

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-241122

(P2006-241122A)

(43) 公開日 平成18年9月14日(2006.9.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/21 (2006.01)	A 6 1 K 7/18	4 B 0 1 4
A 6 1 Q 11/00 (2006.01)	A 2 3 G 3/00 1 O 1	4 B 0 1 8
A 2 3 G 3/34 (2006.01)	A 2 3 L 1/30 Z	4 C 0 8 3
A 2 3 L 1/30 (2006.01)		

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2005-62693 (P2005-62693)	(71) 出願人	000106324
(22) 出願日	平成17年3月7日(2005.3.7)		サンスター株式会社
			大阪府高槻市朝日町3番1号
		(74) 代理人	100075409
			弁理士 植木 久一
		(74) 代理人	100115082
			弁理士 菅河 忠志
		(74) 代理人	100125184
			弁理士 二口 治
		(74) 代理人	100125243
			弁理士 伊藤 浩彰
		(72) 発明者	安田 多賀子
			大阪府高槻市上土室5-30-1 サンス
			ター株式会社土室事業所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 再石灰化促進組成物

(57) 【要約】

【課題】 歯の再石灰化を促進することができる組成物を提供する。

【解決手段】 本発明の再石灰化促進組成物は、グルコサミンおよび／またはキトサンオリゴ糖、並びにフッ素イオン遊離物質を含むことを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グルコサミンおよび／またはキトサンオリゴ糖、並びにフッ素イオン遊離物質を含むことを特徴とする再石灰化促進組成物。

【請求項 2】

グルコサミンおよび／またはキトサンオリゴ糖の量が、フッ素イオン遊離物質に含まれるフッ素イオンの量に対して 0.5 倍モル以上である請求項 1 に記載の再石灰化促進組成物。

【請求項 3】

グルコサミンおよび／またはキトサンオリゴ糖の量が、フッ素イオン遊離物質に含まれるフッ素イオンの量に対して 10 倍モル以上である請求項 1 に記載の再石灰化促進組成物。 10

【請求項 4】

フッ素イオン遊離物質に含まれるフッ素イオンの量が、組成物全体に対して 0.1～2000 ppm である請求項 1～3 のいずれかに記載の再石灰化促進組成物。

【請求項 5】

フッ素イオン遊離物質に含まれるフッ素イオンの量が、組成物全体に対して 0.1～10 ppm である請求項 1～3 のいずれかに記載の再石灰化促進組成物。

【請求項 6】

フッ素イオン遊離物質が、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化スズ、フッ化ジアミン銀、茶およびその抽出物、並びに海藻およびその抽出物からなる群から選択される 1 または 2 以上である請求項 1～5 のいずれかに記載の再石灰化促進組成物。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、歯表面における再石灰化を促進することができる組成物に関するものである。

【背景技術】

30

【0002】

従来、う蝕のメカニズムはよく研究されており、口中に存在するストレプトコッカス・ミュータンス等の増殖による歯表面における pH の低下が、う蝕の引き金になるとされている。即ち、食物を摂取した場合、食物に含まれる糖類が歯表面に存在するストレプトコッカス・ミュータンス等により代謝されて酸類となり、これが歯表面の pH を低下させる。そして、歯表面を構成するエナメル質の主成分であるハイドロキシアパタイトが溶解し、カルシウムイオンとリン酸イオンとして溶出してしまう。この現象を脱灰といい、その結果、表層下脱灰状態といわれる初期う蝕が形成される。

【0003】

この脱灰に対し、カルシウムイオンとリン酸イオンが歯牙表面と内部に結晶化することを、再石灰化という。これら再石灰化と脱灰とは物理化学的な平衡反応の関係にあり、この平衡反応が再石灰化方向に進むか脱灰方向に進むかは、化学平衡の原理の通り、反応に関わるイオンの溶解度積により決定される。また、この反応は単なる平衡反応のみではなく、カルシウムイオンなどの化学種の拡散速度にも影響を受ける。ここで、唾液はこの反応の溶媒と見ることができることから、唾液中の化学種の濃度やその拡散を制御する化合物の存在が、再石灰化と脱灰との平衡反応に大きな影響を及ぼす。 40

【0004】

つまり、歯の脱灰と再石灰化との平衡の何れか一方への隔たりは摂食の度に繰り返されているが、う蝕の原因となる細菌の増加や食べかすの残留等によってそのバランスが崩れると、う蝕に発展する。 50

【0005】

斯かるう蝕のメカニズムを考慮すれば、再石灰化を促進することによりう蝕の可能性を低減できることになる。再石灰化の度合いは個人の口腔内環境の影響を受けるが、外部因子により再石灰化を促すことも可能である。例えば、フッ素イオンが再石灰化を促進することは、古くから知られている。

【0006】

また、フッ素イオンは、再石灰化の促進と共に脱灰の抑制という観点からもう蝕予防に効果的である。つまり、食物摂取に続く口腔内 pH の低下は避けられない事象であるが、口腔内にフッ素イオンが低濃度（数 ppm レベル）で存在する場合には、これが歯表面をコートして歯の表面や結晶からのカルシウムの溶出を抑制する（非特許文献 1 を参照）。更に、近年の健康志向によって、より手軽で安全に、そして効果的に再石灰化を促進する等、う蝕を予防する技術が求められているところである。

10

【0007】

フッ素イオンの他にも、抗う蝕活性を有する化合物が知られている。例えば、特許文献 1 には、高分子糖類であるキチンまたはキトサン類を低分子化して水溶性としたものが、ストレプトコッカス・ミュータンスの歯牙への吸着を阻害することが記載されている。

【0008】

また、特許文献 2 には、フッ素イオンとカリエス（う蝕）誘発性炭化水素の非代謝性類似体とを含む組成物であって、歯のカリエスの発現等を低減するためのものが開示されている。この非代謝性類似体としては、2-デオキシ-D-グルコースが主に用いられているが、グルコサミンも例示されており、これらがストレプトコッカス・ミュータンスによる pH の低下を抑制することが実験により示されている。しかし、特許文献 2 で実証されている効果は pH 低下の抑制のみであり、再石灰化に関しての記載は全くされていない。

20

【0009】

再石灰化の促進効果を示すフッ素イオンに関する技術としては、フッ化物と共にノニオン界面活性剤と第四級アンモニウム塩を含む口腔用組成物が知られている（特許文献 3）。この特許文献 3 には、当該組成物により歯牙表面へのフッ素の取り込み量が高められていることを示す実験データが開示されている。従って、当該技術によれば、組成物中のフッ素イオンを有効に利用できると思われる。

【0010】

更に最近では、キシリトールとリン酸カルシウムと海藻抽出物とを組合わせたもの（商品名：キシリトール＋2）や、カゼインホスホペプチド-非結晶リン酸カルシウム複合体を配合したもの（商品名：リカルデントガム）、リン酸化オリゴ糖カルシウムを配合したもの（商品名：ポスカムガム）が、厚生労働省より特定保健用食品の認可を受け、“歯を健康で丈夫にする”という効能を受け販売されており、一般の消費者にも広く受容され大きな市場を形成している。

30

【特許文献 1】特開昭 61-151112 号公報（〔特許請求の範囲〕項，〔実験例〕項）

【特許文献 2】特開昭 57-131714 号公報（〔特許請求の範囲〕項，第 4 図およびその説明）

40

【特許文献 3】特開平 6-9355 号公報（〔特許請求の範囲〕項，〔実施例〕項）

【非特許文献 1】Featherstone, Dent Oral Epidemiol, 第 27 号第 1 巻, 第 31~40 頁（1999 年）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

上述した様に、再石灰化を促進し脱灰を抑制することによりう蝕を予防できると考えられ、再石灰化を志向した技術も種々知られている。しかし、近年の健康ブームにより、より優れた技術が求められている。

【0012】

50

そこで、本発明が解決すべき課題は、歯の再石灰化を促進することができる組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、上記課題を解決すべく、フッ素を含む組成物による再石灰化効果を直接試験することによって、その好適な構成成分につき検討を進めた。その結果、グルコサミンとそのオリゴ体が、最もフッ素イオンの再石灰化効果を高めることを見出して、本発明を完成した。

【0014】

即ち、本発明の再石灰化促進組成物は、グルコサミンおよび／またはキトサンオリゴ糖、並びにフッ素イオン遊離物質を含むことを特徴とする。 10

【0015】

上記組成物としては、グルコサミンおよび／またはキトサンオリゴ糖の量が、フッ素イオン遊離物質に含まれるフッ素イオンの量に対して0.5倍モル以上のものが、効果が高い。より好ましくは、10倍モル以上のものである。グルコサミン等がフッ素イオンに対して大過剰に含まれる組成物は、再石灰化の促進作用が特に高いからである。

【0016】

フッ素イオン遊離物質に含まれるフッ素イオンの量としては、組成物全体に対して0.1～2000ppmが好適である。斯かる範囲内において、組成物の形態に応じた量でフッ素を配合することによって、う蝕予防効果を発揮しつつ副作用を抑制できるからである。また、より好ましくは、0.1～10ppmである。特に飲食品とする場合には、フッ素イオンを大量に摂取すると生体に悪影響が生じるおそれがあるため、斯かる範囲に抑えるべきである。その上、本発明組成物の構成によれば、わずかなフッ素イオン濃度でも良好な再石灰化作用を発揮できることから、当該要件は、本発明と先行技術との効果における相違点を明確にする意義もある。 20

【0017】

上記フッ素イオン遊離物質としては、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化スズ、フッ化ジアミン銀、茶およびその抽出物、並びに海藻およびその抽出物からなる群から選択される1または2以上が好ましい。これらは、口腔用組成物や食品として従来から用いられているものであり、特に茶や海藻は、フッ素イオンを含む食品として好適である。 30

【発明の効果】

【0018】

本発明の再石灰化促進組成物は、フッ素イオン遊離物質とグルコサミン等の組合せによって、歯の再石灰化を顕著に促進することができる。その結果、食品として適切なフッ素イオン濃度レベルであっても、再石灰化の促進が可能である。従って、本発明の再石灰化促進組成物によって、う蝕の発症を効果的に予防することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明の再石灰化促進組成物は、グルコサミンおよび／またはキトサンオリゴ糖（以下、「グルコサミン等」という場合がある）、並びにフッ素イオン遊離物質を含むことに要旨を有する。 40

【0020】

グルコサミンは、正式には2-アミノ-2-デオキシ-D-グルコースといい、本発明では、市販のフリー体や塩酸塩などを使用したり、また、市販のN-アセチル-D-グルコサミンを脱アセチル化したもの等を使用することができる。

【0021】

キトサンオリゴ糖はD-グルコサミンが β -1,4結合したものの、即ち、キチンを脱アセチル化したものをいう。本発明では、D-グルコサミンが2～10個結合したオリゴマーであるキトサンオリゴ糖を用いる。斯かるキトサンオリゴ糖は、市販のものを用いたり 50

、或いは市販のキトサンを加水分解したものを使用することができる。

【0022】

本発明では、グルコサミンまたはキトサンオリゴ糖をそれぞれ単独で用いるか、或いはこれらを併用して用いることができる。

【0023】

フッ素イオン遊離物質は、フッ素イオンの塩自体或いは当該塩を含み、口腔内で水分の存在によりフッ素イオンを放出できる性質を有するものをいう。その種類は、口腔内用の組成物または食品として利用されているものであれば特に制限されないが、例えば、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化スズ、フッ化ジアミン銀、茶およびその抽出物、並びに海藻およびその抽出物を挙げることができ、これらから1または2以上を選択すればよい。特に、茶や海藻など食品として利用されている天然の含フッ素物は、本発明組成物を食品とする場合に適するものである。

10

【0024】

本発明におけるフッ素イオン遊離物質の添加量は、再石灰化促進効果が発揮され且つ生体に害を及ぼさない程度であれば特に制限されないが、組成物の形態により好適な添加量を採用すべきである。例えば、口腔用組成物など嚥下することなく主として口腔内のみで用いる場合には、フッ素イオン遊離物質に含まれるフッ素イオンの量が、組成物全体に対して0.1~2000ppmとすることができ、飲食品の場合には0.1~100ppmとすることができ、口腔用組成物等の場合、10ppm以上がより好ましく、200ppm以上さらに好ましい。一方、上限は1500ppm以下がより好適である。飲食品の場合、0.5ppm以上がより好ましく、1ppm以上がさらに好ましい。上限は、100ppm以下がより好ましいが、30ppm以下程度の範囲でも十分に効果を発揮し得る。

20

【0025】

本発明におけるグルコサミン等の添加量は、組成物中に含まれるフッ素イオンと共に相乗効果が得られるのであれば特に制限されない。例えば、モル数に換算して、フッ素イオン遊離物質に含まれるフッ素イオンの量に対して0.5倍モル以上とすることができ、特に飲食品として用いる場合には、2.5倍モル以上等、フッ素イオン遊離物質に含まれるフッ素イオンに対して大過剰とすることが好ましい。より好ましくは5倍モル以上であり、特に10倍モル以上が好適である。後述する実施例によって、斯かる範囲でグルコサミン等を含む組成物は、高い再石灰化の促進作用を発揮できることが実証されているからである。

30

【0026】

なお、本発明でキトサンオリゴ糖を配合した場合における上記モル数の規定は、キトサンを構成するD-グルコサミンのモル数によるものとする。つまり、キトサンオリゴ糖はD-グルコサミンが β -1,4結合したものであることから、キトサンオリゴ糖としてグルコサミンダイマーを用いる場合には、配合したキトサンオリゴ糖のモル数に2を乗じて上記範囲に含まれるか否かを判断するものとする。キトサンオリゴ糖としてオリゴマーの混合物を配合した場合には、重合数の平均を乗じればよい。

【0027】

本発明に係る再石灰化促進組成物の剤形は、フッ素イオン遊離物質とグルコサミン等を含むものであれば特に制限されないが、例えば、キャンディー、ガム、タブレット、ゼリー等の食品；緑茶飲料などの清涼飲料水や栄養ドリンク等の飲料；歯磨用製剤（ペースト、液状、液体、粉状のものを含む）、洗口剤（口腔リンス、口腔洗浄剤、口腔防臭剤を含む）、含嗽剤等の口腔用組成物を挙げることができる。これら剤形の中では食品または飲料が好適であり、特に食品が好ましい。

40

【0028】

本発明組成物には、剤形に合わせた添加成分を配合してもよい。添加成分としては、例えば、還元麦芽糖水飴、スクラロース、キシリトール、マルチトール、サッカリン、パラチニット、アセスルファムカリウム、ソルビット等の甘味料；酸味料；緑茶香料、緑茶粉

50

末香料，メントール，アネトール等の香料；ガムベース；アスコルビン酸等の酸化防止剤；防腐剤；精製水，蒸留水，エタノール等の溶媒；第二リン酸カルシウム，ピロリン酸カルシウム，シリカ等の研磨剤；グリセリン，プロピレングリコール等の湿潤剤；ラウリル硫酸ナトリウム等のアニオン系界面活性剤；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油，ショ糖エステル，ステアリン酸モノグリセライド等のノニオン系界面活性剤；塩酸クロルヘキシジン，塩化セチルピリジウム等の薬効成分等を挙げることができる。

以下、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はもとより下記実施例により制限を受けるものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更を加えて実施することも可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に含まれる。

【実施例】

【0029】

製造例 1

フッ素イオン遊離物質と、グルコサミンまたはキトサンオリゴ糖を共存させることによる再石灰化に対する相乗効果を試験するために、8%パラチニット（還元パラチノース）水溶液へ、表1の濃度で、粉末茶葉（静岡県産，フッ素分：100～300ppm）とD-グルコサミンまたはキトサンオリゴ糖（D-グルコサミンの5～8量体）を添加した処理液を調製した。なお、表1中のフッ素濃度は、粉末茶葉に含まれるフッ素濃度の実測値から処理液に含まれるフッ素濃度を算出したものである。また、グルコサミンとキトサンオリゴ糖の濃度は質量%である。

【0030】

【表1】

処理液	粉末茶葉 (フッ素濃度)	グルコサミン	キトサンオリゴ糖	リジン
A	2ppm	—	—	—
B	2ppm	0.1%	—	—
C	2ppm	—	0.1%	—
D	2ppm	0.02%	—	—
E	1.5ppm	0.02%	—	—
F	1.5ppm	0.1%	—	—
G	1.5ppm	0.2%	—	—
H	1.5ppm	—	—	0.1%

【0031】

試験例 1 再石灰化試験

抜去したウシの歯から3×4mmのエナメル質ブロックを切り出し、表面を研磨した。また、上記製造例1の処理液に加えて、第1脱灰液（0.1M 乳酸／0.2% Carboxopol／50% HAP飽和溶液）、再石灰化液（1.5mM CaCl₂／0.9mM KH₂PO₄，pH=7.0）、第2脱灰液（1.5mM CaCl₂／0.9mM KH₂PO₄／50mM 酢酸，pH=5.0）を調製した。

【0032】

上記エナメル質ブロックを第1脱灰液に37℃で72時間浸漬した後、蒸留水で十分に洗浄して試料ブロックとした。次いで、再石灰化液へ同様に1時間浸漬し、蒸留水で洗浄した。これを処理液A～Hに2時間浸漬した後、再石灰化液に1時間、第2脱灰液に3時間、再石灰化液に1時間、再び各処理液に2時間、再石灰化液に15時間浸漬した。これを1サイクルとして、10サイクルの処理を実施した。

【0033】

次に、各処理液による再石灰化の促進作用を試験するために、牛歯ブロックの表面から薄切片を切り出し、約100μmの厚さに研磨し、測定試料とした。この切片をマイクロ

10

20

30

40

50

ラジオグラフィ（H I T E X社製，H B－50）により撮影し、画像処理装置を用いて再石灰化率を歯の密度として得た。得られた結果を、粉末茶葉のみ用いた場合（処理液A）における再石灰化率を100とし、その相対再石灰化率として図1に示す。

【0034】

当該結果の通り、フッ素イオンとグルコサミン等を含む処理液は、フッ素イオン単独のもの（A）、およびフッ素イオンとリジンを併用したもの（H）よりも、明らかに再石灰化作用に優れることが証明された。また、本発明者は、別途、グルコサミン単独では再石灰化効果が得られないことを確認している。従って、当該結果により得られた再石灰化率の向上効果は、相加的なものでなく相乗的なものであることは明確である。

【0035】

特に、処理液B、C、E～Gでは、フッ素イオン単独のもの（A）に比べて、再石灰化率の向上効果が1.5倍を超えている。これら処理液は、フッ素イオンに対するグルコサミン等のモル比が10倍以上のものである。よって、再石灰化率を顕著に向上させるには、フッ素イオンとグルコサミン等を併用した上で、それらの含有割合を調整することが重要であることが明らかとなった。

【0036】

また、処理液FとGを比較すると、Gの方がグルコサミンの含有割合が高いにもかかわらず、再石灰化率は高まっていない。このことから、フッ素とグルコサミン等との配合量および配合量比によっては、配合量等と再石灰化率との比例関係が見られない領域のあることが考えられる。

【0037】

製剤例1 キャンディー

茶抽出物	5質量%
グルコサミン	1質量%
還元麦芽糖水飴	10質量%
スクラロース	0.2質量%
緑茶香料	0.2質量%
還元パラチニット	残部

【0038】

製剤例2 ガム

茶抽出物	5質量%
キトサンオリゴ糖	0.5質量%
キシリトール	35質量%
マルチトール	25質量%
アセスルファムカリウム	0.05質量%
酸味料	0.2質量%
緑茶香料	0.2質量%
ガムベース	残部

【0039】

製剤例3 タブレット

緑茶粉末	10質量%
茶抽出物	1質量%
グルコサミン	1質量%
スクラロース	0.2質量%
緑茶粉末香料	0.5質量%
ソルビトール	残部

【0040】

製剤例4 ペースト

モノフルオロリン酸ナトリウム	0.7質量%
グルコサミン	0.5質量%

10

20

30

40

50

ソルビット	50 質量%
リン酸カルシウム	15 質量%
カルボキシメチルセルロース	1 質量%
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1 質量%
サッカリン	0.2 質量%
香料	1 質量%
精製水	残部

【0041】

製剤例5 ペースト

フッ化ナトリウム	0.2 質量%	10
グルコサミン	3 質量%	
ソルビット	30 質量%	
ポリエチレングリコール	2 質量%	
無水ケイ酸	20 質量%	
カルボキシメチルセルロース	1 質量%	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5 質量%	
サッカリン	0.2 質量%	
香料	1 質量%	
精製水	残部	

【0042】

製剤例6 洗口液

エタノール	15 質量%
グリセリン	10 質量%
アスコルビン酸	0.03 質量%
サッカリンナトリウム	0.05 質量%
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1 質量%
フッ化ナトリウム	0.05 質量%
グルコサミン	0.2 質量%
精製水	残部

(上記混合物を、クエン酸緩衝系により pH = 6.5 に調整)

【0043】

製剤例7 液体歯磨剤

フッ化ナトリウム	0.05 質量%
グルコサミン	0.6 質量%
エタノール	3 質量%
グリセリン	12 質量%
サッカリンナトリウム	0.1 質量%
ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル	0.5 質量%
リン酸1水素ナトリウム	0.05 質量%
リン酸2水素ナトリウム	0.05 質量%
精製水	残部

【0044】

製剤例8 緑茶飲料

粉末茶葉	1 g
(静岡県産、フッ素含量：100～300 ppm)	
グルコサミン	0.25 g
水	250 g

上記粉末茶葉とグルコサミンの混合物を、飲用時に水へ溶解するものであってもよい。

【0045】

製剤例9 緑茶飲料

10

20

30

40

50

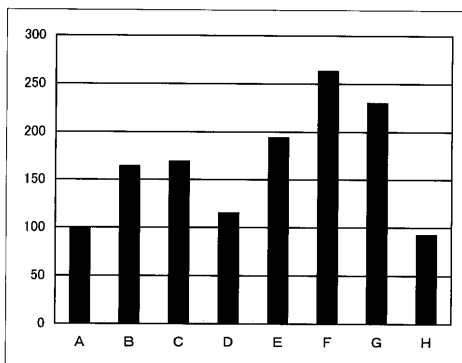
緑茶抽出液 1 0 0 0 g
(水 1 k g 当たり茶葉 3 0 g を用い、7 5 °C で 5 分間抽出したもの)
グルコサミン 1 g
L - アスコルビン酸 4 5 0 p p m
(上記混合物を、炭酸水素ナトリウムにより p H 6 . 5 に調整)

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 6 】

【図 1】 本発明の再石灰化促進組成物による再石灰化促進作用を示す図である。

【図 1】



フロントページの続き

(72)発明者 高塚 勉

大阪府高槻市上土室５－３０－１ サンスター株式会社土室事業所内

(72)発明者 清水 康光

大阪府高槻市上土室５－３０－１ サンスター株式会社土室事業所内

Fターム(参考) 4B014 GB09 GK12 GL01 GL04 GL11

4B018 MD01 MD28 MD31 MD59 MD67 ME05

4C083 AA111 AB172 AB282 AB372 AB471 AC102 AC132 AC442 AC782 AC862

AD042 AD201 AD202 AD212 AD242 AD272 AD321 AD322 AD432 AD642

BB55 CC41 DD21 DD22 DD23 EE32