

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

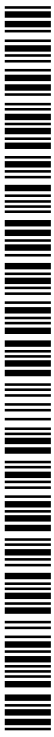


(43) 国際公開日
2010年6月3日(03.06.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/061932 A1

- (51) 国際特許分類:
A23L 1/304 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
A23G 3/34 (2006.01) A61K 8/24 (2006.01)
A23G 4/00 (2006.01) A61K 8/60 (2006.01)
A23G 9/32 (2006.01) A61K 8/69 (2006.01)
A23G 9/44 (2006.01) A61K 8/97 (2006.01)
A23G 9/52 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/070063
- (22) 国際出願日: 2009年11月27日(27.11.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-305720 2008年11月28日(28.11.2008) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 江崎グリコ株式会社(EZAKI GLICO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5558502 大阪府大阪市西淀川区歌島4丁目6番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 田中 智子(TANAKA Tomoko) [JP/JP]; 〒5558502 大阪府大阪市西淀川区歌島4丁目6番5号 江崎グリコ株式会社内 Osaka (JP). 釜阪 寛(KAMASAKA Hiroshi) [JP/JP]; 〒5558502 大阪府大阪市西淀川区歌島4丁目6番5号 江崎グリコ株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 山本 秀策, 外(YAMAMOTO Shusaku et al.); 〒5406015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号 クリスタルタワー 15階 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))



WO 2010/061932 A1

(54) Title: FOOD AND COMPOSITION EACH COMPRISING PHOSPHORYLATED SACCHARIDE, POLYPHENOL AND FLUORINE

(54) 発明の名称: リン酸化糖、ポリフェノールおよびフッ素を含む、食品および組成物

(57) Abstract: Disclosed is a cariostatic food. The food comprises: (1) (i) a phosphorylated saccharide calcium salt, or (ii) a combination of a phosphorylated saccharide salt other than a phosphorylated saccharide calcium salt or a phosphorylated saccharide and a water-soluble calcium salt other than a phosphorylated saccharide calcium salt; (2) a fluoride; and (3) a polyphenol. In the food, the phosphorylated saccharide is composed of a sugar moiety and a phosphate group. The food contains the component (1) in such an amount that the calcium concentration in saliva in an oral cavity becomes 1 to 12 mM while the food remains in the oral cavity. The food contains the fluoride in such an amount that the fluoride concentration in saliva in an oral cavity becomes 0.2 to 100 ppm while the food remains in the oral cavity.

(57) 要約: 抗齲蝕用食品が提供される。該食品は、(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩; または (i) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ; (2) フッ化物; および (3) ポリフェノールを含み; 該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており; 該食品の(1)の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が1 mM~12 mMとなるのに適切な量であり; 該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が0.2 ppm~100 ppmとなるのに適切な量である。

明 細 書

発明の名称：

リン酸化糖、ポリフェノールおよびフッ素を含む、食品および組成物

技術分野

[0001] 本発明は、フッ素と、低濃度のポリフェノールと、リン酸化糖またはその塩（例えばリン酸化糖カルシウム塩）を含有する、抗齲蝕用の口腔用組成物および食品に関する。より詳細には、歯の再石灰化などにより齲蝕の発生を低下させるような、抗齲蝕用の口腔用組成物および食品に関する。

背景技術

[0002] 齲蝕とは、歯面に存在する口腔内細菌によって産生された有機酸によって歯質が脱灰されて起こる実質欠損のことであり、一般にむし歯として知られる。近年、齲蝕が起こる前に初期齲蝕といわれる現象が生じることがわかった。初期齲蝕とは、歯質の実質欠損は生じておらず、歯面表層は保持されているが、歯面の表層下からカルシウムとリン酸が失われている状態をいう。初期齲蝕になるとカルシウムとリン酸が失われたことにより歯の結晶状態が変化するために歯面が白く見える。齲蝕は実質欠損であるため自然修復が不可能であり、歯科医による治療を受けなければ欠損部を埋めることができない。それに対し、初期齲蝕は、時間はかかるが、自然修復が可能である。これは、口腔内で通常、歯質の脱灰と再石灰化という事象が起こることによる。

[0003] 一般に、歯面に存在する口腔内細菌によって産生された有機酸が何らかの障害物のために拡散を妨げられることにより歯が高濃度の有機酸にさらされ、その結果、齲蝕が形成される。この意味では、代謝により有機酸を産生する糖発酵能を持つすべての口腔内細菌が齲蝕の原因となり得る。有機酸産生に好都合な基質は糖類であり、これにはグルコース、スクロースなどの単糖類および少糖類、単糖の重合体であるデンプンなどの多糖類がある。

[0004] 有機酸の拡散が妨げられる要因は、以下の2つに大きく分けられる：（1

）食事により摂取されたデンプンが歯頸部および歯根部へ滞留すること；および（２）スクロースなどの分解されやすい糖（すなわち、発酵性の糖）を基質として細菌が産生した不溶性グルカンが歯面へ固着すること。

[0005] 上記要因（１）は、乳酸桿菌等の、口腔内に存在する糖発酵能を持つすべての細菌が原因菌であると考えられる。この場合の齲蝕の進行は一般的に遅いことが公知である。

[0006] 上記要因（２）は、現代の齲蝕の主要因であると考えられる。この要因（２）の原因菌としては、ストレプトコッカス・ミュータンスおよびストレプトコッカス・ソブリヌスが考えられている。これらの細菌は直径 $0.6\mu\text{m}$ 程度の球状の個々の菌が数珠状に連鎖した形態の連鎖球菌である。これらの細菌はスクロースの存在下で、非水溶性の α -グルカンを活発に産生する。このグルカンは、歯の表面に極めて強く付着する性質を持つ。これらの細菌は、スクロースを速やかに代謝することにより、酸産生能を発揮する。これらの細菌は強い耐酸性を有するため、他の細菌が生育できないような酸性下でも生存することができる。非水溶性 α -グルカンは粘着性が強いため、歯の表面等に細菌を強固に結合することができる。細菌が産生した有機酸は、歯面に付着した非水溶性グルカンによって拡散を妨げられ、その結果、歯面には高濃度の有機酸が蓄積し、その結果、歯面は高濃度の有機酸にさらされる。この場合の齲蝕の進行は要因（１）に比べて速い。

[0007] 歯の健康を考える上で歯質の脱灰と再石灰化というミクロ的なレベルから齲蝕予防への新たなアプローチも実践されてきている（非特許文献１）。歯は象牙質の部分とエナメル質の部分とからなっており、象牙質をエナメル質が覆っている。エナメル質の約97%は、水酸化カルシウムヒドロキシアパタイト $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ によって構成されている。水酸化カルシウムヒドロキシアパタイトは主にカルシウムとリン酸との結晶構造物である。エナメル質は歯の中で最も硬い部分であり、歯垢中の細菌が作り出す有機酸、食品に含まれる酸などによってエナメル質の内側から大切なカルシウムまたはリン酸が溶け出す（脱灰）のを防御している。有機酸は、水分で満たされたエナメル小柱間空隙か

らエナメル質に浸透し、ハイドロキシアパタイトを脱灰と呼ばれるプロセスにより溶解する。このエナメル質組織からのカルシウムとリン酸塩の喪失が、結果的にエナメル質表層下の初期齲蝕となる。初期齲蝕は修復可能であり、カルシウムおよびリン酸塩イオンが表層下の齲蝕部分に浸透し、再石灰化と呼ばれるプロセスによって、喪失したアパタイトを元に戻すことができる。

[0008] 食事や間食をとることにより、口腔内でプラーク（菌垢）が形成され、有機酸が産生され、pHが低下し、エナメル質が溶解する。これが脱灰である。脱灰部分が表層下にとどまっていた歯表面が残存している場合が初期齲蝕であり、脱灰が進んで歯面の陥没などが生じると齲窩が形成され、齲蝕となる。プラークのpHは、発酵性炭水化物を含む飲食物を摂取するたびに酸性に傾き、脱灰の始まる臨界pHを超える。これはプラーク中の酸産生細菌の働きによるものである。齲蝕は、齲蝕細菌のほか、歯列状態、加齢などの様々な要因が関与する。酸性の食べ物および飲み物も齲蝕のリスクを高める。酸性の食べ物および飲み物による脱灰は非細菌性であり、酸蝕症と呼ばれる。酸蝕症とは、齲蝕細菌の関与なしに酸またはキレート化により歯の表面が化学的に溶ける現象をいう。近年では、主に乳幼児および若者の炭酸飲料やスポーツドリンクによる酸蝕症、ならびに主に成人および高齢者のアルコール飲料または健康飲料による酸蝕症およびこれに伴う歯牙破折および咬耗症が注目を集めている。エナメル質の臨界pHは5.5であり、市販されている多くの飲み物のpH値は5.5よりも低い。通常、唾液には、歯の表面の汚れを洗い流す洗浄効果と、酸を中和する酸緩衝効果がある。この2つの働きにより、エナメル質が保護される。しかし、pH値の低い飲み物を頻繁かつ過剰に摂取するとこれらの効果が十分に発揮されない。しかも、眠っている間は唾液の分泌量が減少する。従って、pH値の低い飲み物を飲んだあとに口腔内を十分に洗浄せずに眠ると口腔内が酸性環境にさらされる時間が長くなり、酸蝕症が起きやすくなる。

[0009] 他方、初期齲蝕の段階で唾液の緩衝作用を受けるなどして口腔内のpHが

上昇して中性に戻り、カルシウムイオンおよびリン酸イオンが供給されると、エナメル質が再形成される。これが再石灰化である。

[0010] 従って、齲蝕を予防および処置するための手段として、齲蝕の原因である口腔内細菌の栄養源にならず、有機酸を生成させないこと；齲蝕の原因であるミュータンス菌の栄養源にならず、非水溶性のグルカンおよび有機酸を生成させないこと；脱灰の始まる pH を越えないように、この有機酸による pH の低下を防ぐこと（例えば、緩衝作用を有し、pH の低下を防ぐこと）；再石灰化を促進することなどが重要であると考えられる。

[0011] 再石灰化を利用して初期齲蝕を治療するための口腔用組成物、食品などは種々研究されている。

[0012] フッ素は、医薬品および医薬部外品に歯質改善素材として使用されている。しかし、医薬品および医薬部外品に使用されるフッ素は通常、フッ化ナトリウム、ケイフッ化ナトリウムなどの化合物であり、日本では食品には利用できない。

[0013] 歯科分野においては、フッ素の効果が一般的に知られている。例えば、ハイドロキシアパタイトの水酸基（ $-OH$ ）の一部もしくはすべてがフッ素（ $-F$ ）に置換してフッ化アパタイトもしくはフルオロキシアパタイトになると、アパタイトが硬くなることが知られている。これは、歯の硬度の改善に役立つ。また、フッ化物イオンが結晶周囲に吸着してフッ素コート様のイオンコート作用でエナメル質表面を被膜することで酸による影響を回避することができる。これは、耐酸性の獲得に役立つ。

[0014] フッ素によるむし歯予防においては、エナメル質表面をフッ化物イオンが完全に取り囲む（コーティングする）ことが重要であり、コーティングが不完全な場合は、酸性状態では、フッ化物イオンによって被覆されていない部位から歯の脱灰が始まる。

[0015] 現在齲蝕予防に利用されているフッ素を以下の表 1 A に列挙する。

[0016]

[表1A]

	方法	フッ化物の種類	フッ素濃度	対象菌	抑制率
全身的応用法	水道水フッ化物添加	珪フッ化ナトリウム 珪フッ化水素酸 フッ化ナトリウム 珪フッ化アンモニウム フッ化カルシウム	0.6~1 ppm	永久菌 乳菌	40-60% 30%前後
	食塩へのフッ化物添加	フッ化ナトリウム	200mgNaF/ 食塩1Kg		25-50%
	フッ化物状剤の内服	フッ化ナトリウム	0.5-1.0 mgF/ day		20-40%
局所的応用法	フッ化物歯面塗布法	2%フッ化ナトリウム溶液	9,000 ppm	永久菌	20-40%
		リン酸酸性フッ化物溶液	12,300 ppm 9,000 ppm	永久菌	20-50%
	フッ化物洗口法	SnF ₂ :8%溶液	19,400 ppm	永久菌	20-50%
		SnF ₂ :4%溶液	9,700 ppm		
フッ化物配合歯磨剤	モノフルオロフォスフェート (例えば、Na ₂ PO ₃ F) NaF SnF ₂	NaF: 0.05% 毎日法	226 ppm	永久菌	20-50%
		NaF : 0.2% 毎週法	900 ppm		15-20%

(抜粋: フッ化物臨床応用サイエンス 監修:高江洲 義矩)

[0017] このように、通常利用されている局所応用法で使用されるフッ素の濃度は約200ppm以上と非常に高濃度である。全身的応用法に記載される水道水フッ化物添加は0.6~1ppmであり、局所的応用法と比較すると低濃度であるが、日本では水道水へのフッ化物添加は認められていない。

[0018] 食品でフッ素を採用する場合には、種々の問題点がある。まず、従来フッ素素材として用いられているフッ化ナトリウム (NaF)、フッ化カルシウム (CaF) およびフッ化スズ (SnF₂) は医薬部外品であるため食品では使用できない素材であるという問題がある。食品で利用できるフッ素材料としては、茶抽出物、魚介類、野菜 (例えば、根菜類 (例えば、イモ類))、穀物、コーヒー、海洋深層水などがフッ素を多量に含有することが知られている。特に、茶抽出物は、フッ素の含有量が多いことが公知である。しかし、茶抽出物のフッ素含有量は高いが、茶抽出物はポリフェノール含有量も高いため、本願の比較実験1-2に記載するように再石灰化効果を阻害する。そのため、通常茶抽出物を再石灰化のために利用することはできなかった。例えば、非特許文献1は、緑茶抽出物配合ガムの耐酸性について記載しているが、表3において、緑茶抽出物配合ガムとプラセボガムとでミネラル喪

失量に有意差がないことを示している。すなわち、緑茶抽出物が再石灰化に有効でないことを示している。

[0019] 例えば、特許文献1は、抗齲蝕機能を有する飲食用組成物および口腔用組成物であって、リン酸化オリゴ糖などの緩衝剤を含む口腔用組成物を開示している。特許文献1は、0107段落において、飲食用組成物および口腔用組成物が必要に応じてさらにフッ素を含有し得ることを記載する。特許文献1は、その組成物がフッ素を1000ppmを超えない量で、好ましくは0.1~500ppm、より好ましくは0.1~300ppmで含有することを記載する。

[0020] 特許文献2（特開平8-104696号公報）は、0001段落において、リン酸化糖が虫歯の予防効果を有していること、リン酸化糖が食品、飲料、試料はもとより、練り歯磨き、マウスウォッシュ、トローチなどの口腔用組成物にも添加され得ることを記載する。特許文献2は、フッ素については言及していない。

[0021] 特許文献3（特許第3,333,584号）は、歯質の耐酸性強化組成物に関する。特許文献3は、茶ポリフェノールを10~2000ppm、フッ素をフッ化物として20~1000ppmおよびアルミニウム塩を50~1000ppmを含むことを特徴とする歯質の耐酸性強化組成物を開示する。

[0022] 従来、フッ素剤とカルシウム剤とを併用することはできなかった。なぜなら、カルシウムとフッ素との反応性が高く、目的部位に到達するまでにフッ化カルシウム（CaF₂）として沈殿してしまうからである。

[0023] 茶抽出物を歯質強化のために使用することに関しても種々の技術が開示されている。例えば、特許文献4（特開2005-29496号公報）は、ミネラルを含む一方でポリフェノール類を低減させた茶抽出物を有効成分とすることを特徴とする歯質強化組成物、口腔用組成物および飲食物を開示する。特許文献4は、ミネラルを含む一方でポリフェノール類を低減させた茶抽出物を有効成分とすることを特徴とする歯質強化組成物に関する。特許文献4は、味質改良を目的としており、フッ素への言及はない。特許文献4は、

0014段落において、茶抽出物に含まれるポリフェノール類以外の組成物（例えばミネラル等）が歯質強化に少なからず関与しており、当該ポリフェノール類以外の組成物に対する阻害要因として働いていたポリフェノール類が低減されたことにより歯質強化効果が際立って現れてきた、という仮説を記載している。特許文献4はさらに、0016段落において、その歯質強化組成物では、歯質強化にとってプラスに働くミネラルの比率がポリフェノール類が低減されている分だけ相対的に高くなっていること、ゆえに、これまで阻害要因として働いていたポリフェノール類の低減によって、歯質強化効果が際立って現れるようになる、と記載している。しかし、特許文献4の0025段落の記載によれば、「含ミネラル・ポリフェノール低減茶抽出物」とは、茶に由来するミネラルを含むもののことを指し、具体的には、カリウム、カルシウム、リン、ナトリウム、マンガン、マグネシウム、鉄、銅、亜鉛からなる群より選ばれる1種または2種以上の物質を含むもののことをいう。このように、特許文献4は、含ミネラル・ポリフェノール低減茶抽出物にフッ素を含むことを意図していない。

[0024] しかしながら、これらの従来の方法を用いても、初期齲蝕の脱灰部の再石灰化を完全な状態に回復することはできずその効果は限定的なものであった。

[0025] そのため、従来よりも優れた効果を有する再石灰化のための食品および組成物が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0026] 特許文献1：特開2002-325557号公報

特許文献2：特開平8-104696号公報

特許文献3：特許第3333584号公報

特許文献4：特開2005-29496号公報

非特許文献

[0027] 非特許文献1：大森俊昭ら、健康・栄養食品研究、Vol. 7、No. 2、2

004、31-41

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0028] 本発明は、上記問題点の解決を意図するものであり、リン酸化糖、フッ素およびポリフェノールを含む食品および組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0029] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、従来の茶抽出物を使用するとフッ素を有効に活用できないが、低ポリフェノール茶抽出物の形態のフッ素と PO_4-Ca を組み合わせることで、高い再石灰化効果と高い歯質改善効果が得られることを見出し、これに基づいて本発明を完成させた。

[0030] 本発明者らは、茶抽出物に含有されるポリフェノールがミネラルを吸着して吸収率を低下させることおよびフッ素濃度が低いことが好ましく、フッ素濃度が高すぎると、初期齲蝕を形成させた病巣の再石灰化効果も歯質改善効果もあまりよくないことを見出した。本発明においては、この特性を利用した食品および口腔用組成物を提供する。本発明においては、リン酸化糖カルシウム塩（またはリン酸化糖の塩（カルシウム塩を除く）と水溶性カルシウム塩との組み合わせ）+低濃度のF+低ポリフェノールが重要である。

[0031] 低濃度ポリフェノール含量の高フッ素含量茶抽出物とリン酸化糖カルシウム塩（またはリン酸化糖の塩（カルシウム塩を除く）と水溶性カルシウム塩との組み合わせ）とを併用した場合、従来想定されるよりも低濃度のフッ素濃度において、高い歯質改善効果および再石灰化効果が得られる。反対に、フッ素濃度が高濃度であれば、歯質改善効果も再石灰化効果も阻害されることがわかった。

[0032] 上記目的を達成するために、本発明は、例えば、以下の手段を提供する：

（項目1） 抗齲蝕用食品であって、該食品は、

（1）（i）リン酸化糖カルシウム塩；または（ii）リン酸化糖カルシ

ウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

(2) フッ化物；および

(3) ポリフェノール

を含み；

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該食品の(1)の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が1～12mMとなるのに適切な量であり；

該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が0.2ppm～100ppmとなるのに適切な量であり；

該食品の該ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノールの濃度が0.001重量%～0.1重量%となるのに適切な量であり；そして

該食品は、喫食時に5分以上口腔内に滞留する、食品。

[0033] (項目2) 抗齲蝕用食品であって、該食品は、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または(ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

(2) フッ化物；および

(3) ポリフェノール

を含み；

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該食品の(1)の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が1mM～12mMとなるのに適切な量であり；

該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が0.2ppm～100ppmとなるのに適切な量で

あり；

該食品の該ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノール濃度が該フッ素濃度の10倍～200倍となるのに適切な量であり；そして

該食品は、喫食時に5分以上口腔内に滞留する、食品。

[0034] (項目3) 抗齲蝕用食品であって、該食品は、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または(ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

(2) フッ化物；および

(3) ポリフェノール

を含み；

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該食品の(1)の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が1mM～12mMとなるのに適切な量であり；

該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が(1)の成分由来のカルシウム濃度の0.005倍～0.1倍となるのに適切な量であり；

該食品の該ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノール濃度が該フッ素濃度の10倍～200倍となるのに適切な量であり；そして

該食品は、喫食時に5分以上口腔内に滞留する、食品。

[0035] (項目4) チューインガム類、キャンディー類、錠菓または冷菓である、項目1～3のいずれか1項に記載の食品。

[0036] (項目5) 前記ポリフェノールが茶ポリフェノールである、項目1～4のいずれか1項に記載の食品。

[0037] (項目6) 前記糖部分が、グルカンまたは還元グルカンである、項目1

～ 5 のいずれか 1 項に記載の食品。

[0038] (項目 7) 前記糖部分の重合度が、2～8である、項目 6 に記載の食品。

[0039] (項目 8) 前記リン酸基の数が、1～2である、項目 7 に記載の食品。

[0040] (項目 9) 前記成分 (1) がリン酸化糖カルシウム塩である、項目 1～8 のいずれか 1 項に記載の食品。

[0041] (項目 10) リン酸源化合物をさらに含む、項目 1～9 のいずれか 1 項に記載の食品。

[0042] (項目 11) 前記リン酸源化合物がリン酸、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ポリリン酸および環状リン酸塩からなる群より選択される、項目 10 に記載の食品。

[0043] (項目 12)

前記リン酸源化合物の濃度が、9 mM以下である、項目 10 または 11 に記載の食品。

[0044] (項目 13)

前記食品の前記ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノールの濃度が 0.001～0.02 重量 %となるのに適切な量である、項目 1～12 のいずれか 1 項に記載の食品。

[0045] (項目 14) 前記食品の前記フッ素の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素の濃度が 0.2 ppm～1 ppmとなるのに適切な量である、項目 1～13 のいずれか 1 項に記載の食品。

[0046] (項目 15) 抗齲蝕用の口腔用組成物であって、該組成物は、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

(2) フッ化物；および

(3) ポリフェノール

を含み、

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該組成物の（１）の成分の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のカルシウム濃度が 1 mM～12 mM となるのに適切な量であり；

該組成物の該フッ化物の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素濃度が 0.2 ppm～100 ppm となるのに適切な量であり；

該組成物の該ポリフェノールの濃度が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の該ポリフェノールの濃度が 0.001 重量%～0.1 重量%となるのに適切な量であり、

該組成物は、5 分間以上口腔内に滞留する、組成物。

[0047] （項目 16） 抗齲蝕用の口腔用組成物であって、該組成物は、

（１）（i）リン酸化糖カルシウム塩；または（ii）リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

（２）フッ化物；および

（３）ポリフェノール

を含み；

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該組成物の（１）の成分の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のカルシウム濃度が 1 mM～12 mM となるのに適切な量であり；

該組成物の該フッ化物の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素濃度が 0.2 ppm～100 ppm となるのに適切な量であり；

該組成物の該ポリフェノールの含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の該ポリフェノールの濃度が該フッ素濃度の 10 倍～200 倍となるのに適切な量であり；そして

該組成物は、5分間以上口腔内に滞留する、組成物。

- [0048] (項目17) 抗齲蝕用の口腔用組成物であって、該組成物は、
- (1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または(ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；
 - (2) フッ化物；および
 - (3) ポリフェノール
- を含み；
- 該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；
- 該組成物(1)の成分の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のカルシウム濃度が1mM~12mMとなるのに適切な量であり；
- 該組成物の該フッ化物の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素濃度が(1)の成分由来のカルシウム濃度の0.005倍~0.1倍となるのに適切な量であり；
- 該組成物の該ポリフェノールの含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の該ポリフェノール濃度が該フッ素濃度の10倍~200倍となるのに適切な量であり；そして
- 該組成物は、喫食時に5分間以上口腔内に滞留する、組成物。
- [0049] (項目18) 前記ポリフェノールが茶ポリフェノールである、項目15~17のいずれか1項に記載の組成物。
- [0050] (項目19) 前記糖部分が、グルカンまたは還元グルカンである、項目15~18のいずれか1項に記載の組成物。
- [0051] (項目20) 前記糖部分の重合度が、2~8である、項目19に記載の組成物。
- [0052] (項目21) 前記リン酸基の数が、1~2である、項目20に記載の組成物。
- [0053] (項目22) 前記成分(1)がリン酸化糖カルシウム塩である、項目1

- 5～21のいずれか1項に記載の組成物。
- [0054] (項目23) リン酸源化合物をさらに含む、項目15～22のいずれか1項に記載の組成物。
- [0055] (項目24) 前記リン酸源化合物がリン酸、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ポリリン酸および環状リン酸塩からなる群より選択される、項目23に記載の組成物。
- [0056] (項目25) 前記組成物の前記リン酸源化合物の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のリン酸の濃度が9mM以下となるのに適切な量である、項目23または24に記載の組成物。
- [0057] (項目26) 前記組成物の前記ポリフェノールの含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の該ポリフェノールの濃度が0.001重量%～0.02重量%となるのに適切な量である、項目15～25のいずれか1項に記載の組成物。
- [0058] (項目27) 前記組成物の前記フッ素の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素の濃度が0.2ppm～1ppmとなるのに適切な量である、項目15～26のいずれか1項に記載の組成物。
- [0059] (項目28) 初期齲蝕の治療のために用いられる、項目15～27のいずれか1項に記載の組成物。
- [0060] (項目29) 健常人の歯質強化のために用いられる、項目15～27のいずれか1項に記載の組成物。
- [0061] (項目30) 歯磨剤、洗口剤、トローチ剤、ゲル剤、スプレー、ペースト、塗布剤または軟膏である、項目15～27のいずれか1項に記載の組成物。
- [0062] (項目31) 歯磨剤、または洗口剤である、項目27に記載の口腔用組成物。
- [0063] (項目32) 項目1に記載の食品の製造方法であって、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；および

(2) 茶抽出物

を食品原料に添加する工程を包含し、

該茶抽出物は、フッ化物およびポリフェノールを含有し、該茶抽出物中のフッ素とポリフェノールとの濃度の比は、フッ素：ポリフェノール＝1：10～1：200である、製造方法。

[0064] (項目33) 項目13に記載の口腔用組成物の製造方法であって、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；および

(2) 茶抽出物

を口腔用組成物原料に添加する工程を包含し、

該茶抽出物は、フッ化物およびポリフェノールを含有し、該茶抽出物中のフッ素とポリフェノールとの濃度の比は、フッ素：ポリフェノール＝1：10～1：200である、方法。

発明の効果

[0065] 低ポリフェノール高フッ素含有茶抽出物とリン酸化糖カルシウム塩（またはリン酸化糖の塩（カルシウム塩を除く）と水溶性カルシウム塩との組み合わせ）とを併用することにより、従来になく優れた再石灰化効果が得られる。特に、従来の茶抽出物から大部分のポリフェノールを除去することによりポリフェノール含有量を減らすと、抽出物中のフッ素を耐酸性の改善および再石灰化に有効活用することができる。

[0066] 低ポリフェノール高フッ素含有茶抽出物としてのフッ素とポリフェノールとリン酸化糖カルシウム塩（またはリン酸化糖の塩（カルシウム塩を除く）と水溶性カルシウム塩との組み合わせ）とを組み合わせることにより、高い再石灰化効果および高い歯質改善効果が得られた。本発明は、この特性を利

用した口腔用組成物および食品を提供する。

フッ素とポリフェノールとリン酸化等カルシウム塩またはリン酸化糖の塩（カルシウム塩を除く）と水溶性カルシウム塩との組み合わせ）とを組み合わせ使用することにより、酸蝕予防効果が得られる。

低ポリフェノール高フッ素含有茶抽出物は、配合しても苦味、収斂味および塩味をほとんど呈さない。さらに、 $PO_4 - Ca$ に低ポリフェノール高フッ素含有茶抽出物を合わせることで、 $PO_4 - Ca$ の有する苦味、収斂味および塩味を軽減することができる。

[0067] リン酸化糖のイオン化物とカルシウムイオンとが共存すると、口腔においてエナメル質特異的にカルシウムを供給して再石灰化を促進する。すなわち、リン酸化糖のイオン化物が存在すると、カルシウムイオンは、中性条件下で無機リン酸と結合して不溶化することなく、溶解性を保つ。また、通常的环境下（ヒドロキシアパタイトが存在しない环境下）ではカルシウムを放出せず、ヒドロキシアパタイトが存在する場所に到達するとカルシウムを放出する。そのため、リン酸化糖とカルシウムイオンとが存在すると、ヒドロキシアパタイトに多量のカルシウムが提供され、再石灰化が顕著に促進される。つまり、初期齲蝕における再石灰化促進物質に必要な以下の2点をリン酸化糖は満たしている：

(1) 中性pH条件下でカルシウム-リン酸の不溶化を防ぐこと；ならびに
(2) カルシウムイオンおよびリン酸イオンが患部に到達して再石灰化に供されること。

[0068] さらに、少量のポリフェノールが存在することにより、再石灰化効果がさらに向上することが見出された。これは、高濃度のポリフェノールが存在すると再石灰化効果を阻害することとは全く逆の作用であり、驚くべきことである。

[0069] 従って、リン酸化糖とカルシウムイオンと低濃度ポリフェノールとフッ素との組合せは、ヒドロキシアパタイトに対して、従来のカルシウム化合物と顕著に異なる優れたカルシウム提供効果を奏するものである。

図面の簡単な説明

[0070] [図1] 図1は、比較実験1-1の結果を示すグラフである。このグラフは、茶抽出物を含まずリン酸化オリゴ糖カルシウムを含有する再石灰化溶液中のpHおよび可溶性カルシウムの割合の経時変化を示す。黒菱形は可溶性カルシウムの割合(%)を示し、白丸はpHを示す。右の縦軸は可溶性カルシウムの割合を示し、左の縦軸はpHを示す。横軸は時間(分)を示す。黒三角および白三角は結晶核の添加時点を示す。

[図2] 図2は、比較実験1-2の結果を示すグラフである。このグラフは、通常の茶抽出物およびリン酸化オリゴ糖カルシウムを含有する再石灰化溶液中のpHおよび可溶性カルシウムの割合の経時変化を示す。白丸は可溶性カルシウムの割合(%)を示し、黒菱形はpHを示す。右の縦軸は可溶性カルシウムの割合を示し、左の縦軸はpHを示す。横軸は時間(分)を示す。黒三角および白三角は結晶核の添加時点を示す。

[図3] 図3は、実験1の結果を示すグラフである。このグラフは、低ポリフェノール含量茶抽出物およびリン酸化オリゴ糖カルシウムを含有する再石灰化溶液中のpHおよび可溶性カルシウムの割合の経時変化を示す。黒菱形は可溶性カルシウムの割合(%)を示し、白丸はpHを示す。右の縦軸は可溶性カルシウムの割合を示し、左の縦軸はpHを示す。横軸は時間(分)を示す。黒三角および白三角は結晶核の添加時点を示す。

[図4] 図4は、実施例1の結果を示す。図4の上段の(a)~(c)は、耐酸性試験Aの結果を示し、図4の中段の(d)~(f)は耐酸性試験Bの結果を示し、そして図4の下段の(g)~(i)は耐酸性試験Cの結果を示す。図4の(a)、(d)、(g)は、脱灰処理のみを行った部分のX線撮影の結果を示す。図4の(b)、(e)、(h)は、最初の脱灰の後に再石灰化処理をし、その後、再脱灰をしていない部分のX線撮影の結果を示す。図4の(c)、(f)、(i)は、最初の脱灰の後に各種再石灰化溶液で再石灰化処理をし、その後再脱灰した部分のX線撮影の結果を示す。

[図5] 図5は、実験2-1、2-2および比較実験2-1、2-2の結果を示

すグラフである。このグラフは、種々のポリフェノール含量の再石灰化溶液中の可溶性カルシウムの割合の経時変化を示す。大きな黒丸は、ポリフェノール濃度が0%の場合の結果を示す。小さな黒丸は、ポリフェノール濃度が0.011重量%の場合の結果を示す。黒菱形は、ポリフェノール濃度が0.0017重量%の場合の結果を示す。白四角は、ポリフェノール濃度が0.0022重量%の場合の結果を示す。縦軸は可溶性カルシウムの割合を示し、横軸は時間（分）を示す。黒三角および白三角は結晶核の添加時点を示す。

[図6] 図6は、ミネラル喪失量の回復率（%）についてのグラフを示す。縦軸は、ミネラル喪失量の回復率（%）を示す。

[図7] 図7は、0.5 ppmフッ素のみ、0.5 ppmフッ素+ $\text{PO}_5\text{-Ca}$ 、または0.5 ppmフッ素+ CaCl_2 について、ミネラル喪失量回復率（%）を示す。縦軸は、ミネラル喪失量の回復率（%）を示す。

[図8] 図8は、0.5 ppmフッ素のみ、0.5 ppmフッ素+ $\text{PO}_5\text{-Ca}$ 、または0.5 ppmフッ素+ CaCl_2 について、脱灰深度の回復率（%）を示す。縦軸は、脱灰深度の回復率（%）を示す。

[図9] 図9は、0.5 ppmフッ素+ $\text{PO}_5\text{-Ca}$ および0.5 ppmフッ素+ CaCl_2 の場合の脱灰部および再石灰化部の歯片の硬さ（ ΔHV ）を示す。縦軸は硬さ（ ΔHV ； F/A ）を示す。P0.5DEMは、0.5 ppmフッ素+ $\text{PO}_5\text{-Ca}$ （ポリフェノールあり）の脱灰部位を示し、P0.5REMは、0.5 ppmフッ素+ $\text{PO}_5\text{-Ca}$ （ポリフェノールあり）の再石灰化部位を示す。C0.5DEMは、0.5 ppmフッ素+ CaCl_2 （ポリフェノールあり）の脱灰部位を示し、C0.5REMは、0.5 ppmフッ素+ CaCl_2 （ポリフェノールあり）の再石灰化部位を示す。

[図10] 図10は、図10は、再石灰化によるミネラル喪失量の回復率を示す。

[図11] 図11は、再石灰化による脱灰深度の回復率を示す。

[図12] 図12は、再脱灰後のミネラル喪失量の回復率を示す。

[図13] 図13は、再脱灰後の脱灰深度の回復率を示す。

[図14] 図14は、実施例9の茶フッ素のみ（ポリフェノールあり）の場合のフッ素イオンの回収率および茶フッ素と PO_4-Ca を含む場合（ポリフェノールあり）のフッ素イオンの回収率を示す。

[図15] 図15は、実施例10で測定した唾液中のカルシウムイオン濃度およびフッ素イオン濃度を示す。カルシウムイオン濃度を白丸で、フッ素イオン濃度を黒三角で示す。

[図16] 図16は、実施例10で測定した唾液中のリン酸イオン濃度を示す。

[図17] 図17は、実施例10で測定した唾液中の Ca/P 比を示す。

[図18] 図18は、実施例10で採取した唾液量を示す。

[図19] 図19は、実施例10で測定した唾液中の pH を示す。

[図20] 図20は、実施例11および比較例11で行った実験サイクルの模式図を示す。

[図21] 図21は、実施例11および比較例11で測定したCLSMプロフィールを示す。実線黒菱形は PO_4-Ca+F （ポリフェノールあり）を、実線黒四角は PO_4-Ca を、破線黒四角は F （ポリフェノールあり）を、そして破線黒三角はControlを示す。

[図22] 図22は、実施例11および比較例11で測定した表面粗さプロフィールを示す。実線黒菱形は PO_4-Ca+F （ポリフェノールあり）を、実線黒四角は PO_4-Ca を、破線黒四角は F （ポリフェノールあり）を、そして破線黒三角はControlを示す。

[図23] 図23は、再石灰化溶液中の pH および可溶性カルシウムの量（ mM ）の経時変化を示すグラフである。（a）はフッ素剤としてフッ化ストロンチウムを使用した実施例12-1の結果を示し、（b）はフッ素剤としてモノフルオロリン酸ナトリウムを使用した実施例12-2の結果を示し、（c）はフッ素剤としてフッ化カリウムを使用した実施例12-3の結果を示す。黒丸は可溶性カルシウムの量（ mM ）を示し、黒菱形は pH を示す。右の縦軸は可溶性カルシウムの量（ mM ）を示し、左の縦軸は pH を示す。横軸

は時間（分）を示す。黒三角は結晶核の添加時点を示す。

[図24] 図 2 4 は、苦味についての評価結果を示すグラフである。

[図25] 図 2 5 は、収斂味についての評価結果を示すグラフである。

[図26] 図 2 6 は、塩味についての評価結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0071] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0072] (1. 定義)

本明細書において、抗齲蝕機能とは、齲蝕予防機能と齲蝕治療機能との両方を含む。齲蝕治療機能とは、いったん齲蝕により失われた歯の一部を修復する機能をいう。本明細書中において「抗齲蝕機能を有する」とは、以下の1つ以上の性質を有することを意味する：(1) pH緩衝作用を有し、口腔内細菌の産生する酸によるpH低下を抑制する能力を有する；(2) 口腔内細菌のつくる不溶性グルカンの形成を抑制する能力を有する；および(3) 初期齲蝕の歯の再石灰化を促進する能力を有する。好ましくは、上記の性質の2つを有し、最も好ましくは、上記の全ての性質を有する。

[0073] 本発明の組成物および食品によれば、齲蝕された歯に対して、リン酸およびカルシウムを安定的に提供することができる。リン酸およびカルシウムが提供された歯は再石灰化されるので、齲蝕により失われた歯の一部を修復することができる。

[0074] 特に本発明によれば、口腔内に緩衝剤が添加されるので、口腔内においてpH緩衝作用を得ることができると期待される。口腔内のpH緩衝作用により、口腔内の唾液などに存在するリン酸およびカルシウムが安定的に歯の再石灰化に使用される。従って、従来は困難もしくは不可能であると考えられていた歯の修復が可能になる。

[0075] 齲蝕の初期症状である脱灰性病変は、口腔内の条件が整えば、脱灰したエナメル質部分にカルシウムやリン酸が再補充され（再石灰化）、健全な状態に修復される。歯が健全状態を維持するためには、唾液の働きにより脱灰病変患部にミネラルが供給されミクロのレベルでの脱灰と再石灰化が均衡して

いることが必要である。一般に、飲食後には歯垢内 pH が低下傾向となり、「脱灰－再石灰化」の均衡関係がくずれ、「脱灰＞再石灰化」となった場合に病変が進行するのである。また逆に「再石灰化＞脱灰」の関係では脱灰病変が回復に向かい、歯が再石灰化する。このような脱灰と再石灰化のバランスには、口腔内環境、特に唾液と歯垢中の pH、カルシウム、およびリン酸濃度の果たす役割は非常に大きい（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，医歯薬出版株式会社；21-51, 1999）。本発明によれば、口腔内環境を再石灰化の生じ易い環境に整え得るので、齲蝕を予防し、かつ齲蝕の初期症状である脱灰性病変を治療でき、歯を健康で丈夫にすることができる。

[0076] (2. 本発明で使用される材料)

本発明においては、(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールが使用される。また、必要に応じて他の材料もまた使用され得る。

[0077] (2a. リン酸化糖およびリン酸化糖の塩)

本発明において使用されるリン酸化糖は、糖部分とリン酸基とからなっている。本明細書で用いる場合、用語「リン酸化糖」とは、分子内に少なくとも1個のリン酸基を有する糖をいう。本明細書で用いる場合、用語「リン酸化糖の塩」とは、リン酸化糖の塩をいう。本明細書で用いる場合、用語「リン酸化糖無機塩」とは、リン酸化糖の無機塩をいう。本明細書で用いる場合、用語「リン酸化糖のカルシウム塩」とは、リン酸化糖のカルシウム塩をいう。

[0078] リン酸化糖中のリン酸基の数は特に限定されないが、リン酸化糖1分子あたり10個以下が好ましく、5個以下がより好ましい。さらに好ましくは、リン酸化糖中のリン酸基の数は、リン酸化糖1分子あたり1個、2個または3個であり、特に好ましくは1個または2個である。

[0079] リン酸化糖中の糖部分の重合度は、好ましくは、2以上であり、より好ましくは3以上である。リン酸化糖中の糖の重合度は、好ましくは約100以下であり、より好ましくは約90以下であり、より好ましくは約80以下であり、より好ましくは約70以下であり、より好ましくは約60以下であり、より好ましくは約50以下であり、より好ましくは約40以下であり、より好ましくは約30以下であり、より好ましくは約20以下であり、より好ましくは約10以下であり、より好ましくは約9以下であり、より好ましくは約8以下であり、さらに好ましくは約7以下であり、より好ましくは約6以下であり、特に好ましくは約5以下である。なお、本明細書中では、リン酸化糖中の糖部分の重合度が10以下のものを、リン酸化オリゴ糖ともいう。

[0080] リン酸化糖の分子量は、好ましくは約400以上であり、より好ましくは約500以上であり、さらに好ましくは約600以上であり、特に好ましくは約700以上である。リン酸化糖の分子量は、好ましくは約100万以下であり、より好ましくは約10万以下であり、さらに好ましくは約1万以下であり、例えば、約9000以下、約8000以下、約7000以下、約6000以下、約5000以下、約4000以下、約3000以下であり、特に好ましくは2000以下であり、1つの実施形態では1000以下である。

[0081] リン酸化糖は、酸の形態（すなわち、リン酸基に水素が結合している）である。本発明においては、リン酸化糖の電離形態（すなわち、リン酸基の水素が解離して離れてリン酸イオンになっている）を用いてもよく、塩の形態（すなわち、リン酸イオンと塩基の陽イオンが結合している）を用いてもよい。特定の実施形態では、好ましくは、リン酸化糖の無機塩が使用される。リン酸化糖の無機塩は、好ましくはカルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、亜鉛塩、鉄塩またはナトリウム塩である。カルシウム塩の形態のリン酸化糖をリン酸化糖カルシウムともいう。リン酸化糖のマグネシウム塩をリン酸化糖マグネシウムともいう。リン酸化糖のカリウム塩をリン酸化糖カリ

ウムともいう。リン酸化糖の亜鉛塩をリン酸化糖亜鉛ともいう。リン酸化糖の鉄塩をリン酸化糖鉄ともいう。ナトリウム塩の形態のリン酸化糖をリン酸化糖ナトリウムともいう。他の無機塩についても同様である。好ましくは、本発明で用いられるリン酸化糖およびその塩は、特開平 8-104696 号公報に記載されるリン酸化糖およびその塩である。

[0082] リン酸化糖の糖部分は、任意の糖であり得る。糖部分は、好ましくは、グルカン、還元グルカン、マンナン、デキストラン、寒天、シクロデキストリン、フコイダン、ジェランガム、ローカストビーンガム、グアーガム、タマリンドガム、およびキサントガムからなる群より選択される。グルカンまたは還元グルカンが好ましい。ここで、還元グルカンとは、グルカンの還元末端のアルデヒドがアルコールに還元されたものをいう。還元グルカンは、例えば、グルカンに水素添加してアルデヒドをアルコールに還元することによって得られる。

[0083] グルカンまたは還元グルカン中の重合度、すなわち、グルコース残基の数は、好ましくは、2以上であり、より好ましくは3以上である。グルコース残基の数は、好ましくは約100以下であり、より好ましくは約90以下であり、より好ましくは約80以下であり、より好ましくは約70以下であり、より好ましくは約60以下であり、より好ましくは約50以下であり、より好ましくは約40以下であり、より好ましくは約30以下であり、より好ましくは約20以下であり、より好ましくは約10以下であり、より好ましくは約9以下であり、より好ましくは約8以下であり、さらに好ましくは約7以下であり、より好ましくは約6以下であり、特に好ましくは約5以下である。

[0084] リン酸化糖無機塩中の無機イオンの数は特に限定されず、リン酸化糖中に存在するリン酸基のすべてに無機イオンが結合してもよいし、一部のみに無機イオンが結合してもよい。リン酸化糖無機塩1分子中に1個のみの無機イオンが存在してもよいし、2個存在してもよく、または3個以上存在してもよい。リン酸化糖無機塩1分子中の無機イオンの数は、好ましくは約20個

以下であり、より好ましくは約10個以下であり、さらに好ましくは約5個以下である。

[0085] リン酸化糖カルシウム中のカルシウムイオンの数は特に限定されず、リン酸化糖中に存在するリン酸基のすべてにカルシウムイオンが結合してもよいし、一部のみにカルシウムイオンが結合してもよい。リン酸化糖カルシウム1分子中に1個のみのカルシウムイオンが存在してもよいし、2個存在してもよく、または3個以上存在してもよい。リン酸化糖カルシウム1分子中のカルシウムイオンの数は、好ましくは約20個以下であり、より好ましくは約10個以下であり、さらに好ましくは約5個以下である。

[0086] リン酸化糖カルシウムには歯の再石灰化効果、カルシウム吸収促進効果、さらに味質改善効果があることが知られている。

[0087] 好ましい実施態様では、糖部分がグルカンまたは還元グルカンであり、ここで、このグルカンまたは還元グルカンに少なくとも1個のリン酸基が結合しているリン酸化糖またはその無機塩が使用される。さらに別の好ましい実施態様では、糖部分がグルカンまたは還元グルカンであり、ここで、このグルカンまたは還元グルカンに1個～2個のリン酸基が結合しており、これらのリン酸基のそれぞれに無機イオンが結合しているリン酸化糖無機塩が使用される。

[0088] さらに好ましい実施態様では、糖部分がグルカンまたは還元グルカンであり、ここで、このグルカンまたは還元グルカンに少なくとも1個のリン酸基が結合しており、これらのリン酸基の少なくとも1個にカルシウムが結合しているリン酸化糖カルシウムが使用される。さらに別の好ましい実施態様では、糖部分がグルカンまたは還元グルカンであり、ここで、このグルカンまたは還元グルカンに1個～2個のリン酸基が結合しており、これらのリン酸基のそれぞれにカルシウムが結合しているリン酸化糖カルシウムが使用される。

[0089] さらに別の好ましい実施態様では、糖部分がグルカンまたは還元グルカンであり、ここで、このグルカンまたは還元グルカンが、 $\alpha-1, 4$ 結合した

3～5個のグルコースからなり、そしてこのグルカンまたは還元グルカンに1個のリン酸基が結合しており、このリン酸基に無機イオンが結合しているリン酸化糖無機塩が使用される。

[0090] さらに別の好ましい実施態様では、糖部分がグルカンまたは還元グルカンであり、ここで、このグルカンまたは還元グルカンが、 $\alpha-1, 4$ 結合した3～5個のグルコースからなり、そしてこのグルカンまたは還元グルカンに1個のリン酸基が結合しており、このリン酸基にカルシウムが結合しているリン酸化糖カルシウムが使用される。

[0091] さらに別の好ましい実施態様では、糖部分がグルカンまたは還元グルカンであり、ここで、このグルカンまたは還元グルカンは、 $\alpha-1, 4$ 結合した2～8個のグルコースからなり、そしてこのグルカンまたは還元グルカンに1個～2個のリン酸基が結合しており、これらのリン酸基のうちの少なくとも1個、好ましくは全てに無機イオンが結合しているリン酸化糖の無機塩が使用される。

[0092] さらに別の好ましい実施態様では、糖部分がグルカンまたは還元グルカンであり、ここで、このグルカンまたは還元グルカンは、 $\alpha-1, 4$ 結合した2～8個のグルコースからなり、そしてこのグルカンまたは還元グルカンに1個～2個のリン酸基が結合しており、これらのリン酸基のうちの少なくとも1個、好ましくは全てにカルシウムが結合しているリン酸化糖カルシウムが使用される。

[0093] さらに別の好ましい実施態様では、糖部分がグルカンまたは還元グルカンであり、ここで、このグルカンまたは還元グルカンは、 $\alpha-1, 4$ 結合したグルコースを主鎖とし、 $\alpha-1, 6$ 結合または $\alpha-1, 4$ 結合したグルコースを側鎖とするリン酸化糖が使用される。

[0094] 本発明で用いられるリン酸化糖およびその塩は、純粋な1種類の化合物として用いられてもよく、複数種の混合物として用いられてもよい。本発明で用いられるリン酸化糖およびその塩は、好ましくは、特開平8-104696号公報に記載されるリン酸化糖およびその塩である。特開平8-1046

96号公報に記載される方法に従って製造すると複数種類のリン酸化糖またはその塩の混合物が得られる。その混合物をそのまま用いてもよく、純粋な化合物に分離した後に、1種類の化合物のみを選択して用いてもよい。リン酸化糖およびその塩は、1種類で用いた場合も、混合物として用いた場合も、優れた性能を発揮する。

[0095] リン酸化糖は、例えば、公知の糖類をリン酸化することにより製造され得る。リン酸化糖無機塩は、例えば、公知の糖類をリン酸化して酸の形態のリン酸化糖を得て、その後、酸の形態のリン酸化糖を無機塩とすることにより製造され得る。リン酸化糖カルシウムは、例えば、公知の糖類をリン酸化して酸の形態のリン酸化糖を得て、その後、酸の形態のリン酸化糖をカルシウム塩とすることにより製造され得る。リン酸化糖およびその塩の製造方法は、特開平8-104696号公報に記載される。リン酸化糖カルシウムはまた、江崎グリコ株式会社からリン酸化オリゴ糖カルシウムとして販売されている。

[0096] リン酸化糖およびその塩の製造原料である糖としては、グルカン、マンナン、デキストラン、寒天、シクロデキストリン、フコイダン、ジェランガム、ローカストビーンガム、グアーガム、タマリンドガム、およびキサントガムが挙げられる。以下、グルカンの場合について説明する。一般の粗製植物澱粉、好ましくは馬鈴薯の粗製澱粉などのリン酸基が多く結合した澱粉が適しているが、精製品でもよい。化工澱粉もまた、好適に用いられ得る。さらに、リン酸基を化学的に結合させた各種糖質を用いることもまた可能である。馬鈴薯澱粉中では、これを構成するグルコースの3位および6位にリン酸基が比較的多くエステル結合している。リン酸基は主にアミロペクチンに存在する。

[0097] 好ましい実施態様では、糖がグルカンの場合には、リン酸基を有する澱粉または化工澱粉を分解して得られ得る。

[0098] 好適な実施態様では、リン酸基を有する澱粉または化工澱粉に、澱粉分解酵素、糖転移酵素、または α -グルコシダーゼ、あるいはそれらの1種以上

の組み合わせ（但し、 α -グルコシダーゼ1種のみを除く）を作用させる。

[0099] 好ましい実施態様では、上記澱粉分解酵素は、 α -アミラーゼ、 β -アミラーゼ、グルコアミラーゼ、イソアミラーゼ、プルラナーゼ、またはネオプルラナーゼの1種以上の組み合わせからなるものである。好ましい実施態様では、上記糖転移酵素は、シクロデキストリングルカノトランスフェラーゼである。

[0100] 好ましい実施態様では、上記製造方法は、リン酸基を有する糖に糖転移酵素を作用させる。上記糖転移酵素がシクロデキストリングルカノトランスフェラーゼである。

[0101] リン酸化糖無機塩は、例えば、酸の形態のリン酸化糖にアルカリ土類金属の塩または鉄の塩を作用させて製造される。リン酸化糖カルシウムは、例えば、酸の形態のリン酸化糖にカルシウム塩を作用させて製造される。

[0102] リン酸化糖およびその塩としては、高純度のものを用いてもよく、低純度のものを用いてもよい。例えば、リン酸化糖およびその塩は、他の糖との混合物として用いられてもよい。なお、本明細書中でリン酸化糖およびその塩の濃度および含有量について言及する場合、この濃度および含有量は、純粋なリン酸化糖およびその塩の量に基づいて計算される。それゆえ、リン酸化糖およびその塩以外の物を含む混合物を用いた場合、濃度および含有量は、混合物全体の量ではなく、混合物中のリン酸化糖およびその塩の量に基づいて計算される。

[0103] (2 b. 水溶性カルシウム塩)

本発明の特定の実施形態では、水溶性カルシウム塩が用いられる。本明細書中では、「水溶性カルシウム塩」とは、20°Cの水中での溶解度が1重量%以上であるカルシウム塩をいう。本発明で用いられる水溶性カルシウム塩の20°Cの水中での溶解度は、好ましくは約2重量%以上であり、より好ましくは約3重量%以上であり、さらに好ましくは約4重量%以上であり、特に好ましくは約5重量%以上である。水溶性カルシウム塩の定義には、リン酸化糖カルシウム塩も含む。このような水溶性カルシウム塩の他の例として

は、塩化カルシウム、有機酸カルシウム塩（例えば、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、酢酸カルシウム、グルタミン酸カルシウム、ラクトビオン酸カルシウム、醜酵カルシウム、クエン酸カルシウム、クエン酸・リンゴ酸カルシウム、ギ酸カルシウム、安息香酸カルシウム、イソ酪酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、サリチル酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウムなど）、コロイド性炭酸カルシウム、ポリオールリン酸カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、乳清カルシウム、カゼインホスホペプチドカルシウム、フッ化カルシウムなどが挙げられる。

[0104] （2 c. フッ化物）

本発明においては、フッ化物を使用する。フッ化物イオンはカルシウムイオンと反応して沈澱しやすいが、リン酸化糖が存在することにより、カルシウムイオンおよびフッ化物イオンの状態が保持されることが知られている（特許文献1（特開2002-325557号公報））。よって、フッ化物もカルシウムイオンおよびリン酸イオンと同時に供給することで、脱灰患部の再結晶化を促すことができる。さらに、フッ化物イオンが結晶に取り込まれることで耐酸性の獲得が期待できる。本発明においては、フッ化物が水溶性カルシウム塩と同時または水溶性カルシウム塩よりも後に放出されるように設計されることが好ましい。また、本発明においては、フッ化物がリン酸化糖もしくはその塩と同時またはそれよりも後に放出されるように設計されることが好ましい。

[0105] 従来、フッ化物は1000 ppm以上の高濃度で使用される場合が多い。本発明においては、リン酸化糖またはその塩およびポリフェノールをフッ化物と同時に使用することにより、従来よりも低濃度のフッ化物を用いても十分なフッ素イオン量を確保できるため、低濃度のフッ化物の使用で、従来の高濃度と同等以上の効果が得られるようになる。本発明によれば、例えば、100 ppm以下のフッ化物の添加、好ましくは10 ppm以下の使用でも十分な効果が得られ得る。

[0106] フッ化物は好ましくは、水に溶けてフッ化物イオンを放出する化合物である。フッ化物は好ましくは、食品、医薬品または医薬部外品への配合が認められているフッ化物である。このようなフッ化物の例としては、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、モノフルオロリン酸およびその塩（例えば、モノフルオロリン酸ナトリウム）、フッ化カルシウム、フッ化ストロンチウム、氷晶石、モノフルオロ酢酸などが挙げられる。特定の実施形態では、本発明の食品または組成物において、フッ化物として、フッ化カリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化ストロンチウムまたはお茶由来のフッ素を使用することが好ましい。食品の発明においては、フッ化物として、食品として使用可能なフッ素（例えば、お茶、井戸水、海水、魚介類、海草等由来のフッ素）を用いることが好ましい。

[0107] （2 d. ポリフェノール）

ポリフェノールとは、一般に、分子内に複数のフェノール性ヒドロキシ基（ベンゼン環、ナフタレン環などの芳香環に結合したヒドロキシ基）を有する化合物の総称である。

[0108] 代表的なポリフェノールとしては、例えば、フラボノイド、フェノール酸、クロロゲン酸、エラゲ酸、リグナン、クルクミン、クマリンなどが挙げられる。

[0109] フラボノイドの例としては、例えば、カテキン、アントシアニン、タンニン、ルチン、イソフラボンなどが挙げられる。

[0110] カテキンは、ワイン、リンゴ、ブルーベリー、茶、カカオなどに多く含まれる。

[0111] アントシアニンは、ブドウの実皮やムラサキイモ、ブルーベリーなどの赤紫色をした果実に多く含まれている。

[0112] タンニンは、茶、赤ワイン、柿、バナナなどに含まれる。

[0113] ルチンは、ビタミンPの一種であり、ソバに含まれる。

[0114] イソフラボンは、大豆、葛、葛粉などに含まれる。

[0115] フェノール酸の例としては、例えば、クロロゲン酸が挙げられる。クロロ

ゲン酸は、コーヒーに多く含まれる。

[0116] エラグ酸は、イチゴなどに含まれる。

[0117] リグナンは、ゴマに多く含まれる。

[0118] クルクミンは、ウコンに多く含まれる。

[0119] クマリンは、サクラの葉、パセリ、モモ、柑橘類などに多く含まれる。

[0120] ポリフェノールは天然物由来のものであってもよく、化学的に合成されたものであってもよい。天然物由来のものが好ましく、より好ましくは植物由来のものである。

[0121] 本発明では、任意のポリフェノールが使用され得る。本発明で使用され得るポリフェノールの例としては、タンニンが挙げられる。

[0122] ポリフェノールは、天然では種々の構造のポリフェノールの混合物として生成され、純粋な化合物を得ることが難しい場合が多い。本発明では、ポリフェノールとして、茶抽出物に含まれるポリフェノールの混合物（本明細書中で「茶ポリフェノール」という）を使用することが好ましい。

[0123] （2 e. 茶抽出物）

本発明では、茶抽出物を使用することが好ましい。茶抽出物は、フッ化物およびポリフェノールの両方を含むからである。しかし、通常茶抽出物は、フッ化物の量と比較して多量のポリフェノールを含有する。そのため、本発明では、通常茶抽出物中の大部分のポリフェノールが除去された、低ポリフェノール含量の茶抽出物を使用することが好ましい。本発明で使用される好ましい低ポリフェノール高フッ素含量の茶抽出物に含まれるポリフェノールは、好ましくはカテキン、ガロカテキン、カテキンガレート、ガロカテキンガレート、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキンガレートおよびエピガロカテキンガレートの混合物を主成分とする。低ポリフェノール高フッ素含量の茶抽出物に含まれるポリフェノールのうちのこれらの化合物の重量の合計は好ましくは約60重量%以上、より好ましくは約70重量%以上、さらに好ましくは約80重量%以上、特に好ましくは約90重量%以上、最も好ましくは約95重量%である。低ポリフェノール高フッ素含量

の茶抽出物中のこれらの化合物の重量の合計は、茶抽出物の好ましくは約60重量%以上、より好ましくは約70重量%以上、さらに好ましくは約80重量%以上、特に好ましくは約85重量%以上、最も好ましくは約90重量%以上である。低ポリフェノール高フッ素含量の茶抽出物中のこれらの化合物の重量の合計は、茶抽出物の好ましくは約99重量%以下、より好ましくは約98重量%以下、さらに好ましくは約97重量%以下、特に好ましくは約95重量%以下、最も好ましくは約90重量%以下である。

[0124] 本発明で好適に使用される茶抽出物は、フッ素の濃度が極めて高く、かつ茶ポリフェノールの濃度が極めて低い。本発明で好適に使用される茶抽出物中のフッ素の濃度と茶ポリフェノールとの濃度との比率は、フッ素の濃度を1として、茶ポリフェノールの濃度が好ましくは約200以下であり、より好ましくは約100以下であり、さらに好ましくは約50以下であり、特に好ましくは約40以下であり、最も好ましくは約30以下である。本発明で使用する茶抽出物中のフッ素の濃度と茶ポリフェノールとの濃度との比率は、フッ素の濃度を1として、例えば約1以上、約3以上、約5以上、約10以上、約15以上などであり得る。

[0125] ここで、従来茶抽出物中のフッ素と茶ポリフェノールとの量比について説明する。通常の方法で茶を抽出して得られる茶抽出物の乾燥物中のフッ素の量は、約100ppm~約400ppmであり、ポリフェノールの量は約30重量%~約40重量%である。すなわち、ポリフェノールの量はフッ素の量の約1000倍~約4000倍である。

[0126] 本発明で使用される茶抽出物は、例えば以下のようにして製造される。

[0127] 抽出原料として、茶原料を使用する。茶原料とは、ツバキ属チャノキ (*Camellia sinensis*) の葉、茎、芽などの植物体に由来する加工品をいう。加工とは、植物体を蒸すこと、乾燥すること、凍結すること、粉碎することなど、植物体に作用してその状態を変化させる行為であればどのような行為であってもよい。茶原料は、このような加工の結果得られる産物である。茶原料は、単一の加工を行うことによって得られるものであつ

てもよいし、複数の加工を行うことによって得られるものであってもよい。飲用、着香用、調味用などの各種用途に使用される任意の茶製品が本発明における茶原料として使用可能である。

[0128] 茶原料は、好ましくはチャノキの植物体の乾燥物であり得る。このような乾燥物は、チャノキの植物体に含まれる成分を発酵させたものであってもよいし、発酵させていないものであってもよい。このような乾燥物は、発酵の度合いによって、不発酵茶、半発酵茶、および発酵茶に分類される。不発酵茶は、製造工程で発酵を行わない茶である。不発酵茶の例としては、緑茶が挙げられる。緑茶はその製法の相違により、煎茶、番茶、ほうじ茶、玉露、抹茶などが挙げられる。半発酵茶は、製造工程で発酵を中程度に行う茶である。半発酵茶の例としては、ウーロン茶が挙げられる。発酵茶は、製造工程において発酵を完全に行う茶である。発酵茶の例としては、紅茶が挙げられる。

[0129] 茶原料は、好ましくは粉碎された状態（例えば、破片または粉末）で抽出に供せられる。このような粉碎品（例えば、破片または粉末）は、当業者によって容易に入手され得る。このような粉碎品は、例えば、乾燥した茶葉を挽いたり、粉碎したりすることによって入手され得る。あるいは、このような粉末は、生の茶葉を凍結粉碎することによって得ることもできる。

[0130] 茶原料を抽出する際に使用される溶媒は、当該分野で公知の任意の溶媒である。茶原料の抽出に用いられる溶媒の例としては、水（温水を含む）、有機溶媒（例えば、エーテル、エタノール、エタノールと水との混合物、アセトン）などが挙げられる。このような溶媒は好ましくは水（温水を含む）であり、より好ましくは約80℃～約100℃の水である。

[0131] 抽出後、この茶抽出液は、カラムクロマトグラフィー、お茶の熱水抽出物を活性炭カラムで精製する方法などにより過剰のポリフェノール（特に、タンニンおよびカテキン）が除去される。

[0132] 上述したとおり、通常、茶または茶抽出物中のポリフェノールの量はフッ素の量の約1000倍～約4000倍である。従って、本発明に茶原料を用

いる場合には、なるべくフッ素の量を減らさずに、そのポリフェノールの量を減らして、すなわちフッ素の量に対する比としてポリフェノールの量を相対的に減らすことが好ましい。茶原料から、なるべくフッ素の量を減らさずに、ポリフェノールの量を減らす方法としては、ポリフェノールを茶原料から除去する公知の任意の方法を使用することが可能である。例えば、フッ素化合物を吸着せず、ポリフェノールを吸着する材料を用いたカラムに茶原料液を流すことにより、ポリフェノールを減らすことができる。

[0133] (2 f. リン酸源化合物)

歯のエナメル質の主成分であるヒドロキシアパタイト（これは、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ で表される）の Ca/P 比は約1.67であり、歯のエナメル質を構成する組成物においては、 Ca/P 比は約1.0～約1.67（ P/Ca 比=0.6～1.0）である。従って、 Ca/P 比を約1.0～約1.67（ P/Ca 比=0.6～1.0）、好ましくは約1.67（ P/Ca 比=0.6）に近づけるように、リン酸イオンおよびカルシウムイオンを供給することにより、エナメル質の再石灰化を促進できる。

[0134] 本発明においてリン酸化糖カルシウム塩のみを用いると、またはカルシウム塩以外のリン酸化糖の塩またはリン酸化糖と水溶性カルシウム塩との組合せのみを用いると、カルシウムイオンのみが供給され、そのままでは、より効率の高い再石灰化のためには、リン酸イオンが不足する。

[0135] 唾液中には多量のリン酸が存在することが公知である。正常な人体の場合、唾液におけるカルシウム：リン酸のモル比（以下、「 Ca/P 比」と称する）は、一般的に約0.25～約0.67（ P/Ca =約1.45～約3.9）であり、リン酸が過剰に存在する（すなわち、ほぼリン酸3モル対カルシウム2モル～リン3.9モル対カルシウム1モル）。そのため、チューインガム類のような口腔内でよく咀嚼される食品の場合にはリン酸を添加しなくとも、リン酸が不足することはほとんどない。

[0136] しかし、ジュースのように唾液を洗い流してしまう食品、歯面に直接塗布される組成物などの場合は、より効率の高い再石灰化のためには、リン酸イ

オンが不足する場合があります。そのため、本発明の組成物および食品においては、リン酸イオンの供給源もまた同時に用いることが好ましい。本明細書では、リン酸イオンの供給源をリン酸源化合物という。リン酸源化合物とは、リン酸化合物を意味する。

[0137] 本発明において用いられ得るリン酸源化合物は、水に溶けることによってリン酸イオンを放出する化合物であれば任意の化合物であり得る。リン酸源化合物は好ましくは水溶性のリン酸塩または無機リン酸である。このようなリン酸源化合物の例としては、リン酸、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ポリリン酸およびその塩、環状リン酸およびその塩などが挙げられる。リン酸ナトリウムの例としては、メタリン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸水素ナトリウムなどが挙げられる。リン酸カリウムの例としては、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウムなどが挙げられる。ポリリン酸は、2以上のリン酸が縮合して形成される化合物である。ポリリン酸中の重合度は2以上であれば任意であり、例えば、2以上であり、10以下である。ポリリン酸の例としては、ピロリン酸、トリリン酸、トリメタリン酸、テトラメタリン酸、シクロポリリン酸などが挙げられる。これらのポリリン酸の塩もまた使用され得、好ましくは、ナトリウム塩、カリウム塩またはマグネシウム塩である。環状リン酸の例としては、ヘキサメタリン酸などが挙げられる。これらの環状リン酸の塩もまた使用され得、好ましくは、ナトリウム塩、カリウム塩またはマグネシウム塩である。

[0138] このリン酸源化合物は、Ca/P比を約1.0~約2.0（P/Ca比=約0.5~約1.0）、好ましくは約1.67（P/Ca比=約0.6）に近づけるように、単独で、または組み合わせて、本発明の組成物および食品中に添加され得る。

[0139] (2 f. 他の材料)

本発明の組成物および食品においては、再石灰化作用および歯面強化作用

を妨害しない限り、目的とする組成物および食品において通常用いられる任意の材料が用いられ得る。

[0140] 本発明の食品が例えば、チューインガム類である場合、ガムベース、甘味料、ゼラチン、香料、光沢剤、着色料、増粘剤、酸味料、pH調整剤などを含み得る。ガムベースの例としては、チクル、酢酸ビニール、エステルガム、ポリイソブチレンおよびスチレンブタジエンラバーが挙げられる。甘味料は、糖、糖アルコールまたは高甘味度甘味料などであり得る。甘味料は、齲蝕を防ぐために、非齲蝕性であることが好ましい。甘味料は、より好ましくは、マルチトール、還元パラチノース、パラチノース、ラクチトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、アスパルテームL-フェニルアラニン化合物、トレハロースおよびマンニトールから選択される。チューインガム類の配合は当該分野で公知の配合に従い得る。

[0141] 本発明の食品が例えば、キャンディー類である場合、ショ糖、水飴などの糖類、小麦粉、練乳、食塩、寒天、ゼラチン、ナッツ類（ピーナッツなど）、ショートニング、バター、酸味料、香料、pH調整剤、着色料などを含み得る。糖類は、糖、糖アルコールまたは高甘味度甘味料などであり得る。糖類は、齲蝕を防ぐために、非齲蝕性の糖類であることが好ましい。糖類は、より好ましくは、マルチトール、還元パラチノース、パラチノース、ラクチトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、アスパルテームL-フェニルアラニン化合物、トレハロースおよびマンニトールから選択される。キャンディー類の配合は当該分野で公知の配合に従い得る。

[0142] 錠菓（タブレットともいう）とは、粉末または顆粒を圧縮成形することによって形成され、口中で徐々に溶解または崩壊させて、口腔に長時間持続して作用するように設計された食品をいう。錠菓が口腔内で溶け始めてから溶け終わるまでにかかる時間は、錠菓の大きさおよび原料に依存する。当業者は、錠菓が溶け始めてから溶け終わるまでの所望の時間を達成するに適切な錠菓を任意に設計し、製造し得る。錠菓に使用される原料の例としては、以下が挙げられる：糖類、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウ

ム、粉末セルロース、乳化剤、酸味料、香料、pH調整剤および着色料。糖類は、齲蝕を防ぐために、非齲蝕性の糖類であることが好ましい。糖類は、糖（ショ糖、水飴、乳糖、ブドウ糖、デンプンなど）、糖アルコールまたは高甘味度甘味料などであり得る。糖類は、より好ましくは、マルチトール、還元パラチノース、パラチノース、ラクチトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、アスパルテームL-フェニルアラニン化合物、トレハロースおよびマンニトールから選択される。錠菓の配合は当該分野で公知の配合に従い得る。

[0143] 一方、齲蝕は細菌が引き起こす疾患である。よって、本発明の組成物および食品においては、抗菌剤またはプラーク形成阻害剤との併用も効果的である。ハイドロキシアパタイトが齲蝕原性細菌を吸着することも知られている。殺菌剤および抗菌剤の例としては、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジウム、パラペン、安息香酸、エタノールなどのアルコール類などが挙げられる。比較的安全性の高い物質として、キチンキトサン、キトサンオリゴ糖、ラクトフェリン、ポリフェノールなどとの組み合わせが挙げられる。また、細菌によって発症した炎症を抑える薬剤も併用できる。主な抗炎症剤としては、ゲニステイン、ナリンゲニンなどのフラボノイド類、ポリアミン、 β -グルカン、アルカロイド、ヘスペリジン、ヘスペレチン、糖転移ヘスペリジンなどが挙げられる。これらの種々の薬剤は、本発明の組成物および食品中に必要に応じて含まれ得る。

[0144] (3. 本発明の食品)

1つの実施形態では、本発明の食品は、抗齲蝕用食品であって、該食品は、(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または(ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールを含み；該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；該食品の(1)の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が1 mM~12 mMとなるのに適切な量で

あり；該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が0.2 ppm～100 ppmとなるのに適切な量であり；該食品の該ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノールの濃度が0.001重量%～0.1重量%となるのに適切な量であり；そして該食品は、喫食時に5分以上口腔内に滞留する。

[0145] 1つの実施形態では、本発明の食品は、抗齲蝕用食品であって、該食品は、（1）（i）リン酸化糖カルシウム塩；または（ii）リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；（2）フッ化物；および（3）ポリフェノールを含み；該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；該食品の（1）の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が1 mM～12 mMとなるのに適切な量であり；該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が0.2 ppm～100 ppmとなるのに適切な量であり；該食品の該ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノールの濃度が該フッ素濃度の10倍～200倍となるのに適切な量であり；そして該食品は、喫食時に5分以上口腔内に滞留する。

[0146] 1つの実施形態では、本発明の食品は、抗齲蝕用食品であって、該食品は、抗齲蝕用食品であって、該食品は、（1）（i）リン酸化糖カルシウム塩；または（ii）リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；（2）フッ化物；および（3）ポリフェノールを含み；該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；該食品の（1）の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が1 mM～12 mMとなるのに適切な量であり；該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が（1）の成

分由来のカルシウム濃度の0.005倍～0.1倍となるのに適切な量であり；該食品の該ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノールの濃度が該フッ素濃度の10倍～200倍となるのに適切な量であり；そして該食品は、喫食時に5分間以上口腔内に滞留する。

[0147] (3 a. 本発明の食品の製造方法)

本発明の食品は、(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または(ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールを含むように、当該分野で公知の任意の方法によって製造され得る。

[0148] 上記(ii)の場合、リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせを本発明の食品中に実質的に均一に含むことが好ましい。これらを均一に含む食品は、製造が容易であるという利点がある。

[0149] 上記(ii)の場合、リン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖を含む部分と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩を含む部分とを分けてもよい。この場合には、本発明の食品においては、リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖が放出されるのと同様またはそれよりも後にリン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩が食品から放出されるように設計されるべきである。リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩の方がリン酸化糖またはその塩よりも早く放出されると、カルシウムイオンが歯面に無秩序に沈着してしまい、好ましくないからである。

[0150] 本発明の食品においては、フッ化物もまた使用される。フッ化物は、リン酸化糖の塩またはリン酸化糖と同時に、またはリン酸化糖の塩またはリン酸化糖よりも後に放出されるように設計されるべきである。

[0151] 本発明の食品においては、ポリフェノールもまた使用される。ポリフェノールは、リン酸化糖の塩またはリン酸化糖と同時に放出されるように設計さ

れるべきである。

[0152] 本発明の食品においては、リン酸源化合物もまた使用され得、その場合には、リン酸源化合物がリン酸化糖の塩またはリン酸化糖と同時に、またはリン酸化糖の塩またはリン酸化糖よりも後に放出されるように設計されることが好ましい。

[0153] これらのことは、本発明の全ての食品および組成物について適用される。

[0154] (3 b. 本発明の食品)

本発明の食品は、(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールを含む、任意の食品であり得る。本発明の食品がリン酸化糖カルシウム塩を含む場合は、本発明の食品は他にリン酸化糖またはその塩を含む必要はないが、含んでもよい。

[0155] 本発明の食品の例としては、例えば、チューインガム類；キャンディー類；錠菓；複合飲料；ヨーグルトなどの半流動性食品；ビスケット、せんべいなどの焼き菓子；アイスクリームなどの冷菓；ゼリーなどのゲル状の食品；および麺が挙げられる。チューインガム類、キャンディー類および錠菓は、有効成分を口腔内に長時間にわたって滞留させることが可能であることから、本発明の食品として好適である。刺激唾液には予めカルシウムイオンが約 1 ~ 1.5 mM 濃度含まれていることが知られており、商品設計時に考慮することが望ましい。

[0156] 本発明の食品がチューインガム類である場合、チューインガム類は、糖衣ガムまたは板ガムであり得る。チューインガム類は、そのいずれの部分もが、(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノール、を含むことが好ましい。ガムが糖衣ガムであって、リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化

糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせを含む場合、糖衣部分はリン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖を含んでおり、ガム部分はリン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩を含んでいることが好ましい。チューインガム類が板ガムの場合であって、リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせを含む場合、このチューインガム類は、マイクロカプセルを含む板ガムであり、ガム部分がリン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖を含んでおり、マイクロカプセルがリン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩を含んでいることが好ましい。どちらの場合も、リン酸化糖はリン酸化糖含有部分、カルシウム含有部分のどちらか、あるいは両方に含まれていてもよい。

[0157] 本発明の食品がキャンディー類である場合、キャンディー類は、単層のキャンディーであっても、複数層キャンディーであってもよい。キャンディー類とは、ショ糖および水飴などの糖類を主原料とし、糖類を煮詰める工程を含む方法によって製造される食品をいう。キャンディー類は、ソフトキャンディーとハードキャンディーとに分類される。ソフトキャンディーの例としては、ソフトキャラメル、ハードキャラメル、ヌガーおよびマシュマロが挙げられる。ハードキャンディーの例としては、ドロップ、タフィおよびブリットルが挙げられる。

[0158] 本発明の食品が単層キャンディーである場合、このキャンディーは、（１）（ｉ）リン酸化糖カルシウム塩；または（ｉｉ）リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；（２）フッ化物；および（３）ポリフェノールを実質的に均一に含むことが好ましい。単層キャンディーは複数層キャンディーよりも製造が容易であるという利点を有する。

[0159] 複数層キャンディーがセンター層とそれを取り囲むコーティング層との２層からなるキャンディーである場合、例えば、センター層およびコーティン

グ層の両方に（１）（ｉ）リン酸化糖カルシウム塩；または（ｉｉ）リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；（２）フッ化物；および（３）ポリフェノールを含んでもよく、あるいは、センター層およびコーティング層のいずれか一方にのみこれらを含んでもよい。１つの実施形態では、センター層は、リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖を含んでおり、コーティング層はリン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩を含んでいることが好ましい。センター層は、硬質キャンディーであっても、軟らかいキャンディーであっても、またはクリームであってもよい。コーティング層は、硬質キャンディーであっても、軟らかいキャンディーであっても、糖衣であっても、または粉末の層であってもよい。本発明のキャンディー類は１層キャンディーおよび２層キャンディーに限定されず、さらなる層が設けられてもよい。

[0160] １つの実施形態では、本発明の食品は、キャンディーによってガムが包まれた菓子（糖衣キャンディー・ガムともいう）であってもよい。この場合、例えば、キャンディーおよびガムの両方に（１）（ｉ）リン酸化糖カルシウム塩；または（ｉｉ）リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；（２）フッ化物；および（３）ポリフェノールを含んでもよく、あるいは、キャンディーおよびガムのいずれか一方にのみこれらを含んでもよい。本発明の食品が糖衣キャンディー・ガムであって、（ｉｉ）リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせを含む場合、キャンディー部分にリン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖を含み、キャンディー部分にリン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩を含む構成としてもよい。

[0161] 本発明の食品が錠菓である場合、錠菓は、単層錠菓であっても、複数層錠菓であってもよい。本発明の食品が単層錠菓である場合、この錠菓は、（１

) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールを実質的に均一に含むことが好ましい。単層錠菓は複数層錠菓よりも製造が容易であるという利点を有する。

[0162] 本発明の食品が複数層錠菓である場合、例えば、全ての層に(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールを含んでもよく、あるいは、いずれか1つまたは2つの層にのみこれらを含んでもよい。本発明の食品が3層からなる3層錠菓であって(ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせを含む場合、2つの層に挟まれた真ん中の層がリン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩を含んでおり、この層を挟んでいる2つの層がリン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖を含まむことが好ましい。

[0163] 本発明の食品がアイスクリームなどの冷菓である場合、本発明の食品は、(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールを実質的に均一に含むことが好ましい。

[0164] 別の実施形態では、本発明の食品は、ベースとなる冷菓中に固体食品を含む冷菓であり得る。この場合、例えば、ベースとなる冷菓および固体食品の両方に(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールを含んでもよく、あるいは、ベースとなる冷菓および固体食品のいずれか一方にのみこれらを含んでもよい。本発明の食品がベー

スとなる冷菓中に固体食品を含む冷菓であって、(i i) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせを含む場合、ベースとなる冷菓中にリン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖を含み、固体食品中にリン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩を含む構成としてもよい。

[0165] 本発明の冷菓またはこのようなベースとなる冷菓の例としては、アイスクリーム、アイスマルク、ラクトアイスおよび氷菓が挙げられる。このような固体食品は例えば、ゲルであり得る。このような固体食品の例としては、例えば、タピオカ、ナタデココ、寒天、ゼリー、ババロア、ジャムなどが挙げられる。このような固体食品は任意の大きさであり得るが、好ましくは直径2 mm以上、より好ましくは直径3 mm以上である。固体食品の直径は、例えば、4 mm以上、5 mm以上、6 mm以上、7 mm以上、8 mm以上、9 mm以上または10 mm以上であってもよい。固体食品の直径は、好ましくは15 mm以下であり、より好ましくは14 mm以下であり、さらに好ましくは13 mm以下である。固体食品の直径は、例えば、12 mm以下、11 mm以下、10 mm以下、9 mm以下、8 mm以下、7 mm以下、6 mm以下または5 mm以下であってもよい。

[0166] 本発明の食品の重量は、任意の重量であり得る。本発明の食品の重量は、好ましくは約0.05 g以上であり、より好ましくは約0.1 g以上であり、さらに好ましくは約0.5 g以上である。本発明の食品の重量は、好ましくは約5 g以下であり、より好ましくは約4 g以下であり、さらに好ましくは約3 g以下である。

[0167] 本発明の食品がチューインガム類である場合、チューインガム類の重量は、好ましくは約0.05 g以上であり、より好ましくは約0.1 g以上であり、さらに好ましくは約0.5 g以上である。チューインガム類の重量は、好ましくは約3 g以下であり、より好ましくは約2 g以下であり、さらに好ましくは約1 g以下である。

- [0168] 本発明の食品がキャンディー類の場合、キャンディー類の重量は、好ましくは約0.5 g以上であり、より好ましくは約1 g以上であり、さらに好ましくは約1.5 g以上である。キャンディー類の重量は、好ましくは約5 g以下であり、より好ましくは約4 g以下であり、さらに好ましくは約3 g以下である。
- [0169] 本発明の食品が錠菓である場合、錠菓の重量は、好ましくは約0.05 g～約10 g、より好ましくは約0.1 g～約5 gであり、さらに好ましくは約0.2 g～約3 gである。
- [0170] 本発明の食品は、任意の形状であり得る。例えば、本発明の食品がチューインガム類、キャンディー類および錠菓の場合、円盤状、球状、ラグビーボール状、ハート型などであり得る。例えば、本発明の食品が複合飲料、ヨーグルトなどの場合はもちろん、特に決まった形状はない。
- [0171] 1つの実施形態では、本発明の食品がリン酸化糖またはその塩（ただし、カルシウム塩を除く）を含む場合、本発明の食品中のリン酸化糖およびその塩の含有量は、食品の形態、摂食の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、本発明の食品中のリン酸化糖およびその塩の含有量（合計）は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のリン酸化糖が好ましくは約1.0 mM以上、より好ましくは約1.5 mM以上、さらに好ましくは約2.0 mM以上、特に好ましくは約2.5 mM以上、最も好ましくは約3.0 mM以上となるのに適切な量である。例えば、本発明の食品中のリン酸化糖およびその塩の含有量（合計）は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のリン酸化糖が好ましくは約12 mM以下、より好ましくは約6 mM以下、さらに好ましくは約5 mM以下、特に好ましくは約4.5 mM以下、最も好ましくは約4 mM以下となるのに適切な量である。
- [0172] 食品に関して本明細書中で使用する場合、「含有量が、該食品が口腔内に存在する際に、該口腔内の唾液中のその濃度が1.0 mM以上の濃度となるに適切な量である」とは、本発明の食品を喫食し始めてから20分間の間に口腔内に生成する液体を採取し、その液体中のその成分の濃度を測定した場

合の濃度が1.0 mMになるに適切な量をいう。例えば、1分ごとに20回採取を行う方法が可能であり、その場合、20回採取された液体を合わせたものを測定サンプルとすることができる。当該20分間の間、その食品は飲み込まないで口腔内で保持しておくことが好ましい。あるいは、20分間の間に食品を少しずつ口の中に入れて咀嚼してもよい。そして、喫食者が、唾液が口腔内に溜まって来たと感じるごとにその唾液を吐き出してもらい、その吐き出された液体を収集する方法などが可能である。ただし、唾液を吐き出す際には食品を吐き出さないように注意させる。他の濃度の場合についても同様に解釈される。本明細書中では、用語「唾液」とは、口腔腺から分泌される純粋な唾液ではなく、口腔内で食物を咀嚼した場合に口腔内にたまる液体を唾液と呼ぶ。この場合、口腔内にたまる液体は、純粋な唾液と、食品由来の液体部分と、食品由来の各種溶質との混合物である。食品への各成分の配合量は、食品の重量、大きさなどによって変化する。食品の1回摂取量が大きい場合、摂取量が小さい場合よりも低い含有量になるように配合される。例えば、同じ使用量を達成するためには、2gの食品中の配合量(%)は、1gの食品中の配合量(%)の約0.5倍になる。人間の唾液は、20分間で平均約20mL分泌される。そのため、食品への配合量は、20mLの唾液に対してどれだけ溶出するかを考慮して設定される。このような配合量の設定は、当業者によって容易に実施され得る。

[0173] 食品がリン酸化糖またはその塩を含有するチューインガムである場合、このガムを口腔内で約20分間咀嚼すると、20分間のうちに、このガムに含まれるほぼ全てのリン酸化糖およびその塩が唾液中に溶出する。

[0174] 食品がリン酸化糖またはその塩とともにフッ化物を含有するチューインガムである場合、このガムを口腔内で約20分間咀嚼すると、20分間のうちに、このガムに含まれるフッ化物のうちの約50%~約60%のフッ化物が唾液中に溶出する。

[0175] 食品がリン酸源化合物を含有するチューインガムである場合、このガムを口腔内で約20分間咀嚼すると、20分間のうちに、このガムに含まれるほ

ば全てのリン酸源化合物が唾液中に溶出する。

[0176] 1つの実施形態では、本発明の食品中の水溶性カルシウム塩（リン酸化糖カルシウムを含む）の含有量は、食品の形態、摂食の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、本発明の食品中の水溶性カルシウム塩の含有量は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウムの濃度が好ましくは約1.0 mM以上、より好ましくは約1.5 mM以上、さらに好ましくは約2.0 mM以上、特に好ましくは約2.5 mM以上、最も好ましくは約3.0 mM以上となるのに適切な量である。例えば、本発明の食品中の水溶性カルシウム塩の含有量は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウムの濃度が好ましくは約12 mM以下、より好ましくは約6 mM以下、さらに好ましくは約5 mM以下、特に好ましくは4.5 mM以下、最も好ましくは約4 mM以下となるのに適切な量である。

[0177] 例えば、水溶性カルシウム塩（リン酸化糖カルシウムを含む）がチューインガムに配合される場合、20分間の咀嚼中に出る唾液の量が20 mLでカルシウムの分子量が約40であるので、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度を1 mM～15 mMとするのには、1回摂取量として0.8 mg～12 mgのカルシウムを含めばよい（ $40 \times 1 \text{ (mM)} \times 0.02 \text{ (L)} = 0.8 \text{ mg}$ 、 $40 \times 15 \text{ (mM)} \times 0.02 \text{ (L)} = 12 \text{ mg}$ ）。それゆえ、ガムの重量をX g、配合量（カルシウムとして換算）をY%とすると、 $Y \text{ (\%)} = \{ (0.8 \sim 12 \text{ (mg)}) / (X \text{ (g)} \times 1000) \} \times 100$ によって配合量が決定される。例えば、ガムの重量が2 gの場合、カルシウムとしての配合量は、0.04～0.6重量%である。例えば、ガムの重量が1 gであれば、カルシウムとしての配合量は、0.08～1.2重量%であり、ガムの重量が10 gであれば、カルシウムとしての配合量は0.008～0.12重量%である。ガムの重量が他の重量である場合についても同様に計算される。ガム以外の食品についても同様に設計され得る。

[0178] 本発明の食品中のフッ化物の濃度は、口腔内で使用された場合に、口腔内

でのフッ化物イオンの濃度が約0.2 ppm～約100 ppm、より好ましくは約0.2 ppm～約1 ppmになるように調整されることが好ましい。

[0179] 1つの実施形態では、本発明の食品中のフッ化物の濃度は、食品の形態、摂食の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、本発明の食品中のフッ化物の濃度は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が好ましくは約0.01 ppm以上、より好ましくは約0.1 ppm以上、さらに好ましくは約0.2 ppm以上、なおさらに好ましくは約0.3 ppm以上、特に好ましくは約0.4 ppm以上、最も好ましくは約0.5 ppm以上となるのに適切な量である。フッ化物の濃度は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が好ましくは約100 ppm以下、より好ましくは約50 ppm以下、さらに好ましくは約10 ppm以下、特に好ましくは約5 ppm以下、最も好ましくは約1 ppm以下となるのに適切な量である。

[0180] フッ素の濃度が多過ぎる場合には、リン酸化オリゴ糖の作用効果が阻害される場合があり、その結果として十分な再石灰化効果が得られにくい。フッ素の濃度が少な過ぎる場合には、フッ素による歯質の改善効果が得られにくい。

[0181] 例えば、フッ化物がリン酸化糖またはその塩を含むチューインガムに配合される場合、20分間の咀嚼中に出る唾液の量が20 mLであり、配合量の約50%～約60%が放出されるので、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度を0.2～100 ppmとするのには、1回摂取量として0.008～4 mgのフッ素を含めばよい $(20(g) \times (0.2 \sim 100) \times 10^{-6} = 0.008 \sim 4(mg))$ 。それゆえ、ガムの重量をX g、フッ化物の配合量（フッ素として換算）をY%とすると、 $Y(\%) = \{0.004 \sim 2(mg) / (X(g) \times 1000)\} \times 100$ によって配合量が決定される。例えば、ガムの重量が2 gの場合、フッ素としての配合量は、0.0004～0.2重量%である。例えば、ガムの重量が1 gであれば、フッ素としての配合量は、0.0008～0.4重量%であり、ガム

の重量が10gであれば、フッ素としての配合量は0.00008~0.04重量%である。ガムの重量が他の重量である場合についても同様に計算される。ゴム以外の食品についても同様に設計され得る。

[0182] 特定の実施形態では、(1)の成分(すなわち、(i)リン酸化糖カルシウム塩;または(ii)リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ)の濃度が、カルシウム濃度として1mM~12mMである。この場合、フッ化物の濃度は、フッ素濃度として、(1)の成分由来のカルシウム濃度の約0.001倍以上であることが好ましく、約0.002倍以上であることがより好ましく、約0.003倍以上であることがさらに好ましく、約0.005倍以上であることが特に好ましく、約0.01倍以上であることが最も好ましい。この特定の実施形態の場合、フッ化物の濃度は、フッ素濃度として、(1)の成分由来のカルシウム濃度の約1.5倍以下であることが好ましく、約1.0倍以下であることがより好ましく、約0.5倍以下であることがさらに好ましく、約0.1倍以下であることが特に好ましく、約0.05倍以下であることが最も好ましい。

[0183] 1つの実施形態では、本発明の食品のポリフェノールの含有量は、食品の形態、摂食の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、本発明の食品中のポリフェノールの含有量は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の全てのポリフェノールの濃度の合計が好ましくは約0.0001重量%以上、より好ましくは約0.0005重量%以上、さらに好ましくは約0.001重量%以上、なおさらに好ましくは約0.003重量%以上、特に好ましくは約0.004重量%以上、最も好ましくは約0.001重量%以上となるのに適切な量である。食品のポリフェノールの含有量は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の全てのポリフェノールの濃度の合計が好ましくは約0.1重量%以下、より好ましくは約0.05重量%以下、さらに好ましくは約0.01重量%以下となるのに適切な量である。また、1つの実施形態では、食品のポリフェノールの含有量は、該

食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の全てのポリフェノールの濃度の合計が約0.001重量%以下、いっそう好ましくは、約0.003重量%以下、特に好ましくは約0.001重量%以下となるのに適切な量であってもよい。また、別の1つの実施形態では食品のポリフェノールの含有量は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の全てのポリフェノールの濃度の合計が約0.0001重量%以下、必要に応じて、約0.005重量%以下、約0.002重量%以下、または約0.001重量%以下となるのに適切な量とすることも可能である。

[0184] ポリフェノールの濃度が高すぎる場合には、十分な再石灰化効果が得られにくい。ポリフェノールが全く無いとカルシウムとフッ素とがやや反応しやすくなる。カルシウムとフッ素とが反応するとフッ化カルシウムが生じてしまい、歯にカルシウムを提供することができなくなり、再石灰化効果が阻害される。

[0185] 例えば、ポリフェノールがチューインガムに配合される場合、20分間の咀嚼中に出る唾液の量が20mLであるので、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のポリフェノール濃度を0.001重量%~0.1重量%とするのには、1回摂取量として0.2~20mgのポリフェノールを含めばよい(20(g) × (0.001~0.1) × 10⁻² = 1(mg))。それゆえ、ガムの重量をX g、ポリフェノールの配合量(ポリフェノールの合計量として換算)をY%とすると、 $Y(\%) = \{ (0.2 \sim 20) (mg) / (X (g) \times 1000) \} \times 100$ によって配合量が決定される。例えば、ガムの重量が2gの場合、ポリフェノールの配合量は、0.01~1重量%である。例えば、ガムの重量が1gであれば、ポリフェノールの配合量は、0.02~2重量%であり、ガムの重量が10gであれば、ポリフェノールの配合量は0.002~0.2重量%である。ガムの重量が他の重量である場合についても同様に計算される。ガム以外の食品についても同様に設計され得る。

[0186] フッ素濃度とポリフェノール濃度との比率としては、フッ素の量に対して

ポリフェノールの量が2000倍以下であることが好ましく、1000倍以下がより好ましい。さらに好ましくは、500倍以下であり、いっそう好ましくは200倍以下である。特に好ましくは100倍以下であり、最も好ましくは50倍以下である。また、フッ素の量に対してポリフェノールの量が1倍以上であることが好ましく、2倍以上がより好ましい。さらに好ましくは、5倍以上であり、いっそう好ましくは10倍以上である。特に好ましくは20倍以上であり、最も好ましくは30倍以上である。ポリフェノールの比率が高過ぎる場合には、十分な再石灰化効果が得られにくい。

[0187] 本発明の食品中の茶抽出物の含有量は、口腔内で使用された場合に、口腔内でのフッ化物イオンおよびポリフェノールの濃度が上記の好適な範囲内になるように調整されることが好ましい。

[0188] 1つの実施形態では、本発明の食品がリン酸源化合物を含む場合、この食品中のリン酸源化合物の含有量は、食品の形態、摂食の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、本発明の食品中のリン酸源化合物の含有量は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のリン酸濃度が、好ましくは約0.1mM以上、より好ましくは約0.5mM以上、さらに好ましくは約1mM以上、特に好ましくは約2mM以上、最も好ましくは約2.5mM以上となるのに適切な量である。例えば、本発明の食品中のリン酸源化合物の含有量は、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のリン酸濃度が、好ましくは約10mM以下、より好ましくは約8mM以下、さらに好ましくは約6mM以下、特に好ましくは約5mM以下、最も好ましくは約4mM以下となるのに適切な量である。

[0189] 1つの実施形態では、本発明の食品中のリン酸源化合物の含有量は、食品の形態、摂食の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、リン酸源化合物がチューインガムに配合される場合、20分間の咀嚼中に出る唾液の量が20mLでリン酸の分子量が約98であるので、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のリン酸濃度を0.1mM~10mMとするには、1回摂取量として0.0196mg~1.96mgのリン酸を含

めばよい ($98 \times 0.1 \text{ (mM)} \times 0.002 \text{ (L)} = 0.0196 \text{ mg}$ 、 $98 \times 10 \text{ (mM)} \times 0.002 \text{ (L)} = 1.96 \text{ mg}$)。それゆえ、ガムの重量を $X \text{ g}$ 、配合量 (リン酸として換算) を $Y\%$ とすると、 $Y (\%) = \{ (0.0196 \sim 1.96 \text{ (mg)}) / (X \text{ (g)} \times 1000) \} \times 100$ によって配合量が決定される。例えば、ガムの重量が 2 g の場合、リン酸としての配合量は、 $0.00098 \sim 0.098$ 重量%である。例えば、ガムの重量が 1 g であれば、リン酸としての配合量は、 $0.00196 \sim 0.0000196$ 重量%であり、ガムの重量が 10 g であれば、リン酸としての配合量は $0.000196 \sim 0.00000196$ 重量%である。ガムの重量が他の重量である場合についても同様に計算される。ガム以外の食品についても同様に設計され得る。

- [0190] 特定の実施形態でのガムへの配合量の最も好適な範囲を以下にまとめる：
 Ca / P 比 = 約 $1 \sim 2$ (望ましくは約 1.67)、これは、唾液中のリン酸約 3.6 mM を考慮した値であり、添加カルシウム / 唾液中平均値 = 約 $3.6 \text{ mM} +$ 添加リン酸量である；
 添加濃度の好適な量：
 カルシウム濃度 = 約 $1 \sim 12 \text{ mM}$ 、カルシウムは $\text{PO}_4 - \text{Ca}$ 由来のものであることが好ましい；
 ポリフェノール濃度 = 約 $0.001\% \sim 0.1\%$ ；
 リン酸濃度 = 約 $0 \sim 9 \text{ mM}$ (望ましくは約 $0.002 \sim 0.02\%$)；
 フッ素濃度 = 約 $0.5 \text{ ppm} \sim 100 \text{ ppm}$ (望ましくは約 $0.5 \sim 1 \text{ ppm}$)。

- [0191] (3c. 本発明の食品の喫食方法)

本発明の食品は、任意の用途に用いられ得る。本発明の食品は、健常人にも、初期齲蝕の治療を必要とする人にも、用いられ得る。

- [0192] 本発明の食品の摂取量、摂取頻度および摂取期間に特に制限はなく、任意に摂取され得る。

- [0193] 本発明の食品の摂取量は、好ましくは1回あたり、約 0.1 g 以上であり

、より好ましくは約0.2 g以上であり、さらに好ましくは約0.5 g以上であり、さらにより好ましくは約1 g以上である。本発明の食品の摂取量に特に上限はないが、例えば、1回あたり、約1000 g以下、約750 g以下、約500 g以下、約250 g以下、約100 g以下、約50 g以下、約40 g以下、約30 g以下、約20 g以下、約10 g以下、約7.5 g以下、約5 g以下、約4 g以下、約3 g以下、約2 g以下、約1 g以下などである。

[0194] 本発明の食品の摂取頻度は、任意に設定され得る。例えば、1週間に1回以上、1週間に2回以上、1週間に3回以上、1週間に4回以上、1週間に5回以上、1週間に6回以上、1週間に7回以上、1日1回以上、1日2回以上、1日3回以上などであり得る。本発明の食品の摂取頻度に上限はなく、例えば、1日3回以下、1日2回以下、1日1回以下、1週間に7回以下、1週間に6回以下、1週間に5回以下、1週間に4回以下、1週間に3回以下、1週間に2回以下、1週間に1回以下などであり得る。

[0195] 本発明の食品の摂取のタイミングは、食前であっても食後であっても食間であってもよいが、食後が好ましい。食前とは、食事の直前から食事を取る約30分前までをいい、食後とは、食事の直後から食事を取った約30分後までをいい、食間とは、食事を取ってから約2時間以上経過した後から次の食事まで約2時間以上前の時間をいう。

[0196] 本発明の食品の摂取期間は、任意に決定され得る。本発明の食品は、好ましくは約1日以上、より好ましくは約3日間以上、最も好ましくは約5日間以上摂取され得る。本発明の食品の摂取期間は、約1ヶ月以下、約2週間以下、約10日間以下であってもよい。口腔内での脱灰は日常的に起こり得るので、本発明の食品は、ほぼ永続的に摂取されることが好ましい。

[0197] 本発明の食品は、摂取の際、すなわち、喫食時にすぐには嚥下せずにある程度の時間にわたって口腔内に滞留させることが好ましい。本発明の食品を口腔内に滞留させる時間は、好ましくは約1分間以上、より好ましくは、約2分間以上である。さらに好ましくは約3分間以上であり、特に好ましくは

約5分間以上である。1つの好ましい実施形態では約10分間以上であり、さらに好ましい実施形態では約15分間以上である。本発明の食品を口腔内に滞留させる時間に特に上限はなく、例えば約1時間以下、約50分以下、約40分以下、約30分間以下、約20分間以下などであり得る。滞留時間が短すぎる場合には、再石灰化効果が得られにくい。

[0198] 本発明の食品がチューインガム類、キャンディー類、錠菓などの場合は、1回に1粒ずつ摂取されてもよく、1回に複数個（例えば、2個～10個）摂取されてもよい。1回に複数個を摂取する場合、いっぺんに複数個を口に入れて摂取してもよく、1個ずつ順々に複数個を摂取してもよい。本発明の食品がチューインガム類である場合、長時間噛み続けることが好ましく、本発明の食品がキャンディー類または錠菓である場合、噛まずに最後まで舐められることが好ましい。

[0199] 本発明の食品は、通常、包装されて販売される。この包装は、紙、プラスチック、セロハンなどの通常使用される包装であり得る。この包装には、本発明の食品の摂取量、摂取タイミング、摂取方法（例えば、ガムの場合、「2粒を約20分間以上かみ続けることが好ましい」）などについての指示が記載されていることが好ましい。あるいは、このような指示が記載された指示書が挿入されていてもよい。

[0200] （4. 本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物）

1つの実施形態では、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物は、（1）（i）リン酸化糖カルシウム塩；または（ii）リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；（2）フッ化物；および（3）ポリフェノールを含む組成物である。この組成物は、特定の実施形態では、ハイドロキシアパタイト微粒子も、リン酸化糖またはリン酸化糖の塩も含まないことが好ましい。この抗齲蝕用の口腔用組成物は、ハイドロキシアパタイト以外のリン酸カルシウム（例えば、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウムおよびリン酸三カルシウム）を含有し得る。本発明の初期齲蝕治療用組成

物は、フッ化物またはリン酸源化合物をさらに含むことが好ましい。1つの実施形態では、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物は、初期齲蝕治療用組成物であることが好ましい。

[0201] 本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物は、上記の材料のみからなってもよいが、上記以外の他の材料を含んでもよい。本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中に含まれ得る他の材料の例としては、粉末セルロース、デンプン、水、抗菌剤、および殺菌剤が挙げられる。

[0202] 本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物が粉末の場合、この組成物は、(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または(ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールを、従来公知の方法によって必要に応じて従来公知の他の材料と混合することによって製造され得る。

[0203] 本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物が液体の場合、この組成物は、(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または(ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；(2) フッ化物；および(3) ポリフェノールを従来公知の溶媒に添加し、従来公知の方法によって混合することによって製造され得る。

[0204] 1つの実施形態では、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中のリン酸化糖またはその塩の含有量の合計は、口腔用組成物の形態、使用の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中のリン酸化糖またはその塩（リン酸化糖カルシウムを除く）の含有量の合計は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のリン酸化糖の濃度が好ましくは約1.0 mM以上、より好ましくは約1.5 mM以上、さらに好ましくは約2.0 mM以上、特に好ましくは約2.5 mM以上、最も好ましくは約3.0 mM以上となるのに適切な量である。例えば、本発明の組成物中のリン酸化糖およびその塩の含有量（合計）

は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のリン酸化糖の濃度が好ましくは約10mM以下、より好ましくは約6mM以下、さらに好ましくは約5mM以下、特に好ましくは約4.5mM以下、最も好ましくは約4mM以下となるのに適切な量である。

[0205] 口腔用組成物に関して本明細書中で使用する場合、「含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のその濃度が1.0mM以上の濃度となるに適切な量である」とは、本発明の口腔内組成物を使用し始めてから20分間の間に口腔内に生成する液体を採取し、その液体中のその成分の濃度を測定した場合の濃度が1.0mMになるに適切な量をいう。他の濃度の場合についても同様に解釈される。口腔内にたまる液体は、純粋な唾液と、口腔用組成物由来の液体部分と、口腔用組成物由来の各種溶質との混合物である。

[0206] 口腔用組成物が歯磨剤および洗口剤などのように口腔内でほとんど薄められることなくそのままの濃度で作用するような形態で使用される場合には、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中のリン酸化糖またはその塩の含有量の合計は、リン酸化糖濃度に換算して、好ましくは約1.0mM以上であり、より好ましくは約1.5mM以上であり、さらに好ましくは約2.0mM以上であり、特に好ましくは約2.5mM以上であり、最も好ましくは約3mM以上である。またこの場合、例えば、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中のリン酸化糖またはその塩の含有量の合計は、カルシウム含量に換算して、好ましくは約10mM以下であり、より好ましくは約6mM以下であり、さらに好ましくは約5mM以下であり、特に好ましくは約4.5mM以下であり、最も好ましくは約4mM以下である。口腔用組成物が口腔内で薄められて使用されることが意図される組成物である場合、その希釈倍率を考慮して、成分が配合される。例えば、約20倍に希釈されることが意図される口腔用組成物の場合、20倍の濃度で配合される。

[0207] 1つの実施形態では、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中の水溶性カルシウム塩（リン酸化糖カルシウムを含む）の含有量は、口腔用組成物の形態、

使用の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中の水溶性カルシウム塩の含有量は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のカルシウムの濃度が好ましくは約1.0 mM以上、より好ましくは約1.5 mM以上、さらに好ましくは約2.0 mM以上、特に好ましくは約2.5 mM以上、最も好ましくは約3.0 mM以上となるのに適切な量である。例えば、本発明の組成物中の水溶性カルシウム塩の含有量は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のカルシウムの濃度が、好ましくは約10 mM以下、より好ましくは約6 mM以下、さらに好ましくは約5 mM以下、特に好ましくは約4.5 mM以下、最も好ましくは約4 mM以下となるのに適切な量である。

[0208] 口腔用組成物が歯磨剤および洗口剤などのように口腔内でほとんど薄められることなくそのままの濃度で作用するような形態で使用される場合には、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中の水溶性カルシウム塩の含有量の合計は、カルシウム含量に換算して、好ましくは約1.0 mM以上であり、より好ましくは約1.5 mM以上であり、さらに好ましくは約2.0 mM以上であり、特に好ましくは約2.5 mM以上であり、最も好ましくは約3 mM以上である。またこの場合、例えば、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中の水溶性カルシウム塩の含有量の合計は、カルシウム含量に換算して、好ましくは約10 mM以下であり、より好ましくは約6 mM以下であり、さらに好ましくは約5 mM以下であり、特に好ましくは約4.5 mM以下であり、最も好ましくは約4 mM以下である。口腔用組成物が口腔内で薄められて使用されることが意図される組成物である場合、その希釈倍率を考慮して、成分が配合される。例えば、約20倍に希釈されることが意図される口腔用組成物の場合、20倍の濃度で配合される。

[0209] 本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中のフッ化物の含有量は、口腔用組成物の形態、使用の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、本発明の口腔用組成物中のフッ化物の含有量は、口腔内で該組成物を使用す

る際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素濃度が好ましくは約 0.01 ppm 以上、より好ましくは約 0.1 ppm 以上、さらに好ましくは約 0.2 ppm 以上、なおさらに好ましくは約 0.3 ppm 以上、特に好ましくは約 0.4 ppm 以上、最も好ましくは約 0.5 ppm 以上となるのに適切な量である。フッ化物の含有量は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素濃度が好ましくは約 100 ppm 以下、より好ましくは約 50 ppm 以下、さらに好ましくは約 10 ppm 以下、特に好ましくは約 5 ppm 以下、最も好ましくは約 2 ppm 以下となるのに適切な量である。これらのことは、本発明の全ての抗齲蝕用の口腔用組成物について適用される。

[0210] 口腔用組成物が歯磨剤および洗口剤などのように口腔内でほとんど薄められることなくそのままの濃度で作用するような形態で使用される場合には、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中のフッ化物の含有量は、フッ素含量に換算して、好ましくは約 0.01 ppm 以上であり、より好ましくは約 0.1 ppm 以上であり、さらに好ましくは約 0.2 ppm 以上であり、さらにより好ましくは約 0.3 ppm 以上であり、特に好ましくは約 0.4 ppm 以上であり、最も好ましくは約 0.5 ppm 以上である。またこの場合、例えば、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中のフッ化物の含有量の合計は、フッ素含量に換算して、好ましくは約 100 ppm 以下であり、より好ましくは約 50 ppm 以下であり、さらに好ましくは約 30 ppm 以下であり、さらにより好ましくは約 10 ppm 以下であり、特に好ましくは約 5 ppm 以下であり、最も好ましくは約 2 ppm 以下である。口腔用組成物が口腔内で薄められて使用されることが意図される組成物である場合、その希釈倍率を考慮して、成分が配合される。例えば、約 20 倍に希釈されることが意図される口腔用組成物の場合、20 倍の濃度で配合される。

[0211] フッ素の濃度が高過ぎる場合には、リン酸化オリゴ糖の作用効果が阻害される場合があり、その結果として十分な再石灰化効果が得られにくい。フッ素の濃度が低すぎる場合には、フッ素による歯質の改善効果が得られにくい

。

[0212] 特定の実施形態では、(1)の成分(すなわち、(i)リン酸化糖カルシウム塩;または(ii)リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ)の濃度が、カルシウム濃度として1mM~12mMである。この場合、フッ化物の濃度は、フッ素濃度として、(1)の成分由来のカルシウム濃度の約0.001倍以上であることが好ましく、約0.002倍以上であることがより好ましく、約0.003倍以上であることがさらに好ましく、約0.005倍以上であることが特に好ましく、約0.01倍以上であることが最も好ましい。この特定の実施形態の場合、フッ化物の濃度は、フッ素濃度として、(1)の成分由来のカルシウム濃度の約1.5倍以下であることが好ましく、約1.0倍以下であることがより好ましく、約0.5倍以下であることがさらに好ましく、約0.1倍以下であることが特に好ましく、約0.05倍以下であることが最も好ましい。

[0213] 1つの実施形態では、本発明の口腔用組成物中のポリフェノールの含有量は、口腔用組成物の形態、使用の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。例えば、本発明の口腔用組成物中のポリフェノールの含有量は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の全てのポリフェノールの濃度の合計量が、好ましくは約0.0001重量%以上、より好ましくは約0.0005重量%以上、さらに好ましくは約0.001重量%以上、なおさらに好ましくは約0.003重量%以上、特に好ましくは約0.004重量%以上、最も好ましくは約0.001重量%以上となるに適切な量である。組成物中のポリフェノールの含有量は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の全てのポリフェノールの濃度の合計量が、好ましくは約0.1重量%以下、より好ましくは約0.05重量%以下、さらに好ましくは約0.01重量%以下となるに適切な量である。また、1つの実施形態では、組成物中のポリフェノールの含有量は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液と

の混合物中の全てのポリフェノールの濃度の合計量を約0.001重量%以下、いっそう好ましくは、約0.003重量%以下、特に好ましくは約0.001重量%以下とするに適切な量である。また、1つの実施形態では、組成物中のポリフェノールの含有量は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の全てのポリフェノールの濃度の合計量を約0.0001重量%以下、必要に応じて、約0.005重量%以下、約0.002重量%以下、または約0.001重量%以下とするに適切な量にすることも可能である。

[0214] ポリフェノールの濃度が多過ぎる場合には、十分な再石灰化効果が得られにくい。ポリフェノールが全く無いとカルシウムとフッ素とがやや反応しやすくなる。カルシウムとフッ素とが反応するとフッ化カルシウムが生じてしまい、歯にカルシウムを提供することができなくなり、再石灰化効果が阻害される。

[0215] フッ素濃度とポリフェノール濃度との比率としては、フッ素の量に対してポリフェノールの量が2000倍以下であることが好ましく、1000倍以下がより好ましい。さらに好ましくは、500倍以下であり、いっそう好ましくは200倍以下である。特に好ましくは100倍以下であり、最も好ましくは50倍以下である。また、フッ素の量に対してポリフェノールの量が1倍以上であることが好ましく、2倍以上がより好ましい。さらに好ましくは、5倍以上であり、いっそう好ましくは10倍以上である。特に好ましくは20倍以上であり、最も好ましくは30倍以上である。ポリフェノールの比率が高過ぎる場合には、十分な再石灰化効果が得られにくい。

[0216] 本発明の口腔用組成物中の茶抽出物の濃度は、口腔内で使用された場合に、口腔内でのフッ化物イオンおよびポリフェノールの濃度が上記の好適な範囲内になるように調整されることが好ましい。

[0217] 1つの実施形態では、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物がリン酸源化合物を含む場合、この組成物中のリン酸源化合物の濃度は、口腔用組成物の形態、使用の際の希釈率などを考慮して、任意に設定され得る。本発明の組成物

中のリン酸源化合物の濃度は、口腔内で使用された場合に、口腔内でのCa/P比が上記の好適な範囲内になるように調整されることが好ましい。特定の実施形態では、本発明組成物中でのリン酸源化合物の含有量は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のリン酸濃度が好ましくは約0.01mM以上、より好ましくは約0.05mM以上、さらに好ましくは約0.1mM以上、なおさらに好ましくは約0.2mM以上、特に好ましくは約0.5mM以上、最も好ましくは約1mM以上となるのに適切な量である。本発明の組成物中のリン酸源化合物の含有量は、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のリン酸濃度が好ましくは約15mM以下、より好ましくは約10mM以下、さらに好ましくは約9mM以下、特に好ましくは約7mM以下、最も好ましくは約5mM以下となるのに適切な量である。

[0218] 口腔用組成物が歯磨剤および洗口剤などのように口腔内でほとんど薄められることなくそのままの濃度で作用するような形態で使用される場合には、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中のリン酸源化合物の含有量は、リン酸含量に換算して、好ましくは約0.01mM以上であり、より好ましくは約0.05mM以上であり、さらに好ましくは約0.1mM以上であり、なおさらに好ましくは約0.2mM以上であり、特に好ましくは約0.5mM以上であり、最も好ましくは約1mM以上である。この場合、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物中のリン酸源化合物の含有量は、リン酸含量に換算して、好ましくは約15mM以下であり、より好ましくは約10mM以下であり、さらに好ましくは約9mM以下であり、特に好ましくは約7mM以下であり、最も好ましくは約5mM以下である。

[0219] 別の実施形態では、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物は以下のように使用され得る。まず、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物が所望の歯面（例えば、初期齲蝕の部分または健全な部分）に適用される。この組成物は、コントラ、ローラー、ブラシなどのような器具を用いて歯面に塗りこまれることが好ましい。この組成物を適用している間およびその後、唾液と接触してもよく

、適用されたカルシウムイオンおよびリン酸化糖イオンが流出しないように、唾液との接触を減らすための手段を講じてよい。唾液との接触を減らすための手段を講じる場合には、本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物は、充分量のリン酸源化合物を含むことが好ましい。この場合には、例えば、唾液を除去することが好ましい。唾液との接触を減らすための手段を講じる時間は、これらの組成物を適用しはじめてから約5分以上続けることが好ましく、約10分以上続けることがより好ましく、約15分以上続けることが最も好ましい。唾液との接触を減らすための手段を講じる時間に特に上限はないが、例えば、これらの組成物を適用しはじめてから約1時間以下、約45分間以下、約30分間以下、約25分間以下、約20分間以下などであり得る。唾液との接触を減らすための手段を講じることにより、初期齲蝕の再石灰化が顕著に促進され得る。本発明の抗齲蝕用の口腔用組成物を歯面に適用する前に、有機質除去剤を使用することが好ましい。

[0220] 本発明の組成物は、口腔内に投与する際、ある程度の時間にわたって口腔内に滞留させることが好ましい。本発明の組成物を口腔内に滞留させる時間は、好ましくは約1分間以上、より好ましくは、約2分間以上である。さらに好ましくは約3分間以上であり、特に好ましくは約5分間以上である。1つの好ましい実施形態では約10分間以上であり、さらに好ましい実施形態では約15分間以上である。本発明の組成物を口腔内に滞留させる時間に特に上限はなく、例えば約1時間以下、約50分以下、約40分以下、約30分間以下、約20分間以下などであり得る。滞留時間が短すぎる場合には、再石灰化効果が得られにくい。

[0221] 食品以外の口腔用組成物の形態としては、例えば、歯磨剤、洗口剤（マウスウォッシュともいう）、トローチ剤、ゲル剤、スプレー、ペースト、軟膏等が挙げられ、医薬組成物の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤等が挙げられる。またこれらの液剤を不織布などに含浸させた拭取り布のような形態のものや綿棒のような形態を用いることも可能である。

[0222] 本発明の口腔用組成物は、通常、容器に入れて、または包装されて販売される。この容器は、プラスチックなどの通常使用される容器であり得る。この包装は、紙、プラスチック、セロハンなどの通常使用される包装であり得る。この容器または包装には、本発明の口腔用組成物の摂取量、摂取タイミング、摂取方法（例えば、ガムの場合、「2粒を約20分間以上かみ続けることが好ましい」）などについての指示が記載されていることが好ましい。あるいは、このような指示が記載された指示書が挿入されていてもよい。

実施例

[0223] (1. 使用したリン酸化糖カルシウム塩)

以下の実験、実施例および試験例に用いたリン酸化糖カルシウム（ POs-Ca ）は、特開平8-104696号の実施例1の手順で、塩化ナトリウムの代わりに塩化カルシウムを用いて、馬鈴薯澱粉より調製したリン酸化糖カルシウムを指す。つまり、 $\alpha-1, 4$ 結合した2から8個のグルコースからなるオリゴ糖に分子内に1個から2個のリン酸基が結合し、これらのリン酸化糖にそれぞれカルシウムが結合したリン酸化糖カルシウムの混合物である。このリン酸化糖カルシウムは、3、4または5個のグルコースからなるオリゴ糖に分子内で1個のリン酸基が結合し、このリン酸基にカルシウムが結合しているものと5、6、7または8個のグルコースからなるオリゴ糖に分子内で2個のリン酸基が結合し、このリン酸基にカルシウムが結合しているものとの混合物である。ここで、1個のリン酸基が結合しているものと2個のリン酸基が結合しているものとのモル比は約8：2である。以下の実施例および試験例では、このようにして調製した塩を用いた。イオン交換樹脂を用いる本方法以外にも、一般的な電気透析によって、脱塩後、各金属塩を添加することで容易に各種金属塩のリン酸化糖が調製できる。なお、リン酸化糖のカルシウム塩については、江崎グリコ株式会社からリン酸化オリゴ糖カルシウムとして販売されているものも好適に用いることができる。

[0224] (2. 低ポリフェノール含量茶抽出物)

以下の実験、実施例および試験例に用いた低ポリフェノール含量茶抽出物

は、三井農林株式会社から入手した。低ポリフェノール含量茶抽出物は、通常の日本茶（煎茶）を30℃～100℃、好ましくは40℃～70℃で熱水抽出した後、タンニンを除去し、活性炭およびクロマトグラフィーカラムによってさらにカテキンを除去したものであり、食品として使用することができる材料である。ポリフェノール含量は、比色法によって測定した値であり、フッ素含量は、電極法によって測定した値である。

[0225] 実験1などで使用した低ポリフェノール含量緑茶抽出物1のフッ素含量は4650ppmであり、ポリフェノール含量は7重量%であった。

[0226] 実施例3などで使用した低ポリフェノール含量茶抽出物2のフッ素含量は3410ppmであり、ポリフェノール含量は9.85重量%であった。

[0227] これらの低ポリフェノール含量の茶抽出物に含まれるポリフェノールは、カテキン、ガロカテキン、カテキンガレート、ガロカテキンガレート、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキンガレートおよびエピガロカテキンガレートの混合物を主成分とする。これらのポリフェノールの合計量は、ポリフェノールの重量の合計の約70%以上であった。

[0228] これらの低ポリフェノール含量茶抽出物と同等の品質の材料は、日本茶（煎茶）を30℃～100℃、好ましくは40℃～70℃でのお湯で熱水抽出し、タンニンを除去し、活性炭およびクロマトグラフィーカラムによってさらにカテキンなどのポリフェノールを除去することによって製造することができる。

[0229] （3. 表層下脱灰病巣形成）

以下の実験、実施例および試験例においては、以下の方法によって表層下脱灰病巣形成を行った。エナメル質ブロック（10mm×10mm）をウシ切歯の冠部から切り出し、次いで口腔表面部分なしでこのブロックを樹脂に取り付けた。このブロックを、湿らせた研磨紙（#1000および#2000）で研磨して新たに平らなエナメル質表面を露出させた。エナメル質表面の一部にネイルバーニッシュを塗り、その後の脱灰処理から保護した。この部分はコントロールの健全部である。エナメル質ブロックの表面下脱灰病巣

を、8%メチルセルロースゲルおよび0.1M乳酸緩衝液（pH4.7に調整）の2層系において37°Cにて14日間浸漬することにより形成させた（ten Cate J. M. ら、Caries Res. 40, 400-407, 1996）。このようにして、健全部と脱灰部のあるウシ歯片を調製した。

[0230] （4. TMRの方法）

以下の実験、実施例および試験例においては、以下の方法によってトランスバーサルマイクロラジオグラフィー（Transversal Microradiography; TMR）解析を行った。再石灰化後または再脱灰後、水冷式ダイヤモンド鋸を用いて、エナメル質のブロックから薄い平行切片を切り出した。この薄い切片を平行な水平面になるように研磨して150 μ mの厚さにした。このエナメル質の薄い切片を、高分解能プレートを用い、20kVおよび20mAによって生成されたCu-K α X線によって13分間にわたってX線撮影し、現像し、顕微鏡解析をした（PW-3830, Philips, The Netherlands）。X線撮影の際には標準物質として種々の既知量のアルミニウムを使用して、同時に撮影し、カルシウム量の検量線を作成するために使用した。顕微鏡で観察されたデジタル画像からミネラルプロファイルを描写し、そしてInspektor Research Systems BV（The Netherlands）のソフトウェアによってミネラルパラメーター（脱灰深度（Ld）およびミネラル喪失量（ML））を計算した。平均値を標本あたりで計算し、そして統計的に解析した。

[0231] （実験1ならびに比較実験1-1および1-2：リン酸化糖カルシウム塩と通常のカフェイン抽出物との併用）

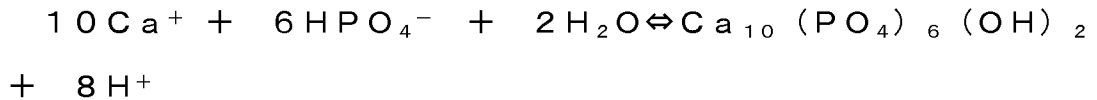
再石灰化を促進するためには、以下の2つのことが必要である：

（1）中性pH条件下でのカルシウム-リン酸の結合および不溶化を防ぐこと；

（2）脱灰患部へカルシウムイオンとリン酸イオンを供給し、ハイドロキ

シアパタイトの結晶成長へ寄与すること。

- [0232] カルシウムイオンがリン酸イオンと結合して再石灰化することにより、ハイドロキシアパタイトおよび水素イオンが形成される。この反応は、以下に示すように可逆的である：



それゆえ、カルシウムイオン濃度およびpHを測定することにより、再石灰化反応をモニターできる。さらに、ハイドロキシアパタイトの結晶核を利用することで、再石灰化反応の促進効果を評価できる (Tanaka, T., et al., Caries Res. 41 (4), 327 (2007))。

- [0233] 通常の茶抽出物または低ポリフェノール含量の茶抽出物が石灰化に与える影響を評価するために、各種再石灰化溶液中のpHおよびカルシウムイオンの経時変化を調べた。

- [0234] 詳細には、以下の表1の比較実験1-1の組成の再石灰化溶液、表1の比較実験1-2の組成の再石灰化溶液、および表1の実験1の組成の再石灰化溶液を調製した。比較実験1-1の再石灰化溶液は、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩 (POs-Ca) を含有するが茶抽出物を含有しない。比較実験1-2の再石灰化溶液は、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩および茶抽出物を含有する。実験1の再石灰化溶液は、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩および低ポリフェノール含量茶抽出物を含有する。これらの溶液はいずれも、リン酸源化合物 (KH₂PO₄) を含んでいた。カルシウムの供給源は、いずれもリン酸化オリゴ糖カルシウム塩であった。

- [0235] これらの溶液の調製の際、最初に微量の1N塩酸溶液とリン酸化オリゴ糖カルシウム塩およびリン酸源化合物、そして場合によっては緑茶抽出物を50mlの蒸留水に添加して混合した後、緩衝液であるHEPES溶液を添加し、最後に1N水酸化カリウム溶液を加えてpHを中性にした後、この溶液を100mlになるように蒸留水を加えてから、37°C、pH6.5±0.

02でインキュベーションを開始した。

[0236] [表1]

再石灰化溶液の組成

組成	比較実験1-1		比較実験1-2		実験1	
	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)
蒸留水	-	76.5	-	76.5	-	76.5
2M KCl溶液	100	5	100	5	100	5
1M HCl溶液	-	0.05	-	0.05	-	0.05
100mM KH ₂ PO ₄ 溶液	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
10% POs-Ca溶液* ¹	6	4.8	6	4.8	6	4.8
緑茶抽出物* ²	-	-	0.2 重量%	0.2g	-	-
低ポリフェノール含量 緑茶抽出物* ³	-	-	-	-	0.02重量 %	0.02g
200mM HEPES(pH7.0)	20	10	20	10	20	10
1M KOH溶液	-	0.05	-	0.05	-	0.05
合計	-	100	-	100	-	100
最終フッ素含量	Oppm		0.1ppm		0.9ppm	

*¹Caを5% w/w含む溶液。

*² 太陽化学株式会社製カメラエキス(粉末;ポリフェノール含量30重量%)。

*³ 三井農林株式会社製 低ポリフェノール含量緑茶抽出物1(粉末;フッ素含量4650ppm;ポリフェノール含量7%)。

[0237] インキュベートしながら、pHの変化およびCa濃度の変化を、比較実験1-1および1-2については5分毎に、そして実験1については1分毎に測定した。各時点でのpHおよびCa濃度を、電極により測定した。

[0238] インキュベート開始後、比較実験1-1については50分の時点で、比較実験1-2については60分の時点で、実験1については12分の時点で、結晶核(ハイドロキシアパタイト(和光純薬製)100mg)をそれぞれの溶液に添加し、その後、比較実験1-1および1-2については120分の時点まで、実験1については30分の時点まで、インキュベーションおよび測定を続けた。比較実験1-1の結果を図1に示し、比較実験1-2の結果を図2に示し、そして実験1の結果を図3に示す。

[0239] 図1(比較実験1-1)に示すように、茶抽出物を含まずリン酸化オリゴ糖カルシウムを含有する再石灰化溶液の場合、結晶核を添加せずにインキュベーションを続けると、カルシウム濃度もpHもほとんど変化せず、カルシ

ウムイオンの溶解性が保たれていた。そして、60分後に結晶核を添加することにより、ただちにカルシウム濃度およびpHの急激な低下が起こることがわかった。インキュベーション開始120分後には、反応開始時と比較してpH値が0.21低下し、カルシウムイオンが26.7%不溶化した。これは、結晶核が存在することによりカルシウム沈着が促進され、再石灰化が起こることを示す。

[0240] 一方、図2（比較実験1-2）に示すように、通常のカフェイン抽出物とリン酸化オリゴ糖カルシウム塩の両方を含有する再石灰化溶液の場合、溶液調製直後から急激にカルシウム濃度およびpHが低下し、ある一定のレベルまで低下すると、結晶核を添加してもそれ以上のカルシウム濃度の低下もpHの低下も起こらなかった。これは、結晶核とは無関係にカルシウムが沈殿することを示す。反応開始120分後には、反応開始時と比較してpH値が0.19低下し、カルシウムイオンが41.5%不溶化した。

[0241] 図1と図2との比較により、通常のカフェイン抽出物が、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩による再石灰化効果を阻害することがわかった。このカフェイン抽出物の主成分はポリフェノールであるので、カフェイン抽出物に含まれるポリフェノール（茶ポリフェノールともいう）が再石灰化を阻害することがわかった。茶ポリフェノールはカルシウムイオンを吸着することによって再石灰化を阻害すると考えられる。通常のカフェイン抽出物は、食品としては極めて多量にフッ素を含有するが、茶ポリフェノール含量も高く、再石灰化を阻害する。そのため、通常のカフェイン抽出物中のフッ素を再石灰化に利用することができないことがわかった。

[0242] 他方、図3（実験1）に示すように、低ポリフェノール含量緑茶抽出物とリン酸化オリゴ糖カルシウム塩の両方を含有する再石灰化溶液の場合、結晶核を添加せずにインキュベーションを続けると、カルシウム濃度もpHもほとんど変化せず、カルシウムイオンの溶解性が保たれていた。そして、60分後に結晶核を添加することにより、ただちにカルシウム濃度およびpHの急激な低下が起こることがわかった。反応開始120分後には、反応開始時と比較してpH値が0.2低下し、カルシウムイオンが12.4%不溶化し

た。これは、結晶核が存在することによりカルシウム沈着が促進され、再石灰化が起こることを示す。

[0243] これらの結果から、茶抽出物から大部分のポリフェノールを除去することにより、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩による再石灰化作用がほとんど阻害されないことがわかった。それゆえ、茶抽出物から大部分のポリフェノールを除去すれば、茶抽出物に含まれるフッ素を再石灰化および耐酸性の改善に有効活用できることがわかった。

[0244] (実施例 1 : フッ素濃度による効果の確認)

本実施例では、茶由来フッ素の濃度を検討した。

[0245] 以下の表 2 の耐酸性試験 A ~ C の組成の人工唾液を調製した。本実施例では、この人工唾液を再石灰化溶液として使用した。この際、微量の 1 N 塩酸溶液でカルシウムまたはリン酸を添加調整しておき、緩衝液である HEPES 溶液を加えた後 1 N 水酸化カリウム溶液を加えて pH を中性にした後、 $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、 $\text{pH} 6.5 \pm 0.02$ で、上記「3. 表層下脱灰病巣形成」のとおり脱灰処理を行った。脱灰処理の時点でエナメル質表面の 1/4 にネイルバーニッシュが塗られており、表面の 3/4 の部分が脱灰されていた。さらにこの脱灰部のうちの 1/3 にネイルバーニッシュを塗ることによって、エナメル質表面の 2/4 にネイルバーニッシュを塗ったウシ歯片を準備した。このウシ歯片をそれぞれの人工唾液に入れて $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ で 24 時間インキュベートした。その後、ウシ歯片を取り出して再石灰化溶液を除去し、再石灰化部の 1/2 にネイルバーニッシュを塗ることによって、エナメル質表面の 3/4 にネイルバーニッシュを塗ったウシ歯片を準備した。このウシ歯片を脱灰ゲルに浸漬して 37°C で 72 時間インキュベートすることにより、再石灰化部を再脱灰した。

[0246]

[表2]

人工唾液の組成						
組成	耐酸性試験A		耐酸性試験B		耐酸性試験C	
	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)
蒸留水	-	76.5	-	76.5	-	76.5
2M KCl溶液	100	5	100	5	100	5
1M HCl溶液	-	0.05	-	0.05	-	0.05
100mM KH ₂ PO ₄ 溶液	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
10% POs-Ca溶液* ¹	6	4.8	6	4.8	6	4.8
低ポリフェノール含量 緑茶抽出物* ¹	-	-	-	4.3mg	-	43mg
200mM HEPES(pH7.0)	20	10	20	10	20	10
1M KOH溶液		0.05		0.05		0.05
合計		100		100		100
最終フッ素含量	0ppm		0.2ppm		2ppm	
最終ポリフェノール含量	0ppm					

*¹Caを5% w/w含む溶液。比較実験1-1などで使用したものと同一。

*³ 三井農林株式会社製 低ポリフェノール含量緑茶抽出物1(粉末;フッ素含量4650ppm;ポリフェノール含量7%)。

[0247] 次いで、ウシ歯片を回収し、ネイルバーニッシュをはがした後、上記「4. TMR」に従ってトランスバーサルマイクロラジオグラフィー (Transversal Microradiography; TMR) 解析を行うことにより、X線撮影の顕微鏡写真を得た。結果を図4に示す。図4の上段の(a)～(c)は、耐酸性試験Aの結果を示し、図4の中段の(d)～(f)は耐酸性試験Bの結果を示し、そして図4の下段の(g)～(i)は耐酸性試験Cの結果を示す。図4の(a)、(d)、および(g)は、脱灰処理のみを行った部分のX線撮影の結果を示す。図4の(b)、(e)、および(h)は、最初の脱灰の後に再石灰化処理をし、その後、再脱灰をしていない部分のX線撮影の結果を示す。図4の(c)、(f)、および(i)は、最初の脱灰の後に各種再石灰化溶液で再石灰化処理をし、その後再脱灰した部分のX線撮影の結果を示す。図4において、黒い部分は背景であり、白い部分が歯の部分である。上側が表層側であり、歯の表層は白く見える。歯の表層のやや黒っぽい部分は脱灰された部分である。黒いほど脱灰の程度が高い。

- [0248] 図4の(b)を見ると、表層下がある程度再石灰化されて白っぽくなり、そして表層の上に層が形成されていることがわかる。図4の(c)を見ると、(b)で形成された層は除去され、表層下が再度黒っぽくなっており、再度脱灰されていることがわかる。従って、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩を含有し、茶由来フッ素を含まない再石灰化溶液を用いると、再石灰化は起こるが、その後、再脱灰をすることにより、再度、表層下脱灰が起こることがわかる。
- [0249] 図4の(e)を見ると、表層下がある程度再石灰化されて白っぽくなっていることがわかる。図4の(f)を見ると、表層下は(e)の表層下と同様に白っぽく、ほとんど脱灰されていないことがわかる。従って、0.2 ppmの茶由来フッ素およびリン酸化オリゴ糖カルシウム塩を含む再石灰化溶液を用いると、表層下の再石灰化が起こり、そして再脱灰処理をしても表層下があまり脱灰されないことがわかる。すなわち、耐酸性が獲得されたことが確認された。
- [0250] 図4の(h)を見ると、表層下は少し白っぽくなり、再石灰化されているが、再石灰化の程度は(e)の場合よりも低いことがわかり、そして表層の上にさらに白い層が形成されていることがわかる。図4の(i)を見ると、(h)で形成された表層の上の白い層の一部が除去され、表層下の脱灰も起こることがわかる。従って、2 ppmのフッ素およびリン酸化オリゴ糖カルシウム塩を含む再石灰化溶液を用いると、エナメル質表層の上にミネラルの層が形成されるが、表層下脱灰の再石灰化はあまり達成されず、再脱灰処理により表層の上のミネラルの層が除去され、表層下の脱灰も起こることがわかる。
- [0251] このように、リン酸化オリゴ糖カルシウムとフッ素とが共存することにより再石灰化効果および耐酸性効果が得られることがわかった。さらに、フッ化物イオンは反応性が高く、カルシウムイオンとの反応性も高く、高濃度で使用すると歯面の目的部位までフッ素がイオン化状態で到達しにくく、表層下脱灰が阻害されるため好ましくない。そのため、フッ化物イオンを適切に

設定する必要があること、そしてフッ素濃度は約0.2 ppmのような低濃度であることが好ましいことがわかった。

[0252] (実験2-1、2-2および比較実験2-1、2-2:ポリフェノール濃度の検討)

再石灰化溶液への低ポリフェノール含量緑茶抽出物の添加量を変化させることにより、再石灰化溶液中のポリフェノール濃度を0重量%、0.0011重量%、0.0017重量%または0.0022重量%に変化させて、ポリフェノール含量と得られる再石灰化効果との関係を確認した。

[0253] 詳細には、以下の表3の組成の再石灰化溶液を調製した。これらの溶液はいずれも、リン酸源化合物(KH_2PO_4)を含んでいた。カルシウムの供給源は、いずれもリン酸化オリゴ糖カルシウム塩であった。これらの溶液の調製の際、最初に微量の1N塩酸溶液とリン酸化オリゴ糖カルシウム塩、リン酸源化合物、および低ポリフェノール含量緑茶抽出物を50mlの蒸留水に添加して混合した後、緩衝液であるHEPES溶液を添加し、最後に1N水酸化カリウム溶液を加えてpHを中性にした後、この溶液を100mlになるように蒸留水を加えてから、37°C、pH6.5±0.02でインキュベーションを開始した。

[0254]

[表3]

再石灰化溶液の組成

組成	比較実験 2-1		実験2-1		実験2-2		比較実験 2-2	
	最終 濃度 (mM)	添加 量 (ml)	最終 濃度 (mM)	添加 量 (ml)	最終 濃度 (mM)	添加 量 (ml)	最終 濃度 (mM)	添加 量 (ml)
蒸留水	-	76.5	-	76.5	-	76.5	-	76.5
2M KCl溶液	100	5	100	5	100	5	100	5
1M HCl溶液	-	0.05	-	0.05	-	0.05	-	0.05
100mM KH ₂ PO ₄ 溶液	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
10% PO _s -Ca溶液* ¹	6	4.8	6	4.8	6	4.8	6	4.8
低ポリフェノール含量 緑茶抽出物* ³	-	-	-	15.7 mg	-	24.3 mg	-	31.4 mg
200mM HEPES (pH7.0)	20	10	20	10	20	10	20	10
1M KOH溶液		0.05		0.05		0.05		0.05
合計		100		100		100		100
最終フッ素含量	0 ppm		0.5 ppm		0.5 ppm		1.0 ppm	
最終ポリフェノール濃度	0%		0.0011 %		0.0017 %		0.0022 %	

*¹Caを5% w/w含む溶液。比較実験1-1などで使用したものと同一。

*³ 三井農林株式会社製 低ポリフェノール含量緑茶抽出物1(粉末;フッ素含量4650ppm;ポリフェノール含量7%)。

[0255] インキュベートしながら、Ca濃度の変化を、5分毎に測定した。各時点でのCa濃度を、電極により測定した。

[0256] インキュベート開始後、比較実験2-1および2-2については70分の時点で、実験2-1および2-2については25分、45分および70分の3つの時点で、結晶核(ハイドロキシアパタイト(和光純薬製)100mg)をそれぞれの溶液に添加し、その後、95分の時点まで、インキュベーションおよび測定を続けた。結果を図5に示す。

[0257] 図5に示すように、茶抽出物を含まずリン酸化オリゴ糖カルシウムを含有する再石灰化溶液の場合、結晶核を添加せずにインキュベーションを続けると、カルシウム濃度もpHもほとんど変化せず、カルシウムイオンの溶解性が保たれていた。そして、70分後に結晶核を添加することにより、ただちにカルシウム濃度の急激な低下が起こることがわかった。反応開始120分後には、反応開始時と比較してカルシウムイオンが約30%不溶化した。

[0258] 一方、ポリフェノール濃度が0.0011重量%および0.0017重量%の場合、結晶核を添加しなくても、インキュベーションし始めてから約10分の時点でカルシウム濃度がある程度低下した。しかし、結晶核の添加によってさらにカルシウム濃度が低下した。従って、ポリフェノール濃度が0.0017重量%以下であれば、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩の再石灰化効果をあまり阻害しないことがわかった。

[0259] さらに、ポリフェノール濃度が0.0022重量%の場合、結晶核を添加しなくても、インキュベーションし始めてから約10分の時点でカルシウム濃度が急激に低下し、その後も徐々にカルシウム濃度が低下した。結晶核を添加しても、その後のカルシウム濃度の低下はほとんど見られなかった。このことから、ポリフェノール濃度が0.0022重量%以上であると、ポリフェノールによってリン酸化オリゴ糖カルシウム塩の再石灰化効果を強く阻害することがわかった。

[0260] このように、再石灰化を阻害するポリフェノール含量を減少させると、お茶由来フッ素の利用性が高まることがわかった。リン酸化オリゴ糖カルシウム塩と低濃度のポリフェノールと低濃度のフッ化物とを併用することにより、フッ化物イオンとカルシウムイオンとの反応による不溶化が予防され、目的歯面に効率的にカルシウムイオンおよびフッ化物イオンを供給することがわかった。

[0261] (実施例2-1~2-3および比較例2-1~2-3:種々のフッ素濃度での再石灰化効果の確認)

(i) フッ素濃度の影響の検討

茶抽出物に含まれる低濃度のフッ素と PO_4-Ca との併用効果を、茶抽出物に含まれる低濃度のフッ素と $CaCl_2$ との併用効果と比較した。さらに、 PO_4-Ca の再石灰化効果を阻害せず、かつ、フッ素の耐酸性が得られる茶抽出物の添加濃度を検討した。

[0262] 本実施例および比較例では、「3. 表層下脱灰病巣形成」のとおり脱灰処理を行ったウシ歯片を使用した。このウシ歯片は、エナメル質表面の1/

4が健全部であってネイルバーニッシュが塗られており、表面の3/4の部分が脱灰されており、その脱灰部のうちの1/3にネイルバーニッシュが塗られているものであった。

[0263] 1日目に(1)まず、この歯片を以下の表4～表6に示す各種再石灰化溶液(pH6.5)中で37℃にて2時間インキュベートした。(2)次いで、蒸留水で洗浄し、水分を除去した後、以下の表7に示す脱灰溶液(Ca濃度1.5mM; P濃度0.9mM; pH5)中で37℃にて2時間インキュベートした。(3)次いで、蒸留水で洗浄し、水分を除去した後、新たに調製した表4～表6の各種再石灰化溶液中で37℃にて2時間インキュベートした。(3)においては、それぞれの実験において(1)と同じ組成の新しい再石灰化溶液を使用した。(1)～(3)のサイクル終了後、歯片を取り出し、Ca 1.5mM、P 5mM、NaCl 0.9%を含む水溶液中で37℃にて保管した。(1)～(3)を1サイクルとして7サイクル行った。

[0264] この3日間の処理では、再石灰化を1日4時間で7日間行ったので、合計28時間の再石灰化を行い、そして脱灰を1日2時間で7日間行ったので、合計14時間の脱灰を行った。

[0265] また、比較のために、0.5ppmのフッ素と PO_4-CaCl_2 との組み合わせ(実施例2-4; 実施例2-2と同じ組成の再石灰化溶液を使用した)、および0.5ppmのフッ素と $CaCl_2$ との組み合わせ(比較例2-8; 比較例2-3と同じ組成の再石灰化溶液を使用した)について、再石灰化処理のみを24時間行う実験も行った。

[0266]

[表4]

再石灰化溶液の組成

POs-Caを使用した場合

組成	実施例2-1		実施例2-2		実施例2-3		比較例2-1	
	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)
蒸留水	-	50	-	50	-	50	-	50
2M KCl	100	5	100	5	100	5	100	5
1M HCl	-	0.05	-	0.05	-	0.05	-	0.05
100mM KH ₂ PO ₄	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
10% POs-Ca* ¹	6	4.8	6	4.8	6	4.8	6	4.8
茶抽出物溶液* ²	1	1	0.5	0.5	0.2	0.2	-	-
200mM HEPES	20	10	20	10	20	10	20	10
蒸留水および 1M HCl* ³	pH6.5 に調整		pH6.5 に調整		pH6.5 に調整		pH6.5 に調整	
合計		100ml		100ml		100ml		100ml
最終フッ素濃度	1.0ppm	-	0.5ppm	-	0.2ppm	-	0ppm	-

*¹ Caを5% w/w含む溶液。比較実験1-1などで使用したものと同一。*² 三井農林株式会社製 低ポリフェノール含量緑茶抽出物1(粉末;フッ素含量4650ppm;ポリフェノール含量7%)0.22gを10mLの蒸留水に溶解することによって得た溶液。この溶液のフッ素濃度は100ppmである。*³ 上記材料の混合後、蒸留水を添加して90mlにし、その後、1M HClでpHを6.5に調整し、その後、合計量が100mlになるように蒸留水を添加した。

[0267] [表5]

CaCl₂を使用した場合

組成	比較例2-2		比較例2-3		比較例2-4		比較例2-5	
	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)
蒸留水	-	50	-	50	-	50	-	50
2M KCl	100	5	100	5	100	5	100	5
1M HCl	-	0.05	-	0.05	-	0.05	-	0.05
100mM KH ₂ PO ₄	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
100mM CaCl ₂	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
茶抽出物溶液* ²	1	1	0.5	0.5	0.2	0.2	10	10
200mM HEPES	20	10	20	10	20	10	20	10
蒸留水および 1M HCl* ³	pH6.5 に調整		pH6.5 に調整		pH6.5 に調整		pH6.5 に調整	
合計		100ml		100ml		100ml		100ml
最終フッ素濃度	1.0ppm	-	0.5ppm	-	0.2ppm	-	10ppm	-

*² 三井農林株式会社製 低ポリフェノール含量緑茶抽出物1(粉末;フッ素含量4650ppm;ポリフェノール含量7%)0.22gを10mLの蒸留水に溶解することによって得た溶液。この溶液のフッ素濃度は100ppmである。*³ 上記材料の混合後、蒸留水を添加して90mlにし、その後、1M HClでpHを6.5に調整し、その後、合計量が100mlになるように蒸留水を添加した。

[0268] [表6]

再石灰化溶液の組成
POs-CaおよびCaCl₂のいずれも使用しない場合

組成	比較例2-6		比較例2-7	
	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)
蒸留水	-	50	-	50
2M KCl	100	5	100	5
1M HCl	-	0.05	-	0.05
100mM KH ₂ PO ₄	0.9	0.9	0.9	0.9
100mM CaCl ₂	-	-	-	-
茶抽出物溶液* ²	10	10	0.5	0.5
200mM HEPES	20	10	20	10
蒸留水および 1M HCl* ³	pH6.5 に調整		pH6.5 に調整	
合計		100ml		100ml
最終フッ素濃度	10ppm	-	0.5ppm	-

*² 三井農林株式会社製 低ポリフェノール含量緑茶抽出物 1(粉末; フッ素含量4650ppm; ポリフェノール含量7%)0.22g を10mLの蒸留水に溶解することによって得た溶液。この溶液のフッ素濃度は100ppmである。

*³ 上記材料の混合後、蒸留水を添加して90mlにし、その後、1M HClでpHを6.5に調整し、その後、合計量が100mlになるように蒸留水を添加した。

[0269] [表7]

脱灰溶液の組成

組成	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)
蒸留水	-	50
2M KCl	100	5
1M HCl	-	0.05
100mM KH ₂ PO ₄	0.9	0.9
100mM CaCl ₂	1.6	1.6
200mM HEPES	20	10
蒸留水および 1M HCl* ³	pH5.0 に調整	
合計		100ml

*³ 上記材料の混合後、蒸留水を添加して90mlにし、その後、1M HClでpHを6.5に調整し、その後、合計量が100mlになるように蒸留水を添加した。

[0270] これらの処理の終了後、ウシ歯片を回収し、ネイルバーニッシュをはがした後、上記「4. TMR」に従ってトランスバーサルマイクロラジオグラフ

イー (Transversal Microradiography; TMR) 解析を行うことにより、X線撮影の顕微鏡写真を得て、ミネラルプロファイルを描写し、脱灰深度 (Ld) およびミネラル喪失量 (ML) を計算した。

[0271] 得られたミネラルプロファイルから、ミネラル喪失量の回復率 (%) および脱灰深度の回復率 (%) を計算した。ミネラル損失量を脱灰部のミネラル損失量 (Mineral loss) を100%の損失としたときの、再石灰化部のミネラルの回復率を以下の式に基づいて計算した：

$$\left[\frac{\{ (\text{脱灰部のミネラルの損失量}) - (\text{再石灰化部のミネラルの損失量}) \}}{(\text{脱灰部のミネラル損失量})} \right] \times 100 = \text{回復率} (\%)$$

なお、この計算方法は、他の全ての回復率の計算において適用される。

[0272] ミネラル喪失量の回復率 (%) についてのグラフを図6に示し、図6においては、7日間サイクリングした場合の結果のみを示す。

[0273] 図6において、 $\text{PO}_5 - \text{Ca}$ および CaCl_2 のいずれも使用せず、茶由来フッ素のみを含む場合、ミネラル喪失量はほとんど回復せず、むしろ減少した。茶由来フッ素と $\text{PO}_5 - \text{Ca}$ とを併用することにより、ミネラル喪失量の回復率が向上する傾向が得られた。また、茶由来フッ素と CaCl_2 を使用した場合、ミネラル喪失量の回復率は、茶由来フッ素と $\text{PO}_5 - \text{Ca}$ とを使用した場合よりも低かった。

[0274] フッ素濃度が0.5 ppmの場合の茶抽出物 + CaCl_2 について、7日間サイクリングした場合と再石灰化のみを行った場合とを比較すると、サイクリングした場合の方が脱灰深度の回復率が低い。これは、茶抽出物 + CaCl_2 による再石灰化が脱灰処理に耐えられないものであり、再石灰化の質が悪いことを示す。

[0275] 上述の実験結果から、茶抽出物 + $\text{PO}_5 - \text{Ca}$ による再石灰化効果は、フッ素濃度0.5 ppm付近がもっとも最適であると考えられた。これらのことから、実際のガムに配合する場合、口腔内でのフッ素濃度が約0.5 ppmになるように食品中のフッ素濃度を設計することが望ましいと考えられた

。

[0276] (i i) 0.5 ppmフッ素の条件での比較

上記の結果のうち、0.5 ppmフッ素のみ（ポリフェノールあり）、0.5 ppmフッ素+POs-Ca（ポリフェノールあり）、または0.5 ppmフッ素+CaCl₂（ポリフェノールあり）の場合の結果について、ミネラル喪失量回復率（%）を図7に示し、脱灰深度の回復率（%）を図8に示す。

[0277] 図7から、フッ素（ポリフェノールあり）のみの場合および0.5 ppmフッ素+CaCl₂（ポリフェノールあり）の場合はミネラル喪失量の回復がほとんど得られないが、0.5 ppmフッ素+POs-Ca（ポリフェノールあり）の場合は非常に高いミネラル喪失量の回復が得られたことがわかる。

。

[0278] 図8から、フッ素（ポリフェノールあり）のみの場合および0.5 ppmフッ素+CaCl₂（ポリフェノールあり）の場合は脱灰深度の回復がほとんど得られないが、0.5 ppmフッ素+POs-Ca（ポリフェノールあり）の場合は非常に高い脱灰深度の回復が得られたことがわかる。

[0279] 0.5 ppmフッ素+POs-Ca（ポリフェノールあり）および0.5 ppmフッ素+CaCl₂（ポリフェノールあり）の場合については、脱灰部および再石灰化部の歯片の硬さをMicrohardness（ビッカース法）によって測定した。脱灰部および再石灰化部の硬さ（ΔHV）を図9に示す。図9の結果、0.5 ppmフッ素+POs-Ca（ポリフェノールあり）の場合は、再石灰化することにより硬度が回復するが、0.5 ppmフッ素+CaCl₂（ポリフェノールあり）の場合は、再石灰化しても硬度が回復しないことがわかった。

[0280] このように、フッ素とPOs-Caとポリフェノールとを併用することにより、極めて高い再石灰化効果および硬度の回復が得られることがわかった。

。

[0281] （実施例3、ならびに比較例3-1および3-2：ガムの作製）

上記の人工唾液の再石灰化試験の結果から、唾液中に0.5ppmのフッ素が溶出すれば、再石灰化効果とともに硬度の回復効果が得られると考えられた。このことを考慮して粒ガムの配合を設計した。

[0282] 当該分野で通常行われる方法に従って以下の表8に記載の配合の材料をセンターガムの材料として使用し、通常通りに糖衣して粒ガムを製造した。実施例3のガムは、POs-Ca+F+ポリフェノール含有ガムであり、比較例3-1のガムは、POs-Caを含有するがフッ素およびポリフェノールを含有しないガムであり、比較例3-2のガムは、POs-CaもFもポリフェノールも含まない、コントロールのガムであった。この粒ガムの1個あたりの重量は平均約1.5gであり、センターガムの重量は平均約1.0gであり、糖衣部分の重量は平均約0.5gであった。

[0283] [表8]

センターガムの配合

材料	実施例3 POs-Ca+F	比較例3-1 POs-Ca(+)	比較例3-2 POs-Ca(-)F(-)
	配合量 (重量%)	配合量 (重量%)	配合量 (重量%)
ガムベース	35	35	35
POs-Ca* ¹	2.5	2.5	0
低ポリフェノール含量茶抽出物* ²	1.2	0	0
キシリトール	57.3	58.5	61
グリセリン	1	1	1
ミントオイル	3	3	3
計	100.0	100.0	100.0

*¹Caを5% w/w含む原料;粉末。

*² F含量が3410ppmでポリフェノール含量が9.85%の低ポリフェノール含量茶抽出物2を蒸留水で34.1倍に薄めてF含量が100ppmでポリフェノール含量が0.289%に調整したもの。

[0284] (実施例4:再石灰化試験)

上記の実施例3および比較例1-1、1-2で作製したガム、ならびに市販の茶由来フッ素含有ガムを使用して、再石灰化効果および脱灰に対する耐性について調べた。この市販の茶由来フッ素含有ガムは、フッ素量が1500ppm以上でポリフェノールが18%の原料をガム配合の1枚2.5g当たり0.88%含むガムである。

[0285] 初期齲蝕を形成したウシ歯片を「3. 表層下脱灰病巣形成」に従って調製

した。反応エリアを、健全部、脱灰部、再石灰化部および再脱灰部の4エリアに設定した。

[0286] 再石灰化試験の手順を詳細に以下に説明する。

[0287] (1) 各種ガム4粒を、40 mLの抽出用溶液A ($Ca/P=0.3$; pH 6.5) 中に37°Cで20分間浸漬することにより、ガムの成分を抽出して、抽出液Aを得た;

(2) 初期齲蝕を形成したウシ歯片を抽出液Aに浸漬して37°Cで2時間インキュベートした;

(3) 蒸留水でこの歯片を洗浄した;

(4) 40 mLの脱灰溶液Bを調製した。脱灰溶液Bは、HEPES緩衝液ベース; 乳酸でpH 5に調整した。37°C;

(5) (2) でA溶液に浸漬し、(3) で蒸留水で洗浄した歯片を(4) で調製した脱灰溶液Bに浸漬し、37°Cで2時間インキュベートした;

(6) 各種ガム4粒を、40 mLの抽出用溶液A ($Ca/P=0.3$; pH 6.5) 中に37°Cで20分間浸漬することにより、ガムの成分を抽出して、再度抽出液Aを得た;

(7) (5) で浸漬した歯片を(6) で調整した抽出液Aに浸漬して37°Cで2時間インキュベートした;

(8) 歯片を取り出して蒸留水で洗浄した;

(9) (8) の歯片をC保存液に浸漬し、37°Cにてインキュベーターで翌日まで保存した。

[0288] 上記(1)~(9)の行程で5日間処理した。5日間の処理後、再石灰化部の1/2の領域にネイルバーニッシュを塗布してその後の脱灰処理から保護した。この歯片を以下の表9に記載される脱灰溶液に浸漬して37°Cで72時間インキュベートすることにより再脱灰処理した。これらの処理条件は、口腔内でpHが変動することを反映させた条件である。

[0289]

[表9]

抽出用溶液A、脱灰溶液B、保存液Cの組成

組成	抽出用溶液A		脱灰溶液B		保存液C	
	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)
蒸留水	-	500	-	500	-	-
2M KCl	100	50	100	50	-	-
1M HCl	-	0.5	-	0.5	-	-
100mM KH ₂ PO ₄	3.6	36	3.6	36	5	5
1.80% NaCl	-	-	-	-	-	50
100mM CaCl ₂	1	10	1	10	1.5	1.5
1M 乳酸	-	-	-	-	-	100 μl
200mM HEPES	20	100	20	100	20	10
蒸留水および 1M HCl、1M KOH または 1M 乳酸* ¹	1M HCl で pH6.5 に調整		1M 乳酸で pH5 に調整		1M 乳酸で pH6 に調整	
合計		1L		1L		100ml

*¹ 上記材料の混合後、蒸留水を添加して90mlにし、その後、1M HClでpHを6.5に調整し、その後、合計量が100mlになるように蒸留水を添加した。

[0290] これらの処理の終了後、ウシ歯片を回収し、ネイルバーニッシュをはがした後、上記「4. TMR」に従ってトランスバーサルマイクロラジオグラフィ（Transversal Microradiography; TMR）解析を行うことにより、X線撮影の顕微鏡写真を得て、ミネラルプロファイルを描写し、脱灰深度（Ld）およびミネラル喪失量（ML）を計算した。

[0291] TMR解析のミネラルプロファイルから得られた結果、5日間の再石灰化処理によるミネラル喪失量の回復率および脱灰深度の回復率を計算した。結果を以下の表10および図10～図13に示す。

[0292] [表10]

	F Gum		POs-Ca+F Gum		POs-Ca Gum		Cont Gum	
	ML%	Ld%	ML%	Ld%	ML%	Ld%	ML%	Ld%
REM %	27.8	14.3	35.7	11.5	35.9	8.4	31.4	-1.7
ReDEM %	4.2	4.9	13.7	7.5	7.1	4.2	5.0	0.3

[0293] 図10は、再石灰化によるミネラル喪失量の回復率を示す。図11は、再石灰化による脱灰深度の回復率を示す。図12は、再脱灰後のミネラル喪失量の回復率を示す。図13は、再脱灰後の脱灰深度の回復率を示す。図10

をみると、再石灰化によるミネラル損失量の回復率にほとんど差がないが、図12から、脱灰後のミネラル損失量の回復率が大きく異なることがわかる。図10および図12から、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩とフッ素とを併用した場合の再石灰化が優れていることがわかる。図11をみると、再石灰化後の脱灰深度の回復率は、フッ素含有ガムが一番高い。しかし、図12をみると、脱灰後の脱灰深度の回復率は、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩とフッ素とポリフェノールとを併用した場合の方が高い。従って、リン酸化オリゴ糖カルシウム塩とフッ素とポリフェノールとを併用した場合、脱灰深度の回復率が高いことがわかった。

[0294] (実施例5：リン酸化オリゴ糖カルシウム塩および茶抽出物を含有するキャンディーの製造)

当該分野で通常行われる方法に従って、60：40の重量比のパラチニットおよび還元みずあめの混合物を水分値1.8重量%になるまで煮詰めてキャンディーベースを得る。このキャンディーベースに以下の表11に示す配合でリン酸化オリゴ糖カルシウム塩、茶抽出物、香料および着色料を加えて混合してシュガーレスキャンディーを調製する。このキャンディーの1個あたりの重量は約3.6gである。このキャンディー一粒を口腔内で溶解したとき分泌される唾液量が20mLと仮定したとき、唾液20mL中のリン酸化オリゴ糖カルシウム塩の濃度は、カルシウム濃度として約5.6mMであり、利用可能なフッ素濃度は、約0.5ppmである。

[0295] [表11]

シュガーレスキャンディーの配合

材料		配合量(重量%)
キャンディーベース	パラチニット	60
	還元みずあめ	40
キャンディーベース		96.7
リン酸化オリゴ糖カルシウム塩* ¹		2.5
茶抽出物* ²		0.1
香料		0.5
着色料		0.2
計		100.0

*¹ リン酸化オリゴ糖カルシウム塩は、Caを5% w/w含む原料。

*² F含量が3410ppmでポリフェノール含量が9.85%の低ポリフェノール含量茶抽出物2を蒸留水で薄めてF含量が3000ppmになるように調整したもの。

[0296] (実施例 6 : リン酸化オリゴ糖カルシウム塩および茶抽出物を含有するタブレットの製造)

当該分野で通常行われる方法に従って以下の表 1 2 に示す配合の材料を混合してタブレットを調製する。このタブレットの 1 個あたりの重量は約 1 g である。このタブレット 1 粒を口腔内で溶解した場合に分泌される唾液量を 20 mL と仮定したとき、唾液 20 mL 中のリン酸化オリゴ糖カルシウム塩の濃度は、カルシウム濃度として約 4.6 mM であり、利用可能なフッ素濃度は、約 0.5 ppm である。

[0297] [表12]

タブレットの配合	
材料	配合量(重量%)
ポリデキストロース	20
シュガーエステル	2
リン酸化オリゴ糖カルシウム塩 * ¹	7.5
茶抽出物 * ²	0.33
ソルビトール	64.67
パラチノース	5
香料	0.5
計	100.0

*¹ リン酸化オリゴ糖カルシウム塩は、Caを5% w/w含む原料。

*² F含量が3410ppmでポリフェノール含量が9.85%の低ポリフェノール含量茶抽出物2を蒸留水で薄めてF含量が3000ppmになるように調整したもの。

[0298] (実施例 7 : リン酸化オリゴ糖カルシウム塩および茶抽出物を含有する練り歯磨きの製造)

当該分野で通常行われる方法に従って以下の表 1 3 に示す配合の材料を混合して練り歯磨きを製造する。この歯磨剤 2 g を口腔内で溶解した場合に分泌される唾液量が 5 分間の歯磨きで 10 mL と仮定したとき、唾液 10 mL 中のリン酸化オリゴ糖カルシウム塩の含有量は、カルシウム濃度として約 5 mM であり、利用可能なフッ素濃度は、約 0.5 ppm である。

[0299]

[表13]

練り歯磨きの配合

材料	配合量(重量%)
リン酸化オリゴ糖カルシウム塩 * ¹	2
茶抽出物 * ²	0.67
シリカ	15
グリセリン	5
ソルビトール	20
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.5
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
サッカリンナトリウム	0.1
香料	1.0
安息香酸ナトリウム	0.1
水	残部
計	100.0

*¹ リン酸化オリゴ糖カルシウム塩は、Caを5% w/w含む原料。

*² F含量が3410ppmでポリフェノール含量が9.85%の低ポリフェノール含量茶抽出物2を蒸留水で薄めてF含量が3000ppmになるように調整したものを。

(実施例8：リン酸化オリゴ糖カルシウム塩および茶抽出物を含有する洗口剤の製造)

当該分野で通常行われる方法に従って以下の表14に示す配合の材料を混合して洗口剤を製造する。

[0300] [表14]

洗口剤の配合

材料	配合量(重量%)
リン酸化オリゴ糖カルシウム塩 * ¹	5
茶抽出物 * ²	0.33
エチルアルコール	5
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
グリセリン	10
メントール	1.0
キシリトール	17
塩化セチルピリジウム	0.25
精製水	残部
計	100.0

*¹ リン酸化オリゴ糖カルシウム塩は、Caを5% w/w含む原料。

*² F含量が3410ppmでポリフェノール含量が9.85%の低ポリフェノール含量茶抽出物2を蒸留水で薄めてF含量が3000ppmになるように調整したものを。

[0301] (実施例9：リン酸化オリゴ糖と共存させた場合のだ液中のフッ素濃度)

リン酸化糖カルシウムおよび茶ポリフェノールを含有する食品を咀嚼したとき、口腔内の唾液中のカルシウムイオンが1mM~12mMであり、フッ

化物イオンが0. 2 ppm~100 ppmとなることが好ましい。そのため、唾液中にフッ化物がイオンとしてどの程度遊離できるかを検討した。

[0302] 以下の方法で測定を行った。まず、パラフィン1粒(約1.15g)をそれぞれ3人の試験対象者に20分間咀嚼させた。咀嚼を始めてから20分後まで、試験対象者が唾液がたまつたと感じたら随時口腔内の唾液を吐き出させることにより、咀嚼唾液を得た。3人分の咀嚼唾液を合わせて使用した。咀嚼唾液の量は、合計102.5mlであった。次いで、I、IIでは、各ウェルに以下の表15に記載の所定量の茶フッ素またはNaFと唾液4mLを分注した。III、IVでは、各ウェルに以下の表15に記載の所定量の茶フッ素またはNaFと必要量の唾液にPOs-Caを溶かしたものを4mL分注した。この条件では、POs-Ca配合センターガム1粒の咀嚼あたりのPOs-Ca量を添加した。次に、pHをイオン電極で測定し、フッ化物イオン濃度を電極で測定し、カルシウムイオン濃度、リン酸イオン濃度を電極で測定した。

[0303] [表15]

No.	溶液の組成				結果				
	唾液 (mL)	茶F (μL)	NaF (μL)	POs-Ca (mg)	pH	Fの測定値 (ppm)	測定値-コントロールの値 (ppm)	添加したF量 (F理論値) (ppm)	Fの回収率 (%)
I-1	4	20	-	-	7.63	0.541	0.472	0.5	94.4
I-2	4	40	-	-	7.55	0.908	0.839	1.0	83.9
I-3	4	60	-	-	7.52	1.310	1.241	1.5	82.7
II-1	4	-	20	-	7.65	0.556	0.487	0.5	97.4
II-2	4	-	40	-	7.68	0.983	0.914	1.0	91.4
II-3	4	-	60	-	7.73	1.360	1.291	1.5	86.1
III-1	3	15	-	4	7.24	0.351	0.282	0.5	56.4
III-2	3	30	-	4	7.19	0.653	0.584	1.0	58.4
III-3	3	45	-	4	7.16	1.050	0.981	1.5	65.4
IV-1	3	-	15	4	7.43	0.390	0.321	0.5	64.2
IV-2	3	-	30	4	7.40	0.820	0.751	1.0	75.1
IV-3	3	-	45	4	7.40	1.190	1.121	1.5	74.7
V	3	-	-	4	7.37	0.0691	-	-	-

V=コントロール

茶フッ素(茶F)とNaFとは、それぞれフッ化物濃度100ppmとなるように溶液を調整した後、表に記載の量で各溶液に添加した。

[0304] 茶フッ素のみの場合の回収率および茶フッ素と POs-Ca を含む場合の結果を図 14 に示す。唾液中に POs-Ca と茶フッ素を溶解させると、茶フッ素から溶出するフッ素は添加濃度に対して約 5 割から約 6 割である。よって、配合量のうちの約半分程度しか溶出されないことをわかる。従って、 POs-Ca と茶フッ素を併用する場合には、茶フッ素を目的とする溶出濃度の 2 倍量程度配合することが望ましいと考えられる。

[0305] (実施例 10 配合量の設計と実際の溶出量)

上記実施例 9 の結果を考慮して、配合量を計算した。計算を以下のように行った：

1 g のセンターガム 1 粒あたり POs-Ca を 3.7% 配合する。 POs-Ca の重量のうちの 5 重量% がカルシウムの重量である。1 回のガム使用量は 2 粒である。唾液量は平均約 20 mL である。従って、このガム 2 粒中のカルシウムの量は、

$$1 \text{ g} \times 3.7\% \times 5\% \times 2 \text{ 粒} = 1.85 \times 2 \text{ mg} = 3.7 \text{ mg}$$

であり、これが唾液 20 mL 中にほぼ全て溶出すると考え、カルシウムの分子量が約 40 であるので、唾液中のカルシウム濃度は、

$$3.7 \text{ mg} / (20 \text{ mL} \times 40) \doteq 4.6 \times 10^{-3} \text{ M} = 4.6 \text{ mM}$$

次に、フッ素の量を計算すると、フッ素含有量が 3000 ppm の茶抽出物を原料 2 粒に 0.2 重量% 配合すると、フッ素濃度は 0.58 ppm となる。実施例 9 に記載のように、唾液中には約 5~6 割が溶出するので、6 割として計算する。0.5 ppm 以上溶出させることを考える。ガムに茶抽出物を 0.4 重量% 配合すると、全溶出で $0.58 \times 2 = 1.16 \text{ ppm}$ となる。その 6 割と考えて、唾液中の濃度は、 $1.16 \text{ ppm} \times 60\% = 0.696 \text{ ppm}$ となる。これにより、唾液中の濃度を 0.5 ppm 以上とすることができる。

[0306] このようにして設計したガムのセンターガム部分の組成を以下に示す。

[0307]

[表16]

センターガムの組成

材料	実施例10 POs-Ca+F	比較例10 POs-Ca(-)F(-)
	配合量 (重量%)	配合量 (重量%)
ガムベース	35	35
POs-Ca* ¹	3.7	0
低ポリフェノール含量茶抽出物* ²	0.4	0
キシリトール	56.9	61
グリセリン	1	1
ミントオイル	3	3
計	100.0	100.0

*¹ Caを5% w/w含む原料;粉末。

*² F含量が3410ppmでポリフェノール含量が9.85%の低ポリフェノール含量茶抽出物2を蒸留水で薄めてF含量が3000ppmになるように調整したもの。

[0308] 当該分野で通常行われる方法に従って表16に記載の配合の材料をセンターガムの材料として使用し、通常通りに糖衣して粒ガムを製造した。実施例10のガムは、POs-Ca+F含有ガムであり、比較例10のガムは、POs-CaもFも含まない、コントロールのガムであった。この粒ガムの1個あたりの重量は平均約1.5gであり、センターガムの部分の重量は平均約1.0gであり、糖衣部分の重量は平均約0.5gであった。

[0309] このガムをそれぞれ2人の対象者に20分間咀嚼させた。この20分間の間に、唾液がたまつたと感じたら唾液を吐き出させ、5分毎に唾液を分けて採取した。この際、ガムを吐き出さないようにさせた。それぞれの唾液中のカルシウムイオン濃度、リン酸濃度、フッ化物イオン濃度を電極法により測定した。POs-Ca+F/ガムについての測定結果を以下の表17に示す。

[0310] [表17]

POs-Ca+Fのガム(低ポリフェノール茶抽出物を0.4%配合) n=2

時間 (分)	唾液量 (mL)	pH	Ca/P	Ca (mM)	P (mM)	F (μ g/l)	F (ppm)	Ca (mg)	P (mg)
5	18.8	7.15	1.91	4.46	2.34	890.50	0.89	3.12	1.64
10	11.8	7.31	0.95	2.25	2.37	366.50	0.37	1.12	1.18
15	10.5	7.34	0.68	1.78	2.59	242.00	0.24	0.78	1.14
20	10.0	7.37	0.54	1.50	2.78	199.50	0.20	0.60	1.11

[0311] また、この結果を図15～19に示す。この結果、 $POs-Ca+F$ のガムでは、最初高濃度のカルシウムおよびフッ素が溶出し、その後、溶出量が徐々に低下した。他方、比較例のガムでは、カルシウムもフッ素も配合していないため、唾液中のフッ素量およびカルシウム量はほとんど変化せず、ほぼ一定であった。

[0312] 唾液中に溶出したフッ素イオン量の合計は、唾液量とフッ素イオン濃度とをかけて合計することにより求められる。合計 $=18.8 \times 0.89 + 11.8 \times 0.37 + 10.5 \times 0.24 + 10.0 \times 0.20 \div 23.5$
これを唾液量で割ることにより、平均フッ素イオン濃度が得られる。
平均 $=23.5 / (18.8 + 11.8 + 10.5 + 10.0) \div 0.5$ (ppm)

今回は、唾液を吐き出させて測定したため、唾液中のフッ素イオン濃度およびカルシウムイオン濃度は徐々に低下した。しかし、通常ガムを咀嚼する際には、唾液を吐き出しながら咀嚼することはなく、口腔中のフッ素イオン濃度およびカルシウムイオン濃度はそれほど低下しないと考えられる。従って、口腔内では約20分間にわたって約0.5 ppmのフッ素イオン濃度が達成されると考えられる。

[0313] (実施例11および比較例11：ガムの作製およびそのガムによる酸蝕予防)

(1) ガムの作製

当該分野で通常行われる方法に従って、以下の表18に記載の配合の材料をセンターガムの材料として使用し、通常通りに糖衣して粒ガムを製造した。実施例11のガムは、 $POs-Ca$ 2.5%配合+フッ素高含有茶抽出物1.2%配合ガム($POs-Ca+F$ (ポリフェノールあり))であり、比較例11-1のガムは、 $POs-Ca$ を含まない、フッ素高含有茶抽出物1.2%配合ガム(F (ポリフェノールあり))であり、比較例11-2のガムは、茶抽出物を含まない、 $POs-Ca$ 2.5%配合ガム($POs-Ca$)であり、比較例11-3のガムは、 $POs-Ca$ も茶抽出物も含まな

いPOs-Ca非配合ガム（Control）であった。これらの粒ガムの1個あたりの重量は平均約1.5gであり、センターガムの部分の重量は平均約1.0gであり、糖衣部分の重量は平均約0.5gであった。

[0314] [表18]

センターガムの配合

材料	実施例11 POs-Ca+F (ポリフェノールあり)	比較例11-1 F (ポリフェノールあり)	比較例11-2 POs-Ca	比較例11-3 Control (POs-Ca(-)F(-))
	配合量 (重量%)	配合量 (重量%)	配合量 (重量%)	配合量 (重量%)
ガムベース	35	35	35	35
POs-Ca * ¹	3.7	0	3.7	0
低ポリフェノール含量茶抽出物* ²	1.2	1.2	0	0
キシリトール	56.1	59.8	57.3	61.0
グリセリン	1	1	1	1
ミントオイル	3	3	3	3
計	100.0	100.0	100.0	100.0

*¹Caを5% w/w含む原料;粉末。

*² F含量が3410ppmでポリフェノール含量が9.85%の低ポリフェノール含量茶抽出物2を蒸留水で34.1倍に薄めてフッ素含量が100ppmでポリフェノール含量が0.289%に調整したものの。

[0315] (2) 酸蝕予防試験

使用歯片：「3. 表層下脱灰病巣形成」に記載の方法に従ってウシ歯片を調製した。1試験区あたり5本の試験を3回行った。4試験区で合計60本の歯片を使用した。

[0316] 以下の実験方法に従って酸蝕予防試験を行った。実験サイクルの模式図を図20に示す：

実験方法

1. あらかじめウォーターバスを37°Cに昇温しておいた。
2. 歯片中央部に3mm×3mmのウィンドウをネイルバーニッシュで作製した。
3. 600mlの擬似唾液（組成は表19に示す）およびクエン酸/擬似唾液溶液（pH3.0）（組成は表20に示す）を調製し、この溶液を37°Cになるまでインキュベートした。

4. 各ガム30粒ずつを、インキュベートした37°Cの擬似唾液300ml中で20分間揉み出した（37°C温浴中）。
5. ガムを揉み出した液に歯片を浸漬して1時間37°C温浴中でインキュベートした。
6. 歯片を回収し、蒸留水で洗浄した。
7. 歯片をクエン酸／擬似唾液溶液（pH3.0）（組成は表20に示す）に30秒間浸漬した。
8. 歯片を回収し、蒸留水で洗浄した。
9. 5～8の作業を1サイクルとしてこのサイクルを20回繰り返した。
10. 5回目、10回目および20回目の歯片を蒸留水に浸漬して一晚酸抜きした後、CLSMによってCLSMプロファイルを、およびSurfcoorder SE500によって表面粗さ（Roughness）を測定した。

[0317] [表19]

擬似唾液の組成

蒸留水	50ml
2M KCl	5.0ml
1M HCl	0.05ml
100mM KH ₂ PO ₄	3.6ml
100mM CaCl ₂	1.5ml
200mM HEPES	10ml
<u>HClでpH 6.5に調整した後、合計量が100mlになるように蒸留水を添加した。</u>	
合計	100ml

[0318] [表20]

クエン酸／擬似唾液(pH3.0)の組成

蒸留水	40ml
2M KCl	5.0ml
1M HCl	0.05ml
100mM KH ₂ PO ₄	3.6ml
100mM CaCl ₂	1.5ml
200mM HEPES	10ml
<u>2%クエン酸でpH 3.0に調整した後、合計量が100mlになるように蒸留水を添加した。</u>	
合計	100ml

[0319]

[表21]

測定条件

CLSM

(超深度形状測定顕微鏡:VK-8510, KEYENCE)

対物レンズ:50倍

PITCH:0.2 μm

RUNMODE:カラー超深度

OPTICAL ZOOM:1×

Surfcorder SE500

(表面粗さ測定機, Kosaka Laboratory Ltd.)

測定倍率:×2,000

送り早さ:0.5 mm/s

トレース長さ:8,800 mm

カットオフ:λc0.8 mm

評価長さ:カットオフ×10

[0320] CLSMプロファイルの結果を図21に示す。CLSMプロファイルの数値が低いほど、歯の深部が密に詰まっていることを示す。従って、POs-Ca+F（ポリフェノールあり）の場合に最も密に詰まっていることが確認された。

[0321] 表面粗さプロファイルの結果を図22に示す。表面粗さプロファイルが大きいほど歯の表面が粗いことを示す。従って、POs-Ca+F（ポリフェノールあり）の場合に歯の表面が最も滑らかであることが確認された。

[0322] このように、POs-Ca+F（ポリフェノールあり）の場合（すなわち、POs-Caと茶フッ素と茶ポリフェノールを含む場合）が酸による齲蝕を防ぐ効果が最も高いことが確認された。

[0323] （実施例12：茶フッ素以外のフッ素剤とPOs-Caおよびポリフェノールとの組み合わせ）

茶フッ素以外のフッ素剤とPOs-Caおよびポリフェノールとの組み合わせが石灰化に与える影響を評価するために、各種再石灰化溶液中のpHお

よびカルシウムイオンの経時変化を調べた。

[0324] 詳細には、以下の表 2 2 の実施例 1 2 - 1、1 2 - 2 または 1 2 - 3 の組成の再石灰化溶液を調製した。実施例 1 2 - 1 の再石灰化溶液は、フッ素剤としてフッ化ストロンチウムを使用する。実施例 1 2 - 2 の再石灰化溶液は、フッ素剤としてモノフルオロリン酸ナトリウムを使用する。実施例 1 2 - 3 の再石灰化溶液は、フッ素剤としてフッ化カリウムを使用する。これらの溶液はいずれも、リン酸源化合物 (KH_2PO_4) および低ポリフェノール含量茶抽出物を含んでいた。カルシウムの供給源は、いずれもリン酸化オリゴ糖カルシウム塩であった。

[0325] [表22]

各再石灰化溶液の組成

組成	実施例 12-1		実施例 12-2		実施例 12-3	
	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)	最終濃度 (mM)	添加量 (ml)
蒸留水	-	50	-	50	-	50
2M KCl溶液	100	5.0	100	5.0	100	5.0
1M HCl溶液	-	0.05	-	0.05	-	0.05
100mM KH_2PO_4 溶液	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
10% $\text{PO}_s\text{-Ca}$ 溶液* ¹	6.25	5.0	6.25	5.0	6.25	5.0
ポリフェノール粉末* ²	0.001 重量%	0.1g	0.001 重量%	0.1g	0.001 重量%	0.1g
SrF_2 溶液* ³	10ppm	1.0	-	-	-	-
SMFP溶液* ⁴	-	-	10ppm	1.0	-	-
KF溶液* ⁵	-	-	-	-	10ppm	1.0
200mM HEPES(pH7.0)	20	10	20	10	20	10
蒸留水および1M HCl溶液または1M KOH溶液	でpH6.5に調整した後、合計量が100mlになるように蒸留水を添加した。					
合計	-	100	-	100	-	100
最終フッ素含量	10ppm		10ppm		10ppm	

*¹Caを5% w/w含む溶液。

*² 三井農林株式会社製「ポリフェノン70A」;ポリフェノール含量>98%。

*³ SrF_2 溶液=フッ化ストロンチウム;Fを1000ppm含む溶液。

*⁴ SMFP溶液=モノフルオロリン酸ナトリウム溶液;Fを1000ppm含む溶液。

*⁵ KF溶液=フッ化カリウム溶液;Fを1000ppm含む溶液。

[0326] これらの溶液を調製してすぐに37°C、pH6.5でインキュベーションを開始した。インキュベートしながら、pHの変化およびCa濃度の変化を、5分毎に測定した。各時点でのpHおよびCa濃度を、電極により測定し

た。インキュベート開始後、実施例 12-1、実施例 12-2 および実施例 12-3 のいずれについても 60 分の時点で結晶核（ハイドロキシアパタイト（和光純薬製）100mg）をそれぞれの溶液に添加し、その後、120 分の時点まで、インキュベーションおよび測定を続けた。実施例 12-1 の結果を図 23（a）に示し、実施例 12-2 の結果を図 23（b）に示し、そして実施例 12-3 の結果を図 23（c）に示す。

[0327] この結果、従来、医薬品や医薬部外品、歯科材料に用いられているフッ素剤（フッ化ストロンチウム= SrF_2 、モノフルオロリン酸=MFP）を POs-Ca と併用してもカルシウムイオン、フッ素イオンいずれも中性領域で可溶化性を保つことができ、さらに再石灰化部位では両イオンを再石灰化部位に供給することができることが確認された。

[0328] （実施例 13 および比較例 13-1～13-4：低ポリフェノール茶抽出物による POs-Ca の味質改善）

（1）ガムの作製

10% POs-Ca 溶液（Ca を 5% w/w 含む溶液）、低ポリフェノール含量茶抽出物（F 含量が 3410 ppm でポリフェノール含量が 9.85% の低ポリフェノール含量茶抽出物 2 を蒸留水で 34.1 倍に薄めてフッ素含量が 100 ppm でポリフェノール含量が 0.289% に調整したもの）、およびポリフェノール粉末（三井農林株式会社製「ポリフェノン 70A」；ポリフェノール含量 > 98%）を蒸留水で薄めることにより、以下の 20 mL の水溶液を作製した：

実施例 13-1： POs-Ca+F （0.5ppm）

比較例 13-1： POs-Ca+F （0.5ppm）+ポリフェノール（1.0%）

比較例 13-2： POs-Ca+F （0.5ppm）+ポリフェノール（0.1%）

比較例 13-3： POs-Ca+F （0.5ppm）+ポリフェノール（0.05%）

比較例 13-4： POs-Ca+F （5.0ppm）

比較例 13-5： POs-Ca のみ。

[0329] ここで、「 POs-Ca 」は、2.5 重量%の POs-Ca を含むことを

示し、「F (0.5 ppm)」は低ポリフェノール含量茶抽出物由来のフッ素を0.5 ppm含むことを示し、「ポリフェノール (1.0%)」はポリフェノール粉末を1.0重量%含むことを示す。

[0330] 実施例13-1の水溶液は、POs-Caおよび低ポリフェノール含量茶抽出物を配合した水溶液 (POs-Ca+茶フッ素 (低濃度ポリフェノールを含む)) であり、比較例13-1~13-3の水溶液は、POs-Caおよび低ポリフェノール含量茶抽出物に加えてポリフェノールをさらに配合した水溶液 (POs-Ca+茶フッ素+高濃度ポリフェノール) であり、比較例13-4の水溶液は、POs-Caおよびフッ素高含有茶抽出物を配合した水溶液 (POs-Ca+茶フッ素 (低濃度ポリフェノールを含む)) である。比較例13-1~13-3の水溶液は、従来技術の茶抽出物を想定したものである。比較例13-5の水溶液はPOs-Caのみを配合した水溶液である。

[0331] 作製した水溶液の味を、熟練した試験者6名により評価した。水溶液を摂取してもらい、苦味、収斂味および塩味を感じるかを評価した。それぞれ、以下の評価基準で試験した。苦味を感じない=0、苦味を少し感じる=1、苦味を感じる=2、苦味をすごく感じる=3；収斂味を感じない=0、収斂味を少し感じる=1、収斂味を感じる=2、収斂味をすごく感じる=3；塩味を感じない=0、塩味を少し感じる=1、塩味を感じる=2、塩味をすごく感じる=3。得られた評価点数を平均した。苦味についての結果を図24に、収斂味についての結果を図25に、塩味についての結果を図26に示す。

[0332] 図24から明らかなように、ポリフェノールを多量に含むガムは苦味が強かったのに対し、ポリフェノールを少量しか含まない場合には苦味をほとんど感じなかった。また、低ポリフェノール高フッ素含量茶抽出物をフッ素濃度が5.0 ppmとなるように多量に加えた場合であっても苦味はほとんど感じなかった。これは、低ポリフェノール高フッ素含量茶抽出物を多量に配合してもガムの味を損なうことがないことを示す。

[0333] 図25から明らかなように、ポリフェノールを多量に含むガムは収斂味が強かったのに対し、ポリフェノールを少量しか含まない場合には収斂味を殆ど感じなかった。また、低ポリフェノール高フッ素含量茶抽出物をフッ素濃度が5.0ppmとなるように多量に加えた場合であっても収斂味はほとんど感じなかった。これは、低ポリフェノール高フッ素含量茶抽出物を多量に配合してもガムの味を損なうことがないことを示す。

[0334] 図26から明らかなように、低ポリフェノール高フッ素含量茶抽出物を含むガムは塩味をほとんど感じなかったのに対し、低ポリフェノール高フッ素含量茶抽出物を含まずPOs-Caを含むガムは塩味を感じた。このことは、低ポリフェノール高フッ素含量茶抽出物を配合することによりPOs-Caの有する塩味を軽減することができることを示す。

[0335] これらの結果、ポリフェノールを低減した茶抽出物を用いることで、従来の茶抽出物を添加することによる苦味や収斂味を改善することができることがわかった。さらに、ポリフェノールを低減した茶抽出物を用いて、微量のポリフェノールが添加されることで、POs-Ca従来の苦味や塩味を改善することができることがわかった。

[0336] 以上のように、本発明の好ましい実施形態を用いて本発明を例示してきたが、本発明は、この実施形態に限定して解釈されるべきものではない。本発明は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。当業者は、本発明の具体的な好ましい実施形態の記載から、本発明の記載および技術常識に基づいて等価な範囲を実施することができることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

産業上の利用可能性

[0337] 本発明により、従来よりも優れた再石灰化効果を得ることができる食品および口腔用組成物が提供される。

[0338] POs-Caとフッ素とを併用することにより、フッ化物イオンとカルシ

ウムイオンの反応による不溶化を防いで、目的菌面に効率的にカルシウムイオンとフッ化物イオンを供給することができる。

[0339] 再石灰化を阻害するポリフェノール含量を減少させると、お茶由来フッ素の利用性が高まる。

請求の範囲

[請求項1]

抗齲蝕用食品であって、該食品は、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

(2) フッ化物；および

(3) ポリフェノール

を含み；

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該食品の(1)の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が1 mM～12 mMとなるのに適切な量であり；

該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が0.2 ppm～100 ppmとなるのに適切な量であり；

該食品の該ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノールの濃度が0.001重量%～0.1重量%となるのに適切な量であり；そして

該食品は、喫食時に5分間以上口腔内に滞留する、食品。

[請求項2]

抗齲蝕用食品であって、該食品は、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

(2) フッ化物；および

(3) ポリフェノール

を含み；

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該食品の（１）の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が $1\text{ mM} \sim 12\text{ mM}$ となるのに適切な量であり；

該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が、 $0.2\text{ ppm} \sim 100\text{ ppm}$ となるのに適切な量であり；

該食品の該ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノール濃度が該フッ素濃度の 10 倍 ~ 200 倍となるのに適切な量であり；そして

該食品は、喫食時に 5 分間以上口腔内に滞留する、食品。

[請求項3]

抗齲蝕用食品であって、該食品は、

（１）（ｉ）リン酸化糖カルシウム塩；または（ｉｉ）リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

（２）フッ化物；および

（３）ポリフェノール

を含み；

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該食品の（１）の成分の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のカルシウム濃度が $1\text{ mM} \sim 12\text{ mM}$ となるのに適切な量であり；

該食品の該フッ化物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素濃度が（１）の成分由来のカルシウム濃度の 0.005 倍 ~ 0.1 倍となるのに適切な量であり；

該食品の該ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノール濃度が、該フッ素濃度の 10 倍 ~ 200 倍となるのに適切な量であり；そして

該食品は、喫食時に5分間以上口腔内に滞留する、
食品。

- [請求項4] チューインガム類、キャンディー類、錠菓または冷菓である、請求項1～3のいずれか1項に記載の食品。
- [請求項5] 前記ポリフェノールが茶ポリフェノールである、請求項1～3のいずれか1項に記載の食品。
- [請求項6] 前記糖部分が、グルカンまたは還元グルカンである、請求項1～3のいずれか1項に記載の食品。
- [請求項7] 前記糖部分の重合度が、2～8である、請求項6に記載の食品。
- [請求項8] 前記リン酸基の数が、1～2である、請求項7に記載の食品。
- [請求項9] 前記成分(1)がリン酸化糖カルシウム塩である、請求項1～3のいずれか1項に記載の食品。
- [請求項10] リン酸源化合物をさらに含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の食品。
- [請求項11] 前記リン酸源化合物がリン酸、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ポリリン酸および環状リン酸塩からなる群より選択される、請求項10に記載の食品。
- [請求項12] 前記食品の前記リン酸源化合物の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のリン酸濃度が、9 mM以下となるのに適切な量である、請求項10に記載の食品。
- [請求項13] 前記食品の前記ポリフェノールの含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中の該ポリフェノール量が0.001重量%～0.02重量%となるのに適切な量である、請求項1～3のいずれか1項に記載の食品。
- [請求項14] 前記食品の前記フッ素の含有量が、該食品が口腔内に存在する際の該口腔内の唾液中のフッ素の濃度が0.2 ppm～1 ppmとなるのに適切な量である、請求項1～3のいずれか1項に記載の食品。
- [請求項15] 抗齲蝕用の口腔用組成物であって、該組成物は、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

(2) フッ化物；および

(3) ポリフェノール

を含み、

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

(1) の成分の濃度が、カルシウム濃度として 1 mM ~ 12 mM であり；

該組成物の該フッ化物の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素濃度が 0.2 ppm ~ 100 ppm となるのに適切な量であり；

該組成物の該ポリフェノールの含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の該ポリフェノールの濃度が 0.001 重量% ~ 0.1 重量% となるのに適切な量であり、

該組成物は、5 分間以上口腔内に滞留する、組成物。

[請求項16]

抗齲蝕用の口腔用組成物であって、該組成物は、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

(2) フッ化物；および

(3) ポリフェノール

を含み；

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該組成物の (1) の成分の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のカルシウム濃度が 1 mM ~ 12 mM となるのに適切な量であり；

該組成物の該フッ化物の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素濃度が0.2 ppm～100 ppmとなるのに適切な量であり；

該組成物の該ポリフェノールの含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の該ポリフェノール濃度が該フッ素濃度の10倍～200倍となるのに適切な量であり；
そして

該組成物は、5分間以上口腔内に滞留する、
組成物。

[請求項17]

抗齲蝕用の口腔用組成物であって、該組成物は、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または(ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；

(2) フッ化物；および

(3) ポリフェノール

を含み；

該リン酸化糖が、糖部分とリン酸基とからなっており；

該組成物の(1)の成分の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のカルシウム濃度が1 mM～12 mMとなるのに適切な量であり；

該組成物の該フッ化物の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素濃度が、(1)の成分由来のカルシウム濃度の0.005倍～0.1倍となるのに適切な量であり；

該組成物の該ポリフェノールの含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の該ポリフェノール濃度が該フッ素濃度の10倍～200倍となるのに適切な量であり；
そして

該組成物は、喫食時に5分間以上口腔内に滞留する、
組成物。

- [請求項18] 前記ポリフェノールが茶ポリフェノールである、請求項15～17のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項19] 前記糖部分が、グルカンまたは還元グルカンである、請求項15～17のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項20] 前記糖部分の重合度が、2～8である、請求項19に記載の組成物。
- [請求項21] 前記リン酸基の数が、1～2である、請求項20に記載の組成物。
- [請求項22] 前記成分(1)がリン酸化糖カルシウム塩である、請求項15～17のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項23] リン酸源化合物をさらに含む、請求項15～17のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項24] 前記リン酸源化合物がリン酸、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、ポリリン酸および環状リン酸塩からなる群より選択される、請求項23に記載の組成物。
- [請求項25] 前記組成物の前記リン酸源化合物の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のリン酸濃度が9mM以下となるのに適切な量である、請求項23に記載の組成物。
- [請求項26] 前記組成物の前記ポリフェノールの含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中の該ポリフェノールの濃度が0.001重量%～0.02重量%となるのに適切な量である、請求項15～17のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項27] 前記組成物の前記フッ素の含有量が、口腔内で該組成物を使用する際の該口腔内の該組成物と唾液との混合物中のフッ素の濃度が0.2ppm～1ppmとなるのに適切な量である、請求項15～17のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項28] 初期齲蝕の治療のために用いられる、請求項15～17のいずれか

1 項に記載の組成物。

[請求項29] 健康人の歯質強化のために用いられる、請求項 15～17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[請求項30] 歯磨剤、洗口剤、トローチ剤、ゲル剤、スプレー、ペースト、塗布剤または軟膏である、請求項 15～17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[請求項31] 歯磨剤、または洗口剤である、請求項 27 に記載の口腔用組成物。

[請求項32] 請求項 1 に記載の食品の製造方法であって、

(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；および

(2) 茶抽出物

を食品原料に添加する工程を包含し、

該茶抽出物は、フッ化物およびポリフェノールを含有し、該茶抽出物中のフッ素とポリフェノールとの濃度の比は、フッ素：ポリフェノール＝1：10～1：200である、製造方法。

[請求項33] 請求項 13 に記載の口腔用組成物の製造方法であって、

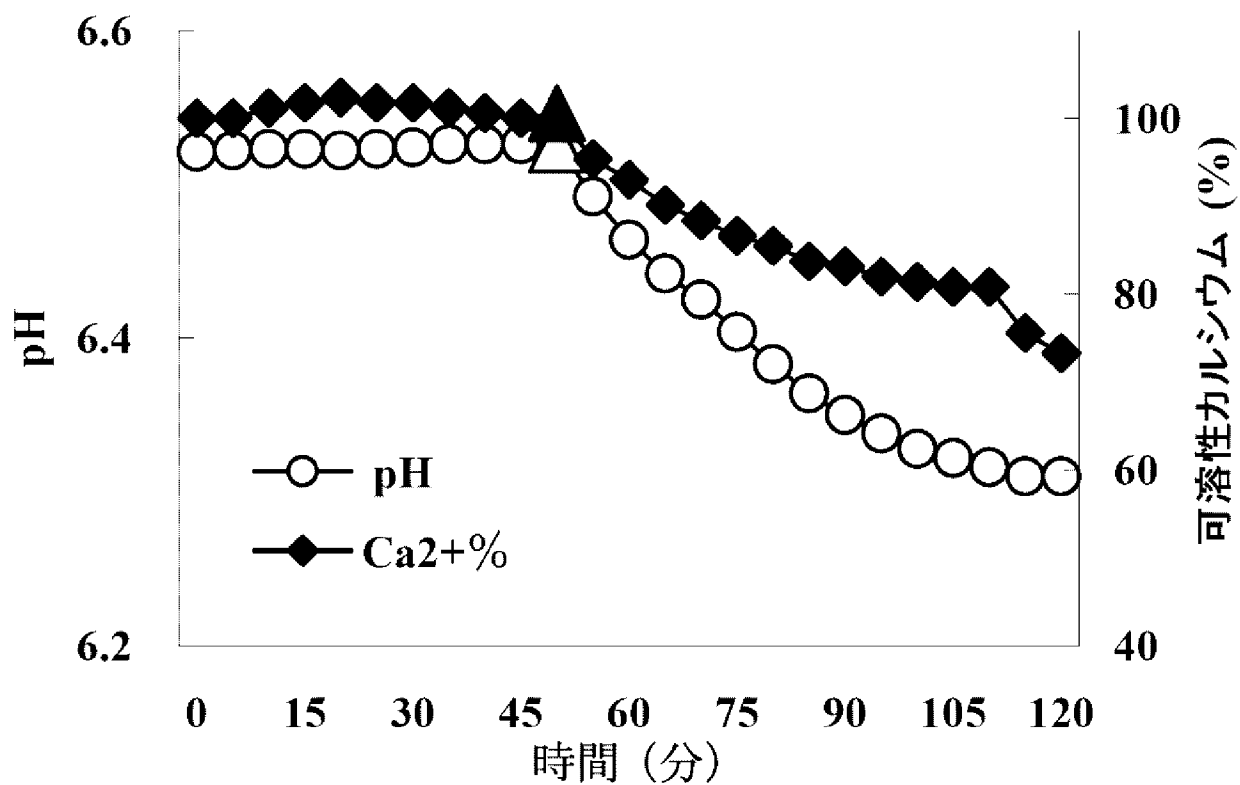
(1) (i) リン酸化糖カルシウム塩；または (ii) リン酸化糖カルシウム塩以外のリン酸化糖の塩もしくはリン酸化糖と、リン酸化糖カルシウム塩以外の水溶性カルシウム塩との組み合わせ；および

(2) 茶抽出物

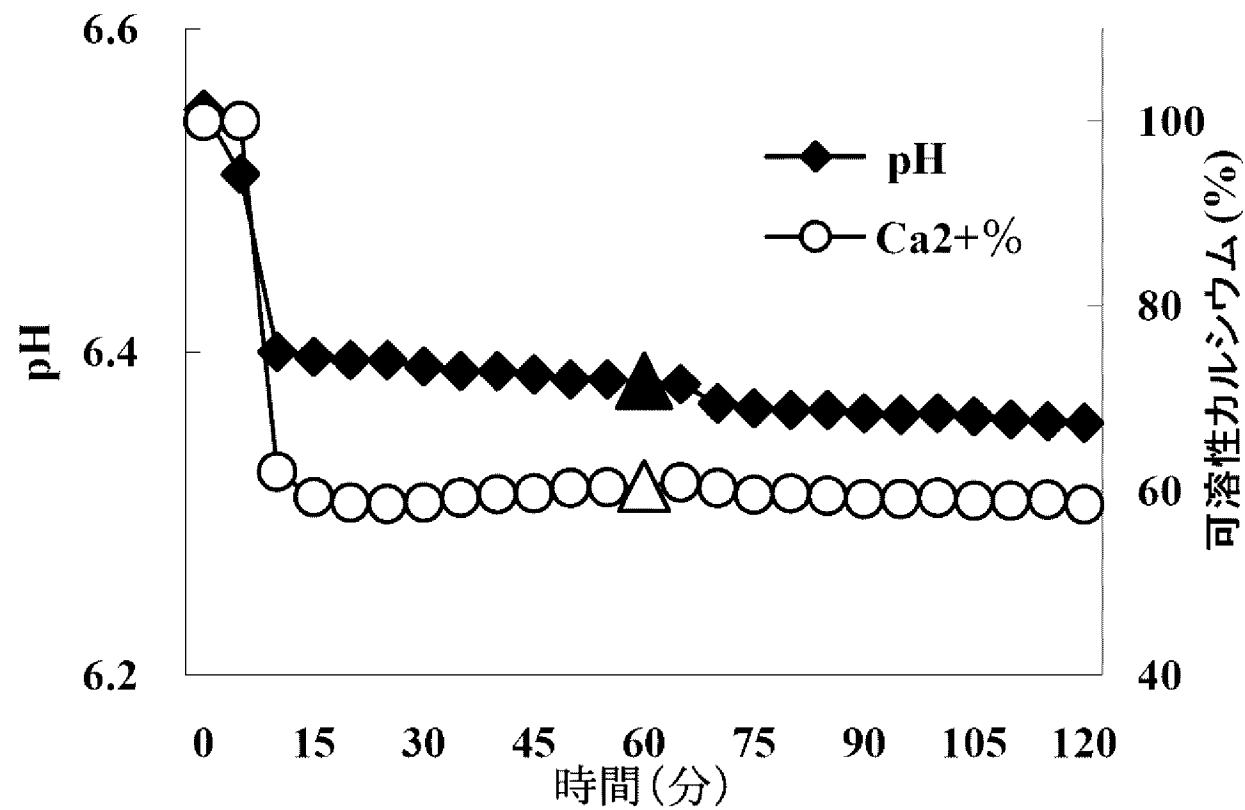
を口腔用組成物原料に添加する工程を包含し、

該茶抽出物は、フッ化物およびポリフェノールを含有し、該茶抽出物中のフッ素とポリフェノールとの濃度の比は、フッ素：ポリフェノール＝1：10～1：200である、方法。

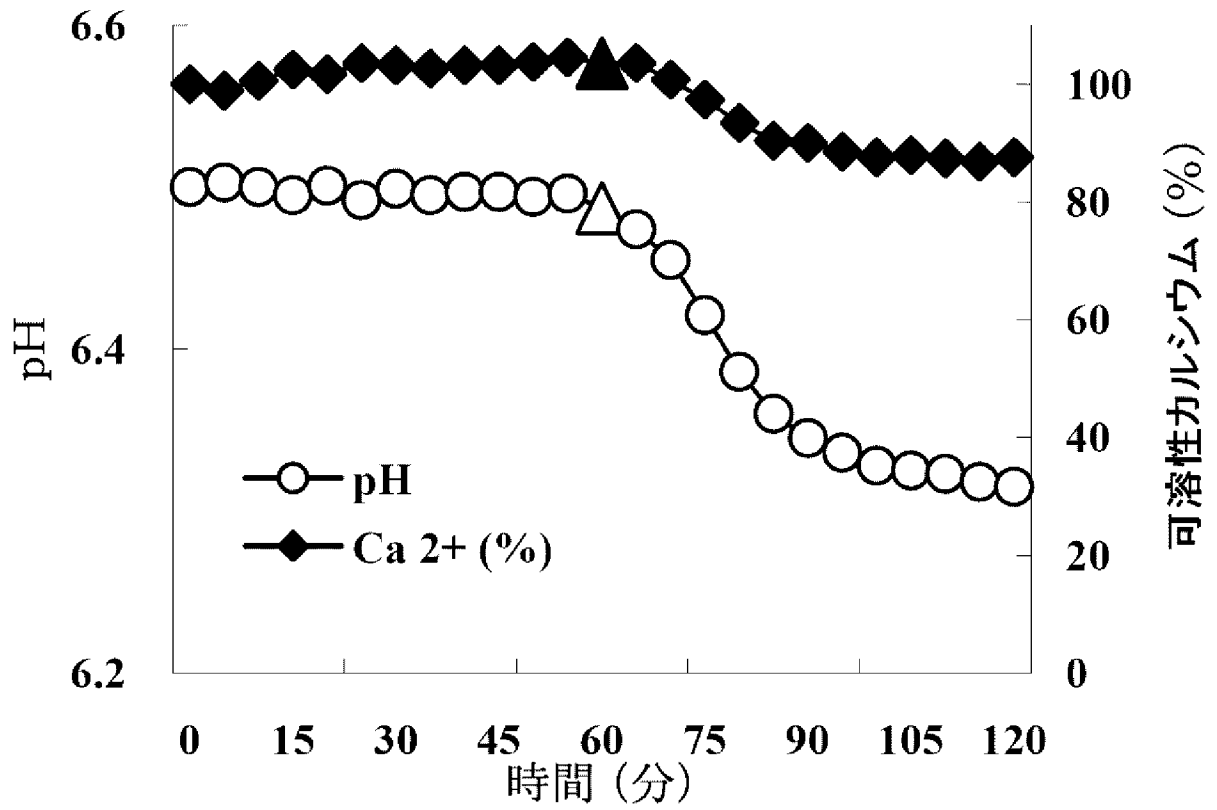
[図1]



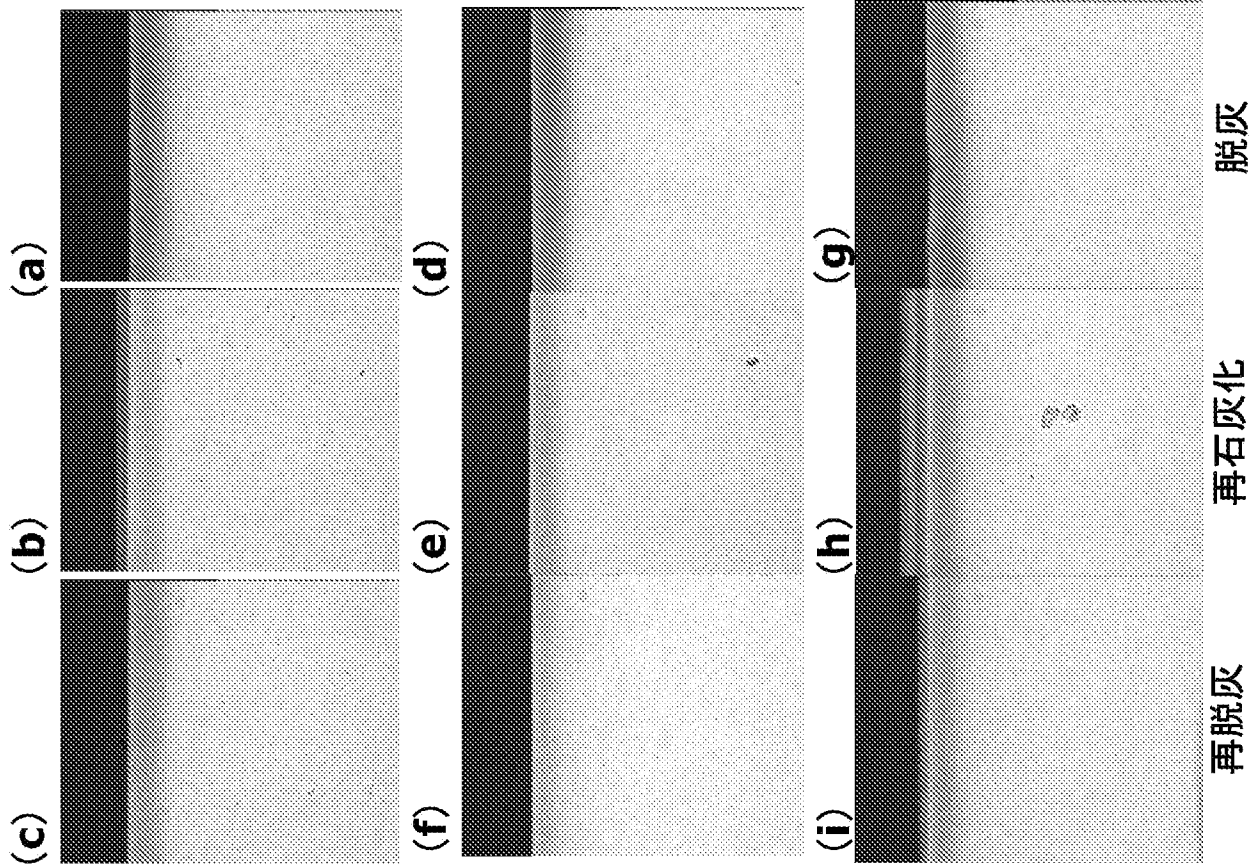
[図2]



[図3]



[図4]



耐酸性試験A:

PO_s -Ca

(フッ素もポリフェノールもなし)

耐酸性試験B:

PO_s -Ca + 0.2ppm F

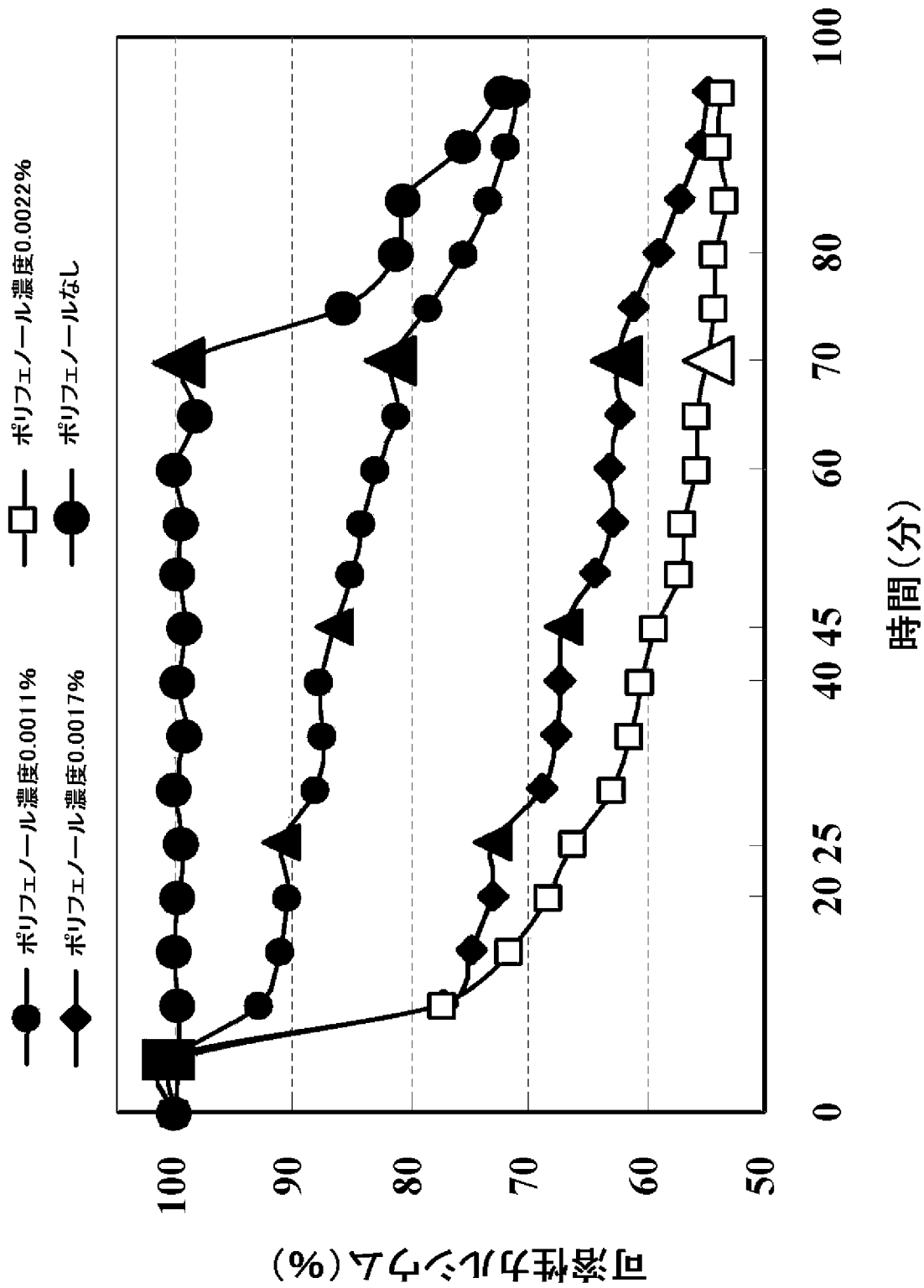
(ポリフェノールあり)

耐酸性試験C:

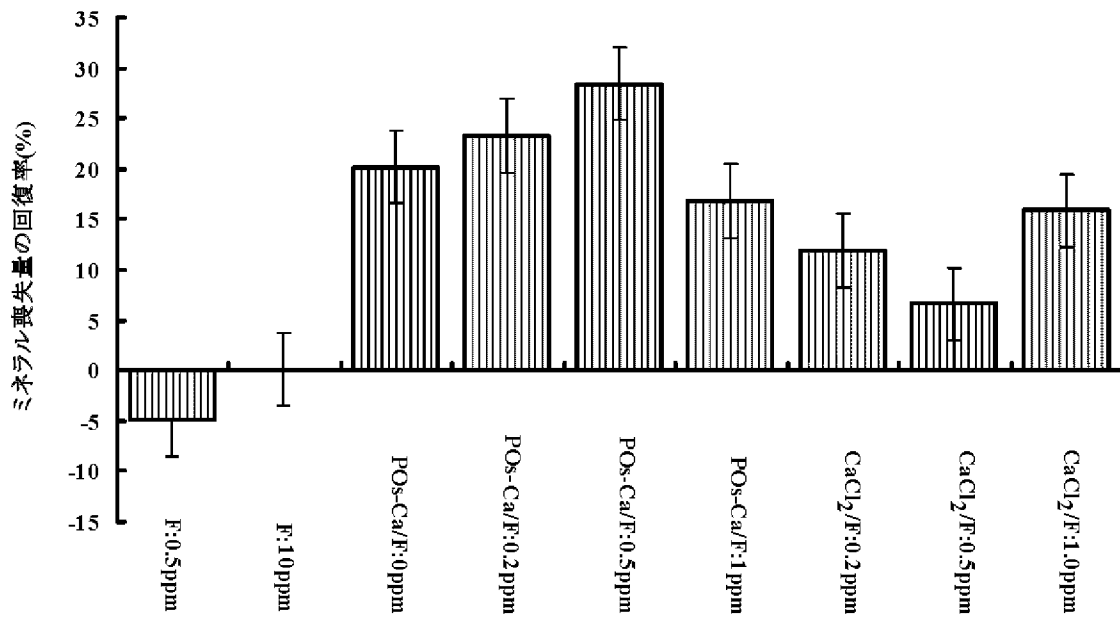
PO_s -Ca + 2ppm F

(ポリフェノールあり)

[図5]

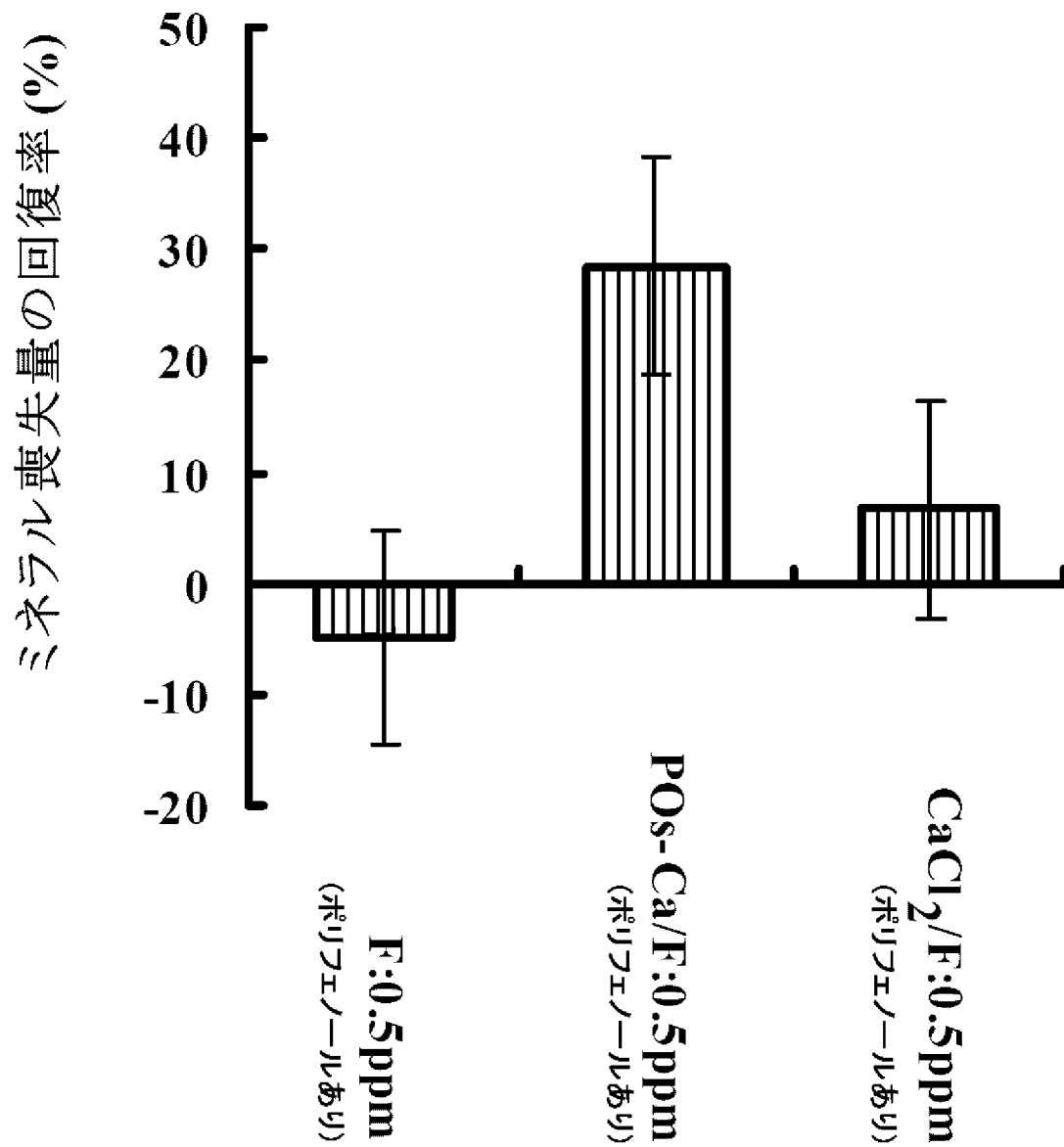


[図6]

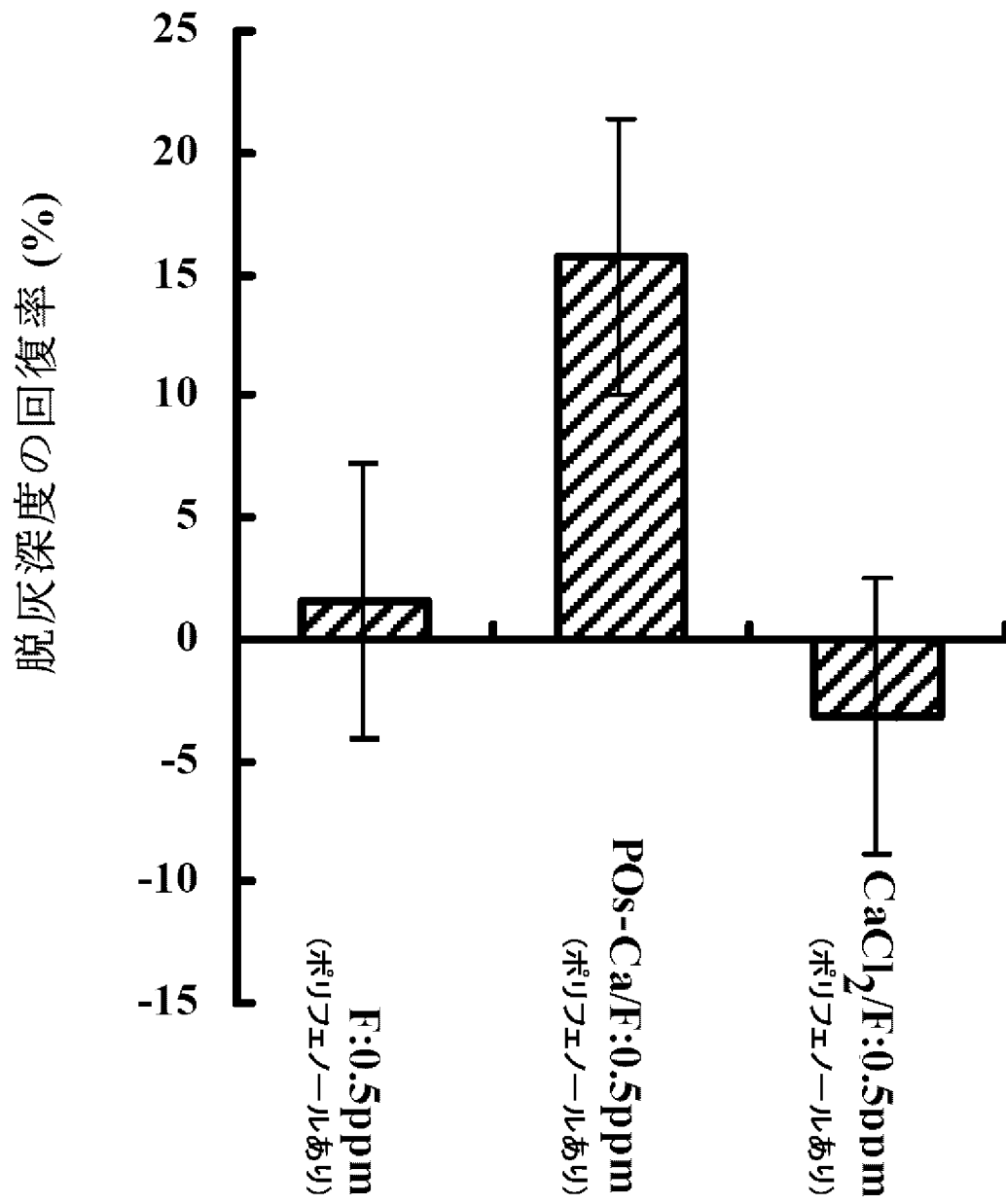


(注) F:0ppm以外はいずれもポリフェノールを含む

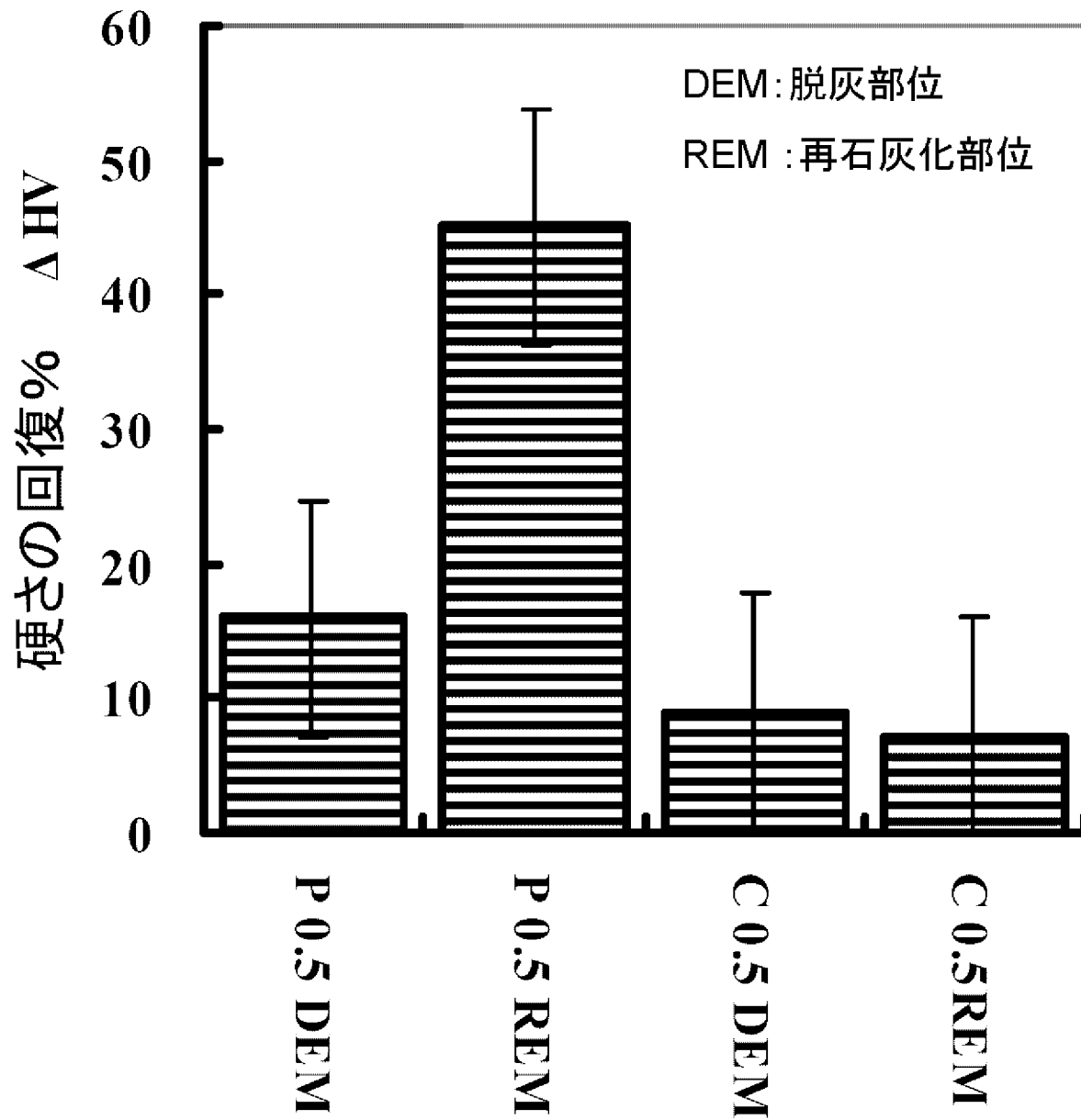
[図7]



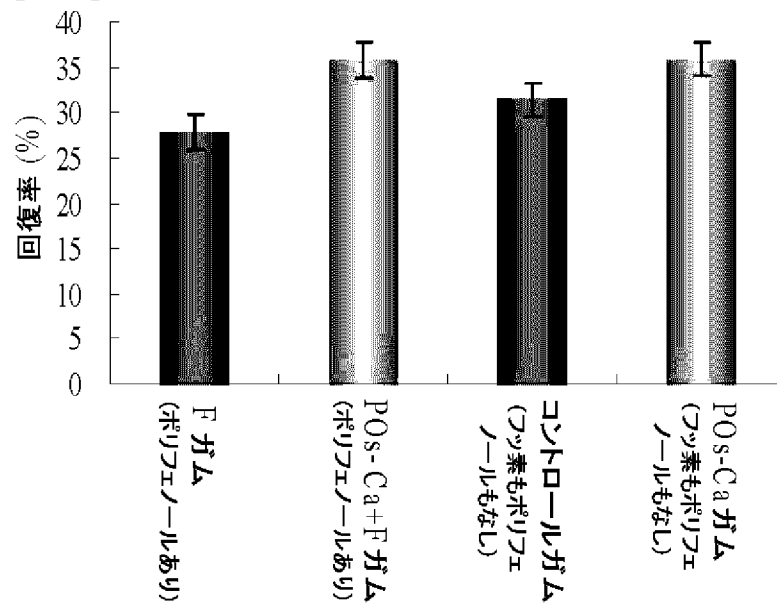
[図8]

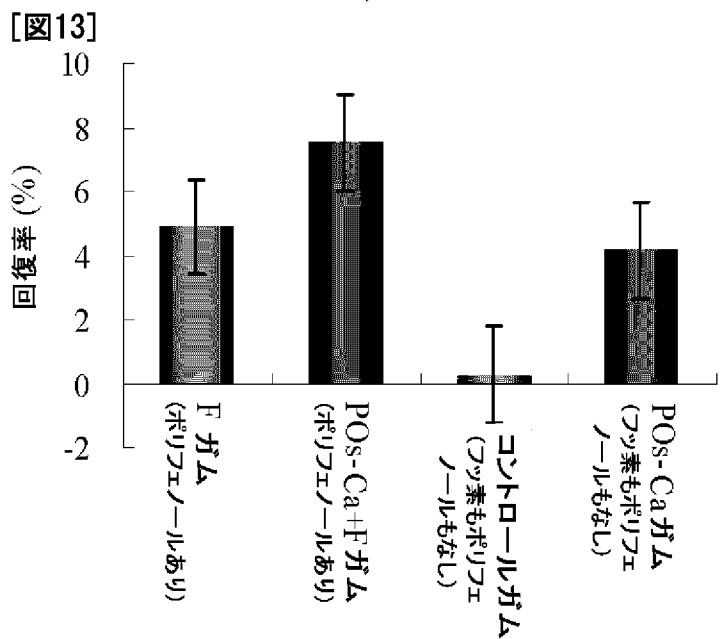
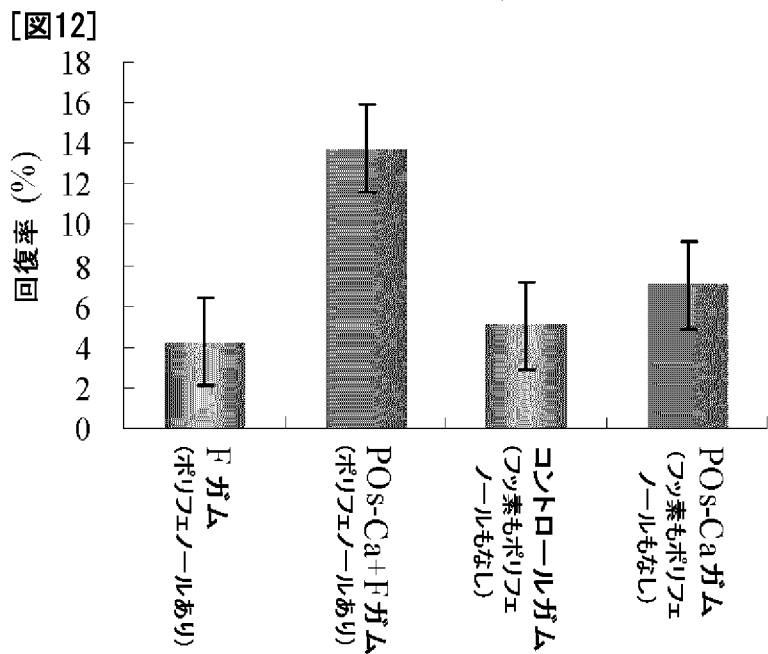
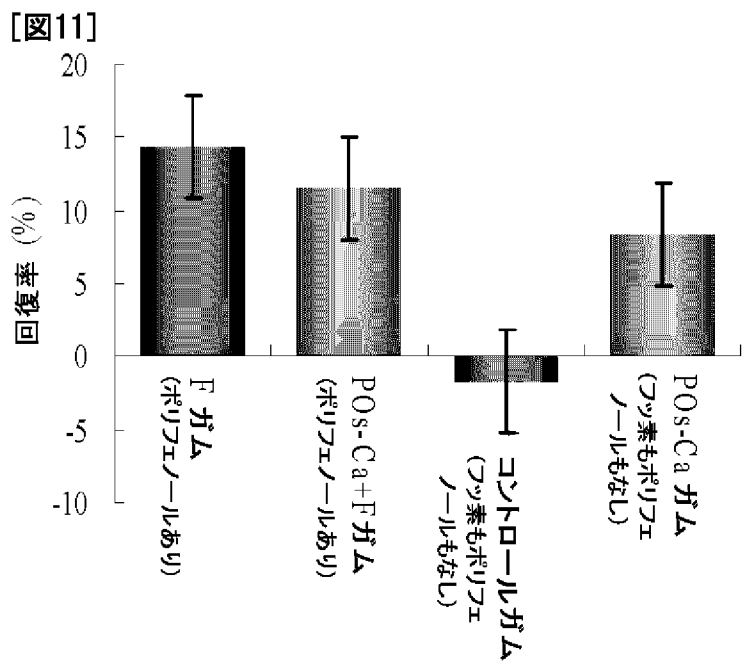


[図9]

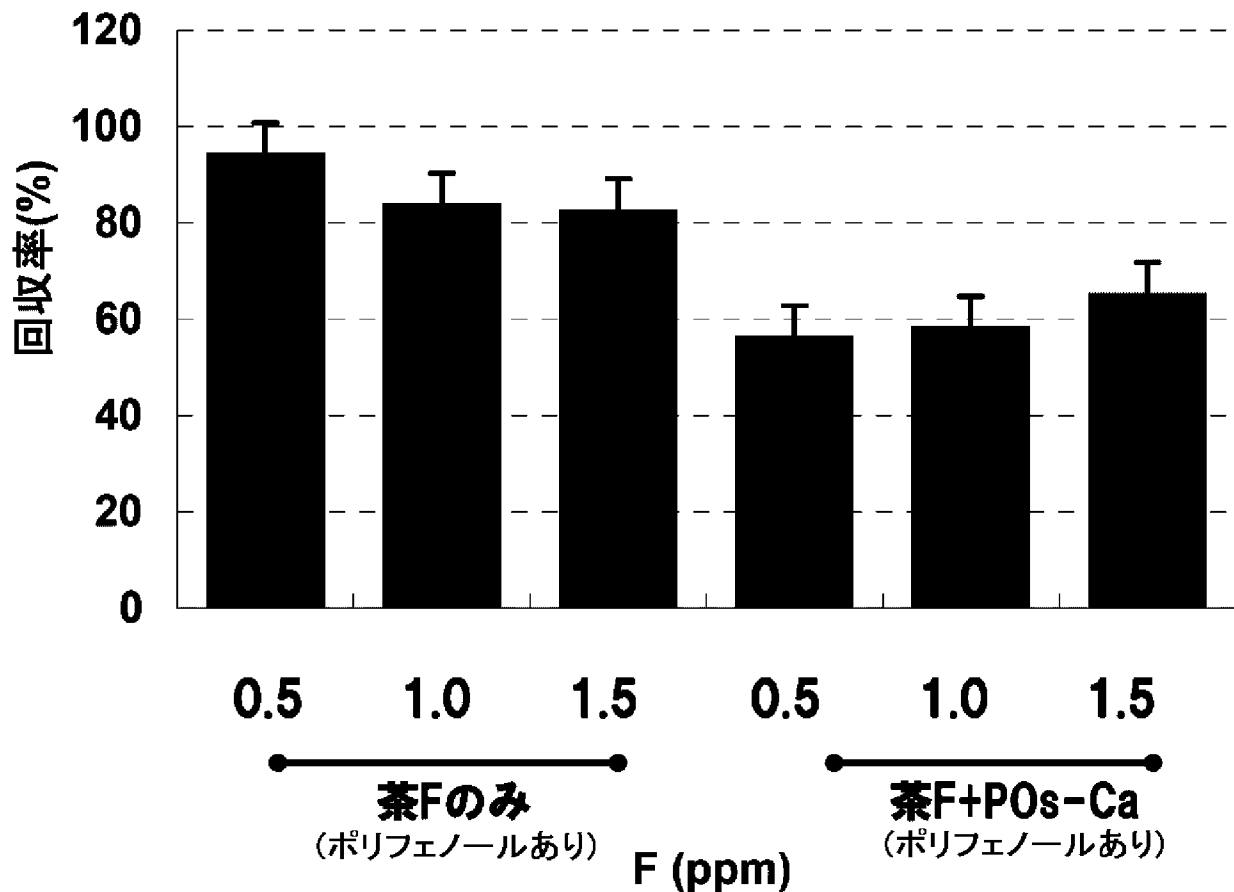


[図10]

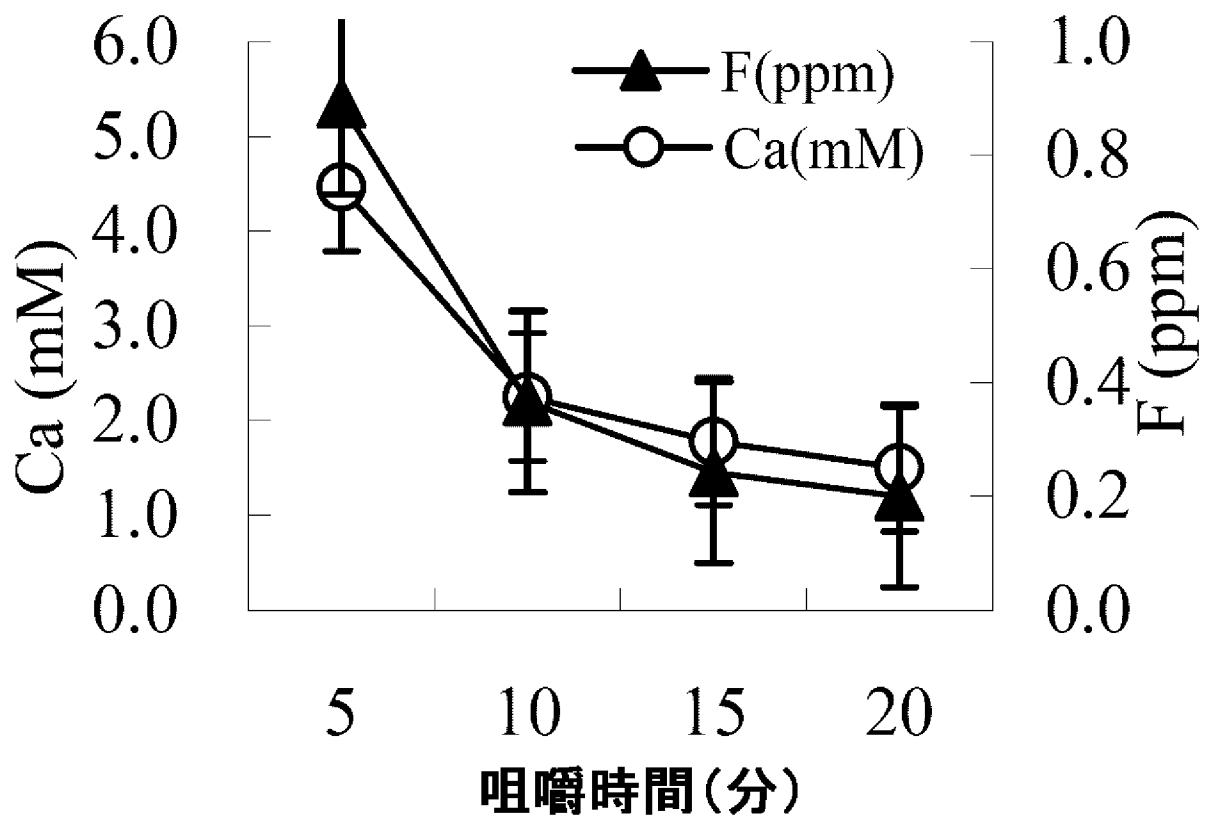




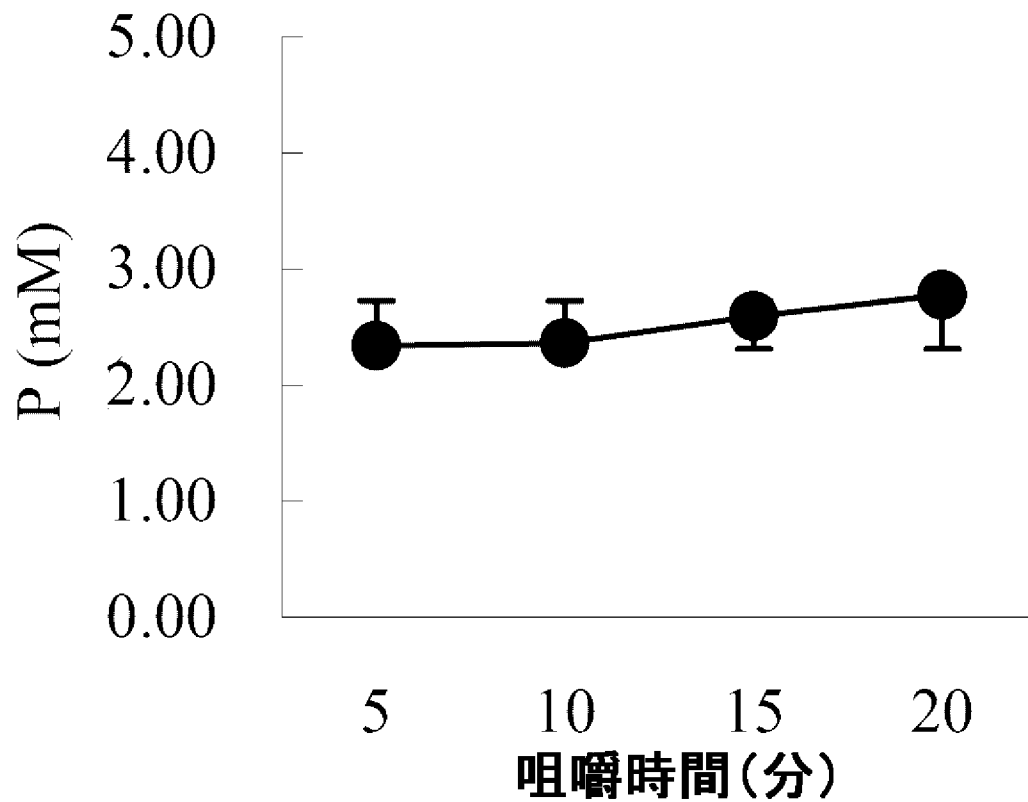
[図14]



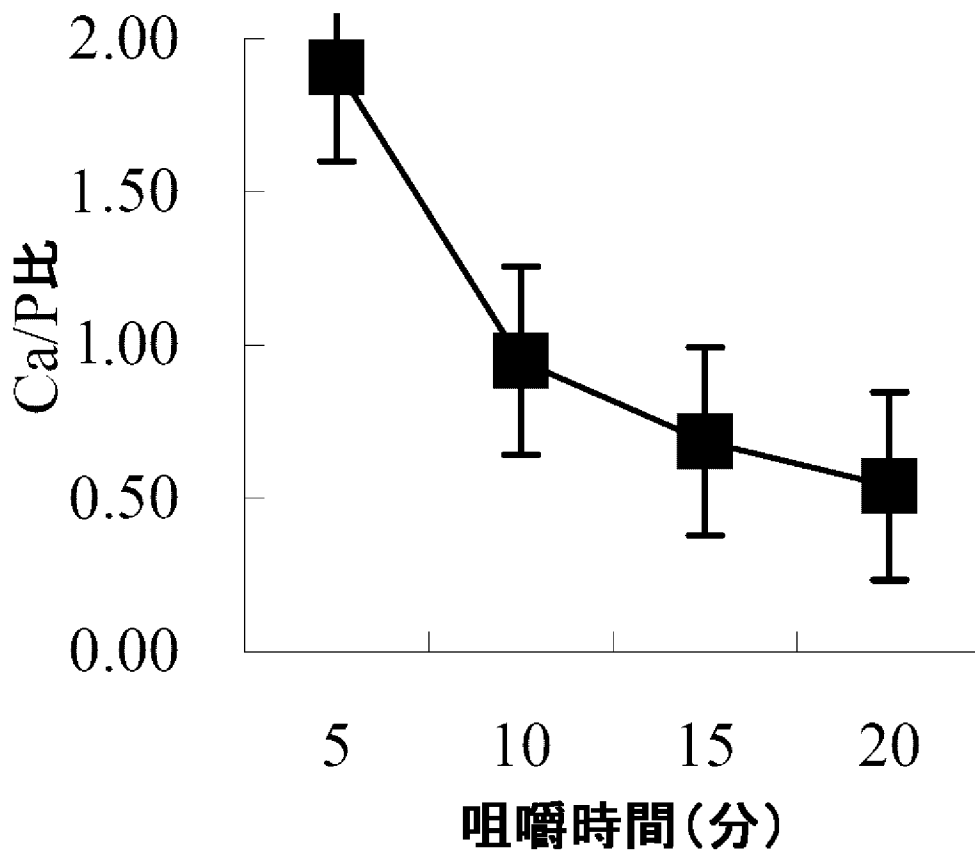
[図15]

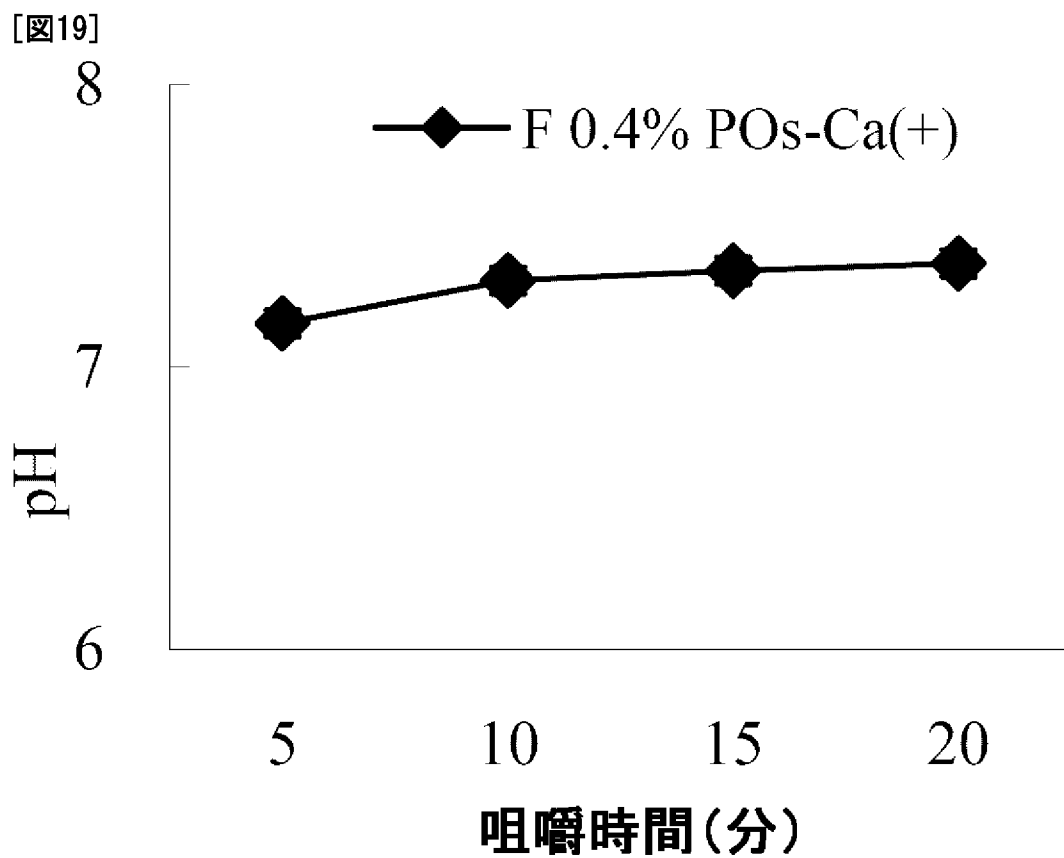
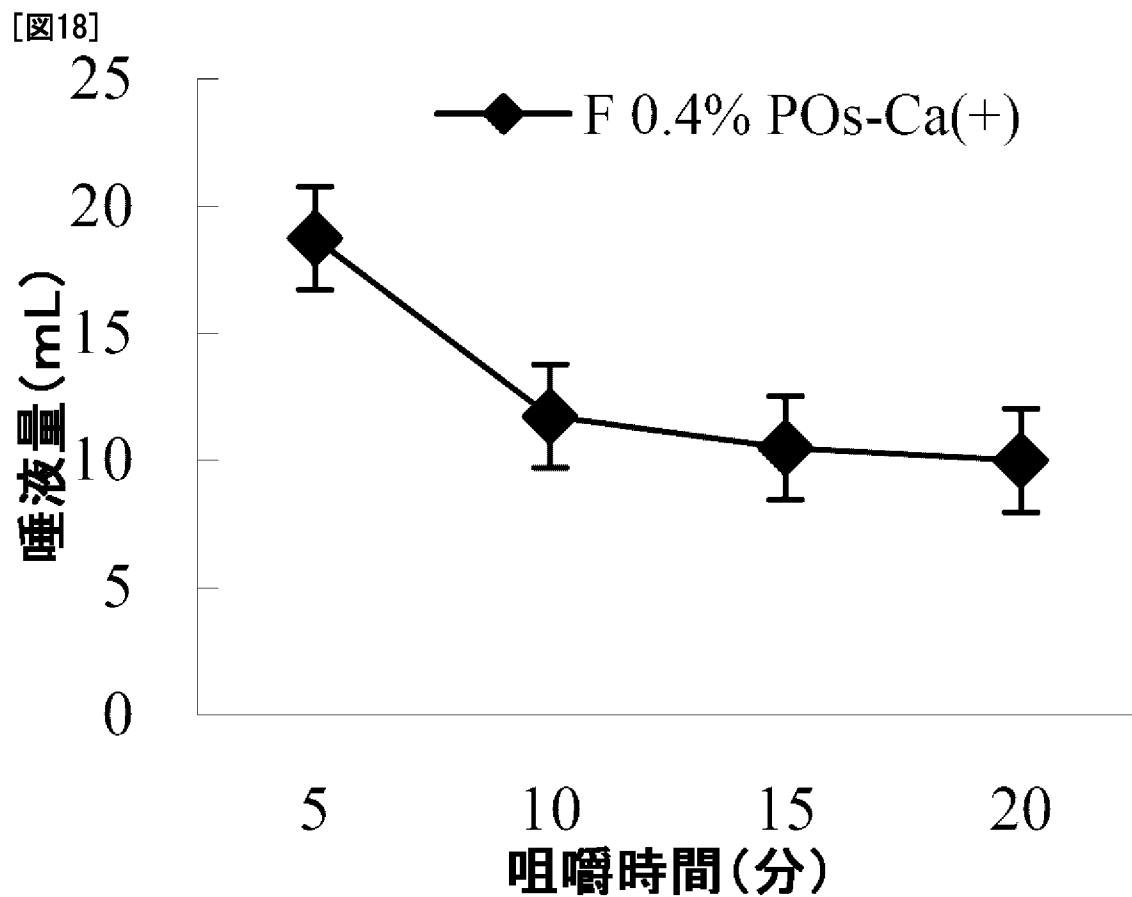


[圖16]

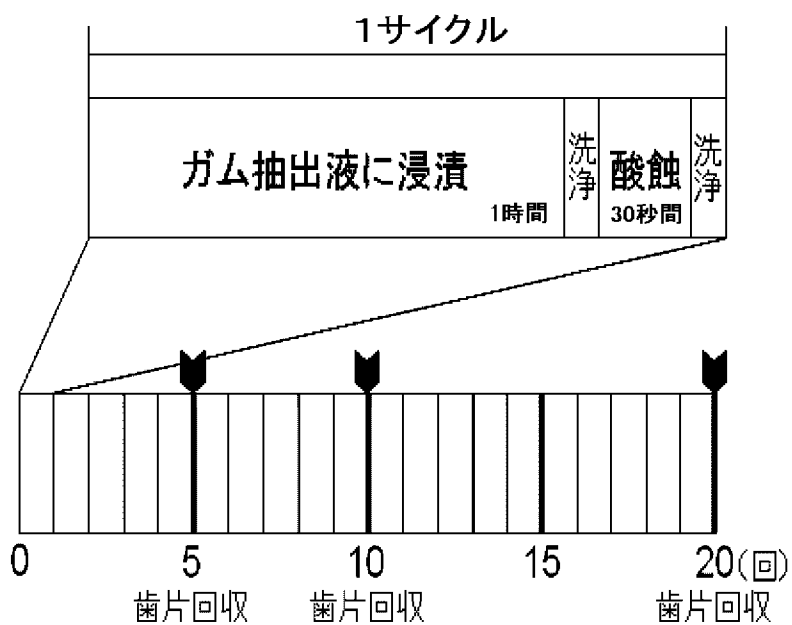


[圖17]

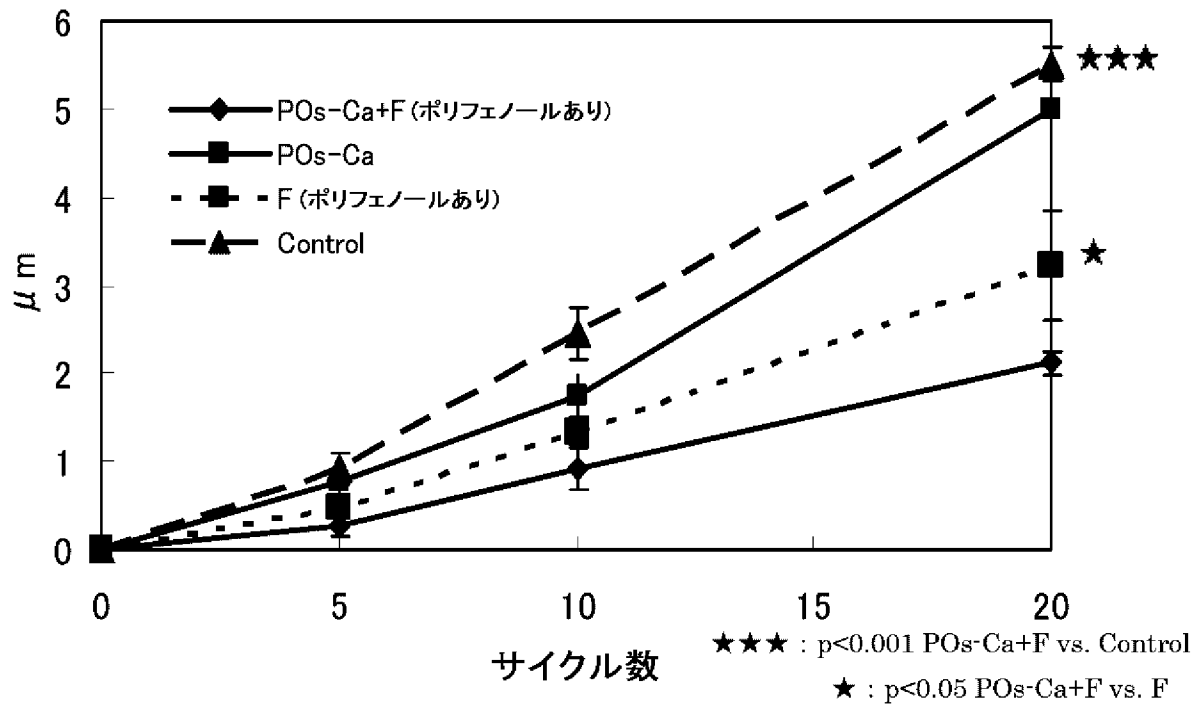




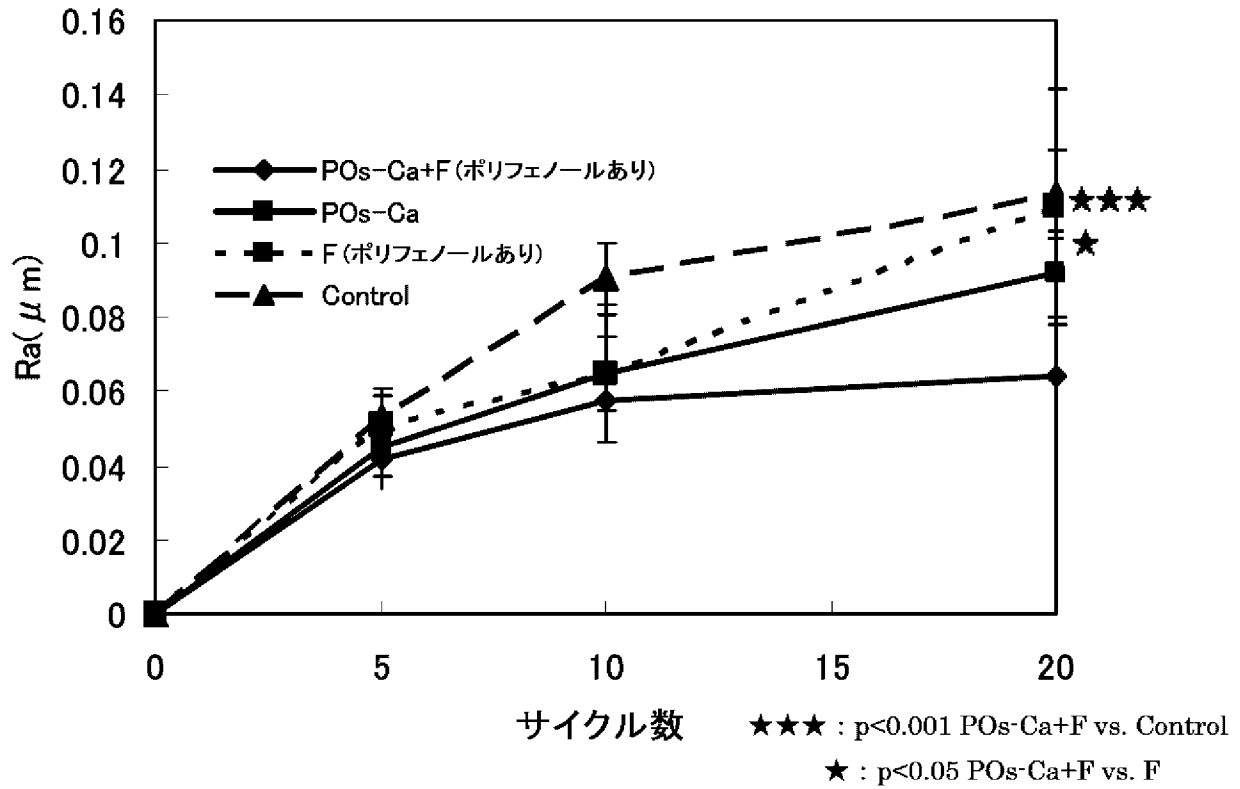
[図20]



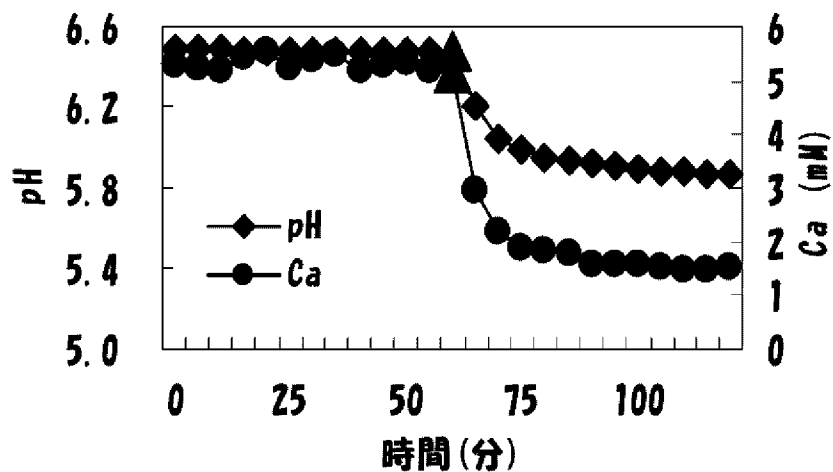
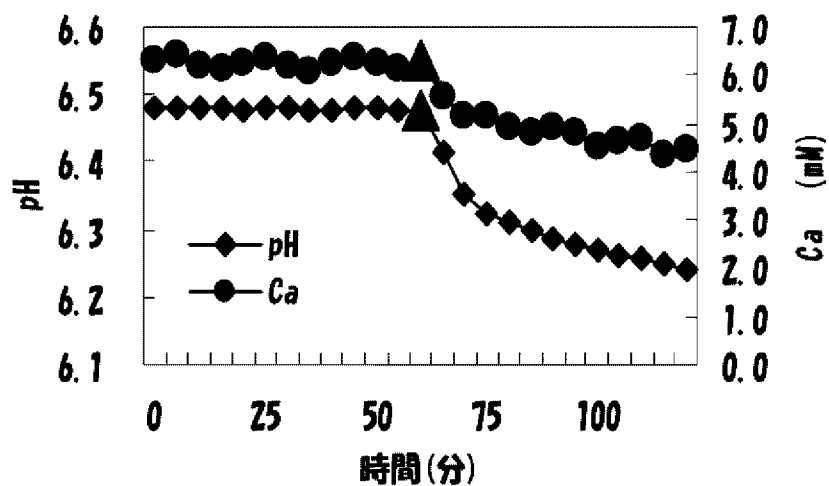
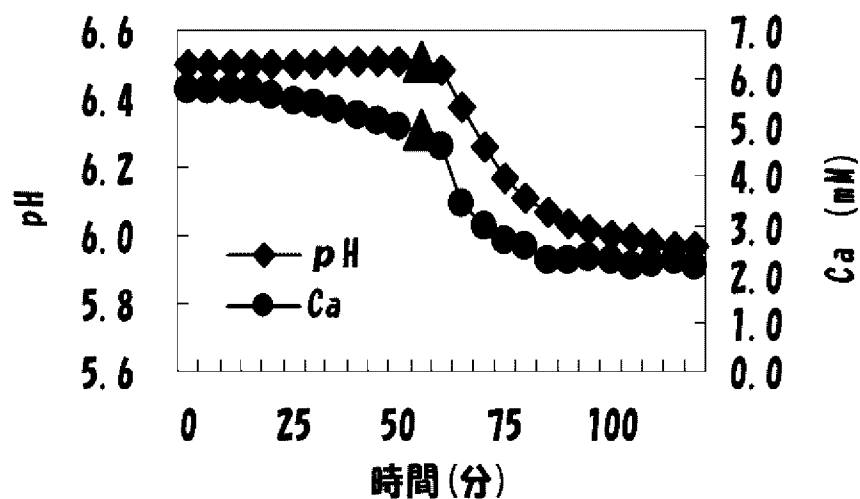
[図21]



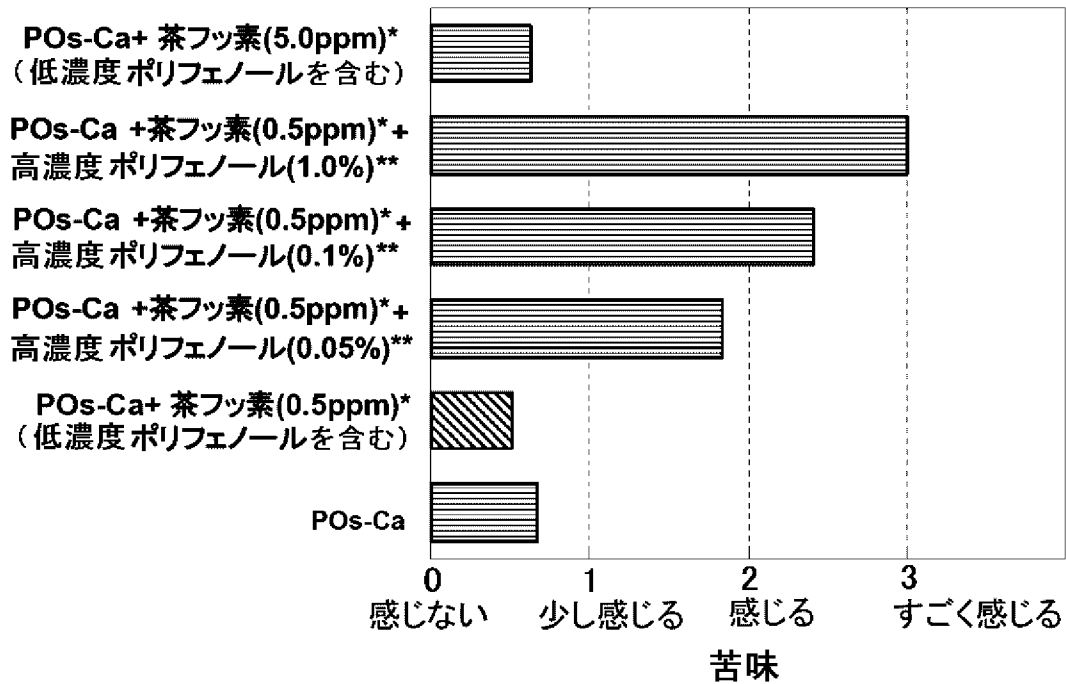
[図22]



[図23]

(a) $PO_4\text{-Ca}$ +ポリフェノール (0.001%)+SMFP (F:10ppm)(b) $PO_4\text{-Ca}$ +ポリフェノール (0.001%)+SrFZ (F:10ppm)(c) $PO_4\text{-Ca}$ +ポリフェノール (0.001%)+KF (F:10ppm)

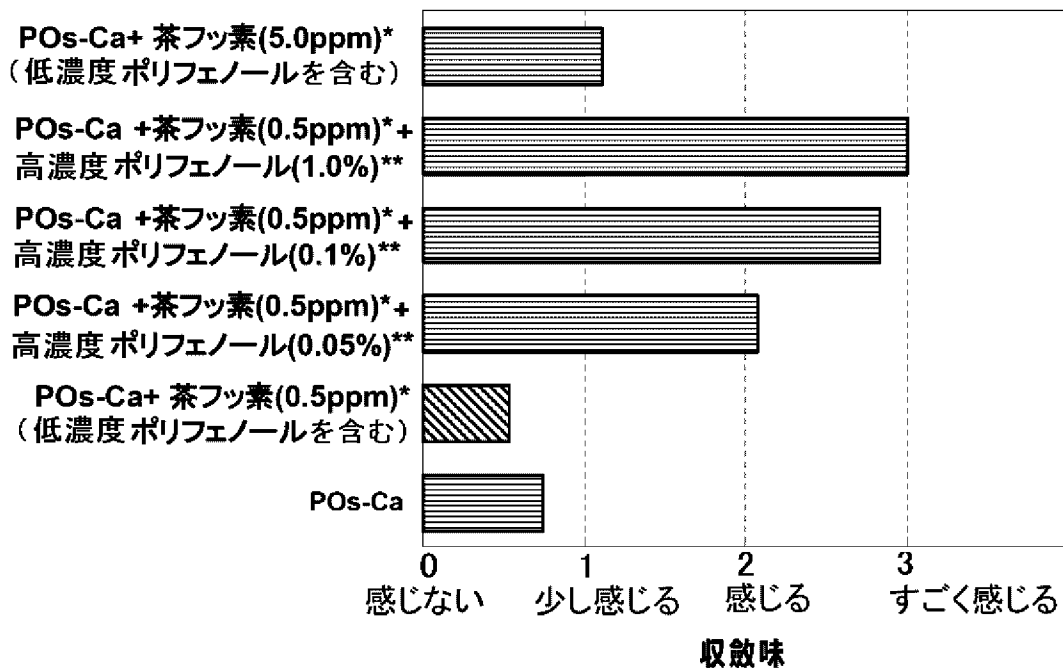
[図24]



* 低ポリフェノールフッ素高含有茶抽出物

**ポリフェノール(>98%含有)

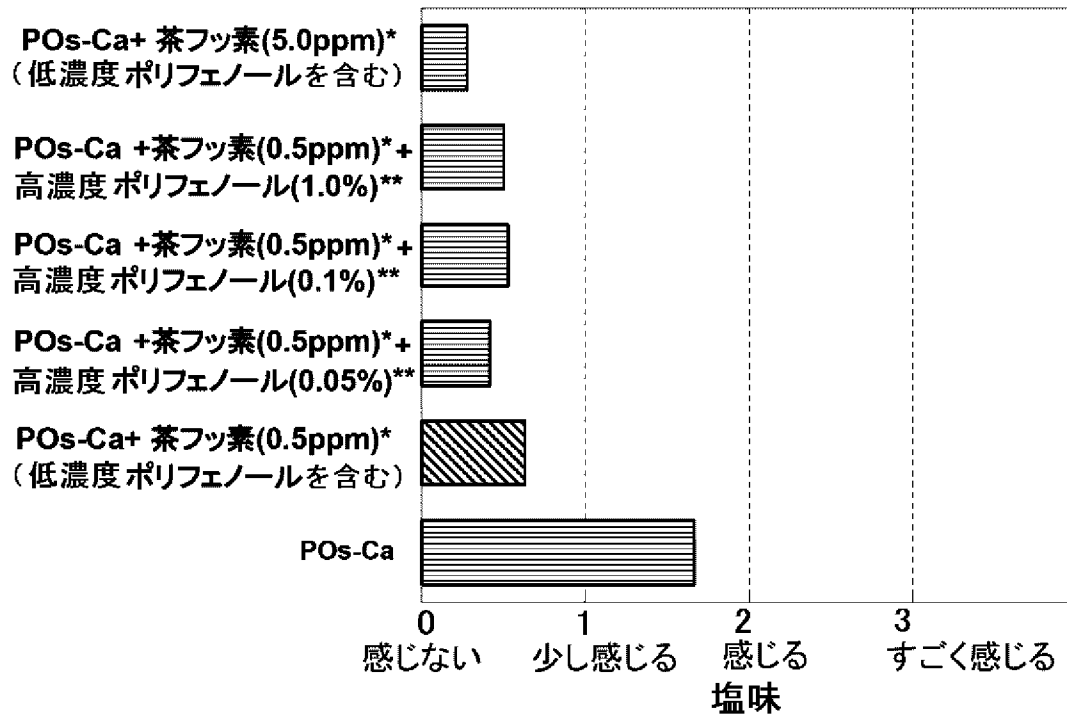
[図25]



* 低ポリフェノールフッ素高含有茶抽出物

**ポリフェノール(>98%含有)

[図26]



* 低ポリフェノールフッ素高含有茶抽出物

**ポリフェノール(>98%含有)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070063

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A23L1/304(2006.01)i, A23G3/34(2006.01)i, A23G4/00(2006.01)i, A23G9/32(2006.01)i, A23G9/44(2006.01)i, A23G9/52(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K8/24(2006.01)i, A61K8/60(2006.01)i, A61K8/69(2006.01)i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<p>B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A23L1/304, A23G3/34, A23G4/00, A23G9/32, A23G9/44, A23G9/52, A23L1/30, A61K8/24, A61K8/60, A61K8/69, A61K8/97, A61Q11/00</p>		
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009</p>		
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)</p>		
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/067871 A2 (EZAKI GLICO CO., LTD.), 06 September 2002 (06.09.2002), claims; page 44, lines 27 to 28; page 45, line 17 & US 2004/0105823 A1 & US 2006/0222603 A1 & US 2007/0286823 A1 & EP 1363580 A & JP 2002-325557 A & JP 2006-321812 A & JP 2002-325556 A	1-33
Y	JP 2005-029496 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd., Nihon University), 03 February 2005 (03.02.2005), claims; paragraph [0014] (Family: none)	1-33
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>		
<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 28 December, 2009 (28.12.09)		Date of mailing of the international search report 12 January, 2010 (12.01.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070063

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-263910 A (Oji Paper Co., Ltd.), 06 November 2008 (06.11.2008), abstract	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/070063

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K8/97(2006.01) i, A61Q11/00(2006.01) i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A23L1/304(2006.01)i, A23G3/34(2006.01)i, A23G4/00(2006.01)i, A23G9/32(2006.01)i, A23G9/44(2006.01)i, A23G9/52(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K8/24(2006.01)i, A61K8/60(2006.01)i, A61K8/69(2006.01)i, A61K8/97(2006.01)i, A61Q11/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A23L1/304, A23G3/34, A23G4/00, A23G9/32, A23G9/44, A23G9/52, A23L1/30, A61K8/24, A61K8/60, A61K8/69, A61K8/97, A61Q11/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2002/067871 A2 (EZAKI GLICO CO., LTD.) 2002.09.06, 特許請求の範囲、第44頁第27-28行、第45頁第17行 & US 2004/0105823 A1 & US 2006/0222603 A1 & US 2007/0286823 A1 & EP 1363580 A & JP 2002-325557 A & JP 2006-321812 A & JP 2002-325556 A	1-33
Y	JP 2005-029496 A (太陽化学株式会社及び学校法人日本大学) 2005.02.03, 特許請求の範囲、【0014】 (ファミリーなし)	1-33

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.12.2009

国際調査報告の発送日

12.01.2010

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)	4B	3961
小金井 悟		
電話番号 03-3581-1101 内線 3448		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2008-263910 A (王子製紙株式会社) 2008. 11. 06, 要約 (ファミリーなし)	1-33