新規歯科用材料選定指針の獲得

小里 達也 (サンメディカル株式会社 研究開発部) 大谷 亨 (神戸大学大学院工学研究科)

1. Introduction

安全性の高い歯科用材料は、常に水に接して接着能と生体適合性を示すことが求められるため、その材料の選択は極めて重要である。口腔内では水的環境下にあるため、これらの材料候補の生体適合性や接着性と水の構造との関連性を明確にすることは極めて重要な知見となる。最近では、中性子小角散乱法によって、ナノ分子内の水の構造やゲスト分子との相互作用を明らかにする先行報告 (*ACS Macro Lett.* 5, 1004–1008 (2016)) もあり、中性子小角散乱法の有用性が示されている。

申請者らは、新規歯科用材料の候補として、ハイパーブランチポリグリセロール(HPG)及びポリグリセロール dendrimer (PGD) (Fig.1a) 及びヒアルロン酸(HA)にポリエチレングリコール(PEG)をグラフト化させたポリマー (PEG-g-HA: Fig. 1b) に着目している。水の構造と HPG、PGD の水溶液中での分散状態を分子レベルで明らかにすることができれば、生体適合性と接着性との相関の手がかりをえることができ、歯科用材料に適した材料の選定の科学的根拠を得られることが期待できる。PEG-g-HA においても高い水和能を有し、しかも PEG を HA にグラフト化することで溶液が不均一になり、歯科用材料の硬化に必要な光重合開始剤を分散することができる。これらの背景から、本研究では、上記の歯科用材料候補材料を中性子散乱のデータから評価する方法の妥当性を評価する。具体的には、HPG 及び PGD 水和レベルと分散状態、そして PEG-g-HA 及びその架橋ゲルの不均一構造を明らかにすることを目的とした。

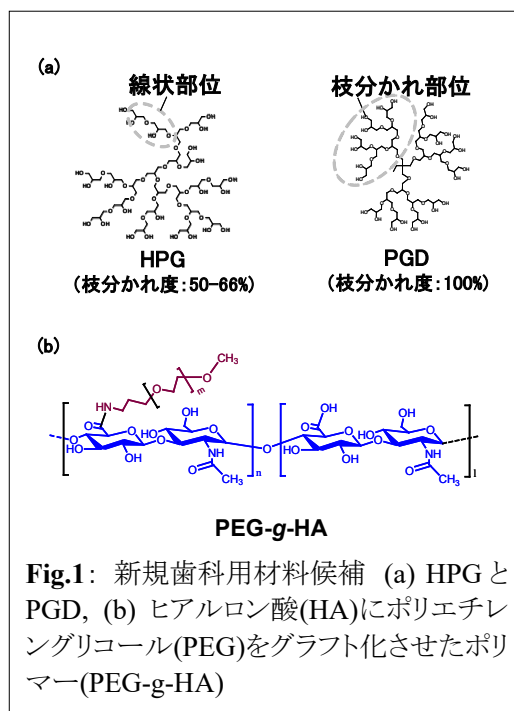


Fig.1: 新規歯科用材料候補 (a) HPG と PGD, (b) ヒアルロン酸(HA)にポリエチレングリコール(PEG)をグラフト化させたポリマー(PEG-g-HA)

2. Experiment

2-1. 水和レベルの解明からの歯科用材料評価 (HPG 及び PGD)

PGD もしくは HPG を 100% D₂O に 0.5 wt% (2 mM) となるように溶解させた。それぞれの溶液サンプルについて室温下で BL-20 での測定を行い、ギニエ解析とカーブフィッティングを Igor Pro 7.08 を使用して行うことで分子のサイズと立体構造を算出した。さらに、コントラスト変調法による分子水和状態解析を行った。PGD-G3 もしくは HPG ($M_n = 2,000$) を D₂O/H₂O 混合溶媒 D₂O/H₂O = 100/0, 75/25, 50/50, 10/90 ($\gamma = 1.00, 0.75, 0.50, 0.10$) に 0.5 wt% (2 mM) となるように溶解させた。それぞれの溶液サンプルについて室温下で BL-20 での測定を行い、Igor Pro 7.08 を使用したカーブフィッティングを行うことで散乱長密度(SLD)を算出した。

2-2. 不均一構造の解明からの歯科用材料評価 (PEG-g-HA)

重水とともに2日間膨潤させた7種類のハイドロゲル(HA, PEG-g-HA 架橋ゲル (PEGグラフト率: 5及び63%)、PEGを混合したHAの架橋ゲル(PEGグラフト率は5及び63%相当)、PEGと ϵ カプロラクトンとの共重合体(PEG-PCL)とを混合したHAの架橋ゲル(PEGグラフト率は5及び63%相当)を測定用フォルダにセットした。それぞれの溶液サンプルについて室温下でBL-20での測定を行い、Igor Pro 7.08を使用したカーブフィッティングを行うことでハイドロゲルに関するパラメータを算出した。

3. Results

3-1 溶媒として D₂O 100 %を用いて各散乱ベクトルに対して散乱強度を測定したものを Fig. 2 に示した。得られた散乱強度のグラフについてそれぞれモデルフィッティングを行ったところ、PGD は fractal with core-shell sphere model でフィッティング

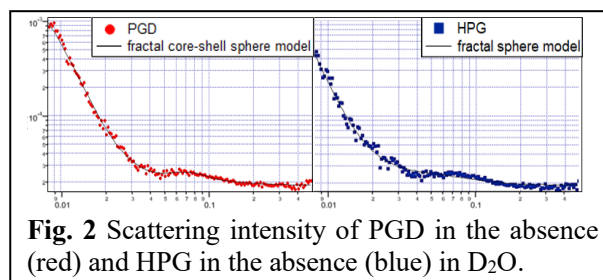


Fig. 2 Scattering intensity of PGD in the absence (red) and HPG in the absence (blue) in D₂O.

することができた。対して HPG は fractal with polydisperse sphere model でフィッティングすることができた。このモデルは P(q)として sphere model、S(q)として fractal model を用いた複合モデルで、フラクタルな状態での集合体形成モデルであることは PGD 系のモデルと同様だが、全体で密度差のない球状粒子であるという違いがある。これらの fitting より、Fig. 3 に示したパラメータが明らかとなった。

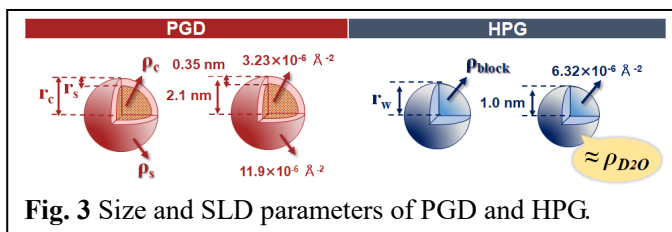


Fig. 3 Size and SLD parameters of PGD and HPG.

さらに解析を進めるため、溶媒を変化させるコントラスト変調法を用いて散乱実験を行った。その結果、PGD と HPG では分子構造は非常に類似しているものの、その水和構造には大きな差異があることが明らかになった(Fig. 4)。

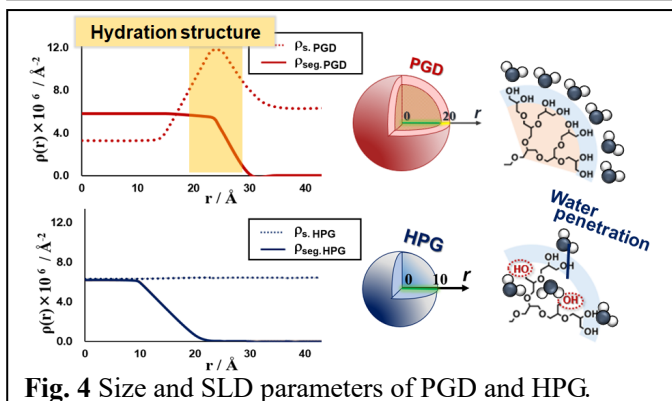


Fig. 4 Size and SLD parameters of PGD and HPG.

これは枝分かれの度合いが異なることにより、水酸基密度に違いが生まれることに起因すると考えられる。すなわち PGD では水酸基が非常に密に並んだような構造をとる一方で HPG では水酸基が分子内部にも点在するような構造をとる。この水酸基の違いによって水和点に違いが出来たことが起因すると考えられる。

3-2 7 種類のハイドロゲルについての測定結果からカーブフィッティングを行ったところ、Table 1 に示すパラメータを算出することができた。これらの結果から、基本的にゲルの網目サイズは PEG63-g-HA を除き、7.5~9.0 Å と大きな差異は無いことが分かった。Lorentzian Exponent について、全ての

Table 1 Parameters of hydrogels calculated from SANS

Sample Name	n : Porod Exponent	ξ : Lorentz Screening Length [Å]	m: Lorentzian Exponent	s: Dimension Variable	R_g [Å]
HA	3.0 ± 0.1	8.9 ± 0.9	2.4 ± 0.5	----	----
5PEG/HA	3.2 ± 0.1	9.0 ± 0.7	2.6 ± 0.5	----	----
63PEG/HA	3.1	8.0 ± 0.4	3.1 ± 0.4	----	----
5PEG-PCL/HA	3.5	----	----	1.2 ± 0.1	67 ± 2.3
63PEG-PCL/HA	5.1	----	----	0.6	89 ± 0.1
PEG5-g-HA	3.1 ± 0.1	7.5 ± 0.7	2.8 ± 0.8	----	----
PEG63-g-HA	4.1 ± 0.1	17 ± 7.7	1.4 ± 0.6	----	----

ハイドロゲルが 2 前後の値となっているが、注目すべきは、63PEG/HA の 3.1, PEG63-g-HA の 1.4 である。PEG の存在比に大きな差異は無いため、PEG グラフト化することで水溶性が増加したと考えられる。

4. Conclusion

以上の結果より、歯科用材料候補材料としての PGD と HPG は、水和状態に違いがあったことから、う蝕防止の観点からも材料選択を考慮すべきと判断できた。PEG-g-HA ゲルでは、不均一構造を有しているものとの仮説をもって測定したが、比較的均一な網目構造を有しており PEG 量の増加による分子レベルでの水和向上が見られた。こうしたミクロレベルでの構造の違いから、歯科用材料評価の指針を得ることが可能であることが今回の研究から把握することができた。