

関係を、光学顕微鏡・コンタクトマイクロラジオグラフィ・走査型電子顕微鏡で比較観察した。

その結果、研磨片を次亜塩素酸ナトリウム溶液で処理後、酸で処理（次亜塩素酸-酸処理）すると、セメント質の層板構造が走査型電子顕微鏡で観察できることを初めて明らかにした。層板構造はその線維成分により、シャーピー線維層と基質線維層に分けられた。光学顕微鏡での成長線は、マイクロラジオグラフィでは、低石灰化薄層を伴う高石灰化の薄層、または、低石灰化層と高石灰化層の境界線と一致した。これより、成長線は一種の石灰化過程での断層構造であると考察した。次亜塩素酸-酸処理による溝形成は高石灰化の成長線に伴走する低石灰化薄層と重なることを明らかにした。次亜塩素酸ナトリウム単独処理を施した試料のマイクロラジオグラフィ像では、成長線に伴走する低石灰化薄層のX線吸収度が特に大きく低下した。これより、次亜塩素酸ナ

トリウム処理は成長線に伴走する低石灰化部分に作用し、その有機成分を溶出したためと考察した。また、次亜塩素酸-酸処理による層板の溶出状態・溝の壁面構造の差異などから、溝形成にはセメント質中の線維性基質構造も関与し、成長線を境に線維性基質の配列や無定形基質の量なども変化しているものと推測した。

歯の硬組織の中で組織構造の解明が進んでいないセメント質において、本研究は新しい組織処理方法と複数の観察方法を組み合わせて、幾つかの重要な組織構造を明らかにした。これらの知見は、今後セメント質の微細構造、歯根面齲蝕・歯周罹患根面の病態機構等のさらなる研究・考察するうえで、有益な基礎を築いたものといえる。また、実験方法および結果・考察・解釈等も全て妥当である。

以上のことから、本論文は博士（歯学）の学位論文に値するものと判定した。

| | |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 三浦宏子(青森県) |
| 学位の種類 | 博士(歯学) |
| 学位記番号 | 乙第10号 |
| 学位授与の日付 | 平成5年3月19日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当(論文博士) |
| 学位論文題目 | フルオロアパタイト生成における歯質とフッ化物溶液との反応条件に関する基礎的研究 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 上田五男 副査 教授 松田浩一 副査 教授 大野弘機 副査 教授 馬場久衛 |

論文内容の要旨

研究目的

フッ化物局所応用が歯質の抗齲蝕性を高めるのに有効であることは、多くの研究報告から明らかであるが、処理効果の確実性については臨床上なお改善すべき問題が残されている。

歯質にフッ化物局所応用剤を作用させると、歯表面にフルオロアパタイト(FAp)、フッ化カルシウムなどが生成され、抗齲蝕性を発現すると言われている。現在使用

されているフッ化物局所応用剤は、フッ化カルシウムを優勢に生成させる処方であり、FApは生成しにくいと言われている。歯面上に生成したフッ化カルシウムは、歯質に対するフッ素供給源となり、齲蝕予防効果の発現に寄与するとの説があるが、フッ化カルシウムを多く生成させる現在の応用剤は、歯質をかなり溶解させるものである。また、生成したフッ化カルシウムが唾液中に溶出しやすいなど、処理の有効性においてなお問題がある。一方、FApはフッ化カルシウムより難溶性であり、歯質の

耐酸性を高めるのに適したフッ化物であることは、従来より認められている。しかし、歯面処理によってFApを優勢に生成させる局所応用剤の条件は見い出されておらず、またその方法を追求した報告も少ない。

そこで、本研究では、酸性フッ化物溶液塗布において、より高い抗齲蝕効果を有すると考えられるFApを、歯面上に効率よく生成させるための処理条件を導くことを目的として、まず、酸性フッ化物溶液と歯質との化学反応機構について理論解析を行った。本研究では、反応の開始時から平衡状態に至るまでの過程を、コンピュータを用いた数値解析法より求めた。すなわち、酸性フッ化物局所応用剤を歯質に作用させた時、歯質の溶解とFAp、フッ化カルシウム等の塩の生成がどのように進行し、最終的に、どのような生成物が得られるかを解析した。

次に、FApを析出させるモデル化した反応実験と、それらの系についてのシミュレーションを行い、両者の結果を比較した。また、生成したFApの結晶学的特徴からも局所応用剤の条件について検討した。

材料および方法

- 1) 歯質と酸性フッ化物処理液との反応は、ヒドロキシアパタイト (HAp) 粉末とフッ化物を含む酸緩衝液との不均一系反応であると考え、その系内で起こりうる反応の式について、平衡条件等を考慮して理論解析を行った。まず、初期条件として系のpHを緩衝液のpHに設定し、その後、系のpHをわずかずつ上昇させながら、系全体が平衡に達するまでの反応過程における系内化学種の濃度変化、生成物の種類とその量などを逐次計算した。これと併せて、解析結果と実際の反応との対応をみるために、同一の条件について反応実験と生成物の確認を行った。
- 2) FAp生成実験は、均一溶液系と、歯質アパタイト粉末とフッ化物処理液からなる不均一混合系について行い、フッ化カルシウムの生成を抑制し、FApの生成を増加させる条件を設定した。均一系でのFAp生成実験は、pH4.0, 4.7および5.7の酢酸緩衝液中に、酢酸カルシウム、第一リン酸カリウム、フッ化カリウムをそれぞれ定量ポンプを用いて定速で添加した。反応過程におけるpHの変化ならびに溶液中のカルシウムイオン濃度、総リン酸濃度、総フッ化物濃度を所定の時間毎に測定した。反応剤の添加終了後、生成した沈澱物を熟成、洗浄、凍結乾燥し、その収量を測定するとともにX線解析分析、赤外線吸収スペクトル分析およびSEM観察を行った。また、この反応条件と同じ条件での理論解析をコンピュータを用いて行い、実験結果と比較した。

不均一混合系におけるFAp生成反応は、フッ化物処理前に歯質アパタイトを酢酸緩衝液に溶解させ、その後、定量ポンプを使ってフッ化カリウムを徐々に添加し、均一系の場合と同様、反応の追跡、生成物の分析ならびに理論的解析を行った。

結果および考察

- 1) 酸性フッ化物溶液中にHApを加えたときの反応についてのシミュレーション解析の結果、この反応系ではHApの溶解に続いてフッ化カルシウムがまず生成される。さらにHApの溶解が進むと、溶液中のイオン濃度がFApの溶解度積に対して過飽和となり、FApが生成し始めることが明らかになった。そして、平衡状態に近づくにつれて、HApの溶解とFApの沈澱が進行するとともに、一旦生成したフッ化カルシウムが溶解することが分かった。また、pHが低い条件では、初期におけるフッ化カルシウムの沈澱量が多く、しかも、その沈澱がFApと混在する可能性が高くなることも判明した。以上の反応機構は、これまでに報告されている研究結果をよく説明しうるものであり、計算と同条件で行った実験結果とよく一致していた。ただし、実際のFAp生成は、極めて緩慢に進行するため、最終的にはFApを生成する処方であっても、実際にはフッ化カルシウムが有線的に沈澱し、FApの生成を妨げていることが分かった。
 - 2) 上記のことをもとにして、FApを優先的に生成する条件を設定した。均一系からFApを生成させるには、沈澱生成を促進させるためにかなり過飽和な状態を作る必要があり、その際、フッ化カルシウムが同時に生成される可能性が高くなる。特にpHが低い系においては、フッ化カルシウムとFApの同時沈澱が起こりやすくなるために、FApの化学量論比よりもリン酸濃度が過剰な系を用いる必要があることが判明した。この均一系から生成したFAp結晶は、pHによって結晶成長の様式にも大きな差異が認められた。
- 歯質を含む不均一系ではFApの析出は均一系より速やかに進行するが、いずれの場合においても、理論値よりも塩生成が遅れて生じた。しかし、最終的に生じる塩の種類および生成量はかなり正確に予測できた。また、このように、予め歯質を溶解させた後にフッ化物溶液を作用させると、フッ化カルシウムの生成が抑制され、FApが生成された。したがって、FApを効率よく生成するには、このようなtwo-step methodが有効なことが分かった。また、フッ化物歯面塗布剤の溶液条件として、フッ素濃度だけでなく、pHおよびリン酸イオン濃度が非常に大きな影響を与えることも示

した。

本研究で得られた結果およびその手法は、既知の実験報告の理論的裏付けとなるのみではなく、フッ化物処理

法の改善を考える上での基礎的指針となるものと考えられる。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

本論文では、酸性フッ素溶液塗布によって、FApを歯面上に効率よく生成させるための処理液条件を導くことを目的として、酸性フッ素溶液と歯質との化学反応機構について、コンピュータシミュレーションの手法を導入して解析した。つまり、酸性フッ化物溶液とHApから成る不均一混合系が、どのような反応の過程を経て、最終的な平衡状態に達するかを数値解析した。

その理論解析の結果、酸性フッ化物溶液中にHApを加えた時の反応では、HApの溶解に続いてフッ化カルシウムがまず生成し、溶解が進むと溶液中のイオン濃度がFApの溶解度積に対して過飽和となり、FApが生成し始めることが明らかになった。さらに、この反応系が平衡状態に近づくにつれて、HApの溶解とFApの生成が進行しフッ化カルシウムが溶解することが分かった。しかし、反応実験の結果、実際のFAp生成は緩慢に進行するため、理論的に最終生成物としてFApを多く作る処方であっても、フッ素反応後24時間経過した段階で、フッ化カルシウムが多く残存し、FApの生成量が少ないことが判明した。

次に、短時間で効率よくFApを生成させる条件として、酸による歯質の溶解の後、フッ化物溶液を徐々に作用させる方法を検討した。この場合、フッ素が作用する前に、カルシウムおよびリン酸が供給されるため、フッ化カルシウムは殆ど生成されず、FApが優先的に生成することが実験的に確認された。また、FApの生成は、従来フッ素濃度に大きく依存するといわれているが、むしろ第三リン酸イオン濃度とpHに強く依存することが明らかになった。

本論文は、FApの生成条件として、フッ素濃度だけでなく、pHおよびリン酸イオン濃度が大きな影響を与えることを解明した最初の研究である。また、本研究の手法は、フッ化物局所応用の作用機構に関する理論的裏付けを行う上で有効であるばかりでなく、種々の反応条件に適用できるため、フッ化物局所応用剤の開発、評価を行う際の基礎的指針となる。

以上のことより、本審査委員会は本論文を博士(歯学)の学位論文として受理するに値すると判定する。