

투고일 : 2012. 8. 3

심사일 : 2012. 8. 9

게재확정일 : 2012. 8. 14

충치예방과 관련된 천연물(natural products) 연구의 현황

전북대학교 치의학전문대학원 예방치학교실

전 재 규

ABSTRACT

Natural Product Research in Dental Caries Prevention

Department of Preventive Dentistry and Institute of Oral Bioscience, School of Dentistry, Chonbuk National university
 Jae-Gyu Jeon, DDS, Ph.D.

Dental caries is a biofilm-related oral disease, and continues to afflict the majority of the world's population. Although fluoride, delivered in various modalities, remains the mainstay for the prevention of caries, additional approaches are required to enhance its effectiveness. Natural products have been used as a major source of innovative and effective therapeutic agents throughout human history, and have shown promise as a source of components for the development of new drugs. In addition, studies using natural products to prevent or treat oral diseases such as dental caries have received a great deal of attention. A number of compounds, such as epicatechin, allicin and sanguinarine, isolated from natural products, have also been investigated for their efficacy against oral microbial pathogens. However, the use of natural products as an anti-caries agent in clinical practice was controversial because of inadequate knowledge concerning their mechanisms of action and chemical characterization. This study focuses on the current knowledge of natural products in dental caries prevention and suggests natural products are importance sources for the prevention of dental caries.

Key words : Dental Caries, Dental biofilms, Natural Products, Virulence Factors

I. 서론

인간의 역사가 시작된 이래 천연물(natural products)은 다양한 약물의 원천이었으며, 오늘날에도 새롭게 개발되는 약물의 근간이 되고 있다. 1981년 이후 개발된 전체 약물중 약 5%는 천연물, 27%는 천연물 유래 약물, 68%는 합성 약물로 볼 수 있다. 하지만, 이들 합성 약물도 약 50% 정도는 천연물과 깊은 관련이 있기 때문에 약물개발에 있어 천연물은 중

심적인 역할을 담당한다고 말할 수 있다¹⁾. 치의학 영역에서의 천연물연구는 의학과 약학 등의 다른 분야에 비해 상대적으로 관심이 낮지만 최근 들어 많은 연구자들이 구강질환의 예방과 치료에 사용할 수 있는 약물을 개발하기 위하여 천연물 연구에 집중하고 있다.

천연물의 인체에 대한 효과는 인간이 지구상에 등장했을 때부터 우연히 발견되기 시작했을 것으로 생각되며, 다양한 시행착오와 경험 속에서 그 효용가치가 인식된 후 주변에 존재하는 다른 사회로 전파되었을 것

으로 추측된다. 동서양을 막론하고 인간이 2,000~3,000년 전부터 천연물을 이용했다는 다양한 기록이 존재한다. 기원전 1,500년경에 쓰인 이집트의 에버스 파피루스(Ebers Papyrus)는 약 700종류의 약용식물에 대한 내용과 함께 800종류의 처방에 대해 기술하고 있으며, 천연물 성분의 치약, 구강양치액 등의 제조법에 대해서도 설명하고 있다²⁾. 또한, 기원전 5,000년경 바빌로니아인들이 남긴 기록에는 구강위생용 막대(chewing sticks)에 대한 정확한 사용방법을 기술하고 있으며, 오늘날에도 일부 아프리카 지방과 서남 아시아 지방에는 구강위생용 막대(chewing sticks)를 사용하는 전통이 남아 있다³⁾. 전통적으로 한의학이 발전되어온 우리나라에서는 구강위생을 위하여 다양한 천연물을 이용하였으며, 허준의 동의보감에 따르면 구내염, 치통, 치은염에 대황, 백반, 세신, 호장근 등의 한약재를 사용하면 효과를 볼 수 있다고 했다⁴⁾. 오늘날에도 페퍼민트, 스피아민트 등의 다양한 천연물이 치약 성분에 포함되어 있을 뿐만 아니라 일부 회사에서는 에센셜 오일(essential oil) 구강양치액이나 치실에 첨가시켜 판매하기도 한다.

하지만, 이와 같이 구강 질환의 치료와 예방 목적으로 천연물을 오랜 기간 광범위하게 사용했음에도 불구하고, 치의학 영역에서의 본격적인 천연물 연구는 불과 약 20여 년 전에 시작되었다. 본 연구의 목적은 구강질환과 관련된, 특히 충치와 관련된 천연물연구의 현황 및 앞으로의 충치예방 제재로서의 가능성에 대해 기술하는 것이다.

II. 본론

1. 천연물의 정의

천연물이란 용어는 매우 광범위하게 사용될 수 있다. 문자 그대로 정의하면 자연에서 얻을 수 있는 모든

생물학적 산물을 천연물이라고 이야기할 수 있지만, 일반적으로 천연물은 이차대사산물(secondary metabolites)을 의미한다⁵⁾. 이차대사산물은 생명체의 생존에 절대적으로 필요하지는 않지만 외부의 적(미생물, 곤충 등)으로부터 생명체를 보호해주는 기능을 담당한다. 이차대사산물은 주로 식물에서 많이 발견되었는데 현재까지 약 500,000 종류 이상이 알려졌다⁶⁾. 오늘날, 많은 연구자들은 이차대사산물의 항산화, 항암, 항염 효과 등에 대해서 주목하고 있으며 지속적인 연구를 통하여 실용화에 힘쓰고 있다. 천연물은 구조에 근거하여 i) 페놀성 화합물(phenolic compounds) ii) 테페노이드(terpenoids) iii) 알칼로이드(alkaloids) 등으로 구분할 수 있다. 우리가 흔히 알고 있는 플라보노이드(flavonoid) 등은 페놀성 화합물에 속하며, 에센셜 오일(essential oil)은 테페노이드 계통에 포함된다. 몰핀, 니코틴, 에페드린 등은 알칼로이드 계통에 포함된다.

2. 충치예방에 있어서 현재까지의 천연물 연구

1) 충치발생과 관련된 pathophysiology

충치는 치아표면에 형성되어있는 dental biofilm (임상적으로는 dental plaque란 용어를 사용) 내부의 특정세균이 음식물의 탄수화물과 작용함으로써 발생한다. Dental biofilm은 자연적으로 치아에 세균이 부착함으로써 형성되며(Fig. 1A), 초기 dental biofilm은 *Streptococcus mutans* 등의 충치 관련 세균이 소수로 존재하는 비충치유발성 biofilm이기 때문에 충치 발생 위험이 적다(Fig. 1B). 만약 dental biofilm 내부 환경이 산내성 산생성 세균에게 유리하고 extracellular polysaccharides (EPS) 침착이 쉬운 상태가 되면 충치유발성 biofilm으로 변화된다⁷⁾. 비충치유발성 biofilm에서 충치유발성 biofilm으로의 변화는 음식물에 들어있는 sucrose나 glucose 등의 당분과 산내성 산생성 세균과의(예: *S. mutans*) 상호작용으로 발생하며

biofilm 내에서 산이 지속적으로 축적됨으로써 촉진된다(Fig. 1C).

Mutans streptococci 이외의 다른 종류의 산생성, 산내성 세균이 충치발생에 깊이 관여하고 있을 가능성도 높지만, 현재까지는 *S. mutans*가 충치발생에서 가장 중요한 역할을 한다고 알려져 왔다⁸⁾. *S. mutans*는 i) 산을 생성해낼 수 있을 뿐만 아니라 ii) 산에도 잘 견뎌낼 수 있으며, iii) glucosyltransferase(GTF)를 생성하여 dental biofilm 형성 및 형태 유지에 중요한 역할을 하는 EPS를 합성할 수 있기 때문에 오늘날까지 충치관련 세균으로서 주목받고 있다.

2) 충치예방과 관련된 천연물 연구와 한계

지금까지의 전통적인 방법만으로는 더 이상 충치 유병률을 획기적으로 감소시키기 힘든 실정이기 때문에 충치와 관련된 dental biofilm 관리 효과를 증진시킬 수 있는 새로운 접근 방식이 필요하다는 인식이 증대되고 있다. 최근 들어 충치예방과 관련된 천연물 이용에 관심이 집중되고 있는데, 현재까지는 천연물의 i) 충치관련 세균에 대한 항균효과, ii) 충치관련 세균의 치면 부착 및 생리적 기능 억제효과에(특히 *S. mutans*의 산생성 억제, 산내성 억제, EPS형성 억제효과 등) 연구의 초점이 맞추어져 있다⁹⁾.

Table 1에 2008년도까지 수행된 충치예방과 관련된 천연물 연구 중에서 일정 수준에 도달한 것들을 나

열하였다. 위 연구들은 실험실 실험뿐만 아니라 동물 혹은 사람 대상으로까지 연구를 확장하였으며 각각의 작용 기전을 밝히기 위해 노력을 기울였다. 위에 나열한 연구들 외에도 2008년까지 국제저명학술지(SCI급)에 약 50종류 이상의 천연물에 대한 연구가 발표되었다. 약 10년전까지는 대부분의 주요 연구가 미국이나 일본 등에서 행해졌지만 최근에는 한국, 중국, 브라질, 인도 등에서 다양한 연구가 이루어지고 있다. 전체적으로, 천연물의 충치 예방효과 가능성에 대해서는 많은 연구자들이 긍정적으로 생각하고 있다.

Table 1에서 볼 수 있듯이 많은 연구들이 천연물의 항균효과에 초점을 맞추고 있다. 천연물의 항균효과에 초점을 맞추고 있는 연구자들은 충치가 세균에 의해 발생하기 때문에 세균을 사멸시키면 충치를 예방할 수 있다는 개념에 근거하여 연구를 시작하였다. 주로 세균에 항균효과를 보이는 천연물성분은 페놀산(phenolic acids), 안트라퀴논(antraquinones), 플라보노이드, 스틸벤(stilbenes), 탄닌(tannins), 터페노이드 및 알칼로이드 등이다. 치의학 영역에서는 옛센셜 오일의 항균효과에 대해 다양한 연구가 진행되어 구강양치액, 치실, 치약 등에 첨가시켜 사용하기도 한다. 하지만 이러한 항균효과를 보이는 천연물이 임상적으로 충치예방효과를 보이는지에 대해서는 논란이 계속되고 있다. 각각의 실험에 사용한 연구 설계와 방법이 실제 임상적 상황을 반영하지 못하기 때문에 이러한 논란이 발생한 것으로 생각된다. 예를 들

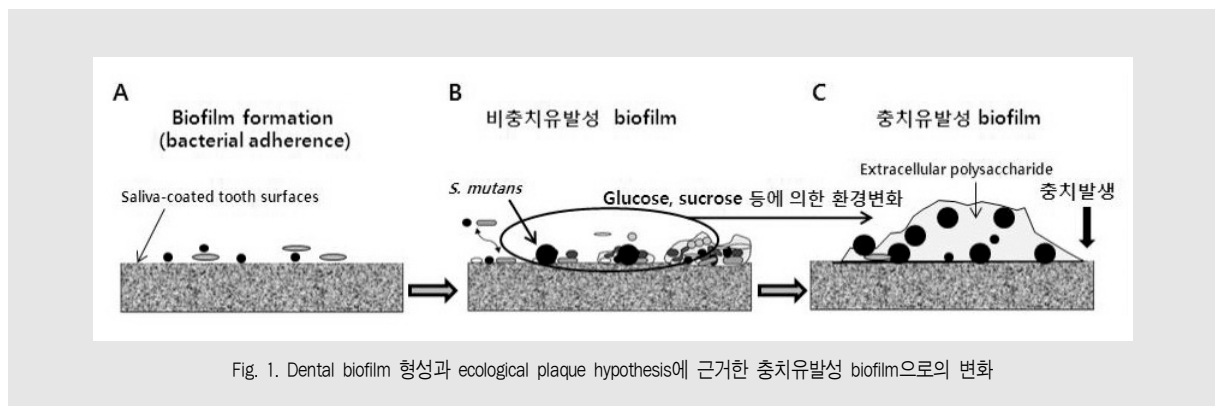


Fig. 1. Dental biofilm 형성과 ecological plaque hypothesis에 근거한 충치유발성 biofilm으로의 변화

어, 임상적으로 어떤 약물을 구강에 사용했을 때 실제 그 약물의 구강 내 지속시간은 길어야 1~5분인데 과거에 행해진 많은 실험들은 주로 의학 분야에서 이용하고 있는 24시간 실험법을 응용하여 연구를 실행하였다.

천연물의 충치관련 세균에 대한 항균효과와 더불어 충치관련 세균의 비사멸성 효과에도 연구자들의 관심이 집중되었다. 주로 연구된 분야는 i) 충치관련 세균의 치면 부착 억제효과 및 ii) 생리적 기능 억제 효과와(산생성억제, 산내성억제, EPS형성억제효과 등) 관련된다. Table 1에서 볼 수 있듯이 다양한 천연물

이 치면 부착 억제효과와 세균의 생리적 기능 억제 효과를 보여준다. 구강 내에 존재하는 정상세균총이 파괴되면 외인성 감염이 유도되어 충치보다 더 심각한 건강상의 문제가 야기될 수 있기 있기 때문에 세균을 제거하기 보다는 충치와 관련된 세균의 생리적 기능을 떨어뜨려 충치를 예방하는 것이 더욱 유리하다는 관점에서 비사멸성 효과 연구는 출발하였다. 세균에 대한 천연물의 항균효과를 이용하려는 개념보다는 진일보하였지만 대부분의 연구가 항균효과 연구방식과 유사한 문제점을 지니고 있다. 현재까지 안스라퀴논, 플라보노이드, 테페노이드 등을 포함하는 다양한 이차대

Table 1. 충치예방 관련 주요 천연물의 유효구성성분과 생물학적 효과¹²⁻¹⁹⁾

Natural products	Putative active constituents	Biological effects	Type of study
Black tea	Polyphenols	- Inhibitory effects on GTF activity - Reduction in caries development	In vitro, Animal
Cacao bean husk	Epicatechin polymer, Oleic acid, Linoleic acid	- Antimicrobial activity against planktonic cells - Inhibitory effects on adherence, acid production and water-insoluble glucan synthesis - Reduction in caries development and plaque accumulation - Reduction in plaque deposition and number of bacteria	In vitro, Animal Human
Gloiopeltis furcata	Funoran	- Desorption effects and Inhibitory effects on adsorption - Reduction in plaque and caries scores - Reduction in dental plaque	In vitro, Animal Human
Green tea	Polyphenols	- Antimicrobial activity against planktonic cells - Inhibitory effects on adherence and GTF activity - Reduction in caries score - Inhibitory effects on acid production in dental plaque	In vitro, Animal Human
Hop bracts	Polyphenols	- Inhibitory effects on adherence and water-insoluble glucan synthesis - Reduction in plaque score and number of bacteria in plaque	In vitro Human
Oolong tea	Polyphenols	- Antimicrobial activity against planktonic cells - Inhibitory effects on adherence and GTF activity - Reduction in cellular hydrophobicity and induction in aggregation - Reduction in plaque index and caries score - Inhibitory effects on plaque deposition	In vitro, Animal Human
Propolis	Apigenin, tt-farneso	- Antimicrobial activity against planktonic and biofilm cells - Inhibitory effects on adhesion, acid production, GTF activity and biofilm formation - Inhibitory effects on gene expression and biofilm composition - Reduction in bacterial counts in plaque and caries development - Reduction in plaque index and insoluble polysaccharide concentration in plaque	In vitro, Animal Human
Shells of crustaceans	Low-molecular weight chitosans, Chitooligosaccharides,	- Antimicrobial activity against planktonic cells and effects on biofilm viability - Inhibitory effects on adherence and increased hydrophobicity of salivary pellicle - Reduction in vital bacteria percentage of dental plaque and salivary bacterial counts	In vitro Human
Shiitake (Lentinus edodes)	Lenthionine, disulphide, Oligosaccharides	- Antimicrobial activity against planktonic cells - Inhibitory effects on plaque formation and water-insoluble glucan synthesis - Reduction in caries scores	In vitro, Animal

임상가를 위한 특집 1

사산물이 충치관련세균의 산생성, 산내성, GTF 등을 억제한다고 알려졌다.

현재까지 불소는 충치예방에 가장 효과적인 물질로 알려져 왔다. 불소의 주효과는 치아의 재석회화나 탈석회화 감소이지만 불소의 dental biofilm에 대한 생물학적 효과에 대해서도 관심이 집중되고 있다. 불소는 *S. mutans*의 GTF의 생성과 분비 및 산생성을 방해할 수 있으며 dental biofilm 내로 침투하여 충치관련세균의 독성요인을 억제할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 오늘날, 몇몇 연구자들은 천연물과 불소의 상승효과에 대해 주목하고 있으며, 그 효과를 입증하기 위해 지속적으로 노력하고 있다. 한약재로 사용되어 온 호장근의 주요성분과 propolis에서 분리한 terpenoid 계통의 성분은 불소의 우식유발성 biofilm에 대한 억제 효과를 증가시킨다고 알려졌다^{9, 11)}.

현재까지의 연구결과에 따르면 천연물은 i) 충치유발성 biofilm 구성세균에 대한 항균효과, ii) 충치유발성 biofilm 구성 세균의 산생성 억제, iii) 충치유발성 biofilm 구성 세균의 산내성 억제, iv) 충치유발성 biofilm 구성 세균의 GTF 생산 억제와 GTF 활성

억제효과로 인해 충치를 예방할 수 있을 것이라 생각된다. Fig. 2는 현재까지 수행되어온 연구결과에 근거하여 천연물의 우식성 biofilm에 대한 작용 기전을 도식화한 것이다. Fig. 2에서 설명하고 있는 기전 외에도 천연물의 충치유발성 biofilm에 대한 다른 영향을 생각할 수도 있지만 아직까지 명확하게 밝혀지고 있는 상태는 아니다. 예를 들어, biofilm 세균 간의 신호전달 물질인 퀴름센싱을 억제할 수도 있지만 충치유발성 biofilm이라는 조건에서는 아직도 충분히 연구된 것은 아니다.

3. 충치예방과 관련된 미래의 천연물 연구

앞으로의 충치예방과 관련된 천연물 연구는 현재까지 수행되어온 연구의 단점을 인식하고 그것을 극복하는 것에서 출발할 수 있다. 연구자들은 실험실 실험이나 동물 실험에서 발견한 충치예방 약물의 약효가 많은 경우에 있어 인체에서는 충치예방효과로 연결되고 있지 않다는 사실을 가장 큰 문제점으로 인식하고 있다. 이러한 문제점이 발생하는 원인으로는 충치 발

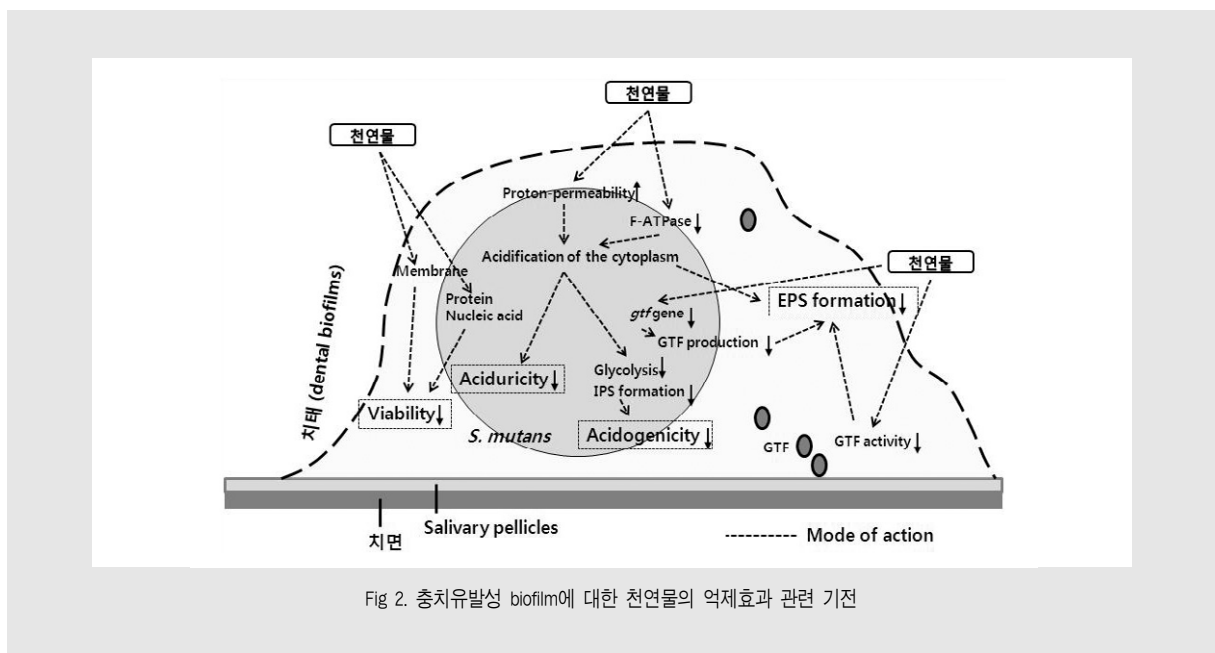


Fig 2. 충치유발성 biofilm에 대한 천연물의 억제효과 관련 기전

생은 dental biofilm 속에서 존재하는 세균과 밀접하게 관계되어 있는데도 불구하고 대부분의 연구가 부유세균(planktonic bacteria)을 대상으로 수행되었으며, 치약이나 구강양치액 등을 구강에 사용했을 때 약효지속 시간이 길어야 수 분 정도인데 대부분의 실험이 24시간 정도의 긴 시간에서의 충치예방효과를 측정하였기 때문일 것이라 생각되고 있다. 또한, 지금까지 충치예방효과가 있다고 알려진 천연물의 경우 그것을 구성하고 있는 화학적 성분이나 유효성분에 대해 밝혀진 것이 많지 않기 때문에 과학적 신뢰성이 떨어지고 있는 상태이다.

이러한 문제점을 해결하기 위하여 인간의 치태를 모방할 수 있는 다양한 biofilm 모델을 개발하기 위해 지속적으로 노력하고 있으며, 이미 일부에서는 개발한 모델을 이용하여 천연물의 충치예방연구에 응용하고 있다. 또한, 천연물을 1~5분 정도 치태에 처리했을 때 나타날 수 있는 효과를 명확히 파악하기 위해 새로운 실험설계법을 개발하였으며 실험실 실험에 응용하고 있다. 최근 들어서는, 지금까지 치의학영역에서의 천연물 연구의 단점으로 지적된 유효성분의 분리와 성분 확인을 위하여 HPLC-MS, GC-MS 등 다양한 분석화학적 방법을 이용하기 시작하였다.

몇몇 연구자들은 충치예방과 관련하여 보다 과학적인 천연물연구 방법을 제시하고 있으며 그 전체적인 개요는 Fig. 3에 나타나있다. 이 연구방법은 효과탐색 단계, 1~2 단계의 실험실 실험과 동물실험 및 인체실험 단계로 나누어져 있다. 천연물의 효과탐색 단계에서는 항균효과에 주안점을 둔 과거의 방법보다는 충치관련세균의 독성요인의(산생성억제, 산내성억제, EPS형성 등) 억제 효과에 초점을 두고 있다. 이와 같은 효과탐색 단계가 종료된 후에는 여러 가지 분석화학적 방법을 사용하여 유효성분을 확인하거나 분리한 후 다음 단계의 실험으로 넘어갈 것을 제안하고 있다. 실험실 실험단계에서는 임상적 효용성을 극대화하기 위하여 부유세균이 아닌 biofilm 세균을 실험 대상으로 하며, 분리된 성분이 biofilm의 구성성분과 구조

에 어떤 영향을 줄 수 있는지에 대해 연구해야 한다고 말하고 있다. 또한, 현재까지 거의 연구되지 않은 biofilm 구성세균의 변화에 대해서도 다세균종 biofilm 모델을 사용하여 연구할 것을 제안하고 있다. 실험실 실험이 종료된 후에는 예비 효과물질의 효과를 동물실험과 인체실험을 통하여 연구함으로써 충치예방효과에 대해 보다 명확하게 판단할 수 있을 것이다. 동물실험은 주로 동물의 biofilm을 구성하고 있는 세균의 수, 비충치 관련 세균 및 충치관련 세균의 비율, 충치 점수를 측정하여 약물의 효용성에 대해 판단할 수 있다. 현실적으로 인체에서의 충치 예방효과에 대해 측정할 수 있는 방법은 없지만 치태 누적 정도 및 타액에서의 충치관련세균 변화 등을 이용하여 천연

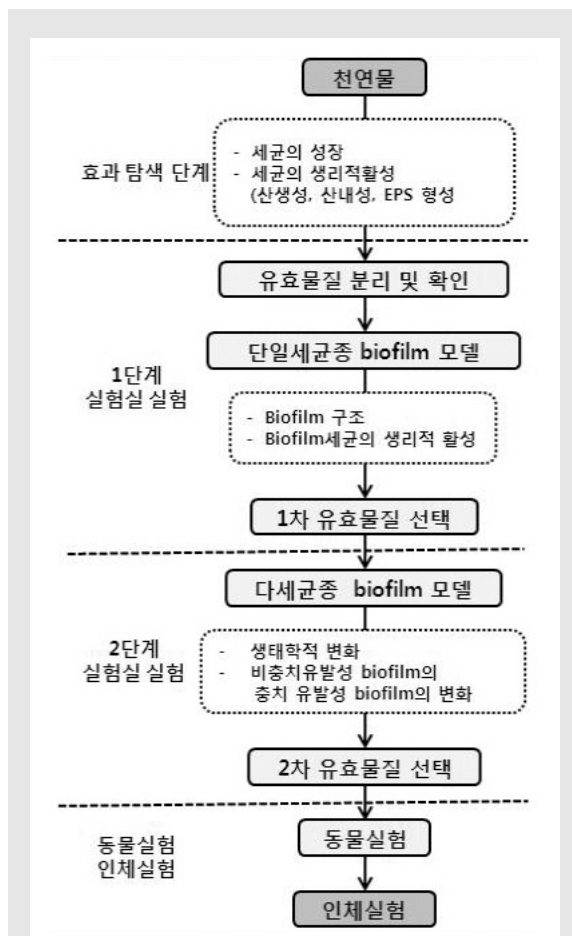


Fig 3. 최근에 제시된 충치예방 관련 천연물 연구 방법

물의 충치예방효과를 판단 할 수 있을 것이다. 이러한 연구방법을 제시한 연구자들은 이와 같이 연구가 진행 되면 과거에 나타난 실험실 효과와 임상적 효과의 불일치라는 문제점이 상당부분 해소될 것이라 생각하고 있다.

Ⅲ. 결론

전체적으로, 치의학 영역에서의 천연물연구는 아직 성숙된 단계에 이르지 못했지만 최근 들어 많은 연구자들이 구강질환의 예방 및 치료와 관련하여 천연물 연구에 집중하고 있다. 현재까지 수행된 수많은 연구에 따르면 천연물이 구강질환, 특히 충치와 관련된 biofilm 구성 세균 및 biofilm 구조에도 영향을 미칠 수 있는 것으로 밝혀졌다. 더욱, 몇몇 연구에서는 불소와 동시에 사용하였을 경우 상승효과를 보일 수 있다는 긍정적인 결과가 알려지기도 했다. 하지만, 현재까지는 연구된 연구결과에 근거하여 천연물을 충치 예방약물로 사용하였을 경우 임상적 충치 예방효과를 얻을 수 있다는 명확한 과학적 근거를 찾아보기 힘든 실정이다.

오늘날, 치의학 영역에서의 천연물연구를 수행하는 많은 연구자들은 과거 연구 수행과 관련된 단점을 명

확히 인식하고 있는 상태이며, 이와 같은 단점을 극복하기 위하여 새로운 모델과 실험 방법을 개발하기 위하여 노력하고 있다. 비록, 의학 등의 다른 분야보다는 치의학 영역에서의 천연물 연구에 대해 늦게 관심을 갖기 시작했지만 최근 몇 년 사이의 연구 수준은 급격하게 향상되고 있다. 더욱, 치의학 외의 다양한 분야의 전문가들의(천연물 화학, 약학 등) 관심 또한 높아지고 있는 상태이기 때문에 앞으로는 과거와 달리 보다 넓은 시각 속에서 연구가 수행될 수 있을 것으로 기대된다.

앞에서 기술한 바와 같이 인간의 질병을 예방, 치료하기 위해 천연물이 지속적으로 사용되어왔고 그 효과 또한 경험적으로 인식하고 있는 상태이다. 천연물을 이용한 충치예방연구가 보다 과학적이고 합리적인 방법 속에서 지속적으로 수행된다면 충치예방연구에 대한 새로운 지평이 열릴 뿐만 아니라 임상적 예방 효과가 뚜렷한 천연물-기반 물질이 도출될 수 있을 것이다.

* 천연물의 충치연구와 관련된 보다 다양한 정보는 Caries Research 2011;45:243-263 및 Natural Product Research Group in Oral Biology (NatPROB)의 공식 website인 natprob.blogspot.com/ 에서 확인할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J Nat Prod* 2007; 70:461-447.
2. Hirschfeld I. *The Toothbrush: Its Use and Abuse. A Treatise on Preventive Dentistry and Periodontia as Related to Dental Hygiene.* New York, Dental Items of Interest Publishing, 1939.
3. Jagtap AG, Karkera SG. Extract of Juglandaceae regia inhibits growth, in vitro adherence, acid production and aggregation of *Streptococcus mutans*. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52:235-242.
4. Hur J. *Dong-Eui-Bo-Gam* vol. 6. Seoul, Yeogang Press, 1994.
5. Cannell RJP. *Natural products isolation.* Totowa, Humana Press, 1998.
6. Singer AC, Crowley DE, Thompson IP. Secondary plant metabolites in phytoremediation and biotransformation. *Trends Biotechnol* 2003; 21:123-130.
7. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 2003; 149:279-294.
8. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev* 1986; 50:353-380.
9. Jeon JG, Rosalen PL, Falsetta ML, Koo H. Natural products in caries research: current (limited) knowledge, challenges and future perspective. *Caries Res* 2011; 45:243-263.
10. Pandit S, Kim HJ, Park SH, Jeon JG. Enhancement of fluoride activity against *Streptococcus mutans* biofilms by a substance separated from *Polygonum cuspidatum*. *Biofouling* 2012; 28:279-287.
11. Jeon JG, Pandit S, Xiao J, Gregoire S, Falsetta ML, Klein MI, Koo H. Influences of trans-trans farnesol, a membrane-targeting sesquiterpenoid, on *Streptococcus mutans* physiology and survival within mixed-species oral biofilms. *Int J Oral Sci.* 2011; 3:98-106.
12. Osawa K, Miyazaki K, Shimura S, Okuda J, Matsumoto M, Ooshima T. Identification of cariostatic substances in the cacao bean husk: their anti-glucosyltransferase and antibacterial activities. *J Dent Res* 2001; 80:2000-2004.
13. Saeki Y, Kato T, Naito Y, Takazoe I, Okuda K. Inhibitory effects of funoran on the adherence and colonization of mutans streptococci. *Caries Res* 1996; 30:119-125.
14. Otake S, Makimura M, Kuroki T, Nishihara Y, Hirasawa M. Anticaries effects of polyphenolic compounds from Japanese green tea. *Caries Res* 1991; 25:438-443.
15. Shinada K, Tagashira M, Watanabe H, Sopapornamorn P, Kanayama A, Kanda T, Ikeda M, Kawaguchi Y. Hop bract polyphenols reduced three-day dental plaque regrowth. *J Dent Res* 2007; 86:848-851.
16. Ooshima T, Minami T, Matsumoto M, Fujiwara T, Sobue S, Hamada S. Comparison of the cariostatic effects between regimens to administer oolong tea polyphenols in SPF rats. *Caries Res* 1998; 32:75-80.
17. Koo H, Schobel B, Scott-Anne K, Watson G, Bowen WH, Cury JA, Rosalen PL, Park YK. Apigenin and tt-farnesol with fluoride effects on *S. mutans* biofilms and dental caries. *J Dent Res* 2005; 84:1016-1020.
18. Tarsi R, Muzzarelli RA, Guzm?n CA, Pruzzo C. Inhibition of *Streptococcus mutans* adsorption to hydroxyapatite by low-molecular-weight chitosans. *J Dent Res* 1997; 76:665-672.
19. Shouji N, Takada K, Fukushima K, Hirasawa M. Anticaries effect of a component from shiitake (an edible mushroom). *Caries Res* 2000;34: 94-98.