

4-META/MMA-TBBレジンの直接覆髄材への応用

吉田, 晋一郎
九州大学病院歯内治療科

前田, 英史
九州大学病院歯内治療科

<https://hdl.handle.net/2324/7173460>

出版情報 : The journal of Japan Endodontic Association. 40 (2), pp.80-85, 2019-06-15. 日本歯内療法学会
バージョン :
権利関係 :



総説

4-META/MMA-TBB レジンの直接覆髄材への応用

吉田晋一郎¹⁾ 前田英史^{1,2)}

¹⁾九州大学病院歯内治療科

²⁾九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野

Application of 4-META/MMA-TBB resin in direct pulp capping

YOSHIDA Shinichiro¹⁾ and MAEDA Hidefumi^{1,2)}

¹⁾Division of Endodontology, Kyushu University Hospital, Kyushu University

²⁾Department of Endodontology and Operative Dentistry, Faculty of Dental Science, Kyushu University

(日歯内療誌 40(2) : 80~85, 2019)

緒言

歯髄組織は一旦喪失されると、その後の補綴処置に伴い歯根破折のリスクが増加し¹⁾、抜歯に至るケースも少なくない。そのため、う蝕や外傷、ならびに修復処置や補綴処置を行う際に生じた偶発的な露髄に対しては、歯髄組織の生活反応を維持させるべく直接覆髄処置が施される。直接覆髄処置は、疼痛等の症状がない、露髄部位が小さい、また口腔内細菌への曝露がない等²⁾の条件が整っている場合に適応となる。厚生労働省の社会医療診療行為別統計によると、直接覆髄処置の実施件数は過去 10 年 (2008~2017 年) で約 3 倍にも増加しており、近年歯髄保護の重要性が社会的にも周知されてきている。

歯の大部分を占める象牙質は、歯髄腔内壁に存在する象牙芽細胞が分泌する基質が石灰化することによって形成される。象牙芽細胞は、機械的刺激、化学的刺激もしくは細菌感染に起因する炎症刺激により歯髄組織が病的な状態に陥った場合、象牙芽細胞がこれらの炎症刺激に応答した修復象牙質形成を行うことが報告されている^{3,4)}。また象牙質に内在し、豊富な神経組織と毛細血管の支配を受ける⁵⁾歯髄組織中には、多分化能を有した歯髄幹細胞が豊富に存在している。たとえば象牙芽細胞が喪失した状況下においても、歯髄幹細胞が象牙芽細胞に分化し、修復象牙質形成による防御反応を示すことが報告されている⁶⁾。

歯髄組織を保護する歯髄保存療法の発展は、歯の長期維持を可能にして、患者の QOL 向上に大きく貢献

することができると考えられる。今回筆者らは、直接覆髄材を用いた修復象牙質形成について、最近の研究成果を含めて概説する。

既存の直接覆髄材と成長因子を用いた基礎的研究

これまで数多くの歯髄保存療法に関する研究が行われてきており、中でも水酸化カルシウム製剤は、現在に至るまで直接覆髄処置で最も多く用いられている薬剤である⁷⁾。しかしながら、水酸化カルシウム製剤により形成される修復象牙質は薄く⁸⁾、易分解性であり⁹⁾、また露髄面の不完全な封鎖により口腔内細菌の侵入を許してしまう^{10,11)}ことが報告されており、歯種や露髄部位の違いに関わらずその臨床成績は 50%前後と決して良好とはいえない⁷⁾。また、2007 年に直接覆髄材として薬事認可された Mineral Trioxide Aggregate (MTA) セメントは、水酸化カルシウム製剤と比較して良好な臨床成績が報告されているが⁷⁾、コストが高いことに加えて、わずかな混水比の違いにより不十分な水和物形成を招き、¹²⁾操作性に難があるといわれている。ゆえに、十分な修復象牙質形成が期待でき、操作性良好な直接覆髄材料の開発が待ち望まれているのが現状である。

近年、歯髄組織に内在する歯髄幹細胞の活性を上げることができる成長因子を応用した修復象牙質形成に関するさまざまな研究が行われている。これまでに、transforming growth factor- β 1¹³⁾、insulin-like growth factor-1¹⁴⁾、dentin matrix acidic phosphoprotein 1 (DMP1)¹⁵⁾、bone sialoprotein や bone morphogenetic protein-7¹⁶⁾などの、さまざまな因子に関する

報告がされている。いずれの研究においても、露髄面直下もしくは歯髄組織内における骨様象牙質の形成が認められているが、象牙細管様構造、象牙前質ならびに象牙芽細胞様細胞の配列を伴った修復象牙質の形成は認められていない。直接覆髄処置の良好な予後を獲得するためには、易分解性で多孔質な骨様象牙質形成による露髄面の被覆ではなく、緻密な修復象牙質形成による露髄面の封鎖が重要である。

Semaphorin 3A (Sema 3A) は、発生過程における中枢神経系の軸索ガイダンス因子として同定され¹⁷⁾、これまでに血管、末梢神経や骨組織の発達等、生体内においてさまざまな働きを示すことが報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。また、Sema 3A は骨代謝においても重要な役割を果たしており、Wnt/ β -catenin canonical 経路を介して破骨細胞による骨吸収を抑制し、骨芽細胞による骨添加を促進する機能を有することが報告されている²¹⁾。口腔領域においては、歯原性間葉細胞の起源となる神経堤細胞が Sema3A を発現し²²⁾、末梢神経支配に関与していることが報告されている²³⁾。近年、修復象牙質形成に Wnt/ β -catenin canonical 経路が関与することが報告されており²⁴⁾、われわれは、Sema 3A が修復象牙質形成に重要な役割を果たしているのではないかと仮説を立てて研究を行った。その結果、Sema 3A は Wnt/ β -catenin canonical 経路を介してヒト歯髄幹細胞の象牙芽細胞分化を促進し、またラット直接覆髄後の歯髄組織に象牙細管構造を伴った修復象牙質形成を促進することを明らかにした²⁵⁾。

接着性レジンセメント

歯科用接着性レジンセメントである 4-methacryloxyethyl trimellitate anhydride/methyl methacrylate tri-n-butylborane (4-META/MMA-TBB) レジンは、本邦では Super-Bond C & B (SB) という名称で販売されており (サンメディカル、滋賀)、ポリマー粉末であるポリメチルメタクリレートに対して、メチルメタクリレートに拡散促進モノマーである 4-META を含有したモノマー液、ならびにトリ-n-ブチルボランを部分酸化した TBB を重合開始剤として加えることにより重合硬化する。SB は、これまでに高い歯質接着性^{26,27)}と良好な生体親和性^{28,29)}が証明されており、補綴物の装着材料³⁰⁾や破折歯の接着修復処置^{31,32)}に使用されている。また近年、SB を直接覆髄材として応用した研究も行われている^{33,34)}。SB に重合開始剤として含有されている TBB 単体では、ヒト歯髄細胞に為害作用を示すことが報告されているが³⁵⁾、4-META/MMA-TBB 複合体としての為害作用の報告は非常に少なく、歯髄細胞は SB に対して細胞傷害応

答を示さないことが明らかとなっている³⁶⁾。さらに SB は象牙質への高い接着性を有しており³⁷⁾、象牙細管内に約 100 μ m ものレジntag を形成することが報告されている³⁸⁾ことから、SB は高い歯質接着性を有した新規直接覆髄材として応用できる可能性が考えられる。これまでに SB は、水酸化カルシウム製剤と同等の歯髄創傷治癒を示すことが報告されているが³⁹⁾、元来 SB には硬組織再生を促すような生体活性作用は具備されておらず、十分な修復象牙質形成に至っていない。そこで近年、炭酸カルシウムや α -TCP 等の骨伝導能を有する材料を SB に複合化させ、硬組織形成について検討した研究が行われており^{40,41)}、ラット大腿骨骨髓腔に移植した結果、試料周囲に骨形成が認められている。歯科領域においては、SB に MTA セメントを含有させた新規材料開発研究が行われており、良好な歯質接着性が証明されているが⁴²⁾、ラット背面皮下に試料を移植した場合は、移植後 30 日の時点においても試料周囲に硬組織形成は認められていない⁴³⁾。ゆえに、SB を新規直接覆髄材として応用するために現在も広く研究が遂行されている。

ハイドロキシアパタイト

骨や歯の大部分を占めるハイドロキシアパタイト (Hydroxyapatite : HAp) は、高い硬組織誘導能と優れた生体親和性を有した骨補填材料として広く用いられている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。また、近年ナノテクノロジーの進歩によりナノハイドロキシアパタイト (Nano-hydroxyapatite : naHAp) が開発され、マイクロサイズの HAp と比較して、高い骨伝導能、生体親和性および骨への接着能を有することが報告されている⁴⁷⁾。naHAp は歯科領域にも応用されており、naHAp がインプラント埋入時のオッセオインテグレーションを促進すること⁴⁸⁾や、naHAp 含有歯磨剤がエナメル質と象牙質の再石灰化を促進すること⁴⁹⁾が報告されている。しかしながら、naHAp を応用した新規直接覆髄材に関する報告はされていない。そこで筆者らは SB に naHAp を含有させることにより、良好な歯質接着性と生体親和性に加えて、硬組織誘導能を具備した新規直接覆髄材として応用できるのではないかと仮説を立てた (図 1)。

naHAp 含有 SB

SB に naHAp を質量比で 30% 含有させたもの (30% naHAp/SB) を試験群として、SB 単味のものを比較対照群として実験に使用した。象牙質を露出させた牛歯にアクリル棒 (径 5 mm、高さ 20 mm) を接着させ、引張強さを測定した結果、30% naHAp/SB の引張強

4-META/MMA-TBB レジン

naHAp



naHAp含有4-META/MMA-TBB resin

新規直接覆髄材料

- 高い歯質接着性と辺縁封鎖性
- 良好な生体親和性
- 修復象牙質形成の促進

Fig. 1 Fabrication of 4-META/MMA-TBB resin including nano hydroxyapatite

図1 ナノハイドロキシアパタイト含有4-META/MMA-TBB レジンの作製

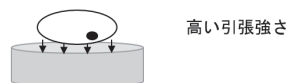
さは、SBの引張強さと比較して有意な差は認められず、30% naHAp/SBはSBと同等の歯質接着性を有する材料であることが示唆された。次に、各実験群より作製したディスク(径8mm, 厚さ1mm)上でヒト歯髄幹細胞²⁴⁾を培養した場合、30% naHAp/SBディスク上で培養したヒト歯髄幹細胞の細胞増殖能は、SB群と比較して有意な差は認められなかった。さらに、30% naHAp/SBディスク上で培養したヒト歯髄幹細胞は、SB群と比較して象牙芽細胞関連因子として報告されている dentin sialophosphoprotein (DSPP) ならびに DMP1^{50~52)}の遺伝子およびタンパク発現を有意に促進した。加えて、30% naHAp/SBディスク上で培養したヒト歯髄幹細胞において、Alizarin-red ならびに von Kossa 染色陽性領域がSB群と比較して有意に増加した。以上の結果から、30% naHAp/SBは良好な歯質接着性と高い細胞親和性を有し、歯髄幹細胞の象牙芽細胞分化を促進する可能性が示唆された。最終的に30% naHAp/SBを新規直接覆髄材としてラット露髄面に応用し、直接覆髄後の修復象牙質形成について検討した。直接覆髄28日後、30% naHAp/SB群においては、象牙細管構造を伴った修復象牙質形成による露髄面の封鎖が認められたのに対し、SB群では露髄面の封鎖は認められなかった。

これらの結果から、30% naHAp/SBは新規直接覆髄材として有用であることが示唆された(図2)。

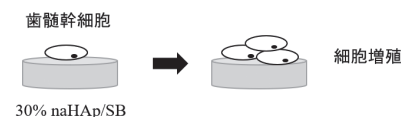
直接覆髄材が誘導する細胞内シグナル経路

これまでにMTAセメントは、水酸化カルシウム製剤と同様に、 Ca_2^+ イオンを放出し^{53,54)}、増加した細胞

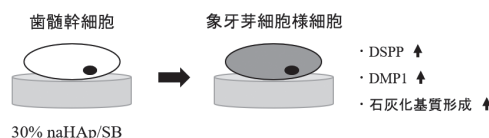
● 高い歯質接着性



● 良好な細胞親和性



● 歯髄幹細胞の象牙芽細胞分化を促進



● 修復象牙質形成の促進

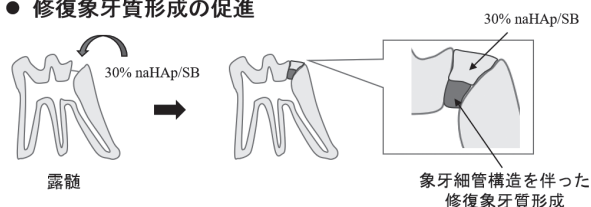


Fig. 2 Features of SB including 30% naHAp

図2 30% naHAp 含有SBの性質

外 Ca_2^+ イオンがヒト歯髄幹細胞の象牙芽細胞分化を促進することが報告されている⁵⁵⁾。一方HApにも、水酸化カルシウム製剤やMTAセメントと同様に Ca_2^+ イオンが構成要素として含まれており、HAp硬化体から Ca_2^+ イオンが溶出する⁵⁶⁾ことが報告されていることから、30% naHAp/SBによるヒト歯髄幹細胞の象牙芽細胞様細胞分化および直接覆髄後の修復象牙質形成促進作用に、naHApに含まれる Ca_2^+ イオンが関与していることが考えられる。また、MTAセメントによるヒト歯髄細胞の象牙芽細胞分化には、extracellular signal-regulated kinase (ERK) および Jun N-terminal kinase (JNK) 経路が関与していることが報告されており⁵⁵⁾、われわれも細胞外 Ca_2^+ がERK経路を介してヒト歯髄細胞の象牙芽細胞分化を促進することを明らかにしている⁵⁷⁾。しかしながら、naHApがヒト歯髄幹細胞の象牙芽細胞分化に及ぼす詳細な細胞内シグナル経路は明らかとなっていないため、今後更なる検討が必要であると考えている。

まとめ

直接覆髄材に求められる要件を図3に示す^{58~61)}。直接覆髄処置の良好な予後を獲得するために、直接覆髄材には、露髄面下の歯髄組織に壊死層を形成しない良

直接覆髄材に求められる要件
☐ 良好な生体親和性
☐ 修復象牙質形成促進作用
☐ 簡便な操作性
☐ 高い歯質接着性
☐ 低い運用コスト
☐ 安定した材料物性
☐ 消炎鎮痛作用

Fig. 3 Requirement for direct pulp capping materials

図 3 直接覆髄材に求められる要件

好な生体親和性を示し、緻密な修復象牙質形成促進作用を有することが必須である。新規直接覆髄材にはこれらの諸要件に加えて、簡便な操作性や、辺縁漏洩に伴う二次感染を予防できる高い歯質接着性を具備していることが必要であると考えられる。また、既存の水酸化カルシウム製剤と比較して良好な予後が期待できる MTA セメントは、高価格であることが欠点の一つであり、低価格で運用できることも直接覆髄材に求められる諸条件の一つとして挙げられる。30% naHAp/SB は、これらの諸要件を満たしており、新規直接覆髄材として有用である可能性が示唆された。上記以外で直接覆髄材に求められる要件として、保管が容易で材料として安定したものであることや、消炎鎮痛効果を示すことなどが考えられる。新規直接覆髄材にはこれらの諸要件を満たしている必要があり、加えて細胞内シグナル経路等の詳細な検討を重ねていくことで、歯髄組織の長期保護を可能とする新規直接覆髄材の開発に繋げていくことができる。

本研究は JSPS 科研費 JP17K17136, 17H04385, 17H01598, 18K19651 の助成を受けたものである。

本研究の遂行および本論文の作成にあたり、開示すべき利益相反はない。

文 献

- Schwartz RS, Robbins JW : Post placement and restoration of endodontically treated teeth : A literature review, J Endod, 30 : 289-301, 2004.
- Fucks AB : Vital pulp therapy with new materials for primary teeth : New directions and treatment perspectives, J Endod, 34 : S18-24, 2008.
- Téclès O, Laurent P, Zygouritsas S et al. : Activation of human dental pulp progenitor/stem cells in response to odontoblast injury, Arch Oral Biol, 50 : 103-108, 2005.
- Huang GT : Pulp and dentin tissue engineering and regeneration, Regene Med, 4 : 697-707, 2009.
- About I, Murray PE, Franquin JC et al. : The effect of cavity restoration variables on odontoblast cell numbers and dental repair, J Dent, 29 : 109-117, 2001.
- Téclès O, Laurent P, Aubut V et al. : Human tooth culture : A study model for reparative dentinogenesis and direct pulp capping materials biocompatibility, J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 85 : 180-187, 2008.
- Mente J, Hufnagel S, Leo M et al. : Treatment outcome of mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping : Long-term results, J Endod, 40 : 1746-1751, 2014.
- Ulmansky M, Sela J, Sela M : Scanning electron microscopy of calcium hydroxide induced bridges, J Oral Pathol, 1 : 244-248, 1972.
- Prosser HJ, Groffman DM, Wilson AD : The effect of composition on the erosion properties of calcium hydroxide cements, J Dent Res, 61 : 1431-1435, 1982.
- Cox CF, Subay RK, Ostro E et al. : Tunnel defects in dentin bridges : Their formation following direct pulp capping, Oper Dent, 21 : 4348-4354, 1996.
- Goracci G, Mori G : Scanning electron microscopic evaluation of resin-dentin and calcium hydroxide-dentin interface with resin composite restorations, Quintessence Int, 27 : 129-135, 1996.
- Fridland M, Rosado R : Mineral trioxide aggregate (MTA) solubility and porosity with different water-to powder ratios, J Endod, 29 : 814-817, 2003.
- Hu CC, Zhang C, Qian Q et al. : Reparative dentin formation in rat molars after direct pulp capping with growth factors, J Endod, 24 : 744-751, 1998.
- Lovschall H, Fejerskov O, Flyvbjerg A : Pulp-capping with recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF- I) in rat molars, Adv Dent Res, 15 : 108-112, 2001.
- Almushayt A, Narayanan K, Zaki AE et al. : Dentin matrix protein 1 induces cytodifferentiation of dental pulp stem cells into odontoblasts, Gene Ther, 13 : 611-620, 2006.
- Goldberg M, Six N, Decup F et al. : Application of bioactive molecules in pulp-capping situations,

- Adv Dent Res, 15 : 91-95, 2001.
- 17) Wright DE, White FA, Gerfen RW et al. : The guidance molecule semaphoring III is expressed in regions of spinal cord and periphery avoided by growing sensory axons, *J Comp Neurol*, 361 : 321-333, 1995.
 - 18) Bates D, Taylor GI, Minichiello J et al. : Neurovascular congruence results from a shared patterning mechanism that utilizes semaphorin3a and neuropilin-1, *Dev Biol*, 255 : 77-98, 2003.
 - 19) Eichmann A, Le Noble F, Autiero M et al. : Guidance of vascular and neural network formation, *Curr Opin Neurobiol*, 15 : 108-115, 2005.
 - 20) Gomez C, Burt-Pichat B, Mallein-Gerin F et al. : Expression of semaphoring-3A and its receptors in endochondral ossification : Potential role in skeletal development and innervation, *Dev Dyn*, 234 : 393-403, 2005.
 - 21) Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M et al. : Osteoprotection by semaphoring 3A, *Nature*, 485 : 69-74, 2012.
 - 22) Schwarz Q, Maden CH, Vieira JM et al. : Neuropilin 1 signaling guides neural crest cells to coordinate pathway choice with cell specification, *Proc Natl Acad Sci USA*, 106 : 6164-6169, 2009.
 - 23) Kettunen P, Loes S, Furmanek T et al. : Coordination of trigeminal axon navigation and patterning with tooth organ formation : epithelial-mesenchymal interactions, and epithelial Wnt4 and Tgfbeta1 regulate semaphoring 3a expression in the dental mesenchyme, *Development*, 132 : 323-334, 2005.
 - 24) Han N, Zhang C, Qian Q et al. : β -catenin enhances odontoblastic differentiation of dental pulp cells through activation of Runx2, *PLoS One*, 9 : e88890, 2014.
 - 25) Yoshida S, Wada N, Hasegawa D et al. : Semaphorin 3A induces odontoblastic phenotype in dental pulp stem cells, *J Dent Res*, 95 : 1282-1290, 2016.
 - 26) Leonard JE, Gutmann JL, Guo IY : Apical and coronal seal of roots obturated with a dentine bonding agent and resin, *Int Endod J*, 29 : 76-83, 1996.
 - 27) Tanaka S, Sugaya T, Kawanami M et al. : Hybrid layer seals the cementum/4-META/MMA-TBB resin interface, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 80 : 140-145, 2007.
 - 28) Nakagawa K, Saita M, Ikeda T et al. : Biocompatibility of 4-META/MMA-TBB resin used as a dental luting agent, *J Prosthet Dent*, 114 : 114-121, 2015.
 - 29) Yoshimine Y, Ono M, Akamine A : In vitro comparison of the biocompatibility of mineral trioxide aggregate, 4-META/MMA-TBB resin, and intermediate restorative material as root-end-filling materials, *J Endod*, 33 : 1066-1069, 2007.
 - 30) Chang JC, Hurst TL, Hart DA et al. : 4-META use in dentistry : A literature review, *J Prosthet Dent*, 87 : 216-224, 2002.
 - 31) 眞坂信夫 : 垂直破折歯の接着修復保存-接着修復保存症例の長期臨床経過, *接着歯学*, 13 : 156-170, 1995.
 - 32) 川浪雅光, 菅谷 勉 : 4-META/TBB MMA レジンによる歯根の接着修復治療, *北海道歯誌*, 35 : 2-7, 2014.
 - 33) 細矢由美子, 一瀬暢宏, 井上 孝ほか : 4-META/MMA-TBB レジンによる直接歯髄覆罩後の歯髄の病理組織学的変化 (第1報), *小児歯誌*, 35 : 401-409, 1997.
 - 34) Morohoshi Y, Inoue T, Shimono M : Influences of 4-META/MMA-TBB adhesive resin on osteodentinogenesis of transplanted rabbit dental pulp in vivo. Immunohistochemical and Electron-microscopic studies, *Bull Tokyo dent Coll*, 40 : 129-138, 1999.
 - 35) Fujisawa A, Atsumi T : Cytotoxicities of a 4-META/MMA-TBB resin against human pulp fibroblasts, *Dent Mater J*, 23 : 106-108, 2004.
 - 36) Imaizumi N, Kondo H, Ohya K et al. : Effects of exposure to 4-META/MMA-TBB resin on pulp cell viability, *J Med Dent Sci*, 53 : 127-133, 2006.
 - 37) Hayashi M, Okamura K, Wu H et al. : The root canal bonding of chemical-cured total-etch resin cements, *J Endod*, 34 : 583-586, 2008.
 - 38) Ari H, Yasar E, Belli S : Effects of NaOCl on bond strengths of resin cements to root canal dentin, *J Endod*, 29 : 248-251, 2003.
 - 39) Nakamura M, Inoue T, Shimono M : Immunohistochemical study of dental pulp applied with 4-META/MMA-TBB adhesive resin after pulpotomy, *J Biomed Mater Res*, 51 : 241-248, 2000.
 - 40) 辺見 優, 菅谷 勉, 川浪雅光 : 炭酸カルシウムが4-META/MMA-TBB レジン上への骨形成に与える影響, *北海道歯誌*, 32 : 114-123, 2012.
 - 41) 柳澤 剛, 菅谷 勉, 川浪雅光 : 炭酸カルシウム

- または α -TCPを複合化した4-META/MMA-TBB レジン上への新生骨の接触, 北海道歯誌, 36 : 54-62, 2016.
- 42) Chung H, Kim M, Ko H et al. : Evaluation of physical and biologic properties of the mixture of mineral trioxide aggregate and 4-META/MMA-TBB resin, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 12 : e6-11, 2011.
 - 43) Kaul R, Farooq R, Kaul V et al. : Evaluation of biologic, physical and chemical properties of mineral trioxide aggregate mixed with 4-META/MMA-TBB resin, Indian J Dent Res, 24 : 418-422, 2013.
 - 44) Dutta SR, Passi D, Singh P et al. : Ceramic and nonceramic hydroxyapatite as a bone graft material : a brief review, Ir J Med Sci, 184 : 101-106, 2015.
 - 45) Lin K, Wu C, Chang J : Advances in synthesis of calcium phosphate crystals with controlled size and shape, Acta Biomater, 10 : 4071-4102, 2014.
 - 46) Zhang H, Wang Y, Yang Y et al. : Precipitation of biocompatible hydroxyapatite whiskers from moderately acid solution, Ceram Int, 29 : 413-418, 2003.
 - 47) Pepla E, Besharat LK, Palaia G et al. : Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry : A review of literature, Annali di Stomatologia, 5 : 108-114, 2014.
 - 48) Yamada M, Ueno T, Tsukimura N et al. : Bone integration capability of nanopolymorphic crystalline hydroxyapatite coated on titanium implants, Int J Nanomedicine, 7 : 859-873, 2012.
 - 49) Tschoppe P, Zandim DL, Martus P et al. : Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes, 39 : 430-437, 2011.
 - 50) Gronthos S, Mankani M, Brahimi J et al. : Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo, Proc Natl Acad Sci USA, 97 : 13625-13630, 2000.
 - 51) Narayanan K, Srinivas R, Ramachandran A et al. : Differentiation of embryonic mesenchymal cells to odontoblast-like cells by overexpression of dentin matrix protein 1, Proc Natl Acad Sci USA, 98 : 4516-4521, 2001.
 - 52) Suzuki S, Sreenath T, Haruyama N et al. : Dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein have distinct roles in dentin mineralization, Matrix Biol, 28 : 221-229, 2009.
 - 53) Tian J, Zhang Y, Lai Z et al. : Ion release, microstructural, and biological properties of iRootBP and ProRoot MTA exposed to an acidic environment, J Endod, 43 : 163-168, 2017.
 - 54) Maeda H, Nakano T, Tomokiyo A et al. : Mineral trioxide aggregate induces bone morphogenetic protein-2 expression and calcification in human periodontal ligament cells, J Endod, 36 : 647-652, 2010.
 - 55) Woo SM, Hwang YC, Lim HS et al. : Effect of nifedipine on the differentiation of human dental pulp cells cultured with mineral trioxide aggregate, J Endod, 39 : 801-805, 2013.
 - 56) Carvalho CN, Wang Z, Shen Y et al. : Comparative analyses of ion release, pH and multispecies biofilm formation between conventional and bioactive gutta-percha, Int Endod J, 49 : 1048-1056, 2016.
 - 57) Mizumachi H, Yoshida S, Tomokiyo A et al. : Calcium-sensing receptor-ERK signaling promotes odontoblastic differentiation of human dental pulp cells, Bone, 101 : 191-201, 2017.
 - 58) Fucks AB : Current concepts in vital pulp therapy, Eu J Paediatr Dent, 3 : 115-120, 2002.
 - 59) Komabayashi T, Zhu Q : Innovative endodontic therapy for anti-inflammatory direct pulp capping of permanent teeth with a mature apex, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 109 : e75-81, 2010.
 - 60) Schwendicke F, Brouwer F, Stolpe M : Calcium hydroxide versus mineral trioxide aggregate for direct pulp capping : A cost-effectiveness analysis, J Endod, 41, 1969-1974, 2015.
 - 61) Chen L, Suh BI : Cytotoxicity and biocompatibility of resin-free and resin-modified direct pulp capping materials : A state-of-the-art review, Dent Mater J, 36, 1-7, 2017.

著者連絡先 : 吉田晋一郎
 九州大学病院歯内治療科
 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3丁目1番1号
 TEL : 092-642-6432
 FAX : 092-642-6366
 E-mail : s.yosida@dent.kyushu-u.ac.jp