う蝕予防剤としての錯化合物に関する研究

第 II 報

う蝕源性食餌（6-PMV）で飼育されたラット実験う蝕に
対するジピリジル系化合物のう蝕抑制について

加 茂 常 一*

STUDIES ON THE CHELATING COMPOUNDS AS AN ANTI-DENTALCARIES AGENT

Effects of inhibition of dipyriddy compounds on experimental rat caries
produced with high sugar diet, 6-PMV.

BY

Tsunekazu KAMO

To have better anti-dentalcaries agents, it is desirable to find out the medicines having properties to localize on the surface of tooth, as well as to inhibit growth of oral bacteria, and then to protect caries lesion.

Studies along this line have revealed that among several dipyriddy compounds examined, *o*-phenanthroline has these characters in an appreciable degree, and neo-cuproine has also an antibacterial nature and protects experimental rat caries cavities but is lacking in an ability to localize on the surface of tooth.

1) Wister rat's molars challenged with high sugar diet, 6-PMV which is called caries-producing diet, for 90 days. 80 wister rats were used in the present experiment. Among the two rats feeded in one cage, one was treated with *o*-phenanthroline or neo-cuproine and the other was control. By comparing the number of caries found in the rats treated with these two compounds to that of control, using χ^2 -test method, it was shown that *o*-phenanthroline inhibited caries producing in the order of $P < 0.05$, and neo-cuproine in the order of $P < 0.30$.

2) Knoop hardness of enamel surfaces were measured before and after the treatments with these compounds. Differences of hardness between these two experiments has not been detected.

3) Ca^{*} or Fe^{*} complexes of *o*-phenanthroline were synthesized, and an antibacterial nature of these two complexes were tested by Disk method using *St. mitis* 39.

* 東京医科歯科大学・医用器材研究所化学部門

Division of Chemistry, Institute of Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University

昭和42年10月20日受付

飲料水中に弗素の含有量が高い地方では、弗素が硬組織形成を障害して多量に斑状歯が形成され、この斑状歯にはう蝕が生じ難いことが知られており、このことから、飲料水への弗素イオンの添加または歯牙の弗素処理がう蝕抑制を示すことが期待され実際に行なわれている。弗素イオンのう蝕抑制についての作用機序は種々の見地から検討されているが、弗素イオンの歯質への侵入により歯質自体の耐酸性を増加することにより、う蝕抑制が達成されるものとされている。このことは歯質中の弗素イオン含有量を高めることによつてう蝕抑制が達成できるとも考えられる。

他方では、口腔内微生物がう蝕に直接あるいは間接的に関与しているということが多くの研究者によつて認められている¹⁻⁸⁾。すなわち、う蝕予防としては、1) 歯質自体の構造的耐う蝕性を増強すること、2) う蝕に関与する口腔内微生物を殺菌あるいは発育抑制すること、の2つの面から研究が行なわれている。例えば弗素イオンが細菌代謝中に弗素燐酸マグネシウムを形成して Mg^{2+} を除去し、エノラーゼの生成を著しく阻害することにより口腔内細菌の酸酵が阻止される⁹⁻¹⁰⁾。このような機序によつて弗素イオンのう蝕予防作用を解明する説も行なわれている。したがつてう蝕の誘因菌の殺菌もしくは抑制にう蝕予防の原理を置くことは妥当であろう。

う蝕予防を目的とする手段として、弗素のみではなく、抗菌性物質の使用も考えられ、抗生物質が採り上げられてきた。Shaw ら³⁾はグラム陽性菌に対して効力のあるペニシリンを使用し、ラットの実験う蝕を抑制した。また、Orand ら、Keyes らは抗生物質を径口的に与える方法により、そして Shiere⁴⁾はタイロスライシン入りの歯みがきを2年以上人間に使用することによりう蝕が抑制されたと報告している。

これらの結果から、一般にグラム陽性菌の発育抑制に働く抗生物質はう蝕抑制に効果を示すといわれている。しかしながら、実験的にう蝕予防を示す抗生物質を実際に使用する場合には投与方法によつてそれぞれ種々の難点があると考ええる。例えば飲料水または食物と一緒に混和して投与する

方法は、抗生物質が歯面に長時間停滞せず唾液中に流出し、消化管に移行する結果、薬物の好ましくない副作用が現われる。すなわち、腸内に移行した薬物が腸内細菌を減少させ、下痢による体重の減少や死亡という現象が生じた。また、抗生物質を添加した歯みがきを口腔清掃時に使用することによつてう蝕予防を達成する方法は、薬物と歯みがき成分とが錯塩等を形成して殺菌作用が減退するおそれがある。また、mouthpiece を用いて歯牙表面に薬物を局所的に塗布する方法は、う蝕予防方法としては實際上実施困難であろう。

また、抗生物質の使用においては、周知のように菌交代現象のような予期しない口腔内疾病が起るのでその使用には限界がある。

著者は、歯牙表面に対し強い吸着性を持ち、かつ口腔内細菌（特に、鼠のう蝕誘因菌とされているグラム陽性菌）に対して殺菌作用を示す化合物を見出せば、このような化合物は歯表面に付着する細菌もしくは細菌叢に基因するう蝕の成因や促進作用を防止しえるのではないかとの考えから、本研究に着手した。

前報¹⁾において報告した吸着試験により多数の合成化合物について歯質への吸着性が高いものを選び出し、これらについて2, 3の酸生成性の口腔内細菌に対する抗菌性試験を行なった結果、ジピリジル系化合物が満足すべき程度に歯質への吸着性と抗菌作用を示すことがわかった。

さらに、数種のジピリジル系化合物についてDentin に対する吸着性および2, 3の口腔内細菌に対する抗菌性について精査した。

抗菌性試験では、*o*-phenanthroline および neo-cuproine は *St. mitis* 39, *St. faecalis* 7159, ならびに *Lacto. casei* 7469 の発育抑制を示し、*o*-phenanthroline のこれら3菌株に対する制菌力は1:32000, neo-cuproine の *St. mitis* 39, *Lacto. casei* 7469 に対する制菌力はそれぞれ1:64000, *St. faecalis* 7159 に対するそれは1:32000であった。

一方、Dentin への吸着試験では、*o*-phenanthroline は21.0%の高い吸着値を示し、neo-cuproine はほとんど吸着を示さなかつた (Table 1)。

Table 1 Adsorption on dentin and antibacterial activities of these two compounds

compounds	<i>o</i> -phenanthroline	neo-cuproine
adsorption on dentin	+ (21.0%)	±
antibacterial activity	++	++
<i>St. mitis</i> 39	1 : 32000	1 : 64000
<i>St. faecalis</i> 7159	1 : 32000	1 : 32000
<i>Lacto. casei</i> 7469	1 : 32000	1 : 64000

大西正男, 尾崎文子ら¹²⁻¹⁴⁾ は, 一連のラット実験う蝕研究の中で, 低カゼイン食の 6-PMV で飼育すると, 高カゼイン食で飼育する場合よりも高いう蝕発生率が見られると報告し, 低カゼイン食 (6-PMV) をう蝕源性食餌と名付けた。この 6-PMV を生後 4 週目より 90 日間ラットに与えると, ラット臼歯に多くのう蝕が発生する。

著者は, 断続的に *o*-phenanthroline および neo-cuproine をラットの歯牙に塗布し, 6-PMV を用いて飼育したところ, *o*-phenanthroline にう蝕抑制効果がみられたのでここに報告する。

実験 1 う蝕抑制について

著者は前報で, 数種のジピリジル系化合物の Dentin に対する吸着性および 2, 3 の口腔内細菌に対する発育抑制効果を観察した。そして緒言でのべたように 2 種類の薬物, すなわち抗菌性および吸着性を合せ有する *o*-phenanthroline, および抗菌性を有するが吸着性のほとんどない neo-cuproine を用いてう蝕抑制実験を行なった。

実験材料および実験方法

う蝕抑制実験に使用したラットの総数は 80 匹であり, 1 籠に 2 匹ずつ飼育し, 1 匹には薬物の溶液を塗布し, 他方の 1 匹には滅菌蒸留水を塗布した。20 籠 (40 匹) を 1 群として 80 匹を 2 群に分け, 一方の群には *o*-phenanthroline を塗布し, 他群の薬物塗布用ラットには neo-cuproine をエーテル吸入麻酔下で 1 週間に 1 回薬物または滅菌蒸留水を浸した綿球を用いて塗布した。これらの薬物の濃度は 1mg/ml のものを使用した。

実験開始時の体重 40~50g の市販の純系 wister 系ラットを低カゼイン食 (6-PMV) で室温 23°C, 湿度 50%, 90 日間飼育した後, クロロフォルム

Fig. 1 24 Locations where the carious lesion has been found.

麻酔下で屠殺し, 頭部を離断し, 10% 中性フォルマリン固定したものについてう窩を数えた。実験中動物の体重は毎週 2 回ずつ測定した。

う窩は上下顎の歯について測定し, Fig 1 に示す 24 裂溝にみられるものを JIS 規格 12 号メリケン針で探索し, 見つかる限りのものを記載した。裂溝のう蝕性破壊が大きくなり, 咬頭を越えて隣接の裂溝底以上に拡大しているように見える場合には, 厳密には独立 2 個か拡大 1 個か区別できないので, 2 個のう窩と見做した。裂溝中には端の方で 2 つに分岐しているものもあるが, う窩が主裂溝にあつても副裂溝にあつても, 1 個のう窩として数えた。そしてまず, 薬物塗布群と対照群との間にう窩の出現する部位的傾向の有無を調べた。また, 薬物のう蝕抑制効果の判定は薬物塗布群と対照群とのう蝕罹患性を比較することによって行なった。

実験結果

実験方法中に記した方法により検出するかわりのう蝕を数え, 総匹数中に現われたう蝕を部位別に示したものが Table 2 であり, 上顎では 4 と 6 の位置, すなわち第 2 大臼歯の遠心溝と第 3 大臼歯の遠心溝, 下顎では, 4 と 2 の位置, すなわち第 2 大臼歯の近心溝と第 1 大臼歯の中心溝にう蝕出現傾向があつた。また, 左右のう蝕出現傾向の差はほとんどなかった。部位的う蝕出現傾向および左右のう蝕出現傾向は薬物塗布群および対照群ともに見られた。

Table 2 Number of cavities in rats at various locations

Tooth Category		Location	o-phenanthroline		neo-cuproine		control [A]		control [B]		Control [A]+[B]×1/2	
			20rats		18rats		20rats		20rats		20rats	
			R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
Upper molars	1st	1	4	2	4	0	8	5	2	5	5	5
		2	4	3	2	4	7	10	7	9	7	9.5
	2nd	3	1	1	1	0	1	4	1	3	1	3.5
		4	4	4	7	6	7	10	9	9	8	9.5
	3rd	5	0	0	0	0	3	0	1	2	2	1
		6	3	2	5	3	9	8	7	9	8	8.5
Lower molars	3rd	6	2	1	1	2	6	5	4	5	5	5
		5	2	0	2	3	6	9	8	9	7	9
	2nd	4	12	13	14	13	18	16	18	17	18	16.5
		3	0	2	0	1	0	5	2	3	1	4
	1st	2	7	9	13	8	13	14	18	19	15.5	16.5
		1	1	0	4	2	7	4	1	5	4	4.5

ラット 1 匹についてう蝕罹患した部位が何個あるか、すなわち、う窩数と匹数との関係をしらべ、薬物塗布群と対照群とを比較することにより、う蝕抑制効果を判定した。Table 3 はう窩数と匹数との関係を示すもので、薬物塗布群と対照群と比較すると、薬物塗布群ではう蝕罹患しにくいラットが多くみられた。

Table 3 Number of locations of carious cavities

Ranking of cavities	Number of carious rats		
	o-phenanthroline	neo-cuproine	control
0~2	6	3	1.5
3~5	10	8	3
6~8	3	5	6
9~11	1	2	4.5
12~14	0	0	3
15~17	0	0	2
Total	20	18	20

o-phenanthroline 群や neo-cuproine 群のう窩数と匹数との関係は明らかに正規分布をしていないと思われたので、薬物塗布群と対照群との間にう蝕感受性の差がないと仮定して、 χ^2 -test を行なった結果、o-phenanthroline 塗布群は $P<0.05$ で有

意と見做され、また、neo-cuproine 塗布群も $P<0.30$ で有意と見做された。

そしてまた、o-phenanthroline 群と neo-cuproine 群との間の差を検定したところ、o-phenanthroline 群は $P<0.30$ で有意を示した。

Fig. 2-A は対照群ラットのう蝕の状態を示し、歯冠部崩壊およびう蝕の多発を示している。

Fig. 2-B は o-phenanthroline 塗布ラットでう蝕罹患のないことを示している。

Fig. 2-C は neo-cuproine 塗布ラットでう蝕罹患の少ないことを示している。

実験 2 歯表面のかたさ

山岸¹⁵⁾は、口腔内細菌に抗菌性を示す oxine 誘導体の 7-n-propyl-8-hydroxyquinoline を使用し、薬物と Dentin との間の錯塩生成についての実験を行ない、薬物が Dentin に吸着されたとき Dentin 自体はかたさを増加し、その錯塩は口腔内細菌に対する抗菌性を失うことを報告した。

著者は前回に報告したように、o-phenanthroline は oxine と同様 Dentin に吸着され、また、口腔内細菌に抗菌性を示すということ、および o-phenanthroline 骨格を持つ neo-cuproine は吸着性を

示さないが抗菌性を持つという結果を得ている。
また、この2つの薬物はう蝕源性食餌で飼育されたラットのう蝕発生を抑制し、前者は $P < 0.05$ で、後者は $P < 0.30$ で有意という結果を実験1で得ている。

したがって、*o*-phenanthroline が neo-cuproine よりもう蝕抑制に作用したことは、歯表面のかたさの増加に起因するとも考えられるので、knoop 硬度の測定実験を行なった。

実験材料および実験方法

二瓶¹⁶⁾のビッカース硬度計を用いた人歯牙硬度に関する報告によれば、被験歯のエナメル質に加える荷重は50gが至適であるとしている。しかし、ビッカースかたさは歯の表面のような繊維性構造を持つ試料には適さない。そこで、著者はこのような方向性の顕著な構造物の測定に適するknoopかたさを用いた¹⁷⁾。

試料に加える荷重が大きければ大きいほどダイヤモンドの圧痕は大きくなって測定しやすいが、しかし表面の変化を問題にする場合にはできるだけ荷重の小さい方がよいとの考えから、荷重50gとし、荷重速度は15秒、荷重保持時間は15秒で実験を行なった。

試料に歯牙を用いる場合、そのかたさは乾燥状態により変化するので、モデリングコンパウンド固定後、室温23°C、湿度50%で48時間放置した後、Leitz社製の微少硬度計“Durimet”を使用しknoopかたさを測定した。

試料には牛の前歯のエナメル質表面とラットの顎大臼歯のエナメル質を使用し、塗布薬物には*o*-phenanthroline, neo-cuproine および oxine を用い、これらの薬物の濃度はそれぞれ $1\mu\text{ mol/ml}$ とした。これらの歯牙を薬物塗布前に歯軸と直角の方向に10回測定し、薬物溶液を浸した綿球で60分間表面に塗布し、水洗し、乾燥綿球により水分を充分取り除いた後に隣接した部位を10回測定した。

knoopかたさの式より算出された硬度表を使用し、薬物塗布前と塗布後の試料表面のかたさを算出し、その平均値を比較した。

$$Hk = \frac{14.23 \cdot 10^3 P}{I^2}$$

Hk……knoop かたさ

P……荷重

I……圧子の長い方の対角線の長さ

実験結果

7-*n*-propyl-oxine を Dentin に塗布したとき、そのかたさの変化を測定した山岸の実験によれば60分間薬物を塗布されたDentinはかたさの増加を示すと報告している。そこで、著者はまづoxineを使用し、前述の材料および方法で実験を行ないエナメル質表面のかたさを測定したところ、そのかたさの変化は認められなかった。そしてまた、*o*-phenanthroline や neo-cuproine についても同様な実験を行ない、oxine と同様な成績を得た。

これらのかたさの変化を測定する実験の結果はTable 4に示す通りであり、薬物塗布前と塗布後ではknoopかたさの変化はほとんど認められなかった。

Table 4 Knoop hardness of bovine incisor enamel.

compounds	before treatment (Hk)	after treatment (Hk)
oxine	435.36 ± 24.36	435.34 ± 18.26
<i>o</i> -phenanthroline	450.58 ± 22.02	445.84 ± 26.84
neo-cuproine	437.04 ± 18.04	440.58 ± 22.22

Knoop hardness of rat's molar enamel.

compounds	before treatment (Hk)	after treatment (Hk)
oxine	306.84 ± 17.64	306.91 ± 17.71
<i>o</i> -phenanthroline	305.01 ± 20.61	303.53 ± 19.13
neo-cuproine	303.06 ± 18.66	305.89 ± 11.89

実験 3 金属塩の抗菌性

歯牙表面や歯垢に吸着された*o*-phenanthroline または neo-cuproine はそのままの形で歯牙表面上に存在するののかまたは歯牙成分のカルシウムと錯塩を形成しているのかを化学的に決定することは吸着された薬物が余りに微量のため極めて困難である。

o-phenanthroline または neo-cuproine がいずれの形でう蝕抑制に作用するのか検討するため、

o-phenanthroline の Ca^{2+} -complex および Fe^{2+} -complex を合成してその抗菌性を調べた。

実験材料および方法ならびに結果

標準菌株 *St. mitis* 39 を 1 % glucose 加 brain heart infusion broth 寒天培地に混釈し、*o*-phenanthroline の Ca^{2+} -complex や Fe^{2+} -complex の 1 mg/ml 溶液を使用し、抗菌性を Disk 法によって測定した。

なお、 Ca^{2+} -complex は *o*-phenanthroline および酢酸カルシウムそれぞれ $10\mu\text{mol}$ の 99.5%エチルアルコール溶液を作成し、それらの溶液を混合し溶剤を蒸発乾固して得たものを使用し、また Fe^{2+} -complex は FeSO_4 を用い、前述の Ca -complex の合成と同様な方法によって得たものを使用した。

o-phenanthroline の Ca^{2+} -complex や Fe^{2+} -complex の *St. mitis* 39 に対する発育阻止性を Disk 法によって調べたところ、双方ともに発育阻止を示さなかった。

考 察

この研究において、2種類の薬物——細菌発育を抑制する性質と同時に Dentin に吸着される性質を持つ *o*-phenanthroline および細菌抑制作用は *o*-phenanthroline よりも強いがしかし Dentin に対する吸着性はほとんど示さない neo-cuproine——をう蝕源性餌料 6-PMV で飼育したラットの歯面に塗布し、ラットのう蝕抑制を観察する実験を行った。

う蝕抑制の有無はう蝕数と匹数とをしらべ、薬物塗布群と対照群との差を χ^2 -test により検定した。その結果、*o*-phenanthroline 塗布群は $P < 0.05$ で有意であり、neo-cuproine 塗布群は $P < 0.30$ で有意であった。また、*o*-phenanthroline 群と neo-cuproine 群との差を検定したところ、*o*-phenanthroline 群は $P < 0.30$ で有意を示した。

o-phenanthroline および neo-cuproine はともにグラム陽性菌の発育を抑制したが、う蝕抑制実験の結果は、*o*-phenanthroline はう蝕発生を強く抑制し、neo-cuproine はあまり強く抑制しなかった。

その理由としては、*o*-phenanthroline が歯面に

吸着されるために口腔内により長時間停滞するためと考えられ、また neo-cuproine は *o*-phenanthroline よりも抗菌性は強いが吸着性が低いので歯面および口腔内に停滞する時間が短いためう蝕抑制効果が低かったと考える。しかし薬物塗布群相互間の差を検定したところ $P < 0.30$ であまり差はみられなかった。

6-PMV を用いて動物飼育中対照群も薬物塗布群のラットも同程度の体重増加を示した。また、今回の薬物塗布の濃度では、塗布薬物が消化管に移行するために起る好ましくない副作用は認められなかった。

う窩の出現する傾向は、薬物塗布群も対照群も左右対称性で、しかも同程度のう窩を出現し、また、全般に上顎大白歯群には少なく下顎大白歯群には多くのう窩を認めた。特に上顎では第2大白歯の遠心溝と第3大白歯の遠心溝に、下顎では第2大白歯の近心溝と第1大白歯の中心溝にう蝕が多く出現した。

これらの溝にう蝕が好発するのは食物残渣が停滞しやすい構造や自浄作用が充分に行なわれないためと思われる。このようなう蝕の出現傾向は薬物塗布群も対照群も示したがしかし、両群の間のう蝕によって破壊される歯質破壊の程度の差は多少異なるように思われた。例えば、対照群にはう蝕による破壊が著しいものが多く、すなわち、う蝕性破壊が歯髄にまでおよんでいるものや、さらに破壊が進行して残根状態になってしまったような歯が多く観察された。しかし薬物塗布群では歯冠の破壊の著しい歯牙はほとんど認められなかった。したがって、グラム陽性菌に対し抗菌性を示し、それと同時に Dentin と強く吸着する性質を持つ *o*-phenanthroline はう蝕抑制を示すことがわかった。しかし高濃度にこれらの錯化合物を実験動物に長期間投与した場合の動物の組織および臓器の変化についての検討はしていない。

また、7-*n*-propyl-oxine を歯表面に塗布した時、その表面硬度が増加するということから、*o*-phenanthroline や neo-cuproine がう蝕抑制に働いたのは歯表面の硬度を増加したのではないかと考え knoop かたさを測定したところかたさの変化はみ

られなかった。したがって 歯牙自体が抗う蝕性を増したと考えるよりも、う蝕抑制性は抗菌性によるものと推測するのが妥当であろう。

また、*o*-phenanthroline の Ca^{2+} -complex および Fe^{2+} -complex はともに抗菌性を示さなかった。このことは、う蝕抑制実験において塗布された *o*-phenanthroline は歯牙表面上に遊離の形で吸着されていることを示唆するものである。

正常およびう蝕のエナメル質表面は厚いフェルト様の膜によつて覆われており、それが内部にできた有機酸の洗い出しを妨げているという¹⁸⁾。そして、その細菌性の膜の中に酸生成菌が存在するとき、膜自身がエナメル質をう蝕化するのに都合のよい条件を提供していると考えられている^{19, 20)}。また、その膜内に存在する菌種の分離やそれらの細菌自身および細菌膜のう蝕との関係の有無についての研究が進められている^{21, 22)}。したがって、*o*-phenanthroline や neo-cuproine は、この歯牙表面を覆う細菌性膜の形成やその膜内にある酸生成菌の発育を抑制したため、ラットう蝕の発生を低下させたと考えられることでもある。

総 括

う蝕抑制剤としてより優れた薬物を発見するためには、薬物が歯面に吸着されてそこに局在すると同時に、その薬物がう蝕誘因菌の発育抑制を示すことが望ましい。このような観点にもとづき、著者は、前報において、多数の合成化合物の中から歯質への吸着性が高いものを選び出し、これらについて2, 3の口腔内細菌の発育阻止性を検討した結果、*o*-phenanthroline は吸着性と同時に抗菌性を示し、neo-cuproine は Dentin にはほとんど吸着しないが細菌の発育抑制作用は *o*-phenanthroline より強いことがわかった (Table 1)。

著者は今回これらの薬物のう蝕抑制効果について動物実験を行ない、実際にう蝕を抑制するかどうかを検索した。

1) う蝕源性飼料 (6-PMV) で、wister 系ラットを90日間飼育し、う蝕を発生させ、対照群と薬物塗布群とのう蝕発生状態を比較し、その差を χ^2 -test により検定した。その結果、*o*-phenanthroline

塗布群では $P < 0.05$ で有意であり、neo-cuproine 塗布群では $P < 0.30$ で有意であった。また、一方、*o*-phenanthroline 群と neo-cuproine 群との間の差を検定したところ、*o*-phenanthroline 群は $P < 0.30$ で有意と見做された (Table 3)。

う蝕の出現傾向は薬物塗布群でも対照群でも同じような傾向を示し、左右対称性に同程度数のう窩が出現した。その好発部位は、上顎では第2大臼歯の遠心溝と第3大臼歯の遠心溝で、下顎では第2大臼歯の近心溝と第1大臼歯の中心溝であった (Table 2)。

2) これらの薬物がう蝕抑制に作用したことは歯表面のかたさの増加に起因するとも考えられるのでその表面の硬度を測定した。

薬物を歯表面に作用させ knoop かたさを測定したところ、塗布前と塗布後の knoop かたさの変化は認められなかった (Table 4)。

3) *o*-phenanthroline の Ca^{2+} -complex や Fe^{2+} -complex は抗菌性を示さなかった。したがって歯牙表面に塗布された *o*-phenanthroline は、少なくとも一部は遊離の形で歯牙表面に留まり、それがう蝕抑制の効果を示したと思われる。

稿を終るにあたり、本研究を通じて御指導と御校閲を賜わった石川正幸教授、三村二教授、大西正男教授、ならびに堀川高大教授に謹んで感謝の意を表します。また御教導下された鷹森健志郎助教授をはじめ歯学部微生物学教室の方々、小椋秀亮助教授をはじめ歯学部薬理学教室の方々、尾崎文子先生をはじめ歯学部予防歯科教室の方々、ならびに金子主税助教授をはじめ医用器材研究所化学部門の方々に深謝致します。

本論文の要旨の一部は昭和42年口腔病学会2月例会において発表した。

参考文献

- 1) Orland, F. J., Blayney, J. R., Harrison, R. W., Reyniers, J. A., Trexler, P. C., Wagner, M., Gordon, H. A. & Luckey, T. D.: Use of the germfree animal technic in the study of experimental dental caries. [I] Basic observations on rats reared free of all microorganisms; J. dent. Res., 33; 147-174, 1954.
- 2) Orland, F. J., Blayney, J. R., Harrison, R. W., Reyniers, J. A., Trexler, P. C., Ervin,

- R. F., Gordon, H. A. & Wagner, M.: Experimental caries in germfree rats inoculated with enterococci; J. Amer. dent. Ass., 50; 259-272, 1955.
- 3) Shaw, J. H. & Sweeney, E. A.: Comparative studies on the influence of antibiotic substances in dental caries in the white rat and the cotton rat; J. dent. Res., 36; 349-360, 1957.
- 4) Shiere, F. R.: The effectiveness of a tyrothrycin dentifrice in the control of dental caries; J. dent. Res., 36; 237-244, 1957.
- 5) Kite, O. W., Shaw, J. H. & Sognnaes, R. F.: The prevention of experimental tooth decay by tube-feeding; J. Nutrition, 42; 89-103, 1950.
- 6) Jenkins, G. N.: 齲蝕に関連する食物 および唾液の化学 (Sognnaes, R. F. 編, 東京歯科大学基礎助教授会訳; 齲蝕症—その化学と予防; 医歯薬出版; 東京); 131-170, 1963.
- 7) Keyes, P. H.: Evaluation of two topical application methods used to assess the Antidental caries potential of drugs in hamsters J. Oral Thera. Pharma., 2; 285, 1966.
- 8) Zinner, D. D., Jablon, J. M., Aran, A. P., Saslaw, M. S. & Fitzgerald, R. J.: Comparative pathogenicity of streptococci of human origin in hamster caries. Archs oral Biol., 11; 1419-1420, 1966.
- 9) Weatherwell, J. A., and hargreaves, J. A.: The fluoride content of surface enamel from permanent and deciduous teeth. In James, P. M. C.; Konig, K. G., and Held, H. R. (ed.). Advances in fluorine reseach and dental caries prevention, New York, Pergamon Press.: 4. 181, 1966.
- 10) Kay, M. I., Young, R. A., and Posner, A. S.: Crystal structure of hydroxyapatite. Nature. 204; 1050, 1964.
- 11) 加茂常一: う蝕予防剤としての錯化合物に関する研究, I. ジピリジル系化合物の口腔内細菌に対する抗菌性について, 東京医科歯科大学医用器材研究所報告, 1: 21, 1967.
- 12) 大西正男, 尾崎文子, 三村二, 小椋秀亮, 玉置幸子: 実験う蝕予防の研究(その1), wister 鼠の実験う蝕研究における EDTA-鉛注射による硬組織内時刻描記法の応用, 口衛誌, 15; 145, 1965.
- 13) 大西正男, 尾崎文子, 玉置幸子: 実験う蝕予防の研究(その2), wister 鼠に作つた糖害う蝕の発生部位と罹患度の表現方式, 口衛誌, 15; 150, 1965.
- 14) 大西正男, 尾崎文子, 浜田みよ子: 実験う蝕予防の研究(その3), う蝕源性食餌(6-PMV)に含まれているカゼイン量の Pb-marked Rat におけるう蝕数に及ぼす影響, 口衛誌, 16; 85, 1966.
- 15) 山岸 茂: キレート化剤 7-n-propyl 8-hydroxy-quinoline の歯科臨床応用に関する研究, 特に象牙質創面への応用について, 日大歯学, 41; 168, 1967.
- 16) 二瓶一郎: 人歯牙の硬度に関する研究(第一報), 阪大歯誌, 第4巻, 1-20, 1959.
- 17) 巖真教: 歯科理工学(総論) 最新歯科学全書, 第7巻, 173, 永井書店(京都)
- 18) Williams, J. L.; On the structural changes in human enamel, with special reference to clinical observation on hard and soft enamel. Dent. Cos., 40; 505-537, 1898.
- 19) Williams, J. L.: A contribution to the study of the pathology of the enamel. Dent. Cos., 38; 169-196, 269-301, 353-374, 1897.
- 20) Williams, J. L.: Disputed points and unsolved problems in the normal and pathological histology of enamel. J. dent. Res., 5; 27-107, 1923.
- 21) 大西正男, 近藤亘, 加藤貞治, 根本元, 今川興曹: 所謂ヨードコックスの生態とその培養について, 日本歯科医師会学会誌, 36, 1949..
- 22) Ennever, J., Robinson, H. B. G., and Kitchen, P. C.: Actinomycetes and dentobacterial plaque. J. dent. Res., 30; 88, 1951.

Fig. 2 Upper and lower rat's molars are challenged by a caries producing diet, 6-PMV for 90 days.
 A : Control rat's molars shows the most cavities.
 B : Rat's molars treated with *o*-phenanthroline show the least cavities.
 C : Rat's molars treated with neo-cuproine show cavities in between A and B.