

A synthetic enamel for rapid tooth repair

人工エナメル質で迅速に歯を治療

Nature Vol.433(819)/24 February 2005

従来、歯のう蝕（虫歯）の治療は、罹患した部分を機械的に削除し、できた穴をレジンか合金で埋めるという方法がとられてきた¹⁻⁴。しかしこの方法は、小さい初期病変には理想的とはいえない^{5,6}。合金やレジンを歯質に接着させるために、健康な歯質も大きく削り取らなければならないからだ。ここでは、人工エナメル質の歯科用ペーストについて報告する。このペーストを使うことでナノ結晶成長が起こり、天然エナメル質の損失を最小限にとどめて、継ぎ目なく迅速に初期う蝕を修復できる。

ヒトの歯は厚さ1~2 mmのエナメル質によって保護されている。このエナメル質の主成分は、ハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) の結晶である。初期う蝕では、酸をつくる細菌がエナメル質にミクロレベルの損傷を与え、通常の修復材料をつめるだけでは治すことができない深さ50 μm 以下のう窩が形成される。このような修復材料は化学組成や結晶構造がエナメル質と異なるため、エナメル質に完全に接着させることができないからだ。

今回我々は、化学的にも構造的にも天然のエナメル質にそっくりな改質ハイドロキシアパタイトの白い結晶のペーストをつくり、下顎小白歯の初期う蝕の治療に使った（方法は補足資料参照）。

う蝕部位は15分以内に塞がった。透過型電子顕微鏡 (TEM) で修復された部位の微小構造を調べたところ、再成長した層とエナメル質領域の境界部に明白な構造的間隙は見られなかった（**図 1a**）。再成長層には細長い結晶（長さ100~400 nm、幅20~80 nm）ができており、それらの結晶は境界部を横切って伸びていて、規則正しく歯の表面の方向を向いていた。これはペーストが歯のエナメル質と完全に一体化したことを示している。

成長した結晶をTEMにより原子分解能で観察したところ（**図 1b**）、この結晶は2つの格子周期をもち、それ

ぞれがハイドロキシアパタイト結晶の *c* および *a* 方向の格子間距離と一致していることがわかった（それぞれ0.688 nmと0.817 nm）。これらの結果と、X線光電子分光分析の結果（ここではデータは示されていない）とを合わせたところ、再成長した層のハイドロキシアパタイト結晶は、(0001)面が歯の表面と平行になるように配列していると結論された⁷。再成長層にはフッ素イオンが約1原子%含まれており、カルシウム対リン酸のモル比は 1.58 ± 0.03 である。また、耐久性も高く、酸耐性である（補足資料参照）。

比較のために、我々は同様の罹患部をリン酸酸性フッ素溶液で修復し、修復部をTEMで観察した（**図 1c**）。この溶液も、健康な歯のエナメル質を削り取ることなく初期う蝕を治療できる材料だと考えられている。顕微鏡画像から、不均一な厚み（1 μm 未満）のフッ化カルシウム層^{8,9}がエナメル質を覆っており、境界部には明瞭な間隙が見られることがわかった。（**図 1c**、点線部分）。

タイムラプス原子間力顕微鏡による観察で、もとのエナメル質のハイドロキシアパタイト結晶（**図 1d**）は治療の初期段階でまず軽度溶解するが、ペーストが結晶の供給源となり、すぐに再成長が始まることを示された。この溶解と再成長は、母液とペーストが強酸性（ $\text{pH} < 2$ ）であるために起こる。この過程で、結晶のエピタキシャルな成長によりエナメル質から再成長層へと伸びる連続的なナノメートルスケールの構造ができあがる。

3分後には、新しく成長したハイドロキシアパタイト結晶が緊密に配列した状態で全面を覆い（**図 1e**）、15分後には3次元的に積み重なった（**図 1f**）。おそらく酸性の条件によってリン酸カルシウムクラスターがカルシウムイオンとリン酸イオンに解離するために、非常に結晶性の高いハイドロキシアパタイトの急速な成長が起こると考えられる^{10,11}。酸性条件でない場合、クラスターは

歯を削らなくても初期虫歯をなおすことができる？

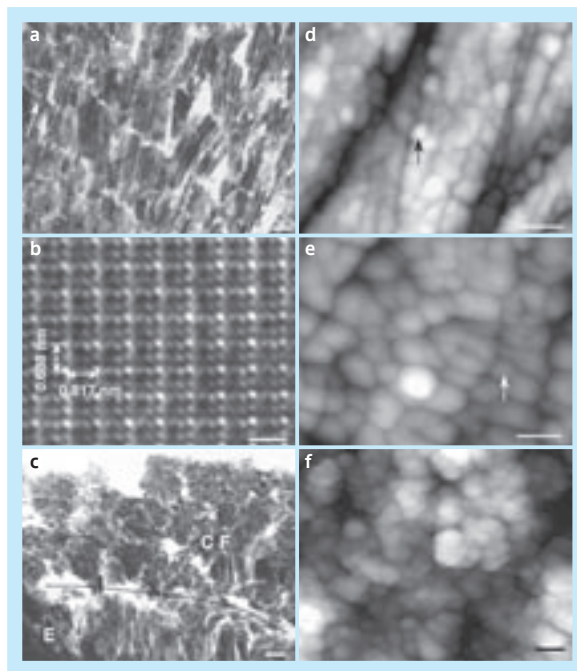


図1 人工エナメル質ペーストを使った初期う蝕の治療。a～cは歯の修復部位の透過型電子顕微鏡画像で、d～fは原子分解能顕微鏡画像。a、再成長層（上部）とエナメル質（下部）の境界部。矢印は歯の表面の方向を示す。b、人工エナメル質の成長した結晶の原子画像。c、リン酸酸性フッ素で処置した歯。点線はフッ化カルシウム層（CF）とエナメル質（E）の境界を示す。d、もともとのエナメル質表面。矢印はハイドロキシアパタイト。e、修復して3分後の表面。矢印は新たに成長したハイドロキシアパタイト結晶。f、修復完了後（15分後）の表面。縮尺バーの長さは、a、c、fが100 nm、bが1 nm、d、eが50 nm。

その成長速度が遅くなり、結晶性を低くしてしまう。

本論文では、我々が開発した人工エナメル質によって、あらかじめ歯を削る必要なくエナメル質を再建できることを示した。この方法を使うと、初期う蝕を修復できるだけでなく、天然エナメル質を強化することでう蝕の再発も予防できる。（同様の有害な性質をもつ材料がすでに歯科治療に使われているものの¹²⁾ペーストは酸性で高濃度の過酸化水素を含むために歯肉の炎症を引き起こす場合があり、臨床現場ではペーストと歯肉が接触しないよう気をつけなければならない。

Kazue Yamagishi*, Kazuo Onuma†, Takashi Suzuki‡§, Fumio Okada‡, Junji Tagami§, Masayuki Otsuki§, Pisol Senawangse§

*FAP Dental Institute, 3-2-1, Kakinokizaka, 502 Meguro-ku, Tokyo 152-0022, Japan; e-mail: FZT02705@nifty.com

†National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Institute for Human Science and Biomedical Engineering, Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8566, Japan

‡Department of Applied Chemistry and Biotechnology, Faculty of Engineering, Yamanashi University, 43-11, Takeda, Kofu, Yamanashi 400-8511, Japan

§Department of Restorative Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, 5-45, Yushima 1-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8549, Japan

1. Raskin, A., Michotte-Theall, B., Vreven, J. & Wilson, N. H. F. *J. Dent.* **27**, 13–19 (1999).
2. Wilson, N. H. F. & Mjor, I. A. *J. Dent.* **28**, 15–21 (2000).
3. Carvalho, R. M., Pereira, J. C., Yoshiyama, M. & Pashley, D. H. *Oper. Dent.* **21**, 17–24 (1996).
4. Hilton, T. J. *Am. J. Dent.* **15**, 198–210 (2002).
5. Frank, R. M. & Brendel, A. *Archs Oral Biol.* **11**, 883–912 (1966).
6. Johnson, N. W. *Caries Res.* **1**, 356–369 (1967).
7. Elliot, J. C. (ed) *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates* (Elsevier, Amsterdam, 1994).
8. Gerould, H. *J. Dent. Res.* **24**, 223–233 (1945).
9. Duschner, H., Gotz, H. & Ogaard, B. *Eur. J. Oral Sci.* **105**, 466–472 (1997).
10. Onuma, K. & Ito, A. *Chem. Mater.* **10**, 3346–3351 (1998).
11. Banfield, J. F., Welch, S. A., Zhang, H., Ebert, T. T. & Penn, R. L. *Science* **289**, 751–754 (2000).
12. Yamagishi, K. & Suzuki, T. *J. Esthetic Dent.* **7**, 78–80 (1995).

補足資料がネイチャーのウェブサイト内、本論文のページに掲載されています。

本論文への金銭的な利害関係：なしとの報告