

〔総説〕

物理化学と歯科材料学の接点

根津 尚史

口腔機能修復・再建学系生体材料工学分野

Interface of physical chemistry and dental materials science

Takashi NEZU

Division of Biomaterials and Bioengineering, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido

Abstract

This article introduces physico-chemical methods which may be useful in the dental materials science research. Polymer photophysics has enabled distinguishing different conformations of poly (acrylic acid) (PAA) in solution by fluorescent “distance” probes attached to the polymers. Analysis of the interaction between pyrene-labeled PAA and type I collagen suggests a direct chemical attachment of the ionomer component in glassionomer cements to the dentinal collagen in the bonding. Thermal stability analysis of collagen with a number of organic substances suggests that the adhesive monomer components of resin cements effectively permeate through the collagen bundles or molecules in hydrophobic environments, as indicated by the denaturation temperature changes. Polymer thermodynamics has

shown a potentially useful approach to impart fine and ordered structures in the nano scale to some biopolymers in solution, achieved via a specific mode of phase separation: spinodal decomposition. The quartz crystal microbalance with dissipation monitoring (QCM-D) is a powerful tool to investigate the adsorption properties at the biointerface because it can measure both the adsorption process and the viscoelasticity of the adsorbed substances (adsorbate). The extremely high sensitivity makes it possible to apply QCM-D with adsorbates of various sizes: from small molecular dimensions to large cellular or microbial dimensions. The author strongly encourages the widespread propagation of these physico-chemical approaches to assist in dental research.

はじめに

歯科理工学領域の研究・教育者には、歯科以外のキャリアを持つ者が多い。加えて各々の専門も材料から技術・器械まで、基礎から応用までと多岐に亘るので、歯科理工学研究者同士でさえ互いの研究内容に疎遠であることも珍しくない。加えて、私のように「コロイド・界面化学」分野出身の場合、対象が物質というよりも現象であることも多く、材料の種類を超えて横断的に関わることになる。このため、基本的に材料ベースで体系化されている歯科理工学の研究の枠組みでは変わり者でもあ

る。しかし「他と違う」ことは情報発信の絶好の機会ともいえる。また、界面科学を拠り所とする自分が他学部卒ながら歯学部で職を得て以来、歯科領域はまさに表面・界面の宝庫で生体と人工物の接点であり、様々な意味で“interface”に富むと常に感じている。

そこで、おそらくこれまで歯科ではあまり注目されていなかった物理化学的な研究手法を歯科材料学研究に応用したいくつかの例を以下に紹介させていただきたい。

受付：平成26年11月26日

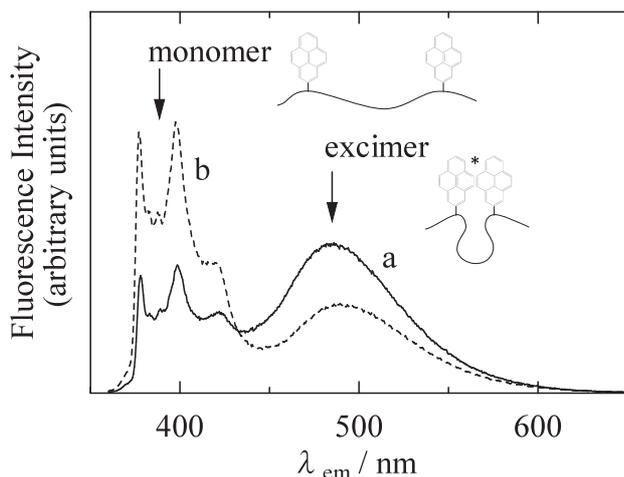


図1 蛍光色素（ピレン，Py）が孤立したmonomer状態のスペクトル（強度 I_M ）と，Py同士が近接して生じたexcimer状態のスペクトル（強度 I_E ）

共有結合でPy標識したポリアクリル酸（PAA-Py）では，中性pHで十分解離していると電荷反発で分子が広がるため分子内のPyは互いに孤立した状態でmonomerスペクトルを呈し，解離が抑制される低pHでコンパクトに凝集すると分子内のPy同士が近接してexcimerスペクトルを呈する。（Nezu et al., 2000から改変）

蛍光分光法を利用した高分子コンフォメーションの検討—ガラスアイオノマーセメント成分とコラーゲンの相互作用

歯科の教科書ではガラスアイオノマーセメントの高分子酸成分が歯質のアパタイトやコラーゲンと相互作用して接着が成立しているという概念図がしばしば紹介されている。これについて，実際にガラスアイオノマーセメントのポリカルボン酸が歯質アパタイト部のCaに化学結合することを示すデータ報告され（Yoshida et al., 2000），このセメントの歯質接着性の根拠の一つになっている。これとは別に，ポリカルボン酸が象牙質コラーゲンに作用して接着に寄与していることを示唆するデータもある（Nezu and Winnik, 2000）。その報告では，ポリアクリル酸を蛍光プローブのピレンで標識し，ポリアクリル酸の立体構造の変化をピレンの蛍光発光スペクトルから推定するという手法（Winnik, 1993; Anghel et al., 1998）を利用している。すなわち，ポリアクリル酸は低pHでは酸解離度が低く，電荷反発が抑制され疎水凝集で収縮する。その結果，ポリアクリル酸上のピレン同士が近接してexcimerを形成し（Birks, 1975），励起波長345 nmではこれに相当する発光スペクトルバンドが480 nm付近に現れる（図1）。一方，十分に解離している中性pHでは分子内の解離基同士の電荷反発により高分子骨格が伸長した構造となり，ピレン同士が離れるためmonomer状態となり，これに相当する発光スペクトルバ

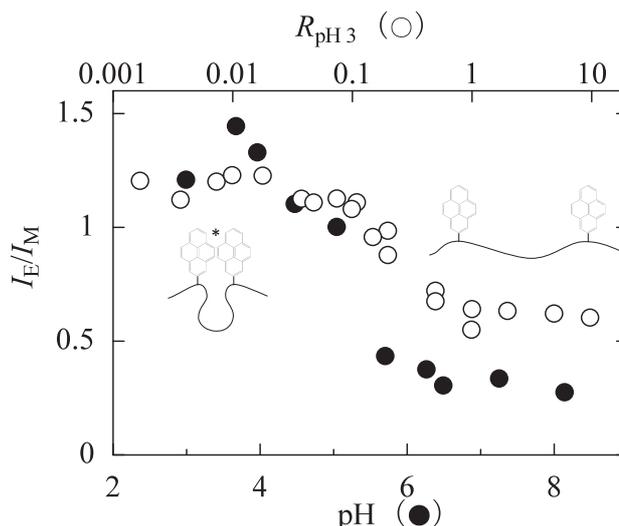


図2 PAA-Pyのexcimerとmonomerの蛍光強度比 I_E/I_M のpH（●）またはpH 3でのコラーゲン/PAA比 R_{pH3} （○）依存性（Nezu et al., 2002から改変）

PAAの解離が抑制されている酸性pHではPAAの形態は凝集状態（excimer： I_E ）が優勢であるが，酸性（pH 3）でもPAAがコラーゲンに比べて少ない高 R では伸長状態（monomer： I_M ）が優勢である。

ンドが380～400 nmに現れる（図1）。そこで，monomerに相当するバンドの強度 I_M に対してexcimerに相当するバンドの強度 I_E の比 I_E/I_M をとることで，ポリアクリル酸が収縮状態にあるか伸長状態にあるかという，およそのコンフォメーションを判ずることができる。ピレン標識したポリアクリル酸の蛍光発光スペクトルからは，酸性pHであってもコラーゲンの共存下では，あたかも中性pHと同様に伸長した構造をとることが示された（図2）。このときコラーゲンの三重らせん構造は影響を受けていない。このことから，ガラスアイオノマーセメント適用部位の低pH環境下では，セメントの高分子酸成分が象牙質コラーゲンの正電荷を中和しつつ伸長状態で結合し，高分子酸-コラーゲン会合体が高度に凝集することで接着の一端を担うことが考えられる。

一方，ピレンやナフチルアミンのような蛍光プローブは環境の疎水性／親水性の違いを反映してその蛍光スペクトルが変化するため，疎水／親水環境プローブとしても有効である。この特性を利用すると，高分子同士の凝集（による凝集体間の疎水領域の形成）を示すことができる（Maeda H et al., 1988）。

高分子の立体構造を溶液中で評価する場合，主鎖（骨格）に光学活性な発色団を持つ分子（たとえば，ペプチド結合を有するタンパク質）については，円偏光二色性（circular dichroism, CD）という光学的な手法が利用できる（Berova et al. ed., 2000）。タンパク質を例にとると， α ヘリックスや β シートのような特定の規則高次構造で

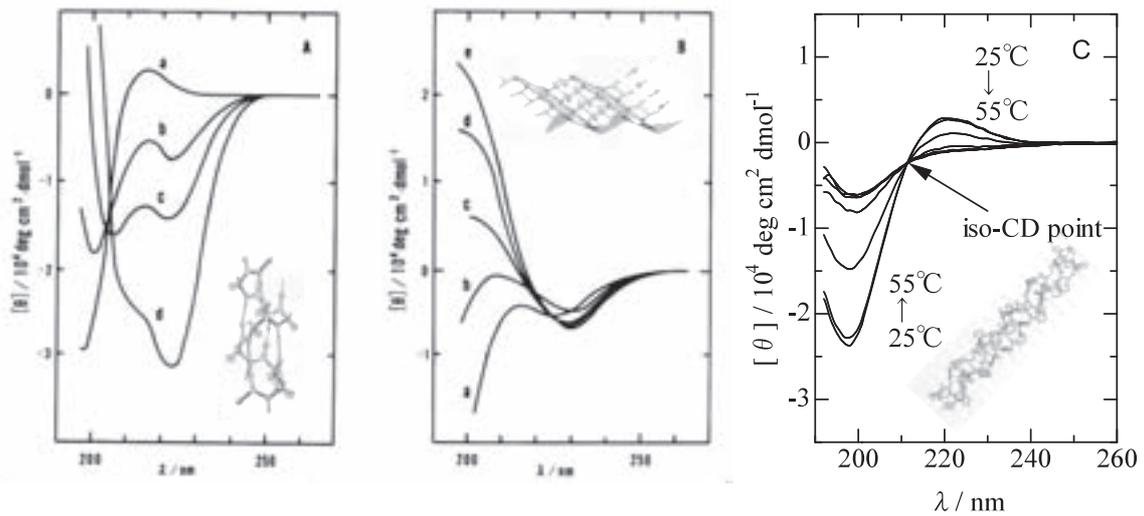


図3 ポリペプチド、タンパク質の二次構造とCDスペクトル

- A αヘリックス～ランダムコイル
- B βシート～ランダムコイル
- C コラーゲンヘリックス

αヘリックスは208, 220 nmの負のバンド, βシートは230 nmの負のバンド, コラーゲンヘリックスは200 nmの負および220 nmの正のバンドで特徴づけられる。ランダムコイルは, コラーゲンのモデルペプチドであるポリプロリンのらせん構造と似ており, 真の「ランダム」ではないという見方もある (Berova et al. ed., 2000)。

(A, B : Maeda et al., 1988 ; C : Nezu et al., 2010)

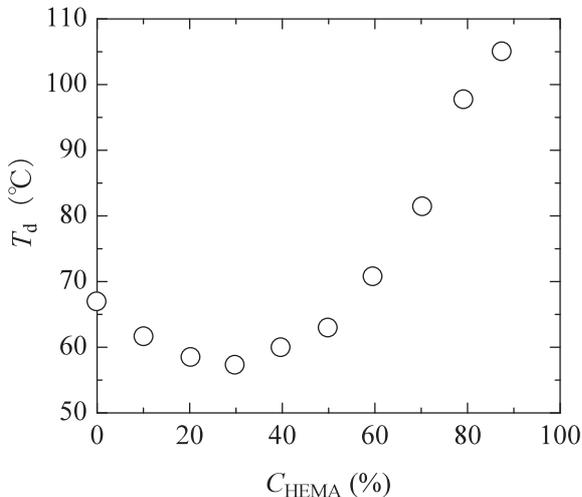
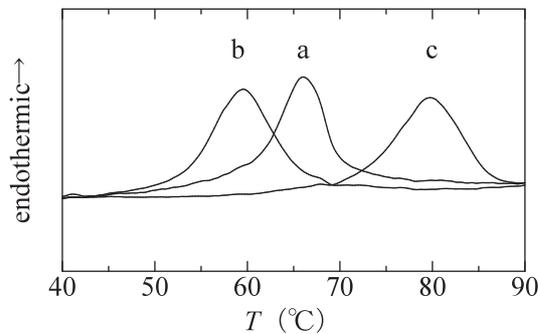


図4 ウシ腱コラーゲン (BTC) のDSC曲線 (上) と変性温度 (T_d) のHEMA濃度依存性 (下)

上: 変性温度はHEMA濃度 (0 (a), 30 (b), 70 (c) wt%) に依存する。下: HEMA濃度30wt%で T_d が極小となる。(Fukuda et al., 2000)

は, ペプチド結合の双極子モーメントが規則的な空間配置をとる (Cantor and Schimmel, 1985)。この時に右円偏光と左円偏光 (これらを足し合わせたものが, よく知られた平面偏光となる) に対するペプチド基の吸収率の差が円二色性としてその吸収波長領域に現れる (Berova et al. ed., 2000) (図3)。

しかしポリアクリル酸のように主鎖に発色団を持たない高分子ではこの方法が利用できない。また, 構造の異なるタンパク質の混合物では, 個別のタンパク質ごとに構造を帰属することはできない。このような場合に, 特定の高分子成分のみ標識する蛍光プローブ法は, 一般歯科材料から再生医療支援材料まで幅広い高分子材料の構造評価に応用できるものと期待される。

示差走査熱量測定と吸着量測定によるコラーゲンの構造安定性評価—接着材プライマー成分とコラーゲンの相互作用

レジセメントによる象牙質接着ではプライミングによる象牙質コラーゲンのレジ浸透性改善が必須であるとされ, プライマー成分のHEMAによりコラーゲンが膨潤することを示す電子顕微鏡像からもその効果が認められている。一方, HEMAを含めアルコール型有機化合物の水溶液が濃度依存的にコラーゲンの変性温度を低下させることがDSC測定から示されている (Gekko and Koga, 1983 ; Bächinger HP and Morris NP, 1990. ; Fukuda et al., 2000) (図4)。これはコラーゲンの三重らせん構

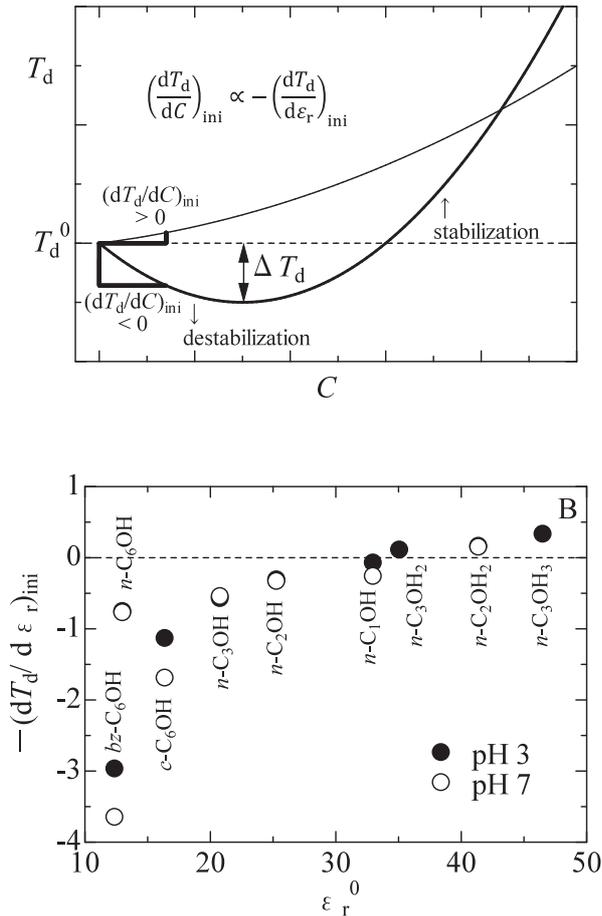


図5 安定化能の定義 (上) と誘電率依存性 (下) (Nezu et al., 2007)
 変性温度の添加物濃度依存性の初期勾配を「安定化能」と定義する。この値が正に大きいほど添加物質はコラーゲンの安定化に寄与する。実際には、変性温度に影響するのは濃度そのものではなく濃度に依存して変化する誘電率と考え、濃度の代わりに誘電率を用いて安定化能を $-(\frac{dT_d}{d\epsilon_r})_{ini}$ と定義しなおしている (負号は、「正に大きいほど安定化する」という方向性を維持するため)。結果、誘電率が低い化合物ほど安定性を低下させる傾向が認められる。

造を安定介している水分子が失われたことによるものと説明されている (Veis and Anese, 1959; Harrington and von Hippel, 1961)。HEMA以外にも、アミノ酸型の機能性酸性モノマーも濃度に依存してコラーゲンの変性温度を低下させる傾向が見いだされた (Nishiyama, et al., 1995; Nezu et al., 2005)。これらのように、有機物質の添加によって変性温度が低下する現象は、媒質の誘電率低下 (疎水化) が関連していることが示唆される (Adamson, 1990; Fukuda et al., 2000; Nezu et al., 2007) (図5)。一方、変性コラーゲン (ゼラチン状態) では変性温度のHEMA濃度依存性は認められず、未変性よりも変性状態のコラーゲンでHEMAの吸着量が多かった (Morikawa et al., 2006) ことから、HEMAの作用はコラーゲンの三重らせん構造の安定性に関与すると考えら

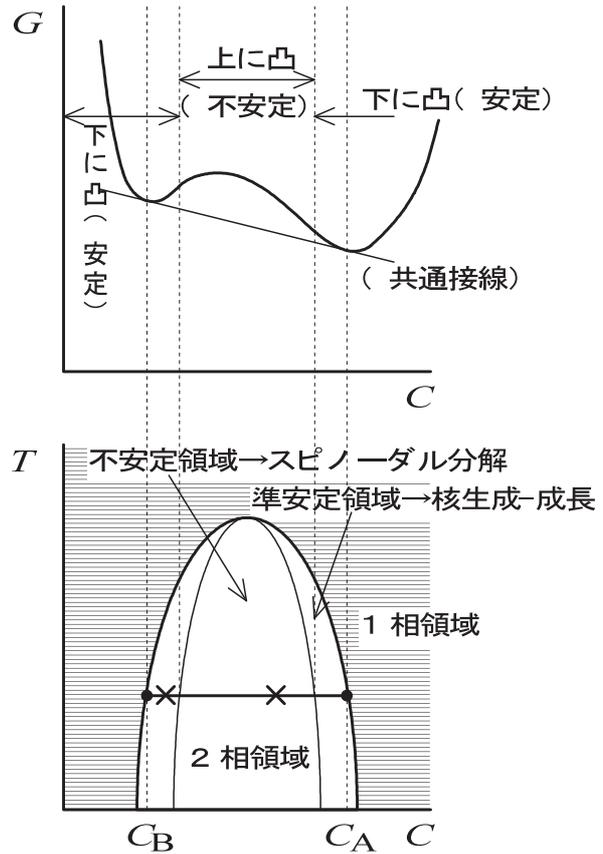


図6 溶液の自由エネルギーの組成依存性 (上) と、対応する相図 (下)
 自由エネルギー (G) の濃度 (C) についての2次微分が相平衡における系の安定性の指標となる。 $(\frac{d^2G}{dC^2})_T > 0$ の場合には系は安定、 $(\frac{d^2G}{dC^2})_T < 0$ の場合には不安定となる。ただし、実際に安定であるのは、自由エネルギー曲線の二つの極小に引いた共通接線の外側で、自由エネルギー曲線の極小と $(\frac{d^2G}{dC^2})_T < 0$ の間の濃度範囲に準安定の領域がある。下図において、高温で1相の状態から急冷 (クエンチ) した温度での状態が不安定領域にある場合 (右側の×印) は「核生成-成長」機構で、準安定領域にある場合 (左側の×印) は「スピノーダル分解」機構で相分離が進行する。

れる。HEMA濃度は多くの象牙質プライマー製品で共通して30%程度であり、この濃度で象牙質接着強度が最も高くなっているとの報告 (Suzuki and Nakai, 1993) があることと併せ、コラーゲンへのHEMAの作用は以下のように考察される。高誘電率の水中ではコラーゲン分子は疎水領域を内部に積み込んだ三重らせん構造をとり、この疎水凝集効果がヘリックス構造の安定化に寄与している。ところが、凝集状態のコラーゲン線維に有機物質が浸透して誘電率が低下すると環境自体の疎水性が増し、水中 (高誘電率環境) では得られていた疎水凝集による構造安定効果が失われ、結果的に変性温度が低下する現象が見られたと解釈できる。このように、変性温度の低

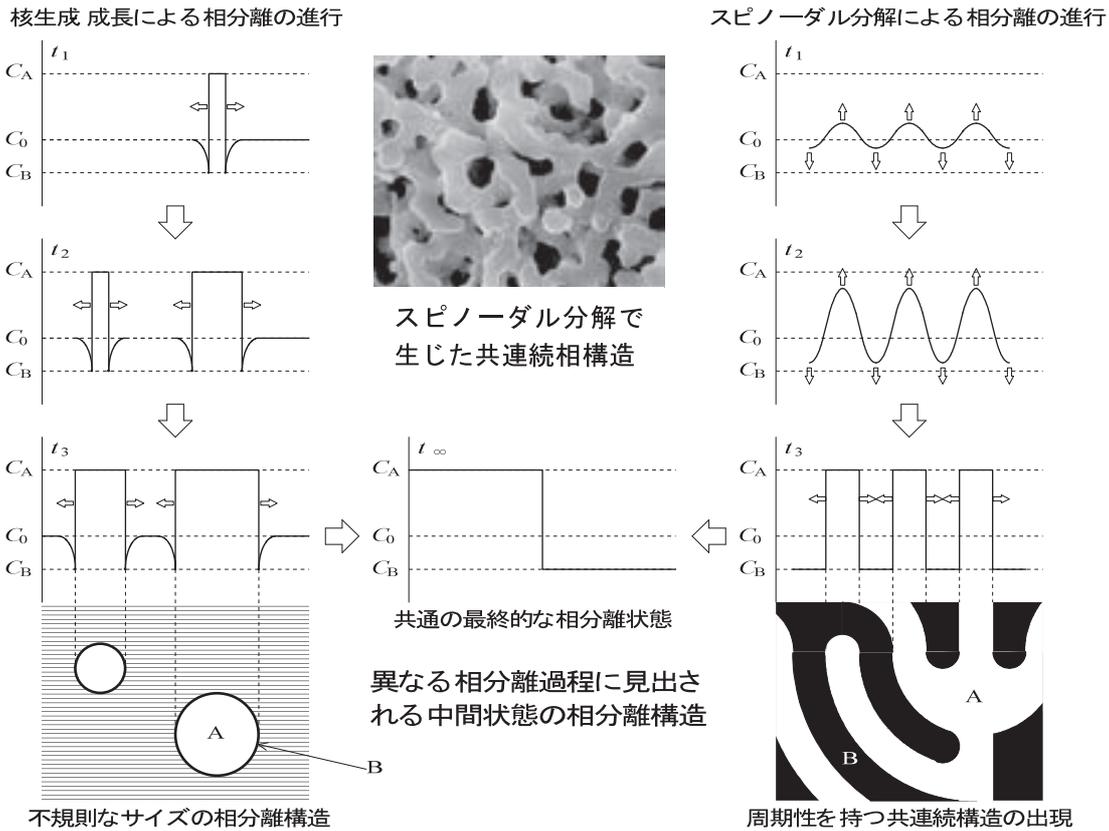


図7 相分離の進行様式
 左：核生成成長による相分離の進行
 右：スピノーダル分解による相分離の進行
 1 相状態からの温度変化後の状態が熱力学的に不安定な場合には核生成成長で、準安定な場合にはスピノーダル分解で相分離が始まるが、最終的な完全相分離状態は同じものとなる。

下はレジン成分の浸透性向上の結果であり、接着強度向上に結び付く事象と考える。変性温度が低下した（構造の安定性が低下した）コラーゲンは接着に不利ではないかという誤解のないよう、注意する必要がある。

有機物質の添加以外に、多価金属塩を添加することでもコラーゲンの構造安定性が変化することが示されており（Komsa-Penkova R et al., 1996；根津他, 2000）、プライマーに含まれるFeCl₃のような金属塩成分の働きの一つとして注目される。

高分子の相分離を利用した規則微細構造の制御—生体吸収性高分子材料によるナノパターンの造形

物質同士が均一に混和する性質を相溶性といい、相溶性の低い、または非相溶の物質同士は均一状態を保てず相分離を生じる（Hill, 1986）。相溶性は物質の種類だけでなく、成分濃度、温度や添加物質によっても変わる。相および相分離に関する熱力学的な考察は、材料学においては金属材料の設計（たとえば析出硬化のような強化の実現）で重要であったが、高分子も金属と類似の相挙

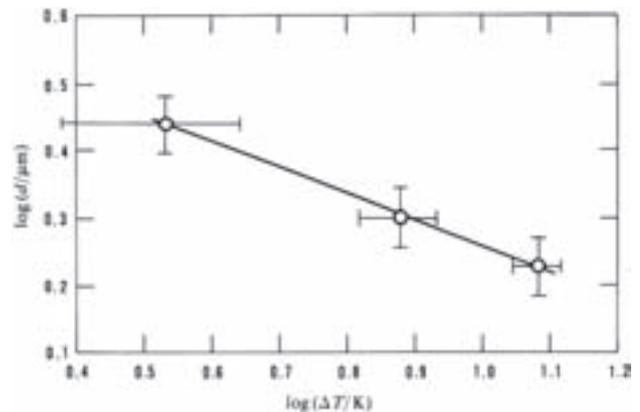


図8 ポリエチレングリコール-ゼラチン-緩衝液3成分系の相分離で生じた球体の径 (d) のクエンチ深さ (ΔT) 依存性 (Nezu and Maeda, 1991)
 $d \propto \Delta T^{0.4 \pm 0.1}$ のべき関係から、球状構造がスピノーダル分解に起因すると考えられる。

動を示すことが知られ、合金になぞらえてポリマー・アロイとして扱われるようになった。さらに、溶媒を加えた高分子溶液系にも熱力学的考察が拡張されてきた（Scott, 1949；Tompa, 1949）。

温度変化後の状態が熱力学的に不安定な場合には（図

FT画像からの周期情報抽出の流れ

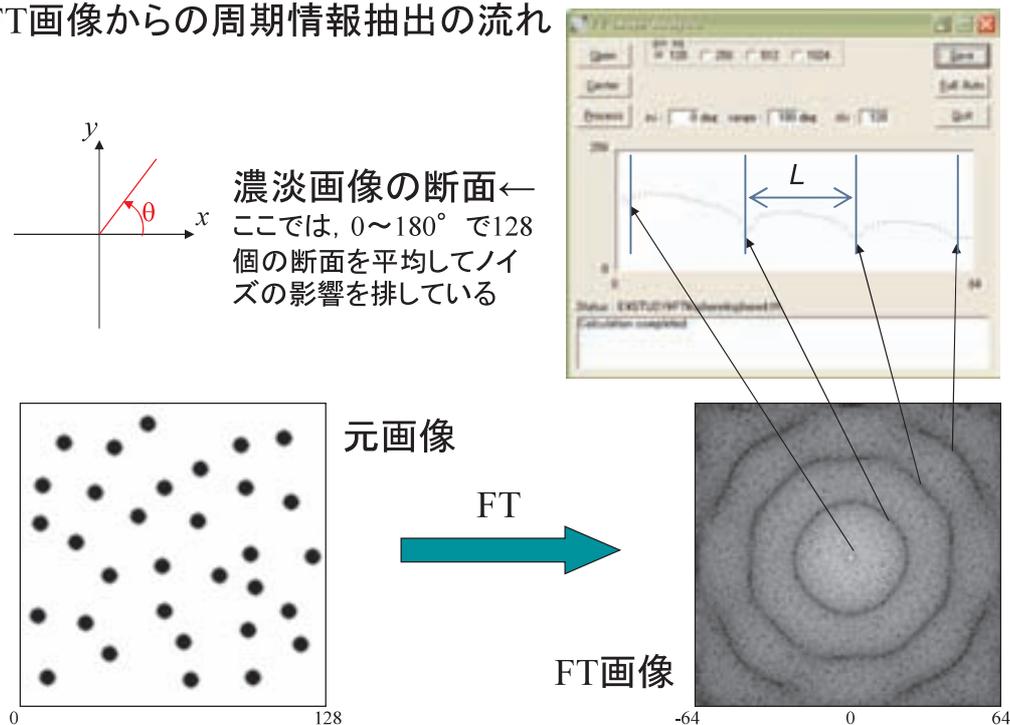


図9 画像のフーリエ変換からの粒径算出

単分散球の場合、粒径 d はフーリエ像の円環間隔 L から $d = k/L$ として算出される。ただし k は画像のスケールファクター。

6), ランダムな核生成とその合一による相分離領域の成長(核生成-成長; nucleation and growth, NG)が起こり最終的に完全相分離する(図7)。これが一般にみられる相分離の形態である(プリゴジーン, デフェイ, 1987)。一方, 温度変化後の状態が熱力学的に準安定な特殊条件では(図6), 溶液空間内に周期性を持った濃度振動が発生・発達し, 濃度振幅が一定値を超えた時にその空間パターンどおりに相分離が発生する(スピノーダル分解; spinodal decomposition, SD)(図7)。発生する濃度振動の波長 λ_m (生じる相分離構造の固有サイズ)は温度ジャンプ幅(クエンチ深さ) ΔT によって $\lambda_m = 2\pi l \left[3 \frac{\Delta T}{T_s} \right]^{0.5}$ として決まる(Cahn, 1965)。生じる構造はサイズの揃った球または太さの一樣な珊瑚様構造で, 共連続(bicontinuous)構造をとることも多い(Ougizawa et al., 1985; Ougizawa and Inoue, 1986; Okada et al., 1990)。

相溶性が温度に依存するゼラチンとポリエチレングリコールの組合せでは, それぞれの水溶液は高温では均一混和可能であるが低温で相分離が生じる。相分離で生じた各相では高分子成分の濃度が異なり, 相分離後のゼラチン濃度が高いとゲル化して分離相が固化するため(Jizomoto, 1984), 自己固定状態で構造を観察することができる。シリウスレッドで染色したコラーゲンをを用いて顕微鏡観察すると単分散に近い球状体が生じた。その平均粒径がクエンチ深さに直線的に依存することから(図

8), この系で観察された相分離がスピノーダル分解によることが示唆される(Nezu and Maeda H, 1991)。生じた構造のサイズが原理的に単分散である場合には, その画像のフーリエ変換から平均的な構造サイズを求めることも妥当と考えられる(図9)。この方法で求めた粒径は, 同じ画像で複数の粒子について実際に径を直接計測した平均値と近い値である(根津他, 2005)。

この状態でゲル化していない他相を除去すると, 均一なサイズの3次元ゼラチン構造体が残ることになる。この手法を利用することで孔サイズの制御された多孔性のゼラチン材料を調製することが可能になると考えられる。(1)スピノーダル分解で相分離させられること, (2)相分離中に何らかの方法(ゲル化, 重合などによる不溶化)でその構造を固定できること, の2点を満たせば, 材質は問わないので, 汎用性の高い構造制御の手法である。また, 同じ材質であっても表面の微細構造によって親水・疎水表面を作り分けられるため(Onda et al., 1996; Hosono et al., 2005; Ishii et al., 2010), 細胞も含めた物質の付着を制御する表面改質技術につながると考えられる。

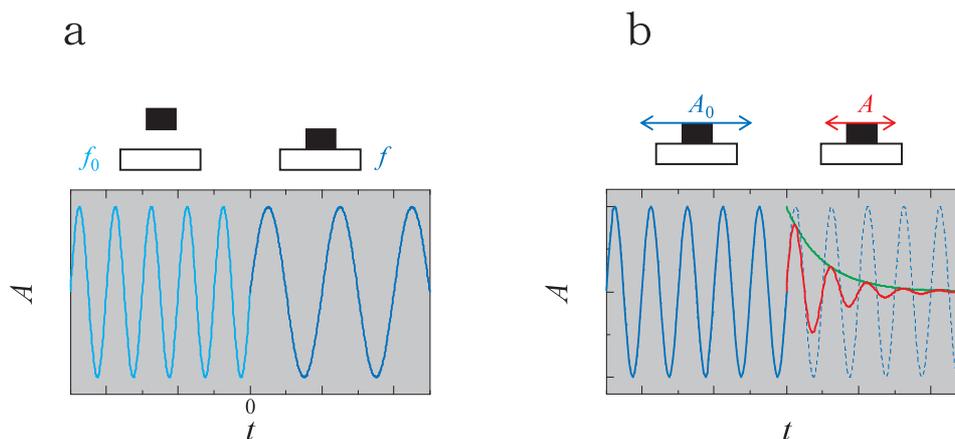


図10 水晶発振子マイクロバランス (QCM) の測定原理

- a 通常のQCM法. 水晶発振子の定常振動 f_0 が, 物質の吸着により f に低下する (周波数シフト $\Delta f = f - f_0 < 0$). 吸着による重量増加を Δm とすると, $\Delta f = -\Delta m/C$ となる (C は装置定数または質量感度). 逆に, 周波数シフトから吸着による重量変化を精度よく求められる. ただし, この方法は吸着物質が水晶発振子と完全に一体化している場合 (剛体吸着) にのみ適用される.
- b QCM-D法. 定常発振状態で周波数 f , 振幅 A_0 を計測した後, 外部発振を停止する. 発振は媒質の粘性抵抗により緩和時間 τ で $A = A_0 e^{-t/\tau} \sin(2\pi ft + \phi)$ として減衰振動する (ϕ は位相のずれ). 揺らぎやすい構造で吸着するなど, 吸着物質が媒質から受ける抵抗が大きいほど減衰が速くなる. $D = 1/\pi f \tau$ で定義される量はエネルギー消散と呼ばれ, 吸着層の「軟らかさ」の指標となる. この周波数計測と減衰測定を繰り返すことによって経時的に Δf と ΔD を計測する方法がQCM-D法である. 非剛体の吸着層の解析に適している.

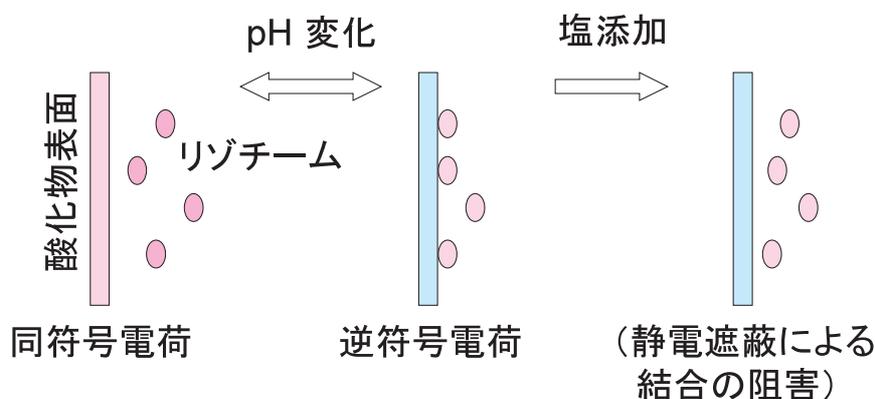


図11 荷電表面へのリゾチームの静電吸着

酸化物表面の電荷がリゾチーム (正) と逆符号の場合は吸着が, 同符号の場合は脱離が起こる. 逆符号であっても添加塩によって吸着が障害されることから, 吸着の駆動力は静電相互作用であると考えられる. この作用は可逆的なので, pH変化をスイッチとするリゾチームの能動放出/リチャージ・システムへの応用が期待できる.

QCM-Dを用いた吸着プロセスと吸着層粘弾性の同時解析—歯科材料表面へのタンパク質, 抗菌物質の吸着と吸着状態の解析

一定の高周波数でずり振動する水晶発振子に物質が付着して重量が増加するとその周波数が低下する現象を利用して, 超微量の物質吸着を計測する方法が水晶発振子マイクロバランス (quartz crystal microbalance, QCM) 法である (図10a). 吸着物質が水晶発振子と完全に一体で振動する「剛直な」吸着では周波数の減少は吸着重量に完全に比例するが (Sauerbrey, 1959), 軟らかい高分子

やゆるい凝集体の吸着では, 発振子の振動に吸着物質全体の運動が追従しきれず, 媒質の粘性抵抗によって振動が影響を受ける. このため, 通常のQCMでは見かけの吸着量変化として現れ, 解析が困難になる. これに対して, 媒質の抵抗による発振子の振幅減衰の強さから吸着層の「軟らかさ」を評価する方式を持ち合わせたQCM-D (QCM with dissipation monitoring) 法を用いると, 吸着現象を従来の吸着量だけでなく吸着層の物性 (粘弾性) と併せて評価できる (Rodahl et al., 1995, 1996) (図10b).

2000年直前の装置登場以来, このQCM-D法を用いた

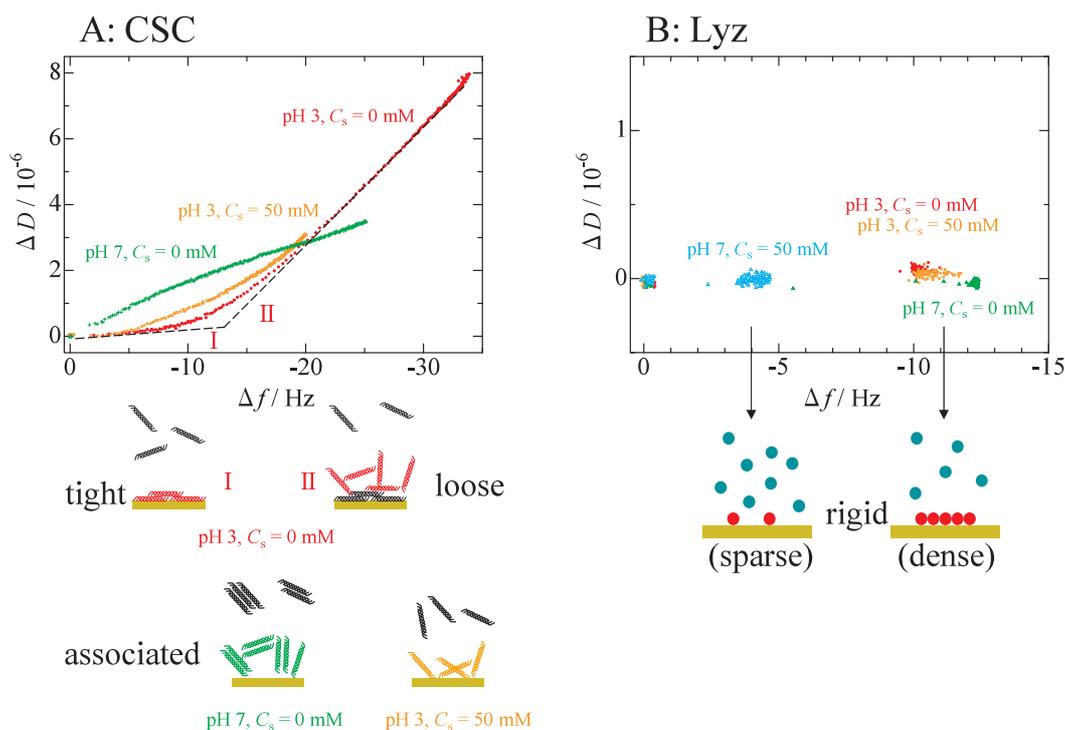


図12 形状の異なるタンパク質の吸着過程の模式図 (Nezu et al., 2010)

A コラーゲン (calf skin collagen, CSC)

B リゾチーム (lysozyme, Lyz)

紐状のコラーゲンは揺らぎの大きい状態で吸着するのに対し、球状のリゾチームは揺らぎのほとんどない剛体として吸着している。また、リゾチームの単純な吸着に対してコラーゲンは複雑な吸着過程を辿ることがわかる。

物質の吸着過程と吸着物質の構造解析の研究は、多数に上る (Höök et al., 1998; Gurdak E et al., 2006; Hemmersam et al., 2008)。普及には高価格なのが難点であるが、歯科領域でも注目度は高く (Hayakawa et al., 2005; Yoshinari et al., 2006) 材料設計を目指すものも散見される。たとえば、pHに応じて荷電状態が変化する酸化物表面では、塩基性タンパク質のリゾチームが静電的に吸脱着することが示され、pH調節により可逆的に制御可能であることが示唆されている (Nezu, et al., 2008)。口腔内細菌の活動で局所的にpHが低下した部位で材料から抗菌物質を放出する、自律型の機能表面の設計の基本になると期待される。QCM-D単独では吸着物の構造について具体的な情報は得られないため、原子間力顕微鏡の併用例が多い (Gurdak E et al., 2005)。なお、QCM-Dを用いたタンパク質吸着の研究では成書が電子ブックリーダーに対応した電子書籍として販売されているのも時流として興味深い (Liu G and Zhang G, 2013)。

同様に、抗菌性を有することが知られている塩化セチルピリジニウム (CPC) のような塩基性 (陽イオン性) 界面活性剤の荷電表面への吸着もpHに依存しているため、pH変化による放出/リチャージが可能であると考えられる。条件によって多形を示す界面活性剤分子集合

体の基礎科学研究でのQCM-Dの活用が進んでいる (Ninness et al., 2002; Sakai et al., 2010)。

また、形状の異なる (球状, 剛体; 紐状, 柔軟) 高分子の吸着特性については、分子構造に依存して吸着のカイネティクス、吸着状態での粘弾性が大きく異なることが示されている (Nezu et al., 2010)。この手法は、細胞の接着や微生物の付着も含め、生体内で起こる表面への物質の競争的な結合現象を解明する手段としても有効である。

おわりに

現象、事象を説明する際、五感に直接訴える情報は非常に受け入れられやすい。学術・技術領域でも映像、画像は非常に説得力のある視覚情報である (数値データのグラフ化も含めて)。これに対して、紹介した研究手法は物理化学的な定性/定量的データの積み上げで現象を考察・解明する、「目で観ず頭で観る」間接的なアプローチといえる。一つのリソースから得られる情報は原則一つに限られるため、全体を把握・説明するには多角的な実験が必要となる。その後に各情報を統合する手順が更に必要で、一つの結論を得るまでが煩雑になる。そのため、一つのリソースに多数の情報が含まれる「可視

化された情報」のわかりやすさに比べて敬遠されがちな面もある。しかし、「1リソース1情報」故に各情報の検証も容易で、結論までの組み立ての過程がすべて見えるので、誤り（または不正）が起りにくいという自然科学の本質にかかわる利点もある。

歯科以外の分野で成熟した、歯科に絶好の技術・研究手法が数多く知られないままになっているとすれば非常にもったいない。また、「今ごろそんなことをやっているのか」と言われたいためにも、異分野の動向にも引き続き目を向けるよう心掛けたい。歯科医療に必要な材料や機器を提供する役割を果たすにあたり、歯科以外の関連分野からも良質な情報、場合によっては人材も積極的に取り入れて歯学研究の活性化に役立てられればと思う。

謝 辞

今年度から新たにメンバーに加えていただいたのを機に、本歯学雑誌の貴重な紙面を割いて拙文を寄稿する場をいただきました。歯学会長でもある本誌編集委員長の田隈泰信教授に心から感謝申し上げます。その上で、レビュー本来の幅広い情報提供の趣旨から若干ずれ自己中心の研究紹介となってしまうことを各位にはご容赦いただきたく存じます。これ以上散漫になることを避けて紹介を控えた話題も含めて、これからの本学での研究に少しでも役立てることができれば幸いです。

参考文献

- Adamson AW. Physical chemistry of surfaces, 5th ed, pp.537-539. John Wiley & Sons, New York, 1961.
- Anghel DF, Alderson V, Winnik FM, Mizusaki M, Morishima Y. Fluorescent dyes as model & hydrophobic modifiers of polyelectrolytes: a study of poly(acrylic acid)s labelled with pyrenyl and naphthyl groups. *Polymer* 39 : 3035-3044, 1998.
- Bächinger HP and Morris NP. Analysis of the thermal stability of type II collagen in various solvents used for reversed-phase high performance chromatography. *Matrix* 10 : 331-338, 1990.
- Berova N, Nakanishi K, Woody RW ed. Circular dichroism: principles and applications (2nd ed). Wiley-VCH, New York, 2000.
- Birks JB. Excimers. *Rep Prog Phys* 38 : 903-74, 1975.
- Cahn JW. *J Chem Phys* 42 : 93, 1965.
- Cantor CR and Schimmel PR. *Biophysical Chemistry, Part I The conformation of biological macromolecules*, Freeman, New York, 1980.
- Fukuda K, Nezu T, Terada Y. The effects of alcoholic compounds on the stability of type I collagen studied by differential scanning calorimetry. *Dent Mater J* 19 : 221-228, 2000.
- Gekko K and Koga S. Increased thermal stability of collagen in the presence of sugar and polyols. *J Biochem* 94 : 199-205, 1983.
- Gurdak E, Dupont-Gillain CC, Booth J, Roberts CJ, Rouxhet PG. *Langmuir* 21 : 10685-10692, 2005.
- Gurdak E, Booth J, Roberts CJ, Rouxhet PG, Dupont-Gillain CC. *J Colloid Interface Sci* 302 : 475-484, 2006.
- Harrington WF and von Hippel PH. *Advances in protein chemistry Vol. 16* (ed. by Anfinsen Jr et al.). pp.91-14. Academic Press, New York, 1961.
- Hayakawa T, Yoshinari M, Nemoto K. Quartz-crystal microbalance-dissipation technique for the study of initial adsorption of fibronectin onto tresyl chloride-activated titanium. *J Biomed Mater Res B* 73 : 271-276, 2005.
- Hemmersam AG, Rechendorff K, Foss M, Sutherland DS, Besenbacher F. *J Colloid Interface Sci* 320 : 110-116, 2008.
- Hill TL. *An introduction to statistical thermodynamics*. Dover, New York, 1986.
- Höök F, Rodahl M, Kasemo B, Brzezinski P. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 12271-12276, 1998.
- Hosono E, Fujihara S, Honma I, Zhou H. Superhydrophobic perpendicular nanopin film by the bottom-up process. *J Am Chem Soc* 127 : 13458-13459, 2005.
- Ishii D, Yabu H, Shimomura M. Micro droplet transfer between superhydrophobic surfaces via high adhesive superhydrophobic surface, in *Biomedical engineering systems and technologies* (Fred A, Filipe J, Gamboa H eds): Springer, Berlin, 2010, pp.136-142.
- Jizomoto H. *J Pharm Sci* 73 : 879, 1984.
- Komsa-Penkova R, Koynova R, Kostov G, Tenkov BG. Thermal stability of calf skin collagen type I in salt solutions. *Biochim Biophys Acta* 1297 : 171-181, 1996.
- Liu G, Zhang G. *QCM-D studies on polymer behavior at interfaces* (SpringerBriefs in Molecular Science), Amazon Kindle版, ASIN : B00EU6U1DG, 2013.
- Maeda H, Nezu T, Fukada K, Ikeda S. Effects of hydrocarbon chain length of cationic surfactants on the induction of the secondary structures of anionic polypeptides. *Macromolecules* 21 : 1154-1158, 1988.

- Morikawa T, Nezu T, Fukuda K, Terada Y. Effect of HEMA adsorption on the Native and denatured type I tendon collagen. *Dent Mater J* 25 : 253-260, 2006.
- Nezu T, Maeda H. Phase separation coupled with gelation in polyethylene glycol-gelatin-aqueous buffer system. *Bull Chem Soc Jpn* 64 : 1618-1622, 1991.
- Nezu T, Winnik FM. Interaction of Water soluble Collagen with Poly(acrylic acid). *Biomaterials* 21 : 415-419, 2000.
- 根津尚史, 福田匡輔, 永留初實, 寺田善博. 象牙質内タンパク質の変性が接着に及ぼす影響—多価金属イオンとコラーゲンの構造安定性—. *歯材器*, 2000.
- Nezu T, Nishiyama N, Nemoto K, Terada Y. The effect of hydrophilic adhesive monomers on the stability of type I collagen. *Biomaterials* 26 : 3801-3808, 2005.
- 根津尚史, 守川朋宏, 寺田善博. 生体高分子溶液の相分離に伴う規則構造の発生—相構造のフーリエ解析—. *歯材器* 24 : 152, 2005.
- Nezu T, Morikawa T, Sasaki K, Saitoh S, Taira M, Terada Y, Araki Y. New index for the stability of type I collagen affected by hydrophobic environment. *Dent Mater J* 26 : 373-381, 2007.
- Nezu T, Masuyama T, Sasaki K, Saitoh S, Taira M, Araki Y. Effect of pH and addition of salt on the adsorption behavior of lysozyme on the gold, silica and titania surfaces observed by quartz crystal microbalance with dissipation monitoring. *Dent Mater J* 27 : 573-580, 2008.
- Nezu T, Taira M, Saitoh S, Sasaki K, Araki Y. Viscoelastic adlayers of collagen and lysozyme studied using quartz crystal microbalance with dissipation monitoring. *Int J Biol Macromol* 46 : 294-403, 2010.
- Ninness BJ, Bousfield DW, Tripp CP. The importance of adsorbed cationic surfactant structure in dictating the subsequent interaction of anionic surfactants and polyelectrolytes with pigment surfaces. *Colloids and Surfaces A* 203 : 21-36, 2002.
- Nishiyama N, Asakura T, Suzuki K, Horie K, Nemoto K. Effects of a structural change in collagen upon binding to conditioned dentin studied by ^{13}C NMR. *J Biomed Mater Res* 29 : 107-111, 1995.
- Okada T, Saito H, Yamazaki M, Inoue T. *Polymer* 31 : 469, 1990.
- Onda T, Shibuichi S, Satoh N, Tsujii K. Super-water-repellent fractal surface. *Langmuir* 12 : 2125-2127, 1996.
- Ougizawa T, Inoue T, Kammer HW. *Macromolecules* 18 : 2089, 1985.
- Ougizawa T, Inoue T. *Polym J* 18 : 521, 1986.
- プリゴジヌ I, デフェイ R (妹尾学訳). *化学熱力学*. みすず書房, 1987.
- Rodahl M, Höök F, Korzer A, Brzezinski P, Kasemo B. Quartz crystal microbalance setup for frequency and Q-factor measurements in gaseous and liquid environments. *Rev Sci Instrum* 66 : 3924-3929, 1995.
- Rodahl M, Höök F, Kasemo B. QCM operation in liquids : An explanation of measured variations in frequency and Q factor with liquid conductivity. *Anal Chem* 68 : 2219-2227, 1996.
- Sakai K, Matsuhashi K, Honya A, Oguchi T, Sakai H, Abe M. Adsorption characteristics of monomeric/gemini surfactant mixtures at the silica/aqueous solution interface. *Langmuir* 26 : 17119-17125, 2010.
- Sauerbrey G. Verwendung von schwingquarzen zur wägung dünner schichten und zur mikrowägung. *Z Phys* 155 : 206-222, 1959.
- Scott RL. *J Chem Phys* 17 : 279, 1949.
- Suzuki K, Nakai H. Adhesion of restorative resin to tooth substance —treatment of acid-etched dentin by aqueous solution of HEMA—, *J Jpn Soc Dent Mater and Devices* 12 : 34-44, 1993.
- Tompa H. *Trans Faraday Soc* 45 : 1142, 1949.
- Weis A and Anese J. Configurational transitions in gelatin in non-aqueous solutions. *J Phys Chem* 63 : 1720-2725, 1959.
- Winnik FM. Photophysics of preassociated pyrenes in aqueous polymer solutions and in other organized media. *Chem Rev* 93 : 587-614, 1993.
- Yoshida Y, Van Meerbeek B, Nakayama Y, Snauwaert J, Hellemans L, Lambrechts P, Vanherle G, Wakasa K. Evidence of chemical bonding at biomaterial-hard tissue interfaces. *J Dent Res* 79 : 709-714, 2000.
- Yoshinari M, Kato T, Mtsuzaka K, Hayakawa T, Inoue T, Oda Y, Okuda K, Shimono M. Adsorption behavior of antimicrobial peptide histatin 5 on PMMA. *J Biomed Mater Res B* 77 : 47-54, 2006.
- Zerman L and Patterson D. *Macromolecules* 5 : 513, 1972.



根津 尚史

1987年 3月 名古屋大学理学部化学科 卒業
1989年 3月 名古屋大学大学院理学研究科博士前期課程修了
1992年 3月 名古屋大学大学院理学研究科博士後期課程満了 (単位取得退学)
1993年 3月 名古屋大学大学院理学研究科 博士 (理学) 学位取得
1994年 3月 名古屋大学大学院理学研究科研究生退学
1994年 4月 九州大学歯学部歯科補綴学第一講座 助手
2005年 4月 岩手医科大学歯学部歯科理工学講座 講師
2014年 4月 北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系生体材料工学分野 准教授
現在に至る