

再石灰化/再生技術を基盤とした象牙質齲歯治療技術の開発を目指して

Toward the Development of Novel Dentin Caries Treatment Based on Remineralization/Regeneration Technology

斎藤 隆史

Takashi SAITO

キーワード：多機能性材料、バイオアクティブモノマー、象牙質再石灰化、象牙質再生、抗菌性



(さいとう・たかし)

ICDフェロー

北海道医療大学歯学部
口腔機能修復・再建学系
う蝕制御治療学分野

本稿では我々の研究グループが取り組んでいる新たな齲歯治療開発に関する研究内容について紹介する。

これまで我々の研究グループでは、象牙質齲歯治療を「脱灰象牙質に対する再石灰化誘導」と「深在性齲歯に対する修復象牙質形成誘導」の両面から捉え、それぞれのアプローチから象牙質再石灰化/再生研究を行い、象牙質・歯髄複合体に自己修復能を付与する機能性修復材料の開発を進めてきた¹⁾。

「脱灰象牙質に対する再石灰化誘導」に関する研究においては、我々が開発した新規の接着性レジンモノマー Calcium salt of 4-methacryloxyethyl trimellitate (CMET; 4METのCa塩) (図 1 a) を準安定石灰化溶液中でインキュベートすると象牙質再石灰化を促進し^{2~4)}、CMET配合 (5 %) 接着性レジンセメント (SuperBond C&B、サンメディカル) が高い接着性能を有したまま再石灰化を誘導する機能性材料となることが示唆された (図 2)⁴⁾。さらに、CMET配合 Hybrid Coat II (サンメディカル) が擬似唾液中で象牙質再石灰化を強力に誘導したことから、象牙細管封鎖による象牙質知覚過敏抑制の可能性が示された⁵⁾。その後、CMET配合 Hybrid Coat II にさらに 10-methacryloxyethyl dihydrogen calcium phosphate (MDCP; MDPのCa塩) (図 1 b) を添加することにより、Hybrid Coat II の象牙質せん断接着強さ、曲げ強さ、圧縮強さ等の物性が向上することが明らかになりました⁵⁾、開発したモノマーの機能性から、CMET と

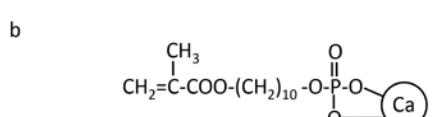
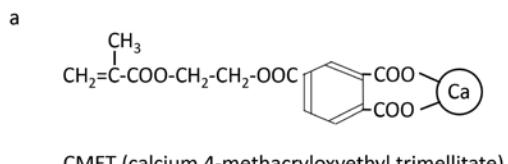


図 1 Bioactive monomer CMET (a) と MDCP (b) の化学構造式

Fig. 1 Chemical structures of Bioactive monomers, CMET (a) and MDCP (b)

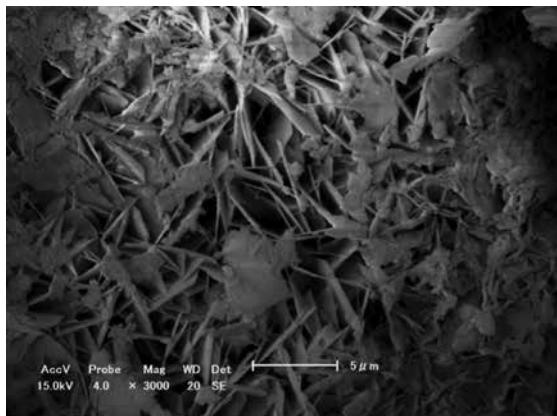


図2 準安定石灰化溶液中で24時間インキュベート後にCMET上に誘導されたアパタイト結晶のSEM像

Fig. 2 An SEM image of apatite crystals induced on CMET incubated in the metastable mineralizing solution for 24 hours

MDCP を生体活性型モノマー Bio-active monomers と命名した。この技術は、2019年2月に歯面コーティング材Bio-Coat Ca（サンメディカル）（図3）として製品化され、石灰化誘導性のレジンコーティング、象牙質知覚過敏抑制、ボンディング等を目的として臨床での使用が始まった。今後さらに本コーティング材のフッ化物イオンとの相互作用も含めた再石灰化誘導に関する詳細な検討を行う予定である。

一方、「深在性齲蝕に対する修復象牙質形成誘導」研究では、上述した石灰化誘導性を示す Bio-active monomer, CMETがヒト歯髄幹細胞（hDPSCs）から象牙芽細胞への分化を促進、さらには象牙芽細胞様細胞（MDPC-23）の増殖・分化を促進し、象牙質を誘導することが *in vitro* 実験系で明らかになった^{6~8)}。CMET と、現在、直接覆材として用いられている水酸化カルシウム、MTAセメントとの比較実験から、CMET はIL-1, IL-6, TNF- α , TNF- β などの炎症性サイトカイン発現を抑制し、DSPP、DMP-1、OPNなどの象牙質関連遺伝子発現を強力に促進することが明らかになり、CMETは歯髄為害性のない安全性の高い材料であると同時に、強力に象牙質を誘導することが示唆された⁷⁾。さらに動物実験で *in vitro* 実験結果を検証したところ、CMETはラット歯髄組織に炎症を惹起せず多量の修復象牙質形成を誘導することが明らかになった⁸⁾。このことから、CMETが



図3 Bio-Coat Ca（サンメディカル）

Fig. 3 Bio-Coat Ca (Sun Medical Co., Ltd.)

石灰化誘導能と象牙質再生能を兼備する高機能性モノマーであることを見出した。また最近、Bio-Coat Ca に根面齲蝕に関連した抗バイオフィルム活性があることが明らかになったことから^{9, 10)}、現在、CMET自体の抗菌性・抗バイオフィルム活性の確認を行っているところである。

現在の接着性修復材料開発において、口腔内環境の変化に応じて、再石灰化能、抗菌性、抗バイオフィルム形成能、修復象牙質誘導能などの機能を効果的に發揮し、齲蝕発生を防止するとともに歯髄を保護することが可能な多機能性スマート材料の開発が待たれるところである。そのためには、傾斜機能化、機械的性質の強化を含めた材料設計と予知性の高い適用法の工夫が必要となる。これによって齲蝕予防はもちろんのこと、sealed restorationにおける感染脱灰歯質の自己修復も確実に可能となるものと思われる。また齲蝕治療も現在の潮流を超越し、「切削・修復治療」から「自己修復型治療」への完全脱却が図られるものと考える。

「再生歯学」研究と「接着歯学」研究はこれまでそれぞれ独自の発展を遂げてきたものであるが、我々の研究グループではこれらの多面的アプローチの統合的な検討により、今後、新たな齲蝕予防・治療の原理・方法論を提案したいと考えている。

参考文献

- 1) 斎藤隆史, 松田浩一: 象牙質再石灰化と歯髄細胞から象牙芽細胞への分化. ザ・クインテッセンス 2003; 22:216-219.
- 2) 斎藤隆史, 伊藤修一, 土谷穂史ら. 特許第4969800号 歯科材料, 歯科用組成物, 歯科用接着材, 再石灰化促進材, 生体用接着材および齲歯検出材. 2012.
- 3) Ito S, Iijima M, Motai F, Mizoguchi I, Saito T. Effects of calcium salts of acidic monomers on mineral induction of phosphoprotein immobilized to agarose beads. J Biomed Mater Res Part A 2012; 100A(10), 2760-2765.
- 4) 大熊一豊, 伊藤修一, 塚本尚弘, 斎藤隆史. 象牙質再石灰化促進作用を有するモノマーの開発に関する研究. 日歯保存誌 2009; 52(4): 330-339.
- 5) 齋 富美子, 伊藤修一, NA.Nomann, 斎藤隆史. 新規接着性モノマー CMET配合シーリングコート材の象牙質接着性および再石灰化誘導能. 日歯保存誌 2015; 58(2): 143-156.
- 6) 斎藤隆史, 邱友靖, 大槻環ら. 特願2019-193019 象牙芽細胞増殖・分化促進剤. 2019.
- 7) Qiu Y, Tang J, Saito T. A novel bio-active adhesive monomer induces odontoblast differentiation: a comparative study. Int Endod J 2020; Article ID 16831036, DOI : 10.1111/iej.13365
- 8) Qiu Y, Saito T. Novel Bioactive Adhesive Monomer CMET Promotes Odontogenic Differentiation and Dentin Regeneration. Int J Mol Sci. 2021;22:12728. DOI : 10.3390/ijms222312728.
- 9) Thaweeboon S, Saito T, Nagano K, Thaweeboon B. Evaluation of an Adhesive Containing Calcium Salt of Acidic Monomers on Inhibition of Biofilm Formation of Bacteria Related to Root Caries. Key Engin Mater 2020; 853 : 41-45.
- 10) Thaweeboon S, Saito T, Thaweeboon B. Anti-Biofilm Formation of an Adhesive Containing Calcium Salts of Acidic Monomers against Oral Candida Related to Root Caries. Key Engin Mater 2021; 904 : 282-286.

●抄録● 再石灰化/再生技術を基盤とした象牙質齲歯治療技術の開発を目指して
／斎藤隆史

我々の研究グループでは、象牙質齲歯治療を「脱灰象牙質に対する再石灰化誘導」と「深在性齲歯に対する修復象牙質形成誘導」の両面から捉え、それぞれのアプローチから象牙質再石灰化/再生研究を行い、象牙質・歯髄複合体に自己修復能を付与する機能性修復材料の開発を進めている。これまでに、我々が開発したレジンモノマー CMET が石灰化誘導能、象牙質再生能、抗バイオフィルム形成能を兼備する高機能性モノマーであり、機能性材料開発において有望な材料であることを見出している。

キーワード：多機能性材料、バイオアクティブモノマー、象牙質再石灰化、象牙質再生、抗菌性

Toward the Development of Novel Dentin Caries Treatment Based on Remineralization / Regeneration Technology

Takashi Saito, D.D.S., Ph.D.

Our research group grasps the dentin caries treatment from both aspects of “induction of decalcified dentin remineralization” and “induction of reparative dentin formation in deep-seated caries”, and conducts the study of dentin remineralization/ regeneration from each approach to develop a functional restorative material, thereby providing dentin-pulp complex with self-restoration capacity. The resin monomer CMET developed by our group is a high functional monomer with capabilities of remineralization induction, dentin regeneration, and anti-biofilm formation, exhibiting a promising material for functional material development.

Key words : Multifunctional Materials, Bioactive Monomers, Dentin Remineralization,
Dentin Regeneration, Anti-bacterial Activity