

る 2回洗口では60分でヘースライン値に復帰していたのに対し 短時間1回洗口では60分後でも0.08 ppmとヘースラインの2倍程度を維持していた。フッ化物配合歯磨剤で2分間フラッシングし 1回吐き出し後に 12.5mlの水で2秒間ずつ洗口させる条件で ヘースライン復帰に4~10時間を要したとの報告もある。

この維持には唾液分泌量が強く影響するか 唾液分泌量が多くフッ化物の消失が急速な場合でも 洗口を少なくすることで1時間程度はヘースラインより高いフッ化物イオン濃度の維持が可能になる。すなわち NaF 配合ヘーストタイプ歯磨剤では1回分0.8~1gで1~2分間フラッシングし 10~12.5mlの水による2秒間の洗口を2~3回にととめるのが 歯磨剤使用後の口腔内フッ化物維持に適切と考えられた。また フラッシング後2時間は飲食を控えるとフッ化物イオンの維持がよい。就寝前の使用が最も効果的で これはその他の某用洗口剤などとも同様である。



プロフェッショナル・ケア

プロフェッショナル ケアでは 前述したリスク評価と病巣の経過観察のほか 齶蝕原因菌レベルの管理とフッ化物の局所応用が主体となる。齶蝕原因菌レベルを低下させる確実な方法は PMTCと殺菌剤の応用(クロルヘキシニンによる3DSなど)である。Axelssonは 齶蝕原因菌レベルが高いケースでは PMTC用の研磨ヘーストにクロルヘキシニンを追加する方法を推奨している。

強い軟化状態を示す活動性の根面齶蝕病巣では 上述したフッ化物の自己応用に加え 専門的なフッ化物応用を併用し 非活動性齶蝕へのソフトを目指す。具体的には 高濃度のフッ化物としてフッ化物ゲル(フロアゲル 白水貿易)またはハーニソニユ(Fハーニソニユ)を歯面塗布する。近遠しの露出根面に対しては ルートキャナルリニソでフロアゲル または暖めて流動性を高めたハーニソニユを歯間部に圧入すれば 到達が確実となる。全顎へのケ

ル塗布に 筆者はフロアゲル専用のスナノンとアルキン酸用下顎印象トレーを使用している。3DS用に作製した個別トレーをゲル塗布に利用してもよい。このようなトレーの使用は 防湿の確保と薬剤の最小限使用につなかり 塗布中におけるゲルの隣下防止に有効である。塗布後 フロアゲルは可及的にすへて除去した後 念のため 1~2回水で洗口させ ゲルの隣下を防いでおく。とくに 高齢者では小児と同様の急性中毒管理が必要である。

なお 筆者らの基礎研究によると 根面齶蝕の再石灰化は フッ化物や唾液が接触する前に一過性に齶蝕病巣を乾燥させる。あるいは次亜塩素酸ナトリウムで処理し有機質を除去すると格段に促進される。次亜塩素酸ナトリウム製剤としてはADゲル®(クラレ)またはCarisolv®(Mediteam)が適用できる。

患者とドクターが協力して行った再石灰化療法が奏効し 根面齶蝕が非活動性へと変化した段階からメンテナンスに入り リスク管理と根面齶蝕病巣の観察を維持していく。ただし健康管理には 医療よりもセルフケアの維持が重要なファクターとなる。



今後の課題

冒頭の問題「なぜリスクと初期兆候を見逃したのか」にひとつの答えを示すならば それは端的に医療が事前には何もしなかった。つまり事前に関しては文字とおり ミニマム インターベンション(最小限の介入)だったからである。その原因は 日本では健康管理のために小児期から歯科クリニックで定期健診を受ける習慣が定着していないからである。

齶蝕が進むスピードは 脱灰だけが進むとしても 1日に3~5μm つまり1年でようやく1mmにしかならない。もし 国民のほとんどが年に1回でも主治医のもとで定期健診を受ける習慣があればいずれかの段階でリスクと初期兆候は検出されたことであろう。ちなみに オランダの国民は3歳から歯科クリニックに定期的に通い始め 今では 疾患の有無にかかわらず国民の90%は少なくとも年に1回は歯科クリニックを定期検診のために訪れている。

一方 日本での年1回の定期検診受診率は16%である 歯科医師一人平均でみた定期受診者数は オランダでは毎年約1800人に対し 日本では毎年約230人とわずか1/8である ミニマム インターヘン ヲノカ 真に健康支援に直結するには 初期兆候を見逃さない早期からの専門的な介入が不可欠であると思われる

Axelsson がその著書で侵襲性処置を行うにあたって臨床医が取り組むよう提唱した7つの質問を以下に引用してこの稿を終える

①そのう蝕病巣はどのくらい速く進行するのか(してきたのか)

- ②そのう蝕病巣のサイズと深さは どれくらいか
- ③そのう蝕病巣は 実際につ窩を伴うのか 伴わないのか
- ④その患者の予測されるう蝕リスクとリスクの特性はどうか
- ⑤専門的な予防手段とセルフケアは なぜう蝕病巣の進行阻止に失敗したのか
- ⑥そのう蝕病巣を停止させるために 予防への努力をとどのように改善できるのか
- ⑦予防への努力の結果を評価するのにどのくらい時間を要するか

参考文献

- 1 山本和利 脱専門化医療 診断と治療社 2001
- 2 Moira Stewart 山本 和利訳 患者中心の医療(Patient Centered Medicine Transforming the Clinical Method) 診断と治療社 2002
- 3 稲葉大輔 高木興氏 米満正美 Joop Arends 有機質除去処理による根面う蝕の再石灰化促進機構—最近のう蝕学の知見から 歯界展望 89(4) 961 968 1997
- 4 米満正美 岸 光男 稲葉大輔 宮崎秀夫 壺石 聰 歯肉炎と唾液検査の関連性について エビデンスに基づいた歯周疾患の治療と予知への対応 唾液を用いた臨床検査の可能性について 日本歯科評論 63(8) 2003
- 5 稲葉大輔 う蝕の予防 黒崎紀正 他編 イラストレイアウト クリニカルアンティストリー2 歯 歯髄 歯周組織の疾患 医歯薬出版 2001
- 6 稲葉大輔 染谷美子 歯の防御システム 生活歯保護のう蝕学的重要性 予防歯科診療に門けたカリオロジーの展開 サ クイーンアノセン 18(2) 164 166 1999
- 7 稲葉大輔 南郷太郎 米満正美 リン酸化オリゴ糖カルシウム配合ガム「ガスカム」の再石灰化促進効果 Dental Monthly Report (DMR) No 207 2003年5月 (PDF 1 156K <http://portal2.dental.plaza.com/members.club/e.library/dmr/>)
- 8 Per Axelsson 高江洲義矩(監訳) リスクに応じた予防歯科学 入門編(An Introduction to Risk Prediction and Preventive Dentistry Vol 1) クイーンアノセン出版 2002
- 9 Per Axelsson 高江洲義矩(監訳) う蝕の診断とリスク予測 実践編(Diagnosis and Risk Prediction of Dental Caries Vol 2) クイーンアノセン出版 2003
- 10 D Inaba Ericson D Zimmerman M Raber H Gotrick B Bornstein R Thorell J Clinical evaluation of efficacy and safety of a new method for chemo-mechanical removal of caries A multi-centre study Caries Res 1999 33(3)171 177
- 11 D Inaba Nagai Y Minami K Yonemitsu M Matsuda K Combined effects of APF and Carisolv(R) application on acid resistance of dentine lesions in vitro Caries Res 2000 34 334 abstract 75
- 12 D Inaba J Ruben O Takagi J Arends 1996 Effect of sodium hypochlorite treatment on remineralization of human root dentine in vitro Caries Res 30 218 224
- 13 Y Someya D Inaba M Yonemitsu J Arends 1998 The effect of intrapulpal pressure on caries like lesion formation in human root surfaces in vitro J Dent Hlth 48 217 221
- 14 Y Someya The effects of dentinal fluid flow on remineralization of early root caries lesions An in vitro study J Dent Hlth 49 1 10 1999
- 15 稲葉大輔 飯島洋一 高木興氏 1991 再石灰化エナメル質および歯根表層における lamination の画像解析法による評価 口腔衛生学会誌 41 294 300
- 16 稲葉大輔 1992 in vitro における根面初期う蝕の再石灰化とフッ素取り込みにおよぼす各種フッ化物の効果に関する研究 口腔衛生学会誌 42 66 78
- 17 稲葉大輔 高木興氏 1992 根面再石灰化の初期過程における、イオン量の変化—単一切片法と画像定量法による評価— 口腔衛生学会誌 42 393 398
- 18 稲葉大輔 飯島洋一 高木興氏 1994 脱灰象牙質におよぼすフッ素徐放性ノラントの口腔内における効果 口腔衛生学会誌 44 659 664
- 19 D Inaba Y Iijima O Takagi J Ruben J Arends 1995 The influence of air drying on hyper remineralization of demineralized dentine A study on bulk as well as on thin wet section of dentin Caries Res 29 231 236
- 20 D Inaba H Duschner W Jongbloed H Odelus O Takagi J Arends 1995 The effects of a sodium hypochlorite treatment on demineralized dentin Eur J Oral Sci 103 368 374
- 21 D Inaba O Takagi J Arends 1996 The influence of the cementum layer on the remineralization of root caries in vitro A micro-radiographic study using a thin section technique J Dent Hlth 46 46 49
- 22 稲葉大輔 高木興氏 米満正美 J Arends 1997 有機質除去処理による根面う蝕の再石灰化促進機構—最近のう蝕学の知見から— 歯界展望 89 961 968 1997
- 23 稲葉大輔 染谷美子 1999 予防歯科診療に直結したカリオロジー研究の視点 歯の防御システム—生活歯保護のう蝕学的重要性 クイーンアノセン 18(2) 162 166
- 24 稲葉大輔 1999 ヨーロッパにおけるカリオロジーの新しい展開—う蝕診断技術の進歩と今後のう蝕予防管理 歯界展望 94 399 405
- 25 Y Someya D Inaba M Yonemitsu J Arends 1998 The effect of intrapulpal pressure on caries like lesion formation in human root surfaces in vitro J Dent Hlth 48 217 221
- 26 D Inaba 2000 Regulatory Factors of De and Remineralization in Dental Hard Tissues Cariology Today Volume 1 Proceedings of 1st Workshop of Cariology Today in Japan(CAT) 1 47 51
- 27 Y Nagai D Inaba K Minami K Matsuda 2000 The effect of Secondary Caries Inhibition Around Fluoride Releasing Materials Cariology Today Volume 1 Proceedings of 1st Workshop of Cariology Today in Japan(CAT) 1 16 19

人に優しい歯科診療を考える

デンタルをテーマに明るい情報をお届けします
ISSN 0915-0765

DMR

The Dental Monthly Report®

No 207

株式会社モリタ

C O N T E N T S

特集 **リン酸化オリゴ糖カルシウム配合ガム
集「ポスカム」の再石灰化促進効果**

はじめに —Health (健康)とは—
脱灰と再石灰化のメカニズム

リン酸化オリゴ糖カルシウム(POs-Ca)とは
齲蝕原性細菌への効果
口腔環境の改善効果
再石灰化への効果

まとめ

■商品紹介

リン酸化オリゴ糖カルシウム配合ガム 「ポスカム」の再石灰化促進効果

岩手医科大学歯学部予防歯科学講座 助教授 稲葉 大輔 助手 南 健太郎 教授 米満 正美

はじめに —Health (健康)とは—

健康は様々な意味で現代の重要なキーワードとなり、今年2003年からはこの言葉を冠した新法「健康増進法」も施行される。人生を自分らしく生きるための資源とされる健康。その健康を保健医療関係者かどう定義するかは生活の質(QOL)のみならず医療の質(Quality of Medicine QOM)を決める重要な課題といえる。

周知のとおり「健康」は英語「health」の訳語で、ヘルスはすでに日本語にもなって久しい。ところでこのhealthは「heal+th」つまり「heal」(治療する)といった動詞の名詞形である(図1)そしてこのhealの語源はギリシア語で「全体」を表す「holos」(ホロス)で

ある。同じ語源の言葉には whole や holy, holistic などがある。つまりヘルスとはある「状態」というよりも「癒えて完全に戻る」という「変化」ないし「プロセス」を意味する概念であった。この意味で健康とは生命体が自発的に治療する回復能力そのものといえよう。したがって健康支援でもっとも重要なことは侵襲に対するし身の自発的治療機能を十分に賦活することである。

Health = Heal+th

健康 = 治療すること

図1 健康とは生命体が自発的に回復すること

歯にとってのダメージを齲蝕とすれば、歯にとっての健康、つまり自発的治療とは、脱灰病巣か再石灰化作用

で治療、回復することにほかならない。人間には齲窩に至る前の初期齲蝕の治療システムが最初から備わっているといえる。ただしその性能は完璧ではなく、個人差もあり、また侵襲が過大な場合には治療にも限界がある。それをふまえ、はじめに脱灰、再石灰化が発現するメカニズムを概括する。

脱灰と再石灰化の メカニズム

歯質のミネラル成分は、主としてハイドロキシアパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ からなる。この結晶が酸によって溶解するプロセスが脱灰で、最初に齲窩をともしなわれない齲蝕病巣(以下、初期齲蝕とする)が形成される。この初期齲蝕は臨床的には脱灰性白斑とし

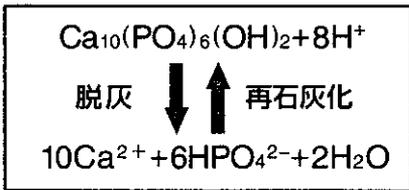


図2 脱灰 再石灰化は可逆性反応

て観察される。化学式では 図2の 下方向矢印の反応が進む。酸すなわち 水素イオンはプラーク中細菌による糖の代謝で産生される。やがて糖の供給が終わって細菌の代謝が低下し、また水素イオンが口腔内の緩衝作用や希釈・洗浄作用で減少すると、歯の周囲のpHが中性に復帰する。この段階になると脱灰が止まる。このとき、歯質成分であるカルシウムイオン(Ca²⁺)やリン酸イオン(主にHPO₄²⁻)が歯の周囲で過飽和になると逆方向の反応に転じ、再びハイドロキシアパタイト等の結晶が初期齲蝕病巣に形成され、自発的治癒(自然修復)が始まる。この脱灰で喪失した、ミネラルが回復する過程が再石灰化である(図2で上方向の反応)。具体的には、口腔内で初期齲蝕病巣にCa²⁺やHPO₄²⁻が過飽和な体液である唾液が接触すると再石灰化が発現する。日常、口腔内では脱灰・再石灰化が循環している(図3)^{1,2)}。ただし、その時間バランスや唾液の分泌量、成分、緩衝能などが個人で異なるため、齲蝕の感受性に差が生じることになる。したがって、臨床的には、これらの口腔環境を評価し、再石灰化に向けて最適化することが、健

康支援の基本課題となる。なお、再石灰化といつと、フッ化物の効果がすぐに想起される。確かにフッ化物は再石灰化を高度に促進する物質である。しかし、再石灰化がフッ化物単体で起きるわけでは決していない。再石灰化の基本条件は、歯質周囲に歯質共通イオンであるカルシウムおよびリン酸イオンが過飽和に存在し、かつpHが中性付近に維持されることである。口腔内での再石灰化の基本は、あくまでも唾液の存在であることをここで強調しておきたい。

リン酸化オリゴ糖カルシウム(POs-Ca)とは

ここで口腔環境を再石灰化に向けて最適化する新しい物質を紹介してゆきたい。

植物テンプレンは、その構成糖にリン酸基がエステル結合している分子を含むことが知られていた。とくに馬鈴薯テンプレンにおける含量は高く、200から500個のクルコース残基に1個程度の割合でリン酸基が結合している^{3,5)}。江崎クリコ株式会社、生物化学研究所では、各種アミラーゼを用いた加水分解でこのリン酸基を有する部分だけをリン酸化オリゴ糖(POs、平均分子量700)として回収することに成功した⁶⁾。

このリン酸化オリゴ糖は、マルトトライオースからマルトヘンタオースにリン酸基が1個結合した構造物が主成分(PO 1画分、90%以上)である⁷⁾。また、マイナー画分として、分子内に複数個のリン酸

基を有するオリゴ糖(PO 2画分)も存在していることが確認されている(図4)⁸⁾。一方で、アミラーゼ関連酵素⁹⁾やトスファターゼ¹⁰⁾などの酵素の作用特性についても研究されてきている。

この物質は結合リン酸基を有するために、高いミネラル可溶化効果(カルシウムなどのイオン状態を保持する効果)を持つことが特徴であり、栄養学的にカルシウムおよび鉄の生体利用性改善物質としての利用が期待されている^{6,11)}。また、リン酸化オリゴ糖(POs)から作られるリン酸化オリゴ糖カルシウム塩(phosphoryl oligosaccharides of calcium、以下POs Ca)は、それ自体、水溶性がきわめて高いため、可溶性カルシウムの供給源として有利な物質と考えられている^{12,13)}。筆者らは、このようなPOs Caの、口腔動態、とくにイオン状態の保持に優れた性質に着目し、再石灰化におよぼす効果を評価する一連の研究を、いくつかの機関と共同で行った機会を得た。以下、基礎研究から応用製品(POs Ca配合カム「ポスカム[クリアトライ]」、2003年1月厚生労働省特定保健用食品許可)の開発、有効性評価に至る過程で解明されてきた新成分POs Caの新しい口腔保健機能を、次の観点から紹介してゆく。

- (1) 齲蝕厚性細菌への効果
- (2) 口腔環境の改善効果
- (3) 再石灰化への効果

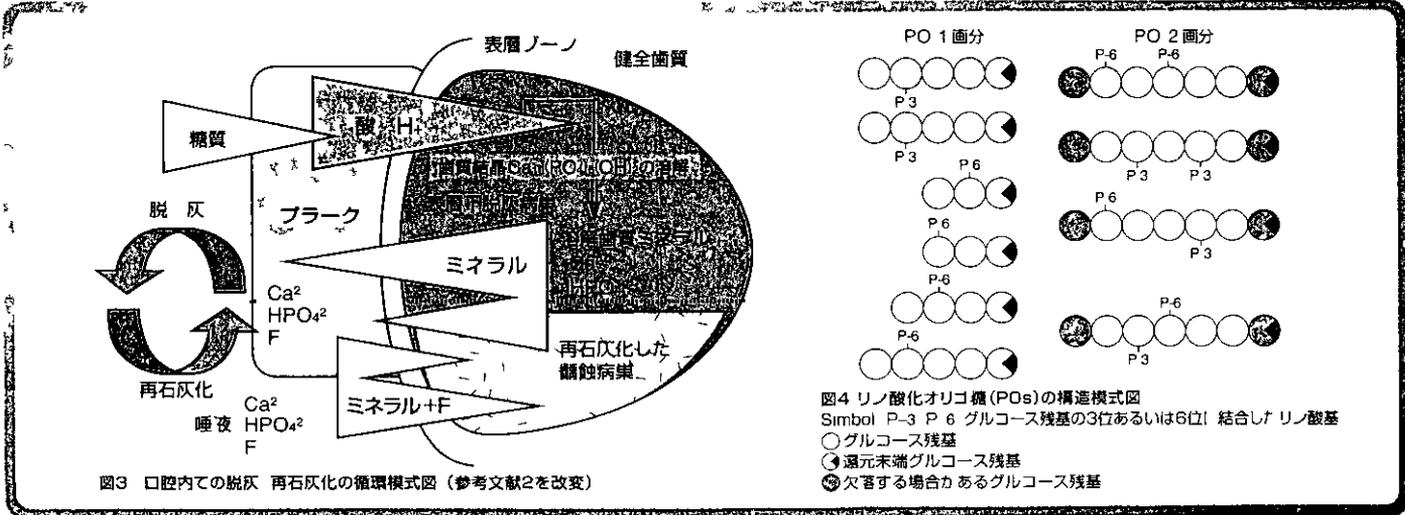


図3 口腔内での脱灰 再石灰化の循環模式図 (参考文献2を改変)

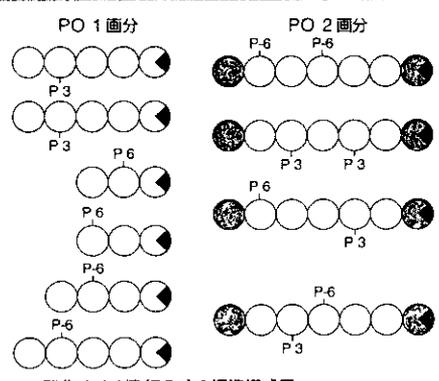


図4 リン酸化オリゴ糖(POs)の構造模式図
Symbol P-3 P-6 グルコース残基の3位あるいは6位に結合したリン酸基
○ グルコース残基
◐ 還元末端グルコース残基
● 欠落する場合があるグルコース残基

(1) 齲蝕原性細菌への効果

◇ミュータンスレンサ球菌によるPOs代謝の評価

Streptococcus mutans MT8148株または*Streptococcus sobrinus* 6715株の培養液を1%の γ -糖 クルコースあるいはPOsを含んだハートインフューノン(HI)培地に植菌して37°Cで培養した。両菌株とも γ -糖あるいはクルコースを炭素源としたHI培地で増殖し、pH値が著しく低下した。培養6時間後pHは5以下にまで低下した。細菌の増殖は認められず、pHの低下も認められなかった。培養時間9時間後に培養液を薄層クロマトグラフィーで分析したところ、POsの存在が確認された。これらの結果より、POsは、ミュータンスレンサ球菌に代謝されないことが明らかとなった¹⁴⁾

◇POsのpH緩衝能

γ -糖を含んだリン酸緩衝液(pH7.0)に対して、40%の菌体懸濁液を添加し、37°C条件下で経時的なpH変化を測定した。この溶液に対してPOsを最終濃度として添加した。菌体として*S. mutans* MT8148株および*S. sobrinus* 6715株を用いた。

γ -糖含有菌体懸濁液のpHが5.5以下になった時点でPOsを添加することにより、pHは5.5以上に回復することも確認された(図5)。以上の結果から、POsにはリン酸基に由来する強い緩衝作用があり、ミュータンスレンサ球菌の酸発酵によるpHの低下を抑制することが確認された¹⁴⁾

◇POs Caによるグルカン合成阻害

1% γ -糖溶液をエナメル質ディスク上に形成した人工プラークに滴下する人工口腔装置を用いた実験で、非水溶性グルカンの合成量がPOs Caによりほぼ抑制されることが確認された(図6)^{15, 16)}

(2) 口腔環境の改善効果

◇唾液環境の改善効果

健康な被験者17名にタブレットタイプ

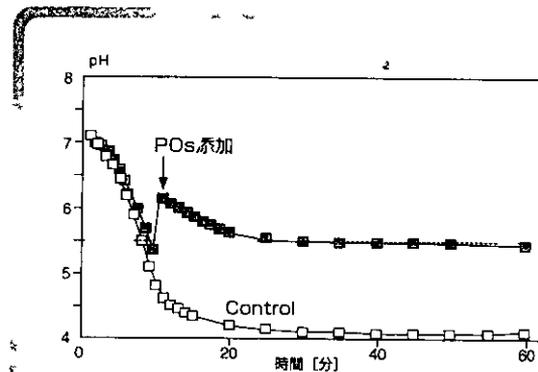


図5 ミュータンスレンサ球菌の γ -糖代謝によるpH低下時の20mMPOs添加効果

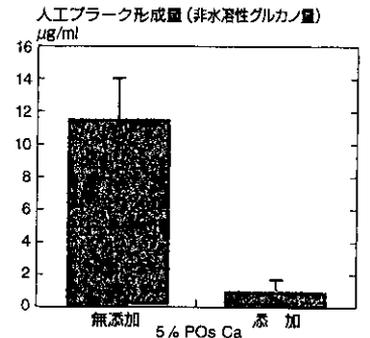


図6 POs Caのグルカン合成への効果

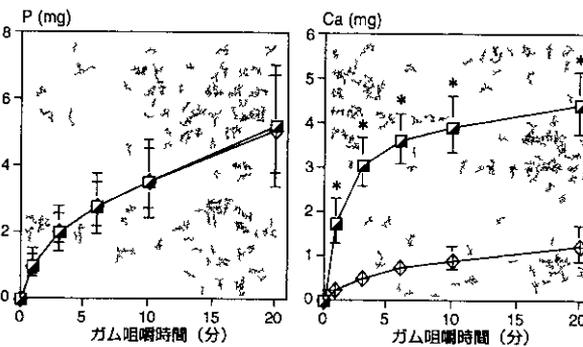


図7 POs Ca配合ガム(□)および非配合ガム(○)咀嚼時の唾液中リン酸(P)量およびカルシウム(Ca)量の積算値 p<0.001

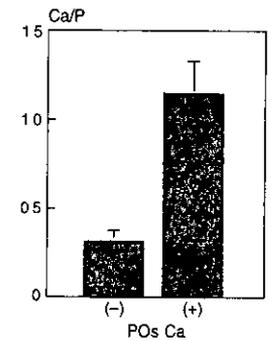


図8 POs Ca配合ガム(+)および非配合ガム(-)咀嚼時の唾液中のCa/P比

のPOs Ca配合カムあるいは非配合カム2粒(合計3.0g)を20分間咀嚼してもらった。カム咀嚼開始後1分まで、続いて3分、6分、10分、20分までの全ての唾液を採取した。これらの唾液について、唾液量、唾液pH値を採取直後に測定した後、唾液上清を蒸留水で10倍希釈して、0.45 μ m膜の濾液についてカルシウムおよび無機リン酸含量を定量した。

その結果、唾液の分泌量、pH変化及びリン酸(P)含量の変化についてはカムの違いによる統計的な差は得られなかった。20分間のカムの咀嚼で唾液はおよそ30ml分泌され、唾液pHはカム咀嚼によって7.0から7.5程度へと上昇。すなわち微アルカリ性になることがわかった。唾液中のリン酸含量は5mg程度分泌され、唾液に十分量存在していることが明らかとなった。一方、カルシウム(Ca)含量はPOs Ca非配合カムに比較してPOs Ca配合カムにおいて有意に(p<0.001)高値となった。リン酸が唾液中には十分量存在するために、Ca/P比(モル比)がPOs Ca配合カムにおいて有意に

(p<0.001)高値となり(図7)。再石灰化に有利なハイトロキニアタイトの比(1/67)に接近することが確認された(図8)¹⁷⁾

◇プラーク環境の改善効果

微小pH電極を内蔵した口腔装置にプラークを蓄積し、 γ -糖溶液による洗口後のプラークpHの変化をPOs Ca配合カム咀嚼の有無別に追跡した¹⁸⁾。その結果、カム咀嚼がない場合は γ -糖溶液洗口から3分程度でエナメル質の臨界pHに低下し、その後回復しない。pH5付近になった時点でPOs Ca配合カムの咀嚼を始めると、咀嚼から4分程度でプラークpHが中性に回復した。すなわち、POs Ca配合カムはプラークpHを歯質にとって安全なレベルに復帰させることが確認された(図9)¹⁹⁾

(3) 再石灰化への効果

キシリトールは齲蝕の原因にならない甘味料として食品に広く使用されてきている。また、このキシリトール自体にも再石灰化

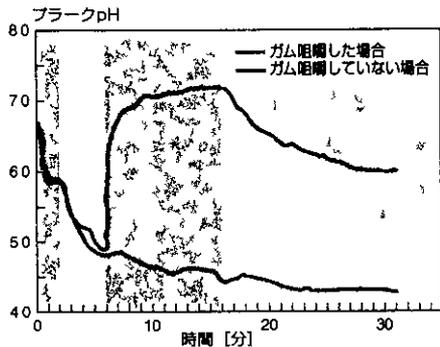


図9 POs Ca配合ガムのプラークpH改善効果
図ノヨ糖溶液による先口部ガム咀嚼期間

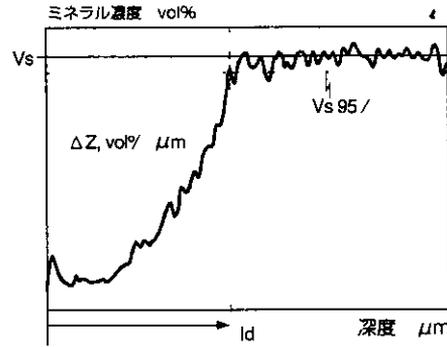


図10 ミネラル濃度曲線様式図と計測パラメータ
(ld=脱灰深度 μm ΔZ=ミネラル喪失量 vol% μm)

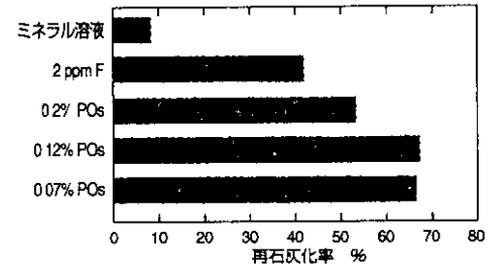


図11 ミネラル溶液へのPOs添加濃度別のエナメル質再石灰化率(ΔZ減少率)

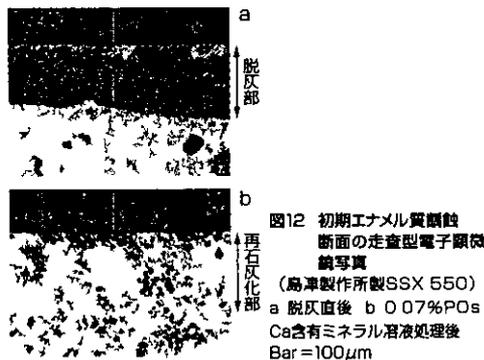


図12 初期エナメル質齧蝕断面の走査型電子顕微鏡写真
(島津製作所製SSX 550)
a 脱灰直後 b 0.07% POs Ca含有ミネラル溶液処理後
Bar=100 μm

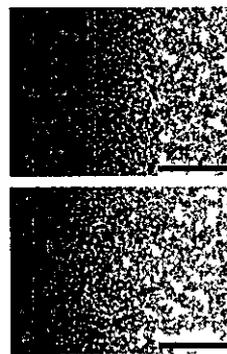


図13 ガム咀嚼刺激唾液で処理したエナメル質初期齧蝕のマイクロラノグラフ(微小X線写真)像
a POs Ca非配合ガム
b POs Ca配合ガム
Bar=100 μm

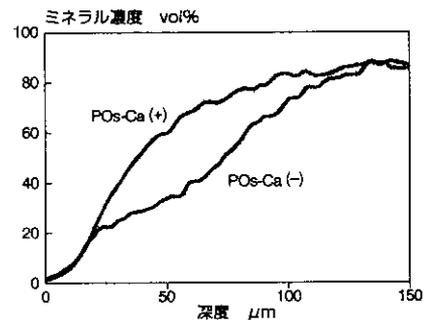


図14 ガム咀嚼刺激唾液で処理したエナメル質初期齧蝕のミネラル濃度分布
POs Ca配合ガム(+) POs Ca非配合ガム(-)

促進効果があると考えられている。我々が行った *in vitro* 実験でも、ミネラル溶液にキニトールを20%添加した場合に再石灰化の促進が認められた。ただし低濃度では明らかな効果かみられなかった。一方 POs Caにはカルシウムとリン酸を安定的にイオン状態に保つため、唾液に共存させることにより再石灰化を促進することが期待された。以下 *in vitro* および口腔内での試験結果を紹介する。

◇ POs Caによる再石灰化促進効果 (*in vitro*)

No.	処理溶液組成*
1	ミネラル溶液*
2	ミネラル溶液 +2ppm F
3	+0.2% POs
4	+0.12% POs
5	+0.07% POs

*20mM Hepes 1.5mM CaCl₂ 0.9mM KH₂PO₄ pH7.0
表1 初期齧蝕エナメル歯の再石灰化処理

牛歯の歯冠よりエナメル質ブロックを切り出し、その頬側面を耐水研磨紙で研磨して、干滑な新鮮エナメル質を露出させ試験歯面とした。試料を0.1M 乳酸ケル (pH5) に浸漬して人工初期齧蝕を形成し、ついて6~18のエナメル質試料を1群として表1に示す。

いずれかの処理溶液に37℃で7日間浸漬した。処理後、各試料から厚さ約100 μmの干行切片を作製して、マイクロラノグラフ(微小X線写真)を撮影後、画像定量法によりミネラル喪失量ΔZ (vol% μm)を計測した(図10)^{20, 21)}。その結果、0.2%、0.12%または0.07% POs添加ミネラル溶液による処理群は脱灰直後に対して56~67%低いΔZ値に達し(p<0.01, p<0.001)かつ2ppm フッ素添加ミネラル溶液による標準的な再石灰化処理と有意差のない再石灰化を示した(図11)²²⁾。

また、0.07% POs Ca含有ミネラル溶液で処理したエナメル質の走査型電子顕微鏡像でも、再石灰化が発見し、処理前にみられた脱灰病巣が消失することか示された(図12)。さらに、人工初期齧蝕を形成したエナメル質をガム咀嚼により集めた唾液に浸漬する実験を行った結果から、図13のマイクロラノグラフと図14のミネラル濃度曲線が得られた。POs Ca配合ガムでは初期齧蝕病巣の全層にわたってミネラル濃度が増加し、非配合ガムと比較して明らかな

再石灰化の促進が確認された。

以上の一連の *in vitro* 研究から、リン酸オリゴ糖はpH中性環境下で溶液中、ネラルの不溶化と沈殿形成を阻害してイオン状態を安定化させるが、再石灰化にともなう歯質結晶(ハイトロキニアハタイト)の成長を阻害しない物質であることが示された²³⁾。このようなフッ化物に依存しない、ネラルイオンの安定化に基づく再石灰化促進機構は、齧蝕病巣全体にわたる効率的なミネラル回復に有用であると考えられる。

◇ POs Ca配合ガムの口腔内での再石灰化促進効果

次に、リン酸オリゴ糖カルシウム(POs Ca)を配合したニューカレスガムがエナメル質の再石灰化におよぼす効果を口腔内試験により検討した。健康成人12名(男6名、女6名)を被検者とし、ランダムに3群に分け(n=4/群)、二重盲検の口腔内実験を行った。各被検者は、3個の脱灰エナメル質試料を接着した図15のような口蓋プレートを装着して、キニトールガム、POs Ca配合

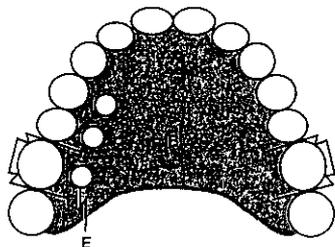


図15 口腔内実験装置の模式図
E 歯質試料ディスク B レジンプレート

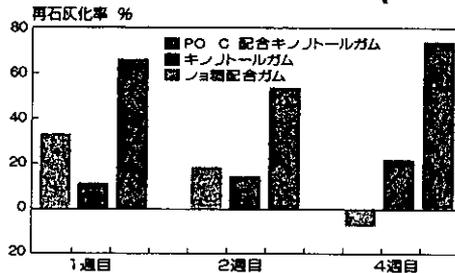


図16 ヒト口腔内試験における摂取ガムの違いによるエナメル質再石灰化率 ※ (Id減少率) の比較

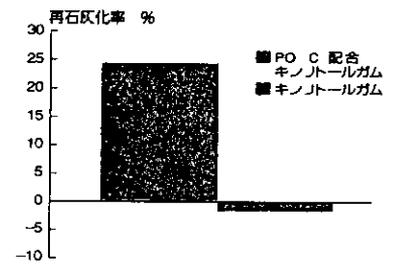


図17 ヒト口腔内試験における摂取ガムの違いによる象牙質再石灰化率 ※ (Id減少率) の比較

※再石灰化率 = $\frac{\text{初期脱灰時 Id 値} - \text{ガム咀嚼後 Id 値}}{\text{初期脱灰時 Id 値}} \times 100\%$
再石灰化率 = $\frac{\text{初期脱灰時 Id 値} - \text{ガム咀嚼後 Id 値}}{\text{初期脱灰時 Id 値}} \times 100\%$

キシリトールガム ショ糖カムのいずれかのガムを1日4回咀嚼した

エナメル質試料は1週間後 2週間後および4週間後に順次回収し マイクロラノクラフイテ脱灰深度 Id (μm) を評価した 2週間後 POs Ca配合ガム群の脱灰深度は $40 \pm 3 \mu\text{m}$ で ショ糖カム群 ($58 \pm 13 \mu\text{m}$) およびキシリトールガム群 ($61 \pm 6 \mu\text{m}$) よりも有意に低い値を示した ($p < 0.05$) また 4週間後では POs Caガム群の脱灰深度は $29 \pm 3 \mu\text{m}$ で ショ糖カム群 ($72 \pm 16 \mu\text{m}$) の60% またキシリトールガム群 ($56 \pm 14 \mu\text{m}$) の48%へと有意に減少した ($p < 0.01$ $p < 0.05$) POs Ca配合カムの再石灰化率は 初期脱灰を基準として最終的に70%程度に達し 高い再石灰化促進効果が確認された (図16)²⁴⁾

さらに 中高齢者で多発する根面齲蝕の再石灰化を検討する観点から POs Ca配合キシリトールカムの象牙質再石灰化におよぼす効果を口腔内実験により確認した 12名の健康成人 12名 (男性6名 女性6名) をランダムに2群に分け 二重盲検 クロスオー

ハーの口腔内実験を行った 各被験者には脱灰した牛歯象牙質ディスクを取り付けた上顎口蓋プレートを装着し キシリトールカムまたはPOs Ca配合キシリトールガムのいずれかを1日4回噛んでもらった (期間は各2週間) マイクロラノクラフから脱灰深度を評価したところ POs Caカム群の象牙質の Id 値は $71 \pm 13 \mu\text{m}$ で キシリトールカムの値 ($95 \pm 13 \mu\text{m}$) よりも25%減少していた ($p < 0.001$)²⁵⁾ すなわち 象牙質でもPOs Ca配合カムにより再石灰化が高度に促進されることを確認された (図17)²⁶⁾

◇POs Ca配合の

再石灰化促進メカニズム (図18)²⁴⁾

エナメル質および象牙質で確認されたPOs-Ca配合カムの再石灰化促進は まずカムの咀嚼によりPOs Ca自体からCaイオンが唾液に供給され 唾液のCa/P比をハイトロキニアハタイトの比率 (1.67) に向けて高めるとともに POs Caによる、オラル可溶化効果で唾液中のカルシウムのイオン状態が安定化され それらの結果

菌質に対して過飽和な唾液のミネラル状態を維持させたことによると考えられた 以上の口腔内実験の結果から POs Ca配合キシリトールガムを毎食後と就寝前の1日4回利用することは エナメル質と象牙質 双方の再石灰化を強く促進し 齲蝕予防に有効であることが示唆された

まとめ

再石灰化のカギは唾液による脱灰菌質の自発的治癒である もし唾液が全くなければ 口腔は機能を維持できないであろう 歯科医師は 組織である歯や歯周組織に注目しかちてある しかし 実は唾液こそが環境変化の激しい臓器である口腔にとって最も本質的で、口の健康維持システムであることを あらためて強調しておきたい 唾液分泌量の維持と増進の支援は 全年齢層で重要な臨床的課題である

とくに齲蝕に関連して 唾液は洗浄希釈作用により脱灰の原因となる口腔細菌レベルを一定以下に調節する一方 過飽和に維持された、オラル成分が再石灰化を常に促し 脱灰した硬組織を絶えず修復している すなわち 唾液は菌質で起きる脱灰 再石灰化の調節システムそのものといえる このような意味で POs Ca配合カム「ナスカム (POsCAM)」の利用は 唾液とプラークを含む口腔環境を再石灰化に向けて最適化するアプローチとして有効性が期待される

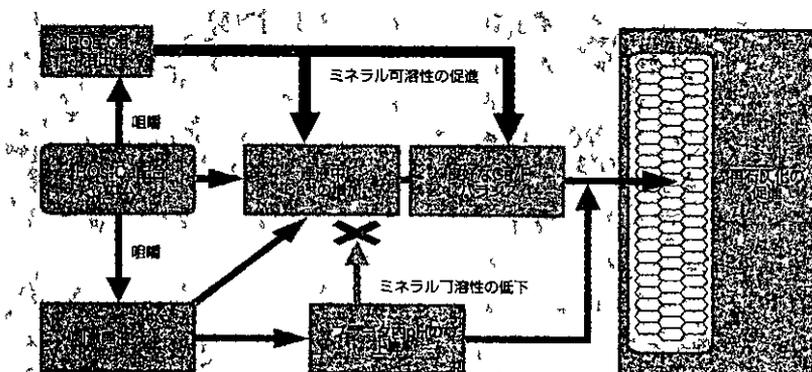


図18 POs Ca配合ガムの再石灰化促進メカニズム

参考文献

- Inaba D (2000) *Canology Today* 1 47 51
- Wefel J S and Dodds W J D (1995) In *Primary preventive dentistry 4th ed* (Harris N O Chriten A G eds) pp 259-288 Stanford Appleton & Lange
- Takeda C Takeda Y and Hizukuri S (1993) *Carbohydr Res* 246 273 281
- Takeda Y and Hizukuri S (1982) *Carbohydr Res* 102 321 327
Suzuki A Shibamura K Takeda Y Abe J and Hizukuri S (1994) *J Appl Glycosci* 41 425-432
- Takeda Y Hizukuri S Ozono Y and Suetake M (1983) *Biochim Biophys Acta* 749 302 311
- Kamasaka H Uchida M Kusaka K Yamamoto K Yoshikawa K Okada S and Ichikawa T (1995) *Biosci Biotech Biochem* 59 1412 1416
- Kamasaka H To o K Kusaka K Kuriki T Kometani T Hayashi H and Okada S (1997) *Biosci Biotech Biochem* 61 238 244
- Kamasaka H To o K Kusaka K Kuriki T Kometani T and Okada S (1997) *J Appl Glycosci* 44 285 293
- Kamasaka H To o K Kusaka K Kuriki T Kometani T Kometani T and Okada S (1997) *J Appl Glycosci* 44 275 283
- To o K Kamasaka H Kusaka K Kuriki T Kometani T and Okada S (1997) *Biosci Biotech Biochem* 61 1512 1517
- Kamasaka H To o K Kusaka K Kuriki T Kometani T and Okada S (1997) *Biosci Biotech Biochem* 61 1209 1210
- Kamasaka H Kusaka K To o K Kuriki T Kometani T and Okada S (1997) *J Appl Glycosci* 44 295 302
- Kamasaka H To o K Uchida M Kusaka K Kuriki T Kometani T Hayashi H Okada S and Ichikawa T (1997) *J Appl Glycosci* 44 253 261
- Kamasaka H Imai S Nishimura T Kuriki T and Nishizawa T (2002) *J Dent Hlth* 52 66 71
- Imai S Kamasaka H Negishi Y Inaba D Hinoide M Nisizawa T and Hanada N (2001) *J Dent Hlth* 51 372 373
- Imai S Kamasaka H Inaba D Nisizawa T and Hanada N (2002) *J Dent Res* 81 A351
- Kamasaka H Inaba D Minami K Nishimura T Kuriki T Imai S and Yonemitsu M (2002) *J Dent Hlth* 52 105 111
- Takahashi Abbe S Abbe K Takahashi N Tamazawa Y and Yamada T (2001) *Oral Microbiol Immunol* 16 94 99
- 阿部昌子 玉塚佳純 阿部一彦 高橋信博 (2001) 東北大学大学院歯学研究科(東北福祉大学)研究報告書
- Inaba D Takagi O and Arends J (1997) *Eur J Oral Sci* 105 74 84
- Inaba D Tanaka R Takagi O Yonemitsu M and Arends J (1997) *J Dent Hlth* 47 67 74
- Inaba D Minami K Kamasaka H and Yonemitsu M (2003) *Dent Soc Iwate Med Univ* 27 197 202
- Kamasaka H Inaba D Minami K Imai S and Yonemitsu M (2001) *J Dent Hlth* 51 526 527
- Inaba D Kamasaka H Minami K Nishimura T Kuriki T Imai S and Yonemitsu M (2002) *J Dent Hlth* 52 112 118
- Inaba D Minami K Kamasaka H Kuriki T Imai S and Yonemitsu M (2003) *J Dent Hlth* 53 8 12
- Inaba D Minami K Kamasaka H S and Yonemitsu M (2003) *Dent Soc Iwate Med Univ* 27 203 209

商品紹介

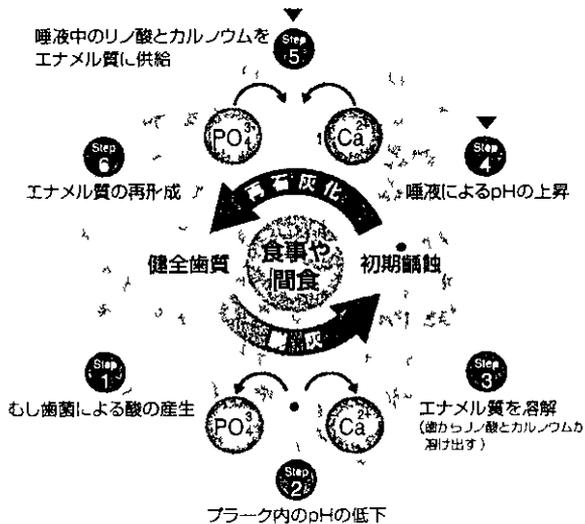
脱灰 再石灰化サイクル

唾液のリノ酸とカルシウムの比率を
エナメル質とほぼ同じ比率にすることで
再石灰化を効率的に促進します

プラーク内のpHを
酸性から中性に戻します

ポスカム

ポスカム



特定保健用食品とは

特定保健用食品は「特別用途食品のうち 食生活において特定の保健の目的で摂取するものに対し その摂取により当該保健の目的が期待できる旨の表示をするものをいふ」となっています すなわち 保健の効果が期待される食品のうち その効果が医学 栄養学的に根拠づけられたもので 厚生労働大臣から健康に寄与することの強調表示が許可されたものです

歯科医院向け キノリトール[®]POs Co
デンタルガム

おしさと健康
製造 発売 Glico

ポスカム
POSCAM



クリアトライ

■標準価格 700円 240 231
(90粒入)
■患者参考価格 (90粒入) 770円



クリアトライ

■標準価格 3800円 240 210
(20袋入)
■患者参考価格 (1袋24粒入) 210円



オレノン&バナナ

■標準価格 700円 40 33
(90粒入)
■患者参考価格 (90粒入) 770円



オレノン&バナナ

■標準価格 3800円 240 210
(20袋入)
■患者参考価格 (1袋24粒入) 210円

院内における患者さんへの指導時に...

クリアトライ ■標準価格 (2粒入×200袋) 3900円 40 10
オレノン&バナナ ■標準価格 (2粒入×200袋) 3900円 40 50

×オレノン&バナナは特定保健用食品ではありません

テナタル マンスリーレポート No 207 2003年5月12日発行

編集 発行 株式会社モリタ DMR編集室

東京本社 東京都台東区上野2 11 15 〒110-8513 TEL 03 3834 6161

大阪本社 大阪府吹田市垂水町3 33 18 〒564 8650 TEL 06 6380 2525

www.dent-plaza.com

●標準価格の後の6ケタの数字は商 コートです
●掲載商品は予告なく仕様変更することがありますので予めご了承ください
●掲載商品の標準価格は 2003年5月12日現在のものです 標準価格には 消費税等は含まれておりません
●ご使用の際は 必ず 製品説明を必ずお読みください

TRENDS

新しいテントアルカム「ホスカム」

～口腔内を再石灰化しやすい環境に整える～

江崎グリコ株式会社 生物化学研究所 釜阪 寛
岩手医科大学歯学部 予防歯科学講座 助教授 稲葉 大輔
教授 木崎 正美

新しいデンタルガム「ポスカム」

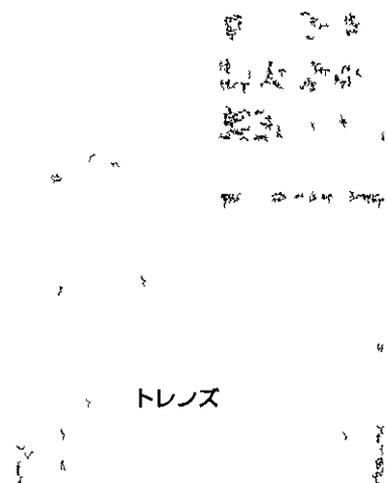
江崎グリコ株式会社 生物化学研究所

釜坂 寛

岩手医科大学歯学部 予防歯科学講座

助教授 稲葉 大輔

教授 米蒔 正美



はじめに

厚生労働省の「平成11年歯科疾患実態調査報告」によると 齲蝕有病率（5歳以上の永久歯における総数）は85%を超えている。つまり 8割以上の人が齲蝕の経験を持つことを示している。

齲蝕は直接的に生命にかかわる疾患ではないが 古くから人類を悩ませてきた疾患であり 科学の著しく進展した現在でもなお克服することかできていない疾患のひとつである。そして 人類の食文化の歴史と深い繋がりを持っている。その歯か関与する「食べる」「話す」などの行為は 毎日の生活の根幹であり 人生において大きな位置を占めている。故に 人間の口腔機能維持は 豊かな人生を維持するためには大変重要な役割を担っている¹⁾

特に 今日の高齢化社会において クオリティーオブライフ（QOL）を維持することか重要であると考えられて

きており 口腔保全という意味からの 歯科予防（ケア）のあり方か見直されてきている。

例えば 80歳になっても自分の歯を20本以上保つことを目的とした「8020運動」を 平成4年から厚生労働省と日本歯科医師会か中心となって取り組んできている。つまり 健康で快適な食生活を営むためには 最低20本の歯か必要であることを根拠に提唱されたスローガンなのである。

齲蝕は歯表面への細菌の付着 プラークの形成 ユータノスレノサ球菌などの細菌の代謝産物としての有機酸による歯の侵襲によって発生してくる疾患である²⁾

つまり プラーク内では食事や間食のたびにpHが低下し 歯のエナメル質からカルシウムやリン酸か失われて齲蝕が始まる。このような状態が続くと齲窩が形成され 一般的に言っむし歯

脱灰 再石灰化サイクル



図1 脱灰 再石灰化サイクル

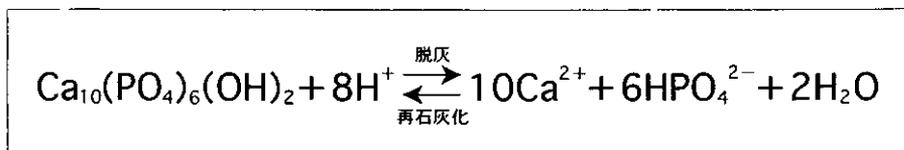
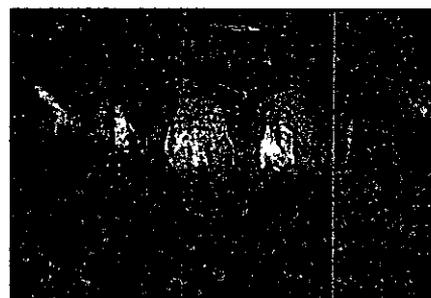
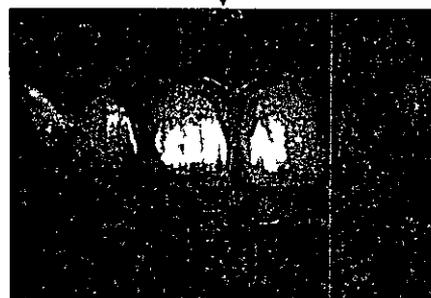


図2 脱灰 再石灰化の化学反応



初診時



3週間後

図3 初期齲蝕の診断と処置例（写真 神戸市灘区 大西歯科 藤木先生）

になる

健全な歯からカルシウムとリン酸が失われることが脱灰であり、再石灰化とは初期齲蝕の患部にカルシウムとリン酸が再沈着して歯の結晶が再形成されることである。このような脱灰・再石灰化のサイクルは日常的に口の中で繰り返されている(図1)^{3,4)}

化学的には歯質のハイドロキシアパタイト結晶の溶解(脱灰)と再形成(再石灰化)であらわされる可逆的の反応である(図2)

図1に示すように、齲蝕には2種類あり「齲窩形成 齲蝕」と齲窩のない「初期齲蝕」に分けられる

前者は歯の表面に穴のあいた、一般に言う「むし歯」を指す。歯科ではC1～C4などと診断され、治療の対象となる

後者は齲窩を形成する前の健全な歯に戻る可能性のある齲蝕を指し、臨床

では脱灰性白斑として観察される。最近の歯科では、この初期齲蝕はCO(ノーオー 要観察歯)という診断がなされる。つまり、削って詰める必要のない齲蝕であり、適切な予防管理をすることで、健全な歯に戻すことができる⁵⁾

写真(図3)は神戸市灘区の大西歯科(藤木省三院長)の方でCOと診断され、適切な管理指導によって健全な歯に戻った症例である

近年、キシリトールなどの代用甘味料の食品への利用が進み、「むし歯の原因となる酸をつくらない食品」として、日本トウモロコシ協会「歯に信頼」マーク(傘マーク)や厚生労働省の特定保健用食品などによって、新しい齲蝕予防のあり方も提案されてきている

私たちは、従来の「むし歯の原因となる酸をつくらない食品」から1歩踏

み込んで「初期齲蝕」の状態の歯への再石灰化を促して、丈夫な健康な歯を維持する新しいガム食品として「ナスカム」の研究開発を行ってきた。開発に際して、第1に考慮したことは、唾液が口腔内の再石灰化に大変重要な役割を果たしていることを前提にしたことである

1 馬鈴薯澱粉から調製した新成分「POs-Ca」

澱粉はその組成にリン酸エステル結合を含んでいることが知られており、中でも馬鈴薯のその含量は高いことが知られている^{6,7)}。およそ100～1000 ppmリン酸エステル基を含むことが知られている。また、そのリン酸基の60～70%は、グルコース残基の6位の炭素原子に、残りは3位の炭素原子に結合している⁸⁾

澱粉中でのリン酸基の生理的意義は

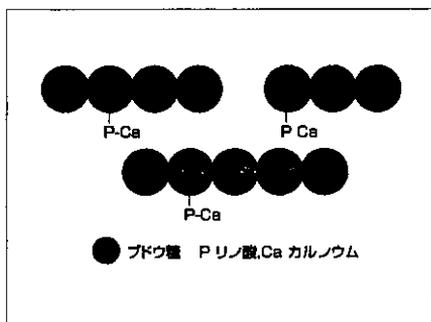


図4 POs-Caの主な構造物の模式図

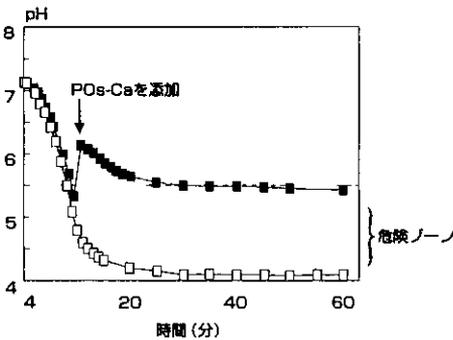


図5 ユータンスレンサ球菌懸濁液への3%糖溶液添加後のpHの変化

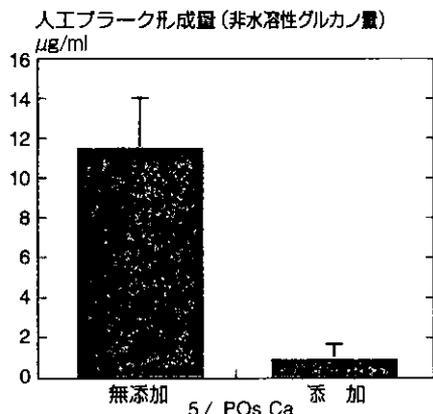


図6 POs-Caの人工プラーク形成への影響

●人工唾液



●人工唾液+0.07%POs-Ca溶液

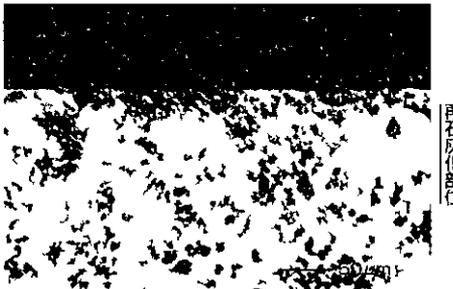


図7 初期齲蝕エナメル質断面の走査電子顕微鏡写真(島津製作所製SSX 550)

解っていない 私たちは この馬鈴薯澱粉中のリン酸エステル基に注目し 澱粉の加水分解物から全く新しいオリゴ糖 すなわちリン酸化オリゴ糖をカルニウム塩 (POs-Ca)として調製することに成功した(図4)^{9,11)} 現在 POs Caは北海道産の馬鈴薯より生産しており 水溶性が極めて高い食品扱いの素材である

このPOs Caは齶蝕原性細菌である、ユータンスレンサ球菌の栄養源にならず、ネオ糖の発酵によるプラーク内のpH低下を緩衝作用によって抑制した(図5)¹²⁾

また POs Caはネオ糖および、ユータンスレンサ球菌の存在下でも人工プラーク(非水溶性グルカン)量およびエナメル質の脱灰を抑制させる効果があった(図6)¹³⁾

以上に示されたPOs Caの特性に基づいて 歯エナメル質の再石灰化効果を *in vitro*で調べた結果 低濃度でも高い効果が観察された(図7)¹⁴⁾ つまり口腔内で唾液中に溶解 拡散した後でも効果を維持できる可能性が示唆されたのである

一方 キンリトールは再石灰化促進効果があるとされているが 私たち

の実験結果では顕著な効果を検出できなかった そこで POs-Caを関与成分として 再石灰化を促進するニューガレスガムの開発を行うことにしたのである

再石灰化度の評価はエナメル歯片のマイクロラノオクラフを撮影し 脱灰深度 ld (μm)、ミネラル喪失量 ΔZ ($\text{vol}\% \mu\text{m}$)を計測する稲葉らの方法^{15,16)}で行った(図8) 本方法は $125 \mu\text{m}$ 単位でハラメーターを計測できる最も精度の高い国際標準的な評価方法であると考えられている^{17,18)}

2 口内環境を再石灰化し易くする「ボスカム」の研究開発

唾液は口腔機能の維持にとって重要な役割を果たしている^{19,20)} 食物の咀嚼 消化や嚥下作用を助ける作用はもちろんであるが 口腔内の洗浄作用 細菌に対して抑制的に働く作用 pH緩衝作用 および再石灰化促進作用などの多彩な機能である

1日の総分泌量は成人で約1Lから15Lにもなる 唾液にはカルニウムやリン酸などの無機物の他に タンパク質やヘプチトなど多くの有機質も含まれて

いる

特にスタセリンはリン酸エステル結合を含むヘプチトであり 唾液中のカルニウム濃度の調整に関与していると考えられている

歯のエナメル質表面には このような唾液成分からなるヘリクルという被膜が形成される 細菌の吸着も物理的 化学的な力により このヘリクルに第一に吸着することから始まる

このように唾液は歯の再石灰化に対しても重要な役割を果たしている^{19,20)}

研究開発に際して 一般的なキンリトール配合ガム(自社製)を作製して被験者の方に20分間2粒のガムを咀嚼してもらって 全ての唾液を採取した その唾液について 再石灰化に直接的に影響を及ぼすと考えられる唾液量 唾液pH値 唾液中の可溶性のカルニウム (Ca) 含量およびリン酸 (P) 含量をそれぞれ測定した²¹⁾

その結果 カム咀嚼時のような刺激 唾液は咀嚼後5分以内に微アルカリ性に近いpH値を示すこともわかった

また 刺激唾液中にPは豊富に含まれているのに対して Caはあまり含まれていないことが解った Ca/P値にして 0.3以下程度の値であった(表1)

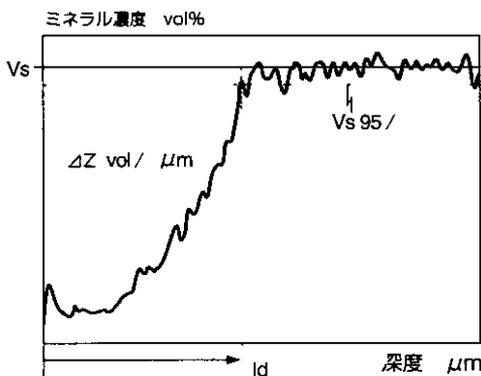


図8 ミネラル濃度曲線模式図と計測パラメータ (ld =脱灰深度 μm ΔZ =ミネラル喪失量 $\text{vol} / \mu\text{m}$)

表1 カム咀嚼分泌唾液量 唾液pH 唾液中CaおよびP含量

POs Ca	カム咀嚼開始10分間 採取した唾液 (FS)		カム咀嚼開始10分後から20分 までの間: 採取した唾液 (LS)		p
	Mean \pm SD	p	Mean \pm SD	p	
唾液量 (mL)	+ 20.17 \pm 4.98	ns	+ 10.00 \pm 3.81	ns	
	- 19.46 \pm 5.10		- 9.48 \pm 3.26		
Ca (mM)	+ 5.75 \pm 0.91	ns	+ 1.78 \pm 0.16	ns	ns
	- 2.02 \pm 0.17		- 1.80 \pm 0.18		
P (mM)	+ 5.31 \pm 0.83	ns	+ 5.74 \pm 0.80	ns	ns
	- 6.69 \pm 1.21		- 6.58 \pm 1.03		
Ca/P	+ 1.09 \pm 0.18	ns	+ 0.31 \pm 0.05	ns	ns
	- 0.31 \pm 0.05		- 0.28 \pm 0.04		

a POs-Ca (+) POs-Ca (-) の間の有意差検定 b FS LS間の有意差検定
ns 有意差なし p<0.001

一方 歯のエナメル質はリン酸とカルシウムが95%以上から構成されており、ハイドロキシアパタイトという基本構造を有している。ハイドロキシアパタイトはCa/P値が1.67という高い値である。

そこで、唾液の再石灰化能力を上昇させるには、pH緩衝作用に加えて、このCa/P比を高値にすることが重要であると考えられた。したがって、ナスカムを口腔内で咀嚼した際に唾液中のCa/P比を1.67値に近づくようにPOs-Caをガムに配合した。

代用甘味料としてはキシリトールを主体に55%以上配合した。こっして作製したナスカムを咀嚼した際の唾液を採取した。

その結果、POs-Ca配合キシリトールガムは、非配合キシリトールガムに比べて有意に高いCa/P比を咀嚼唾液中で示した(図9)²¹⁾

3 ポスカムによるエナメル質の再石灰化促進効果

このように設計したナスカムを用いて、飲食後の酸性に傾いたヒト歯垢下pH値の回復試験をヒト歯垢下電極内蔵法²²⁾により行った。

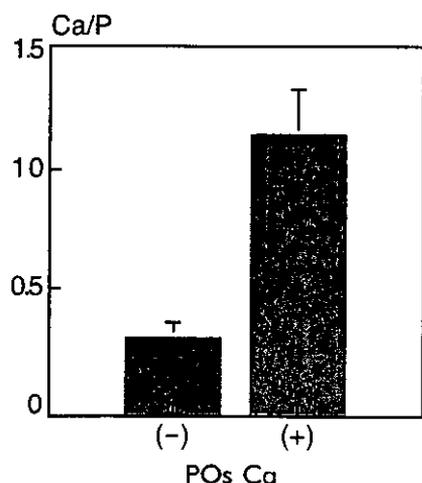


図9 カム摂取10分間の唾液中のCa/P比の平均値

その結果、10%の砂糖溶液による2分間の洗口によって急激に低下したプラーク内pHはガムの咀嚼によって中性まで迅速に回復することが確認できた(図10)²³⁾

ヒトのプラーク内では飲食後の度に酸が生じ、図10のようなpH低下が生じる。特にpHが低下した状態で就寝すると、唾液の分泌が著しく低下するので、朝までpHが低下したままになり、歯の脱灰が急激に進むことになる。再石灰化の条件として、飲食後のpHを中性に回復させることが大変重要である。

次に、初期蝕蝕への再石灰化促進効果の検証を行った。

検証は2種の方法で実施した。ヒト唾液浸漬法とヒト口腔内試験法である。一般的に特定保健用食品の申請には、ミネラル溶液を用いた単なる*in vitro*の試験ではなく、ヒトでの効能確認試験が要求される。

歯の再石灰化効果確認のためには、被験者にオーラルテハイスを装着させる口腔内試験、あるいはそれに準する方法が一般的である²⁴⁾

1週、2週、および4週間にわたって12名の被験者に、毎食後と就寝前にガムを1回に2粒を20分間咀嚼してもらった試

験を行った。

ガムにはPOs-Ca配合キシリトールガム、POs-Ca非配合キシリトールガム、および砂糖ガムを用いて、二重盲検で被験者に摂取してもらった。

このヒトでの試験の結果、1週目からPOs-Ca配合キシリトールガムに高い再石灰化効果が観察された(図11)²⁵⁾

POs-Ca非配合キシリトールガムおよび砂糖ガムに比べて有意に($p < 0.0001$)高い再石灰化を示した。

一方、ヘルメックス宣言を考慮した場合、このヒト口腔内試験法はかなりの負担を被験者へ与えることとなる。その上、食生活の個人差から、実験精度を高める種々の工夫が必要である。さらに、脱灰試験の日数、カムを噛む時間、および装置デザインなども含め、国際的に標準プロトコールがないのが実情である。

そこで、私たちはガム咀嚼時のヒト唾液を用いた再石灰化効果確認試験としてヒト唾液浸漬法²¹⁾を開発し、*in vitro*系でヒト口腔内試験を代替できる簡便法として提案している。

歯の再石灰化は唾液を介して生じ、人工唾液などでは反映しきれない成分が存在しているために、*in vitro*系であ

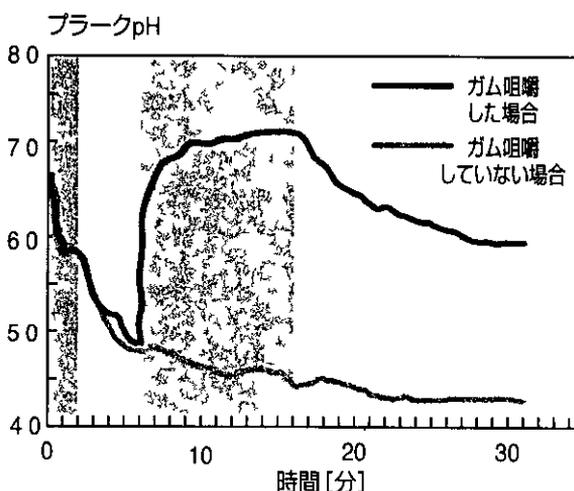


図10 ヒトプラーク内のpH変化

(飲食の内容によっては、本モデル実験のよう、pHが簡単に回復しない場合もあります)

図10 砂糖溶液による洗口
ガム咀嚼期間

っても新鮮なヒト唾液を用いる必要があると考えた。つまりヒトのガム咀嚼時の唾液を全量集め、その唾液に人工初期齲蝕エナメル質ディスクを浸漬して再石灰化度を評価した。

この試験の結果、ヒト口腔内試験と同様に高い再石灰化促進効果が観察された。同時にヒト唾液浸漬法とヒト口腔内試験法の相関性が高いことも明らかとなった。短期間の試験で被検物質の効能を感度良くとらえることが可能となった。

4 ポスカム 再石灰化促進メカニズム

ポスカム再石灰化促進メカニズムは以下の2点に集約される(図12)

- ①カム咀嚼によって唾液分泌を促し、食後の酸性に傾いたpH環境を微アルカリまで迅速に上昇、回復させる
- ②唾液中の溶性Ca含量を増加させCa/P比を上昇させる

つまりヒト唾液本来の再石灰化能力を補って賦活することにある^{20,26)}

一般的なキシリトール配合ガムを噛んで唾液の分泌を促すことは、唾液の

能力を生かす第一の方法である。しかしPOs Ca配合キシリトールカム「ポスカム」の場合は、積極的に口内を再石灰化しやすい環境に整え、初期齲蝕の再石灰化を促進し、齲蝕予防に有効に機能することがわかった。

そしてポスカムは表2に示したような内容の特定保健用食品の表示許可を厚生労働省より得ている。

最近の研究では、高齢者で多い根面齲蝕への再石灰化効果を検討する観点から、ポスカムの象牙質齲蝕への高い再石灰化効果も実証してきている²⁷⁾

表のように、摂取目安量としては「1回に2粒を20分間」を推奨している。

より長く咀嚼することは、再石灰化効果はもちろんであるが、唾液の能力を考えた場合、口腔機能の保持一般にとって極めて重要なことである。

健康な成人の方において、個人差はあるが10分間の咀嚼で平均約20mLの唾液が分泌され、さらに10分間噛んでいたことで、唾液分泌量は約30mLまで増加した²¹⁾

しかし小児において20分間の咀嚼は長すぎるといって、歯科医師からの意

見もあり、7歳~15歳の方に1粒10分間の試験を行った。特に小児の場合は口腔内試験を行うことは困難であり、実際の唾液を使用するヒト唾液浸漬法で行った。その結果、POs Ca配合キシリトールガムが非配合ガムに比べて有意に初期齲蝕の再石灰化を促進する効果を確認できた²⁸⁾

近年、歯科における齲蝕のリスク評価において、唾液能力を評価することが重視されてきている。つまり齲蝕になりやすい唾液を有する人とそうでない人が存在するのである。

自分の齲蝕リスクを十分に知ることから、ケアのあり方を考えてゆくことが、今後益々重要になってきている。歯科におけるプロフェッショナルケアに加えて、ホームケアとして個々人が心がけなければならない役割が大きいと考えられる。

今後、手軽に歯科疾患を予防できる製品が増え、消費者が自分に適した製品を選び、組み合わせることができるようになり、市場が拡大してゆくことが望まれる。

初期齲蝕の再石灰化に関する研究の

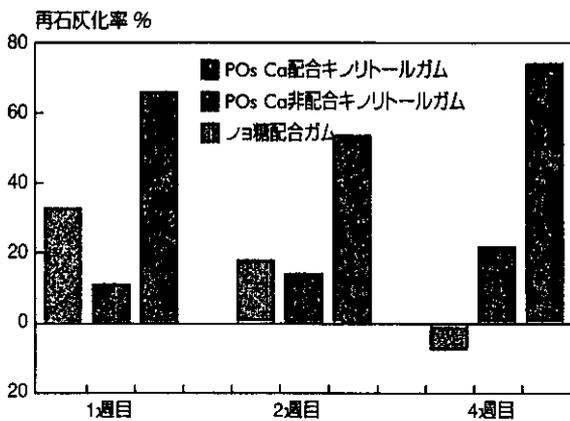


図11 ヒト口腔内試験における摂取カムの違いによるエナメル質の再石灰化率の比較

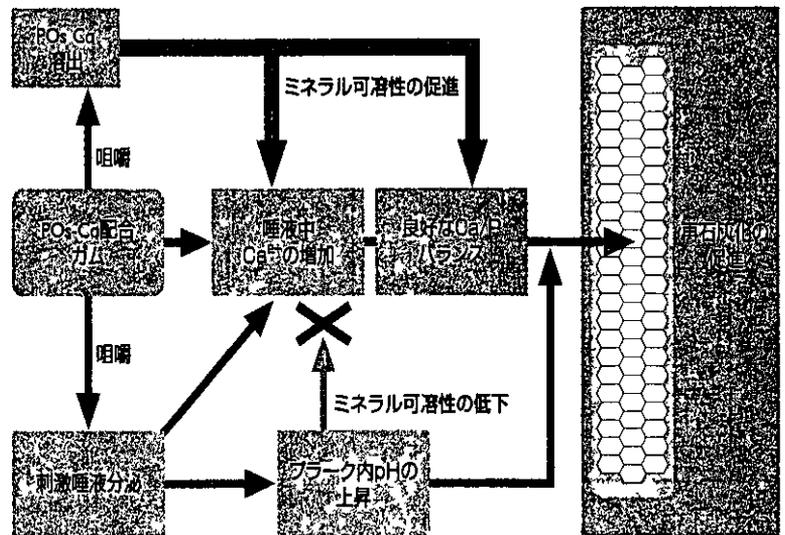


図12 POs Ca配合カムの再石灰化促進メカニズム

歴史は新しく 歯科医学における発展途上の分野でもある 学術の場のみならず メーカー同士の市場での健全な競争が より一層の研究開発を促し 結果的に国民のQOL向上にも繋がると考えている

5 おわりに

新しい機能性素材であるPOs Caを関与成分とするオスカムはヒト唾液の能力を評価することから商品設計した全く新しいガム製品である

現在 オスカムの歯科専用品は 粒タイプの「クリアトライ」「オレノン&ハナナ」および「フレノニュライム」の3品についてオトルとハウチの2タイプで全国発売している (図13)

また 本年5月より一般品としては「オレノン&ハナナ」以外の粒タイプに板タイプの「ヒュアミント」を加えて一部地域で発売を開始した

オスカムは唾液本来の力を高め 口腔内を再石灰化しやすい環境に整えるという全く新しい発想によって誕生したテントラルガムである 口腔保健支援の一助になれば幸いである

参考文献

- 1) 花田信弘 (2002) もう虫歯にならない 新潮社
- 2) Newbrun E (1973) Chapter 2 Current concepts of caries etiology pp 15 43 In Cariology The Williams and Wilkins Co Baltimore
- 3) 飯島洋一 熊合崇 (1999) カリエスコントロール 医歯薬出版株式会社
- 4) Norman O H Arden G C PRIMARY PREVENTIVE DENTISTRY 4th Edition APPLETON&LANG
- 5) 熊合崇 熊合し子 藤本省三 岡賢二 (1999) クリニカルカリオロジー 医歯薬出版株式会社
- 6) Takeda C Takeda Y and Hizukuri S (1993) Carbohydr Res 246 273 281
- 7) Hizukuri S (1996) In Carbohydrates in Food (A C Eliasson ed) pp 375 379 New York Marcel Dekker Inc
- 8) Hizukuri S Tabata, S and Nikuni Z (1970) St_rke 22 338 343
- 9) Kamasaka H Uchida M Kusaka K Yamamoto K Yoshikawa K Okada S and Ichikawa T (1995) Biosci Biotech Biochem 59 1412 1416
- 10) Kamasaka H To o K Kusaka K Kunki T Kometani T Hayashi H and Okada S (1997) Biosci Biotech Biochem 61 238 244
- 11) Kamasaka H To o K Uchida M Kusaka K Kunki T Kometani T Hayashi H Okada S and Ichikawa T (1997) J Appl Glycosci 44 253 261
- 12) Kamasaka H Imai S Nishimura T Kunki T and Nishizawa T (2002) J Dent Hlth 52 66 71
- 13) Imai S Kamasaka H Negishi Y Inaba D Hinoide M Nisizawa T and Hanada N (2001) J Dent Hlth 51 372 373
- 14) Inaba D Minami K Kamasaka H and

- Yonemitsu M (2002) Dent Soc Iwate Med Univ 27 197 202
- 15) Inaba D Takagi O and Arends J (1997) Eur J Oral Sci 105 74 84
- 16) Inaba D Tanaka R Takagi O Yonemitsu M and Arends J (1997) J Dent Health 47 67 74
- 17) 高江洲義矩 監修 中垣晴男 眞木吉信 編集 (2002) ガイトブック フノ化物臨床応用のサイエンス 永未書店 79 81
- 18) Shelby K (1999) Journal of Clinical Dentistry X (2) 57 64
- 19) Dowd F J (1999) Dent Clin North Am 43 579 597
- 20) 稲葉大輔 南 健太郎 米満正英 (2003) The Dental Monthly Report 207 Morita Co
- 21) Kamasaka H Inaba D Minami K Nishimura T Kunki T Imai S and Yonemitsu M (2002) J Dent Hlth 52 105 111
- 22) Takahashi Abbe S Abbe K Takahashi N Tamazawa Y and Yamada T (2001) Oral Microbiol Immunol 16 94 99
- 23) 阿部昌子 玉澤佳純 阿部一彦 高橋信博 (2001) 東北大学大学院歯学研究科 (東北福祉大学) 研究報告書
- 24) 今井 葵 試験管内および口腔内脱灰モデル 歯界展望 90 642 648 1997
- 25) Inaba D Kamasaka H Minami K Nishimura T Kunki T Imai S and Yonemitsu M (2002) J Dent Hlth 52 112 118
- 26) Kamasaka H Inaba D Minami K Nishimura T Kunki T and Yonemitsu M (2003) Trends Glycosci Glycosci 15 75 89
- 27) Inaba D Minami K Kamasaka H S and Yonemitsu M (2002) Dent Soc Iwate Med Univ 27 203 209
- 28) Kamasaka H Inaba D Minami K Kuroki Y To o K Nishimura T Kunki T Imai S and Yonemitsu M (2003) J Dent Res 82 B 139

表2 特定保健用食品「オスカム」の表示許可内容

関与成分	リン酸化オリゴ糖カルシウム (POs Ca)
許可を受けた表示の内容	本品は リン酸化オリゴ糖カルシウム (POs Ca) を配合しているのて 口内を歯が再石灰化しやすい環境に整え 歯を丈夫で健康にします
一日当たりの摂取目安量	1回に2粒 (または1枚) を20分噛み 1日4回を目安に1週間続けると効果的です
摂取をする上の注意事項	一度に多量に食へると 体質によりお腹がゆるくなる場合があります



図13 「オスカム」歯科専用品

う蝕予防とリン酸化オリゴ糖カルシウム

江崎グリコ(株) 生物化学研究所

釜阪 寛, 西村 隆久, 栗木 隆

岩手医科大学 歯学部 予防歯科学講座

稲葉 大輔

う蝕予防とリン酸化オリゴ糖カルシウム

釜阪 寛¹⁾, 西村 隆久¹⁾, 栗木 隆¹⁾, 稲葉 大輔²⁾
かまざか ひろし いしむら ながひさ くりき ながし いなば だいすけ

はじめに

現在 急速な高齢化の進展および疾病構造の変化を背景に 本年5月より「健康増進法」が施行され その中でも「歯の健康」が明記された 歯が関与する「食べる」「話す」などの行為は 毎日の生活の根幹をなしており 豊かな人生を送るためには 口腔機能の維持の重要性が益々高まっている¹⁾ 生活の質 (Quality of Life QOL) の維持 向上のためには 口腔機能の保全という意味からの歯科予防 (ケア) のあり方も見直されてきている 例えば 80歳になっても自分の歯を20本以上保つことを目的とした「8020 (ハチマルニイマル運動)」を 平成4年から厚生労働省と日本歯科医師会が中しとなって取り組んできている つまり 健康で快適な食生活を営むためには 最低20本の残存歯が必要であることを根拠に提唱されたスローカンである

むし歯と称されるう蝕は歯表面への細菌の付着 プラーク形成 細菌の代謝産物としての有機酸による歯の侵襲 という過程を経て発生してくる疾患であり 歯周病に並びヒトか歯を失う二大要因として知られている このう蝕の発症には4つの因子として ①宿主 (ヒト側の唾液や歯質な

と) ②う蝕原性細菌 ③基質 (飲食物) ④時間的要因 (食へ方, 食品形態など) が大きく関与していると言われている^{2) 3)} つまり プラーク内では食事や間食のたびにpHが低下し 歯のエナメル質からカルシウムやリン酸が失われてう蝕が始まる このような状態が続くとう窩が形成され 一般的に言っむし歯になる

健全な歯からカルシウムとリン酸が失われることか「脱灰」であり 一方「再石灰化」とは初期う蝕の患部にカルシウムとリン酸が再沈着して歯の結晶が再合成されることである このような脱灰 再石灰化のサイクルは日常的に口の中で繰り返されている (図1)^{4) 5)} 化学的には歯質のハイトロキニアハタイト結晶の溶解 (脱灰) と再形成 (再石灰化) で表される可逆的反応である ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 8\text{H}^+ \rightleftharpoons 10\text{Ca}^{2+} + 6\text{HPO}_4^{2-} + 2\text{H}_2\text{O}$)

図1に示すように う蝕には2種類あり 「う窩形成 う蝕」と う窩の無い「初期う蝕」である 前者は歯の表面に穴のあいた 一般に言う「むし歯」を指し 治療の対象となる 後者はう窩を形成する前の健全な歯に戻る可能性のあるう蝕を指し 臨床では脱灰性白斑として観察される

最近の歯科では この初期う蝕はCO (ノーオ一 要観察歯) という診断かなされる COは削

1) 江崎クリコ(株) 生物化学研究所 2) 岩手医科大学 歯学部 予防歯科学 書座

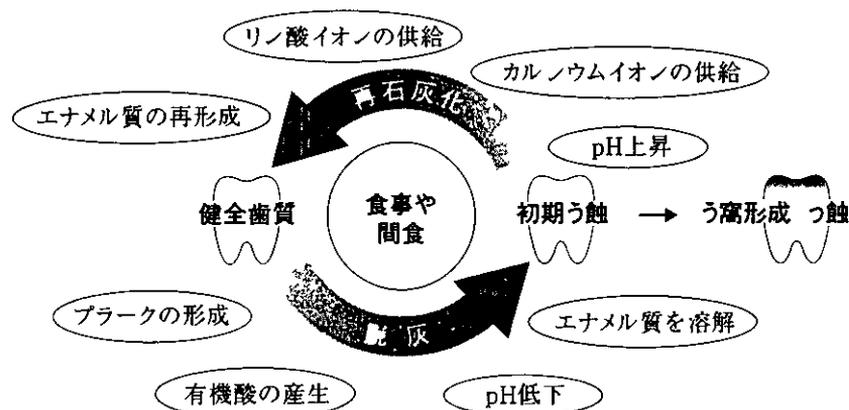


図1 脱灰 再石灰化サイクル

って詰める必要のないう蝕であり 適切な予防管理をすることで 健全な歯に戻すことかできる⁶⁾ 食品の摂取かう蝕の原因ならば 摂取方法や摂取する食品種を工夫することで う蝕を減少させることも可能なはずである 特にスクロースは口腔内細菌の酸産生およびグルカン合成の基質となることから スクロースの摂取をコントロールすることか大変重要である

近年 食品の第三次機能(食品の生体調節作用)に着目した機能性食品か多数開発されてきている 糖アルコールなどの代用甘味料を用いた「むし歯の原因となる酸をつくらぬ食品」(「歯に信頼」の傘マーク 日本トウモロコシ協会)や厚生労働省の「特定保健用食品」などによって新しいう蝕予防のあり方か提案されてきている 私たちは 一步踏み込んで「初期う蝕」状態の歯への再石灰化を促して 丈夫で健康な歯を維持する新しいカム食品として「ザスカム」の研究開発を行ってきた 研究に際して 唾液か口腔内の再石灰化に大変重要な役割を果たしていることを第1に考慮した つまり ヒトにはう蝕に至る前の初期う蝕の治療システムか元来備わっており このシステムを増強することか重要と考えた

1 馬鈴薯澱粉から調製した新しい食品成分「POs-Ca」

澱粉はその組成にリン酸エステル結合を含んでいることか知られており 中でも馬鈴薯のその含

量は高く およそ100~1000ppmのリン酸エステル基を含むことか知られている^{7,8)} 私たちは この馬鈴薯澱粉中のリン酸エステル基に注目し 澱粉の加水分解物から全く新しいオリゴ糖 すなわちリン酸化オリゴ糖をカルシウム塩(POs Ca)として調製することに成功した(図2)^{9~11)} 現在 POs Caは北海道産の馬鈴薯より生産しており 食品扱いの素材である 高い水溶性を有するカルシウムの供給源としても優れていることか分かっている¹²⁾

このリン酸化オリゴ糖はう蝕原性細菌であるミュータンスレンサ球菌の栄養源にならず ヌヨ糖の発酵によるプラーク内のpH低下を緩衝作用によって抑制した¹³⁾ また POs Caはヌヨ糖およびミュータンスレンサ球菌の存在下でも 人工プラーク(非水溶性グルカン)量およびエナメル質の脱灰を抑制させる効果かあった¹⁴⁾ 次に 歯エナメル質の再石灰化効果を*in vitro*で調べた結果 低濃度でも高い効果か観察された¹⁵⁾ 一方 キシリトールにも再石灰化促進効果かあると言われて

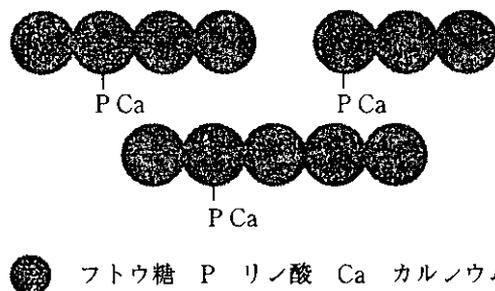


図2 リン酸化オリゴ糖カルシウム(POs Ca)の構造模式図

いるか 私たちの実験では顕著な効果は確認されなかった

これらの結果を基にして、POs Caを関与成分として再石灰化を促進するニューカレスカムの開発を行った。再石灰化度の評価はエナメル歯片のマイクロラノグラフを撮影し、脱灰深度 ld (μm)、ミネラル喪失量 ΔZ ($\text{vol}\% \mu\text{m}$)を計測する稲葉らの方法^{16~18)}を行った。本方法は $125 \mu\text{m}$ 単位で計測を行える精度の高い評価方法である。

2 口内環境を再石灰化し易くする「ホスカム」

唾液は口腔機能の保全にとって重要な役割を果たしている^{19, 20)}。つまり、唾液は食物の咀嚼、消化や嚥下作用を助ける作用はもちろんであるが、口腔内の洗浄作用、細菌に対して抑制的に働く作用、pH緩衝作用、および再石灰化促進作用などの多彩な役割である。1日の総分泌量は成人で約 $1 \sim 1.5\text{L}$ にもなる。歯のエナメル質表面には、唾液成分由来のヘリクルという $0.3 \sim 1 \mu\text{m}$ の厚さの被膜が形成される。歯面付近の小柱間や結晶間の隙間にも浸透して形成される。細菌の吸着も物理的・化学的な力によりこのヘリクルに第一に吸着することから始まる²¹⁾。そして、歯の再石灰化に対しても唾液は重要な役割を果たしている。

研究開発に際して、POs Ca非配合のキノリトール配合カム（自社製）を作製して、被験者の方に20分間2粒のカムを咀嚼してもらって、全ての唾液を採取した。その唾液について、再石灰化に直接的に影響を及ぼすと考えられる唾液量、唾液pH値、唾液中の可溶性カルシウム（Ca）含量およびリン酸（P）含量をそれぞれ測定した²²⁾。その結果、ガム咀嚼時のような刺激唾液は咀嚼後5分以内に微アルカリ性に近いpH値を示すことも分かった。また、唾液中にPは豊富に含まれているのに対して、Caはあまり含まれておらず、Ca/P値にして約0.3以下程度の値であった。

一方、歯のエナメル質はリン酸とカルシウムが95%以上から構成されており、ハイトロキニアハ

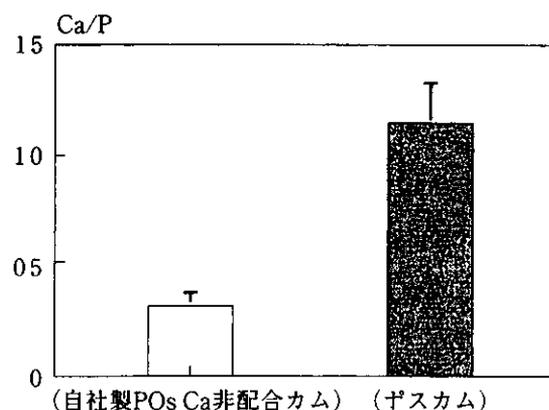


図3 カム咀嚼中のCa/P比

タイトという基本構造を有している。ハイトロキニアハタイトはCa/P値が1.67という高い値である。そこで、唾液の再石灰化能力を上昇させるには、pH緩衝作用に加えて、このCa/P比を高値にすることが重要であると考えられた。

したがって、ガスカムを口腔内で咀嚼した際に唾液中のCa/P比を1.67値に近づくようにPOs Caをカムに配合した。代用甘味料としてはキノリトールを主体に55%以上配合した。こうして作製したホスカムを咀嚼した際の唾液を採取した。その結果、POs Ca配合キノリトールカムは、非配合キノリトールカムに比べて有意に高いCa/P比を咀嚼唾液中で示した（図3）²²⁾。

3 エナメル質の再石灰化効果

このように設計したホスカムを用いて、飲食後の酸性に傾いたヒト歯垢下pH値の回復モデル試験をヒト歯垢下電極内蔵法²³⁾により行った。10%の砂糖溶液による2分間の洗口によって急激に低下したプラーク内pHは、カムの咀嚼によって中性まで迅速に回復することが確認できた²⁴⁾。ヒトのプラーク内では飲食後の度に酸が生じ、pHが低下する。特にpHが低下した状態で就寝すると、唾液の分泌が著しく低下するので、朝までpHが低下したままになり、歯の脱灰が進むことになる。再石灰化の条件として、はじめに飲食後のpHを中性へ上昇させることが大変重要である。次に、初期う蝕への再石灰化効果の検証を行っ

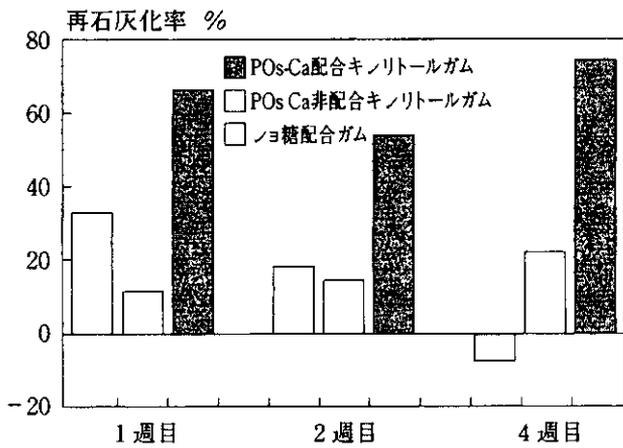


図4 カムによる初期う蝕への再石灰化効果

た一般的に 歯の再石灰化効果確認のためには被験者にオーラルデハイスを装着させる口腔内試験あるいはそれに準ずる方法が用いられる²⁵⁾ 1週 2週 および4週間にわたって、12名の被験者に毎食後と就寝前にカムを1回に2粒を20分間咀嚼してもらう試験を行った。カムにはPOs Ca配合キノリトールカム POs Ca非配合キノリトールカム およびノ糖配合カムを用いて二重盲検で被験者に摂取してもらった。このヒトでの試験の結果 1週目からPOs Ca配合キノリトールカムは他群に比べて有意に ($p < 0.0001$) 高い再石灰化効果が観察された (図4)²⁶⁾

ヒト口腔内試験法は優れた方法であるか かなりの負担を被験者へ与える。その上 食生活の個

人差から 実験精度を高める種々の工夫が必要になってくるか 脱灰試験の日数、カムを噛む時間 および装置デザインなども含めて、国際的に標準プロトコルがないのか実情である。そこで、私たちはカム咀嚼時のヒト唾液を用いた再石灰化効果確認試験としてヒト唾液浸漬法²²⁾を開発しヒト口腔内試験に代替できる可能性のある *in vitro* 系の簡便法として提案してきた。つまり 歯の再石灰化は唾液を介して生じるために ヒトのカム咀嚼時の唾液を全量集め その新鮮なヒト唾液に人工初期う蝕歯を浸漬して再石灰化度を評価した。この試験の結果 POs Ca配合キノリトールカムは POs Ca非配合キノリトールカムに比べてヒト口腔内試験²⁶⁾と同様に再石灰化効果が確認された²²⁾

4 まとめ

ナスカムの再石灰化メカニズムは 以下の2点に集約される (図5)^{20 26 27)}

- ①カム咀嚼によって唾液分泌を促し 食後の酸性に傾いたpHを中性へ向けて上昇させる
- ②唾液中の溶性Ca含量を増加させ Ca/P比を上昇させる

つまり ヒト唾液本来の再石灰化能力を補って賦活することにある。一般的なキノリトール配合

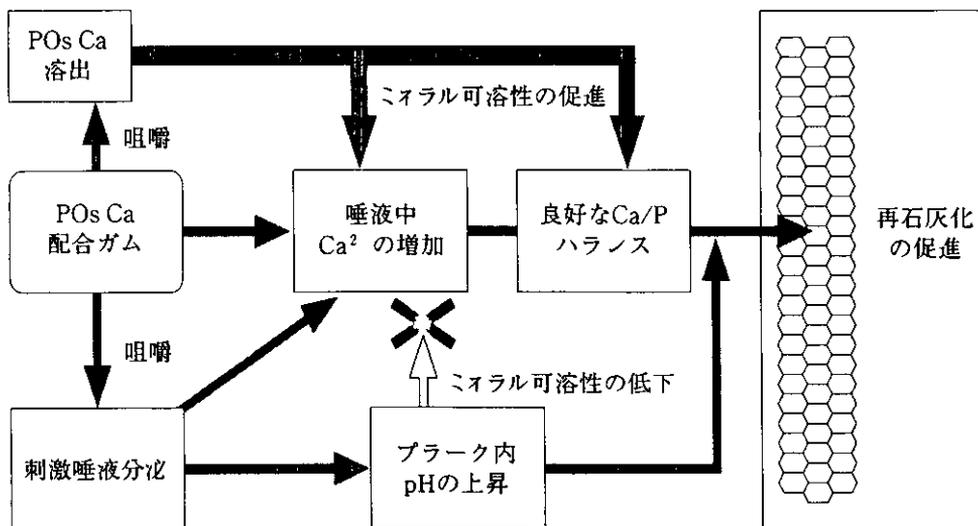


図5 ナスカムの再石灰化メカニズム