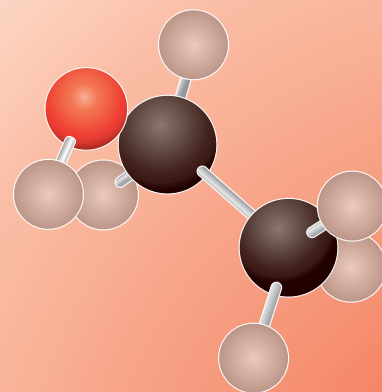




高分子技術レポート

Vol. 9

歯科材料における開始剤成分としてのヨードニウム塩の利用

目 次

1. はじめに	2
2. ヨードニウム塩について	2
3. カンファークノン/三級アミン二成分および カンファークノン/三級アミン/ヨードニウム塩 三成分開始剤	4
4. カンファークノン/三級アミン/ヨードニウム塩 三成分開始剤によるコンポジットレジン硬化の例	6
5. 各種「モデル」の硬化におけるヨードニウム塩の効果	8
6. 接着材の開始剤におけるヨードニウム塩の効果	10
6.1 酸性条件での二成分開始剤による硬化	10
6.2 接着材硬化におけるヨードニウム塩の効果	12
6.3 接着材に含まれる水の影響	14
7. おわりに	15

歯科材料における開始剤成分としての ヨードニウム塩の利用

山本貴金属地金株式会社 顧問
工 学 博 士 山 田 文 一 郎

1. はじめに

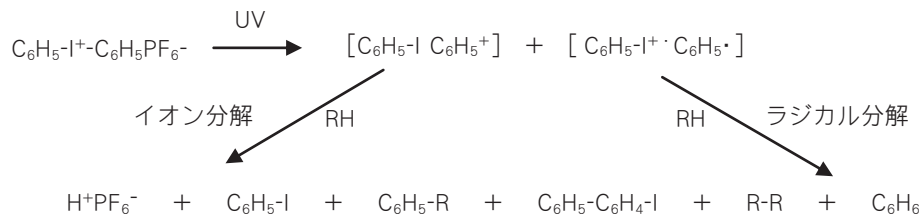
歯科修復に，モノマーとフィラーの混合物を硬化して得られるコンボジットレジンを使用すると，それらを歯質に固定する歯科接着材が必要となる．接着材は，接着性モノマーならびにその他のモノマーや重合開始剤を含む組成物（多くの場合，水を含む）を歯質に塗布して予備重合し，その後にコンボジットレジンを重ねて硬化し歯質との接着が実現する．それぞれの組成物に求められる化学的性質（安定性，溶解性，化学反応性など）ならびに硬化後の特性については，多くの研究があるが多成分系であるため，組成の調整で所定の性能を確実に発現せることは簡単ではない．

開始剤ならびに開始速度は，コンボジットレジンにとっても接着材にとっても性能にかかわる重要な因子である．コンボジットレジンにおける開始は，架橋重合の開始であり口腔内では可視光照射で行われることが多い．その結果，カンファーキノン(CQ)と三級アミンの組み合わせを用いることが多く，同じ理由でこの組み合わせが接着材の重合にも使われる．しかし，CQを使う限り可視光の吸光係数が小さく開始の量子収率が小さく，CQ濃度を高めると着色と変色の問題も避けられず，濃度増加による硬化の加速には限度がある．

CQ/アミンの開始ラジカル生成速度と効率を高める方法として，酸化剤であるヨードニウム塩を加えた三成分開始剤が注目される．二成分系のCQ/アミン光開始剤では，一定の活性が予想され開始ラジカル生成機構の解明が進んでいるが，三成分開始剤については反応の種類が増し不明な部分が少なくない．このため，CQを含む開始剤におけるヨードニウム塩の活用には，加速効果の理解をさらに深めることが不可欠である．今回は，CQ/三級アミン/ヨードニウム塩光開始剤による硬化について述べるが，本シリーズVol. 6の「開始と開始剤」も参照して頂きたい．

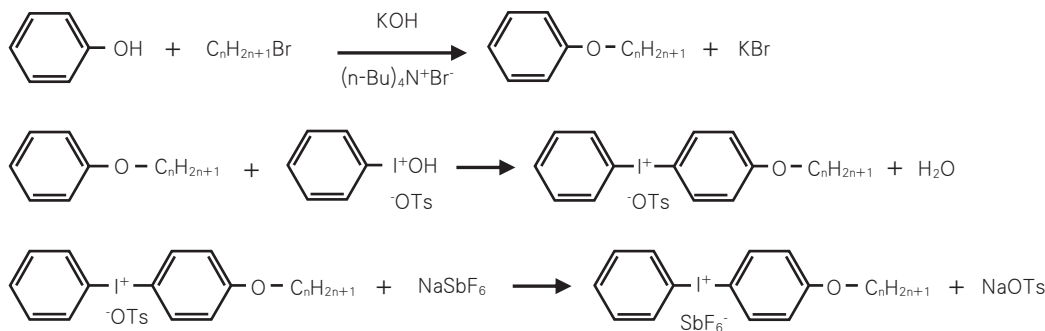
2. ヨードニウム塩について

ヨウ素はハロゲン元素であるがフッ素，塩素および臭素と比べてサイズが大きく，分極しやすく電気陰性度が小さく，超原子価化合物を生成する．このような化合物には，反応試薬として特有の反応が知られている¹⁾．超原子価化合物たとえばジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェート(DPIH)では，ヨウ素の原子価は3であり紫外光 ($\lambda_{\text{max}} = 245\text{ - }247\text{ nm}$ ， $\epsilon_{\text{max}} = 14000\text{ - }15000\text{ L/mol}\cdot\text{cm}$)を吸収し次のように分解する²⁾．



したがって，ヨードニウム塩をカチオンおよびラジカル開始に使用できるが，分解に紫外線照射が必要なため，口腔内での歯科材料の硬化の開始には使われない．カチオン重合開始に使う場合には，ヨードベンゼンの匂いとベンゼン(C₆H₆)の生成を避けるため，置換体が使われる．置換基をもたないジフェニルヨードニウム塩は経口毒性を示すが(LD₅₀ = 40 mg/kg)，4-アルコキシフェニルヨードニウム塩でアルコキシ基の炭素数が増加したC₆ではLD₅₀ = 300 mg/kgまで低下する．さらに，炭素数が増したC₈，C₁₀およびC₁₈の数値は5000 mg/kgまで増加し，食塩についてのLD₅₀ = 3750 mg/kg以上の値となり，数値が大きいくほど毒性は低い．これら毒性のない(4-アルコキシフェニル)フェニルヨードニウムヘキサフルオロアンチモネートに突然変異誘発性はない．なお，アルコキシ基の炭素数で毒性が大きく変化する理由は明らかではない³⁾．しかし，(4-アルコキシフェニル)フェニルヨードニウムヘキサフルオロアンチモネートと構造的に類似した4-(2-ヒドロキシテトラデシル)オキシ)フェニルフェニルヨードニウムヘキサフルオロアンチモネート(CH₃(CH₂)₁₁CH(OH)CH₂O-C₆H₄I⁺C₆H₅ SbF₆⁻)には，細胞毒性があるとされている⁴⁾．

アルコキシ基のような電子供与性置換基をもつ場合には，下のように直接カップリングが進み4-(アルコキシフェニル)フェニルヨードニウムヘキサフルオロアンチモネートが得られる³⁾．その他の場合は別の合成ルートで得られ，対アニオンの変換は簡単に行えPF₆⁻ならNaPF₆を用る⁵⁾．



このようにして合成されるヨードニウム塩は，対アニオンが求核性の低いPF₆⁻，SbF₆⁻，BF₄⁻などであり，紫外領域の吸収は置換基であり変化せず，アルコキシ基が置換基であっても炭素数により変わらず，対アニオンでも変わらない．

CQ(C₁₀H₁₄O₂，分子量166)と三級アミンとしてたとえば4-ジメチルアミノ安息香酸エチル(EDMAB，C₁₁H₁₅NO₂，分子量193)の二成分開始剤に，DPIH(C₁₂H₁₀F₆IP，分子量426)を加え，三成分開始剤として歯科材料の硬化で使われ，硬化速度が増すことで注目されている．ヨードニウム塩は他の成分より分子量が大きいため，wt%とmol%では濃度比が大きく異なることに注意が必要である．

3. カンファーキノン/三級アミン二成分およびカンファーキノン/三級アミン/ヨードニウム塩三成分開始剤

CQは325 nm以下に強い吸収を示すが、可視光領域の吸収は弱い($\lambda_{\max} = 470 \text{ nm}$, $\varepsilon_{\max} = 46 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}^{(6)}$)。このため、CQのみに可視光を照射しても有効な開始剤にはならないが、還元剤としての三級アミンと組み合わせると、歯科材料の硬化で広く用いられる光ラジカル開始剤となる。

CQ/アミン開始剤では、CQが消費されるため照射時間とともに470 nmの吸収強度は低下する。CQのような α,β -ジカルボニル化合物では、励起三重項の水素引抜きでカルボニル基の一方がケチルラジカルになると、隣接するカルボニル基間の共役が失われ、吸収が著しく短波長にシフトする。このため可視光を照射しても、可視スペクトルの形に見かけの変化は認められない。CQ/アミン開始剤(二成分)にヨードニウム塩を加えて、三成分開始剤とすることで硬化速度とモノマー反応率(DC)を高めることができる。可視スペクトルの他の部分に、見かけ上のスペクトル変化がないことから、ヨードニウム塩添加の系でCQがラジカルカチオンに酸化されることはないといえる。もし、この酸化が起これば可視光領域に新たな発色団による吸収が現れるはずである。

トリエチレングリコールジメタクリレート(TEGDMA)をモノマーとし、開始剤にCQ, CQ/TMA, CQ/DPIHおよびCQ/TMA/DPIHを使用し可視光を照射して重合を行うと、開始剤の種類により最大重合速度($R_p^{\max}$)は次の順序で増加する⁷⁾。



ここで、TMAは芳香族三級アミンの*N,N*,3,5-テトラメチルアニリンである。この条件下で、三成分開始剤を使用した場合の $R_p^{\max}$ は二成分開始剤の約5倍に増加する。CQ濃度が増加するとおおよそ1/2乗に比例して重合速度(R_p)は増加するから⁸⁾、5倍に増加した R_p はCQが約25倍高濃度での $R_p^{\max}$ に相当し、DPIH添加による加速が著しいことがわかる。

CQ含有の光開始剤による重合で、470 nmにおける吸光度比(A/A_0)の低下に基づきCQの消費速度が比較されている(図1)。CQ/TMAのCQ消費はアミン不在下より早いが、CQの消費速度と既に表示した $R_p^{\max}$ の順序との相関はない。たとえば、三成分系のCQ/TMA/DPIHによる重合はCQ/TMA開始重合よりずっと早いが、図に見られるCQ/TMA/DPIHのCQ消費速度はCQ/TMAとほとんど同じである。このような順序の違いは、DPIHが光励起したCQと直接相互作用するのではなく、光反応生成物との一連の反応に含まれることで理解される⁷⁾。

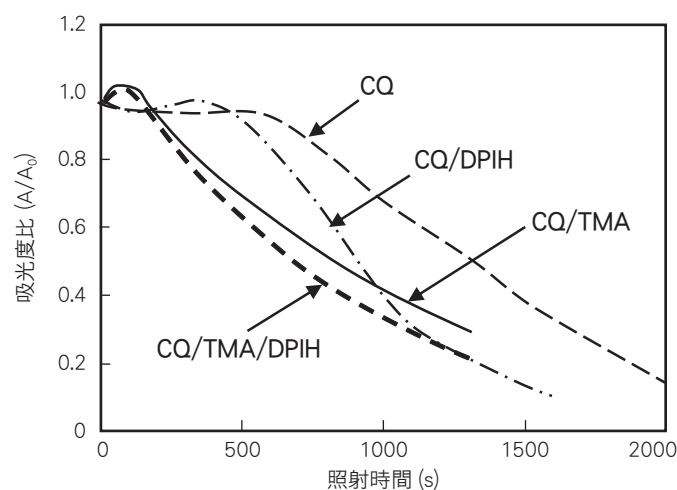
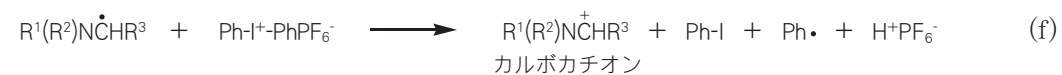
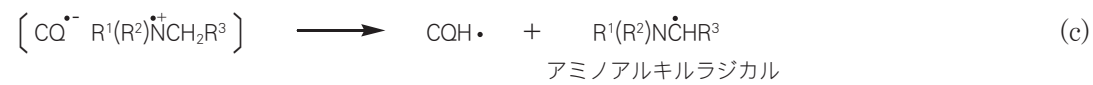
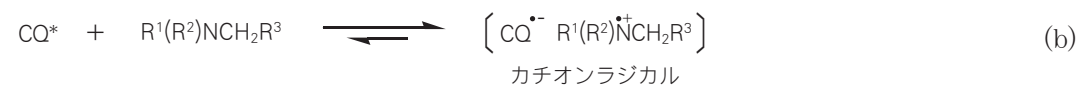
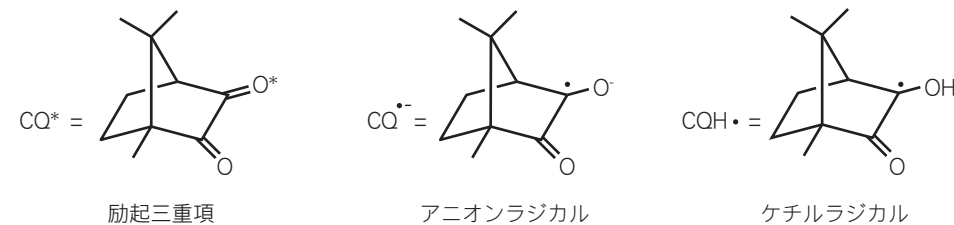


図1 CQを含む光開始剤によるTEGDMA重合における470 nmの吸光度変化。アミンには*N,N*,3,5-テトラメチルアニリン(TMA)を使用

CQ/三級アミン/ヨードニウム塩($\text{Ph-I}^+-\text{Ph PF}_6^-$)系に可視光を照射した場合、次の反応が起こる^{8, 7, 9)}。



ここで、



CQ/アミン二成分系では、最初の段階でCQは470 nmの光を吸収し励起一重項になり、これが急速に長寿命の三重項に変化する(反応(a))。次の段階で、三級アミンと光励起したカルボニルがエキサイプレックスを形成し(反応(b))、この錯体で電子移動とプロトン移動が起こる(反応(c))。その結果、重合を開始するアミノアルキルラジカルと立体障害のため開始不活性で停止には関与するケチルラジカル(CQH•)が生じる。

この反応スキームによれば、反応(e)と(f)でPh•と同時に、酸(H^+PF_6^-)が発生するからこの系は光カチオン重合開始剤にもなる。たとえば、Sirolaneと呼ばれるモノマーではオキシラン環の開環重合で架橋体を生成するから、三成分系を光カチオン重合開始剤として使用するが¹⁰⁾、本稿ではラジカル重合開始剤に限って述べる。

三成分開始剤では、ヨードニウム塩への電子移動がケチルラジカル(CQH•)(反応(e))あるいはアミノアルキルラジカル($\text{R}^1(\text{R}^2)\text{NCH}(\cdot)\text{R}^1$)から起こる(反応(f))。反応(e)ではCQH•がCQに戻り、成長ラジカルがCQH•で停止するのを防ぎ、同時に開始活性なフェニルラジカル(Ph•)を生成する。アミノアルキルラジカルのヨードニウム塩による非可逆的酸化(反応(f))では、開始活性なPh•とカルボカチオンが生じる⁷⁾。

CQ消費速度はCQ/TMA系とCQ/TMA/DPIH系でほぼ同じであり、アミン不在でのCQ消費より明ら

かに早い(図1)．もし、CQH・のDPIHによる酸化(反応(e))が主反応なら、CQが再生しCQ消費が遅くなると予想されるがこのような傾向は見られない．したがって、ヨードニウム塩によるラジカルの酸化(反応(f))が主反応であり、この反応でPh・を生成するがアミノアルキルンラジカルが消費されるため、反応(b)の逆反応が抑制されるのであろう．反応(c)で開始種を生成する二成分系と、反応(f)が加わる三成分系で開始種生成の反応が異なる点に注意が必要である．

4. カンファークキノン/三級アミン/ヨードニウム塩三成分開始剤によるコンポジットレジン硬化の例

ビスフェノールAジグリシジルメタクリレート(bis-GMA)(37.5 wt%), エトキシ化ビスフェノールAジメタクリレート(bis-EMA)(37.5 wt%)とTEGDMA(25 wt%)のモノマー混合物を、1 wt%あるいは3 wt%のCQと、等量の三級アミンとしてメタクリル酸*N,N*-ジメチルアミノエチル(DMAEM)の二成分開始剤あるいはCQ/DMAEMに等量の*p*-オクチルオキシフェニルフェニルヨードニウムヘキサフルオロアニチモネート(OPPI)を加えた三成分開始剤を使用し、可視光照射 (5-300秒, 440 mW/cm²)により硬化が行われている．図2に、FT-IRで求めたDCの照射時間に対するプロットを示す¹¹⁾．ただし、開始剤組成、特にヨードニウム塩の添加量についての理由づけはない．

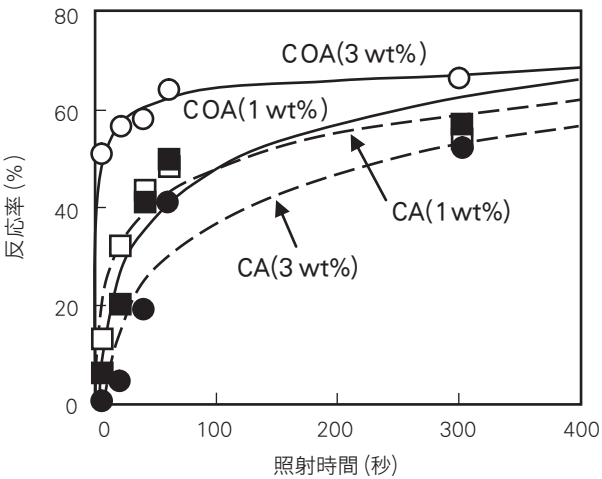
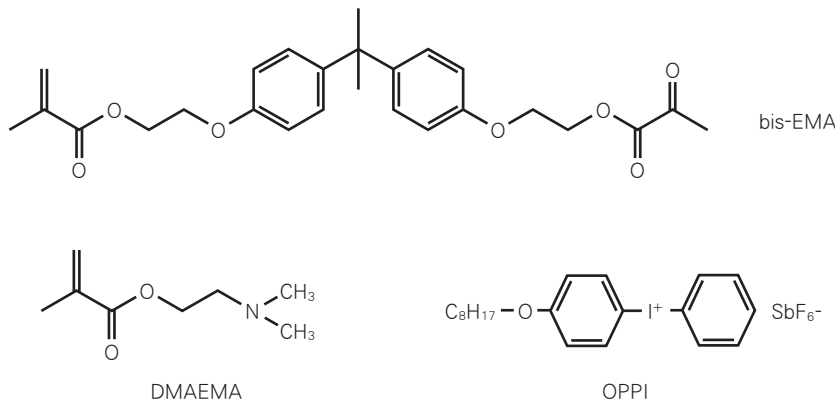


図2 開始剤濃度が1 wt% (■, □) あるいは3 wt% (●, ○)におけるbis-GMA/bis-EMA/TEGDMA (37.5 : 37.5 : 25 重量比)の硬化におけるモノマー反応率: COA(—): CQ + OPPI + DMAEM (1 : 1 : 1 重量比)(□, ○), CA(-----): CQ + DMAEM (1 : 2 重量比) (■, ●)

この図から、CQ/DMAEM/OPPIによる重合は1および3 wt%の相当するCQ/DMAEM開始の場合より早く三成分開始剤では高濃度ほど早いが、1 wt%では二成分と三成分開始剤によるR_pの差は大きくない．これらより、三成分開始剤が加速効果を発揮するには定性的にある程度以上の濃度が必要であるが、ヨードニウム塩が重合加速に有効ことがわかる．モノマーに含まれる安定剤の影響が現れる100秒以下の範囲を除いて、他はほとんどの硬化時間で同じ順序となる．3 wt%の場合もほぼ同じ傾向であるが、CQ/DMAEMの開始ではDCの増加が遅く1 wt%の場合より遅く、アミン濃度が高いと抑制効果が現れる．最終DCは、開始剤系(二成分あるいは三成分)と濃度にかかわらず差は小さい．これは、最終DCが架橋した重合系におけるモノマーの拡散制限で決まり、開始速度は異なるが架橋ポリマーを構成するモノマーは同じためであろう．

硬化を400 mW/cm²で最長300秒行い、シラン表面処理したバリウムガラス (78 wt%, 粒径1 μm)を含むコンポジットレジンで色安定性が求められている¹¹⁾．円板型(直径10 mmで厚さ1.5 mm)の試料を乾燥および25℃あるいは60℃の水中で保存し、色変化は1, 2および4週間経過後に次式で求められている．

$$\Delta E = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$$

ここで、Lは明るさ、+a = 赤、-a = 緑、+b = 黄、-b = 青の程度を表す．CQ/アミン濃度が高いほど、色調は暗くなり黄色の着色が強くなる．温度が高く乾燥状態における保存で色変化が最も大きく、室温なら湿った状態の保存で大きくなる傾向がある．二成分開始剤 (CQ : アミン = 1 : 1 重量比で1あるいは3 wt%)による硬化と比べてヨードニウム塩を使用する (CQ : アミン : OPPI = 1 : 1 : 1 重量比で1あるいは3 wt%)と、初期着色が減り色安定性が増し黄色化が低減できる(表1)．CQを含まない開始剤では、色変化が小さい．

表1 CQを含む二成分および三成分開始剤による硬化における色の変化

開始剤	開始剤濃度 = 1 wt%			開始剤濃度 = 3 wt%		
	b*の初期値	4週間後のb*値	4週間後のΔE値 ^{†)}	b*の初期値	4週間後のb*値	4週間後のΔE値 ^{†)}
CA (CQ+DMEM)	13.67	14.58	2.33	27.86	32.23	7.64
CO (CQ + OPPI)	-	-	-	15.96	19.26	2.87
COA (CQ + DMAEM + OPPI)	9.81	10.37	1.77	16.60	18.24	5.36

^{†)} 室温，乾燥状態で4週間後の値

5. 各種「モデル」の硬化におけるヨードニウム塩の効果

CQを含む二成分開始剤では、モノマーに対して1 mol%(または1 wt%)あるいはそれ以上を使うことが多いが、三成分開始剤では最適組成あるいは濃度は一定しないようである。しかし、接着性モノマーのような酸を含む場合には開始活性の低下が指摘されており、ヨードニウム塩を含む三成分開始剤によるモノマーなどの接着材組成を変えない重合加速の意義が増す。

bis-GMA/TEGDMA (1/1 wt/wt) 混合物の「レジンセメントモデル」としての重合では、三成分開始剤を加えた場合のDC増加は、DPIH濃度ばかりでなくアミンの種類と濃度でも変化する¹²⁾。表2に示すように、アミンがDMAEMではDPIH添加量が増すほどDCが増加するが、EDMABを用いると[EDMAB] = 1 mol%ではDPIH添加によりDCがわずかではあるが低下する傾向が見られ、[EDMAB] = 2 mol%では反応率の変化はほとんどなく詳細は不明である。[DMAEM] = 2 mol%と[EDMAB] = 1 mol%では、DPIH濃度増加で曲げ強さは増加するが、[EDMAB] = 2 mol%ではDPIH濃度が増すと曲げ強さは低下する。このように、ヨードニウム塩添加の効果は複雑であるから、評価は慎重に行うべきである。

表2 bis-GMA/TEGDMA (1/1 wt/wt) のCQ/アミン二成分ならびに三成分光開始剤による20秒照射 (1200 mW/cm²) の反応率

[DPIH] (mol%)	DMAEM 使用の反応率 (%)		EDMAB 使用の反応率 (%)	
	1 mol%	2 mol%	1 mol%	2 mol%
0	13.71	44.95	72.71	76.79
0.5	31.60	58.46	67.39	77.26
1.0	54.20	54.37	68.02	76.43

見かけ上、三成分開始剤では二成分開始剤の活性にヨードニウム塩添加の寄与が加わるように見えるが、開始活性に加成性があるわけではない。このため、三成分開始剤ではCQ/アミン濃度比とヨードニウム塩濃度を含めて、最適濃度比を改めて求める必要がある。二成分系で開始が十分早い条件がヨードニウム塩を添加した結果、開始ラジカル濃度が高すぎると一次ラジカル停止が無視できないであろう。その結果、 R_p あるいはDCさらに接着材では接着強さの低下を生じる可能性がある。しかし、CQを含む二成分あるいは三成分開始剤の開始ラジカルの発生速度がわからないから、開始剤組成とDC、 R_p などとの対応から間接的に開始活性を見きわめることになる。ヨードニウム塩を添加した開始剤を使用した場合、後述するように酸や水の影響もあり、添加塩効果の評価をむずかしくしている。このため、酸モノマーを含まない「接着材モデル」がしばしば用いられる¹³⁾。

bis-GMA (50 wt%), TEGDMA (25 wt%) とメタクリル酸2-ヒドロキシエチル(HEMA) (25 wt%) を混合し、「接着材モデル」として二成分ならびに三成分開始剤で硬化を行い、表3の結果が得られている¹⁴⁾。CQ/ヨードニウム塩の二成分系による $R_p^{\max}$ は、CQ単独より大きいCQ/アミン系よりずっと小さい。しかし、三成分開始剤とすると、二成分系より $R_p^{\max}$ が明かに大きくなる。表の条件で10秒照射後に、二成分開始のDCは44.3%であるが三成分開始では54.4%に達する。三成分系でCQ (1 mol%) とEDMAB (2 mol%) に0.25-4 mol%のDPIHを加えて開始剤とした場合には、DPIH濃度はDCならびに最終DCにほとんど影響しない。高DCでは生成した架橋構造が、モノマー拡散を制限するから、最終DCは主としてモノマー構造が影響する架橋構造で決まる。

表3 接着材モデル (bis-GMA (50 wt%), TEGDMA (25 wt%), HEMA (25 wt%)) のCQ (1 mol%) を含む二成分および三成分開始剤による $R_p^{\max}$

[EDMAB] (mol%)	[DPIH] (mol%)	$R_p^{\max}$ (%) / s	[EDMAB] (mol%)	[DPIH] (mol%)	$R_p^{\max}$ (%) / s
0	0	0.01	4.0	0	1.32
0.25	0	1.33	0	0.25	0.81
0.5	0	1.74	0	2.0	0.88
1.0	0	1.57	0	4.0	0.91
2.0	0	1.65	2.0	1	2.73

bis-GMA (10 wt%), TEGDMA (20 wt%), 1,3-グリセロールジメタクリレート (GDMA, 10 wt%) とHEMA (25 wt%) をモノマーとし、エタノール (20 wt%) を加えCQ/EDMABを可視光開始剤とする「接着材モデル」の硬化が行われている。DPIHを添加し三成分開始剤にすると、DCの増加ばかりでなく曲げ強さが増加し水溶解性を低下させるなどの効果も示されている¹⁵⁾。これらの効果は、DC増加の結果として認められるであろう。

bis-GMA (50 wt%), TEGDMA (25 wt%) とHEMA (25 wt%) をモノマーとする「接着材モデル」で、エタノール量を0-40 wt%の範囲で変えてCQ/EDMABおよびCQ/EDMAB/DPIH開始光硬化が行われている。モノマーに安定剤として含まれる抑制剤により誘導期が現れ、エタノール量が増すほど誘導期がさらに長くなり最終DCが低くなるが、三成分系開始剤の使用で開始が早くなるから誘導期が短くなりDCの上昇が認められる¹⁶⁾。エタノール量が増加すると誘導期が長くなるのは、モノマー濃度低下によるゲル化の遅れによる R_p の低下も含まれている。

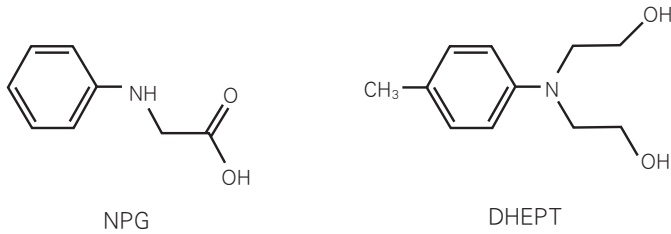
「接着材モデル」で、bis-GMA (50%), TEGDMA (25%) とHEMA (25%) をモノマーとしCQ/EDMABおよびCQ/EDMAB/DPIHで開始して接着を行うと、水中保存24時間後の微小引張接着強さ (μ TBS) の値は前者による開始が後者より大きい。水中保存1年後には、CQ/EDMAB/DPIHを使用した場合の μ TBSの低下はほとんどないが、CQ/EDMAB開始では μ TBSが低下するため差が大きくなる。破断様式の変化から判断しても、DPIHを加えて三成分開始剤とすると接着の強化が指摘されている¹⁷⁾。

bis-GMA (60%) とHEMA (40%) のモノマー混合物を「接着材モデル」として、CQを含む開始剤組成の影響が研究されている。その結果、CQ/EDMABとCQ/DMAEMの二成分系による硬化では、DCや硬化後の特性に大きな差はないとされているが、前者が高活性なことが多い。さらに、CQ/EDMAB/DPIHとCQ/EDMAEM/DPIHによる光硬化の結果に差はない¹⁸⁾。bis-GMAとHEMAは接着材に不可欠なモノマーであるが、疎水性と親水性と水に対する親和性が大きく異なる。このため、bis-GMA (55 wt%) とHEMA (45 wt%) の混合物にD₂O (33 wt%) を加えた組成では、相分離した状態の硬化となり接着の均一性を損なう原因となる。相分離が影響する結果、二成分開始剤のアミンとしては親水性のDMAEMより疎水性のEDMABの活性が高い。さらに、開始剤にCQ/DMAEMあるいはCQ/EDMABを使用すると、相分離した親水性相と疎水性相ではモノマー濃度ばかりでなく開始剤成分の濃度が異なり、親水性相での重合が遅いが、DPIHを加えた三成分開始剤ではどちらも R_p が増加し差はなくなる¹⁹⁾。

水に不溶の成分を含む歯科接着材を水の存在下で硬化すると、硬化後のレジン構造の不均一性に起因し機械的性質が低下する。この点につき、水を含む「接着材モデル」の重合が行われている。モノマーはHEMA/bis-GMA (45/55 wt/wt) であり、水 (8.3 wt%) を加えて目視で均一溶液であることが確認され、CQを含む光開始剤で重合が行われている。CQと組み合わせるアミンに、EDMAB (疎水性) あ

るいはDMAEM（親水性）を使用し、三成分開始剤ではDPIHが添加されている．この研究では、三成分開始剤は二成分開始剤と比べて、初期 R_p と最終DCが増加し引張強さと弾性モジュラスが増加している．さらに興味深いことに、疎水性と親水性アミンを併用すると硬化後の水中保存でモジュラスと強靱さの低下が著しく減少する．このような傾向は、水の共存下でマイクロ相分離が起こりCQとアミンが別の相に移動しても、もう一方のアミンが作用し開始するためであろう²⁰⁾．

HEMAの重合を、CQ/アミン光開始剤のアミンとして2,2'-ジヒドロキシエチル-*p*-トルイジン(DHEPT)、DMAEMあるいは*N*-フェニルグリシン(NPG)を用いると、 R_p はCQ/DHEPT < CQ/DMAEM < CQ/NPGの順となり、10%の水を加えるとCQ/DHEPTでは重合が起こらない．なお、NPGは三級アミンではないが、CQと組み合わせると光開始剤となる． R_p 増加の順序は、アミンの水溶性の増す順序と一致しており、CQ/DHEPTではDHEPTばかりでなくCQもHEMA水溶液に溶解せず重合は進まない．ジフェニルヨードニウムクロリドを加えて三成分系開始剤とすると、相分離の解消も加わっていずれの開始系でもDCが増加する²¹⁾．

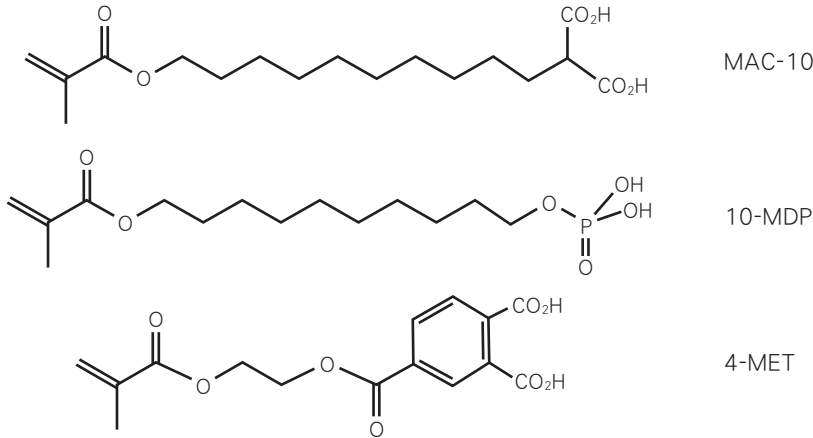


6. 接着材の開始剤におけるヨードニウム塩の効果

6.1 酸性条件での二成分開始剤による硬化

歯科接着材では、ヒドロキシアパタイト(HAp)と反応するOP(=O)(OH)₂、P(=O)(OH)₂、CO₂Hなどの酸性を示す官能基をもつ接着性モノマーを使うため、酸性条件下での硬化となる．CQ/三級アミン開始系では、酸性溶液でアミンがアンモニウム塩となるため開始活性が低下するとされている．しかし、アミン塩の生成程度、開始活性の低下の程度などの詳細ははっきりしない．

最近の研究で、11-メタクリロイルオキシ-1,1-ウンデカンジカルボン酸(MAC-10)、リン酸二水素メタクリルロイルオキシデシル(10-MDP)あるいはトリメリット酸4-メタクリロイルオキシエチル(4-MET、酸無水物の4-METAを使用)を含む接着材組成(その他のモノマーは、bis-GMA、TEGDMAおよびHEMA)で、30秒光硬化後のDCがこれらの酸モノマーを含まない組成と比較されている^{22, 23)}．



その結果、CQ/EDMAB開始の重合では酸モノマー含有で酸モノマー不在の場合に比べてDCが低下し、モノマーがMAC-10の場合には含有量が増すほどDCが低下する(表4)．4-MET添加によるDC低下が10-MDPより著しいのは、HApとの反応性が高い10-MDPでは遊離モノマー濃度が低下するためとされている．HAp粒子を共存させると低下したDCが増加する傾向が認められるが、酸モノマー不在ではHAp添加の影響はない．HAp共存によりpHが著しく上昇するとの報告もあるが²⁴⁾、この系ではHAp添加によるpH変化はなく、DC増加の主な原因は重合系の粘度上昇とされている．アミンを含まない開始剤(CDAC/TPBNa/DPIH)に変えると、酸モノマーが含まれていても重合は酸不在の場合と同様に定量的に進む²²⁾．これらの結果は、接着性モノマーの存在も開始に関連する場合がありDCに影響する因子の多さを示している．ナノ硬度も、4-METと10-MDP含有によるDC低下のため減少する．

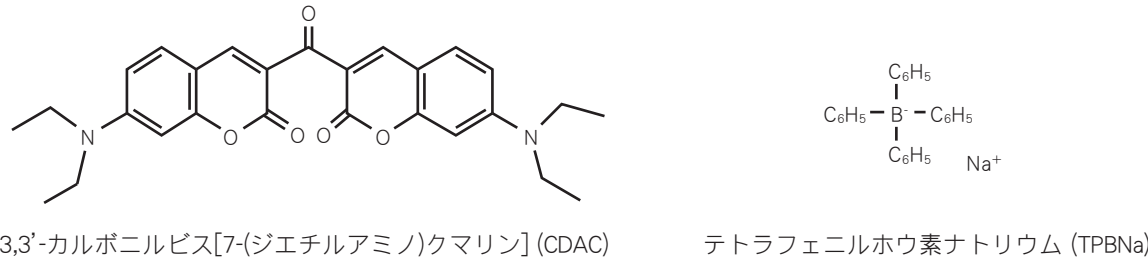


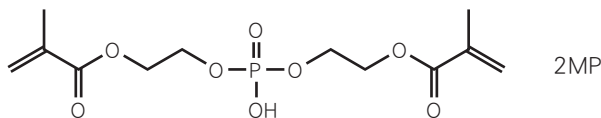
表4 接着材組成のCQ/EDMAB開始剤による重合の結果

酸モノマー	反応率 (%)	文献	酸モノマー	反応率 (%)	文献
なし	79.7	22)	なし	76.2 ^{a)}	23)
MAC-10 (2.4 wt%)	68.5	22)	なし + HAP (0.1 wt%)	76.2 ^{a)}	23)
MAC-10 (7.2 wt%)	53.2	22)	4-META (12 wt%)	65.2 ^{a)}	23)
MAC-10 (12 wt%)	49.1	22)	4-META (12 wt%) + HAp (0.1 wt%)	70.5 ^{a)}	23)
			10-MDP (12 wt%)	69.5 ^{a)}	23)
			10-MDP (12 wt%) + HAp (0.1 wt%)	77.1 ^{a)}	23)

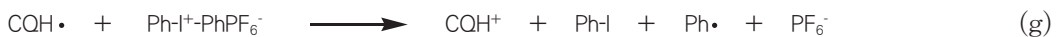
a) 文献23)のグラフから推定

6.2 接着材硬化におけるヨードニウム塩の効果

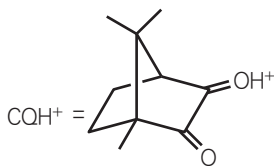
ウレタンジメタクリレート (UDMA)/10-MDP (40 wt%), HEMA (30 wt%), エタノール (30 wt%)の組成について, CQ (0.5 mol%)/EDMAB (1.0 mol%) およびCQ (0.5 mol%)/EDMAB (1.0 mol%) + DPIH (0.2 mol%)を開始剤とし, 象牙質への接着を行い μ TBS, ナノ漏洩とナノ硬度が測定されている. その結果, μ TBSは開始剤のDPIH含有であまり変わらないが, 銀の取り込みで測定したハイブリッド層のナノ漏洩と接着層のウォータートリ²⁵⁾は明らかに減少する. ナノ硬度も三成分開始で増加する. 接着性モノマーを含まないモノマー組成で, DPIH添加による硬化の促進と最終DCの増加が引用され, 同様の影響が示唆されているがDPIH存在による R_p の変化は求められていない²⁶⁾. リン酸モノマーであるビス[2-(メタクリロイルオキシ)エチル]ホスフェート(2MP)とHEMA(1/1 wt/wt)をモノマーとするCQ/EDMAB/可視光開始では, 水濃度の増加でDCが著しく低下する. しかし, この系では水濃度にかかわらずDPIH添加によるDC増加は認められず, CQH⁺ (反応 (g))からCQの生成 (反応(h))が酸で妨げられ, 加速が認められないと説明されている²⁰⁾.



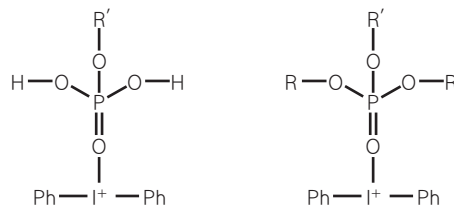
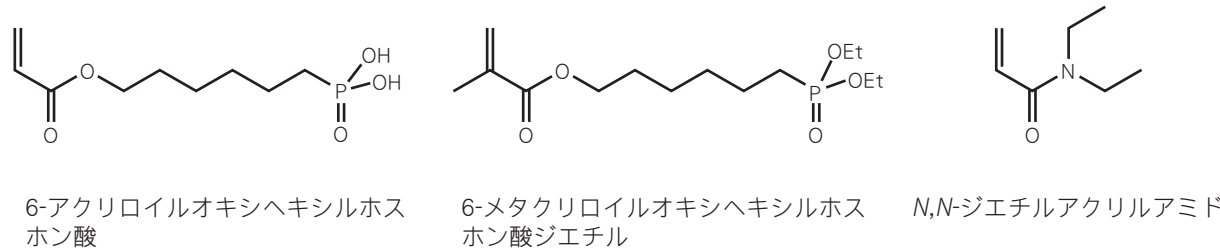
反応(g)では, CQH $\cdot$ のDPIHによる酸化でCQH⁺が生じているが, 同時に生じる開始活性なPh $\cdot$ による開始についての言及はない. 後述するように, 水に可溶な両モノマーの水に不溶なCQを含む開始剤による重合のため, 水濃度増加によるモノマー/水相のCQならびにEDMAB濃度低下の影響も考慮されるべきであろう.



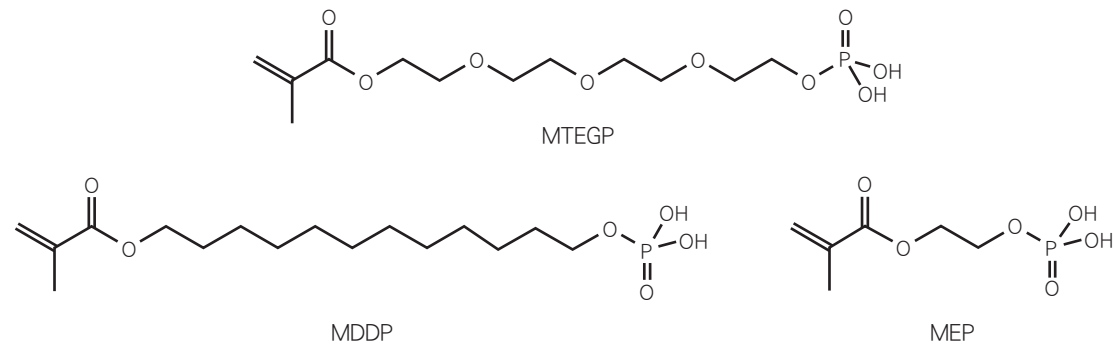
ここで,



ホスホン酸エステル構造を含むモノマー (ホスホン酸およびホスホン酸アルキルモノマーの例を下に示す)と*N,N*-ジエチルアクリルアミドの共重合で, CQ/EDMAB二成分とDPIHを加えた三成分を光開始剤として使用すると, DPIH添加で $R_p^{\max}$ の低下が認められる. *N,N*-ジエチルアクリルアミドの単独重合では, ヨードニウム塩添加による加速が認められるから, 共重合における $R_p^{\max}$ 低下はホスホン酸あるいはホスホン酸エステルのカルボニル酸素との次に示す相互作用によるラジカルに対する反応性の低下が原因と考えられている²⁷⁾. しかし, 共重合と単独重合では開始速度が同じでもモノマー組成が変われば R_p は大きく異なる可能性があり, 結論を急ぐべきではないであろう.

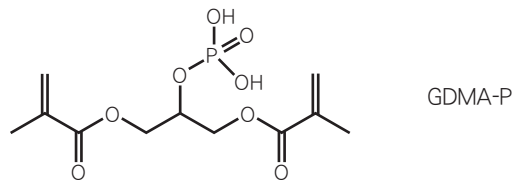


UDMA (30 wt%), bis-GMA (10 wt%), TEGDMA (7 wt%), HEMA (5 wt%), 水 (15 wt%), エタノール (30 wt%)および光開始剤 (3 wt%)に, 酸性モノマー (15 wt%)を加えた試作接着材の硬化が行われている. 光開始剤の成分は, CQ (0.5 wt%), EDMAB (1 wt%)およびDPIH (1.5 wt%)である. この研究では, 接着性酸モノマー (10-MDP, リン酸二水素11-メタクリロイルオキシテトラエチレングリコール(MTEGP), リン酸二水素12-メタクリロイルオキシドデシル(MDDP), リン酸二水素2-メタクリロイルオキシエチル(MEP)などを接着材組成に加えており, 酸モノマーの構造により組成物の酸性に差が生じると思われるが, DCに大きな変化は見られない²⁸⁾. また, 接着性メタクリレートの種類が異なってもある程度以上の接着強さが得られているが, 酸存在下での開始との関係は述べられていない. 接着性モノマーがHApと反応すると系のpHは上昇するから²⁴⁾, このような反応が三級アミンの有効性と間接的に関係するのかもしれない.



接着材と共通の成分を含む「自己接着性フロアブルコンポジットレジン」モデルとしてbis-GMA (30 wt%), TEGDMA(10 wt%)およびリン酸モノマーとして1,3-グリセロールジメタクリレートホスフェート (GDMA-P, 20 wt%)にフィラー (40 wt%)を加え, CQ (0.5 mol%), EDMAB (1 mol%)とDPIH (1 mol%)を開始剤成分として硬化が行われている. 開始剤がCQ/EDMABあるいはCQ/EDMAB/DPIHでも, モノマーDCの差はほとんどないが $R_p^{\max}$ は三成分開始が大きく, GDMA-P共存下でCQ/EDMAB光開始における開始活性が低下しているか否かは判断できない. この条件で, CQ/EDMAB/DPIH開始ではほぼ一定の10 MPa前後の μ TBSが得られている. CQ/EDMABを光開始剤とすると重合はするが, 象牙質への接着は起こらないとされている. しかし, CQ/EDMAB開始で, 接着しない理由は明ら

かではない。なお、CQ/EDMABおよびCQ/EDMAB/DPIH開始剤は、48週間保存後も活性の低下はなくDCの変化もない²⁹⁾。



ヨードニウム塩添加による多様な効果が、どのような因子でどのように影響されるかは十分に明らかにはなっていない。また、三成分系の最適組成におけるCQ/アミン比が二成分系での比と異なる可能性があるが結論はない。

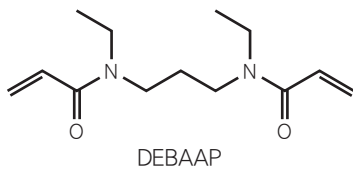
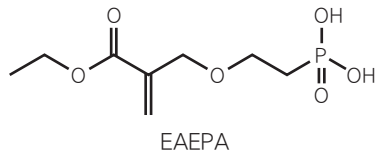
6.3 接着材に含まれる水の影響

自己エッチング接着材では、エッチングが進むために必要な水が含まれ、エナメル質および象牙質への接着に影響する。水はラジカルとはまったく反応しないが、水の存在は場合によっては相分離を起こしモノマーや開始剤成分の分布を変え、 R_p およびDCばかりでなく硬化後の接着材の特性に影響する可能性がある。

bis-GMA/HEMA (60/40 wt/wt)を、CQ (0.5%)/DMAEMA (0.5%) および CQ (0.5%)/EDMAB (0.5%)をアミンの異なる二成分光開始剤とし、さらに、これらにDPIH(1%)を加えた三成分開始剤を使用し、5, 10および15 wt%の水を加えて重合が行われている。二成分開始剤が親水性の高いDMAEMを含むと、水の添加量の増加とともに R_p は劇的に低下し最終DCも大きく低下するが、疎水性アミンEDMABを使用し水を添加した重合では、水添加による R_p および最終DC低下はずっと小さい。三成分開始重合は二成分開始重合より明らかに早く、最終DCは高くなり水を加えても R_p の低下はほとんどなく、最終DCが水添加量増加とともに低下する。二成分開始剤とは逆に、三成分開始剤ではCQ/DMAEM/DPIHによる重合がCQ/EDMAB/DPIH開始重合より R_p およびDCともに大きな値となる³⁰⁾。このような開始剤組成による影響を逐一説明することはむずかしいが、水添加の効果が変化することから、各成分の水に対する親和性あるいは溶解性は考慮すべきであろう。

2MPとHEMA (1/1 wt/wt)をモノマーとするCQ/EDMAB可視光開始重合では、水の添加量が R_p と最終DCに大きく影響し、たとえば水濃度が5%から25%に増すと最終DCは60%から10%に低下する。水に可溶な両モノマーの、水に不溶なCQとEDMABを含む開始剤による重合のため、モノマーを含む相の開始剤濃度が水濃度増加で著しく低下したためと考えられる。この系では水濃度にかかわらず、DPIH添加によるDC増加は認められない²⁰⁾。

2-(2-ホスホノエトキシメチル)アクリル酸エチル (EAEPa) とジビニルモノマーである *N,N*-ジエチル-1,3-ビス(アクリルアミド)プロパン (DEBAAP) のモノマー混合物の、CQ/EDMAB/可視光開始で重合が行われている。基本組成を EAEPa (40%)、DEBAAP (20%) および水 (40%) とすると混合物の pH は 1.7 となる。水濃度 (0 - 40%) と EAEPa 濃度で pH を変えた場合 (pH = 1.4 - 7.0)、水濃度増加による R_p 低下はモノマー濃度の低下が原因である。励起 CQ への電子移動 (反応 (b)) でラジカルイオンが生じるから、水が存在するとラジカルアニオンとラジカルカチオンの分離が促進され、pH 低下はプロトン移動 (反応 (c)) を抑制するであろう。このため、酸性条件でアミンが変化しないとは考えられないが、この研究では、プロトン化はアミンの活性低下の理由ではないと結論されている³¹⁾。



pHをほぼ一定(pH 1.8-2.4)として水濃度を増すとCQ/DMAB開始では R_p が低下し、モノマーの合計濃度を一定とし、ホスホン酸モノマーであるEAEPa濃度を増加(ジアクリルアミドのDEBAAP濃度低下)するとpHは低下するが R_p は増加する。開始ラジカルの生成機構に基づく考察が行われ、酸性条件での R_p 低下はアミンの四級化が原因ではないとされている。しかし、水濃度増加によるCQの溶解度低下についての言及はない³¹⁾。

7. おわりに

CQ/三級アミン開始剤にDPIHなどのヨードニウム塩を加えると、開始ラジカルの生成が加速される。コンポジットレジン硬化では、モノマーのDCの増加、着色と色変化の低減などで望ましい効果が得られる。三成分開始剤のラジカル生成の反応では、各反応のおおよその寄与しかわかっていないため、成分濃度や濃度比によるヨードニウム塩効果の変化を十分説明するには至っていないように思われる。さらに、条件によっては成分の溶解性あるいは相溶性がDCなどに反映される場合もある。接着材で、自己エッチング型接着材では組成物が酸性の水溶液であり、CQ/アミン開始剤ではアミンが塩を生成し活性が低下するといわれている。ヨードニウム塩の効果を求める場合、CQ/アミン比が一定の二成分開始剤と三成分開始剤による重合結果の比較が行われる。しかし、酸性条件では二成分開始剤による硬化速度やDCが低下するなら、そこにヨードニウム塩を加えた場合には酸による開始の減速とヨードニウム塩による加速が同時に起こることになる。二成分と三成分開始剤では、共通する反応もあるが後者では新たな反応が加わるため、三成分開始剤の最適組成比は二成分開始剤とは独立に求めるべきである。その際、三成分開始剤でラジカル生成が過度に加速されると、一次ラジカル停止による R_p 低下の可能性が生じることを考慮すべきである。

二成分開始剤では、開始効率の低さやCQによる着色と硬化による色の变化など課題も少なくない。CQに代わる開始剤の探索と提案は多いが、可視光吸収と着色は分子構造に起因するため、着色あるいは色変化が排除できる別の化合物たとえば、ジフェニル(2,4,6-トリメチルベンゾイル)ホスフィンオキシドで、可視光開始の要求がCQ以上には満たされることはないとされている³²⁾。

《参考文献》

- 1) 三ッ本祐樹: 超原子価ヨウ素反応剤とその利用. 化学と工業, 65; 330-331, 2012.
- 2) Green WA: *Industrial Photoinitiators*. CRC Press: Boca Raton, 2010.
- 3) Crivello JV, Lee JL: Alkoxy-substituted diaryliodonium salt cationic photoinitiators. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 27; 3951-3968, 1989.
- 4) Eick JD, Kostoryz EL, Rozzi SM, Jacobs DW, Oxman JD, Chappelow CC, Glaros AG, Yourtee DM: In vitro biocompatibility of oxirane/polyol dental composites with promising physical properties. *Dent Mater.*, 18; 413-421, 2002.
- 5) Crivello JV: The Discovery and development of onium salt cationic photoinitiators. *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.*, 37; 4241-4254, 1999.
- 6) Chen YC, Ferracane JL, Prahl SA: Quantum yield of conversion of the photoinitiator camphorquinone. *Dent. Mater.*, 23; 655-664, 2007.
- 7) Cook WD, Chen F: Enhanced photopolymerization of dimethacrylates with ketones, amines, and iodonium salts: The CQ system. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 49; 5030-5041, 2011.
- 8) Cook WD: Photopolymerization kinetics of dimethacrylates using the camphorquinone/amine initiator system. *Polymer*, 33; 600-609, 1992.
- 9) Jakubiak J, Allonas X, Fouassier JP, Sionkowska A, Andrzejewska E, Linden LÅ, Rabek JF: Camphorquinone-amines photoinitiating systems for the initiation of free radical polymerization *Polymer*, 44; 5219-5226, 2003.
- 10) Weinmann W, Thalacker C, Guggenberger R: Siloranes in dental composites. *Dent. Mater.*, 21; 68-74, 2005.
- 11) Shin DH, Rawls HR: Degree of conversion and color stability of the light curing resin with new photoinitiator systems. *Dent. Mater.*, 25; 1030-1038, 2009.
- 12) de Andrade KMG, Palialola AR, Lancellotti AC, Aguiar FHB, Watts DC, Gonçalves LS, Lima AF, Marchi GM: Effect of diphenyliodonium hexafluorophosphate on resin cements containing different concentrations of ethyl 4-(dimethylamino)benzoate and 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate as co-initiators. *Dent. Mater.*, 32; 749-755, 2016.
- 13) Gonçalvesa LS, Moraes RR, Ogliari FA, Boaro L, Braga RR, Consani S: Improved polymerization efficiency of methacrylate-based cements containing an iodonium salt. *Dent. Mater.*, 29; 1251-1255, 2013.
- 14) Ogliari FA, Ely C, Petzhold CL, Demarco FF, Piva E: Onium salt improves the polymerization kinetics in an experimental dental adhesive resin. *J. Dent.*, 35; 583-587, 2007.
- 15) Dressano D, Palialol AR, Xavier TA, Braga RR, Oxman JD, Watts DC, Marchi GM, Lima AF: Effect of diphenyliodonium hexafluorophosphate on the physical and chemical properties of ethanolic solvated resins containing camphorquinone and 1-phenyl-1,2-propanedione sensitizers as initiators. *Dent. Mater.*, 32; 756-764, 2016.
- 16) Ogliari FA, Ely C, Lima GS, Conde MCM, Petzhold CL, Demarco FF, Piva E: Onium salt reduces the inhibitory polymerization effect from an organic solvent in a model dental adhesive resin. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.*, 86B; 113-118, 2008.
- 17) Leal FB, Lim GS, Collares FM, Samuel SM, Petzhold CL, Piva E, Ogliari FA: Iodonium salt improves the dentin bonding performance in an experimental dental adhesive resin. *Inter. J. Adhes. Adhes.*, 38; 1-4, 2012.
- 18) Kim M, Suh B, Shin D, Kim K-M: Comparison of the physical and mechanical properties of resin matrix with two photoinitiator systems in dental adhesives. *Polymers*, 8; 250, 2016.
- 19) Abedin F, Ye Q, Song L, Ge X, Camarda K, Spencer P: Effect of partition of photo-initiator components and addition of iodonium salt on the photopolymerization of phase-separated dental adhesive. *JOM.*, 68; 1090-1099, 2016.
- 20) Guo X, Peng Z, Spencer P, Wang Y: Effect of initiator on photopolymerization of acidic, aqueous dental model adhesives. *J. Biomed. Mater. Res.*, 90A; 1120-1127, 2009.
- 21) Wang Y, Spencer P, Yao X, Ye Q: Effect of coinitiator and water on the photoreactivity and photopolymerization of HEMA/camphorquinone-based reactant mixtures. *J. Biomed. Mater. Res.*, 78A; 721-728, 2006.
- 22) Oguri M, Yoshida Y, Yoshihara K, Miyauchi T, Nakamura Y, Shimoda S, Hanabusa M, Momoi Y, Van Meerbeek B: Effects of functional monomers and photo-initiators on the degree of conversion of a dental adhesive. *Acta Biomater.*, 8; 1928-1934, 2012.
- 23) Hanabusa M, Yoshihara K, Yoshida Y, Okihara T, Yamamoto T, Momoi Y, Van Meerbeek B: Interference of functional monomers with polymerization efficiency of adhesives. *Eur. J. Oral Sci.*, 124; 204-209, 2016.
- 24) Salz U, Mücke A, Zimmermann J, Tay FR, Pashley DH: pKa value and buffering capacity of acidic monomers commonly used in self-etching primers. *J. Adhes. Dent.*, 8; 143-150, 2006.
- 25) Tay FR, Pashley D, Suh BI, Hiraishi N, Yiu CKY: Water treeing in simplified dentin adhesives-Déjà Vu? *Oper. Dent.*, 30; 561-579, 2005.
- 26) Loguercio AD, Stanislawczuk R, Mittelstadt FG, Meier MM, Reis A: Effects of diphenyliodonium salt addition on the adhesive and mechanical properties of an experimental adhesive. *J. Dent.*, 41; 653-658, 2013.
- 27) Besse V, Pluart LL, Cook WD, Pham T-N, Madec P-J: Polymerization kinetics of phosphonic acids and esters using an iodonium initiator. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 51; 5046-5055, 2013.
- 28) Feitosa VP, Sauro S, Ogliari FA, Stansbury JW, Carpenter GH, Watson TF, Sinhoreti MA, Correr AB: The role of spacer carbon chain in acidic functional monomers on the physicochemical properties of self-etch dental adhesives. *J. Dent.*, 42; 565-574, 2014.
- 29) Meereis CTW, Leal FB, Ogliari FA: Stability of initiation systems in acidic photopolymerizable dental material. *Dent. Mater.*, 32; 889-898, 2016.
- 30) Guo X, Wang Y, Spencer P, Ye Q, Yao X: Effects of water content and initiator composition on photopolymerization of a model BisGMA/HEMA resin. *Dent. Mater.*, 24; 824-831, 2008.
- 31) Ullrich G, Burtcher P, Salz U, Moszner N, Liska R: Phenylglycine derivatives as coinitiators for the radical photopolymerization of acidic aqueous formulations. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 44; 115-125, 2006.
- 32) Morlet-Savary F, Klee JE, Pfefferkorn F, Fouassier JP, Lalevée J: The camphorquinone/amine and camphorquinone/amine/phosphine oxide derivative photoinitiating systems: Overview, mechanistic approach, and role of the excitation light source. *Macromol. Chem. Phys.*, 216; 2161-2170, 2015.

《著者主な研究業績》

1. Yamada B, Zetterlund PB, “General chemistry of radical polymerization”. In *Handbook of Radical Polymerization*, Matyjasewski K, Davis TP, eds, Wiley-Interscience, New York, pp.117-186, 2002.
2. Yamada B, Zetterlund PB, Sato E, Utility of propenyl groups in free radical polymerization: Effects of steric hindrance on formation and reaction behavior as versatile intermediates. *Prog. Polym. Sci.*, 31:835-877, 2006.
3. Kubota B, Kajiwara A, Zetterlund PB, Kamachi M, Treurnicht J, Tonge MP, Gilbert RG, Yamada B: Determination of the propagating radical concentration. *Macromol. Chem. Phys.*, 208: 2403-2411, 2007.
4. McHale R, Carroll WM, Aldabbagh F, Yamada B, A Study of efficient synthesis and copolymerization of polyacrylic acid and polyacrylic ester macromonomers: Manipulation by steric factor. *Macromol. Chem. Phys.*, 206: 2054-2066, 2005.

《著者職歴》

昭和40年 4月 大阪市立大学工学部応用化学学科助手, 講師, 助教授を経て
平成 6 年 4月 大阪市立大学工学部教授
平成13年 4月 組織替えにより大阪市立大学大学院工学研究科教授
平成13年 4月 大阪市立大学大学院工学研究科科长
平成16年 3月 定年退職 大阪市立大学名誉教授
平成16年 7月～平成17年 6月 アイルランド国立大学ゴールウェイ校化学学科教授（アイルランド国立科学財団）
平成19年 3月 山本貴金属地金株式会社 歯科材料開発部理事
平成23年10月 山本貴金属地金株式会社 歯科材料開発部顧問
ラジカル重合による高分子生成過程の研究, 新規アクリルモノマーの合成と重合挙動に関する研究などに従事

《高分子技術レポート 既刊》

- Vol.1 歯科材料モノマーの重合ーラジカル重合の基礎 (1) (2009年10月)
- Vol.2 歯科材料モノマーの重合ーラジカル重合の基礎 (2) (2010年2月)
- Vol.3 歯科材料モノマーの重合ー修復材モノマー (1) (2010年3月)
- Vol.4 歯科材料モノマーの重合ー修復材モノマー (2) (2010年7月)
- Vol.5 歯科材料モノマーの重合ー酸素の影響 (2011年8月)
- Vol.6 歯科材料モノマーの重合ー開始剤と開始 (2012年10月)
- Vol.7 重合性シランカップリング剤ーメタクリロイルオキシアルキルトリアルコキシシラン (2013年6月)
- Vol.8 歯科用レジンの硬化における重合収縮 (2014年11月)
- Vol.9 歯科材料における開始剤成分としてのヨードニウム塩の利用 (2017年3月)

編集者 加藤 喬大
発行者 山本 樹育
発行年月日 2017年3月17日

YAMAKIN株式会社

本社：〒543-0015 大阪市天王寺区真田山町3番7号 TEL.(06)6761-4739(代) FAX.(06)6761-4743
生体科学安全研究室：〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 高知大学医学部 歯科口腔外科学講座研究室内
東京・大阪・名古屋・福岡・仙台・高知・生体科学安全研究室
<http://www.yamakin-gold.co.jp>

ISO 9001/13485 ISO 14001 認証取得



営本20170317
20170926W