

バイオリペア®Plus

THE ENAMEL REPAIRER

バイオリペア®Plusをご紹介できることを大変光栄に思います。

バイオリペア®Plusは、Coswell Research Laboratoriesがイタリアのボローニャ大学LEBSC (Laboratory of Environmental and Biological Structural Chemistry)と共同開発したもので、エナメル質表面や象牙質表面の微細欠陥に浸透し、効果的に再石灰化や修復を行う生物活性微粒子を使用した初のハミガキです。

LEBSCは30年の歴史を持ち、石灰化組織、特に骨組織の無機化プロセスの化学的・生物学的側面を最先端の技術で研究しています。

本書には、バイオリペア®やマイクロリペア®の作用の有効性を裏付ける詳細な学術研究を付帯しています。

毎日使用すれば、バイオリペア®がエナメル質を修復し歯の健康を増進します。きっとあなたを笑顔にすることができます。

Prof. Norberto Roveri
Full Professor of General and Inorganic Chemistry
“G. Ciamician” Department of Chemistry,
University of Bologna

イントロダクション

歯は脊椎動物の骨組織と同様の複合天然物質であり、主成分は炭酸ハイドロキシアパタイト無機相で、象牙質の65-70%の重量、エナメル質の90%以上の重量を占めている。エナメル質は歯の外側に薄いコーティングを形成し、あらゆる生体材料の中で最も硬く強固であると考えられている(図1)。

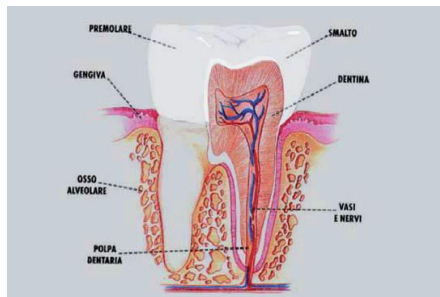


図1 歯の構造

歯のエナメル質は、大きなプリズム状で結晶度の高いハイドロキシアパタイト微粒子を主成分とし、非常に低タンパクである(図2a、2b)。

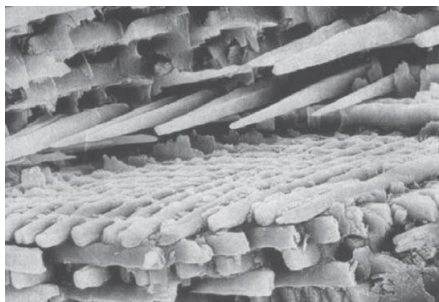


図2a 走査型電子顕微鏡(SEM)で観察したエナメル質の構造(スケールバー=5μm)。H. LowestanとS.Weinerのご厚意により"On Biomineralization"(Oxford University Press 1989)からの転載を許可されたもの。

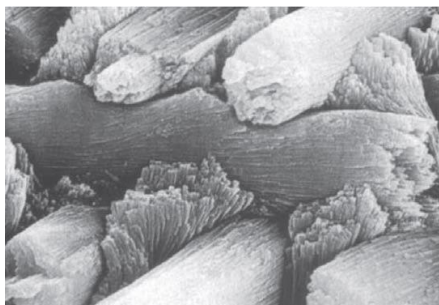


図2b SEM像。エナメル質を形成する棒状のハイドロキシアパタイト微粒子の層(スケールバー=1μm)。H. LowestanとS.Weinerのご厚意により"On Biomineralization"(Oxford University Press 1989)からの転載を許可されたもの。

成人の場合、エナメル質には細胞を含まないため自己再生は不可能である。損傷したエナメル質を修復できる生物学的プロセスは存在せず、損傷はすべて不可逆性である。同様に、口腔内環境に露出した象牙質(図3)も再生不可能である。新しい象牙質は歯冠外部ではなく、歯冠内部で歯髄に近く沈着するためである。このため、すべての修復作用は、歯組織の代謝ではなく外部のマテリアルや物質によらなければならない。これらの物質は、合成か、あるいは唾液で誘発されるかのどちらかである。

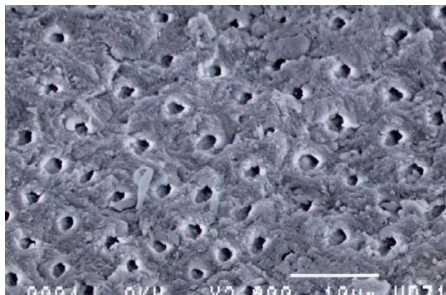


図3 走査型電子顕微鏡(SEM)で観察した象牙質の構造。象牙質細管がはっきり見え、象牙芽細胞突起と管内液で占められている。

マイクロリペア®

バイオリペア®Plusに含まれるハイドロキシアパタイト微粒子(マイクロリペア®)は象牙質やエナメル質を構成するミネラルと同一である。合成微粒子が象牙質やエナメル質を修復できるのは、この理由による。

バイオリペア®微粒子

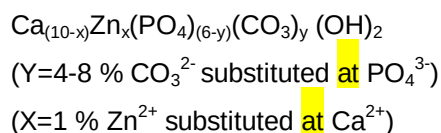


図4 象牙質やエナメル質を再石灰化するハイドロキシアパタイト微粒子(マイクロリペア®)の化学式。生体内の自然の関係と非常によく似た関係でリン酸カルシウムと炭酸カルシウムが存在する。歯垢予防作用は殺菌性を持つ亜鉛によるものである。

バイオリペア®Plusの使用物質は革新的な技術によるもので、微粒子でありつつ強い化学反応性を持つ。この微粒子は、その成分であるカルシウムとリンを生体内で放出することによって象牙質の再石灰化に作用する。エナメル質の場合、この微粒子の作用は天然組織に結合する能力によるもので、エナメル質の微細欠陥を埋めていくのである。

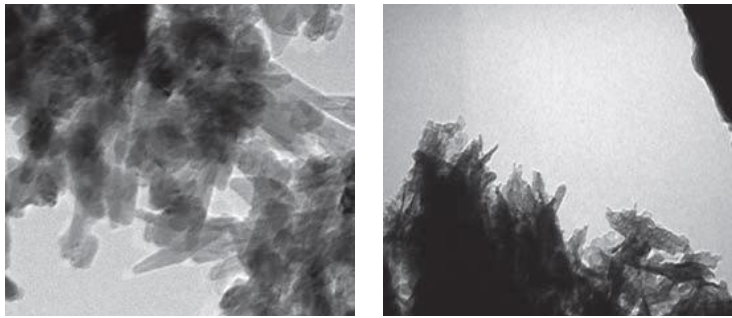


図5、6 TEM(透過電子顕微鏡)で観察したマイクロリペア®微粒子の集合体 (スケールバー=100 μm)

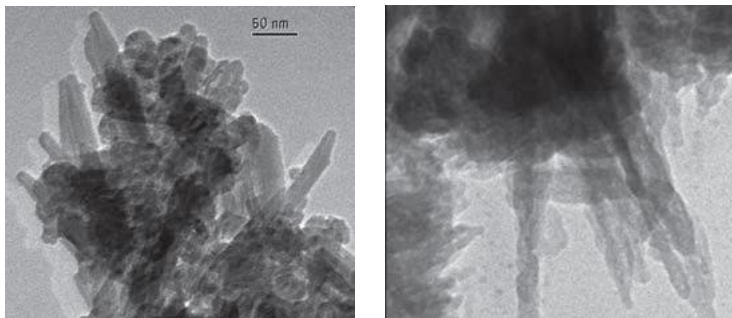


図7、8 TEM(透過電子顕微鏡)で観察したマイクロリペア®微粒子の集合体 (スケールバー=50 μm 、20 μm)

P.5

作用メカニズム

マイクロリペア®微粒子の強い反応性は、主としてこれら微粒子の生体模倣性によるもので、エナメル質や象牙質の化学組成と非常によく似た化学組成を持つという顕著な特徴がある。マイクロリペア®微粒子のX線回折スペクトル(図9)は、微粒子の結晶化度がエナメル質の結晶化度と象牙質の結晶化度の中間であることを示している。

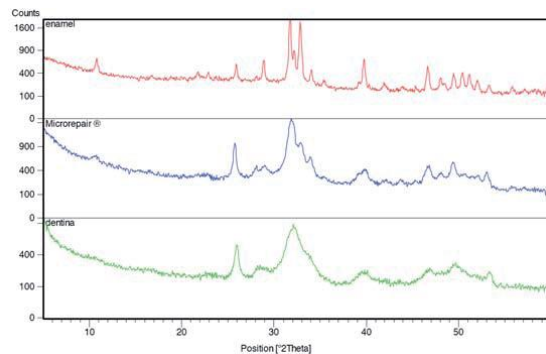


図9 エナメル質(赤)、マイクロリペア®微粒子(青)、象牙質(緑)のX線回折図

硬組織を再石灰化する能力は、歯の硬組織にかかわる疾患に効果がある。

1. 原病巣を再石灰化することで虫歯を防ぐ
2. 象牙質細管を埋めることで象牙質の脱感作作用（過敏な反応を防ぐ）
3. 殺菌性のある Zn^{2+} の抗菌作用により歯石や歯垢を防止

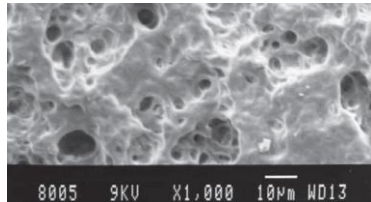


図10a

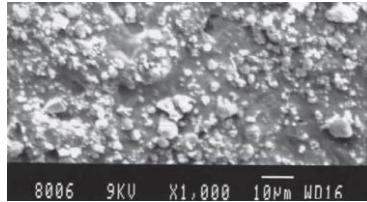


図10b

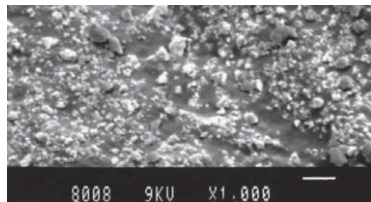


図10c

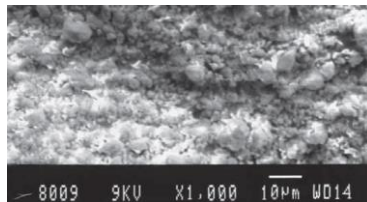


図10d

図10 これらのSEM像はマイクロリペア®の使用前(a)と使用後(1分(b)、10分(c)、1時間(d))の象牙質表面を示したものである。象牙質細管が完全に隠れるまでアパタイト微粒子が徐々に成長する様子が分かる。

図10(a, b, c, d)は、マイクロリペア®微粒子の作用の様子を示したものである。微粒子が徐々に象牙質表面に結合して象牙質細管をブロックし、象牙質に対して長期の脱感作作用を与える。

バイオリペア®微粒子を塗布して数分後にこの現象が見られることは、バイオリペア®ハミガキを数回使用しただけで微粒子の再石灰化作用や脱感作作用が始まることを意味している。

同様のメカニズムは微視的欠陥や表面ムラのあるエナメル質の表面でも見られ、バイオリペア®微粒子を塗布すると再結晶化プロセスが始まる。

亜鉛を放出するメカニズムは極めてイノベーティブであり、アパタイトが徐々に溶解し、各種成分(Zn^{2+} , Ca^{2+} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-})を局所的に放出する。次に、亜鉛が口腔内で殺菌効果を発揮する。

亜鉛は最適濃度で放出されて口腔内の殺菌作用を持つ。

4. 最後に、口臭の原因になる H_2S のような硫酸塩化合物を吸収するなど、アパタイトには別の副次効果もある。バイオリペア®の日常的使用は、これらの状態のコントロールにも向いている。バイオリペア®微粒子の吸着性により、マイクロリペア®を毎日使用すれば口臭にも有効である。

図10 これらのSEM像はマイクロリペア®の使用前(a)と使用後(1分(b)、10分(c)、1時間(d))の象牙質表面を示したものである。象牙質細管が完全に隠れるまでアパタイト微粒子が徐々に成長する様子が分かる。

エナメル質の修復

N. Roveri, E. Foresti, M. Lelli, I.G. Lesci

Laboratory of Environmental and Biological Structural Chemistry

Department of Chemistry "G. Ciamician", University of Bologna,

via Selmi 2, I-40126 Bologna, Italy

norberto.roveri@unibo.it www.lebsc.unibo.it

歯

エナメル質は脊椎動物中で最も硬い物質で、生体の中で最も高度に石灰化した骨格組織である[1]。成熟したエナメル質は炭酸ハイドロキシアパタイト(CH₃(A)) (95-97%wt)と1%wt以下の有機物質で構成される。骨や象牙質など他の生体石灰化組織とは異なり、成熟したエナメル質には細胞が存在せず、よって生物学的なモデリングは不可能である。結果として、エナメル質は生体内で再生できない。すなわち、この状態は、健康を守る可能性という点で今後の先端的な生体模倣法や治療法の魅力的なターゲットである。

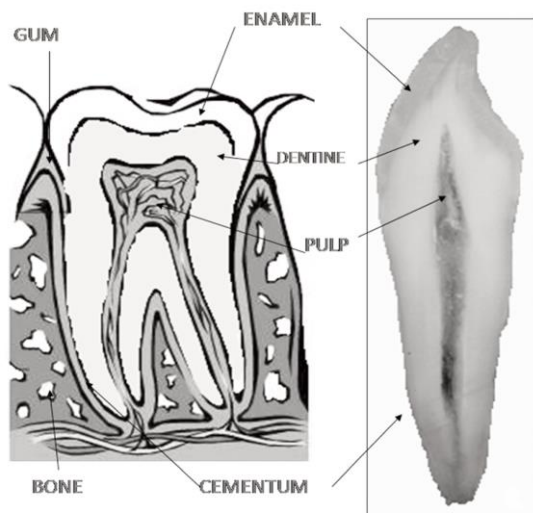


図1 歯の解剖図。エナメル質(E), 象牙質(D), 歯髄(P), セメント質(C).

哺乳類の歯は4つの顕著な構造を持っている。エナメル質、象牙質、歯髄、セメント質である。エナメル質(E)は歯冠の最外側層で象牙質(D)の上に位置する。歯髄(P)には神経や血管が通り、セメント質(C)は歯根を囲む石灰化組織の最外側層で、歯根膜を介して顎骨に歯を固定する(図 (1)) [2]。

歯髄は神経、血管、繊維芽細胞やリンパ球を含み、一方の歯の石灰化部分にはエナメル質、象牙質、セメント質がある。エナメル質は歯冠の最も上の1-2 mmの部分で、高いミネラル含量が高弾性を与えているが、同時にクラックしやすくもある。象牙質はエナメル質の下にあり、強靱で、歯の大部分を構成し、エナメル質からの応力を吸収して破折を防止している[3]。セメント質は歯根を囲む石灰化層で、象牙質層を覆い、歯根膜を介して顎骨に歯を固定している。歯の主たる機能は食物を咀嚼することであり、細菌に満ちた環境の中で歯の機械的性質を長期にわたって維持し、特性を健康に保つことは極めて重要である。

P.7

エナメル質のプリズム状HA微粒子は、直径が3-5 μm のプリズムを編みこむように構成している。1本のプリズムには束ねたニードルのようなHA結晶が整然と並んでいる(厚さ約30 nm、幅60nm、長さ数ミリ)(図2A))。HA結晶のC軸に沿って特異的に整列し、整列した晶子が互いに編み込まれた束になり、直径3-5 μm 程度の複雑なアーキテクチャに“織られて”いる(図 (2B)) [4]。

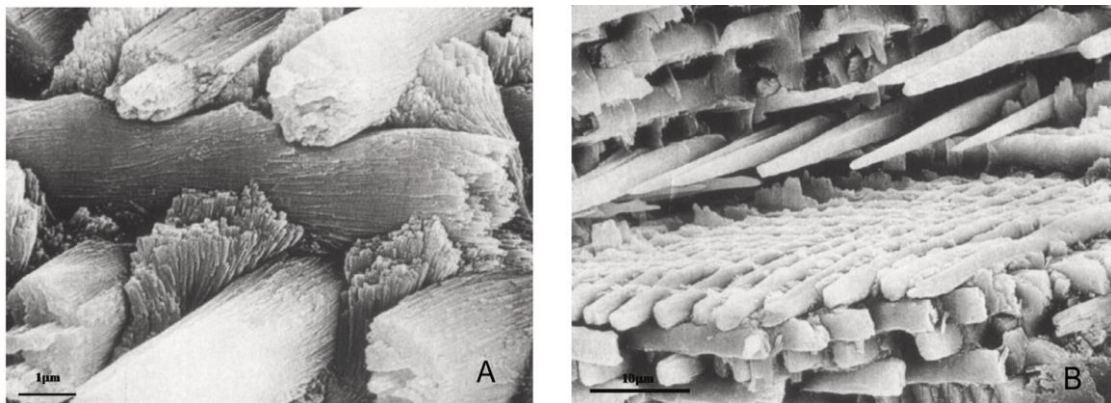


図2 エナメル質のSEM像。束ねたニードルのようなHA結晶が整然と並び(A)、互いに絡み合って複雑なアーキテクチャを構成している(B)

象牙質の成分や形態は骨と類似しており、尾部神経を含む多数の細管が特徴である(図3)。

エナメル質や象牙質は、そのユニークな構造とミネラル成分から、強固でクラックができにくく、磨耗にも強い組織である。ミネラル含量が高く有機成分が極めて少ないため、エナメル質は脆い。エナメル質結晶のアーキテクチャはクラックの伝播を阻害し、象牙質・エナメル質境界(DEJ)に達するのを防止する。DEJは、象牙質からエナメル質に徐々に移行する部分で、それぞれ成分の異なる組織の層間剥離を防止することが示されている[5]。

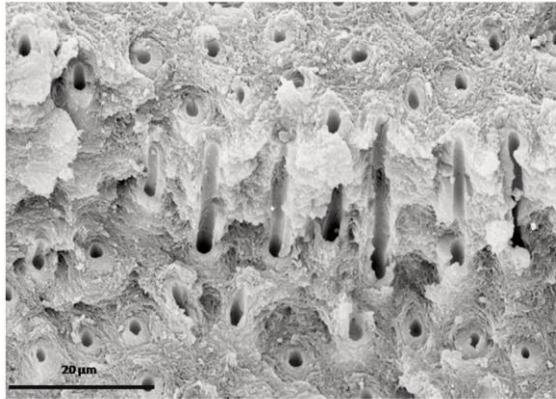


図3 象牙質のSEM像。骨様の形態に細管がある。

Teeth Health Prevention

酸蝕症は、歯の硬組織の化学的磨耗であって、細菌の関与はない[6]。その臨床的関連性はますます広く[7-11]、歯周病やカリエス後の患者の不快感の原因となり得る主な歯の病気の一つと考えられる。

酸蝕症の原因は、ソフトドリンク、フルーツジュース、スポーツドリンクの消費量の激増と関連しているように見える[12]。しかし、シロップの入った薬や鎮痛剤やビタミンC摂取などの酸源および労働時の環境的な酸への暴露もエナメル質酸蝕の発症に関連していると言われている[13-17]。

歯の硬組織の損傷に関与しているメカニズムは、エナメル質外側数ミクロンでの酸攻撃と、その結果としての脱灰やミネラルの溶解に関連している[18-24]。

P.8

Hollandら[25]が“熱、気化、触覚、浸透、化学薬品などによる刺激に応答して発生し、その他の欠陥、病因、疾患を原因としない短くて鋭い痛み”と定義した象牙質過敏は、流体力学的メカニズムで説明されてきた[27]。基本的に、象牙質が露出し象牙質細管が露出すると、流体の動きが刺激を引き起こす[28]。象牙質過敏の原因については依然として不明または未実証の部分が多いが、歯の磨耗現象と考えられるとする著者が多い[29]。象牙質が磨耗すると、生体象牙質からのハイドロキシアパタイトとコラーゲンで構成する1ミクロン程度の表面スミア層が形成される[30]。このスミア層は象牙質を被覆して細管を閉塞するが、咬耗、酸蝕、ハミガキを使ったブラッシングで除去される[31,32]。よって、歯牙酸蝕症の病因と過敏歯の病因との間にはかなりの重複がある。酸蝕症の進行を防止するには酸性のソフトドリンクやジュースへの暴露を減らすか無くすよう患者に推奨する。高濃度のフッ素を頻繁に局所使用することは、脱灰の進行を食い止め酸蝕部の磨耗抵抗を高めるのにある程度の効果があると思われる[33]。In vitro試験では、合成炭酸ハイドロキシアパタイトの溶解阻害は、溶液中のフッ素濃度と対数関数の関係にあることが実証されている[34]。

微小な磨耗や酸攻撃の結果としてエナメル質表面には脱灰部分やミクロン単位のカズが発生するが[35]、生物学的にも補綴的にも修復は不可能である。事実、骨とは異なり、アパタイト微粒子が溶解または磨耗すると、エナメル質や象牙質への自然の再付着は起こらない。エナメル質には細胞外マトリックスを分泌する細胞が存在しないためである。再生や象牙質付着は歯髄組織からしか起こらない。したがって、エナメル質も象牙質も、ある種の補綴再建のオールプラスチック材料の使用によってしか再建できない。フッ素 [36-39]などエナメル質や象牙質の酸蝕に対して一般的に使用されている製品やデバイスのほとんどは、アパタイトの溶解を減らし表面の微小硬さを上げる働きをするが[40- 42]、失われたミネラルを再建することはできない。

ハイドロキシアパタイトは歯組織の主成分で、エナメル質の95 wt%、象牙質の75 wt %を占め、骨の場合と同様に歯牙組織の機械的挙動に重要な役割を持つ。

ハイドロキシアパタイトは、その生体適合性と骨伝導能により、バイオマテリアルとして広く研究されている。ハイドロキシアパタイトは代替骨や骨・補綴界面におけるバイオメディカル用途に広範に使用できる選択的材料である[43]。HAの優れた生物学的性質(無毒性で炎症反応や免疫応答がないこと)に加えて、結晶性の低いHA微粒子は生理的状态で生分解性である。この性質は、結晶化度を調整することで修正でき、最近では結晶の成長をナノサイズレベルで制御可能な新しい合成方法がある。この10年間、表面の強力な生物活性により生命体との相互作用を最適化できる次世代の生体模倣性アパタイトオールプラスチック材料を合成する高度な技術が使用されてきている[44]。本書の目的は、オーラルケア用のフッ素入り製品に関する[原特許](#)ならびにヘルスケア用のフッ素の代わりに合成アパタイトの日常使用を推奨している最近の特許を見直すことである。

フッ素による再石灰化

In vitroでは、リン酸カルシウムの過飽和溶液にフッ素(0.02-0.10 mg/L)を添加すると、骨や歯の無機相であるハイドロキシアパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ の結晶化を誘発する。フッ素濃度を上げると、フルオロアパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ が形成され、規則正しくて大きなアパタイト微粒子となり、酸可溶性は低くなる[45-47]。

体内におけるin vivoフッ素はカルシウムへの親和性が高いため、主として石灰化組織、骨、歯に関連している。フッ素はハイドロキシアパタイト相のヒドロキシル基を置換しフルオロアパタイトに部分的に変換することで骨の無機相を変化させる。ハイドロキシアパタイトで置換したフッ素の静電安定性の高さや結晶化度は、骨の密度や硬度を高め、機械的強度を低下させる[48,49]。高用量のフッ素は骨芽細胞に変異原性をもたらし破骨細胞を阻害することも知られている[50-52,48]。

る抗う蝕作用を持ち、また発生中のエナメル質へのフッ素添加を増大するという萌出前の作用もある[53,54]。フッ素添加したエナメル質は酸可溶性が低い[55]。こども達がフッ素入り水道水を使用するのが早ければ早いほど、乳歯、永久歯ともにカリエスの減少が顕著であった[53,56]。萌出歯に対するフッ素の抗う蝕作用は、酸性の飲食物による健康なエナメル質の脱灰や歯垢中のう蝕原生細菌を阻止することによると考えられる。健康なエナメル質は酸に対する抵抗が強くフッ素を多く含んでいる[57,58]。ただし、カリエスはフッ素欠乏疾患ではなく、特別なフッ素欠乏症候群は認められていない。

吸収されたフッ素は循環によって細胞内液や細胞外液に迅速に供給されるが、石灰化組織のみにしか蓄積されず、血漿フッ素濃度は取り込んだフッ素用量に依存する。口腔内環境や分泌される唾液におけるフッ素濃度は血漿濃度と密接につながっているが、血漿レベルよりも低く、約3分の2である[59]。この所見は、唾液中や歯垢中のフッ素濃度はデンタルケア製品によるフッ素の局所使用に大きく依存することを示唆している[57,60-74]。カリエスのないこども達は、カリエスのあるこども達よりも唾液中のフッ素濃度が高いことが知られている[75]。

生活の中で吸収したフッ素に比例してフッ素が蓄積する骨格や象牙質とは異なり、エナメル質は歯の形成中に生物学的に利用可能であったフッ素量を反映している。

乳歯のエナメル質の成熟は月齢2ヶ月から12ヶ月の間に完了する。永久歯のエナメル質の成熟は、成熟プロセスが12-16才まで継続する第三臼歯を除いて、7-8才で完了する。萌出後のエナメル質のフッ素吸収は外側層のみであり、唾液、飲食物、歯垢、デンタル製品に含まれるフッ素に依存する。酸性の飲食物や歯垢中のう蝕原生細菌によるエナメル質の脱灰を防止するため、多くの国で医療専門家がフッ素を含むハミガキや洗口液、ゲルなどのデンタル製品をカリエス防止に推奨している。開始時期（生後6ヶ月）や年齢との関連での量についてはかなりの差があるものの、飲料水中のフッ素濃度が低い国々では特に、フッ素添加オーラルケア製品の使用が推奨されている。しかし、4才のこどもが飲み込むハミガキからのフッ素摂取は、1日のフッ素摂取量全体の3分の1(2.3 mg)から2分の1(3.6 mg)になると報告されている[76]。EUでは全ハミガキの90%程度が1000 mg/kgから1500 mg/kg程度のフッ素を含有しており、最大含有量は1500 mg/kgである。化粧品及び非食品に関する科学委員会(Scientific committee on Cosmetic products and non-Food Products Intended for Consumers: SCCNFP, 2003)は、6才以下のこどもが歯ブラシにつけるハミガキの量は0.05グラムから0.8グラムの差があるとしている。推奨されている“まめつぶ”量とは0.25 gと考えられている。SCCNFPシミュレーションモデルによれば、このようなハミガキから飲み込むフッ素はその年齢のこども達に適切なフッ素摂取量の最大50%に達する可能性がある。米国の3-5才のこども達を対象にしたモデル計算では、ハミガキの飲み込みによるフッ素摂取は食物からの30-60%と推定されている[77]。

フッ素の耐容摂取量

フッ素はヒトの生育・成長に必須ではなく、体内の量は生理学的な制御下にはない。吸収されたフッ素は循環によって細胞内液や細胞外液に迅速に供給されるが、石灰化組織のみにしか蓄積されない。血漿中のフッ素はイオン型、非イオン型の両方で、ほとんどが脂溶性のフッ素化合物である。成人の

場合、吸収したフッ素が骨格に蓄積するのは50%以下で、残りは主として腎臓から排泄される。対照的に、幼児の場合、骨へのフッ素の蓄積は90%に達し、歯の形成中にはエナメル質にも取り込まれるようである。誕生からエナメル質形成が完了する8才までのエナメル質成熟期におけるフッ素の過剰摂取は、エナメル質における無機相の減少や、乳歯および特に永久歯のフッ素沈着につながる可能性がある。歯のフッ素沈着は通常はカリエスに対する抵抗の増大と関連付けられてきたが、高度のフッ素沈着は有害作用という考えが高まりつつある[78]。軽度のフッ素沈着は簡単には分らないが、フッ素沈着が中程度になると容易に見つけることができ、歯の白い斑点や不透明な横縞、小さな孔食が特徴である(図4)[79]。ハミガキに含まれるフッ素は、抗カリエスの利点がよく知られている一方で、多量に摂取すれば毒性があり、特にこどもの場合には有害用量は体重に比する[80,81]。

P.10

国際標準組織では、オーラルケア製品に許可される最大フッ素用量を定めることで、この安全上の問題を最小限に抑制している。さらに、こども用製品にはフッ素を低濃度つまり低用量とするか、または、メーカーは成人用ハミガキを歯ブラシに少量つけるよう推奨している。国際標準組織の制限を越える非常に高濃度のフッ素を含有するハミガキが最近製造されているが、これは専門家の処方限定されており、こどもには推奨されていない[82]。欧州食品安全機関(EFSA)の学術委員会は、1-8才の幼児の最大フッ素摂取量は0.1 mg/kg/dayと考えており、この量は1-3才であれば1日量1.5 mg、4-8才の場合には1日量2.5 mgに相当する。

骨格内へのフッ素蓄積は骨の機械的挙動を変化させ、骨強度は低下、密度や剛性は増大し、骨格の変形や骨折のリスクを生じる。閉経後の骨粗しょう症におけるフッ素の臨床研究では、1日のフッ素摂取が体重1kgあたり0.6 mgを超えると骨折のリスクが高まるとしている。骨内のフッ素は年齢とともに増加し、女性は男性より増加速度が速く、海綿質骨に多い[83,84]。

骨に対するフッ素の結合は非可逆性ではなく、骨のリモデリング中に放出される[85]。

吸入や皮膚を介したフッ素摂取は、通常は無視できる程度であり、これを除くと、フッ素摂取は、飲料水や食品のほか、フッ素添加塩、オーラルケア製品、カリエス防止のためのフッ素錠剤による。

飲料水中のフッ素濃度(0.3-1.5 mg/L)は、国の自然条件や水へのフッ素添加(UK、アイルランド、スペイン、スイス)により異なる。これらは最近になって減少または中止されてきている。特定の公的な給水に関する2004年の水質報告では、フッ素に関して次のような公示がなされている。「これは9才以下のこどもに影響を与える可能性のある飲料水ならびに審美面の歯の問題に関する警告である。フッ素は低レベルであればう蝕防止に役立つが、フッ素を2 mg/L以上含有する水を飲んでいるこどもには、歯の変色(歯のフッ素沈着)が発生する可能性がある。歯のフッ素沈着は、中程度から重度になると、永

久歯に茶色のシミができたたり孔食ができたりする場合がある(図4)。



P.11



図4 フッ素が沈着した歯

この問題は歯の発生段階つまり歯肉から萌出する前に発生する。永久歯のシミや孔食を防止するため、9才以下の子どもには別の飲料水またはフッ素除去処理した水を与えるべきである。また、幼い子どもに対するフッ素含有製品の適切な使用については歯科医に相談してもよい。年長の子どもや成人はこういった水を飲んでも安全である。フッ素を4mg/L以上含む飲料水(米国環境保護局の飲料水基準)は、骨の疾患を発症するリスクを高める可能性がある。しかしながら、我々は審美面の歯の問題を考慮し、水に含まれるフッ素レベルが2mg/Lを超えることを発見した場合にはみなさんに注意を促す。飲料水中のフッ素を除去する家庭用浄水装置も利用可能である[79]。

野菜やフルーツには、生の重量あたりで0.02から0.20mg/kg、牛乳および乳製品には0.05-0.15mg/kg、肉および肉製品には0.15-0.29mg/kg、タマゴには0.18mg/kg、魚には0.48-1.91mg/kgが含まれる。

例外は紅茶で、かなりの量(0.34-5.2mg/L)のフッ素が含まれる場合があり、インスタントティーの中には、6.5mg/Lという量が報告されているブランドもある。これとは対照的に、母乳中のフッ素濃度は0.2 mg/L程度である。

1-8才の子ども達が食品や水から摂取するフッ素量は、通常の場合、ULよりもはるかに低い。いくつかの国で軽度のフッ素沈着が明らかに増加しているのは、フッ素を添加したデンタルケア製品、特に、フッ素添加ハミガキの不適切な使用によるものとされている。フッ素を含有したハミガキや洗口液、ゲルなどのデンタル製品は(使用が不適切な場合は特に)、フッ素の総摂取量を増加させる可能性がある[86]。多量のハミガキを飲み込んでしまう7才以下の幼児に特に多い[87-90]。米国における3-5才の子どもを対象としたモデル計算では、ハミガキの飲み込みによるフッ素摂取は食事のCTEの30-60%に達すると推定されている。このため、ECでは、すべてのハミガキのフッ素量を1500mg/kg以下としている。歯の健康維持やケアのため、フッ素に代替するものを発見し開発する必要がある。

P.12

生物起源ハイドロキシアパタイト

脊椎動物の骨や歯は生物学的にハイブリッド物質であり、ハイドロキシアパタイト(HA)の形をしたリン酸カルシウムが、主としてタンパクや多糖類で構成する有機物質と密に合生する無機成分の代表である[91,92]。生物起源のHAは、理想的な化学式 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ による化学量ではないが、低い度合いで Ca^{2+} が Zn^{2+} , Sr^{2+} , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} などのイオンに置換され、 PO_4^{3-} や OH^- は CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$, SiO_4^{4-} などのアニオンに部分的に置換され得る。骨の無機相は正確には炭酸ハイドロキシアパタイトという。炭酸塩基は一般的なアニオンで4-8 wt %を占める[93,94]。 PO_4^{3-} 基を CO_3^{2-} 基で置換するのは(タイプB炭酸アパタイト)若い人に多く、年齢とともに OH^- 基を炭酸塩基で置換するタイプA炭酸アパタイトが増加する[95]。

骨の炭酸ハイドロキシアパタイト微粒子は(“有機マトリックス介在性”の生物由来材料の典型的な例であるが)、幅25 nm、厚さ2 - 5 nm、長さ60 nm程度のブレード形状をしている。生物由来ハイドロキシアパタイト微粒子は不定比組成で、結晶格子中に炭酸イオンを持ち、結晶化度が低く、プレート・針状の形状でナノサイズであることから、表面積が約120 m²/gと大きい(図5)[92,96,97]。

脊椎動物の骨は、恒久的に活動し、無機構造内で生き、孔や経路を通じて相互接続する各種細胞のネットワークを内部に持つことから、“生きているバイオマテリアル”と見なすことができる。骨の形成と破壊の力学的プロセスは、身体の発育時や骨折後の再生時の成長の主要因である。

象牙質は歯の中央位置にあり、組成や構造は骨に似ている[98-107]。エナメル質は歯の外側表面コーティングで、骨や象牙質よりもはるかに無機成分が多く95% wtに近い。無機質は、主として、長くて細いリボンのようなハイドロキシアパタイトのプリズム状微粒子で構成し、骨や象牙質のアパタイト微粒子と比較して結晶度が高く炭酸塩含有量は少ない。エナメル質形成の初期段階で比較的大量に存在するアメロゲニン、ハイドロキシアパタイト微粒子が成長するにつれて酵素的に分解され、最大5% wtまで除去される[108]。成人のエナメル質は、生物界で最も耐性が強く丈夫なマテリアルと考えられるが、細胞を含んでいないため、自己再生は不能である。分解したり損傷したりしたエナメル質を修復できる生物学的プロセスは存在せず、虫歯を修復できる生体適合性の合成エナメル質材料が必要である[109-111]。



図5 除タンパク骨ハイドロキシアパタイトの透過電子顕微鏡像

生体模倣性合成ハイドロキシアパタイト

バイオメディカル用合成材料の生体模倣は、組成、構造、形態、バルク、化学的・物理的な表面性質など各種レベルで実現できる。

バイオマテリアルは、生体組織との相互作用の最適化だけでなく、機能でも生物由来材料を模倣するのが目的で、これら全ての性質について生体模倣性を求めている。材料科学に関心のある化学者、生物学者、物理学者、技術者らは、自然が創造したマテリアルの、精巧さ、微細化、階層構造、ハイブリッド性、信頼性、効率、耐性、順応性といった点でのレベルの高さに驚嘆している。

生物由来材料が持つこれらの性質は、進化が選んだ特別な構造原則から達成されたもので、現在の合成プロセスによる人工マテリアルで得られるのはほんの一部に過ぎない。このため、自然は材料化学の学校である。生体模倣性とバイオインスピレーションは、新しいマテリアルやデバイスを設計し合成する場合の重要なツールである[112- 116]。

生物学的に発生する材料の高度に洗練された性能は、正確な瞬間に発生し、その瞬間にしか利用できない限りある成分に対する進化の集中の結果である。自然は、ナノからマクロまで、単純な分子構造ブロックの階層構造を制御して、卓越した機能性を発揮する軟質マテリアルや硬質マテリアルを創造している[117]。バイオミネラルの形態形成は、ナノまたはマクロの結晶無機構造から成る秩序あるアーキテクチャのロングレンジの化学的構造を得るための特別な戦略と関係している。事実、生体高分子のナノスケールでの配置変動に誘導される特定リンクを促進することで、多数の生物学的に複雑な構造が得られる。生物系では、各種レベルで適切な化学的・物理的性質を発揮できる生体材料を創造できるよう、3つの基本側面—つまり、生化学反応のナノとマクロの“空間領域”、無機と有機の“ハイブリッド”化合物、ナノからマクロへの“階層”—が高度に統合している[118-121]。生物由来材料は、化学反応が空間制御される生物学的環境内のナノ・マクロサイズの規定部分で核形成している。生体材料のサイズ、形状、構造・組織を制御する生物学的メカニズムには、この空間的限界が必須である。

ナノテクノロジーの進歩とともに、この自然マテリアルの発生戦略が、高分子ミセルやデンドリマー、ナノサイズで合成される微粒子などバイオインスピレーション材料の設計に大きな注目を浴びてきた[122-127]。

この30年、リン酸カルシウムセラミックが体内埋入材料として広範な臨床用途に普及し、今もそうである。海綿質骨の形態を模倣した多孔性HAは、各種のテクノロジーを使用して、細孔のサイズや形状、配置、相互結合などを制御できている。高温処理[128]するHAセラミックは、吸収性でないことから、生体活性や新生骨の成長キネティクスが大幅に低い。新しく低温での合成方法が開発され、結晶化度の低い多孔性バイオセラミックが得られるようになった。コロイド処理[129]、スターチ硬化[130]、ゲルキャ

スティングやフォームアウト[131]は優れた結果を生み、シンタリング条件の関数として調整可能な細孔サイズを二峰性分散させたバイオセラミックが製造されている。

各種タイプのCaPセラミックが利用可能であり、ハイドロキシアパタイト(HA)、 β リン酸トリカルシウム(β -TCP)、二相性リン酸カルシウム(BCP)、アモルファスリン酸カルシウム(ACP)、炭酸アパタイト(CA)、カルシウム欠乏HA(CDHA)などに分類される[132]。ティッシュエンジニアリング目的でのこれらの材料の使用はまだ研究中である。ほとんどの研究者が、焼結したCaPセラミックの吸収性の低さ、特にセラミックHAの不完全吸収を認識しており、バイオマテリアルを3D形状で体内埋入する必要がある場合に有用と思われる。多孔性の強いインプラントの使用はインプラント内部への骨形成を誘導し分解を促進するが、結晶構造により完全な吸収は非常に困難である。

P.14

多孔性のコーラルHAは、熱水法によって、天然サンゴから直接的にHAを合成でき[133]、HAは多孔構造を維持しつつアラゴナイトに置き換わる。サンゴは、ハイドロキシアパタイトに完全に変換でき、その後、ゾルーゲル由来アパタイトでコーティングされる。この新しい材料は、高強度や超寿命が要求されるボーングラフト用途に使用可能である[134,135]。

骨のフィリングに粉末バイオセラミックを使用する場合は、インプラント部から移動しないよう高分子キャリアマトリックスと混合するのが通常である[136]。生分解性でないことがHA結晶の生体活性を大幅に低下させるにもかかわらず、非吸収性(ポリメチルメタクリレート[137]、ポリエチレン[138]、ポリスルフォン)ならびに生分解性(ポリ乳酸[139]、ポリグルコール酸、コラーゲン、セルロース、スターチ[140-142])の両方のポリマーマトリックスが使用できる。

生分解性かつ生体模倣性の合成ハイドロキシアパタイトのナノおよびマクロ微粒子は、生体適合性、生体活性、骨伝導能、骨へのダイレクトボンディングなど、ボーンフィラー用バイオマテリアルとして優れた性質を持っており、骨のティッシュエンジニアリングや整形外科治療の領域におけるHAの新しい用途として期待できる[143,144]。HA微粒子を製造するには、ウェット生産、熱水法、エレクトロケミカル法、超音波モビライゼーション法、ゾルゲル法やソリッドステート法など、多数の合成方法がある。各種の化学量や形態を持つHA微粒子が開発され、合成条件が化学量や結晶度、形態、表面性状、反応性、生物活性に与える影響が研究されてきた[145-149]。バイオメディカル用途に最適化するため、特に、新生骨形成や薬物送達機能に最適化するため、生体模倣性の合成HA微粒子において制御しなければならない物理的・化学的性質は、サイズ、多孔性、形態、表面性状である[150-153]。

HA微粒子の化学的・生物学的性質はサイズと緊密につながっており、サイズの制御にはナノレベルでの高度な生物学的・化学的コントロールが必要である。このように、バイオマテリアル研究の現在のト

レンドは、リン酸カルシウム（正確にはハイドロキシアパタイトセラミック）の制約を克服し、ナノテクノロジーのユニークな強みを活用することで生物学的性質を改善することが中心になっている[154]。このトレンドは、HAの生物学的応答を改善するためのナノテクノロジーに向かっている。なぜなら、ナノHAは、骨の構成成分であって、バイオマテリアルと骨の界面を改善するからである。生体模倣性が、多数の従来の材料の欠点を克服するユニークなアプローチであることは、すでに確立した見方である。ナノ構造の生体模倣材料は、粒子サイズの大きい材料と比較して、大幅に性能が優れている。これは、体積に比して表面積が大きいことと、ユニークな化学的/電子的シナジー効果によるものである。さらに、これら材料の表面吸収性は、親和性クロマトグラフィー[155]、廃水修復[156]、薬物送達システム[149,157,158]における用途にもつながっている。生物活性分子によるHA微粒子の表面機能化は、生物学的環境に情報を伝達し選択的に働くことを可能にする。これは革新的な代替骨材料の大きなチャレンジである。このように、HA微粒子はオッセオインテグレーションや骨伝導といった優れた性質を保証するだけでなく、特定の細胞応答を刺激することで分子レベルでも働くのである。

ほんの最近になって、科学者達は、微粒子合成と機能化の相乗的結合に生体分子を使用しはじめた。事実、過去の研究では、生体分子を単純にHA結晶化の阻害因子としてのみ使用し、微粒子の生物活性を微調整する方法としての使用を考慮していなかった[159,160]。ハイドロキシアパタイトの結晶成長に対する生体分子の影響の研究は、生理的または病因論的な石灰化プロセスに直接関連付けられてきた。血漿タンパク、血液、体液にバイオマテリアルを暴露すると、通常は、バイオマテリアル表面における血液タンパクの吸収につながる。吸収されたタンパク層は、細胞付着や細胞活性などさらなる生物学的応答を媒介し、デバイスの働きに、予知されていない摂動を生じる可能性がある[161-168]。

P.15

生体模倣性炭酸ハイドロキシアパタイト微粒子の合成と特徴

生体模倣性炭酸ハイドロキシアパタイト微粒子(CHA)は、バルクCa/Pモル比を約1.6-1.7とし、 4 ± 1 wt%の炭酸イオン(主にリン酸基置換)を含んで合成されている。CHA微粒子は、針状が約100nm、プレート形が約20 nmのサイズで合成されている。合成CHA微粒子のTEM像は、約20nmサイズのプレート形態ならびに約100nmサイズの針状形態を示している(図6(A),(B))。

CHA微粒子はマイクロサイズの結晶クラスターに集合でき、一定温度で攪拌する母液中でサイズが成長し成熟時間が長くなる[169]。約20nmサイズのプレート状CHA微粒子ならびに約100nmサイズの針状CHA微粒子の粉末X線回折パターン(図(7)(b,c))は、アパタイト単相の特徴的な回折最大値を示している(JCPDS 9-432)。これらのX線回折図を、図7(a,d)の除タンパク象牙質やエナメル質から得た自然の炭酸ハイドロキシアパタイトのものと比較する。図7の(a,b,c)X線回折図にある回折最大値の広さは、結晶化度が比較的低いことを示している。約20nmサイズのプレート状に合成したCHA微粒子の結晶

化度は30%、約100nmサイズの針状に合成したCHA微粒子の結晶化度は50%である。

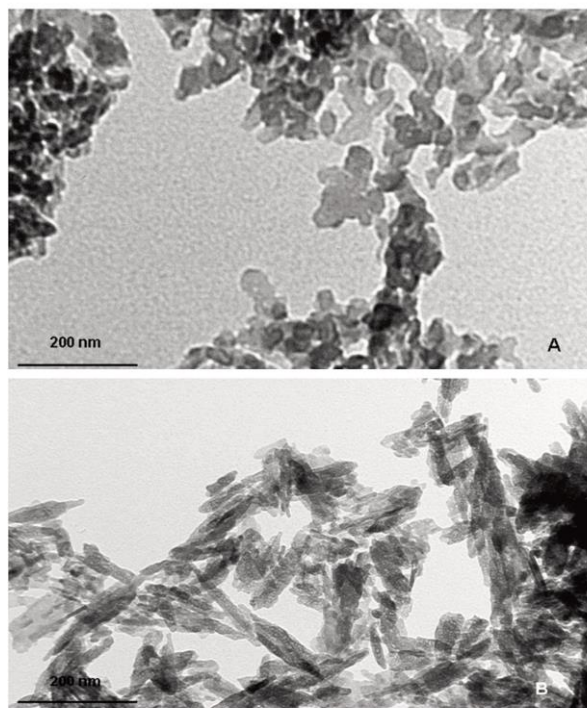


図6 合成CHA微粒子のTEM像。20nmサイズはプレート形態(A)、100nmサイズはプレート・針状形態(スケールバー =200nm)

約20nmサイズのCHA微粒子の結晶化度は、除タンパク象牙質から得た自然の炭酸ハイドロキシアパタイトのX線回折パターンから測定される値(28%)と非常に近い。

除タンパクエナメル質の天然ハイドロキシアパタイトの結晶化度は70%である。X線回折分析から、合成CHA微粒子の結晶構造が自然の象牙質に見られるものと非常に近いことが明らかになった。

同様の類似性は、合成CHA微粒子と除タンパク象牙質の天然アパタイトのFTIRスペクトル比較でも観察される(図6a,b)。これらのスペクトルには、特徴的なリン酸基と炭酸塩基の吸収帯が明らかである。1468 cm^{-1} の吸収帯はリン酸基を置換した炭酸塩基に関連するもので、1545 cm^{-1} のショルダはアパタイト構造中のヒドロキシル基を置換した炭酸塩基のものと思われる。この所見は、合成CHA微粒子が同様の炭酸塩量を含むことを示すだけでなく、炭酸塩基によるリン酸基やヒドロキシル基の置換は合成微粒子と天然微粒子で非常に類似しており、タイプB炭酸アパタイトと考えられる。

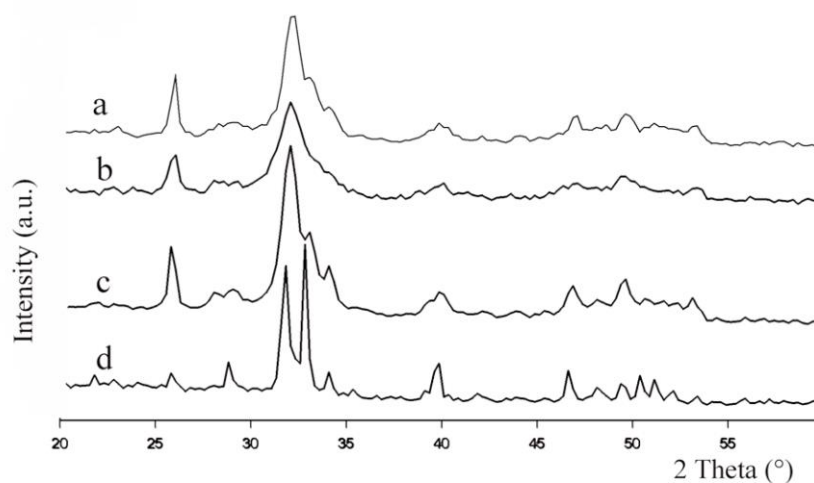


図7 除タンパク象牙質から採取した天然の炭酸ハイドロキシアパタイト(a)、合成CHA で20nmサイズのプレート形状微粒子(b)、合成CHA で100nmサイズのプレート・針状微粒子(c)、エナメル質から採取した天然の炭酸ハイドロキシアパタイト(d)のX線回折パターン

露出した歯牙組織と直接的に接触し反応する表面の化学的・物理的性質を明らかにするため、合成炭酸ハイドロキシアパタイト微粒子の表面性状分析を実施した。20 nmおよび100 nmサイズの合成CHA微粒子のATRスペクトルから、20 nm微粒子表面の炭酸塩は4%、100 nm微粒子表面の炭酸塩は3%であることが分かる。エナメル質や象牙質に存在する炭酸塩の表面% wtは約2%であり、合成CHAの炭酸塩の表面% wtの値の方が高い。

20nmサイズのプレート状CHA微粒子の比表面積は $100 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ 、100nmサイズの針状CHA微粒子の比表面積は $80 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ である。これら合成微粒子の比表面積は、天然微粒子の $110 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ よりもほんのわずかに小さい。

CHA微粒子およびCHA微粒子マイクロクラスタについてXPS分析で測定した表面のCa/Pモル比には目立った違いはなく、ICP分析で測定したバルクでのCa/Pモル比よりも大幅に低く、恐らく表面の無秩序によるとと思われる表面カルシウムの欠乏を示唆している。事実、合成CHA微粒子のバルクで測定したCa/Pモル比1.7は、XPS分析による微粒子表面での測定では1.4-1.5に低下する[170]。

生体模倣性炭酸ハイドロキシアパタイトによる歯の再石灰化

前もってオルトリン酸で脱灰した象牙質切片にCHAナノ粒子のスラリー液を塗布し、生体模倣性の合成CHAナノ結晶の象牙質再石灰化作用を走査型電子顕微鏡で観察した。HAを使用すると、10分以内に象牙質の細管の開口部が徐々に閉鎖され、6時間以内に表面無機層が再生された(図8A-D)。

生体模倣性のハイドロキシアパタイト微粒子は、オルトリン酸でエッチングした象牙質表面を再石灰化

でき、数分で象牙質細管を徐々に閉塞でき、数時間で石灰化組織を再生できることが示された。この再石灰化率は再石灰化効果を持ち象牙質過敏に対抗できるハミガキの開発と一致していると思われる[171]。

P.17

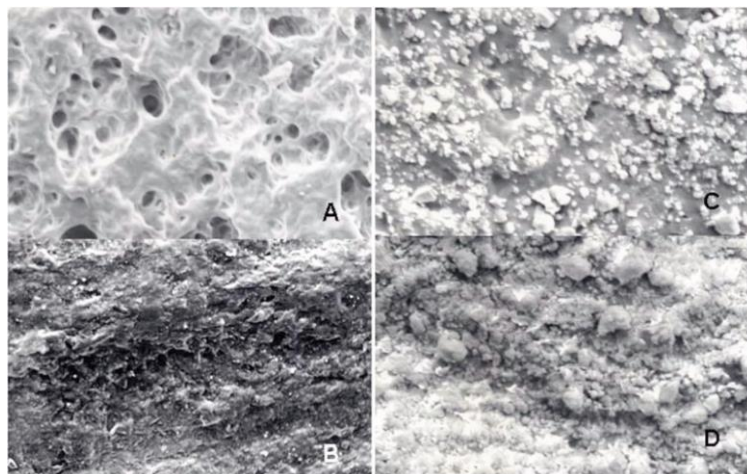


図8 脱灰した象牙質表面(A)、HAナノ結晶のスラリー液を10分間(B)、1時間(C)、6時間(D)使用した後の再石灰化標本のSEM像。徐々に微粒子が形成され、結果として細管が閉塞される様子を示している。

走査型電子顕微鏡分析では、脱灰したエナメル質の特徴ならびに生体模倣性HA微粒子を使用してIn vitroで誘導した再石灰化後の特徴を観察できる。オルトリン酸37%で1分間脱灰したエナメル質表面を100 nmサイズの合成CHA微粒子のスラリー液で10分間処置すると、表面はCHA相で一部被覆され、インタープリズム状およびプリズム状のエナメル質構造が完全には隠れていない。一方で、20 nmサイズの合成CHA微粒子のスラリー液で10分間処置した表面は、インタープリズム状およびプリズム状のエナメル質構造が厚くて均質なアパタイト層で被覆されているように見える[172]。この所見から、エナメル質表面にアパタイトコーティングを生成するという点で、100 nmサイズのものよりも20 nmサイズの合成成分が有利であることが明らかである。

XPS分析によって、オルトリン酸37%で1分間脱灰したエナメル質表面のO 1s部位のスペクトルと、20 nmサイズおよび100 nmサイズの合成CHA微粒子で10分間処置したエナメル質表面のスペクトルを比較すると、処置したエナメル質表面における合成CHAの存在が明らかで、エナメル質の再石灰化が確認できる。また、20 nmサイズおよび100 nmサイズの合成CHA微粒子で10分間処置したエナメル質のATRスペクトルからも同様の所見が得られ、脱灰エナメル質のATRスペクトルに存在する吸収帯に比較して、炭酸塩イオンに特徴的な吸収帯(1420-1460および1680 cm^{-1})の強度が高く、再石灰化したエナメル質表面には自然のものよりも炭酸塩(20 nmサイズおよび100 nmサイズの合成CHA微粒子)が豊富であることを示している[172]。

最近、基本的なエナメル質の構成要素は20–40 nmであることが明らかになっている。HAPの粒径を

自然の構成要素のサイズまで小さくすれば、そのエナメル質修復作用が大きく改善すると考えられる。従来のHAPやナノのアモルファス・リン酸カルシウム(ACP)と比較したIn vitro実験結果は、エナメル質修復における20 nm HAPの優位性を実証している。走査型電子顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡、吸収定量測定、分解動力学、ナノインデンテーションにより、修復剤としての20 nm粒子の強力な親和性、優れた生体適合性、力学的改善、酸蝕防止の強化が示されている。

しかし、これらIn vitroでの優れた修復作用は、従来のHAPやACPでは観察できない。20 nmナノHAPが自然のエナメル質構成要素と同じ特徴を持つことは明らかで、有効な修復剤やカリエス防止剤として使用可能である。我々の現在の研究は、バイオメディカル用途における生体鉱物のナノ構成要素の共通点を明らかにすることで、これは生体模倣性修復に新しい道を与えるものである[173]。

P.18

フッ素または生体模倣性CHA微粒子マイクロクラスタを含有するハミガキによるIn vitroでのエナメル質再石灰化の違い

脱灰エナメル質の形態およびフッ素または100 nm微粒子で構成するCHAナノクラスタを含有したハミガキの使用によるIn vitroでの再石灰化プロセス後に観察される特徴をSEMで分析した[170]。

フッ素で処置した歯の表面(図9C)はオルトリン酸で脱灰した表面と同じ変化はしていない(図9B)。事実、インタープリズム状およびプリズム状のエナメル質構造がはっきりと観察できた。これとは対照的に、100 nm微粒子で構成する合成CHAマイクロクラスタを含有するハミガキでエナメル質スラブを処置した後は、インタープリズム状およびプリズム状のエナメル質構造が厚くて均質なアパタイト層で完全に被覆されているのが観察される(図9A)。

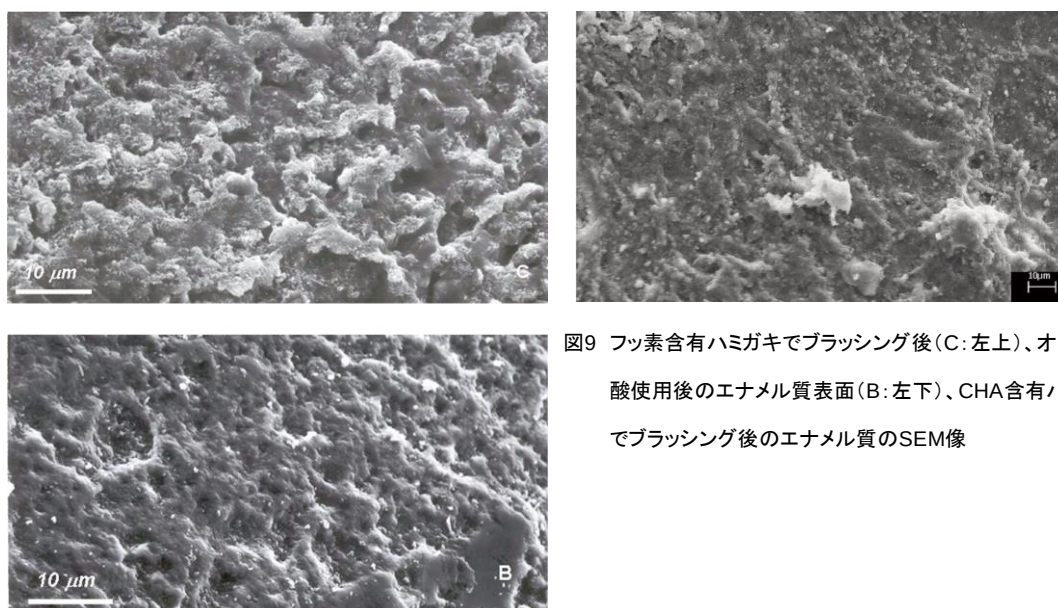


図9 フッ素含有ハミガキでブラッシング後(C:左上)、オルトリン酸使用後のエナメル質表面(B:左下)、CHA含有ハミガキでブラッシング後のエナメル質のSEM像

CHAまたはフッ素を含有するハミガキおよび水で処置したエナメル質スラブ表面のXRDパターンを図10 b,c,dに示し、100 nm微粒子で構成する合成CHAマイクロクラスタを含有するハミガキの場合のXRDパターン(図10 a)と比較した。フッ素含有ハミガキを使用したエナメル質スラブ表面のXRD回折最大値は、水だけでブラッシングしたエナメル質スラブのものよりも、ややシャープに見える。この観察は、結晶化度が進んでいることを示すもので、恐らく、ハイドロキシアパタイトからフッ素置換ハイドロキシアパタイトへの一部構造変化によるものであろう。一方で、CHA含有ハミガキでブラッシングしたエナメル質スラブの表面から得たXRDパターンは、生体模倣性の合成CHAに特徴的な広い回折最大値を示し、エナメル質表面に生体模倣性の合成CHAが存在することが明らかである。CHAがブラッシングで除去されなかったのは、100 nm微粒子で構成する合成CHAマイクロクラスタと生体のエナメル質アパタイト微粒子の間に化学結合が形成されることを示している。この結合は、エナメル質表面における持続性CHAコーティングの形成を可能にするものであり、この形態はSEM分析で検出できる。

P.19~20

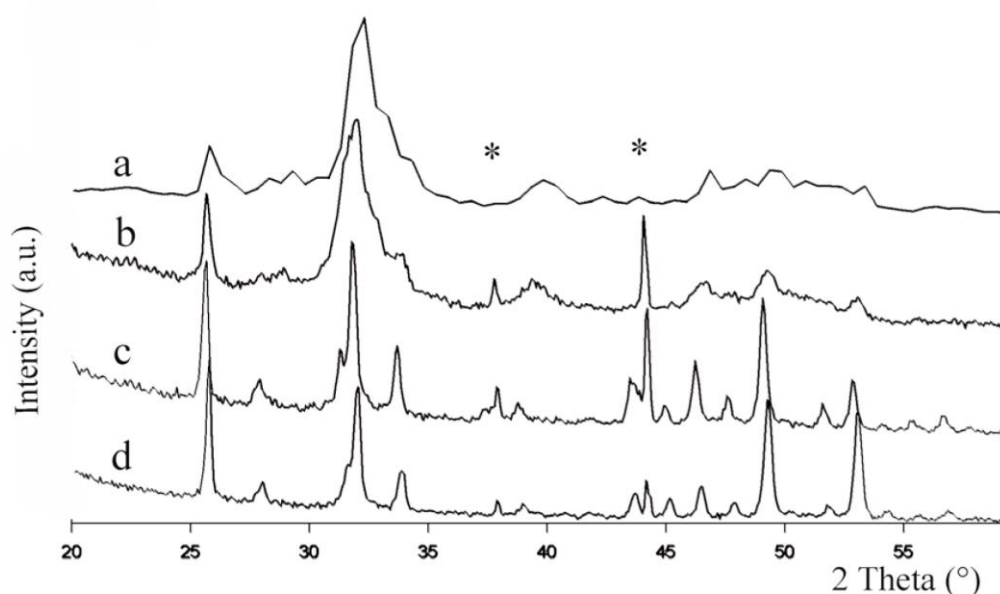


図10 水(d)、フッ素含有ハミガキ(c)、CHAマイクロクラスタ含有ハミガキ(b)でブラッシングした後のエナメル質のXRDパターンと、合成CHAマイクロクラスタ(a)のXRDパターン。*Alホルダー回折最大値を示す。

脱灰エナメル質スラブをフッ素またはCHAを含有するハミガキでブラッシングしてIn vitro再石灰化を行う前後にXPSで分析した表面のCa/Pモル比を、100 nm微粒子で構成する合成CHAマイクロクラスタのCa/Pモル比と比較した。フッ素含有ハミガキによるブラッシング前後で、エナメル質表面のCa/Pモル比の変化はない。この所見は、フッ素によるエナメル質ハイドロキシアパタイトの構造変化は、フッ素イオンがヒドロキシル基を一部置換するに止まり、Caとリン酸の構造ネットワークに目立った影響を与えないことを示している。対照的に、100 nmサイズ微粒子の合成CHAマイクロクラスタを含有するハミガ

キでブラッシングした後のエナメル質スラブは、表面のCa/Pモル比が100 nmサイズ微粒子の合成CHAマイクロクラスタのCa/Pモル比と非常に近い。この結果は、生体模倣性のナノサイズCHA微粒子がエナメル質表面にアパタイトコーティングを付着させることを実証している。

20 nmサイズに比較して、エナメル質表面との結合における100 nmサイズ合成要素の利点が明らかになっているが、しかし、各種の且つ更に適切なマイクロクラスタ集合による可能性がある。

このコーティングは、生体のエナメル質アパタイトに比較して結晶化度が非常に低く、キズや細孔を徐々に埋めていく新しいアパタイトミネラル付着によるものである。対照的に、フッ素含有ハミガキで処置したサンプルで観察された表面の再石灰化は、新しいミネラル沈着によるものではなく、主として、化学的・物理的なエナメル質アパタイト表面改質によるものである。実証されたCHAの生体模倣性コーティング形成は、エナメル質表面の脱灰部分における真の新しい無機アパタイト沈着に相当する初の再石灰化プロセスである。

現在と今後の発達

数十年間、歯の健康ケアはハイドロキシアパタイトに対するフッ素作用が中心であった。フッ素はハイドロキシアパタイトと相互作用してフルオロアパタイトへの変化を促進する。このフルオロアパタイトは、溶解性が低くて機械的抵抗が高いだけでなく、ハイドロキシアパタイトよりも脆性が高い。

エナメル質表面のアパタイトに対するフッ素の作用は、酸性の飲食物による脱灰の防止や歯垢によるダメージへの対応に理想的と思われる。多くの学術研究が、歯の健康ケアに対するフッ素の有効な作用を裏付けており、その結果、現在までに多数のフッ素入りオーラルケア製品が特許取得し、飲料水にフッ素を添加している国もある。

フッ素はヒトの成長に必須ではなく、体内の蓄積量は生理学的なコントロールが及ばない。吸収されたフッ素は循環によって迅速に体内に行きわたり、石灰化組織のみに蓄積する。過去数十年にわたって、健康への危険性が日常的に摂取するフッ素量と関連するとされ、多数の研究がフッ素沈着を生じるリスク、特に子どもたちへのリスクや、高齢者の骨疾患のリスクを裏付けてきた。欧州食品安全機関(EFSA)の学術委員会は、オーラルケア製品の飲み込みによるフッ素のリスクについて勧告し、ハミガキ中のフッ素添加の最大レベルを1500 mg/Kgとした。このような知識にもかかわらず、エナメル質表面の脱灰を防止する目的で、矯正歯科や歯科用途にフッ素は広く使われ続けており、再石灰化効果を主張するハミガキの主たる成分になっている。現在も、フッ素がカリエスや歯垢、脱灰に対抗するユニークな成分を象徴するのであれば、ハイドロキシアパタイトを含有するデンタル製品の高いコストに原因があるのかも知れない。にもかかわらず、ハイドロキシアパタイトはボーンフィラーや代替骨の主たる合成バイオ材料であると一般的に認識されており、歯の健康のための日常使用製品での特許はほとんどない。高価すぎるのは、ハミガキやマウスウオッシュの活性薬剤として常に使用されるハイドロキシアパタイトのコストである。事実、過去に報告され、エナメル質や象牙質の再石灰化におけるハイドロ

キシアパタイトの能力を主張しているほぼ全ての特許が、口腔内のpHがこの結晶化を誘発すれば歯の上でハイドロキシアパタイトを生成できるカルシウムイオンやリン酸イオンを含有する色々な組成を提案し、アパタイトの結晶化を促進するため少量のフッ素を入れる必要があるとしている。少量の工業用ハイドロキシアパタイトは、他の安価な成分が結びついており、ハイドロキシアパタイト表面積や反応性を改善するためのミリングを行う。最近になって、ナノテクノロジーの発達によって、“ボトムアップ”法で安価なハイドロキシアパタイトのマイクロ・ナノ粒子を得る新しいチャンスが拓かれた。

これらのハイドロキシアパタイトは表面がナノ構造で、表面積が大きく、結果として反応性も高くなり、エナメル質や象牙質のアパタイトに結合してエナメル質に生体模倣性のコーティングを生成し、歯垢形成を防止し、また、過敏の原因となる象牙質細管を閉鎖する。