

産学連携への思いと 製品化ストーリー

～ 北海道医療大学と実現した歯科用覆髄材料「TMR-MTAセメント」～



産学連携への思いと 製品化ストーリー

～北海道医療大学と実現した歯科用覆髄材料「TMR-MTAセメント」～

研究開発型企业ヤマキンの取り組み

YAMAKIN株式会社
代表取締役社長

山本 樹育



弊社は1957年に地金商として創業しました。そして、1976年より歯科用貴金属合金の研究開発ならびに製造販売を始め、常にお客様の声を製品にフィードバックさせることで、陶材焼付用貴金属合金の分野においてはトップシェアを獲得するまでに成長させて頂きました。さらに、現在では、貴金属合金を事業の核として、無機材料、有機材料へと関連事業ドメインを拡大し、口腔内で主に使用される、貴金属・無機・有機の3種のマテリアルの全てを自社開発できる体制となりました。

産学連携と自社開発体制

弊社の歯科材料の研究開発では、大学や研究機関との産学連携のスタイルを積極的に取り入れております。「産学連携」とは、大学をはじめとする研究機関が持つ技術や知識を互いに転移することによって、先端技術のイノベーションを図る開発手法です。弊社ではこの手法を取り入れ、日本全国の各種研究機関と緊密な連携を行っています。

さらに、弊社の研究開発体制は、産学連携から生まれた基礎技術をもとにして、高品質の製品化を行うため、一部の業界他社とは異なり、社外組織や協力会社などへの委託を一切行わず、全て自社での開発にこだわっていることが特徴です。

研究開発は、278名の社員のうち45名体制で行っており（2017年10月現在）、微力ではありますが国民の健康維持に尽力させていただいております。

また、時代に即した新しい製品開発とともに、精密加工技術やデジタル技術、生物学的安全性の研究を行い、それらの研究を通じて得られた成果を、書籍などの目に見える形にして歯科医療従事者に積極的に情報提供する

ことで、日本の歯科医療技術の伝承と地域医療を守る取り組みを行っています。

MTAセメントの開発

そのような開発体制のもと、弊社では、2017年7月に歯科用覆髄材料（通称：MTAセメント）を開発し、上市いたしました。このMTAセメントは、「良好な操作性」と「ビスマスフリー」を開発コンセプトとして、北海道医療大学と弊社との共同研究で製品化したものです。

この開発は、北海道医療大学での基礎研究の成果と弊社のこれまでの開発で蓄積した技術シーズおよび製品化ノウハウをコラボレーションした産学連携により、5年という短期間で成功した事例であります。

歯科医療業界の未来へ向けて

このような研究開発や学術専門書発行の監修などにおいて、大きな役割を担っている社内グループが「ヤマキン博士会」です。この「ヤマキン博士会」は、さまざまな専門分野のエキスパート集団であります。単に専門分野において縦割りの役割を果たすのではなく、社歴や職域、組織上の上下関係に関わりなく、各々の知識や経験、技術を横断的に融合することで、イノベーションを継続的に発生させる原動力となっています。

ヤマキンはさらなるイノベーションを起こし歯科医療業界の発展に尽力して参ります。

今後とも安全で安心していただける製品を、みなさまにお届けする所存でございますので、引き続き倍旧のご愛顧を賜りたく、お願い申し上げます。

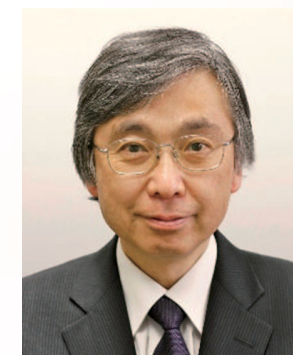
TMR MTA CEMENT

開発者の思い

開発の経緯とこだわり

北海道医療大学
口腔機能修復・再建学系 生体材料工学
歯学博士・工学博士

遠藤 一彦 教授



MTAセメントの開発に着手したのは、今から6年ほど前に遡ります。当時、生体材料工学分野の准教授であった橋本正則先生（現 大阪歯科大学 教授）は部分脱灰された象牙質の再石灰化にMTAセメントの主成分であるポルトランドセメントの粉末を利用する研究に従事されました。その研究の一環として、当時の大学院生であった戸島洋和先生が橋本先生の指導の下で、ポルトランドセメント粉末の細胞に対する影響を調べていました。また、小児歯科学分野の大学院生であった榎原さや夏先生がMTAセメントに興味を示したため、その操作性を改善する研究に着手しようとしていたところでした。

橋本先生が大阪大学歯学部准教授として転出され、今後の二人の大学院生の研究をどう展開していこうか思案していた折に、YAMAKIN（株）の高知工場を訪問する機会に恵まれ、TMR-MTAセメントを共同開発する第一歩を踏み出すこととなりました。新しいMTAセメント開発の最優先すべき目標は、もちろん練和時の操作性改善と硬化時間の短縮化の実現でしたが、そのためにMTAセメントが本来有している優れた生物学的性質（抗菌性、象牙質形成能など）を少しも犠牲にしないことに強い拘りを持った開発研究が始まりました。コンポジットレジンフィラーや陶材などの粉末を取り扱う高い技術を有するYAMAKINの技術者とのディスカッションを通して、基本的な方針が決定しました。それは、レジンなどの歯髄に有害作用を示す可能性のある成分を一切添加することなく、化学的に安定な球状微粒子を粉末に添加し、それらの「ベアリング効果」によって操作性の改善を図るというものでした。このようにして、TMR-MTAセメントの開発研究が明確な方向性を持って進むこととなりました。

最初に直面した問題は、生活歯髄切断後の貼葉や直接覆髄に用いるセメントの稠度の評価方法でした。JISで規定されている合着用セメントの稠度試験法は、操作性の観点から高い稠度を求められるMTAセメントには適用できませんでした。そこで、セメント泥をガラス板にはさんで荷重を付与すると同時にバイプレータを利用して振動を与え、練和泥のチクソトロピー性を加味した新しい稠度試験法を確立するところから研究を始めました。その後は、YAMAKINの技術者から粉末粒子の提供や粒度分布測定の手助けを受けながら、二人の大学院生によって実験が順調に進み、（1）球状微粒子のベアリング効果によって、少ない水でセメント状に練り上げることができ、硬化時間を大幅に短縮化できる、（2）X線造影剤としては、酸化ビスマス（ Bi_2O_3 ）よりもジルコニア微粒子（ ZrO_2 ）のほうが細胞毒性は低い、（3）操作性とX線造影性を両立させたMTAセメントは、ホワイトポルトランドセメントの粉末にシリカ球状微粒子とジルコニア微粒子を複合添加した組成物であるなど、TMR-MTAセメント開発の基盤となる知見が次々と得られました。

本年7月に販売されたTMR-MTAセメントは、操作性（練和性・硬化時間）、物理的性質（機械的性質、X線造影性）、化学的性質（pH、Caイオン徐放性）、生物学的性質（抗菌性、細胞適合性、象牙質形成能）、審美性（歯の着色防止）など、あらゆる面で臨床的に使いやすい製品に仕上がっています。本セメント開発の基盤研究に携わった研究者の一人として、TMR-MTAセメントが安心・安全かつ機能性に優れた歯内療法用セメントとして、日常の歯科臨床に少しでも貢献することを願っています。

TMR-MTAセメントの開発について

北海道医療大学
口腔構造・機能発育学系 小児歯科学
歯学博士

齊藤 正人 教授



水酸化カルシウム製剤と比較し格段に臨床成績の良いMTAセメントは、幼若永久歯に対する治療にとても有効であり、外傷による歯冠破折や、象牙質齶蝕に際し歯髄保護を目的とする直接および間接覆髄、う蝕が歯髄まで達した際に生活歯髄切断を行い、正常な歯根の成長を促すアペクソゲネーシス、そして、抜髄もしくは感染根管処置で施すアペキシフィケーションに取って代わる処置として注目されているパルプ・リバスキュラリゼーション（再生歯内療法）において必須材料となりつつあります。また、小児歯科の高頻度治療である乳歯の断髄処置は、古くからパルパック®という酸化亜鉛ユージノールセメントにホルモクレゾールを混ぜ込んだ材料が頻用されていました。しかし、WHOの下部機関である国際がん研究機関において、ホルモクレゾールの基本成分であるホルムアルデヒドが発がん性の高い化学物質と認定され、小児歯科学会や歯科保存学会において、その使用は推奨しないことが公となりました。以上より安価で使いやすいMTAセメントの開発は小児歯科の臨床に携わるものとして念願でした。

幸いなことに、MTAセメントに興味を示した大学院生が入学したため、歯科材料学の遠藤教授の下で新規MTAセメントの開発のための研究を始めることになりました。開発の目的として、既存のMTAセメントよりも操作性が優れた材料の開発を遠藤教授に懇願していたのですが、最初にYAMAKIN（株）に作成していただいたサンプルが粉末と水とのなじみが良く、なめらか

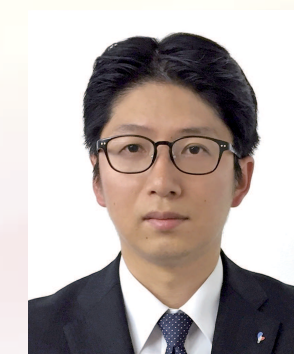
な練和が可能でとても驚きました。我々小児歯科のメンバーは、ラット臼歯に新規MTAを用いて生活歯髄切断を行い、水酸化カルシウム製剤との比較を、病理組織像にて何度も観察してきましたが、すべての試料で炎症反応が非常に軽微で、きれいな修復象牙質の形成が認められるという現象を確認してきました。

この新規MTAであるTMR-MTAセメントは、操作性が良好で、色調変化がなく、そして生体親和性に優れた、臨床家目線の改善がなされています。小児歯科臨床に限らず、間接・直接覆髄やパーフォレーション部の閉鎖、歯根端切除術の逆根管充填材料としてなど、日常臨床でも幅広く使用することができます。是非一度試していただくことを推奨します。

産学連携で生まれたTMR-MTAセメント

YAMAKIN 株式会社
開発部 執行役員 兼 主席研究員
博士（工学）

加藤 喬大



2012年の春、遠藤教授に弊社工場をご訪問いただいた際に、初めてMTAセメントについて意見交換をしました。試作品は、流動性の改善が課題とのことでしたので、弊社のレジンやセラミックス材料の開発ノウハウから、球状シリカフィラーの添加を提案させていただいたことをきっかけに、共同研究がスタートしました（下図の研究開発スキーム参照）。北海道医療大学の先生方のご尽力で、基礎研究は非常に早いペースで進み、2014年には大変優れた特性が得られる組成を見出すことに成功し、この組成についての特許を北海道医療大学とYAMAKIN（株）で共同出願するに至りました。弊社では、生産条件検討、生体安全性評価、認証申請を担当しております。また、高知大学歯科口腔外

科学講座との共同研究により細胞を用いた安全性評価を実施し、得られた結果を製品の安全性向上に役立てています。

本製品は、単純に粉を混合すればできるものではなく、製造条件により操作性や硬化時間、圧縮強度等の性能にも大きく影響します。また、直接歯髄に触れるものなので、生産環境として湿度条件やクリーン度を管理する必要があるなど、製品化は大変困難なものでしたが、2017年7月について上市することができました。今後、このMTAセメントだけでなく、歯内治療領域で臨床家の皆様のお役に立てる材料開発を進めていく所存でございます。



図 研究開発スキーム

TMR-MTAセメント 開発年表

2011

① 遠藤先生との出会い

(2011.10 歯科理工学会)

遠藤先生が北海道医療大学で基礎研究をしているインプラント仮着用セメントについて、YAMAKINと共同研究をすることに。



▶ 開発への思い

MTAセメントを小児歯科でも使いたい!

乳歯は小さいため虫歯が神経の近くまで進行しやすい。そこで治療の際MTAを入れて温存したい。でも高い…!



1g 1万円以上!?

海外輸入が大半で価格競争が起きない市場…!

2012

② MTAセメントの開発スタート!

(2012.5 高知第二山北工場)

インプラント仮着用セメントと別に、MTAセメントの基礎研究を始めているとの話をいただく。試作品は操作性に問題があるとのことなので、YAMAKINより、球状シリカフィラーの使用を提案した。

③ 基礎研究初期

(2012.6 ~ 2012.12)

球状シリカフィラー添加により、操作性が改善したとの連絡があった。さらに、硬化時間が短縮化されたとの連絡があった。そして、**ジルコニアフィラーを使用し、X線造影性も付与**することに成功。「開発に成功しそう」と遠藤先生より報告を受ける。

主成分であるポルトランドセメントにジルコニアなどを加えて作ることで、さまざまな特長を実現しました。

ジルコニアに関するノウハウがあるYAMAKINだから実現した!

「TMR-MTAセメント」に使用されているポルトランドセメントは、原料を精製して不純物やコンタミを除去し、均質化したものを、殺菌処理してから使用されています。

2013

④ 本格的な開発スタート

(2013 ~ 2014)

各成分の配合比ごとの性能を詳細に検討し、操作性、硬化性、圧縮強さ、X線造影性について詳細に検討され、最適比率を見出す。



2014

⑤ ラットによる安全性評価

北海道医療大学・小児歯科で齊藤先生の指導のもと、ラット臼歯を用いた試験をおこなう。すべての試料で炎症反応が非常に軽微で、きれいな修復象牙質の形成が認められるという現象が確認される。

2015

⑥ パッケージもできました!

製品化のためロゴやパッケージを作成。着々と準備を進める。※認証申請にはパッケージ等が必要。資材が決まれば製品化のゴールは目の前!



2016

⑦ 生産条件の確立、生産環境の整備

生産条件の確立と品質の安定化のため、クリーン環境の整備をおこなう。

2017

⑧ 認証申請

安全性試験の結果をもって認証申請。



2017年4月、認証取得!

⑨ 2017年7月、ついに発売!

▶ 製品化以外のアウトプット実績

- ・北海道医療大学での学会発表 発表3回
- ・YAMAKINでの学会発表 歯科保存学会3回
- ・MTAセメントの特許出願 (2014年9月24日)

私たちは未来へ向けて、創造を続けます。



※YAMAKIN 高知第三山南工場 クリーンルームより

TMR MTA CEMENT

TMR-MTAセメント

管理医療機器 歯科用覆髄材料
認証番号: 229AABZX00044000

ホワイトとライトアイボリーの2色をラインアップ!



ラインアップ

製品名	容量	包装形態	希望ユーザー価格
TMR-MTAセメント (ホワイト、ライトアイボリー)	0.2g×3本 3g	マイクロチューブ ガラス容器	¥4,800 ¥15,000

価格に消費税は含まれておりません。

【適応】

非感染歯髄で、窩洞形成や外傷によって偶発的に生じた2mm以内の露髄に用いる。

製造販売元
YAMAKIN株式会社
〒761-5451 高知県香南市香我美町上分字大谷1090-3

記載のデータは条件によって異なる場合があります。包装や容器などは予告なく変更する場合があります。