

Salvatore Sauro, David H. Pashley

アブストラクト

歯科系の接着剤はこの 10 年間でかなり改善されてきた。だが、接着後の知覚過敏や接着強度の早期低下、接着面や周囲の劣化、生体適合性などの欠点は依然として、接着剤における看過できない問題と考えられている。レジン含浸層内のコラーゲン線維の酵素による分解並びに重合体の加水分解が、レジン (resin) と象牙質の接着面を不安定にする主な原因であると考えられている。しかし、歯牙硬組織と相互作用してミネラルが枯渇した歯牙硬組織を再石灰化することでレジン-象牙質の接着面劣化を防ぐ、「スマート」レジンベースの接着剤で治療するとレジン-象牙質間接着の耐久性を改善することができる。さらに、既存の接着剤によるレジン-象牙質接着面は、機械的特性がよくないという性質がある。一方、再石灰化による接着治療法は、レジン含浸層を強化し、応力の局所的な集中を分散させて、緩やかな剛性勾配を作り出すと考えられる。このレビューでは、一見関係なさそうな多数の報告を集めて、それらの報告がレジン-象牙質接着の耐久性の向上にどう関与しているかを明らかにしようとした。レジン-象牙質接着面を再石灰化するこの革新的で新しいアプローチは、レジン含浸層に対する様々な経時劣化を防御し、う蝕を予防する役目を果たしていると考えられる。最近の研究では、生体活性ガラス 45S5 (BAG) を用いたエアアブレーション技術により、接着面を治療用生体活性スミアの層で覆えることを明らかにした。BAG は体液と反応するとハイドロキシアパタイト (HAP) の沈殿を促し、さらに、特にグラスアイオノマーセメント (GIC) やレジン添加型グラスアイオノマーセメント (RMGIC) などのフッ素徐放基剤と併用すると接着面で象牙質の再石灰化を促す。これらの治療法での再石灰化効果は、ポリ (アクリル酸) のようなカルシウム封鎖材の存在下で増強される。しかし、GIC 系材料やケイ酸カルシウムセメントでは象牙質の力学的特性を回復できない。そこで、高度な再石灰化特性を有するイオン放出充填薬とマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 阻害薬を含む (30~50wt%) 実験的接着剤が開発され、ポリ (アスパラギン酸) (PASA) やポリアクリル酸 (PAA) などのカルシウム封鎖ポリアニオン酸あるいはトリメタリン酸ナトリウムなどの生体模倣コラーゲン類似物を含むレジンプライマーと組み合わせて、レジン-象牙質接着面の再石灰化を行うようになった。この生体を模倣するアプローチは、水に富みレジンに乏しい象牙質接着面を元の剛性 (すなわちヤング率) に戻す「ボトムアップ」再石灰化を促す。次のステップは、流動性のある合成レジンとか、再石灰化を行ってレジン-象牙質接着面の劣化を防ぐことで臨床的寿命を高める生体模倣薬を含む「スマート」接着剤などのレジン系基剤の商品化である。

International Journal of Adhesion and Adhesives; Volume 69, September 2016, Pages 39-57

1. 概観と基本情報

まずは、本レビューで使用する用語を定義する必要がある。再石灰化（Remineralisation）とは、歯牙硬組織（すなわち、エナメル質と象牙質）がミネラルを失い、その後にミネラルを取り戻して回復していくという生体力学的プロセスを意味する。その良い例として、酸エッチングしたエナメル質の再石灰化がある。通常、エナメル質に 32%～37% のリン酸をエッチングすると、エナメル質結晶が数ミクロン単位で溶解する。この粗くなったエナメル質表面には、何百万ものナノサイズあるいはミクロサイズの凹凸ができ、これが接着レジンで接着する際に機械的な保持力を生む。レジンは浸透しない酸エッチングで処理したエナメル質のこの「凸凹」状態は、唾液中のイオン化カルシウムとリン酸塩によってエナメル質が再石灰化していくにつれて、残存するアパタイトの種子微結晶を利用したエピタキシャル結晶の沈着が起こり、より多くの「エナメル質」を層状に成長させることで、数日から数週間かけて緩やかに消失していく[1]。

完全に脱灰してしまった象牙質コラーゲン線維の再石灰化は、脱灰によって線維外および線維内のアパタイト結晶がすべてなくなっていることが多いため、はるかに困難である。エチレンジアミン四酢酸（EDTA）を用いて象牙質を短時間に脱灰した場合は、一部の繊維外アパタイト結晶のみが除去されるだけなので、結晶が残っている。適切な量のイオン化カルシウムと 3 価のリン酸塩でエッチングすると、象牙質の表面はエピタキシャル成長によってミネラルを取り戻すことができる[2]。

32～37% のリン酸を使用して象牙質を脱灰すると、象牙質コラーゲンからすべての結晶子が除去されてしまう。そうすると、新しい結晶の核形成のために必要となる繊維外および繊維内のアパタイトミネラルが残らない。もしこのような象牙質を Ca^{++} と PO_4^{3-} の過飽和溶液に浸すとミネラルを取り込むことになるが、それらのミネラルはコラーゲン線維の「中に」ではなく、「上に」あることになる。この理由は通常、Ca/P 結晶の成長が速すぎることにある。象牙質コラーゲン線維の力学的特性を回復させるためには、非晶質リン酸カルシウムのような特定の Ca/P 化合物が、ナノメートルサイズの脱灰象牙質コラーゲンの隙間を埋める必要がある[3]。

ほとんどの専門家の見解は、細線維のわずか 40nm の長さの隙間から結晶化が始まるという点で一致している。40nm を超えるような Ca/P 結晶も、脱灰したコラーゲンに「入り込む」ことはないと考えられる。

このことは、接着面で象牙質コラーゲンを再石灰化するために用いられる、ほとんどの最新の再石灰化技術（すなわち、グラスアイオノマーセメントやケイ酸カルシウムセメント）にあてはまる[4]。一方で、最新の研究では、非晶質（非結晶性）リン酸カルシウムが生体模倣的に安定した「流動的」な状態で、コラーゲン線維に入り込むことが示唆されている。Ca/P のサイズを小さくできる生体模倣物質としては、一般に、PAA、PASA や他のポリ（カルボン酸系）などのポリアニオン化合物がある。これらの化合物はいずれも、イオン化カルシウムと結合してその機能発現濃度やサイズを低下させ、コラーゲン線維内のナノメートルサイズの水で満たされた隙間にゆっくりと浸潤していく。

コラーゲン原線維内のナノメートルサイズのアパタイト結晶の存在は、高分解能透過型電子顕微鏡（TEM）によってのみ観察できる。X 線密度またはエネルギー分散 X 線分光法（EDX）などの方法を用いたミネラル密度の測定では、ミネラルの沈着を示すだけだが、それらのミネラルはコラーゲン原線維の中ではなく、上にある場合が殆どである。このような再石灰化では、石灰化象牙質の硬さを元の値(18～22 GPa)に戻すことはできない。レジン-象牙質接着面のナノインデンテーションによって、局所の硬さと剛性の重要かつ定量的な情報が得られる[5,6]。多層複合材料において、各層の剛性が大

大きく異なる場合、その複合材料に応力を加えると、剛性の差が最も大きい部分に応力の高い集中が生じる。象牙質表面を酸エッチングして完全に脱灰すると、ミネラルフリーの水飽和脱灰象牙質マトリックスの剛性は 134KPa と低くなることが報告されている[7]。しかし、水飽和象牙質マトリックスに接着レジンに完全に浸透させた場合でも、この重合レジンの剛性はわずか 3~4 GPa である[6]。従って、剛性の高いレジンコンポジットで覆われた接着層とレジン含浸層の上部に応力が集中（10~15 GPa）し、また、水で満たされた脱灰マトリックスが下層の無機質化象牙質と出会うハイブリッド層の下部に応力が集中する（18~21GPa）と予想される。

理想的な多層複合材料は、剛性の「滑らかな」勾配を示し、局所的な応力集中を防止する。レジン浸透領域は 3~4 GPa しかないが、レジン接着された象牙質がアパタイトミネラルで「裏充填」された場合、ハイブリッド層の領域は 18GPa に近い剛性値を持つ[5,6]。理想的な象牙質レジン含浸層は、部分的に脱灰した 2~3mm のコラーゲン線維の層であり、カルシウムとリン酸塩、およびポリアニオン酸などの生体模倣分子を含む流動性レジンベースの複合材料で覆われた 3~4GPa の接着レジンの浸潤によって保たれているものである。イオン放出型の流動性コンポジットは、ポリアニオン安定化カルシウムイオンとリン酸イオン（すなわち非晶質リン酸カルシウム）をゆっくりと放出し、レジン浸潤コラーゲン内の水分をアパタイト結晶にゆっくりと置き換えていく[8]。これによって、レジン浸潤象牙質の剛性は 10~15GPa 程度に上昇すると考えられる。治療用レジン複合材料が充填物質を放出すると、レジンと歯牙の接着面は最終的にアパタイト結晶で満たされ、完全に再石灰化した歯牙の剛性は 18~20GPa の値に達するようになる [5、6]。最終的に、コラーゲン線維は元の硬さを取り戻し、結合しているコラーゲンの再石灰化により、内因性プロテアーゼさえも活性が抑制されて再化石化されることになる[9]。

2. 背景および序

Dr. Buonocore[10]は、エナメル質のような硬い歯科基材にレジン系材料を接着させるための最初の基本的概念を示した。要するに、85%オルトリン酸を用いてエナメル質を化学的に処理することで、液体レジンが浸透する微小孔を空け、接着後にエナメル質にナノレベルあるいはマイクロレベルのレジン突起を形成することを推奨した[11]。リン酸でエッチングした場合、エナメル質の結合は予測可能であり、成功することが一般的に認められている[2]。これは主に、非常に硬いハイドロキシアパタイト結晶（~96wt%）と、ハイドロキシアパタイト結晶に結合したエナメルリンとして知られるエナメル質特異的発生タンパク質（1~2wt%）からなるエナメル質の独特な組成によるものである [12,13]。出来たエナメル質にはコラーゲンが含まれておらず、同定されたメタロプロテイナーゼは MMP-20 のみである[9]。

それに引き換え、歯の大部分は象牙質で出来ている。象牙質は 50~70vol%カルシウム欠乏炭酸塩に富むハイドロキシアパタイト [HAP: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] でできている。象牙質の結晶サイズ（5nm×30nm×100nm）はエナメル質よりも小さく、カルシウムは化学量論的 HAP より少ないが、炭酸塩を 4%~5%含んでいる。また、象牙質には 30%の有機成分があり、その内訳は、i) 90%が I 型コラーゲンとごく少量の III 型および V 型のコラーゲン、10%がプロテオグリカンやグリコサミノグリカンなどの水に富む非コラーゲン性タンパク質（NCPs）、ii) 象牙質の体積の 20%が自由水（例えば、管内液）と結合水である [14]。非コラーゲン性タンパク質は、形成中のアパタイト結晶の様々な表面に選択的に結合することができ、結晶の成長を特定の方向に導き、多様な結晶形状（例えば、針

状結晶や板状結晶)を作り出す。実際、HAPの結晶はコラーゲン線維と密接に結合していて、コラーゲン線維の間に取り込まれている[15,16]。

象牙質の特徴として、内径0.8~2.5mm程度の長い微細な管があり、歯原細胞の細胞質突起(図1A)と管内液で満たされていることがあげられる。露出した象牙質表面の極度の感受性は歯槽液の移動で説明でき、歯髄液が外側に漏れ出した結果である(図1B)[17]。表在性象牙質と深在性象牙質との間の固有水分の差異は、水飽和象牙質におけるビス-GMA(ビスフェノール-アジグリシジジメタクリレート)、TEGDMA(トリエチレングリコール-ジメタクリレート)およびUDMA(ウレタン-ジメタクリレート)のようないくつかのジメタクリレートモノマーの不溶性に起因する深在性象牙質における低いレジンデンチン結合強度の原因である可能性がある[18,19]。尿細管の内腔は、高ミネラル化した尿細管周囲象牙質(PTD)の密な輪で囲まれており、尿細管の間の象牙質は尿細管間象牙質(ITD)として知られている。ITDに含まれるミネラル化したコラーゲン線維や、細管長軸に直交する非コラーゲン性タンパク質の量は約30wt%であるが、PTDに含まれるコラーゲンの量(~10wt%)ははるかに少ない[20]。象牙質のコラーゲン相と同様に象牙質に固有の湿潤性があるため、表面エネルギーが低下し、レジンの接着がうまくできなくなる[11]。このことが、レジン-エナメル質結合に比べてレジンデンチン結合の耐久性が低下する原因のひとつである[2,6]。ただし、脱ミネラル化したコラーゲン線維の崩壊を避けるために、接着手技中は水が絶対に必要である[21]。

「近代歯科接着剤の父」と呼ばれるOskar Haggerは、1949年にジメタクリレート-グリセロリン酸(GPDM)を、化学的に硬化したレジン系修復材料(セブリトン:Sevritons)と共に液体虫歯シール(セブリトン虫歯シール、スイ斯特許第278946号、1951)に組み合わせて、最初の接着剤を開発した[22~24]。この接着剤により、象牙質とセブリトン間で相互作用する領域を形成できた。このことは、組織学的検査[25]によって初めて証明され、その後、TEM分析によって、これらのレジン系システムが象牙質に数ミクロン(~3 μ m)しか浸透していないことが確認された。よって中林は、レジンでも象牙質でもなく、両方の混在した層であるため、ハイブリッド層[26]と呼んだ。さらに、Eickら[27]は走査型電子顕微鏡(SEM)を用いて、モノマーが象牙質に浸透していることを確認した。しかし、失敗した接着結合の両面をスミア層が覆っていたことから、見かけ上の接着強度は実際にはスミア層粒子内の凝集力の強度であると結論された[28]。これらのタイプの接着剤は、1960年から1970年の間に使用され、第一世代および第二世代の接着剤として定義された。典型的な第一世代の接着剤は、機能性モノマーNPG-GMA(N-(2-hydroxy-3-methacryloxypropyl)-N-phenylglycine)を含み、スミア層内のカルシウムイオンをキレートして2~3MPaの接着強度を生むことができる。第二世代の接着剤は通常、エタノール溶媒中にフェニルP[2-(メタクリロキシ)エチルフェニル水素リン酸]などの酸性リン酸エステルモノマーと親水性樹脂モノマー(HEMA:メタクリル酸ヒドロキシエチル)を含むものである。その作用機序は、モノマーのリン酸基とスミア層内のカルシウムイオンとの静電的相互作用に基づくもので、5~6MPaの結合強度を達成することができた。このような弱い結合は、重合されたときに生じる重合収縮力(12~15MPa)にこれらの接着が耐えられず[29]、虫歯の周辺から剥離して辺縁漏出を引き起こし、細菌の侵入を許した[11,28]。

1980年代には第3世代の接着剤が登場した。これらの接着剤は通常、37%リン酸という強い酸エッチング剤を使用して、スミア層を完全に除去し、下層の象牙質基質を8~10mmの深さに全て脱灰させる。最初に分離するプライマーは、脱灰象牙質と象牙細管に浸透するように設計され、接着強度の向上を図った。しかし、接着強度は依然として重合収縮力未満であった[29,30]。さらに、これらの接着剤の接着性能は通常、経時的に劣化し、これが辺縁の変色、微小漏洩および二次う蝕の原因となっ

た[23,28]。エッチング剤が、モノマーが浸潤するよりも深い象牙質マトリックスまで脱灰していることが懸念された。さらに、臨床医がエナメル質を乾燥させる際に象牙質を過乾燥させることが非常に多く、コラーゲン原線維の崩壊を引き起こしていた。そこで、Kanca [21]は、象牙質のレジニン濾過を改善するために、ウェットボンディング法を導入した。

1990年初頭に、エッチング剤、プライマー、接着剤を必要とする新しい接着剤システム（第4世代）が作られた。親水性プライマーは浸透象牙細管と象牙質基質の両方に浸透し、疎水性の強い接着剤の浸透を容易にした。この時、接着歯科学に大きな革命が起きたのである。実際、1990年代の末には、プライマーと接着剤を1本にまとめ、接着ステップを3ステップから2ステップに簡略化した第5世代の接着剤が開発された。これらを「セルフプライミング接着剤」と呼ぶ著者もいる。

2000年代の初頭、第6世代と呼ばれる新しいクラスの接着剤が登場した。これらは「セルフエッチングプライマー接着剤」と呼ばれ、技術的に大きな一步を踏み出すことになった。これらの接着剤、すなわちリン酸を用いる酸エッチングステップは、エナメル質と象牙質を同時にエッチングしてプライミングすることができる十分な機能的酸性モノマーをプライマーに組み込むことにより、リン酸を用いた酸エッチング工程をなくし、続いて、無溶剤で比較的疎水性の強い接着剤を塗布した[31,32]。

最新の接着剤は、エッチング液、プライマー、接着剤を一液に配合した「オールインワン接着剤」とか「ユニバーサル接着剤」と呼ばれ、リン酸エッチングの前処理剤あるいはセルフエッチング型接着剤として使用できる[11,32]。現在、臨床使用が可能な接着剤は、エッチングアンドリンス接着剤(ERA)とセルフエッチング接着剤(SEA)の2種類のみである。ここでは、グラスアイオノマー基材をセルフエッチング剤のカテゴリーに含めている[11,32]。

Dr. Hagger のコンセプトが、より長持ちする新しい歯科用接着剤を生み出すために、現在の研究者らによってどのように採用されているのかは、とても興味深いことである。歯科用接着剤の成功の鍵は、象牙質およびエナメル質の酸エッチングによる微小機械的保持力にあることを長年にわたって受け入れてきた今日、象牙質接着に関する現代の概念は、接着剤と歯面との分子的相互作用によって接着が達成されるという Dr. Hagger の当初の概念にしっかりと基づいている [23]。

脱灰象牙質への接着システムの不完全な浸潤は、特に ERA が使用される場合、レジン系の歯科修復物の臨床上的成功に対する明らかな妨げとなる[16,33,34]。ほとんどの接着システムは非常に良好な即時接着強度生み出すが、長期的な強さは依然として修復歯科および接着歯科における懸念材料となっている[16,35]。リン酸を用いた酸エッチングは、MMP やシステインカテプシンなどの象牙質マトリックスの内因性プロテアーゼを露出させ活性化させるので、理想的な処置と考えられる[9,16,31]。これらのプロテアーゼは加水分解酵素であるため、コラーゲンを加水分解するには水が必要である。しかし、レジンに完全に浸透させ、すべての水をレジンに置き換えることはほとんどできないため、ハイブリッド層内に水で満たされたナノレベルあるいはマイクロレベルの微小孔が生じ、コラーゲン繊維は保護されないままに酵素を介した加水分解を受け、レジンと象牙質の結合の耐久性が損なわれる [16,31,32]。

ハイブリッド層が劣化すると、レジン-象牙質接着の耐久性が低下し、結果として歯構造の破壊が進行する。今回の改訂版では、レジン-象牙質接着の耐久性向上に寄与する新技術を紹介する。レジンデンチン界面の再石灰化に対する革新的なアプローチは、ハイブリッド層を経時的な劣化から保護するものと考えられる。

3. 現在歯科で使用されている接着剤に関する概要

長年にわたり、接着剤は、各種の製品の異なる構成要素（エッチング液、プライマー、接着剤など）を体系化するために「世代」別に分類されてきた。しかし、接着剤を世代に基づいてこのように分類するのは、普遍的に受け入れられているわけではない。さらに、毎年多数の新しい基材が作られているので、この種の分類はかなり曖昧で、混乱を招いている。

現代の接着剤は、現在、歯牙硬組織との相互作用に基づいて、エッチング&リンス接着剤（ERA）またはセルフエッチング接着剤（SEA）のどちらかに分類されている[31,32]。ERA では、32%~40%のリン酸エッチングを用いて表層象牙質のスマア層の完全除去と完全脱灰を行い（図 1A）、その後水洗し、レジンプライマーと接着剤（3 ステップ接着）または 1 ボトルのセルフプライミング剤（2 ステップ接着）を塗布する必要がある[31]。一方、セルフエッチング接着剤はスマア層を部分的にしか除去せず（図 2A および B）、脱灰コラーゲンの非常に薄い層を露出させる（図 2C）。これは、グリセロリン酸ジメタクリレート（GPDM）、10-メタクリルオキシデシル-リン酸（10-MDP）または 4-メタクリロキシエチル-トリメリト酸（4-META）など、リン酸またはカルボン酸官能性モノマーを含む酸性メタクリレートプライマーを使って行われる。プライマーを 10~20 秒エッチングした後、下塗りした象牙質を水洗せず、プライマー中の 10~15%の水分を空気で蒸発させ、接着剤で被覆して光硬化させる（2 ステップ接着）。ワンボトルつまりオールインワンの接着剤は、酸性-メタクリレート、HEMA のような親水性モノマーおよび UDMA、TEGDMA のような幾つかの架橋ジメタクリレートを含む接着剤を 1~3 層塗布する（オールインワン・シングルステップ接着）[31,32]。

接着剤の組成や化学的性質はクラスによって異なるが、アクリル系樹脂モノマー、有機溶剤、開始剤、阻害薬、時にはナノフィラー粒子などの共通の基本成分を含有している[36]。架橋ジメタクリレートおよび官能性モノマーは、接着剤の主成分である。これらのモノマーの構造は 3 つの異なる部分に分類できる。即ち、i) 1 つ以上の重合可能なメタクリル酸塩またはアクリレート基、ii) 炭素スパーサー鎖、そして iii) 場合によって官能性酸性基。大きな分子（例えば、ビス-GMA）の一部であるジメタクリレートは一般に水溶性ではないので、疎水性の挙動を示す。このような接着剤は通常、エタノール、アセトンまたは HEMA に溶ける[32,36,37]。

炭素スパーサー鎖の主な役割は、官能基と重合性基を確実に分離しておくことであり、それによってモノマーの特性と出来上がったポリマーの親水性を保護することである。さらに、スパーサーの極性は、熟成中のモノマーの溶解性に影響を与えると考えられる。例えば、接着剤系でモノマーの親水性スパーサーを使用すると、水の収着と溶解性が増加し、疎水性スパーサーを使用すると、減少させることができる[38,39]。

機能性モノマーは、脱灰のためのエッチングや歯科硬組織への浸潤、湿潤、フッ化物の放出、抗菌効果など、いくつかの目的を果たすと考えられる[40,41]。しかし、いくつかの官能性モノマーの別の役割は、歯の基質に存在する HAP のカルシウムへの化学結合を促進することである[42,42]。市販の接着剤に使用されている最も一般的な官能基は、カルボン酸系モノマー（すなわち 4-META）、そして 10-MDP または GPDM などのリン酸塩系モノマーである。しかし、現在では、他にも多くの官能性モノマーが使用されているか、開発中である[36]。

官能性モノマーの結合強度はその酸性度に関係している。実際、接着剤の pH が非常に低い（pH < 1）と、HAP との酸反応が過剰に進行して象牙質がほぼ完全に脱灰されることが一般的に知られている[40,44]。したがって、HAP 結晶を含まないハイブリッド層は、簡便な ERA 接着剤を使用した場合に起こるのと同様の劣化を起こしやすくなる[16,32]。しかし、水溶液環境下での機能性モノマーの効

果を比較した結果、10-MDP が促進する弱酸性レジン結合は、HAP に対してより効果的で安定した結合を生成することが示された。さらなる研究[32,40]により、現在接着剤に使用されている他の種類の機能性モノマー（4-META、Phenyl-P など）に比較して、10-MDP は HAP に対してより有効で安定したイオン結合を生成することが示唆されている。注目すべきもう一つの重要な研究成果は、10-MDP が二次う蝕を抑制する可能性があることである[45]。この結論は、10-MDP を含むセルフエッチング接着剤によって形成されたハイブリッド層の基部に、酸塩基抵抗性の「ブラッシュ石リッチ」象牙質ゾーンが存在することから導き出された。実際、このゾーンには脱灰液（pH 4.5）や次亜塩素酸ナトリウムに抵抗性の結晶が密に詰まっている[41,45]。しかし、この「超耐性」象牙質層が形成される機序を解明するため、さらなる研究が進められている。

レジン-象牙質結合の保持に化学結合がどの程度寄与しているかについては、まだ議論の余地がある。化学結合の関与は 10%に過ぎないという意見もあれば、それ以上だという意見もある。おそらく、互いに近接した非常に平坦な表面では化学結合は強いであろうが、微視的に粗いエナメル質と象牙質の典型的な表面では明らかにすることが難しい[31]。

4. ハイブリッド層が劣化する過程

この 2～30 年にわたり、歯科材料は、特に修復歯科での接着剤やレジン複合基材の分野において進化・改良されてきた。しかし、象牙質接着性修復物の劣化・破損がう蝕の再発（例えば、二次う蝕）につながるなど、依然としてその寿命が課題であり、直接修復物の置換の主な理由となっている[46,47]。実際、修復物交換の 50%以上が二次う蝕の発生に起因すると報告されている[46,48]。アマルガムの寿命は 20 年以上であるが、接着剤やコンポジットレジン患者の口腔内で 7 年未満しか持たないと推定される[49,50]。つまり、修復した 7 年後でのコンポジットレジン修復物の破損率は、高銅含有アマルガムよりも 50%以上高くなる可能性がある[51,52]。

接着性コンポジット樹脂修復物の寿命に関する問題は、樹脂-象牙質ハイブリッド層分解に寄与することが確認されている 2 つの主な機序に関係している。即ち、i) 有機マトリックスの内因性またはタンパク質分解性の崩壊、ii) レジンマトリックスの外因性または加水分解性の崩壊。この 2 つの機序は相互に関連していて、同時に発生するため、レジン-象牙質結合の耐久性を低下させる。

4.1 コラーゲンマトリックスのタンパク質分解性劣化

前に述べたように、象牙質の有機物質の大部分は I 型コラーゲンであり、有機物質の残りの部分(約 10vol%)はプロテオグリカン、リン脂質およびマトリックスプロテアーゼを含む非コラーゲン性タンパク質で構成されている。最近、内因性の象牙質プロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)とシステインカテプシンが同定され、ハイブリッド層の分解に関与する可能性があるため、非常に注目されている[9,16]。

最近 Sabatini と Pashley によって報告されたように[53]、ヒト MMP は酵素ファミリーであり、その構造的相同性と基質特異性により以下の 6 群に分けられる。コラーゲナーゼ (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18)、ゼラチナーゼ (MMP-2, MMP-9)、ストロメリン (MMP-3, MMP-10, MMP-11)、膜貫通型 (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25)、その他 (MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-22, MMP-23, MMP-27, MMP-28)。これらのエンドペプチダーゼはカルシウムと亜鉛に依存しており、活性化すると、細胞外マトリックス (ECM) 内のほぼすべてのタンパク

質を分解できる[54]。

これらの酵素は、血管新生、組織リモデリング、象牙質形成など多くの重要な生理学的役割を担っているが[55]、象牙質う蝕、歯根膜の病理学的分解（歯周病）、レジンデンチンハイブリッド層にも関与している[42,56]。MMP-2 および MMP-9 は、象牙質における有機コラーゲンマトリックスの内因性プロテアーゼであり、象牙質コラーゲンの破壊に関与している可能性があることが、免疫組織化学的分析によって示されている[57]。MMP はその代表的な自然状態として、結合組織環境を保護するために不活性なチモーゲンとして存在している。MMP を活性化されるためには、化学的な形態の変化が必要である。メタロプロテイナーゼ阻害物質（TIMP）は、MMP が活性型である場合には自然に MMP に結合して、その加水分解およびタンパク質分解活性を阻害することから、MMP の機能的活性を制御しているのではないかとされている機序の 1 つにすぎない[9,32]

Sulkala ら[58]は、酸性樹脂モノマーのような穏やかな酸とリン酸の両方が TIMP を阻害または置換できるため、MMP が活性化されることを確認した。しかし、TIMP の阻害はハイブリッド層の劣化防止に役立つ可能性があるため、完全に理解するためにはさらなる研究が必要である。一方、Nishitani ら[59]は、部分的に脱ミネラル化した象牙質に対する ERA および SEA 接着剤を用いて以前に治療された象牙質内の MMP ゼラチナーゼ（MMP-2 および MMP-9）による病的なコラーゲン分解やゼラチン分解のエビデンスを提示している。この研究で、ERA に使用される 37%リン酸の pH は、内因性 MMP の一部を一時的に不活性化するのに十分であることも示した。これは、リン酸の PO_4^{3-} 含有量が非常に高く、ミネラル化した象牙質と反応すると CaHPO_4 を形成するためであることが、後の研究で明らかにされた。このリン酸カルシウムはコラーゲンと MMP を微細な沈殿物で覆い、数日から数週間かけてゆっくりと可溶化し、活性化されたプロテアーゼがコラーゲン原線維を攻撃できるようにする[60]。多くのエッチング&リンス接着剤は、その組成内に酸性の官能性モノマーが存在するため、この微細な沈殿物を溶解し、MMPS を再活性化する[61]。

セルフエッチングプライマーもこれらの酵素を活性化できる[46]。実際、Mazzoni ら[62]は、2 段階 ERA 接着剤を用いると、レジン - 象牙質ハイブリッド層内に顕著なゼラチン分解活性が見られることをザイモグラフィ分析を用いて示し、象牙質酵素の活性化が 2 段階プロセスを介して起こる可能性を示唆した。このプロセスは、最初の脱灰とコラーゲン線維の曝露から始まり、次に、結合系の酸性度が二次的な酵素活性化を引き起こすと考えられる。この研究はまた、コラーゲン線維を破壊するタンパク質分解およびゼラチン分解の活性が、特にレジンの浸透が不完全なハイブリッド層の下部から始まるという、より多くのエビデンスも示している。したがって、ハイブリッド層の下半分が分解するにつれて、MMP はレジン結合象牙質の上部領域に広がり、ハイブリッド層内の空隙を増大させる[33]（図 4A および B）。

システインカテプシンもハイブリッド層分解を引き起こすことが示唆されている。これらは「広い基質特異性」をもつ 11 種類のヒトプロテアーゼ群であるが、通常は不活性なチモーゲンとして存在する[9,32,63]。これらのパパイン様酵素の活性化は、弱酸性の条件下でも起こりうるが、アルカリ性の条件下でも起こりうる（pH11~13）。Tersariol ら、[63]は DNA マイクロアレイを用いてヒト象牙細管中のシステインカテプシン B を同定した。また、システインカテプシンは、MMP と正の相関を示すタンパク質分解活性を有することが示されており、また、MMP と同様に、低 pH 接着剤の使用により活性化することが知られている[53,64]。したがって、システインカテプシンの活性化がレジン-象牙質ハイブリッド層の劣化をもたらす可能性をある程度示唆している[65,66]。

リン酸エッチング剤の使用により、象牙質がより深く、より完全に脱灰され、コラーゲン線維が露出

し、内因性象牙質酵素による蛋白質分解を受けやすくなるため、ERA ではコラーゲン分解がより進むというのが現在のコンセンサスである (図 4B) [67]。さらにマイルドな酸性の SEA を使用しても、コラーゲン線維は完全に露出せず、象牙細管内に小さなスミア栓が残るため、劣化は依然として起こるが、ERA に比べると少ない[43,68,69] (図 2A)。また、SEA を使用した場合、脱灰とレジン浸潤が同時に起こることも注目に値する[43]。また、SEA を使用した場合、脱灰とレジン浸潤が同時に起こることも注目に値する[43]。

4.2. レジンマトリックスの加水分解性劣化

前述したように、現在使用されているほとんどの接着剤の即時接着性能は優れている。一方、これらの接着剤、特に「簡略化した」組成を有する接着剤の主な欠点は、耐久性が乏しいことである。脱灰象牙質マトリックスへの接着剤の十分な浸透と「高品質」で耐久性のあるハイブリッド層の形成は、長期間の接着強度を確保するための必須条件である[11,16]。

ERA で最も一般的に使用される接着技術は「ウェットボンディング」である。この方法では、象牙質表面を水で濡らしたままにしておくことで、広範囲な空気乾燥後に発生する脱灰象牙質マトリックスの崩壊を防ぐことができる[17,69]。しかし、過剰な水分は親水性レジンのモノマーと競合し、レジンの不完全な浸潤を引き起こすことが示唆されている[34,70]。脱灰象牙質内に残存する水分量は制御が難しく、過剰な残留水分は相分離[71,72]や「水疱」[34,47,73]を引き起こす可能性がある。残念ながら、少量の水を含むだけでも、重合した親水性樹脂相と疎水性樹脂相の間に水トリという形で接着剤成分のナノ相分離が起こる可能性があり、これにより吸水量が増加して重合した接着剤の機械特性が損なわれることがある[68,74,75]。ジメタクリレートモノマーは、水で満たされているハイブリッド層の空隙には浸潤できない[31]。

レジンポリマーの加水分解とそれに続く分解産物の溶出は、レジン-象牙質接着面を不安定にすると考えられる主要な因子である[68,75]。ハイブリッド層のタンパク質分解とは異なり、重合したレジンマトリックスの加水分解は SEA や ERA で起こり、合成ポリマー内で起こる水の収縮に関連している。ポリマー間の共有結合の喪失は、エステル結合への水の付加[11,74,76,77]により、唾液エステラーゼを介しても起こり得る。分解したモノマーが溶出すると、レジンと象牙質の接着面の機械的特性が低下し、水の取り込みが増加する可能性がある。取り込まれた水は、ポリマーの膨潤および樹脂マトリックスの可塑化を誘発することにより、ポリマー鎖間の摩擦力を減少させる[32,75,78]。

このタイプの劣化の重要な因子は、異なる接着剤の組成内の化学成分に関係している[32,76,77]。よりシンプルな接着プロトコルが求められるようになり、1 ステップの SEA 接着剤や 2 ステップの ERA 接着剤など、適用ステップの少ない接着剤の開発が行われるようになった。このようなステップ数の少ない新しい接着剤は、他の多ステップの接着法に比較して、経時変化による接着強度の低下や臨床結果の予測が困難であることはよく知られている。新しい「オールインワン」接着剤は親水性が高すぎるため、過剰な水分収着が起こり、レジン基材の加水分解性劣化を引き起こす[47,76,79]。実際、メーカーは、これらの接着剤を酸エッチングされた湿った象牙質への接着にさらに適合させるために、高濃度の親水性 (すなわち HEMA) または機能性カルボキシルおよびリン酸モノマー (すなわち 4-META) を組み込んでいる。さらに、メタクリレートベースのモノマーに典型的に存在するエステル結合は、体液 (例えば、唾液や管内液など) に存在するいくつかのエステラーゼによる分解を受けやすい[76-78]。ポリメタクリレートのエステル結合を攻撃するエステラーゼの作用は、エステル結合の近隣に嵩高い側鎖を組み込むことで低下させることができる[74]。

一般に、3 ステップ ERA 接着剤と 2 ステップ SEA 接着剤は、歯科接着の「ゴールドスタンダード」であると認識されている。その位置づけの 1 つの理由は、プライマーが接着剤成分と分離しているため、親水性プライマー上に無溶剤の疎水性接着剤層を作り出すことができることである。これにより、レジン-象牙質接着面での水の収着が減少する様である[80-83]。さらに、2 ステップ SEA は、手技的な影響を受けにくい、広範囲な歯腔準備に対応する場合、3 ステップ ERA 接着剤よりも推奨される[32,77,80,84]。残念なことに、これらの「受動的」接着剤はいずれも、ハイブリッド層内のマイクロレベルやナノレベルの空隙を埋めることができ、内因性の象牙質プロテアーゼを阻害し、化石化することができることで、ミネラル沈殿を伴うレジンデンチン界面の劣化を相殺することはできない[9,16,66]。一方、特に「スマートな」生物活性／生物模倣のイオン放出レジンベースの基材があるならば、接着-象牙質界面内にミネラルの取り込みを促すことができる基材または接着法を使用することで、これが可能になるであろう[5,6,8,10]。

5. 治療用接着戦略とレジン-象牙質接着面の安定性

前述したように、現代の接着システムは現在、「エッチング&リンス接着剤」(ERA)、「セルフエッチング接着剤」(SEA)または「グラスアイオノマー系基材」(GIC)に分類されている。この最後のクラスの物質には、古典的 GIC と RMGIC が含まれ、これらは接着の目的にも使用できる[32,75]。

これらの接着剤の主な違いは、「侵襲性」の程度である。ERA 接着剤は一般的に、接着基質の実質的な修飾(例えば、酸エッチングを介した基質の全脱灰)を誘導するが、その程度はスミア層を修飾する歯牙硬組織と集中的に相互作用してコラーゲン線維を部分的にしか露出させない SEA や RMGIC を上回る(図 5)。RMGIC は自己接着性基材とも呼ばれ、酸からのカルボキシル基と残りの HAp 結晶カルシウムイオンがイオンの結合することで化学結合し、(10%) -PAA による前処理によって露出したコラーゲンネットワークに浸潤して象牙質にミクロ機械的に結合することができる、唯一の真の「自己接着性」基材である[83,85]。

グラスアイオノマーは、歯科組織と良好な化学結合を示し、結合界面で特定のイオン(フッ化物など)を放出することから、現在、歯科臨床において抗菌作用と再石灰化作用を有する主な治療用接着セメントとして利用されている[32,83,85]。さらに、GIC 系基材は生体適合性があり、象牙質と同じ熱膨張係数を有している[86]。

さらにイオン放出型の治療的アプローチとして、BAG を用いた空気磨耗装置による歯科用基材の前処理などが現在の修復歯科で使用されており、接着面内に「生物活性スミア層」を形成し、接着処置中に RMGIC や SEA 内に取り込んで、接着界面で「治療的」利用ができる状態を保つことができる(図 6)。このような生物活性ガラス(例えば 45S5)のイオン放出能は、接着面の再石灰化と保護にとって好ましい[87,88]。

ハイブリッド層を再石灰化し保護するための今後の革新的な接着剤として、いくつかの実験的なレジンベースのイオン放出基材が研究され提唱されている[8,89-91]。これらの具体的な治療目標は、象牙質の再石灰化の以下の異なるメカニズムによって達成できる。i) コラーゲンマトリックスのトップダウン再石灰化、ii) コラーゲンマトリックスの生体模倣型の線維外および線維内の再石灰化[8,92]。

前述したように、象牙質は象牙細管に遊離水が存在するため、固有の湿潤性がある。また、水はコラーゲン分子とその極性鎖の三重らせんとその極性鎖に対して様々な程度の親和性をもって結合している[14]。象牙質の石灰化において、リン酸カルシウム(Ca/P)前駆物質がコラーゲン線維の隙間領域

に浸潤し、線維外および線維内のアパタイト結晶の核形成と成長を開始させるための水溶液環境を整えるために水が必要である[71-74]。しかし、トップダウンの石灰化は、レジン-象牙質接着面での石灰沈殿を比較的速やかに進行させると思われる。石灰化によりマトリックスコラーゲンが脱水されるため、脱灰された象牙質が再石灰化している間、結晶がコラーゲンから水分を奪い、露出したコラーゲン線維は酵素による分解を受けにくくなると考えられる。MMPの活性には遊離水が必要である[8,92]。

しかし、ポリトリメタリン酸や PAA、PASA などのリン酸化タンパク質生体模倣類似物質の使用に基づく生体模倣型再石灰化アプローチでは、まず、レジン-象牙質接着面の水で満たされた欠陥部分に非晶質のリン酸カルシウムナノ前駆体が浸潤する。そして、水分が多く、レジンが少ないコラーゲン骨格の再石灰化を促進し、これが象牙質プロテアーゼの抑制と化石化、脱灰象牙質の力学的特性の回復につながる [9,16,93]。

5.1 グラスアイオノマーセメントおよびレジン強化型グラスアイオノマーセメント

グラスアイオノマーセメント (GIC) およびレジン強化型グラスアイオノマーセメント (RMGIC) は、現在、治療用 (再石灰化) 修復物のフッ素徐放基材として、また、耐久性に優れた接着界面を形成するために用いられているセルフ接着性基材と考えられている [32,87,94]。Wilson と共同研究者ら [86] は、1960 年後半に LGC (Laboratory of the Government Chemist -London) にて、歯科用ケイ酸塩セメントの代替基材として最初の GIC を開発した。現在、いくつかの製剤が市販されているが、GIC ベースの基材はいずれも PAA、アルケノ系コポリマー、イオン浸出性フルオロアルミノケイ酸塩充填剤 (FAS)、そして水から作られている。レジン強化型グラスアイオノマーセメント (RMGIC) は、メタクリレート系成分 (例えば、HEMA、TEGDMA、UDMA など)、ビニル修飾ポリアルケン酸 (VPA)、カンフルキノンや 3 級アミン共開始薬などの光活性化剤 (これらは光硬化を可能にするためにその後追加された) が含まれている [95,96]。その利点としては、機械的強度が向上し、初期水分に対する感受性が低減するなどが挙げられる [97]。さらに、RMGIC は、ポリカルボン酸とフルオロアルミノケイ酸ガラスとの間の酸-塩基反応に続くフリーラジカル光重合によって、急速に硬化が進行する。しかし、RMGIC の組成中に存在する HEMA と PVA の親水性により、これらの基材は水中で長期間保管すると水の収着と溶解性が増加する。これらのプロセスは、RMGIC のレジンマトリックスの吸湿膨張と可塑化をもたらす [98]。

これらの「セルフ接着性」基材 (GIC および RMGIC) は、ポリアルケン酸のカルボキシル基とカルシウムとのイオン相互作用によって得られた化学結合とともに、10% PAA で象牙質を前処理することによってあらかじめ露出したコラーゲンネットワークに浸潤し、象牙質にマイクロ機械的に結合することができる [85,94,95]。実際、PAA 処理した象牙質には一般的にスミア層がなく、部分的に脱灰したコラーゲン線維の非常に薄い層 (0.1~1 μ m) を特徴としている。ガラス-イオノマー成分は脱灰象牙質に拡散し、薄いハイブリッド層の形成を介してマイクロ機械的に結合し、同時に PAA および PVA に存在する官能性カルボン酸基は、コラーゲン線維に沿って、象牙質における脱灰/エッチングの正面内に残存する HAP のカルシウムと結合する [85,86]。

浅いが均一なハイブリッド層を形成する GIC の能力は、即時接着性能に加えて長期耐久性の面でも有益であると考えられている [94,99]。この理由は、これらの材料の弱酸性にあり、コラーゲン線維の周りの線維外空間を脱灰するだけで、線維内アパタイト結晶を内因性プロテアーゼと単一線維の周りに残し、超解像度イメージングによる解析の際にハイブリッド層内で形態的に区別できることにある [100,101]。

GIC と歯牙の接着界面には、ポリカルボン酸カルシウム塩の非晶質「ゲル相」が確認されている。しかし、GIC および RMGIC には、リン酸脱灰象牙質に浸潤できない比較的高分子量のポリカルボキシル-塩基ポリマー(MW:8000~15,000)が含まれていることを考慮する必要がある[85,87]。実際、 H_3PO_4 でエッチングされた象牙質では、コラーゲンネットワークがミネラルまたはポリマーによって保護されないままであり、したがって加水分解にさらされる。GIC ベースの基材[32,75,99]を使用する場合、ポリアルケオン性ポリマーは象牙質コラーゲンへ浸透できないため、このような積極的な象牙質の前処理を行うべきではない[102]。

GIC のいくつかの審美的欠点にもかかわらず、象牙質に対する微小引張接着強さ(MTBS)の観点からみた即時接着性能は臨床応用に適切であるが、水に対する長期の経時変化により著しく低下してしまうかもしれない[75,99,102]。Takahashi ら[103]は、*in vivo* での GIC 修復物の MTBS は 1 年後に最大で 50%低下する可能性があることを報告している。しかし、この劣化過程は、接着界面に関する問題ではなく、材料特性の低下と相関しているようである。一方、RMGIC は生体内条件下で 5 年を超える耐久性を示しており、クラス V 修復物の代替材料として有力である[104-107]。これらの結果は、3 ステップ ERA や 2 ステップ SEA のような「ゴールドスタンダード」の多ステップ接着剤を使用した場合に達成された結果と同等であった[108,109]。これらの独特な結果は、基本的に RMGIC の弾性率が旧来の GIC より低いことに起因すると考えられる[110]。臨床的に、RMGIC を用いて作成した象牙質接着界面は、口腔内環境の厳しい条件に対してかなりの耐性があるように思われる。De Munck ら、[94]は、MTBS データと SEM や TEM による破壊分析との関連性を示し、ポリアルケン酸コンディショナーによる象牙質の前処理が、象牙質接着界面に形成されたマイクロ機械的結合と化学的結合の組み合わせにより、4 年間の水貯蔵に耐える結合強度を生じる可能性を示した[99]。In vitro 試験において、Sauro ら、[87]は、ナノリークと微小透過性の両方について試験したところ、スミア層に塗布した GC Fuji II LC (GC, United Kingdom, Newport Pagnell, UK) を用いて作成した結合象牙質界面 (PAA エッチングなし) が人工唾液(AS)に 6 ヶ月間保存した後に色素透過を認めなかったことを示した。これらの所見は、スミア層で覆われた象牙質に RMGIC を塗布することによって誘導される接着象牙質界面での重要な超マイクロ形態学的変化に起因していた。一方、RMGIC で結合した 10% PAA でエッチングした象牙質は、わずかな微小透過性とナノリークの影響を受けた接着界面内に浅い相互拡散層 (IDL: ~ 2mm)を示したが、長時間の水中保存後ではいっそう減少した。我々の最近の研究 (S. Sauro による未発表結果) では、人工唾液に 6 ヶ月保存した後であっても MTBS に有意な減少($p \geq 0.05$)は認められず、10% PAA で前処理した象牙質に適用した実験的 RMGIC で作成した象牙質接着界面内に微小透過性は認められなかった(図 7)。このタイプの RMGIC は、放射線不透過性で高イオン放出性のポリカルボン酸亜鉛をドーピングしたカルシウム-ホスホケイ酸ガラスを含んでおり、接着界面内でのミネラル沈殿を助長すると考えられる。このような Bioglass を添加した RMGIC や、Riva Bond LC (SDI オーストラリア) のような GIC ベースの接着剤の治療特性をさらに理解するために、さらなる研究が進行中である。

10% PAA 前処置の有無にかかわらず、GC Fuji II LC で接着した象牙質検体では、AS で保存した 6 ヶ月後に MTBS の有意な低下が認められた[87]。MTBS の減少は IDL でのレジン-マトリックスの加水分解に起因しており、PAA エッチングした象牙質表面および象牙細管内部に PAA が蓄積した結果として酵素的コラーゲン分解によって、AS 保存の数日後でも「遅延」脱灰効果を示しており、拡散層の底部で内因性象牙質プロテアーゼ(MMP およびカテプシン)を活性化した可能性があることが推察された[85,87]。

このような *in vivo* と *in vitro* の対照的な結果を考慮すると、現在の GIC を広範囲なクラス I および II 臼歯の修復に使用するためには、機械的特性のさらなる向上が必要である[95]。さらに、GIC を用いた材料は、レジン-象牙質界面を生体模倣して再石灰化する「理想的な」治療法ではない可能性がある。しかし、象牙質再石灰化に特化して開発された GIC および RMGIC には、長期間の水中保存後でも接着界面の微孔内で結晶成長を誘発する能力がある[111]。GIC ベースの基材には、たとえ生体模倣の再石灰化類似物質が熟成期間内に使用されたとしても[113]、新しいアパタイトの核形成がないため、アパタイトが完全に消失した象牙質を再石灰化しないことが、最近、明らかにされた[112]。したがって、再石灰化を達成し、ハイブリッド層内の脱灰コラーゲンの弾性係数値を復元するためのさらに信頼性の高いアプローチと、長持ちする接着-象牙界面を実現できる「究極の」治療用接着戦略を達成するために、生体模倣類似物質と組み合わせた歯科用の革新的なイオン放出樹脂ベースの素材を開発する必要がある[89-92]。

5.2 生体活性象牙質前処理に基づく代替接着法

dental structure, with synthetic adhesive materials such as resin adhesive/composites [106,117].

非侵襲的修復歯科治療における現代の考え方は、健全な歯牙組織を可能な限り保存するために、最小限の侵襲で窩洞を作製することである。しかし、これらのタイプの治療は、レジン-象牙質接着面を劣化過程から保護し、二次う蝕病変の発生を予防する治療的修復アプローチを用いて行うべきである[114]。これらの手技方法はいずれも、レジン接着剤／コンポジットなどの合成接着基材を用いて、予防、再石灰化、天然歯質の最小限の置換などを組み合わせることにより、天然歯の除去を最小限に抑え、歯の全体的な生体力学的特性を維持しようとする「拡張防止」モデルに基づいている[106,117]。

一般的には、発酵性炭水化物からう蝕組織を遮断してう蝕原性環境を変化させることにより、病巣の進展を阻止する特定治療的回復アプローチを用いて、象牙質う蝕病変を将来的に阻止することができる。これらの方法の一つは Bjørndal ら[115]により記述されており、段階的な掘削アプローチを必要とする非侵襲的修復治療(ART)に基づくものである。この「代替治療」では、まず周辺病巣と窩洞底部のう蝕感染組織(壊死した象牙質)を除去する。しかし、深い病巣の場合、歯髄露出を避けるために、後半部分に軟質で湿ったう蝕感染組織を残すことが多い。続いて、空洞の基部をまず水酸化カルシウムベースの薬剤で裏打ちし、次いで仮の修復基材で修復する。約 12~20 ヶ月後、仮の修復基材を除去すると、残留象牙質組織は、適切なレジンコンポジット修復で回復するのに十分なほど硬くなっている。しかし、この技法の成否は、選択的窩洞掘削の際に窩洞内に残された齲蝕組織の適切な *in situ* 再石灰化に基づくものではなく、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ による象牙質成長因子の放出が歯髄象牙質形成を引き起こすことに基づくものである。これにより、病巣に近接する歯髄室の壁に沿った修復象牙質の形成と、う蝕病巣の脱灰面の下での高ミネラル化プロセス(すなわち硬化象牙質の形成)をもたらし、細菌の侵入と歯髄への病巣の進行を阻止する[116]。

現在、最新の ART では、低侵襲な窩洞形成を行うためにいくつかの方法が利用できる。例えば、生体活性ガラス(BAG)を用いたエアブラーシオンは、接着処置のために生体活性スミア層で覆われた表面を形成できる技術として提唱されている(図 6C および D)。実際、この目的を達成するためには、窩洞形成のための研磨粉の選択が重要である[87,88]。重炭酸ナトリウムを用いて実施した空気磨耗は、接着剤の重合に干渉するため、象牙質へのレジン接着強度に影響を及ぼすと考えられる。一方、結晶性セルロース(コントロール研磨材)を用いた空気磨耗は、空気磨耗した歯質に塗布した SEA の接着強度に影響を及ぼさない[117,118]。また、アルミナ(Al_2O_3 ; 50mm)を用いた空気磨耗は SEA

の即時接着強度を低下させないと思われるが、3 ヶ月の水中保存後での接着強度に有意な低下を認めた[118,119]。Carvalho ら[120]は、実験用ニオブリン酸塩生物活性ガラスを用いて象牙質に対して行った空気磨耗が、セルフエッチングおよび自己接着性レジンベースセメントの即時接着性能を阻害しないことを示している。同じ著者らは、セルフエッチングおよびエッチング・リンス接着システムの長期接着性能ならびにセルフエッチングおよび自己接着レジン系セメントの性能に及ぼすこの生体活性ガラスの影響を評価するには、さらなる研究が必要であると述べた。空気擦過装置 (Aquacut Quattro, VELOPEX International, UK) で使用される生体活性ガラス 45S5 (Sylc, OSSpray Ltd., London, UK) または実験的 PAA ドープ生体活性ガラス (BAG-PAA) は、象牙質接着界面の完全性と SEA または RMGIC を使用した場合に作られる接着強度を保存できる、接着面で治療特性を有する生体活性スメア層を作り出すと提唱している[87,88]。BAG のような生物活性のカルシウム/リン酸ナトリウム-フィロケイ酸塩は体液と反応し、HAP 沈殿を生じ、ミネラルが枯渇した象牙質およびエナメル質の再石灰化をもたらす[121-123]。BAG は、アルミナ研磨材の代替となり、従来のハンドピースの代替として、空気擦過システムのための手術歯科に導入されている。実際、BAG が健全な組織の損失を最小限に抑えながら窩洞形成ができるのは、そのユニークな機械的特性によるものである。すなわち、i) ヤング率：35GPa、ii) ビッカース硬度：458VHN。458 VHN。これらの値はアルミナの値 (380 GPa および 2300 VHN) よりもかなり低い、健全な象牙質と同様のヤング率およびエナメル質と同様のビッカース硬度を示す[124,125]。BAG を用いた超保存的キャビティ形成は、丸みを帯びた内角によって特徴付けられ、接着界面に沿ったコンポジットの収縮によって生じる応力を最小化することができる[126]。Sauro らは、BAG 単独または 15wt/v% の PAA を添加した BAG (BAG-PA15) を用いて空隙研磨した歯質に、ジカルボキシル官能基モノマー4-メタクリロキシエチルトリメリテートを含む簡便なワンボトル SEA (GB; G Bond, GC Ltd. Tokyo, Japan) を適用し、in vitro 試験 (88) において、BAG 単独または BAG-PA15 の接着性能を評価した。その結果、同じ接着剤を SiC 研磨歯 (コントロール) に塗布した場合 (24 時間) よりも有意に高い接着強度が得られた。これらの結果は、4-MET の結合能力、特に酸性、良好な濡れ性、カルシウムイオンとのイオン結合をもたらすカルボキシル基によるものであると考えられた[36,127]。したがって、4-MET は接着時にアパタイト中のカルシウムと結合し、また空気磨耗した象牙質上に埋め込まれた BAG のカルシウムと結合した可能性がある。BAG 粒子は象牙細管を閉塞し (図 8)、これにより象牙細管からレジン接着界面への水の浸透が阻害された (ハイブリッド層での水の収着が減少した) と考えられた。官能性モノマー10-MDP を含むもう一つのオールインワンステップ接着剤 (CS3; Clearfil S3 Bond; クラレ、大阪、日本) を、その研究で使用した。この接着剤を SiC 研磨、BAG 45S5 または BAG-PA15 空気研磨された歯質に適用した。いずれの群間でも接着強度に統計学的有意差はなかった。しかし、空気擦過 (BAG または BAG-PA15) 象牙質では、いずれも CS3 の方が GB よりも有意に高い接着強度を示した。

仮説としては、「水和した」レジンと象牙質の界面に BAG が存在すると、水和したシリカ Si(OH)_4 が放出され、その後、薄い脱灰したレジン含浸コラーゲン層内で縮重合反応が起こるのではないかと考えられた。この条件は、MMP のようなタンパク質分解酵素の活性をブロックするポリシロキサンでコラーゲン線維を被覆するのに好ましいと考えられる[128]。さらに、 Si(OH)_4 は脱灰したコラーゲン線維に非特異的に結合し、アパタイト沈殿の鋳型となる多孔質の SiO_2 リッチ層に重合していると考えられる[129,130]。ナトリウム (Na^+) と水素イオン (H^+) またはヒドロニウムイオン (H_3O^+) の交換、および BAG からの Ca^{2+} と PO_4^{3-} の急速な放出は、 Si(OH)_4 の凝縮およびアパタイト沈殿とともに、BAG 空気磨耗結合象牙質界面で MMP を化石化して、内在性 MMPs によるタンパク質分解を

阻害していると考えられている [131]。

リン酸緩衝液 (PBS) 中に 6 カ月間浸漬した後、SiC 磨滅象牙質または BAG 45S5 空気磨滅象牙質上に GB を塗布した実験群では、接着強度の有意な低下が観察された。しかし、BAG 45S5 または BAG - PAA15 を用いて作製した接着は、他の群よりも有意に高い接着強度を示した。一方、CS3 を用いて作製したレジン - 象牙質界面間では、接着強度の有意な低下は認められず、明らかな微小水透過性の変化も認められなかった。その違いは、官能性モノマー10-MDP の親水性が低いことに関係していると仮定された。その理由は、炭素鎖が長いことと、水中で解離すると、象牙質のカルシウムや BAG に存在するカルシウムと強く長く持続するイオン結合を形成することができるリン酸二水素基にある(図 3)[38,39,40,83]。

簡略化された接着剤で形成されたレジン-象牙質界面におけるレジン基材の加水分解に関連した多くの欠点があるため、グラスアイオノマー系基材の使用は、ライナーとしてあるいは、ラミネート技術で ART 中に使用できる優れた修復基材であると考えている。実際、より耐久性の高い修復物を得るためには、より長持ちする修復材料の使用が効果的であると考えられる [32,75,94]。グラスアイオノマー系基材は、手術用修復歯科で現在利用可能なレジン接着剤の唯一の治療代替物であろう。それらのフッ素放出、耐湿性および象牙質への安定な化学結合を作り出す能力(自己接着特性)は独特である [132,133]。GIC ベースの材料は、酸塩基反応の初期段階においてフッ化アルミノケイ酸塩充填剤からの高レベルのフッ素放出に関連した抗菌特性 [134,135] を示す [95]。これらの因子は、細菌、特に *Streptococcus mutans* の代謝、およびその複製と増殖を妨げる [136]。また、GIC 系基材は、これらの細菌が産生する酸からの脱灰に対する歯牙硬組織の抵抗性を増大させる [137]。

また、グラスアイオノマーセメントは、水中での長期保存後でも修復物の界面内の微小空間に結晶成長を誘発し [138]、この結晶の化学組成が歯科硬組織に類似していることが確認された [4]。

微小透過性は、レジントグがどのくらいハイブリッド層からの歯髄室/象牙細管内の液体を密封できるかを決定するために使用できる技術である。蛍光色素を 15~20cm H₂O 圧下で歯髄腔に設置する。この色素は、開いた象牙細管の上、および周囲の象牙質とハイブリッド形成していない場合はレジントグの周囲、およびハイブリッド層の水で満たされた空間に逆輸送される。ハイブリッド層が創製から 24 時間以内に蛍光を発するようになる。しかし、PBS で 3~6 ヶ月経過しても蛍光を発しない場合、象牙細管または水で満たされたチャネルがおそらくアパタイト様ミネラルによって経時的に閉塞されたことが示唆される [70](図 7)。

BAG または PAA-BAG で行った空気研磨術と、それに続く RMGIC を用いた修復の併用療法は、低侵襲手術歯科を行うための戦略となり得ることが提唱されている。このような治療基材の使用は、接着界面を保護し、修復物の寿命を延ばすと考えられる [87,88]。実際、Sauro ら [87] は、BAG および BAG-PAA で空気研磨した歯質に接着処置を行った場合、特に 10%PAA ゲルで最終エッチング処置を行った場合にのみ、安定した RMGIC-象牙質界面の形成が達成されることを示している。PBS 中で 6 ヶ月間保存した RMGIC 接着試料は、BAG 空気磨滅象牙質上に接着界面を形成した場合、微小透過性とナノリークが大きく低下することがわかった。事実、これらの経年劣化した試料では、象牙細管に沿った色素の拡散(微小透過性)が接着界面で停止していた。この論文 [87] の著者らは、象牙質表面に BAG のサブミクロン粒子をドーブした結果、接着界面に埋め込まれた生体活性ガラスの存在が象牙質と RMGIC との接着を安定化させたと考えている。この BAG は、その後 6 ヶ月間、PBS 中でアパタイト形成 [130,139,140] を誘導したものと考えられる。この結果は、空気磨滅時に使用した 10%PAA 液が、空気磨滅ノズルから排出される際に BAG 粒子をあらかじめ濡らし、象牙質表面への付着を促

進した可能性がある。また、PAA 液の使用、さらに PAA エッチングジェルの使用により、その後の GIC、BAG、コラーゲン線維間の化学反応が促進されたことが考えられる[141,142]。

GIC 系材料と BAG/PAA による空気磨耗を組み合わせた *in vitro* の結果を確認するためには、さらなる *in vivo* での研究が必要である。これらの処置は、新しいアパタイトの核形成の欠如によりアパタイト減少象牙質を再石灰化できない可能性があるが[4,143]、BAG と BAG-PAA 液の組み合わせによる空気磨耗処置は、象牙細管と象牙質表面に BAG 粒子が埋め込まれる可能性を高めると考えられる。この方法は、製造元の指示に従った場合（すなわち、PAA エッチングゲルの塗布前に BAG/10%PAA で空気磨耗を行う）、RMGIC 接着象牙質の耐久性を高めるものである[87]。さらに、BAG/PAA 処置の成功は、液体状態のコラーゲンに浸透し、レジンディン界面を再石灰化することができる非晶質リン酸カルシウムの形成と維持に寄与する PAA (Ca^{++} 封鎖ポリアニオンとしてよく知られている)とともに BAG 45S5 から Ca^{++} および PO_4^{3-} をゆっくりと放出することによるものと思われる[144, 145]。

5.3 治療用イオン放出型接着剤の実験的開発

歯科用接着システムの処方を改善することで多くのことが達成されてきたが、歯科材料メーカーは、歯科硬組織と治療的に相互作用できる革新的な「スマート」接着システムの開発にはほとんど関心を払ってこなかった。このような治療的接着アプローチ[31]は、ミネラルが減少した象牙質の再石灰化と接着強度の経時的安定化により、レジン-象牙界面の劣化を軽減し、歯科修復物がより長持ちする代替方法となり得る[5,90]。人工歯科組織に対する臨床的な要求から、「制御された」吸水・溶解特性を有する光硬化型接着剤の開発が求められており、これによって象牙質の水分に対する耐性が向上し、正確な量の液体（象牙質液や唾液など）を吸収することができるようになる。その結果、アパタイト様ミネラル（生理活性）の前駆体として作用し、現代のレジン-象牙質界面に典型的に見られるハイブリッド層（マイクロおよびナノ多孔質）の樹脂がまばらで水に富む領域から水を置き換えることができる Ca^{2+} および PO_4^{3-} などの特定のイオンが放出できるはずである[90, 128][113, 144]。ミネラルの取り込みとアパタイトの形成は、レジン結合した象牙質コラーゲンの再石灰化につながり、酵素分解から繊維を保護することができる[66,89]。

革新的な「スマート」基材は、接着基材に残存する微生物と戦い、歯と修復物の界面における二次う蝕のリスクを低減するために、抗菌性を有することも必要である[49,50,128]。BAG 45S5 やポリカルボン酸亜鉛修飾生物活性ガラスなどの生物活性マイクロフィラーを添加したいくつかの実験的なイオン放出型接着剤が、これらの目的を達成するために開発されている[146]。これらの「ハイブリッドレジンベース」接着剤は、PBS での長期保存後、レジン界面のミネラル欠乏部分に沿って機械特性（ナノ弾性とナノ硬度）を大幅に増加させ（図 9A および B）、界面空隙率を大幅に減少させることができた（図 9C および D）。さらに、1 ヶ月から 3 ヶ月の PBS 保存の間に、ラマン顕微鏡を用いてアパタイト様ミネラルの一貫した形成が確認された。フィラーを含まない対照接着剤では、長期間の PBS 保存（3 ヶ月）後でもアパタイトの形成は見られなかった。一方、バイオガラスを添加した接着剤が、試料表面と脱灰象牙質の両方でアパタイトを生成する生物活性が、FTIR-ATR と薄膜 XRD 分析によって確認された[128]。

これらの実験的なイオン放出性接着剤[146]は、PBS 保存中に分解する「簡易」徐放剤ではあるが、接着界面内でカルシウムイオンとリン酸イオンの重要な送達を行わせるために、特に処方された[91,92,128]。このため、これらの実験的なイオン放出型接着剤は PBS 保存後（3 ヶ月）に接着強度の

有意な低下を示した。しかし、著者らが SEM による破碎解析を行ったところ、最も多い破碎は樹脂の凝集破壊であった。象牙質表面が露出しているにもかかわらず、鋳化したレジン-象牙質マトリックスで覆われていることが示された[146]。これは、GIC セメントで作成した接着界面を MTBS および SEM フラクトグラフィ分析に付した場合と同様である。一方、GIC 基材は一般的に、5MPa 程度の引張接着強度しか示さない[147,148]。

Osorio と共同研究者[131]は、BAG 45S5 を微小充填したレジンベース基材、またはポリカルボキシレート亜鉛修飾生物活性ガラス[89]が、ミネラル取り込みに基づくメカニズムによって MMP 媒介コラーゲン分解を阻害する可能性を証明した。確かに、著者らは、MMP-2 および MMP-9 を固定化する高分子量の CaP-MMP 複合体の形成を仮定している[149]。しかし、MMP 阻害のさらなるメカニズムとして、水浸漬中に生体活性ガラスが生成するアルカリ性 pH (アルカリ性元素の放出: H^+ または H_3O^+ イオンと交換された Na^+ または K^+) などが仮説として考えられている。MMP の最適な活性は pH7 で起こるので、pH10 ではその活性は大きく低下することになる。さらに、BAG 45S5 の表面に SiO_2 リッチゲル層が形成され[121,139]、ガラスから Ca^{2+} イオンが溶解し、 SiO_2 リッチ層中に拡散し、 PO_4^{3-} と反応すると、非晶質リン酸カルシウム層が形成されて、その後 HAP に変換されると考えられる。このようなアパタイト結晶が MMP を阻害することはよく知られている[150]。同様に、バイオガラスの存在下での歯再生において、Ca/P 複合体は、露出したコラーゲン内のアミノ酸に特異的に結合すると考えられている[151-153]。

このようなイオン放出型接着剤の接着強度の耐久性を向上させるために、カルボン酸官能基モノマー (PMDM; 2, 5-ジメタクリロイルオキシエチルオキシカルボニル-1, 4-ベンゼンジカルボン酸) を含む樹脂プライマーと BAG 45S5 フィラーあるいは実験用ポルトランドセメント系マイクロフィラー [90]を添加した接着剤を配合し、3 段階エッチアンドリンスの実験システムを作成した [154]。これらのイオン放出性マイクロフィラーを含む接着剤系を使用すると、レジン-象牙質界面の形成が促進され、PBS 中で 6 カ月間保存しても一定の接着強度値を維持した (24 時間: 32.2 ± 9.4 , 6 カ月間: 30.3 ± 11.5)。一方、フィラーを含まない接着剤 (コントロール群) では、経時的にレジン-象牙質間の接着強度が著しく低下した (24 時間: 29.2 ± 9.9 , 6 カ月: 18.5 ± 10.4) [90]。

これらの結果は、多段階セルフエッチやエッチアンドリンス接着の手順で一般的に起こるような、ハイブリッド層内のコラーゲン線維により良く浸潤し、保護することができる別のプライマーの使用に起因すると考えられた。さらに、特定の機能性モノマーを含むプライマーは、コラーゲン線維の周囲に残存する HAP と結合できるかもしれないが、より重要なのは、劣化プロセスが始まると思われるハイブリッド層の底部である[33,38,70]。また、ケイ酸カルシウムでできた生物活性のあるマイクロフィラー (改良ポルトランドセメント) が、水と反応して水酸化カルシウムを放出し、周囲の環境のアルカリ度を高めた可能性も想定された[155]。そのアルカリ性 pH が MMP の活性を鈍らせたのかもしれない[66,89]。PBS や象牙質基質中に存在するリン酸イオンとケイ酸カルシウムマイクロフィラーから放出されるカルシウムとの間の相互作用が、新しいミネラル沈着の形成を促進した可能性がある[90,91]。実際、PBS に浸漬した後 (6 ヶ月)、ハイブリッド層内の治療用ミネラル沈着は、レジンと象牙質の界面でのナノリークを減少させた。Ca²⁺キレート蛍光体 (キシレノールオレンジ) の使用に基づく特殊な共焦点イメージング技術により、ハイブリッド層内の水が豊富で樹脂が少ない領域での再石灰化が明確に証明された[90]。その後、SEM 超形態学的分析により、PBS 中での異なる保存期間後に、レジندانマトリックス内にミネラル結晶が存在することが明らかになった [66,90,91,146]。

銅や亜鉛などの特定のイオンは、繊維芽細胞に対する細胞毒性がなく、象牙質に対する接着強度を阻

害することもないので、接着性レジンに組み込むと、有効な MMP 阻害剤[143-145]として、また *Streptococcus Mutans* に対する抗菌物質として提唱されてきた[156]。実際、Toledano ら[157]は、亜鉛イオンの組込みとそれに続く接着システムからの放出が、象牙質 MMP を阻害することによってハイブリッド層の耐久性と象牙質-接着界面に沿ったナノ機械的特性を向上させる可能性を示している。

これまで述べてきたすべての「スマート」基材と接着アプローチは、レジンと象牙質の界面で重要な治療的役割を果たすと考えられるが、脱灰象牙質マトリックスが完全に再石灰化し、元の機械的性質と機能性を完全に回復させたものは少ない [2,5,6]。しかし、最近の調査[158]では、ポルトランドセメントベースのケイ酸カルシウムと PAA やポリ（ビニルホスホン酸）（PVPA）などの生体模倣ポリアニオンを含む実験的なレジン系流動性コンポジットは、あらゆる水充填チャンネル（例えば、接着剤とハイブリッド層の水樹、および未浸透ハイブリッド層の残留水）をコラーゲン中のアパタイト結晶でゆっくりと「逆充填」できることが証明されている。この結晶は、すべての自由な残留水と置換し、酵素をミネラル化することにより、あらゆるプロテアーゼを不活性化する。ポルトランドセメント、および非晶質リン酸カルシウムの安定剤としての PAA とコラーゲン結合マトリックスタンパク質の生体模倣類似体としての PVPA の存在下で使用されるリン酸塩含有接着剤は、ハイブリッド層の完全な生体模倣再石灰化を誘導し、そのような樹脂-象牙質結合の耐久性を向上させることができる。PAA と PVPA またはトリポリリン酸ナトリウムを含む模擬体液の存在下でポルトランドセメントを使用した場合にも、う蝕様病変の生体模倣的なミネラル化が可能であることが報告されている [113,159]。純粋なポルトランド系セメントは、コラーゲン線維の苛性分解を引き起こす高アルカリ性（pH12）のため、象牙質の生体模倣的な再石灰化を誘導し、機能的生体力学的特性を回復させることができないことに注意することが重要である [160,161]。さらに、ポルトランドベースのカルシウム-ケイ酸塩セメントは、ヒ素イオンのような細胞毒性の可能性のある物質を含むことがあり、放射線耐性もないため臨床応用には適さない[162,163]。しかしながら、この種のセメントを歯髄のキャッピング材料として使用した場合、ミネラルの沈殿と修復象牙質の形成を誘導する能力があるため、歯科において重要な用途が見出されている[164,165]。しかし、この方法では、ミネラルが欠乏した象牙質の適切な再石灰化を得るために、リン酸塩を含む体液の存在が必要である[158]。一方、Pashley and Tay [8]が提案したバイオミメティック再石灰化法は、*in vitro* で効果的なコラーゲンの再石灰化を実現したが、バイオミメティック類似物質は体液に溶解しないため、むし歯に侵された象牙質やミネラル欠乏界面の再石灰化には臨床的に用いることができない。Sauro らによる最近の研究[5]では、トリメタリン酸ナトリウム（TMP）[166]またはポリアスバラギン酸（PASA）[158]のいずれかを含む様々な生体模倣プライマーで前処理した酸洗象牙質にイオン解放性マイクロフィラーを含む歯科用接着剤を塗布することにより、レジンと象牙質の界面で水分が多くレジンが少ない状態でも、飽和コラーゲンの生体力学特性（すなわちヤング率）を機能的に再構築可能であることを示している。この著者らは、TMP と PASA を含むバイオミメティックプライマーとイオンリリースアドヒーズ接着剤の併用により、コラーゲンの再石灰化が誘発されると述べている。この「ボトムアップ型」の再石灰化は、湿った象牙質表面にミネラルを沈着させようとする「トップダウン型」の方法とは正反対である。完全に水で満たされた部位でも、完全に再石灰化し、その下にあるミネラル化象牙質と有意差のない剛性値を持つ部分もあった[5,167](図 9E)。実験用イオンリリースレジンと TMP および PASA を含むプライマーで作製した再石灰化象牙質接着試験片は、人工唾液中で 90 日間保存しても MTBS 値の有意な低下は認められなかった。さらに、これらの試料では、管間および管内象牙質にナノ結晶が析出し、コラーゲン線維が露出していない脱灰面を呈していた (Fig.9F)。

6. 結論

ETCHING AND RINSING 接着剤やSELF ETCHING ADHESIVE 接着剤で32%~37%のリン酸を使用すると、スミア層を除去し、その下の象牙質を脱灰することができる。これにより、象牙質マトリックスの内因性プロテアーゼであるメタロプロテアーゼやカテプシンのシステインがすべて露出し、機能的な加水分解酵素に活性化される。すすぎ水は、リン酸によって溶解したミネラルの65%に置き換わる。レジンが浸透している間、残留する水をすべてレジンに置き換えないと、その水がレジンに浸透していないコラーゲンの分解を促進することになる[9,16]。

しかし、水飽和象牙質へのレジン浸透は、特に最小限の窩洞形成後(図10A)、およびう蝕に侵された象牙質の厚い層(図10B)においては、均一にはならない。実際、ハイブリッド層の一部の領域は十分に浸潤し、残留水分が少ないが、隣接する領域は適切に浸潤しておらず、レジンをはほとんど含まず、30%~40%の残留水を含むことがある(図10C および D) [168,169]。

レジン接着界面のレジン疎水部は、1~2年で劣化すると考えられている。その剛性は非常に低いため、通常の機能下で過度の繰り返しひずみを受け、疲労破壊に至ることがある[161]。臨床医にとって、レジン浸透のチャンスは一度しかない。平均的なレジン-象牙質結合が、レジンに代わって30%~50%の残留水を含んでいる場合、その問題を解決するために適用できる「修正」戦略は1つだけである。

スマートイオン放出基材や生体模倣型再石灰化結合法を用いて生成したナノサイズのアパタイト結晶で、この水で満たされた空隙を埋めることによって、残留水をゆっくりと置換する必要がある。再石灰化とは、活性化したMMPが機能しないように自由水を除去する脱水の一形態である。ハイブリッド層には残留水がなく、重合したレジンモノマーが含まれているため、水で満たされた空隙の「逆充填」は起こらない[5]。再石灰化の逆充填は、アパタイト結晶で水樹を満たすことさえある[8,144]。

残念ながら、現在市販されているコンポジット基材は、レジン浸透性の悪いハイブリッド層やハイブリッド層下のう蝕罹患象牙質を再石灰化する能力がない。このような界面は、経年変化や生体内における耐久性や完全性が低いことが特徴である[75,170]。自己接着型のGICやRMGICを、特に生体活性ガラスを用いた空気磨耗後に適用した場合、象牙質とマイクロメカニカルに接着し、接着界面にミネラル沈殿を誘発させる[171]。逆に、ProRoot MTA (DENTSPLY Tulsa, OK, United States) のようなポートランドベースのセメントや、Biodentine (Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, France) や ENDOPASS (DEI, Varese, Italy) などの速硬ケイ酸カルシウムセメントも、コラーゲン線維の腐食分解を引き起こすことがある。Maur-des-Fossés, France) または ENDOPASS (DEI, Varese, Italy) のような他の速硬ケイ酸カルシウムセメントは、コラーゲン線維の苛性分解を引き起こす可能性があり、リン酸塩に富む溶液(すなわち、唾液や血液などの体液)に浸漬された場合にのみ、主に炭酸カルシウムまたはアパタイト様結晶に置き換えられる [160、161]。

完全に脱灰されたコラーゲン線維の確実な再石灰化は、健全な象牙質と同じ方向に配向したハイドロキシアパタイト結晶による線維内[3,5,6]および線維外でのミネラル沈着によるべきである[6,159]。ハイブリッド層の再石灰化につながる革新的な生物活性/バイオミメティック戦略は、接着界面内のミネラルが減少した歯科用コラーゲン構造の弾性率[5]を正常値[6]に回復できることが示されている。したがって、光硬化性レジンベース基材に含まれる成分の溶出によって引き起こされる毒性のリスクを高める可能性のある「受動的」接着システムの処方を改善しようとするのではなく、歯科臨床で容易に使用できるように臨床寿命を向上させた材料の開発において、学術的歯科研究者と歯科業

界のリーダーがより完全に協力する時期に来ている [172, 173]. 近い将来、ハイブリッド層のレジンで満たされない部分にアパタイト結晶を埋め込むことができる流動性のあるコンポジットシステムや接着剤システムが開発され、レジンと象牙質の結合がこのような条件下で自己再石灰化し、レジンとエナメル質の結合と同じくらい長持ちするようになればいいと願っている。

7. 臨床上の考察

現在、ハイブリッド層を再石灰化し、レジン接着界面のミネラル欠乏歯科用コラーゲン構造の弾性率を完全に回復することができる修復材料は存在しないが、アパタイトは繊維内外のコラーゲンレベルで生体模倣的に形成される。したがって、低侵襲歯科治療において考慮すべき最初の重要な概念は、現在利用可能な修復材料と技術は、残存するう蝕罹患象牙質内に存在する脱灰コラーゲン線維や、レジン浸透性の悪い水充填ハイブリッド層内に存在するコラーゲン線維を直ちに再石灰化して保護することができない、ということである。このような状況では、グルタルアルデヒド/2-ヒドロキシエチルメタクリレート (GLUMA, Heraeus Kulzer, Hanau, Germany) をベースに市販されているようなクロスライキング [178] 抗 MMP [179] 剤を使用して保護しなければ、コラーゲンはすぐに分解してしまう。

臨床医は、レジン-象牙質界面におけるミネラルの沈殿を誘発し、二次う蝕の発生を防ぐことができる治療用修復物を作成することができる [114]。例えば、生体活性ガラス 45S5 (Sylc, OSspray) を空気磨耗装置 (Aquacut Quattro, VELOPEX) で使用して、窩洞歯質の最終研磨を行えば、接着界面を保護して RMGIC [87] やセルフエッチング接着剤の接着性能を維持できる治療用「生体活性」スマイア層が形成されると考えられる [88]。

特に、歯髄に近い深い窩洞病変を扱う場合、バイオデンティンや ENDOPASS などの速硬化性ケイ酸カルシウムセメントと、最終段階でセメントの一部 (~2mm) を除去し、接着システムおよび審美コンポジットを適用する修正ステップワイズ掘削テクニックの併用も妥当であろう [115]。このような生物活性セメントを使用する妥当性は、部分的に脱灰したう蝕影響象牙質のコラーゲン線維の腐食分解を引き起こすものの、界面に炭酸カルシウムやアパタイト様結晶を生成し [160,161]、さらに歯髄細胞を生物刺激して歯髄室の壁に沿って修復性象牙質を形成する (Reparative dentine bridge) [180] からである。