

## 講演抄録

特別講演Ⅰ	2
特別講演Ⅱ	3
シンポジウムⅠ	4
シンポジウムⅡ	10
認定研修会	14
ランチョンセミナーⅠ	15
ランチョンセミナーⅡ	16
ランチョンセミナーⅢ	17
ランチョンセミナーⅣ	18

### 一般研究発表

#### □演発表

第1日目A会場：A1～11	19～29
第1日目B会場：B1～21	30～50
第2日目A会場：A12～23	51～62
第2日目B会場：B22～41	63～82
第1日目ポスター発表：P1～77	83～159
第2日目ポスター発表：P78～154	160～236

## 歯周組織およびインプラントサイトの再生療法について

船越歯科歯周病研究所・船越歯科医院

船越栄次

歯周治療の主な目的は、患者によるプラークコントロールを行いやすい口腔内環境を作り出すことにより、歯牙や歯周組織を長期的に保持することである。そのためには歯周疾患の原因を徹底的に取り除くとともに、清掃を困難とする深いポケットを除去し、小帯異常などの歯肉歯槽粘膜の問題点を改善することが重要である。1970年代までは切除療法や歯肉歯槽粘膜形成外科(MGS)が歯周治療の主流であった。しかしながら、すでに進行した重度歯周炎に切除療法を実施することは、歯根露出による審美性の問題、さらには知覚過敏症、根面齲蝕の増加等の問題が指摘され始めた。また、切除療法による治癒の多くは、長い上皮性付着に代表される「修復」であり、歯周組織を構成するセメント質、歯根膜、歯槽骨の「再生」は認められなかった。これらの問題点を改善し、さらに歯周組織の真の再生を目指した新しい治療法として、細胞遮断膜を用いた歯周組織誘導再生療法(GTR法)が1970年代後半から1980年代前半にかけて考案された。

1982年、Nymanらはヒトにおいて初めて歯肉上皮や結合組織由来細胞を排除し、歯根膜由来細胞の増殖のためのスペースの確保をすることによって、新付着や歯周組織再生を引き起こすことを証明した。このようにして細胞遮断膜を用いることで、破壊された歯周組織の真の再生を目指した歯周組織誘導再生療法(GTR法:機械的再生療法)の臨床応用が始まった。

このGTR法が機械的再生療法と定義されるのに対し、エナメル関連タンパク質(EMD)を用いた治療法を生物学的再生療法と呼ぶ。生物学的再生療法は、1982年、Hammarstromらが歯周組織の形成にEMDが関与することを発見したことに基づいており、EMDは、発生期の歯の発達、特に歯根と支持組織の発生を含める生物学的プロセスを模倣することで、歯周組織再生を促進する再生材料である。歯根象牙質の表面にEMDを塗布することにより、セメント芽細胞が誘導され無細胞性セメント質が生成される。次に線維芽細胞や骨芽細胞が誘導されて、歯根膜や歯槽骨が再生される。1990年代後半より、幼若ブタの永久歯胚から抽出されたEMDがエムドゲインという商品名で臨床に応用され始め、今日では、この生物学的原理をもつ予知性の高い歯周組織再生療法が世界中の多くの臨床家に認知されている。

また、最近では種々のサイトカインを応用したサイトカイン療法(FGF, PDGF, BDNF)の研究や、患者自身の細胞を用いたオーダーメイド治療(Tissue Engineering)が急速に発展しつつあることも事実である。

こうした種々の再生療法により、以前では抜歯の適応であった歯牙を保存できるようになった。一方で、1969年Brånemarkらによって開発されたインプラントは歯牙の喪失を余儀なくされた部位を再建し、その臨床結果が大変素晴らしいものであったことは周知のことである。その後、世界中でインプラントの研究や開発が非常に活発になり、今日ではインプラントの適応症も当初に比べ大きく拡大し、上顎洞底と歯槽骨頂間の不十分な距離に対する洞底挙上術や、歯槽骨量不足に対するGBR法によるインプラント治療法も今日では標準的となったといえる。インプラントサイトの骨再生療法(GBR)は、次第にGTR法の応用の発展として盛んに実施されるようになった。

しかしこの従来のGBR法は、需要側の膜を完全に一次閉鎖するための骨膜減張切開の付与、また供給側の骨移植材採取による外科的侵襲は患者の苦痛が大きく、術後の腫れや疼痛が生じる欠点があった。そのため、骨膜減張切開を行わず、GBR膜を口腔内に露出させた状態で管理し、粒子状骨補填材に多血漿血小板血漿やEMDといったsignaling moleculesを併用するオープンバリアメンブレンテクニックを2002年より当院において実施したところ、良好な結果を得ることができた。

そこで今回、まず私の診療所において1988年から約20年という長期間にわたって臨床に応用してきたGTR法の術式や治療結果、また1998年以来今日まで取り組んでいる、より侵襲性の少ない再生療法である生物学的再生療法(EMD法)の術式、治療結果について考察してみたい。さらに、2002年より取り組んでいる侵襲性を抑えた術式として、Tissue Engineering Triadのコンセプトに基づいたインプラントサイトの骨再生療法(GBR)の結果や、今後の臨床応用の可能性についても述べてみたい。

## 治らない歯痛とどう闘うか？—歯科心身医学の立場から—

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯科心身医学分野

豊福 明

近年、わが国では歯科界の献身的努力によって古典的なう蝕が激減した。一方で、通常の歯科治療を行っても改善しない「歯痛」や「咬合の異常感」が問題になっている。これらの病態は、それぞれ phantom tooth pain (Atypical Odontalgia), phantom bite syndrome と呼ばれてきた。おのおのが単独症状のこともあれば、咬合調整などの処置を機に痛みから咬合へ、あるいは咬合から痛みへと両者を合併してくる場合もしばしばある。また歯周病のコントロールはよいのに、口腔内の「ヌルヌル、ベタベタ」などという訴えに困惑させられることもある。昨今、大学病院の保存科は、このような難儀な患者で溢れかえっていると聞く。

同様のテーマは JADA などでもたびたび取り上げられ、かの地でも歯科臨床上の問題になっていることがうかがい知れる。しかし、相変わらずパンセのなかの1文のごとく「我々は絶壁が見えないようにするために何か目を遮るものを前方に置いた後、安心して絶壁の方に走っている」。

歯痛や咬合の診断は案外難しい。必ずしも教科書どおりではすまないことがしばしばある。従来型診断では事前の鑑別が困難で、処置をしたらしたで病態に修飾がかかる。治療が難航して初めて、atypicalだと気づかされることも多い。

従来このような愁訴には、メンタルな問題の関与が指摘されてきた。確かに、基盤に潜む精神科的疾患のスクリーニングは大きな課題である。精神疾患が即、原因になるということではなく、痛みなどの表現型に大きな修飾を受ける可能性が高いからである。しかし、実は Atypical Odontalgia の精神科疾患の合併率は巷にいられているほど高くはない。また、いわゆるストレスといった心理社会的因子についても、無視はできないものどこまで症状と関連しているのかは定かではない。

われわれが難渋している相手は、実は「痛覚」ではなく「痛み」、歯の接触関係ではなく脳内の表象 representation としての咬合であることに注意が必要である。このような phantom sensation が病態の中核となる歯科心身症は、歯科医師と精神科医が集まり、それぞれの担当部分を分担治療すれば制圧できるという疾患ではない。中枢を巻き込んだ歯科的症状、いわば心と歯が複雑に絡み合った病態に対応しうる総合的歯科医療が必要と考えている。

では、Phantom bite, phantom tooth pain など口の中の phantom にどう対峙するか？ このような pain も bite も conventional な歯科的処置を繰り返すほど難治化する。皮肉なことに抜髄・抜歯など「保険的には正しい」処置が症状の拡大と歯の喪失につながり、ますます患者を苦しめていくことになる。一方、苦しむ患者に向かって「この痛みは治らない」などと呪詛をかけたり、ろくな評価もなしに「精神科に行け」と突き放す歯科医師もいまだに散見される。肝心の精神科では、特に問題ないと診断され「歯の問題なら歯科へ」と突き返される。安易な思考停止を続けていては、患者からそっぽを向かれ、歯科医療を毀損するばかりとなる。

われわれは歯科心身医学の立場から、口腔内の phantom phenomenon について臨床的研究を積み重ねてきた。作業仮説として、特に 5-HT や NA もしくは DA 系の neurotransmitters の異常と大脳皮質連合野レベルでの情報処理過程のひずみに着目してきた。これらの病態はあくまでも syndrome であり、単一の原因に帰するのではない。いくつかの原因別の subtype に分けられ、おのおの治療法も異なってくると考えている。明確な精神科疾患や心理社会的因子の関与がない患者なら、Tricyclic antidepressants (TCAs) や dopamine partial agonist (DPA) などで治療可能な確率が高い。いかにも特殊な様相の患者ではなく、一見普通にみえる患者にこそ注意を喚起したい。特に前医のイレギュラーな処置をみつけたら、phantom を念頭におき、一步踏みとどまる勇気も必要と思われる。

本講演では、phantom tooth pain と phantom bite syndrome を中心に、口腔領域の phantom phenomenon の臨床的特徴と鑑別法、さらに患者への説明の仕方を含めた対処法について概説する。また歯周病患者にしばしば混在する「ヌルヌル、ベタベタ」などという奇異な訴えについて、われわれが Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) を用いた脳機能画像研究で得た最近の知見を紹介したい。

## シンポジウムのねらい

九州歯科大学口腔機能学講座口腔保存治療学分野

北村知昭

歯科医師の役割は、国民が快適な生活を送れるよう最善の歯科医療を提供することである。診療室では歯・歯髄を保存するために最大限の努力が払われ、研究室ではより良い治療技術の確立を目的に研究が進められている。本学会においても、30年以上にわたって歯の保存を目的とした歯髄の創傷治癒・再生に関する研究は注目され、関連したシンポジウムが何度も開催されている。しかしながら、歯科医師が行っている治療法は依然として従来どおりの覆髄法、抜髄・根管充填法である。それほど、感染・炎症を制御し歯髄を保存するための新技術確立への道程は険しく、歯髄の創傷治癒・再生療法に関する研究はいまだチャレンジの段階といえる。

ここで、創傷治癒研究と再生医療研究のかかわりを考えておく必要がある。創傷治癒は凝固、炎症、細胞増殖、修復というプロセスから構成され、その主役は細胞、成長因子、細胞外マトリックスである。一方、組織再生の主役は細胞、成長因子、生体材料といった3要素といわれている。近年のトピックであるiPS細胞であっても、そのポテンシャルを十分に引き出すには細胞周囲環境を構築する技術の確立、ターゲット組織（細胞）がもつ潜在能力の誘導、これらを可能にする生体材料の開発等、創傷治癒研究と同様に多様なアプローチが必要である。創傷治癒と再生医療に関する研究領域は隣合わせであり、両者は絶えずクロストークしている。

本シンポジウムでは、諸富孝彦先生、高橋雄介先生、鈴木茂樹先生、鷲尾絢子先生、庵原耕一郎先生という5名の若手研究者にプレゼンテーションをお願いした。各先生は、独自のアプローチによって研究を展開されており、新しい歯髄創傷治癒・再生に関する研究をご紹介いただけたと考えている。エネルギー溢れる研究者たちによる本シンポジウムが、歯髄の創傷治癒・再生に関する研究を次のステップへと進めるためのマイルストーンになることを期待している。

## 演題 1：断髄後の象牙質-歯髄複合体再生療法の確立のための材料および手技の開発

福岡歯科大学口腔治療学講座歯科保存学分野

諸富孝彦

歯髄は歯の知覚、栄養、免疫、修復などをつかさどり、健全な歯の機能維持に不可欠な役割を果たす組織である。その一方で、歯髄は硬組織に囲まれた閉鎖空間に近い特殊な環境に存在するため、コンプライアンスの低い組織である。現在各種の歯髄保存療法が用いられているが、処置を行ううえでの診断基準は明確とはいえず、予後も不安定である。さらに歯髄炎は患者に耐えがたい疼痛を与えるが、消炎処置の効果は限定的であるため、臨床上抜髄処置が選択されることも少なくない。よって、現時点では抜髄処置が選択される状態に陥った歯髄の保存を可能とする新たな治療法の確立は、歯の保存を通じて健康寿命の延長にも貢献すると思われる。そのためわれわれは、現在臨床応用されている薬剤・材料や手技を応用することで、一般的な歯科診療所でも処置が可能な象牙質-歯髄複合体再生療法の確立を目指している。

現在行われている断髄法では冠部歯髄は失われたままになるうえ、断髄部下層に形成されるデンティンブリッジも封鎖性に劣るとの報告がある。組織再生には幹細胞、成長因子/生体活性因子、そしてスキャホールドの主要3因子に加え、毛細血管網の構築と閉鎖空間が必要とされるが、断髄後には根部歯髄内に歯髄幹細胞および毛細血管が存在し、また確実な仮封により閉鎖空間を得ることができる。そこで、成長因子とスキャホールドを用いて断髄後の象牙質-歯髄複合体再生を可能とする治療法を検討した。細胞増殖および血管誘導能を有し、医科領域で臨床応用されている線維芽細胞増殖因子 (FGF)-2 を、京都大学再生医科学研究所の田畑泰彦教授らが開発したゼラチンハイドロゲルを用いて投与することで、ラット臼歯の断髄部に、咬合面側に象牙質様硬組織を有する歯髄を再生させることができた。またスキャホールド材としては、コラーゲンスポンジと比較してヒアルロン酸スポンジのもつ有用性が確認された。

一方、現時点で理想的な質・量の象牙質様硬組織再生にいたってはいたってはいないため、積極的な硬組織の形成誘導が必要と思われる。そのため、骨と直接結合する生体活性セラミックス材料であり、骨補填材として臨床応用されている生体活性ガラス (BAG) の応用を検討している。これまでの研究で、BAG により象牙芽細胞の象牙質基質形成能が促進されることが確認され、象牙質形成誘導能を有する補填材・スキャホールド材としての応用が期待できる。他方、歯髄由来の象牙芽細胞前駆細胞様細胞は熱刺激によって分化能および象牙質基質形成能が亢進されることが確認され、薬剤・材料に頼らない象牙芽細胞分化誘導法についても検討中である。

断髄時の刺激は、根部に残存する歯髄に傷害を与え壊死に陥らせる可能性があるため、断髄後の象牙質-歯髄複合体再生療法を確立するためには歯髄に傷害を与えにくい断髄方法の確立が必要である。そこで現在、歯髄を刺激しにくい断髄の手法と、歯髄の刺激への耐性を向上させる方法について両面から検討している。炎症が惹起された歯髄は内圧が著しく上昇し、血流障害を招き虚血状態に陥る。また、処置に際して用いられる局所麻酔剤が含有する血管収縮剤の作用も歯髄の虚血を招く。これまでの研究で、虚血によりもたらされる栄養障害は歯髄由来細胞にアポトーシスを誘導することや、熱抵抗性を減弱させることが確認された。また、歯髄にあらかじめ軽度の熱刺激を与えることで、熱ショックタンパク群の発現増強と細胞周期の一過性の停止が誘導され、歯髄細胞に致死的な熱刺激への耐性を獲得させることが可能であることを確認した。

以上の知見を基に研究を進展させ、断髄後の象牙質-歯髄複合体再生療法を実現させたいと考えている。

## 演題2：MMP ファミリー分子と象牙質-歯髄複合体の創傷治癒

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子感染制御学講座（歯科保存学教室）

高橋雄介

近年、Minimal Intervention の概念が普及するにつれて、歯髄保存の意義がますます重要視されるようになってきた。これまで歯科臨床で覆髄材として用いられてきた水酸化カルシウム製材、コンポジットレジン、さらには MTA も含めた材料は、象牙質-歯髄複合体の治癒メカニズムに基づいて開発された材料ではない。原生象牙質の発生メカニズムについてはこれまでにさまざまな報告がなされており、多くのことがわかってきているが、非生理的な刺激によって形成される第三象牙質の形成メカニズム、すなわち象牙質-歯髄複合体の治癒機転については、いまだに不明な点が多いからである。象牙質-歯髄複合体の創傷治癒メカニズムを明らかにすることで、いわゆる Evidence Based な覆髄材の開発をわれわれはゴールと考えている。

われわれは、これまでラットを用いた動物実験系にて、第三象牙質形成過程における特定分子の発現を評価する研究を行ってきたが、傷害を受けた歯髄においてどのような分子が発現し、歯髄を治癒に導くのかについては不明であったことから、窩洞形成後のラット歯髄細胞において、発現変動している遺伝子についてマイクロアレイを用いた網羅的な解析を行った。その結果、多くの遺伝子発現が変動することが明らかとなったが、創傷治癒や血管新生、細胞外基質のリモデリングに関与していると報告のある Matrix Metalloproteinase (MMP) ファミリー分子 (*MMP3*, *MMP13*) の発現が継続的に上昇していた。上記に加えて、*Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 (TIMP1)* はほかの MMP ファミリー分子と比較して、歯髄内で特に強い発現を継続的に示し、歯髄の創傷治癒に大きな影響を与える可能性が示唆された。また、骨芽細胞の分化過程や骨折時の創傷治癒時に活性化されることが報告されている Wnt/ $\beta$ -catenin 経路が窩洞形成後の歯髄においても活性化されることが示され、さらには歯髄において発現が上昇している *TIMP1* の発現に Wnt/ $\beta$ -catenin 経路が影響を与えることをこれまでに報告してきた。

一方、象牙質の有機成分中に含まれる細胞外基質タンパクには、成長因子をはじめとするさまざまな生理活性物質が含まれていることがわかっている。また、腎臓などの臓器において、酸やプロテアーゼなどにより侵襲、分解を受けた基質タンパクが組織の創傷治癒や再生を促進するという報告が認められる。同様に、う蝕に罹患して侵襲を受けた象牙質において、無機質は脱灰され、有機成分はその侵襲によって露出し、う蝕関連細菌の酸やプロテアーゼの侵襲を受けることとなる。さらに、象牙質の有機成分中に含有されているプロテアーゼ (MMP ファミリー分子など) によっても、細胞外基質タンパクは分解を受ける可能性がある。そこでわれわれは、精製した象牙質基質タンパクにう蝕の侵襲と類似した酸刺激を加えることで、歯髄細胞に与える影響について検討を行ったところ、乳酸もしくは酢酸による刺激で、歯髄の未分化間葉系細胞の走化性の向上や象牙芽細胞様細胞の石灰化が促進されることが明らかとなった。また、MMP ファミリー分子で分解された象牙質基質タンパクが歯髄細胞に与える影響についても検討を行ったところ、象牙芽細胞様細胞や歯髄初代培養細胞の増殖や分化が促進されることが明らかとなった。今後、さらに詳細な解析を行うとともに、象牙質基質タンパク分解産物の同定を行い、同定されたタンパクを用いた覆髄実験を計画している。

以上のように、歯髄ならびに象牙質で発現する MMP ファミリー分子が象牙質-歯髄複合体の創傷治癒に与える影響について現在もさまざまな角度から検討を加えているが、最終目標としては、歯髄に創傷治癒機転を起こさせるような覆髄材の開発を念頭に研究を行っている。

われわれの目指す Pulp Wound Healing and Regeneration は古典的手法であるが、かつ実際の臨床にすぐに導入可能な「生物学的覆髄」にあると考えており、他のシンポジストの先生方と討論を加えたい。

### 演題3：内在性 Wnt による歯髄創傷治癒促進効果と Dentin Phosphoprotein による硬組織形成作用の検討

広島大学大学院医歯薬学保健学研究院 総合研究科学部門 健康増進歯学分野

鈴木茂樹

現在、覆髄材として臨床応用されている水酸化カルシウム製剤や Mineral trioxide aggregate (MTA) セメントは、その高い pH による抗炎症作用や壊死層下の硬組織形成が特徴的である。一方、う蝕に限らず外傷や破折などによる露髄を歯髄の機械的損傷と捉えれば、レジンによる直接覆髄を含め、これまでに臨床応用されている材料のなかで歯髄組織の創傷治癒機転を積極的に促進する材料は見当たらない。そこで、われわれの研究室では、成長因子として Wnt に、細胞外基質および細胞刺激因子として Dentin phosphoprotein (DPP) に着目している。これら因子の組み換えタンパクを用いて、これまで抜髄を余儀なくされていたような比較的大きな露髄歯に対しても適応が可能となりうる創傷治癒促進材料としての覆髄材開発を最終目標とし、基礎的実験を行っている。

Wnt は、初期発生・形態形成や器官形成に必須の成長因子であるとともに、成体においては皮膚・骨・網膜組織が受傷した際に周囲でその発現が誘発され、創傷治癒を促進することが明らかとなっている。しかしながら、歯髄組織において Wnt が創傷治癒を促進するか否かはいまだ明らかではない。そこでわれわれは、組み換え Wnt タンパクの覆髄材としての応用の可能性を、遺伝子改変マウスを用いて *in vivo* で検討している。受傷後に分泌される Wnt に対する周囲細胞の刺激応答が、増幅および延長されるように遺伝子改変されたマウス (Axin-related protein-2 (Axin2) 欠損マウス) を用い、その臼歯に実験的露髄面を作製し、内在性 Wnt の歯髄組織創傷治癒に対する影響および効果を検討している。実験的露髄を行った Axin2 欠損マウスと野生型マウス臼歯での経時的な創傷治癒反応を、組織学的観察、免疫組織学的手法および  $\mu$ CT による定量解析により多角的に比較し、Wnt シグナルが歯髄組織創傷治癒を促進させるためのターゲットとなりうるかを検討した結果を、発表でお示しする予定である。

一方、象牙質で最も多量な非コラーゲンタンパクである DPP は、細胞外基質として象牙質の石灰化に必須の役割を果たすことがこれまで詳細に報告されている。さらに近年、その細胞刺激因子としての機能も注目されてきている。そこでわれわれは、DPP の臨床応用を想定し、真核細胞由来組み換え DPP タンパクの精製を行っている。DPP は、その塩基配列中央部が長い繰り返し配列からなるゆえにクローニングが困難であったこと、および DPP の高い酸性度により組み換えタンパク産生細胞での大量発現が困難であったことから、これまで組み換え DPP タンパクを用いた研究報告は多くない。われわれはこれら諸問題を克服し、基礎実験に供するに十分量の組み換えタンパク精製を可能にした。また、DPP は Dentin sialophosphoprotein (DSPP) という precursor タンパクから開裂され生成されるが、近年開裂されない全長 DSPP タンパクも成体内に一定量存在することが明らかとなってきている。興味深いことに、石灰化組織に存在する DPP に対して、この全長 DSPP は主に歯髄組織など非石灰化組織に存在するとの報告がある。ゆえに、DPP との機能差異を明らかにするために、DPP 同様に DSPP 組み換えタンパクも作製した。発表では、これら組み換えタンパクならびに過剰発現細胞を用いて、細胞分化誘導因子としての DPP および DSPP の機能を検討した結果をお示しする予定である。現在、Wnt と DPP に関し個別にその機能解析を行っている段階であるが、これら併用による相乗効果を期待した直接覆髄材の開発も視野に入れて研究を進めている段階である。

## 演題 4：ハイブリッド型歯髄組織誘導を目指したバイオガラス配合セメントの応用

九州歯科大学口腔機能学講座口腔保存治療学分野

鷺尾絢子

国民の QOL 向上に健全な歯の維持が重要であること、健全な歯の維持には歯髄が重要な役割を果たしていることは周知の事実であり、生活歯髄保護・保存の重要性は広く認知されている。多くの歯科医師は、小規模な露髄に対して歯髄保存療法を実践しており、効果的な生体材料に関する報告もされている。しかし、広範囲にわたる感染により重篤な傷害を受けた歯髄の保護は困難で、現状では抜歯を行わざるを得ない。また、近年では専用機器と技術を駆使することで高精度な歯内治療が可能となっているが、複雑な歯・根尖歯周組織の解剖学的形態の前では高精度歯内治療にも限界があり、根尖病変の再発や抜歯にいたるのが現状である。現在、国内外で歯の再生に関する研究が進められている。昨年、京都大学山中教授がノーベル賞を受賞されたことにより、これまで以上に iPS 細胞を応用した再生医療が注目されており、歯の再生療法の研究においても同様である。しかしながら、再生療法の確立には iPS 細胞の応用技術以外にも、細胞周囲の環境を構築する生体材料・技術の開発が必要である。

われわれは歯髄保護処置や歯内治療を行ううえで、残存歯髄を利用した象牙質・歯髄複合体の再生誘導治療を確立することが重要であると考えている。

これまでにわれわれは、*in vivo* においてラット臼歯断髄部に線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 徐放性ゼラチンハイドロゲル粒子を応用し、象牙質欠損部への残存歯髄からの歯髄組織増殖および新生象牙質形成が誘導されることを明らかにしてきた。さらに、*in vitro* において、FGF-2 の象牙芽細胞様細胞株 (KN-3) に及ぼす影響を検討した。FGF-2 は KN-3 細胞の形態変化 (細胞突起伸長)、および象牙芽細胞への分化に影響を与えることなど、歯髄創傷治癒メカニズムの一端を明らかにしてきた。

一方で、適切な再生誘導治療が行われるには、良好な封鎖性や生体親和性・再生誘導能などの性質を有するセメントが必要不可欠である。現在までにさまざまなセメントが臨床応用されている。なかでも Mineral trioxide aggregate (MTA) は、臨床成績が良好であり、多くの研究者がそのメカニズムの解明を行っているが、問題点も報告されている。われわれは、これらの問題点を改善し、生体材料として明確な組成や良好な封鎖性を獲得するための組織との融合、および生体親和性や硬組織形成誘導能などの所要性質を有するセメントの開発を第一の目標として、整形外科領域を中心に使用されている生体医療材料の一種である「バイオガラス」の歯科領域への応用に着手している。歯科医療での「バイオガラス」の応用研究は、無機物質の優位性を再度確立できるとともに、歯科用生体材料の発展に大きく寄与すると考えている。

今回、発表のフォーカスとしている「バイオガラス」を配合したセメントの物理化学的特性や細胞に及ぼす影響とバイオガラスとの関連性、およびセメントとしての有用性について報告する。さらに、このセメントをスキヤフォールドとして応用し、FGF-2 等の成長因子を用いてのハイブリッド型象牙質・歯髄複合体の再生誘導アプローチについて提示し、「Pulp Wound Healing & Regeneration」の可能性を示したい。



## 演題5：歯髄幹細胞を用いた抜髄後歯髄再生治療法の開発

国立長寿医療センター研究所歯科口腔先進医療開発センター再生歯科医療研究部

庵原耕一郎

近年、さまざまな疾病に起因した組織や器官の傷害や機能不全に対して、間葉系幹細胞を用いた再生医療の臨床研究あるいは治験が行われている。歯科領域においても、歯根膜幹細胞、骨髄幹細胞を用いて歯周組織や歯槽骨を再生させる臨床研究が行われているが、歯髄幹細胞等を用いた歯内治療における臨床研究の報告はいまだみられない。一方、幹細胞を臨床研究で用いるためには「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に従って臨床グレードの幹細胞を製造加工する必要がある。よって、今回われわれは、Good Manufacturing Practice (GMP) 準拠で標準作業手順書 (Standard Operating Procedure, SOP) に基づき歯髄幹細胞を製造加工し、この細胞の品質と安全性を厳密に評価した。すなわち、同意を得て提供された歯牙を GMP 準拠細胞加工施設アイソレータ内に輸送し、採取した歯髄組織から酵素消化法にて歯髄細胞を分離・培養後、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 濃度勾配を利用した膜遊走分取法により歯髄幹細胞を分取した。また、分取後継代し 7, 15, 20 代目において、プログラムフリーザーを用いて凍結保存した。

まず、品質検査としてこの細胞の無菌試験、生存率、細胞増殖、細胞形質を確認した。凍結保存された細胞から細菌、マイコプラズマ、エンドトキシン、ウイルスの各種感染は認められず、エンドトキシンは 1.0 (PG/ml) 以下であった。また、生存率は 80% 以上あり、細胞増殖にも問題はみられなかった。また、7 代目の歯髄幹細胞の表面抗原マーカーの発現率をフローサイトメトリーにて測定したところ、CD29, 44, 73, 90, 105 陽性率は 95% 以上で、CD31 は陰性であった。次に安全性試験として、NOD/SCID マウスまたは KSN nude マウスを用いて、精巣および皮下に 15 代目歯髄幹細胞を移植して造腫瘍試験を行い、20 代目歯髄幹細胞を用いて核型解析を Q バンド解析法にて行った。移植したマウスにおいては腫瘍の形成はみられず、細胞の染色体異常・核型異常もみられなかった。これらの結果より、GMP 準拠にて製造加工したヒト歯髄幹細胞の品質と安全性が示された。

また、イヌにおいて有効性の確認のため、ヒトと同様に歯髄幹細胞を分取、増幅した後、G-CSF およびアテロコラーゲンとともに、抜髄した根管に自家移植を行った。この結果、歯髄幹細胞と G-CSF との相乗効果により、血管・神経を伴う歯髄様組織が再生された。また、再生された歯髄組織は血流が回復し、電気歯髄診断にて生活反応を示したところから、歯髄組織としての機能も再生していることが示された。歯髄幹細胞および G-CSF を用いた歯髄再生治療の有効性が明らかとなった。さらに、同様にイヌの根管に、DiI にて染色した細胞と G-CSF をともに移植したものと細胞のみ移植したものを 36, 60 時間後に顎骨ごと採取し、蛍光観察したところ、細胞のみ移植したサンプルでは根尖外に細胞の浸出がみられたが、細胞と G-CSF をともに移植したものでは移植細胞の根尖外への漏出はみられなかった。また、自家移植したイヌの剖検を行ったところ、各臓器において異常はみられず、安全性が確認された。

現在、この細胞を用いた歯髄再生治療の安全性・有効性を確認する臨床研究を行っており、この研究を基に、新たな幹細胞を用いた歯内治療法の実用化を目指したい。

## シンポジウムのねらい

奥羽大学歯学部歯科保存学講座歯内療法学分野

木村裕一

今回の学会のテーマは、「痛みの制御」と「再生医療」である。そこで、本シンポジウムでは、各分野の第一線でご活躍されている、慶應義塾大学の和嶋浩一先生、東京医科歯科大学の川島伸之先生、東京女子医科大学の岩田隆紀先生にご講演いただくことで、最近大きく変化しているこの二つの大きなテーマの現状を知り、今後の臨床・研究の一助としていただくことで企画した。

### 1. 痛みの制御

歯科を訪れる患者の主訴として、痛みは最も多いと考えられるが、そのほとんどがなんらかの疾患の一症状である。一般的に、痛みは症候であって、疾患そのものではない。そして警告反応として痛みが発現しているので、原因療法により原因となっている疾患が治癒すれば、通常は痛みも消失する。しかしながら、痛みを発現する疾患や異常には種々のものがあり、また同じ疾患でもステージにより痛みの症状は異なるので、その診断は容易ではない。

痛みの原因は何であっても、痛みは脳の働きで起こり、大変扱いにくいものである。なぜなら痛みは他人と共有することはできないので、あくまで主観的な意識内容として取り扱わざるをえないという難しさがあるからである。日々の臨床では、患者の痛みをいかにコントロールするのかが、大変重要である。このシンポジウムでは患者の痛みをどのように捉えるかについて紹介する。

### 2. 再生医療

再生医療を行う手法として臓器培養、多能性幹細胞（ES細胞、iPS細胞）の利用、自己組織誘導の研究などがある。近年の再生医療の発展に伴い、歯科領域でも研究や臨床に展開されている。そこで、まず歯科保存領域における再生療法として、幹細胞による歯髄再生療法について紹介する。歯髄組織は最良の根管充填材ともいわれているように、歯髄組織が再生できるならこれに勝る材料はないと考えられる。次に、日本は超高齢社会を迎えており、歯周病の罹患率も高まり、歯の喪失原因として歯周病の存在が大きく占め、したがって歯周組織再生療法への期待は高まっている。このことを考慮し、細胞シートを用いた歯周組織再生療法について紹介する。このシンポジウムでは歯科保存領域における再生医療の現状をわかりやすく紹介し、将来の再生医療の方向性をともに考え、その発展に寄与することをねらいとする。

## 演題 1：歯痛の見直し

慶應義塾大学医学部歯科口腔外科学教室

和嶋浩一

歯痛を口腔顔面痛の観点から見直して、1) 歯痛診断において非歯原性歯痛を考慮すべき、2) 抜髄、根管治療後の不快症状の原因として不良根充以外の要因を考慮すべき、象牙質知覚過敏症のメカニズムについてもさまざまな要因を考慮する必要性などを概説する。

### 1. 歯痛の診断において歯原性歯痛と非歯原性歯痛の鑑別診断の必要性

臨床の場において、歯痛患者が指し示す部位に痛みに見合う異常がまったく認められず、歯痛診断に苦慮することがある。

従来の歯科教育では、痛みの原因は痛みが感じられる部分にあり、「歯の痛みは歯が原因」としてきたが、最近の研究により痛みを感じる部位に痛みの原因があるとは限らないことがわかってきた。歯痛においても、歯や歯周組織以外に生じた痛みが原因となっており、いかにも歯に原因があるような痛みが感じられることもある。

日常臨床で頻繁に診療する歯髄炎・歯周炎・歯肉炎など歯科的原因による痛みを「歯原性歯痛」と分類するのに対して、歯や歯周組織に原因がないにもかかわらず歯痛が感じられる状態を「非歯原性歯痛」と分類する。

歯痛の診断においては、歯原性歯痛と非歯原性歯痛を最初に鑑別診断する必要がある。両者の診断のポイントは、a) 自発痛を訴える歯や歯周組織に痛みに見合う病態があるか、b) 各種局所誘発刺激に反応するかどうかを基に、1) う蝕、根尖病巣など痛みに見合う病態があり、局所誘発刺激に反応する場合は歯原性歯痛の可能性が高い、2) う蝕、根尖病巣など歯に病態があるが、局所誘発刺激に反応せず、痛みに見合う原因かどうか確実ではない場合は再診するか経過観察すべき、3) う蝕、根尖病巣など痛みに見合う病態がなく、局所誘発刺激にも反応しない場合には非歯原性歯痛の可能性が高いと一次診断することを提唱している。非歯原性歯痛の可能性が高いと診断されたならば、次に非歯原性歯痛の原疾患の診断を行う。非歯原性歯痛は原疾患により、筋・筋膜性歯痛、神経障害性歯痛、神経血管性歯痛、上顎洞性歯痛、心臓性歯痛、精神心理的要因による歯痛、特発性歯痛、その他の原因による歯痛に分類されている。

### 2. 抜髄によって神経障害性疼痛が生ずるか

完全なる根管治療後に頑固に続く不快症状や痛みの原因として、抜髄による根尖部での神経切断の回復過程で神経障害性疼痛が生じる可能性が挙げられ、非歯原性歯痛の原疾患の一つにもなっている。根管治療後、レントゲンのまったく異常がないにもかかわらず、頑固に痛みが続く例が12%程度あることが報告されている。全身各部位の外科手術後ではさらに高率に痛みが残ることが報告されており、抜髄によって神経切断後に痛みが続いたとしても不思議ではない。神経が断裂するとその回復過程で中枢側断端からスプラウト（発芽）や神経腫が生じ、そのなかでは $\text{Na}^+$ チャンネルの増加、ノルアドレナリンに対する反応性の出現等により痛みが生じることがある。

抜髄後に痛みが続くもう一つの原因として、抜髄前に歯髄に慢性炎症が生じ、痛みが続いた結果、痛み刺激によって神経線維にあって痛み信号の発生、伝導に重要な $\text{Na}^+$ チャンネルが変化することが知られている。 $\text{Na}^+$ チャンネルがテトロドトキシン感受性から抵抗性に変わり、そのため局所麻酔薬の効果が通常の1/2~1/6に低下するとともに、自発痛を生じさせたり反応しやすい状態になるためである。

### 3. 象牙質知覚過敏症は歯髄神経の過敏化である

象牙質知覚過敏症は象牙細管の刺激伝導が増すことが原因であるとマスコミでも流布されているが、通常は反応しない刺激に強い反応が生ずるといふ歯髄神経の閾値低下と反応性亢進の結果である。ステロイド服用患者に味覚過敏・臭い過敏とともに全歯牙に象牙質知覚過敏が生じることがあり、歯に原因がなくとも歯髄の侵害受容器の反応性が変化することが原因である。その他にも、歯髄の虚血再灌流障害も原因の一つと考えられる。

## 演題2：歯髄幹細胞を用いた再生医療の現状と課題

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 口腔機能再構築学講座 歯髄生物学分野

川島伸之

### 1. 幹細胞

再生医療で注目を集める幹細胞とは、多分化能と自己複製能を有する細胞である。多分化能にはレベルがあり、totipotency, pluripotency, multipotency, unipotency と分化できる範囲が狭まってくる。totipotency (全能性) とは、受精卵といった接合子が有している一つの細胞からすべての種類の細胞への分化が可能な能力をいう。また、pluripotency (多分化能) とは外胚葉・内胚葉・中胚葉の3胚葉に分化できる能力である。multipotency も日本語に訳すと多分化能となるが、やや限られた多分化能である。unipotency においては方向性の決まった分化能であり、この細胞を一般的には前駆細胞と呼ぶ。pluripotency を有する有名な幹細胞は、ES細胞 (embryonic stem cells) と iPS細胞 (induced pluripotent stem cells) である。

### 2. 歯髄幹細胞

歯髄幹細胞は、組織幹細胞あるいは体性幹細胞の一つで、multipotency を有する幹細胞である。歯髄組織に幹細胞が存在することは2000年にShiらのグループから報告され、歯髄幹細胞と名付けられた。歯髄組織に象牙芽細胞へ分化する細胞が存在していることは1980年前後より報告されていたが、象牙芽細胞以外の細胞への分化能をもった細胞が存在することが、このとき初めて明らかにされた。すなわち、unipotent な前駆細胞が multipotent であることが示唆された。ただし、これらのポピュレーションが同一であるかどうかはまだはっきりとは解明されていない。Shiらが用いた手法は、骨髄幹細胞を分離する手法と同様であった。いわゆる多分化能を有する幹細胞分画のみを純粹に分離したのではなく、幹細胞分画を含む *in vitro* で培養可能な歯髄細胞を分離していたことになる。より純粹に幹細胞を歯髄組織より分離する試みとして、SP分画や、表面抗原のSTRO-1, CD105などを指標にしてFACSを用いて採取することも行われている。幹細胞としての特性の強い細胞を抽出することにより、高い多分化能が得られると報告されているが、得られる細胞数が少なくなることは、臨床応用を考えたとき、大きなデメリットとなることが危惧される。一方、間葉系幹細胞を分離する手法として用いられている、低密度細胞培養後にコロニーを形成した細胞を回収する手法を用いて歯髄幹細胞を分離する手法がある。この手法にて分離することで、得られる細胞集団はヘテロではあるが、細胞数の大幅な減少を招くことなく歯髄幹細胞を分離・回収することが可能である。

### 3. 歯髄幹細胞の臨床応用とその課題

多分化能を有する歯髄幹細胞は、臨床においてどのような組織の再生に用いることが可能なのだろうか。歯髄細胞は神経堤由来であることから、神経の再生に有効との報告も多数認められる。基本的な歯髄幹細胞の特性は硬組織形成細胞への分化であることより、骨芽細胞への分化能が最も秀でている。すでに歯髄幹細胞はイタリアのグループにより臨床応用されており、親不知の抜歯窩に歯髄幹細胞を移植し、移植しなかった部位と比較したところ、優位に骨組織が形成されたことが報告されている。また、歯髄組織由来であるので、歯髄組織の再生に用いることは最も自然であり、ブタを用いての歯髄組織の再生が報告されている。一方、歯髄組織は根尖孔のみからの血流に頼る周囲を象牙質で囲まれた細長い非石灰化結合組織であり、象牙質直下には象牙芽細胞が配列している。さらに、根管内に感染が及んでいる場合、その感染を確実に排除する必要がある。骨組織の再生とは異なり、歯髄組織の再生にはさまざまな課題があることが想起される。今回、歯髄幹細胞の課題について考察するとともに、その将来性について概説する。

### 演題3：自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建

東京女子医科大学先端生命医科学研究所（兼）歯科口腔外科

岩田隆紀

歯周組織再生は歯と歯槽骨をつなぐ付着器官を再生することを目的とし、単なる歯槽骨の再生を指すわけではない。硬組織（セメント質）-軟組織（歯周靭帯）-硬組織（歯槽骨）という、複雑かつ異なる組織の再生を同時に促さなければいけないために困難を伴う。既存の歯周組織再生療法としては、1) 自家・他家・合成物などの骨補填剤、2) 遮断膜、3) 成長因子などの生物製剤等がすでに臨床で応用されているが、適応症が限られていたり、予知性が不安定であるなどの問題を包含している。また、これらのマテリアルを用いた再生療法はそもそも直接的ではなく、欠損部に適用したマテリアルが患者自身の細胞に働きかけることで再生を引き起こすという、間接的な再生療法である。

そこで近年では、幹細胞生物学と組織工学を背景とした細胞治療の研究が、歯周領域においても大学を中心に進められている。歯周病を歯周組織幹細胞疲弊症としてとらえ、生体に存在する幹細胞をバイオマテリアルとコンビネーションで移植する細胞治療である。われわれは、細胞ソースとしては患者の自己歯根膜幹細胞に着目し研究を進めてきた。また、組織を再構築するためのアプローチとして「細胞シート工学」をコア技術として取り入れている。組織を構築するうえで基本単位となる「細胞シート」は、温度変化によって培養皿表面の性質が親水性/疎水性に変化するインテリジェント培養皿「温度応答性培養皿」を用いて作製される。培養皿からの細胞を回収する従来法では、トリプシンなどのタンパク質分解酵素によって細胞-細胞間、細胞-細胞外マトリックス間のタンパク質は分解されるために、移植する細胞はバラバラになってしまう。しかし、温度応答性培養皿から回収された「細胞シート」では、細胞間・細胞-細胞外マトリックス接着が保持されているために、生体内の組織構成を模倣した三次元構造の再構築や、生体へのスキャホールドフリーでの移植が可能となる。

東京女子医科大学では、小動物・大動物を用いて「歯根膜細胞シート」の実験室レベルでの安全性・有効性を確認し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に合致した臨床研究として2011年1月に厚生労働大臣より臨床研究実施の承認を得た。具体的には患者さん自身の抜去歯から歯根膜幹細胞を抽出し、「細胞シート工学」を用いてシート状に回収された「自己培養歯根膜細胞シート」を歯周欠損の根面に移植する臨床研究を進めている。この臨床研究は「細胞シート工学」を用いることで、細胞を非破壊的に細胞外マトリックスとともに移植することが可能である。細胞間相互作用を保持したまま移植することが可能であるため、移植した細胞が拡散することなく、歯根面に高次機能を保ったまま移植できるのが大きな利点であると考えられる（インジェクションによる細胞治療では、酵素処理による単一細胞化の過程で細胞外基質や細胞膜上のタンパクなどの有効成分が分解されてしまう）。無菌的に細胞を培養できる「細胞プロセッシングセンター」と呼ばれる特別な施設で作製された細胞シートは3層に重ね合わされ、郭清術の行われた歯周欠損の歯根面に設置され、骨欠損には $\beta$ -リン酸三カルシウム（オスフェリオン、オリンパス）を充填することで付着器官の再生を促す。現在までに、4例の移植と6カ月間の予後追跡が終了し順調な経過を示しており、今後2年間で全10症例の臨床試験を完了する予定である。

## 医療グローバル化時代を迎えた歯内療法

神奈川歯科大学口腔治療学講座歯内療法学分野

石井信之

日本をはじめ先進国の患者が国内の医療を受けずに国境を越え、国外の医療を受けに行くメディカルツーリズムが増加している。その背景には、最もグローバル化しにくいと考えられてきた医療自身が、急速にグローバル化してきたことにある。国民皆保険という世界有数の優れた医療制度を構築してきた日本もいま、医療費削減、医師の偏在、病院の経営難、医療システムの崩壊という大きな社会問題に直面している。歯科医療の医療費抑制はさらに深刻で、国民総医療費が最近10年間で約6兆円増加しているのに対して、歯科診療医療費は歯科医師数の増加にもかかわらず10年以上ほぼ横ばいで、昨年わずかに増加したものの、実質は国民総医療費における歯科医療費の割合は毎年低下している。このような歯科医療を取り囲む環境のなかで、われわれ歯科医師は国民の健康維持に貢献することが責務とされている。歯科医療費の内訳を診療行為別にみると、歯冠修復および欠損補綴が全体の約45%で、歯科医師の診療技術が最も問われる歯科診療処置に相当する割合は2番目であるものの、約15%にすぎない。歯科保存学会会員が日頃から研鑽を重ねている診療技術の向上は、現医療制度のなかでほとんど評価されていないに等しい。しかしながら、患者の人格に対して尊厳をもって接し、生涯にわたる口腔環境の健康を維持するためには、現医療制度のなかで最大限の医療情報と医療技術の習得が不可欠であることに議論の余地はない。

現在、歯科医療分野において著しい変革が歯内療法領域に訪れている。これらの変革は臨床成績を確実に向上させるだけでなく、治療時間の短縮も可能にすることが期待されている。疾患原因が不明確でときには手探りの治療を続けていた歯内療法は、歯科用マイクロスコープによる直視下のビジュアル歯内療法に変化し、形状記憶合金による迅速で正確な根管形成、効率的な根管洗浄、および三次元根管封鎖が可能な根管充填は、従来のアートとサイエンスを完全に融合させるユニバーサルデザイン（文化、言語、国籍の違い、年齢や男女の差異、障害や能力のいかんを問わずに利用することが可能な製品と情報の設計）として、全世界で共通した歯科医療として完成しつつある。

歯内療法は術者の医療技術に頼る治療ではなく、誰が行っても確実に良好な臨床成績が確立された医療としての大きな一歩を踏み出した。医療グローバル化時代を迎えた現在、医学情報および医療技術においても、全世界の歯科医療が共通概念下で共通の診療器材・材料を使用し高度な医療を共有化できる現在の歯内療法は、患者に対する先進歯科医療の提供だけでなく、次世代の歯科医師養成においてもきわめて重要な役割を担う。また、歯内療法をはじめとする歯科医療の質向上は、国内から海外へのメディカルツーリズムの流れを阻止し、海外から国内への流れに変えることが可能になる。本講演は、技術革新に成功した歯内療法において、重要な診断機器になったマイクロスコープや新規診療用器具・材料を使用することによってグローバル化時代を迎えた歯内療法の現状を概説する。

## 新規“コンタクトキュア”型充填システムを用いたMIレジン修復

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 う蝕制御学分野

田上順次

接着性修復材料の性能向上により、コンポジットレジン修復の適応症例は拡大し、優れた長期臨床成績が報告されている。日本歯科保存学会で編纂された「う蝕治療ガイドライン」は、接着修復が主流の時代のう蝕治療の指針を示すものとして、英文誌にも投稿され、わが国の歯質保存的なう蝕治療がグローバルスタンダードとして認知される日も遠くない状況である。

現在の接着修復は、コンポジットレジンの築盛法や、形態付与、色調回復などの術式に関する部分に焦点が当てられる傾向にある。しかしながら、接着修復の最大の利点は、歯質保存的な処置が可能であることを強調したい。古くに行われた研究であるので、教育の現場でも軽視されがちな、象牙質う蝕に関する詳細な一連の研究成果があつて初めて、MIコンセプトによるう蝕治療が実現したのである。高齢社会を迎えてさまざまな疾患を有する患者が増加する状況では、歯科治療におけるMIコンセプトに基づくう蝕治療は、ますます重要となつてきている。

臨床の現場で考慮すべきことは、複雑な窩洞を構成する窩底部や窩壁に接着させなければならないということである。多くの接着性の評価は平坦な象牙質面に対して行われており、近年の材料の接着強さは、きわめて高い値を示している。しかしながらそうした高性能な接着材であっても、コンポジットレジンの重合収縮によるギャップ形成は高頻度に観察されている。

接着界面の構造解析では、樹脂含浸象牙質の重要性が指摘され、さらには Super Dentin と称する樹脂含浸象牙質に接続する、酸塩基抵抗層の存在も明らかになり、近年のボンドと象牙質との接合界面は、きわめて安定性の高いものとなっている。それでも形成される窩底部のギャップは、ボンドとコンポジットレジンとの界面の接着不良によるものである。

こうしたなか、トクヤマデンタルより「プライムフィル」が上梓された。この製品は、ボンドとコンポジットレジンとが接触することで重合反応が促進される、“コンタクトキュア”型の新しい修復システムである。たしかに象牙質平面での接着強さは最高レベルとはいえないが、窩底部でのギャップ形成という点では、従来の材料にはない特性をもつ非常に優れた修復材料である。この材料では結果的に接着操作の簡略化も進み、ボンド塗布、コンポジットレジンの充填、そして光重合というステップで、優れた結果が得られている。今後、超高齢社会のなかで増加する、管理型の歯科医療において、大いに活用されるべき修復システムである。

ボンド自体の耐水性向上、劣化抑制とともに、ボンドとコンポジットレジンの接着の改善は、今後の接着性材料の開発の方向を示すものとしても大変興味深い製品である。接着システムの新カテゴリーとして、さらに発展することを期待したい。

## セルフエッチングタイプの接着性レジン系根充シーラー 「メタシール Soft」の特長について

医療法人皓歯会 逸見歯科医院

逸見浩史

補綴治療の予後に大きな影響を及ぼすものには、根管治療における根管充填の成否が挙げられる。根管充填の最大の目的は、根管を緊密に封鎖し、外来刺激の遮断と根管内の死腔を排除することであり、この目的のために、ガッタパーチャポイントと根管用シーラーが用いられている。従来の根管用シーラーは、根管壁への接着性をもたない無機系シーラーが主流で、充填時の加圧などの操作技術の優劣や根管の性状により、封鎖性等、結果にばらつきの出やすいものであった。

近年、歯質に接着性を有するレジン系材料に急速な進歩がみられ、歯質とシーラー間への樹脂含浸象牙質の形成などによる良好な辺縁封鎖性をもち、組織親和性が良い、スーパーボンド根充シーラーなどの接着性レジンシーラーが出現し、登場以来、良好な臨床成績を取めている。接着性レジンシーラーは、その良好な封鎖性のみならず、抜髄や感染根管治療後の薄弱となった歯質や、微細な破折に対する補強にも有用と考えられ、洗浄だけでは完全に除去しきれない根管内部に残留した細菌をも、レジンにて封じ込めて無力化する可能性をもっている。しかし、優秀な性能をもつ一方、操作性や操作時間などの点で接着性レジンになじみのない臨床家にとって敷居が高く、また高価である側面もあった。

そういった時代背景の下に、今回サンメディカル株式会社から、新しい接着性レジンシーラーが開発・発売されることになった。接着性モノマーである4-METAを配合した「メタシール Soft」である。同社から先に発売され支持を受けているスーパーボンド根充シーラーと比較して、大きな特徴はその操作性の良さである。

メタシール Soft は、従来の無機系シーラーでよくみられた、臨床家にとってはなじみ深い、粉と液を練和紙上で練り合わせる粉液練和タイプとなっている。つまり充填操作時に、ガッタパーチャポイントにシーラーをつけて用いたり、レンツロを使用したりという無機系シーラーと同様の操作ができるので、それらを使用中の多くの臨床家にとって、診療スタイルはそのままに、より高性能な接着性レジンシーラーを使うことができるということである。しかも、製品にはよりシーラーを根管内へ容易に移送できる「エンドノズル」というパーツも付属している。これはシーラーを填入するための針状のノズルをCRシリンジに装着して根管内に差し入れて注入する仕様になっており、さらに「エンドノズル」先端側面にはスリットが付与されて、シーラーが根管内へ満遍なくいきわたり、根尖孔外への溢出を軽減し、複雑な形状の根管にもある程度の圧力をかけながら、充填操作をより簡単にミスなく行うことができるよう配慮されている。このように、症例に応じて充填ツールや、さまざまな技法を用いた幅広い根管充填が可能である。さらに操作時間は遮光下では約30分にも達し、複根管に対してもゆとりのある操作ができる。そして、セルフエッチング機能をもっているため、専用の歯面処理材は不要である。また、アミノ酸系重合開始剤の採用により、湿潤した根管象牙質にも浸透して重合硬化することで緊密な充填ができる。また、今までの接着性レジンの特性であった次亜塩素酸ナトリウム処理後の歯面にて重合阻害が引き起こされる問題も、この製品に関しては解決されている。

その他の特長として、デュアルキュアタイプのシーラーであることが挙げられ、充填後に光照射させることにより、その表層を硬化させることができるので、即日形成が可能である。また、硬化した接着性レジンシーラーは、今までその除去性の低さも指摘されることがたびたびあったが、メタシール Soft は硬化後も弾性がある特異な性質があり、除去性も従来の接着性レジンシーラーより優れている。

以上のように、臨床家にとってはより使い勝手が良くなり、かつ接着性レジンシーラーの優位性をもったメタシール Soft は、日々の臨床に今後貢献する材料であるといえる。



## マルチイオン徐放能を備えた S-PRG フィラーの可能性

大阪大学大学院歯学研究科 顎口腔機能再建学講座（歯科理工学教室）

今里 聡

歯科用修復材料には、従来から、強度や審美性・接着性等に優れることが求められ、膨大な量の研究が行われてきた結果、これらを含めた基本的特性については臨床的に満足のいく製品が市販される状況にいたっている。そして、組織工学や再生医療が脚光を浴びるなか、近年、歯科用修復材料に生体機能性を付与し、“Bio-active”な再建材料へと進化させることに多くの関心が寄せられるようになってきた。

Surface-Pre Reacted Glass-ionomer (S-PRG) フィラーは、表面処理を施したコアガラスをポリアクリル酸と反応させることにより、表面改質層の内側にあらかじめガラスアイオノマー相が形成された3層構造を有するガラス粒子である。ただし、通常のガラスアイノマーセメントのガラスとは異なり、コア材にフルオロボロアルミノシリケートガラスが使用されており、フッ素(フッ化物)イオンに加えて、ストロンチウム( $\text{Sr}^{2+}$ )、ナトリウム、ホウ酸( $\text{BO}_3^{3-}$ )、アルミニウム、ケイ酸( $\text{SiO}_3^{2-}$ )等の多種のイオンを高濃度に放出するというユニークな特徴を備えている。修復材料からのイオンの徐放による付加的効果という点では、フッ化物イオンによる歯質強化や再石灰化がよく知られているが、マルチイオン徐放能を備えた S-PRG フィラーでは、以下のようなさまざまな作用の発現が確認あるいは期待されており、“Bio-active”な材料としてその可能性に注目が集まっている。

### 1. 歯質強化

S-PRG フィラーはもともとフッ化物イオンの徐放・リチャージ能に優れている。これに加えて、ストロンチウムイオンを高濃度に放出する特性があるため、ストロンチウムアパタイトの形成等による歯質の耐酸性向上が期待できる。

### 2. 酸の緩衝

フッ化物やストロンチウムをはじめとするマルチイオンの徐放は、中和・緩衝作用を示し、酸による脱灰を抑制する。S-PRG フィラーを含有するレジン系コート材 (PRG バリアコート) 上での *Streptococcus mutans* の酸産生を調べた演者らの研究においても、pH 低下に対する抑制効果が認められている。

### 3. 石灰化および硬組織形成の促進

S-PRG フィラーにはアパタイトの形成促進作用が認められる。石灰化を促進する効果のあるストロンチウムイオン等が関与しているものと考えられ、脱灰部の再石灰化や知覚過敏鈍麻に有利である。また、ストロンチウムは、造骨系細胞を活性化し、骨形成などにも促進的に働くことが知られており、S-PRG フィラーによって象牙質や骨等の硬組織形成誘導がもたらされる可能性がある。

### 4. 抗プラーク性、抗菌性

以前より、S-PRG フィラーを配合した修復材料上ではバイオフィルムの成熟が阻害されることや、S-PRG フィラーからの溶出液が oral streptococci に対して静菌的に作用することが報告されている。演者らも、最近、S-PRG フィラーを配合したコンポジットレジン上では *S. mutans* の増殖が抑制されることを確認した。S-PRG フィラーによる抗菌効果の発現メカニズムはまだ詳細には解明されていないが、S-PRG フィラーからは、点眼薬や含嗽剤に防腐目的で配合されるホウ酸イオンが高濃度で放出されることから、これが抗菌性発現の一因となっている可能性が高い。また、S-PRG フィラー溶出液はう蝕関連細菌以外の細菌にも効果を示し、たとえば *Porphyromonas gingivalis* と *Fusobacterium nucleatum* の凝集を阻害することなどが報告されている。

S-PRG フィラーを配合したさまざまな材料がすでに市販されている。マルチイオン徐放の臨床的有効性については、現在エビデンスの収集が行われている段階であるが、上記のような多くの基礎研究成果に鑑みれば、S-PRG フィラーが臨床のさまざまな場面で有用となることへの期待は大きい。

## フロアブルコンポジットレジンの臨床

鶴見大学歯学部保存修復学講座

秋本尚武

現在、歯科材料メーカーでは、コンポジットレジン（CR）とレジン接着材の開発・改良が続けられ、物性のさらなる向上はもちろん、材料に機能性をもたせるなどさまざまな取り組みが行われている。一方で、これらの材料による臨床的性能はほぼ頂点の域にまで達し、10年を超えるCR修復の長期臨床成績も報告されている。世界中の歯科材料メーカーが次々と開発する高品質の材料により、臨床家は前白歯を問わず安心してCR修復を行うことができるようになった。

CR修復には一般的にユニバーサル（ペースト）タイプのCRが用いられてきたが、驚くことにここ数年の市場分析ではフロアブルCRのシェアがユニバーサルタイプのCRと同等かそれ以上であると報告され、一般臨床で修復に使用するCRは従来のユニバーサルCRからフロアブルCRへとシフトしてきているようである。これまでのフロアブルCRは、フィラー含有量を少なくしフロー（流動性）を出していたが、ここ最近各社ともフィラーの表面処理（シランカップリング処理）方法を改良し、フロアブルCRでありながらユニバーサル（ペースト）タイプのCRと同等のフィラー含有量を実現した製品もある。結果として、物性はユニバーサルCRにほぼ匹敵するまでに改善され、白歯部でも使用可能な製品が開発されている。また、物性とともペースト性状の改良も進み、これまでのフロアブルCRの代名詞であったハイフロータイプからミディアムフローやローフロータイプなど、各社ともさまざまな流動性をもつ製品を開発している。さらに、ペースト採取時に流動性がある一方で充填後（採取後）にはペーストが流れない形態保持性をもつ製品もいくつか開発されており、「フロアブル」という言葉のイメージを新たにすることがある。

これまでフロアブルCRは、フィラー含有量が低いことからCRとしての物性が足りず、適応症として窩洞のライニングや小さなくさび状欠損などに用いられていた。しかしここ数年、物性の向上など進化したフロアブルCRは、その適応症を大きく広げさまざまなCR修復の症例に用いられ、これまでのユニバーサルCRに取って代わる勢いである。現在では国内外を問わず非常に数多くのフロアブルCRが市場に溢れ、そして一般臨床家を中心に臨床で広く用いられ始めている。まだまださまざまな面でユニバーサルタイプを完全に超えるまでの材料にはなっていないが、今後さらに機械的物性や操作性そして表面性状が改良され、すべてのCR症例に適応可能なフロアブルCRが開発され、ますます臨床での使用が増えることは間違いない。フロアブルCRの特性により、これまでの充填方法とは少し異なるテクニックが必要なフロアブルCRの操作感を修得し、自在に扱えるようになることでCR修復の臨床を楽しく、そして充実させることができるであろう。