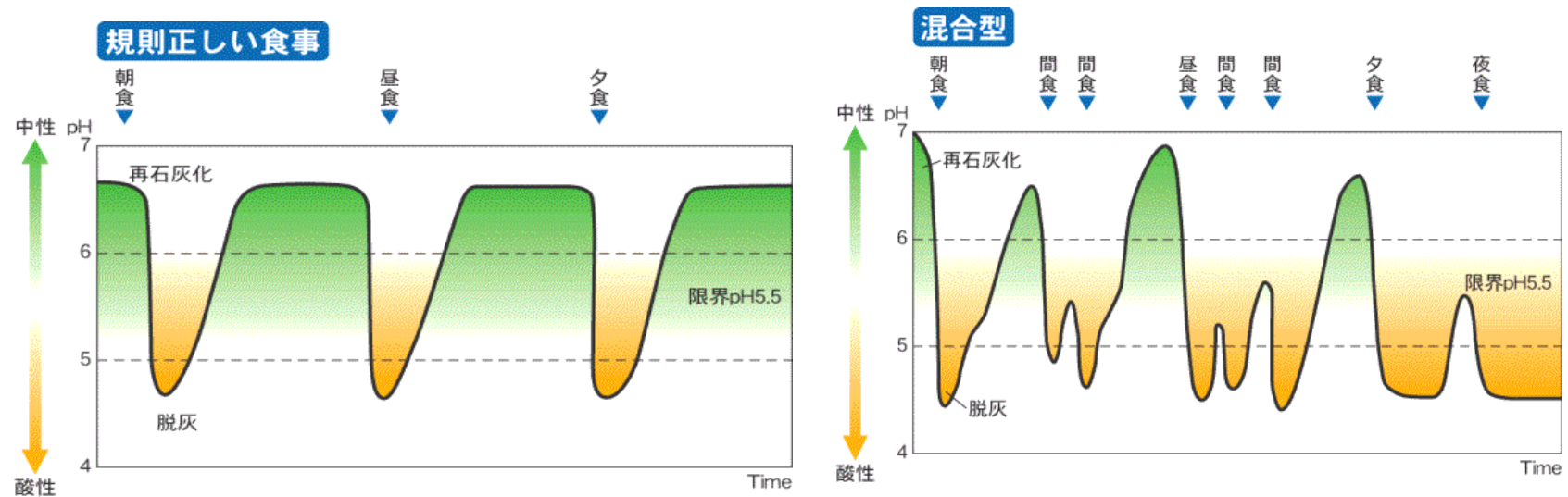


質問: 以下の図を見た感想

最近まで埼玉県のフッ化物洗口事業の広報活動に使用されていた模式図
(現在は消去されている)



参考資料:「飯島洋一・熊谷崇 カリエスコントロール 脱灰と再石灰化のメカニズム 東京医歯薬出版 1999 P11」

説明: 「規則正しい食事」をしている場合と、間食や夜食など多い「混合型」の口の中の状態をあらわしています。

フッ素の虫歯予防効果を科学的に証明した論文は存在しません
全て、机上論が基で信じられているのみです

よく引用される疫学的所見は、科学的に誤りが証明されてます

- 1) 耐酸性の向上は核形成不全による
- 2) フッ素塗布によるフロール化は生じない
- 3) 初期虫歯でも再石灰化は起こらない

さらに、フッ素暴露は呼吸酵素の形成阻害に働く

一旦、フッ素暴露された結晶は修復することはありません

厚労省の歯科関係者にこれらを理解させることは難しい

歯科医師、歯科衛生士はフッ素は虫歯予防に良いと学び、
国家試験に出るので、現状では自己防衛する以外ない

異なる2経路のアパタイト形成経路を理解しなければ フッ素問題は解けない

1 : オクタカルシウム (OCP) 経路: 前駆体OCPを経て形成される経路

カンブリア紀に初めて出現した。

F イオンの無い状態では、徐々にOCPからヒドロキシアパタイトに変わる。

F イオンの存在下では、結晶化が加速されフローラアパタイトが形成される。

Localization: the shell of *Lingula unguis*, conodont, chiton radular teeth, shark tooth enameloid and placoid denticle outer layer, *Eusthenoptern foodi* tooth enameloid and dermal denticle outer layer, etc.

•

2: 中心線(CDL) 経路: 前駆体OCP を経ない経路

(両生類以上のエナメル質、骨の結晶がこれの経路より形成)

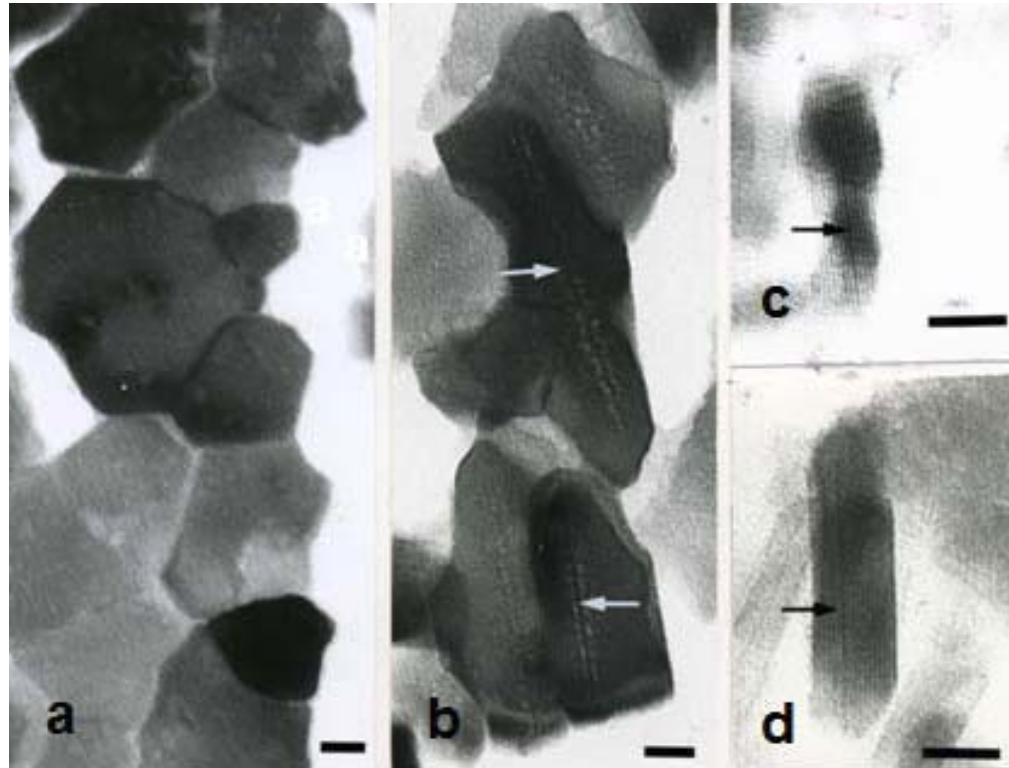
CDL 経路は シルル紀頃に発達した。

CDL経路は結晶形成阻害効果を有するMg イオンを 炭酸イオンで無害なhuntite mineralsに固定し、核形成を誘導する。故に、この経路では 炭酸脱水酵素が炭酸イオン供給の役割を担う。

F, CdイオンやEs欠乏はこの炭酸脱水酵素の合成や活性を阻害するため、核形成が阻害される。

Localization: Tooth enamel, dentin, bone, goldfish scales, shark tooth dentin, shark placoid denticle inner layer, *Eusthenoptern foodi* tooth dentin and dermal denticle inner layer, baleen of baleen whales, etc.

2つの異なる結晶構造: 中心線を欠いたタイプと
中心線を有するタイプの結晶



a: enameloid crystals of *Scapanorthynchus texanus*, b: enamel crystals of *Palaeoloxodon naumanni*, c: dentin crystal of *Palaeoloxodon naumanni*, d: bone crystal of *Eusthenopteron foodi*. Bars = 10 nm

J. Fossil Res. 48(2), 53-65. (2016)
With permission

* 中心線 (CDL) の有無は形成機構の違いを反映

Table 1. The evolution of CDL-free (-) and CDL-bearing (+) types of apatite crystals in calcified hard tissues.

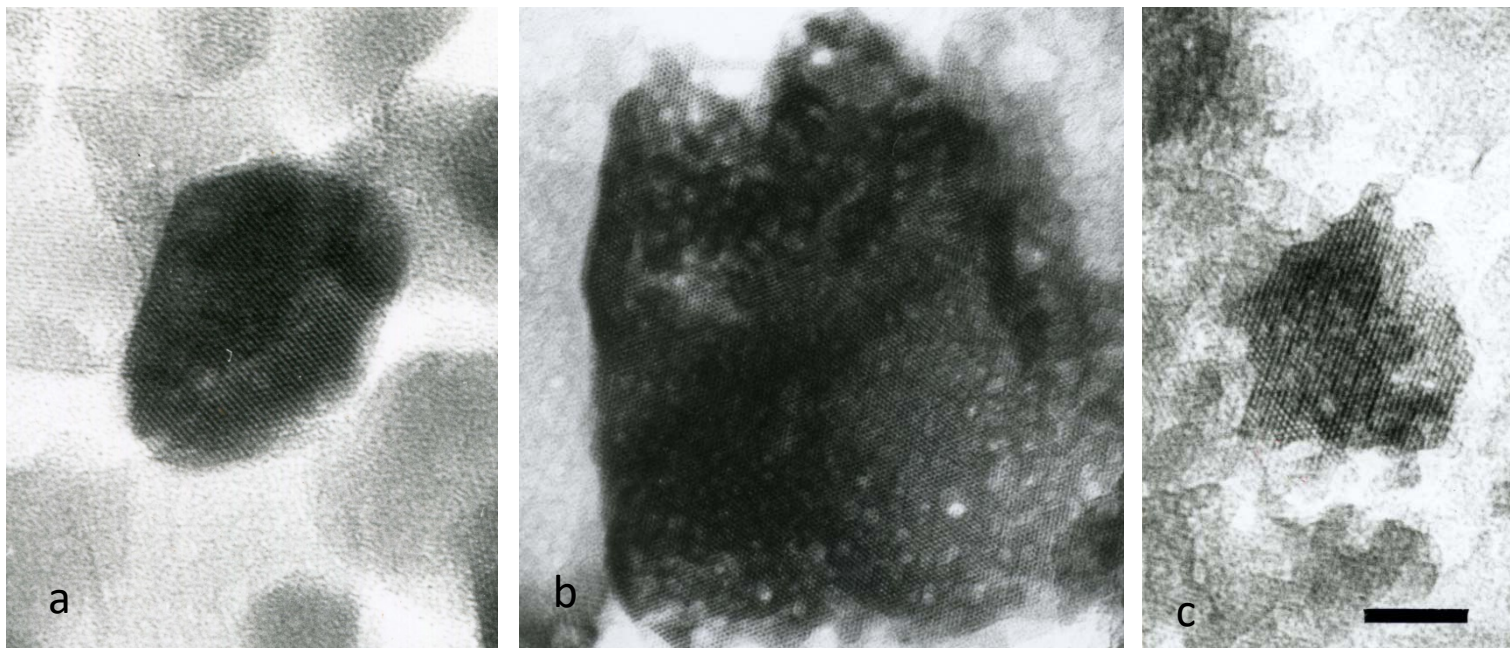
Period	Species	Class/Phylum	Crystal type	
Carboniferous	<i>Mosasaurus sp.</i>	(Reptilia /Vertebrate)	Tooth Enamel (+)	Dentin (+) Bone (+)
Devonian	<i>Xenopus Laevis*</i>	(Amphibia /Vertebrate)	Tooth Enamel (+)	Dentin (+) Bone (+)
	<i>Eusthenopteron Foodi</i>	(Osteichthyes /Vertebrate)	Enameloid (-)	Dentin (+) Bone (+)
			Dermal denticle: Outer layer (-)	Inner layer(+)
Silurian	<i>Ctenacanthus occidentalis**</i>	(Chondrichthyes /Vertebrate)	Tooth Enamel (-) Placoid denticle: Outer layer(-)	Dentin (+) Inner layer(+)
Ordovician	(sample not available)			
Cambrian	<i>Conodont</i>	(Agnatha /Jawless vertebrate)	Enameloid (-)	Dentin (-)
	<i>Lingula unguis*</i>	(Inarticulata /Branchiopoda)	Shell (-)	

(*): Materials obtain from modern animals, given for a supplementary purpose. (**): Referred to as a sample of chondrichthyes.

J. Fossil Res. **48(2)**, 53-65. (2016)

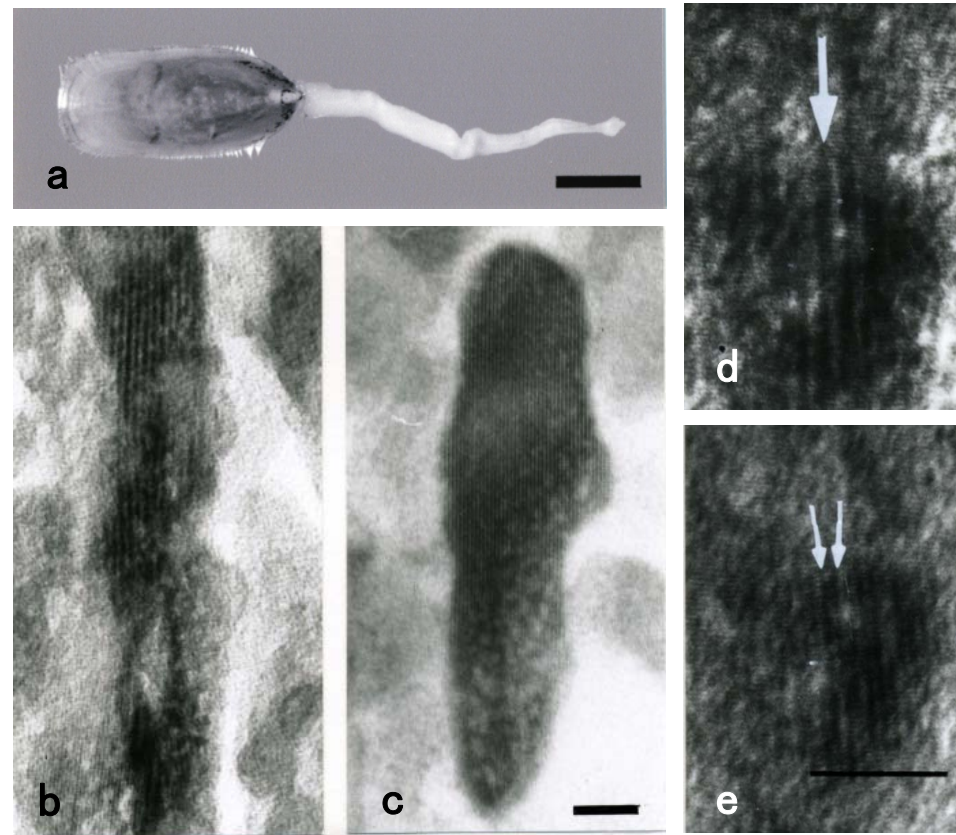
地質年代からみた結晶形成機構の進化
(CDL-free が最初に現れ, 次に CDL-bearing が出現)

コノドント（象牙質）（a）、サメ楯鱗（外層）（b）とヒザラガイ
歯舌（c）にみられるアパタイト結晶
（中心線がありません）



a = b = c (bar = 10 nm)

シヤミセン貝の貝殻にみられるOCP とアパタイトの結晶格子
およびOCP格子のアパタイトへの転化

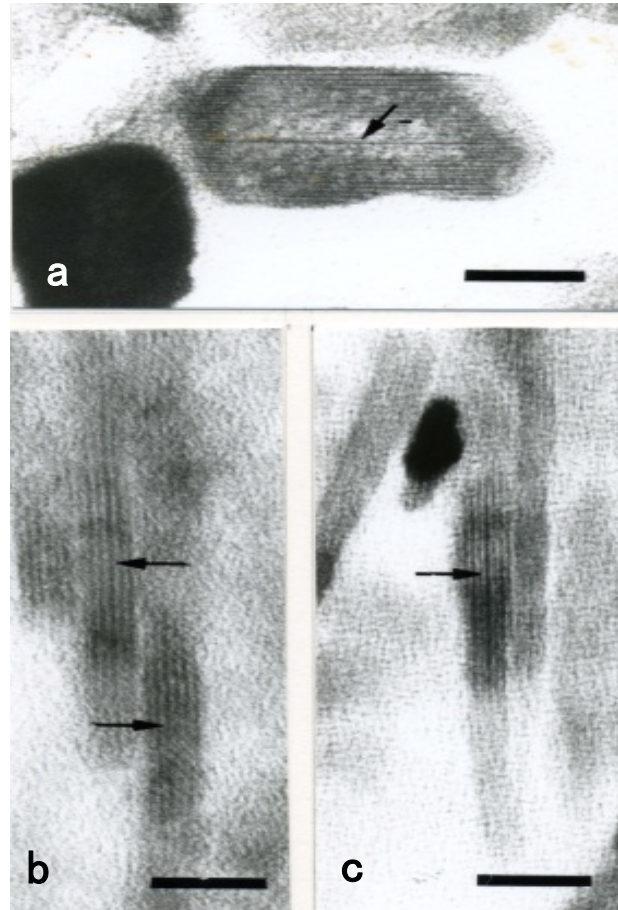


(b = c): bar = 10 nm, (d = e): bar = 10 nm, (a-e): no stain

J. Fossil Res. 48(2), 53-65. (2016)

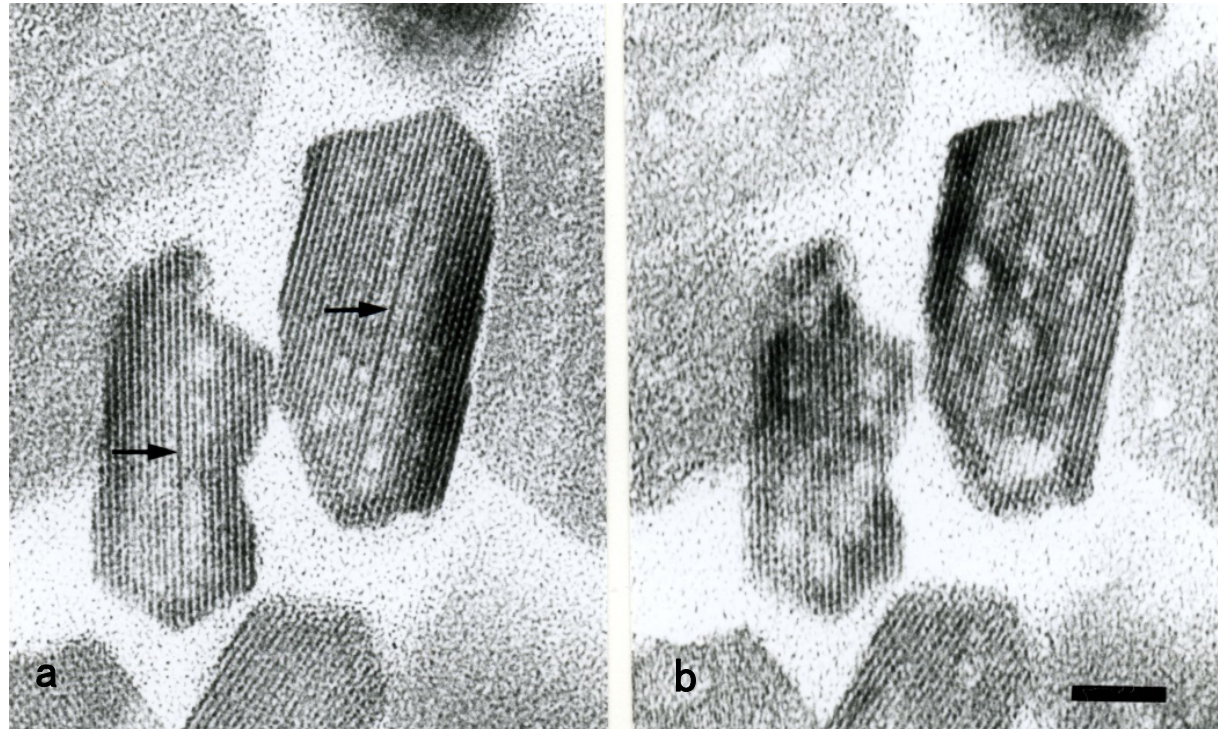
* 一本のOCP 格子(d, arrow)から 2本のアパタイト格子 (e, small arrows)が形成される
Same event to see: *J. Electron microscopy* 58(6), 393-398. (2009)

電子顕微鏡観察によるエナメル質、象牙質、骨
の各結晶像
(核である中心線がみられる)



a: enamel, b: dentin, c: bone crystals Arrows: CDLs

中心線 (CDL) の電子照射による変化前 (a) と変化後 (b)

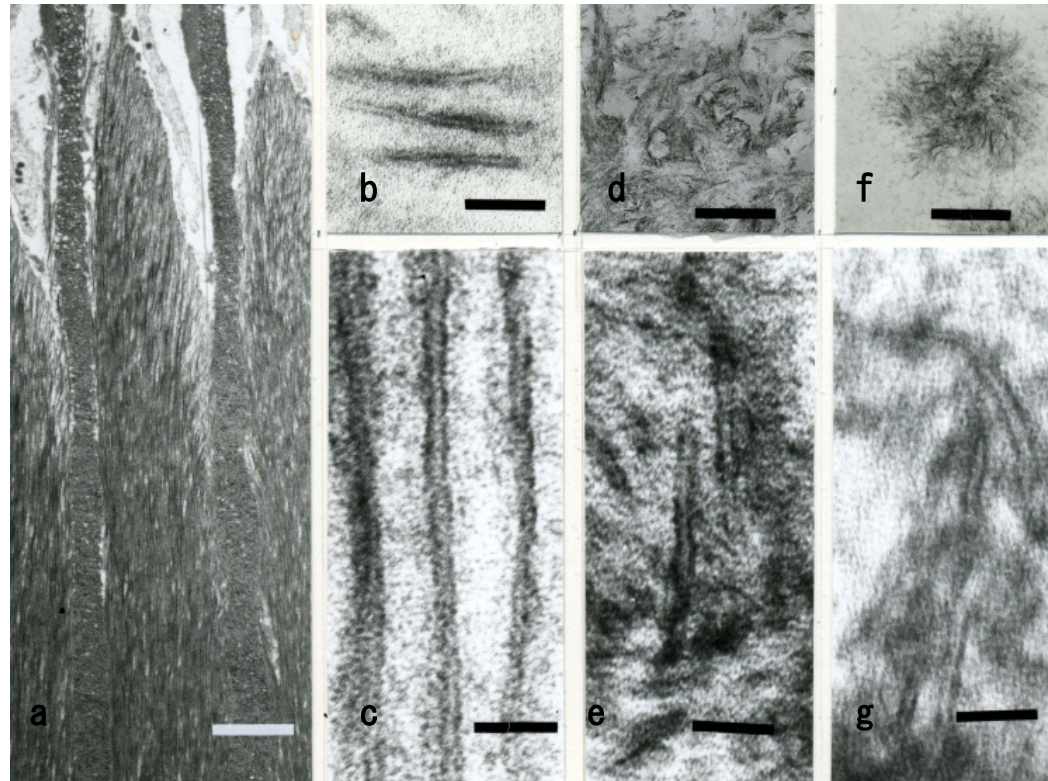


Bar = 10 nm

Nakahara H. and Kakei M. *Josai Shika Daigaku kiyo* 12, 1-7. (1983)

** CDL 格子からは2本の格子が形成されない
OCP格子とは異なることを示す

電顕観察によるエナメル質、象牙質、骨組織 の結晶形成初期の微細構造

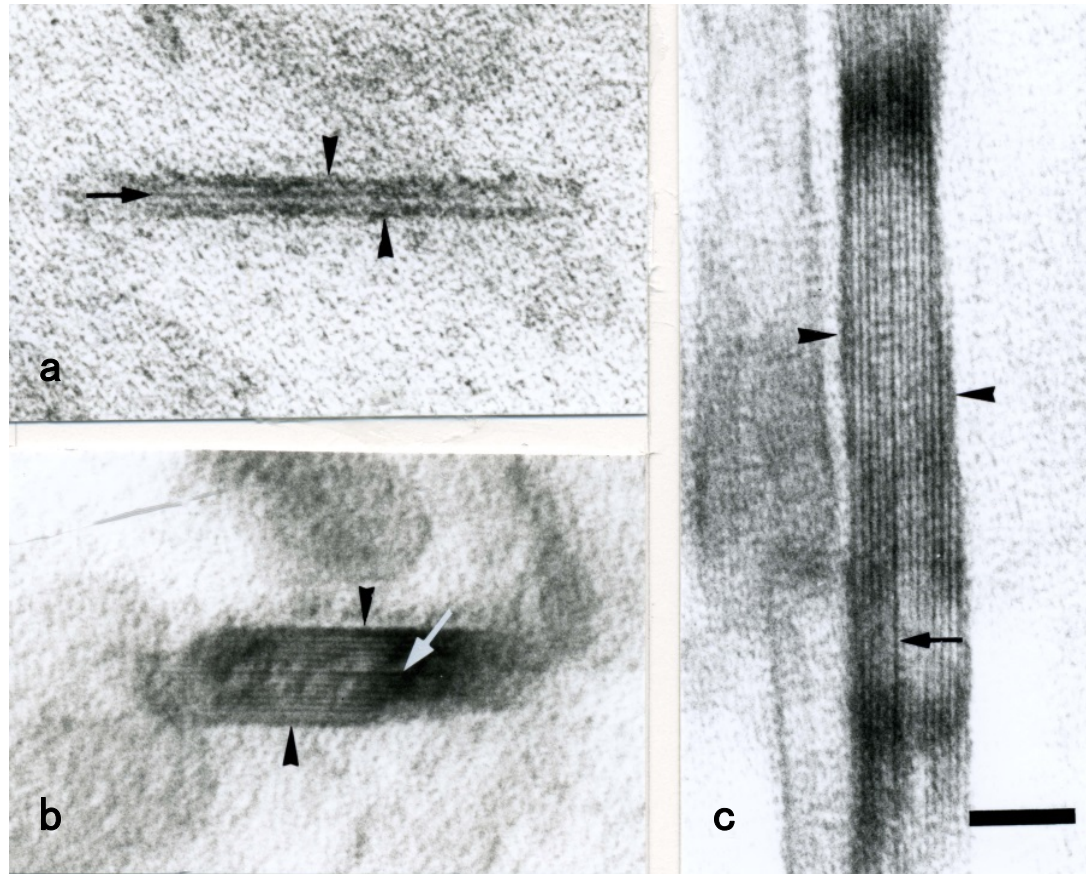


エナメル質のリボン状構造(a-c) 象牙質(d, e), 骨 (f, g)の針状構造

(a, d and f): bar = 500 nm, (b, c, e and g): bars = 10 nm, (a-c, e and g): 二重染色, (d and f): 無染色.
J. Fossil Res. 48(2), 53-65. (2016)

- * 初期では被膜構造内に結晶格子がまだ形成されていない
残念ながら、ここまで観察できる研究者が激減

エナメル結晶の核形成から成熟過程

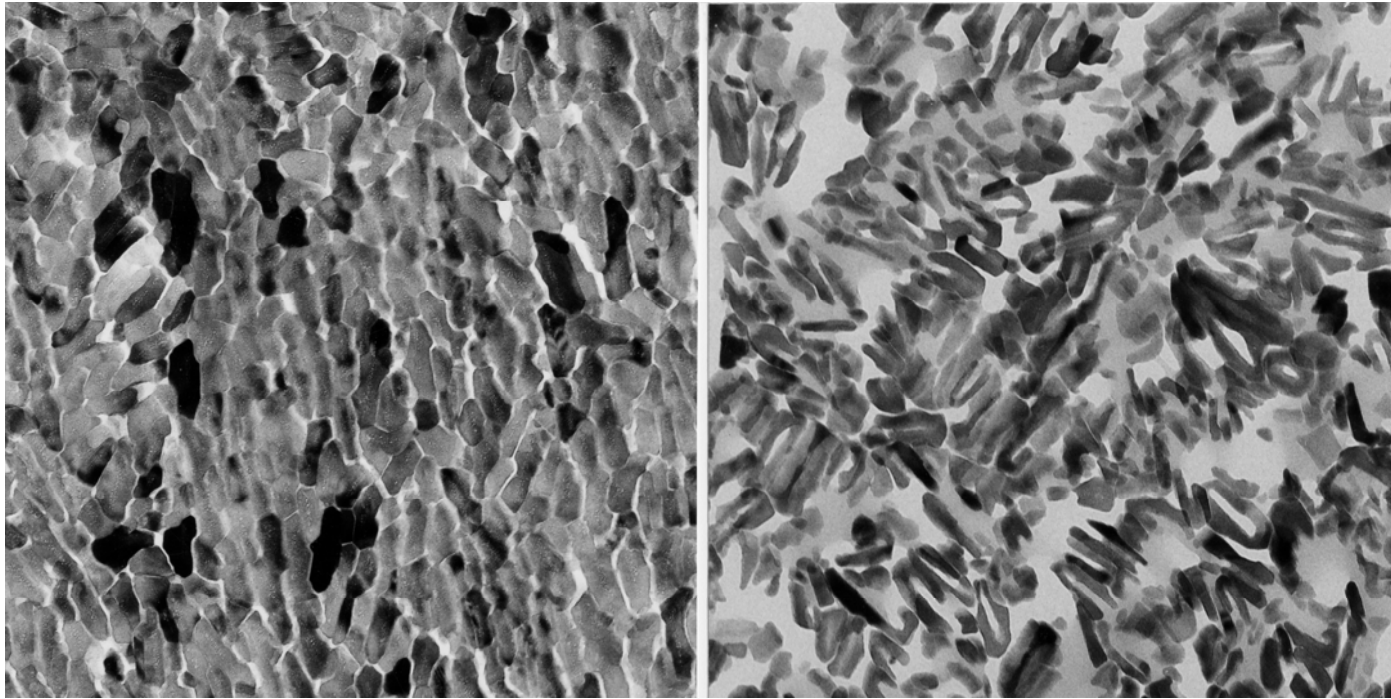


Arrow heads:有機質被膜構造、e, arrows: 中心線 (a = b = c): bar = 10 nm, double stain

J. Fossil Res. **48(2)**, 53-65. (2016) (modified)

* 結晶核から成熟は有機質被膜構造内で起こる

エナメル質結晶の中心部は炭酸イオンが多く存在する

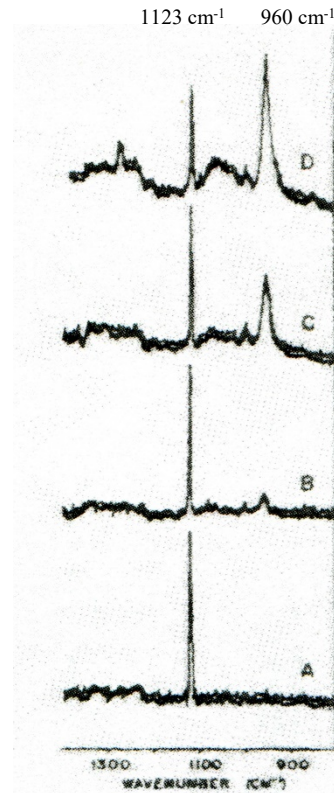


人正常エナメル質

初期う蝕

- * 結晶中央部には炭酸イオンが多いため、酸に溶け易い
歯の結晶は透明性があるが、初期齲蝕では白濁を呈する
歯の傷ついた結晶は光の乱反射で、ホワイトスポットとしてみえる
同様に光の乱反射を利用するとホワイトニング効果になる

アパタイト初期結晶形成過程におけるラマン解析



Casciani F S, Etz E S, Newbury D E, and Doty S B Scan. *Electron Microsc.* 2, 383-91. (1979)
With permission

D: $960 + 1123 \text{ cm}^{-1}$: 核形成
(中心線形成)

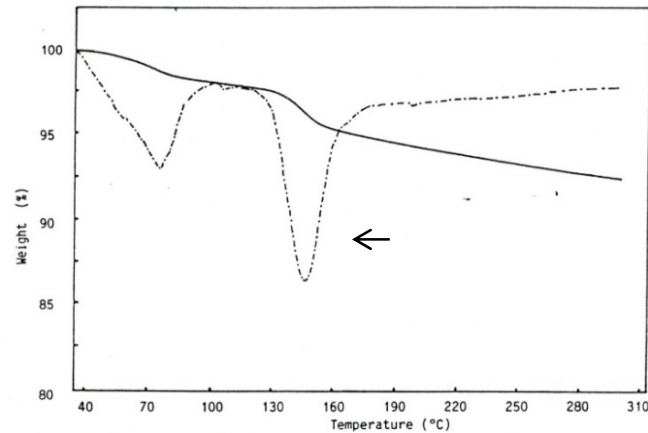


A: 1123 cm^{-1} : ハンタイト
形成

960 cm^{-1} : アパタイトのPO₄のピーク
 1123 cm^{-1} : ハンタイトのCO₃のピーク

- * **Huntite minerals** 形成は最初のアパタイト格子より先行する重要な所見だが、ほとんどの研究者に知られていない

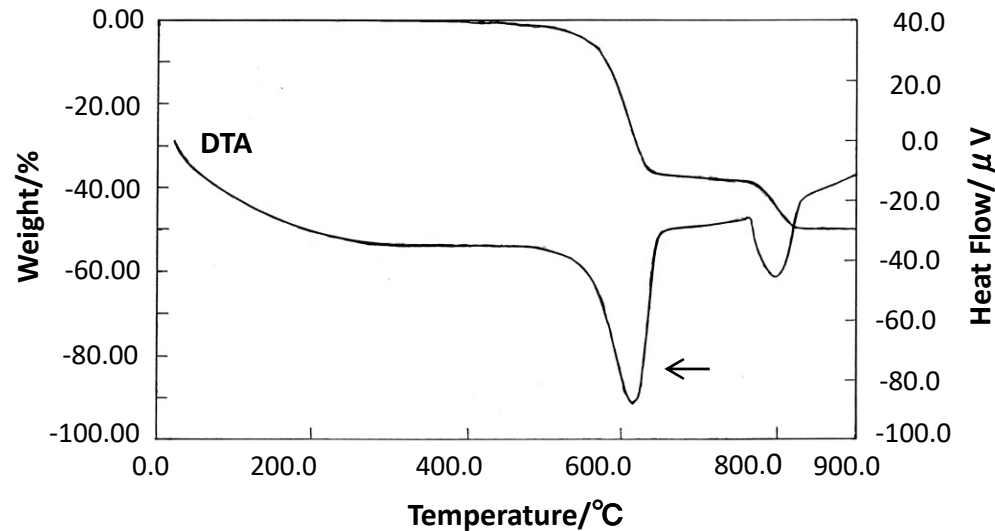
OCP と huntite mineralsの熱分解パターンの比較



OCP

FIGURE 1. (—) TG plot and (---) DTG curve of OCP at heating rate of 5°/min in nitrogen (20 cm³/min).

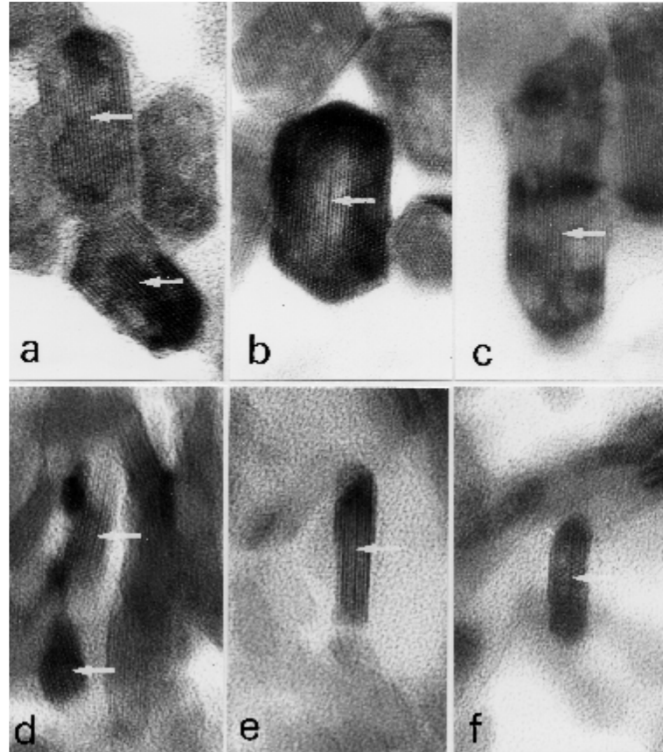
Bigi et al. *J. Inorg. Biochem.* **40**, 293-299. (1990) With permission



Huntite

- * 中心線の成分であるHuntite mineralsの熱分解は約 500 度程から始まる
OCPの熱分解である約150度と異なる

中心線 (CDL) の耐熱性

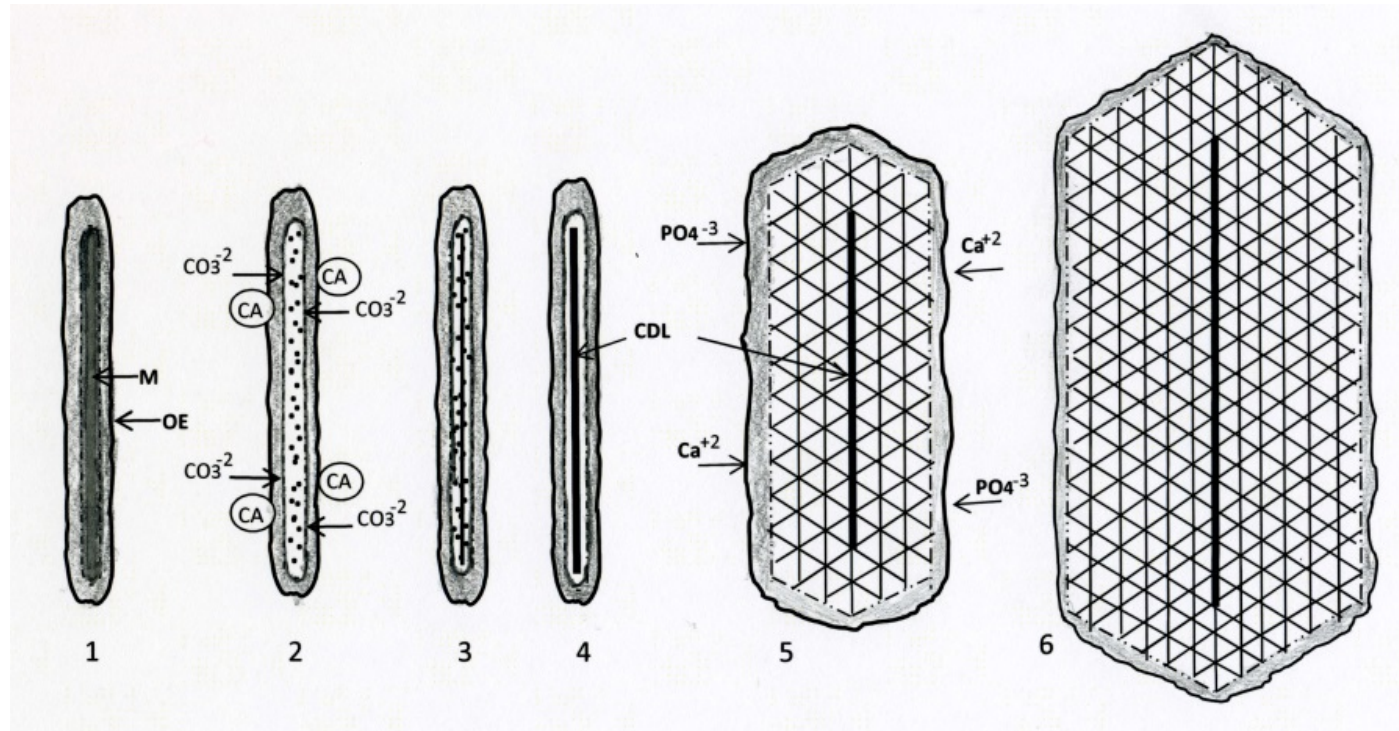


Enamel (a-c) and bone crystals (d-f) after heat treatment.
(400-600 C) Arrows = CDLs

J Fossil Res. 38; 43-48. (2005) (modified)

* 中心線の熱分解はOCPより高温であり、 huntite minerals
が中心線の構成成分であることを示す

中心線(CDL)経路による結晶形成過程の模式図



J. Fossil Res. **48(2)**; 53-65. (2016)

- 1: 有機質被膜内では、Ca, PO_4 とMgイオンから成る非晶質で、Mgイオンの結晶化阻害効果 (LeGeros R Z.,(1981) Apatites in biological system. *Prog. Crystal Growth Charact.* 4, 1-45) で無秩序な結晶核形成を防ぐ
- 2: 炭酸脱水素酵素による炭酸イオンがMgイオンと反応し、ハントイトを形成し阻害効果を無効にする
- 3: 最初のアパタイト格子が誘導される
- 4: ハントイトと最初のアパタイト格子で中心線が形成される
- 5と6: 被膜構造の有機質の働きにより結晶の成長が被膜内で起こる

(2) CDL 経路によるフッ素 (F)、カドミウム (Cd) 暴露および
エストロゲン (Es) 欠乏による結晶構造欠陥
(構造欠陥と骨粗鬆症)

- * F イオンは濃度の如何に関わらず、炭酸脱水素酵素の合成を阻害する
- * Cdイオンは炭酸脱水素酵素のZnを Cdに置換し、活性を阻害する
- * エストロゲン欠乏は炭酸脱水素酵素の合成を低下する

- * 結晶核形成時に炭酸イオンの供給が無いと、エナメル質における構造欠陥
や骨の非晶質の増加など修復不可能な結果を引き起こす
- * 特に、更年期女性にとっては、骨粗鬆症の加速要因となる

乳歯にフッ素塗布すると形成中の永久歯に結晶構造の欠陥を生じます
下の乳歯は外国から提供、胎児期から影響を受けた歯

矢印は透明性を
失った白濁した
エナメル質

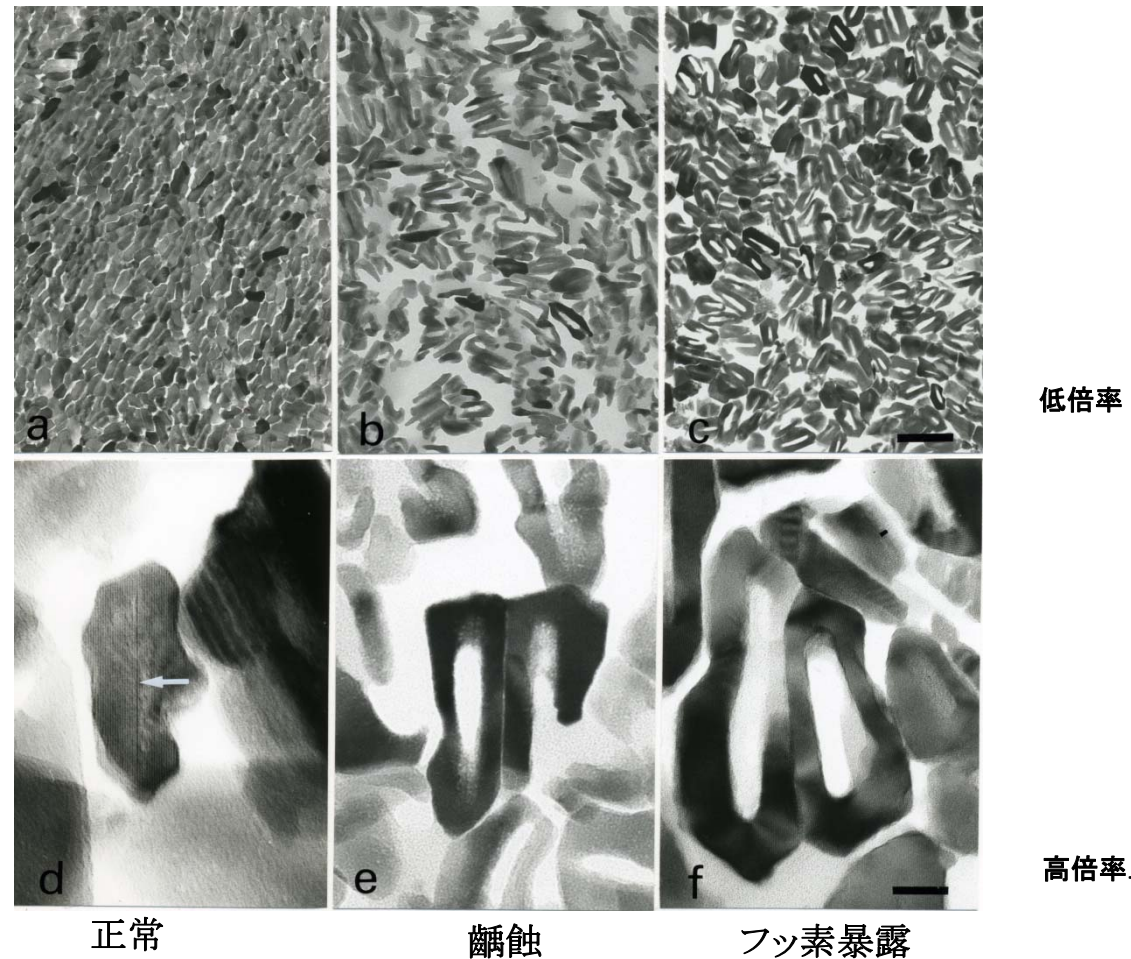


フッ素暴露の乳歯



正常永久切歯

正常、初期齲蝕及びフッ素暴露による結晶の電顕像

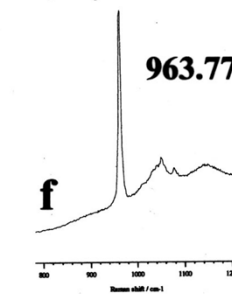
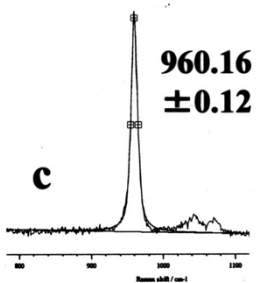
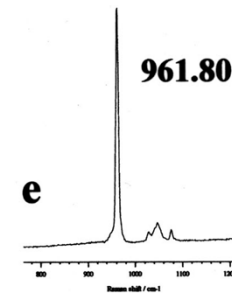
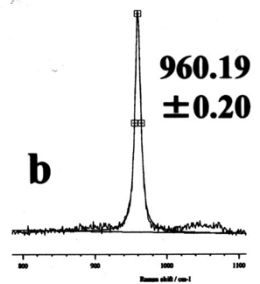
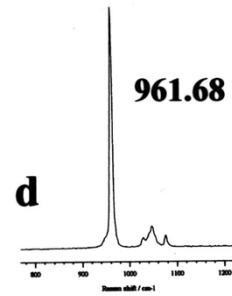
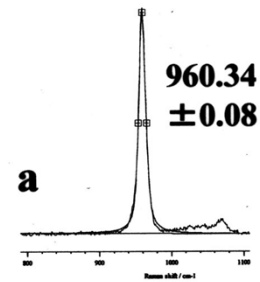


****** 歯牙形成時にフッ素暴露により形成されたエナメル結晶はすでに齲蝕状態が形成され、白濁している

耐酸性が上がるとする誤解の原因である

J. Hard Tissue Biology 21, 257-265.
(2012) With permission

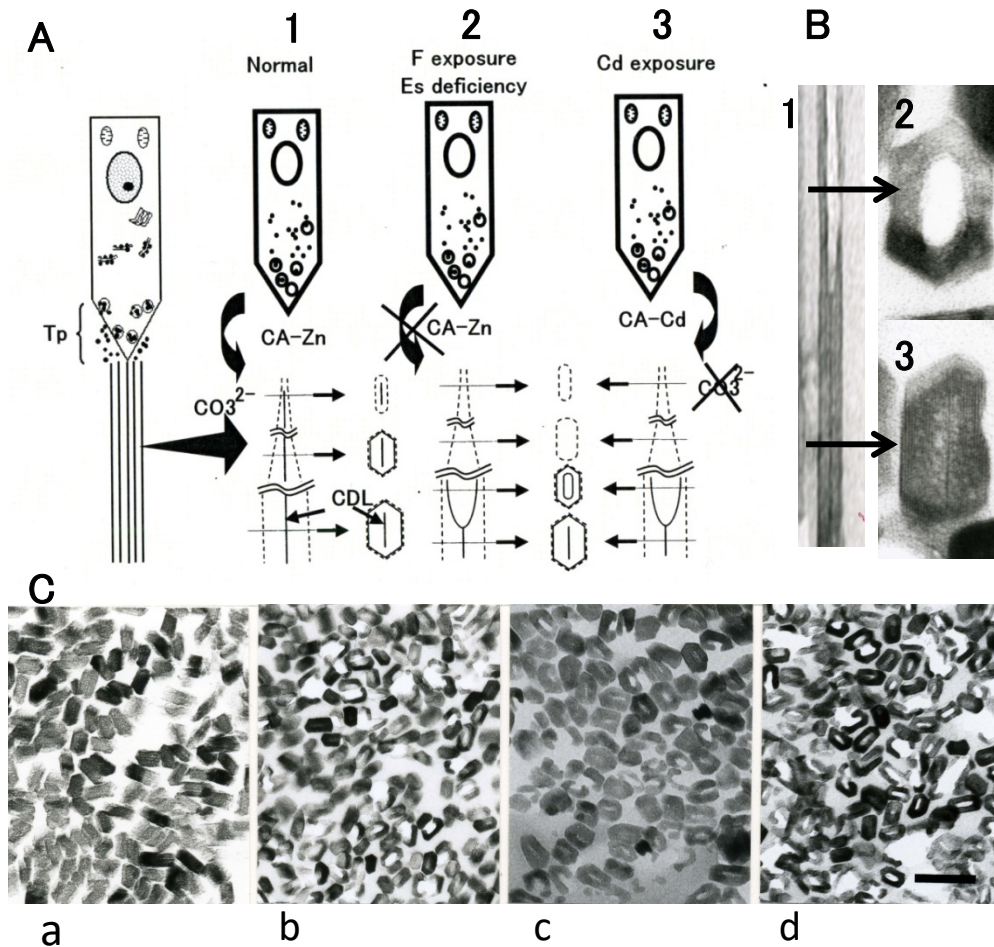
ラマン解析によるフロール化の有無



- a : 人エナメル質
- b : 30分フッ素処理
- c : 5時間フッ素処理
- d : 合成アパタイト
- e : 24時間合成アパタイトをフッ素処理
- f : フロールアパタイト (サメの歯)

**** フッ素処理によるアパタイト結晶のフロール化は起こらない**

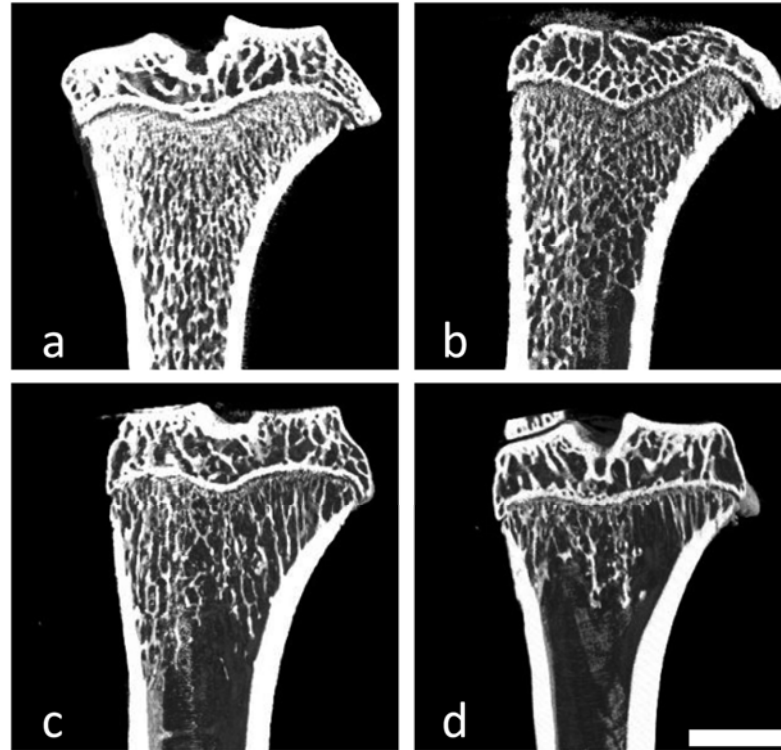
フッ素、cadmium (F、Cd) イオンとエストロゲン (Es) 欠乏による結晶構造欠陥の模式図(A)とラットのエナメル結晶に生じた結晶構造欠陥(B and C)



J. Fossil Res. 48(2), 53-65. (2016)

**** 炭酸脱水素酵素による炭酸イオン供給が核形成には不可欠**
B図から、結晶一本を鉛筆に例えると、芯の形成が途中でフッ素暴露により阻害され、初期虫歯状態が永久歯形成時に出来てしまう

エストロゲン (Es) 欠乏とcadmium (Cd) 暴露における骨端部 におけるマイクロCT解析



- a: Control
- b: Cd ppm exposure
- c: Es deficiency (ovary-ectomy)
- d: Combination of Es deficiency and Cd 100 ppm exposure

Proc. Jpn. Acad., Ser. B 89, 340-347. (2013)

****** エストロゲンEs 欠乏におけるCd 暴露により、著しい骨梁の減少が生じる **骨粗鬆症の発症につながる**

ラット頭頂骨のエストロゲン(Es)欠乏とカドミウム(Cd)暴露
におけるsoft-X線所見(Soft X-ray radiography)

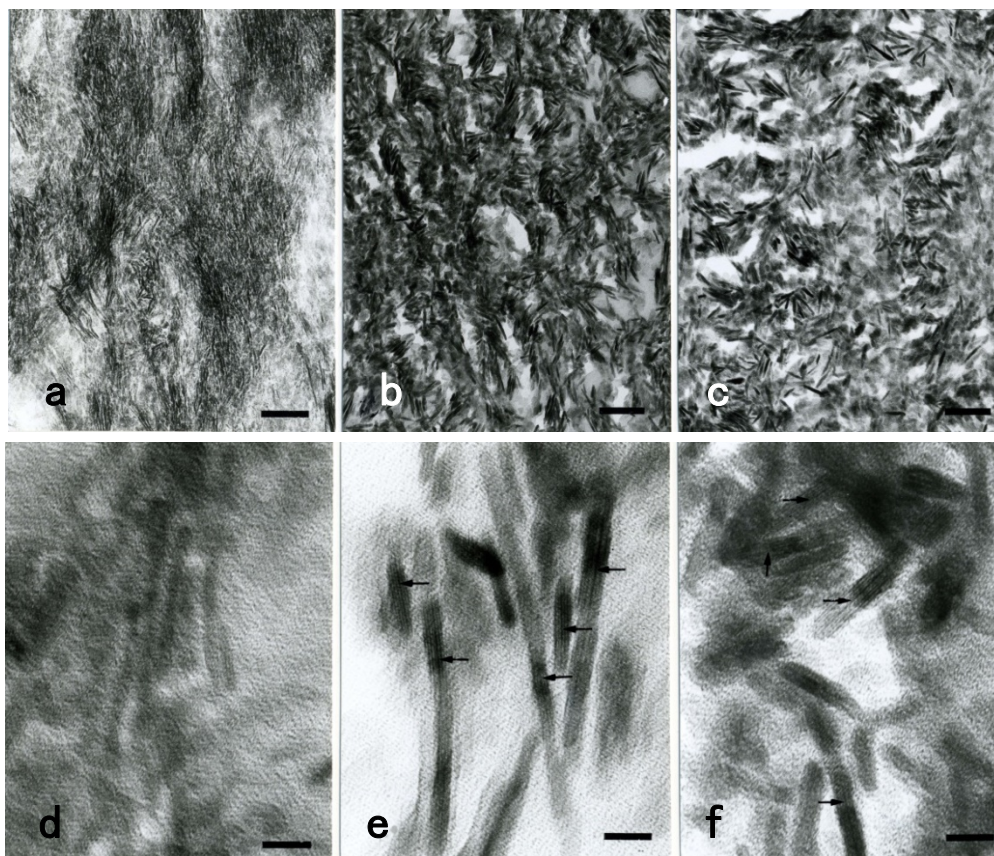


- a: Control
- b: Cd 100 ppm
- c: OVX (ovary-ectomy)
- d: OVX-Cd 100 ppm

Proc. Jpn. Acad., Ser. B **89**, 340-347.
(2013)

****** エストロゲン(Es)欠乏とカドミウム(Cd)暴露により、非晶質が増加し、ラビリンス模様として認められる(d)

エストロゲン(Es)欠乏とカドミウム(Cd)暴露におけるラット 頭頂骨の電顕所見 (Cd exposure)

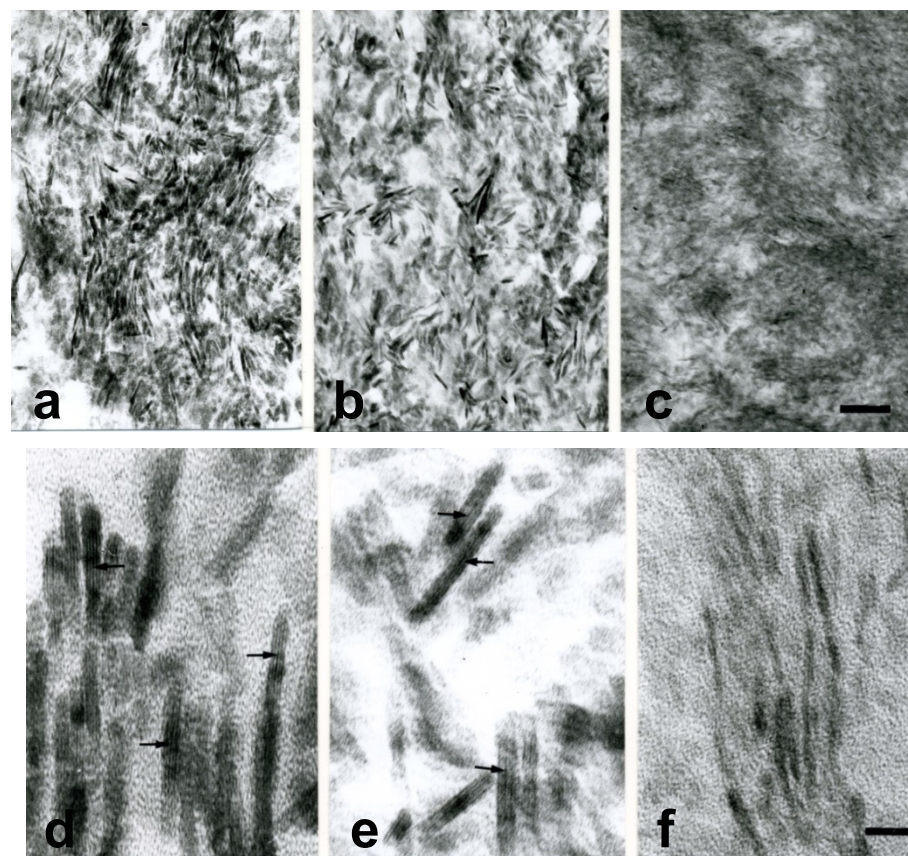


(a and d): radiolucent area, (b and e): radiopaque area, (c and f): control, a-c:
Low mag, d-f: High mag. Arrows: CDLS *Proc. Jpn. Acad. Ser. B.* 89; 340–347. (2013)

- ** カドミウム(Cd)暴露とエストロゲン(Es)欠乏による骨での非晶質の増加(d)
- * この所見では、骨粗鬆症は結晶形成不全による結果と示唆される

Proc. Jpn. Acad. Ser. B. 89; 340–347. (2013)

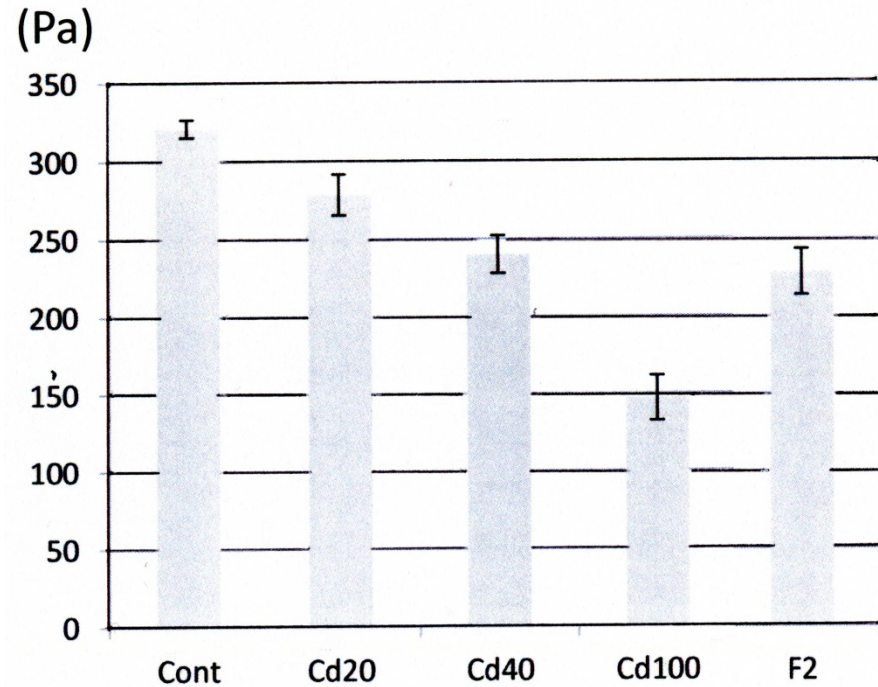
エストロゲン (Es) 欠乏とフッ素 (F) 暴露におけるラット 頭頂骨の電顕所見 (Fluoride exposure)



(a and d): radiopaque area, (b and e): radiolucent area, (a and d): control, a-c: Low mag, d-f: High mag. Arrows: CDLs

- ** フッ素暴露とエストロゲン欠乏でも同様に骨での非晶質が増加する
- ** この所見でも、骨粗鬆症は結晶形成不全による結果と示唆される

フッ素、カドミウム (F,Cd) 暴露された未成熟エナメル基質における炭酸脱水酵素活性の比較

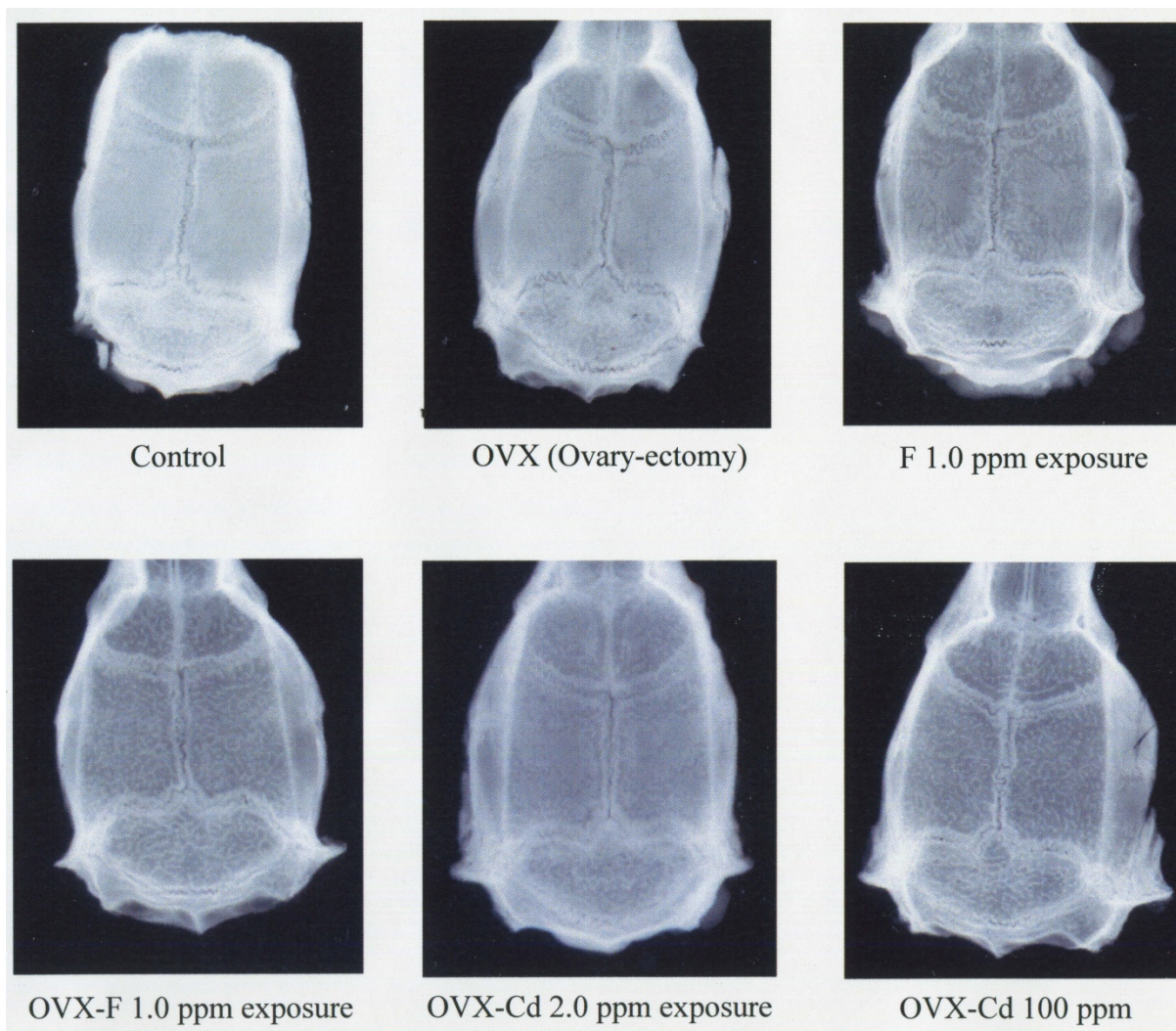


Cont: Control, Cd20: Cd 20 ppm, Cd40: Cd 40 ppm, Cd100: Cd 100 ppm, F2: F 2 ppm

J. Hard Tissue Biology 21, 257-265. (2012) (modified)

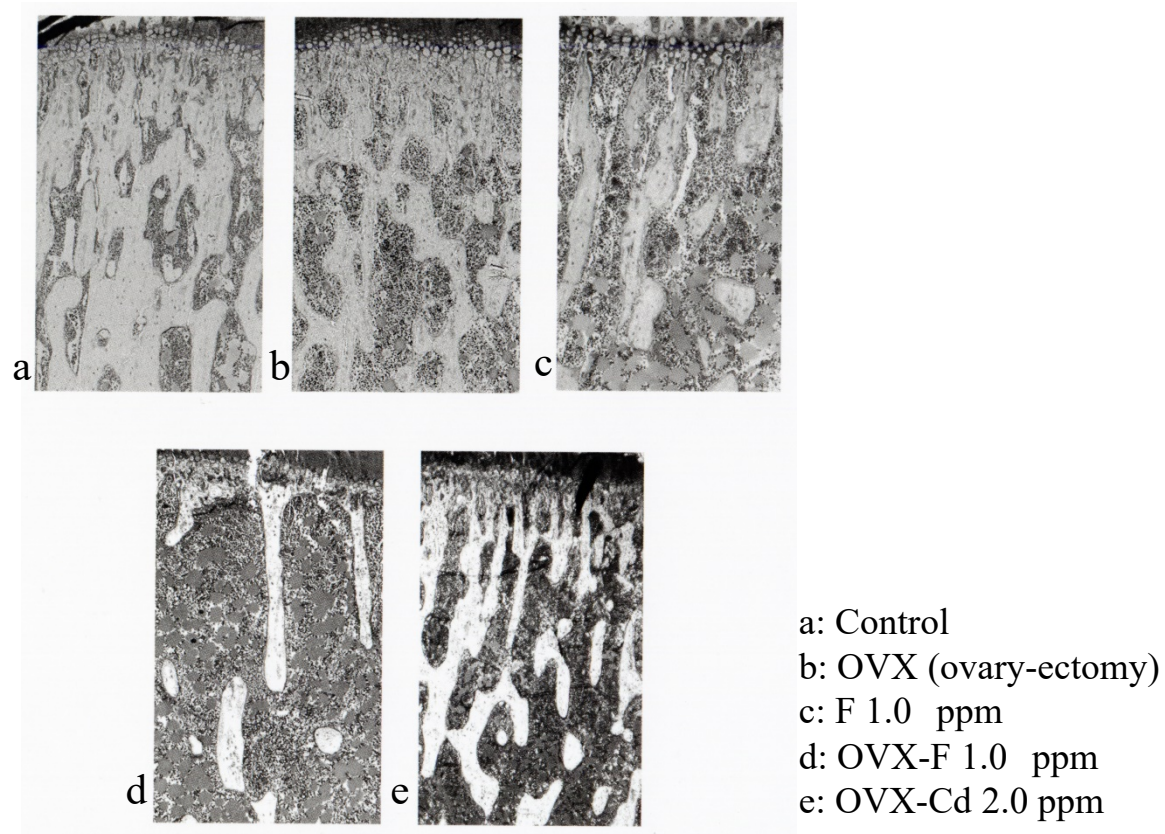
**** フッ素暴露はカドミウム暴露より核形成阻害効果が大である
イタイイタイ病の発症するCdの正確な濃度は不明
しかし、この図から、フッ素の毒性がいかに強いかが理解される**

有害イオン暴露とエストロゲン(Es)欠乏におけるラット頭頂骨の
soft-X線所見(Soft X-ray radiography)



****** エストロゲン(Es)欠乏状態で、フッ素(F)暴露はカドミウム(Cd)暴露に
比べ結晶形成に対する影響が大である

エストロゲン(Es)欠乏とフッ素(F)暴露における骨端部の の光顕所見



Adv Tech Biol Med 2016, 4:1 <http://dx.doi.org/10.4172/2379-1764.1000170> (modified)

**** エストロゲン(Es)欠乏状態で、フッ素(F)暴露はカドミウム(Cd)暴露に比べ骨形成に対する影響が大である**

(1) 2経路のアパタイト形成機構

オクタカルシウム(OCP)経路を経る結晶形成機構がカンブリア紀に現れた。この経路では、フッ素存在下では結晶化を促進し、結果としてフローラアパタイトを形成する

中心線(CDL)経路は、シルル紀頃に出現した。このCDL経路ではフローラアパタイトの形成はなく、炭酸脱水酵素が核形成に重要な役割をする。また、CDLとOCPでは組成が全く異なるものである。

(2) CDL 経路によるフッ素、カドミウム暴露および エストロゲン欠乏による結晶構造欠陥 (構造欠陥と骨粗鬆症)

有害なフッ素、カドミウム(F, Cd)暴露やエストロゲン(Es)欠乏は核形成に必要な炭酸脱水酵素の合成や活性の阻害や低下により、エナメル結晶に構造不全や、骨における非晶質の増加を招く。
更年期女性のエストロゲン(Es)欠乏におけるフッ素(F)やカドミウム(Cd)暴露は、骨粗鬆症を加速する

補 足

(Warburg O. and Christian W *Biochem. Z.* . (1942), 310, 384-421): 生物界で、enolase酵素はATP合成系の最初の段階である解糖系で働く酵素であり、フッ素暴露はこの酵素合成を阻害すると報告されている。影響は口腔内のバクテリアのみに限らず、身体に及ぶことは容易に推測される。

(Vijaya Bhaskara Rao and Vidyunmala S. *American-Eurasian J. Toxicological Science* (2009), 1, 81-83.): 動物実験で、**フッ素暴露は小球性低色素性貧血**を引き起こす報告がなされている。炭酸脱水酵素への影響を考慮すれば関連性が理解できる。