

歯の修復およびその加速化に関する革新的技術開発



① 江崎グリコ株式会社 釜 阪 寛 ①
 ② 田 中 智 子 ②
 ③ 滝 井 寛 ③

はじめに

私たち人間の生命活動は「食べる」という行為によって支えられている。現在の日本人の平均寿命が延びる中、口腔管理を怠ると、「食べる」という生命活動の質が著しく低下する。本問題を解消すべく、「8020運動」が展開され、さらに2011年には「歯科口腔保健法」が成立し、迫る長寿社会に備えて、歯の健康増進は国を挙げての課題となっている。私たちは、歯の健康増進施策として、新規可溶性カルシウム剤の開発と新しい特定保健用食品の開発を含め様々な革新的技術開発を試みてきた。

1. 水溶性カルシウム剤“POs-Ca”の開発

1-1. 馬鈴薯澱粉未消化画分利用への着眼

馬鈴薯のような地下茎貯蔵澱粉には有機リンが含まれている。馬鈴薯澱粉からブドウ糖や異性化糖を製造する際の未消化画分に私たちは注目し、リン酸エステル結合を含むオリゴ糖をカルシウム塩として回収し、リン酸化オリゴ糖カルシウム(POs-Ca) 素材の開発に成功した(図1)^{1,2)}。一般的なカルシウム剤であるリン酸一水素カルシウムや炭酸カルシウムが、室温で水に殆ど溶解しないのに対して、POs-Caの溶解性は70%以上であり、「①唾液のような中性下でリン酸-カルシウムの沈殿形成を抑制できること、②むし歯の原因菌であるミュータンス連鎖球菌に資化されないこと、③pH緩衝能を有していること」から、オーラルヘルス用途に適した素材として着目した³⁾。

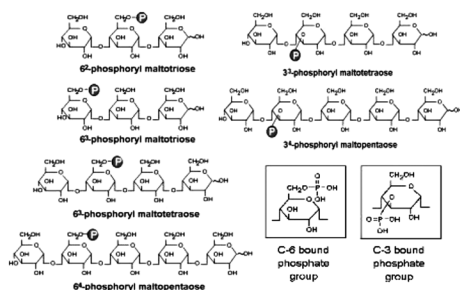


図1. リン酸化オリゴ糖主画分の構造

1-2. 初期むし歯へのアプローチ

う窩形成う蝕(いわゆる「むし歯」)は、人間が穀物を摂取するようになった時代からその歴史を伴ってきた疾患である。つまり、産業革命による砂糖の量産化および拡大とともに身近な疾患となった。いわば、急激に変化した現代の食生活習慣がもたらす「生活習慣病」の代表である。毎食後、口腔内細菌の

働きにより糖質から酸が生じるため、歯からカルシウムが失われ「う蝕」になる前段階である「初期むし歯」が生じる。飲食時に歯から失われたカルシウムを効率的に供給することで、初期むし歯の再石灰化を促し、健全な状態に戻す技術開発を目指した。

2. 歯の再石灰化および再結晶化の実証と商品への応用

歯エナメル質には血管が通じておらず、血液からカルシウムの供給を受けることができない。そのため、歯は唾液から供給されるカルシウムにより日常的に修復されている。しかし、その修復機能が不十分であれば、エナメル質は損なわれる。事実、唾液中はリン酸に比べて、カルシウムが不足している。一方で唾液の中性条件下では無機リン酸とカルシウムが容易に反応し不溶化する。一方、POs-Caはリン酸エステル基にカルシウムがイオン結合しているため、唾液中の無機リン酸との反応を抑制できる。よって、通常の唾液以上にカルシウム濃度を高く保持できた。私たちは唾液中のカルシウムイオン濃度をPOs-Caによって高め、歯エナメル質を構成するハイドロキシアパタイト結晶(Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂)と同じカルシウム/リン酸(Ca/P)モル濃度比である1.67付近で再石灰化効果が最大化されることを見出した⁴⁻⁶⁾。つまり、POs-Caによって唾液中のCa/Pモル濃度比を適切に上昇させることができた。ハイドロキシアパタイト(HAp)結晶はエナメル小柱と呼ばれる緻密な構造を形成し、咀嚼方向に垂直に配列している。この緻密性と同一方向性が噛む方向への歯の強度を作り出し、摂食行動に対して合理的な構造となっている。そこで、財団法人高輝度光科学研究センターの有する大型放射光施設SPring-8において、直線性が保たれ、かつ、マイクロメートルオーダーに調整された高輝度光を活用したX線回折での検証を行った⁷⁾。その結果、POs-Caを用いて再石灰化した部位は、単にカルシウムとリン酸が石灰化していただけでなく、健全な歯エナメル質と同じ構造を有するHAp結晶として再構築されていたことが実証された。次に、長時間咀嚼し唾液中にカルシウムを徐放し続けることができる「チューインガム」にPOs-Caを配合し、特定保健用食品として実用化した。ヒト試験において、POs-Ca配合ガムを摂取することで歯の初期むし歯が再石灰化すること、さらに再石灰化部分が元の歯の結晶に回復すること(再結晶化効果)を実証した(図2)⁸⁾。特定保健用食品において初めて初期むし歯対策ガムとして「再結晶化を促す」という許可表示を取得することができた。

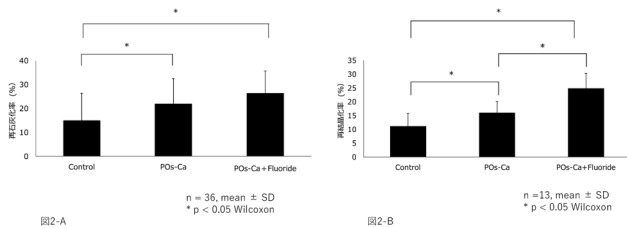


図2. POs-Ca配合ガム (POs-Ca), POs-Ca および緑茶エキスガム (POs-Ca + Fluoride), コントロールガム (Control) 摂取時の初期むし歯の再石灰化 (A) および再結晶化効果 (B) の検証

3. 初期むし歯の再石灰化および再結晶化加速化技術の開発

一部の諸外国ではパブリックケアの一環として水道水に1.0 ppmのフッ化物を添加すること(フッロリデーション)によって、むし歯予防に大きな効果があることが報告されている。私たちは食品原料由来の緑茶由来フッ素の利用を試みた。しかし、一般的な緑茶エキスはポリフェノール類を多く含み、ミネラルを吸着するため、再石灰化が阻害されることがわかった。そこで、ポリフェノール類を除去した緑茶エキスを作成し、POs-Caとの併用を試みた。結果、初期むし歯の再石灰化および再結晶化効果がPOs-Ca単独使用時より高まることが確認できた。フッ化物イオンが0.5-1.0 ppm存在するときに効果が促進されたが、濃度が高いと逆に阻害されることもわかった。さらに、微量フッ素でも十分に歯に取り込まれ、歯の硬度が回復し⁹⁾、歯のエナメル質の一部がフッ化アパタイトになっていることもSPring-8で実証した(図3)¹⁰⁾。一方、カチオン性ポリマーであるε-ポリリジン(EPL)の併用で、POs-Ca単独使用時より約3倍以上の速度で再石灰化を促進できる技術を開発した¹¹⁾。この加速化技術により、口腔内での反応時間が限られたガム以外の剤型への応用が可能になった。将来、洗口剤や歯磨

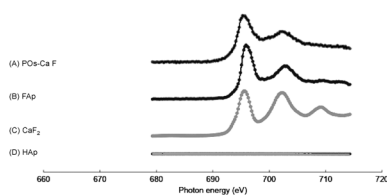


図3. POs-Ca とフッ素での処理エナメル質 (A), フッ化物標準物質 (B, C), HAp (D) の XAFS スペクトルの比較

剤等の医薬部外品への技術応用に繋がると考えている。

4. おわりに

口腔機能が低下すると、摂取栄養素の量やバランスが悪化し、全身の健康が悪化する(サルコペニア、フレイル等)。口腔の健康維持は、健やかに長寿を迎えるための基盤である。私たちの研究成果は、世界でも類をみない長寿国である日本国民の健康増進に貢献できる革新的な技術と考えている。今後、更に用途開発を行い、様々な製品への応用に繋げてゆきたい。

(引用文献)

1. Kamasaka H., Uchida M., Kusaka K., Yamamoto K., Yoshikawa K., Okada S., Ichikawa T. Inhibitory effect of phosphorylated oligosaccharides prepared from potato starch on the formation of calcium phosphate. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 59, 1412-1416 (1995).
2. Kamasaka H., To-o K., Kusaka K., Kuriki T., Kometani T., Hayashi H., Okada S. The structures of phosphoryl oligosaccharides prepared from potato starch. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 61, 238-244 (1997).
3. Kamasaka H., Imai S., Nishimura T., Kuriki T., Nishizawa T. Effect of phosphoryl oligosaccharides from potato starch on acid fermentation by mutans streptococci. *J. Dent. Hlth.* 52, 66-71 (2002).
4. Kamasaka H., Inaba D., Minami K., Nishimura T., Kuriki T., Imai S., Yonemitsu M. Remineralization of enamel by phosphoryl-oligosaccharides (POs) supplied by a chewing gum: Part I. Salivary assessment in vitro. *J. Dent. Hlth.* 52, 105-111 (2002).
5. Inaba D., Kamasaka H., Minami K., Nishimura T., Kuriki T., Imai S., Yonemitsu M. Remineralization of enamel by phosphoryl-oligosaccharides (POs) supplied by a chewing gum: Part II. Intraoral evaluation. *J. Dent. Hlth.* 52, 112-118 (2002).
6. Tanaka T., Kobayashi T., Kamasaka H., Takii H., Ohta N., Matsuo T., Yagi N., Kuriki T. Optimization of calcium concentration of saliva with phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) for enamel remineralization in vitro. *Archives of Oral Biology* 58, 174-180 (2013).
7. Tanaka T., Yagi N., Ohta N., Matsuo T., Terada Y., Kamasaka H., To-o K., Kometani T., Kuriki T. Evaluation of the distribution and orientation of remineralized enamel crystallites in subsurface lesion by X-ray diffraction. *Caries Res.* 44, 253-259 (2010).
8. Kitasako Y., Tanaka M., Sadr A., Hamba H., Ikeda M., Tagami J. Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ. *J. Dent.* 39, 771-779 (2011).
9. Kitasako Y., Sadr A., Hanba H., Tanaka M., Ikeda M., Nikaido T., Tagami J. Gum containing calcium fluoride reinforces enamel subsurface lesions in situ. *J. Dent. Res.* 91, 370-375 (2012).
10. Tanaka T., Kobayashi T., Yusuke T., Sakanaka A., Kuriki T., Amano A. Phosphoryl oligosaccharides of calcium enhance mineral availability and fluorapatite formation. *Archives of Oral Biology* 101, 135-141 (2019).
11. Tanaka T., Asakuma H., Takii H., Kamasaka H., Kuriki T. Effect of phosphoryl oligosaccharides of calcium and basic peptide on subsurface lesion. The 152nd meeting of Japanese society of conservative dentistry (2020).

謝辞 本賞にご推薦いただきました静岡大学グリーン科学技術研究所の河岸洋和先生に深く感謝いたします。POs-Ca素材の量産化およびフッ素剤の開発研究でご協力いただきました王子コーンスターチ株式会社および三井農林株式会社の皆様に深く感謝申し上げます。また、本研究の推進において、ご指導を賜りました花田信弘先生、今井奨先生、米満正美先生、稲葉大輔先生、南健太郎先生、神原正樹先生、田上順次先生、北迫勇一先生、八木直人先生、為則雄祐先生、小林隆嗣先生、高江洲義矩先生に感謝いたします。最後に、共に研究を推進くださった江崎グリコ株式会社健康科学研究所栗木隆所長および所員の皆様に感謝申し上げます。