



Title	カルボキシ基を含む接着性分子の臨床応用へ向けた基礎的研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小熊, 英敏
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第15004号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/85901
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Hidetoshi_Oguma_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 小 熊 英 敏

学 位 論 文 題 名

カルボキシ基を含む接着性分子の臨床応用へ向けた基礎的研究

キーワード（5つ）カルボキシ基, シュウ酸, 接着性分子, 脱灰抑制, 根面う蝕

高齢者数ならびに残存歯数の増加により増え続けている根面う蝕は、今や歯科を超えた社会的課題であり、根面う蝕の予防・治療につながる新たな材料開発が切望されている。歯科においては、知覚過敏抑制剤、機能性モノマー、ガラスアイオノマーセメントの主成分であるポリカルボン酸など、カルボキシ基を含む分子（カルボン酸）が多用されている。カルボキシ基は1価の原子団“-COOH”を示しており、カルボニル基“-C(=O)-”とヒドロキシ基“-OH”が結合した構造をもち、歯科においては機能性モノマーやガラスアイオノマーセメントなどに用いられており、歯質への接着に関与している。本研究では、カルボキシ基を含む接着性分子の臨床応用へ向けた基礎的研究を行った。まず、カルボキシ基を含む接着性分子について理論的に分子の立体構造について解析し、次に、カルボキシ基を2つ含む最も単純な分子構造であるシュウ酸と歯質の成分であるハイドロキシアパタイト（HAp）を用いて、知覚過敏抑制剤の主成分でもあるシュウ酸の歯質接着能による脱灰抑制について検討を行った。さらに、カルボン酸溶液による歯質の脱灰と再石灰化の実験（pH サイクル試験）を行った。

カルボキシ基を含む接着性分子の立体構造の理論的な解析では、polyalkenoic acid (PAA)、アクリル酸とマレイン酸の共重合体である synthesized polyalkenoic acid (s-PA)、アクリル酸、マレイン酸、フマル酸について、MolView v2.4 (Herman Bergwerf) を用いて文献的な考察に加えて構造的な解析を行った。防湿が困難な歯頸部の修復には、機能性モノマーを使用しているコンポジットレジンと比較し、接着性のポリマーを持つガラスアイオノマーセメントの方が臨床成績に優れていることが明らかになっている。これは、モノマーと比較しポリマーの方が多くの官能基を持ち、一つ化学的結合が外れてもその他が結合しているため接着性が長期にわたり保つことが可能であったと推測できる。接着性のポリマーである PAA と s-PA の歯への接着を比較すると、s-PA の方が強く接着することを Fukuda らは報告している。s-PA は PAA より、カルボキシ基数が 1.024 倍に増えている程度であるが、s-PA ではカルボキシ基同士が近くに位置して様々な方向を向いて Ca と結合しているため、s-PA は PAA より接着力が優れると推察された。以上より、s-PA の高い歯質接着能は、カルボキシ基数ではなく、位置や方向が影響していることが示唆された。さらに3次元の分子モデルから、接着に寄与するカルボキシ基の位置と方向が明らかとなった。

次に、カルボキシ基を2つ含む最も単純な分子構造であるシュウ酸の歯質接着能と、それにより期待できる脱灰抑制を評価した。実験1は、ハイドロキシアパタイト（HAp）粉末に各種シュウ酸濃度溶液（0.001, 0.01, 0.05, 0.1, および 0.5 M）、超純水、および 2% NaF を浸漬し、37°C で5分間静置後、遠心分離した。次に、脱灰抑制効果を確認するため、得られた粉末を pH4.0 の 0.1 M 乳酸溶液に24時間振盪し、遠心分離後、上澄み液をフィルターに通して採取して Ca と P の溶出量を ICP 発光分光分析装置（ICP-OES）で測定した。実験2は、各種シュウ酸濃度溶液で処理した HAp 粉末を乾燥させ、X線回折（XRD）、フーリエ変換赤外分光分析（FT-IR）で測定し解析した。さらに、実験3は上記のシュ

ウ酸処理後の上澄み液中の Ca と P の溶出量を ICP-OES で測定し、実験 4 はシュウ酸処理後に乾燥させた HAp 粉末を乳酸溶液で処理した後の上澄み液中の Ca と P の溶出量を ICP-OES で測定した。実験 1 では、シュウ酸の濃度が上昇するにつれて、徐々に Ca 溶出量が低下していき、0.01 M 以上では、コントロールとして用いた超純水、2%NaF と比較し、Ca 溶出量が低い値を示した。実験 2 の XRD、FT-IR の結果より、0.01 M 以上の濃度でシュウ酸カルシウムが析出し、濃度が上昇するにつれて徐々に形成量が増加することがわかった。一方 HAp を示すピークは濃度が上昇するにつれて反対に徐々に小さくなることわかった。実験 3 では、シュウ酸処理により Ca、P の溶出量は濃度ともに上昇する傾向にあるが、0.5 M では著しく少なかった。これは、高濃度のシュウ酸を反応させた際に HAp から溶出した Ca のほとんどがシュウ酸カルシウムとして析出したためと考えられた。実験 4 の乾燥したシュウ酸処理 HAp の乳酸脱灰後の Ca の溶出量は 0.5 M で処理したものは少ない傾向が見られたが、0.001 M~0.1 M はほぼ同等であった。以上より、シュウ酸が歯質接着能を示し、Ca 溶出を防いで脱灰抑制している可能性が示唆された。

次に、カルボン酸溶液による脱灰抑制効果を pH サイクル試験を用いて検討した。シュウ酸、マロン酸、ポリアクリル酸を牛抜去歯の象牙質に処理し、pH サイクル前後で SEM 観察と TMR を用いて解析をおこなった。SEM 観察では、シュウ酸処理で象牙質表面にシュウ酸カルシウムと考えられる結晶構造がみられた。TMR では、pH サイクル前後の脱灰量の比較を行ったところ、シュウ酸処理ではコントロールの蒸留水と比較して有意に脱灰量の減少がみられた。象牙質表面に生じるシュウ酸カルシウムは、溶解度が低いため、pH サイクルでの象牙質表面の溶解を抑制し、脱灰を抑制したと考えられた。シュウ酸を再石灰化溶液で洗浄した場合、蒸留水で洗浄した場合と比較して、脱灰抑制効果が強い傾向が示された。これは再石灰化溶液の洗浄で、石灰化がさらに生じ、より厚いシュウ酸カルシウム層を形成し、脱灰抑制効果が強くなった可能性が考えられた。シュウ酸は象牙質の脱灰抑制効果を示し、根面う蝕の予防効果の可能性が示唆された。

以上の結果より、シュウ酸は高い歯質接着性により優れた歯質脱灰抑制効果を示したが、逆に高濃度では歯質表面を破壊すること、このことから低分子ではなく高分子の方が根面う蝕予防・治療には向いていること、また、カルボキシ基の位置と方向を考えて分子設計することが、新しい根面う蝕用材料を開発する上で重要であることが考えられた。