(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7445910号
(P7445910)

(45)発行日　令和6年3月8日(2024.3.8)

(24)登録日　令和6年2月29日(2024.2.29)

(51)国際特許分類		FI	
Ａ６１Ｋ	*8/99 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	8/99
Ａ２３Ｌ	*33/135(2016.01)*	Ａ２３Ｌ	33/135
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08
Ａ６１Ｋ	*35/747(2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/747
Ａ６１Ｐ	*1/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02

請求項の数　4　（全15頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-128123(P2017-128123)
(22)出願日　平成29年6月29日(2017.6.29)
(65)公開番号　特開2019-11268(P2019-11268A)
(43)公開日　平成31年1月24日(2019.1.24)
審査請求日　令和2年5月11日(2020.5.11)
審判番号　不服2022-4912(P2022-4912/J1)
審判請求日　令和4年4月4日(2022.4.4)

(73)特許権者　000107284
ジェクス株式会社
大阪府大阪市中央区谷町２丁目３番１２号
(73)特許権者　504136568
国立大学法人広島大学
広島県東広島市鏡山１丁目３番２号
(74)代理人　110002217
弁理士法人矢野内外国特許事務所
(72)発明者　永井 聡
大阪府大阪市中央区谷町２丁目３番１２号 ジェクス株式会社内
(72)発明者　坂田 真理
大阪府大阪市中央区谷町２丁目３番１２号 ジェクス株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　口腔常在菌調整剤を含む口腔用組成物、口腔ケア製品及び食品

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ラクトバチルス・ラムノーサスＫＯ３株（ＮＩＴＥＢＰ－７７１）の菌体、菌体培養物、又はこれらの抽出物を口腔常在菌調整剤として含有し、

前記ラクトバチルス・ラムノーサスＫＯ３株の組成物全体に対する配合率が０．６～２．５重量％であり、

口腔内の非病原性細菌の生育を抑制することなく病原性細菌の生育を抑制するように選択的に作用する上記口腔常在菌調整剤を含む口腔用組成物であって、

前記病原性細菌が、歯周病原性細菌であるポルフィロモナス　ジンジバリス及び／又はプレボテラ　インターメディアであり、

前記非病原性細菌が、ストレプトコッカス　ミティス及びストレプトコッカス　オラリスから選ばれるミティスグループの連鎖球菌であり、

前記歯周病原性細菌と共に前記非病原性細菌を殺菌する非選択的な殺菌作用を奏する非選択的殺菌剤を含まない、口腔内の非病原性細菌の生育を抑制することなく病原性細菌の生育を抑制するように選択的に作用する口腔用組成物。

【請求項２】

前記非選択的殺菌剤は、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、又はイソプロピルメチルフェノールから選択される請求項１に記載の口腔用組成物。

【請求項３】

請求項１または請求項２に記載の口腔用組成物を含む、口腔内の非病原性細菌の生育を抑制することなく病原性細菌の生育を抑制するように選択的に作用する口腔ケア製品。
【請求項４】
請求項１または請求項２に記載の口腔用組成物を含む、口腔内の非病原性細菌の生育を抑制することなく病原性細菌の生育を抑制するように選択的に作用する食品。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、口腔常在菌調整剤を含む口腔用組成物に関し、詳しくは、口腔内における有用常在菌を残存させるとともに、選択的に口腔内の病原性細菌に対して抗菌効果を奏するようにして口腔内の常在菌のバランスを良好に保つように調整可能な、優れた選択的抗菌効果を奏する、口腔常在菌調整剤を含む口腔用組成物、口腔ケア製品及び食品に関する。
【背景技術】
【０００２】
ヒトの口腔内には様々な細菌が共生しており、常在細菌叢と呼ばれる細菌集団を形成している。常在細菌叢には病原菌や日和見感染菌が存在しているが、細菌叢のバランスが保たれている状態では、これらの細菌を原因とする疾患は抑制されており、いわゆる健康な状態にある。しかし、食生活の変化や抗生剤の摂取、ストレス、加齢などを原因として細菌叢のバランスが崩れることにより、病原性細菌や日和見感染菌が増加し疾患を発症する。そのため、疾患の抑制には病原性細菌を選択的に抑制し、非病原性の常在菌（特に有用常在菌）を優勢にすることで常在細菌叢のバランスを保つことが重要である。
【０００３】
ヒトの口腔内では７００種を超える極めて多種類の口腔内細菌が見出されている。ヒトの口腔内に存在する細菌の中で、病原性を示す細菌は、歯周病原性細菌であるポルフィロモナス ジンジバリス（Ｐｏｒｐｈｙｒｏｍｏｎａｓ ｇｉｎｇｉｖａｌｉｓ）、う蝕の原因菌であるストレプトコッカス ミュータンス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｕｔａｎｓ）を代表とする数種類の細菌に過ぎない。口腔内細菌の残りのほとんどは、通常、ヒトへの病原性を示さないストレプトコッカス ミティス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｉｔｉｓ、以下、Ｓ．ｍｉｔｉｓとも呼ぶ。）、ストレプトコッカス オラリス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｏｒａｌｉｓ、以下、Ｓ．ｏｒａｌｉｓとも呼ぶ。）を代表とするミティス（Ｍｉｔｉｓ）グループなどのストレプトコッカス（連鎖球菌）属細菌などの通常、口腔内においては非病原性の常在菌である。従って、口腔疾患の予防には、口腔内において、非病原性の口腔内常在菌の生育に影響を与えることなく選択的に口腔内病原性細菌の生育を抑制することが重要となる。
【０００４】
特に、上述したストレプトコッカス ミティスやストレプトコッカス オラリスなどの非病原性常在菌のミティスグループの連鎖球菌は、上記したう蝕や歯周病の原因菌の歯面付着に関与したり、抗菌作用を有することが知られており（非特許文献１参照）、口腔疾患抑制に作用する有用な常在菌である。
【０００５】
続いて、上述したストレプトコッカス ミティス及びストレプトコッカス オラリスについて具体的に説明する。非特許文献１に記載されているように、バイオフィルムは以下のように形成される。歯の表面を構成するエナメル質の表面には、まずペリクル（歯の表面上の唾液タンパク質の層）が形成される。ペリクルのもとになるのは唾液中のカルシウム結合タンパク質（ｃａｌｃｉｕｍ－ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎｓ；ＣＢＰ）であり、この物質はエナメル質のカルシウムに親和性をもっている。これが歯のエナメル質上に並ぶと、それに親和性をもつ細菌、すなわちストレプトコッカス ミティス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｉｔｉｓ）、ストレプトコッカス オラリス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｏｒａｌｉｓ）などの菌が選択的に付着してくる。これらの菌は、ｅａｒｌｙ ｃｏｌｏｎｉｚｅｒ（早期定着菌群）と呼ばれる。これが常在菌、すなわちわれわれが守り

育てなければならない細菌群で、例えば大腸におけるビフィズス菌に相当する。とくにＳ．ｍｉｔｉｓは、口腔内細菌を培養した場合に、口腔内細菌全量の９割を占める。
【０００６】
また、非特許文献１では、無菌状態は実は非常に危険な状態であるとの理解が必要であり、あくまで常在菌が口腔内に存在することが大切であり、常在菌叢の維持という観点からは、強力な抗菌剤を口腔内全体に使うのはよくないことであると述べられている。
【０００７】
歯周病等の予防用途として例えば、一般的な呼称としてマウスウォッシュと呼ばれる抗菌作用を有する洗口液が市販されているが、このような洗口液のなかには、種々の抗菌剤が含まれている。洗口液に含まれる幾つかの抗菌剤においては口腔内の細菌全般に対して広く作用し、有用常在菌をも殺菌してしまい、口腔内における常在菌のバランスが崩れてしまうものもある。そのため、口腔内における有用常在菌を死滅させること無く残存させるとともに、選択的に口腔内の病原性細菌に対して抗菌効果を奏するようにして口腔内の常在菌のバランスを良好に保つように調整可能な、優れた選択的抗菌効果を奏する口腔用組成物、口腔ケア製品及び食品が求められている。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００８】
【文献】特許第５６４５１９２号公報
【非特許文献】
【０００９】
【文献】花田信弘．"バイオフィルムの臨床生物学"，日本ヘルスケア歯科研究会誌，２００３年，第５巻，第１号，４－３０頁．
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１０】
そこで、本発明は、上記現状の課題に鑑みてなされたものであり、口腔内における有用常在菌を残存させるとともに、選択的に口腔内の病原性細菌に対して抗菌効果を奏するようにして口腔内の常在菌のバランスを良好に保つように調整可能な、優れた選択的抗菌効果を奏する口腔常在菌調整剤を含む口腔用組成物、口腔ケア製品及び食品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】
【００１１】
本発明の解決しようとする課題は以上の如くであり、次にこの課題を解決するための手段を説明する。
【００１２】
本発明者らは、前記課題を解決するため種々の検討を重ねた結果、ヒトの唾液中に存在する特定の乳酸菌株について、所定の処方において口腔内における有用常在菌を残存させるとともに、選択的に口腔内の病原性細菌に対して抗菌効果を奏するものがあることを見出し、本発明を完成するに至った。
【００１３】
即ち、本発明の口腔常在菌調整剤を含む口腔用組成物においては、
ラクトバチルス・ラムノーサスＫＯ３株（ＮＩＴＥＢＰ－７７１）の菌体、菌体培養物、又はこれらの抽出物を口腔常在菌調整剤として含有し、
前記ラクトバチルス・ラムノーサスＫＯ３株の組成物全体に対する配合率が０．６～２．５重量％であり、
口腔内の非病原性細菌の生育を抑制することなく病原性細菌の生育を抑制するように選択的に作用する上記口腔常在菌調整剤を含む口腔用組成物であって、
前記病原性細菌が、歯周病原性細菌であるポルフィロモナス　ジンジバリス及び／又はプレボテラ　インターメディアであり、

前記非病原性細菌が、ストレプトコッカス　ミティス及びストレプトコッカス　オラリスから選ばれるミティスグループの連鎖球菌であり、
前記歯周病原性細菌と共に前記非病原性細菌を殺菌する非選択的な殺菌作用を奏する非選択的殺菌剤を含まない、口腔内の非病原性細菌の生育を抑制することなく病原性細菌の生育を抑制するように選択的に作用するものである。
【００１４】
本発明の口腔常在菌調整剤を含む口腔用組成物においては、
前記非選択的殺菌剤は、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、又はイソプロピルメチルフェノールから選択されるものである。
【００１６】
本発明の口腔内の非病原性細菌の生育を抑制することなく病原性細菌の生育を抑制するように選択的に作用する口腔ケア製品においては、上記口腔用組成物を含むものである。
【００１７】
本発明の口腔内の非病原性細菌の生育を抑制することなく病原性細菌の生育を抑制するように選択的に作用する食品においては、上記口腔用組成物を含むものである。
【発明の効果】
【００１８】
本発明によれば、口腔内における非病原性細菌を残存させるとともに、選択的に口腔内の病原性細菌に対して抗菌効果を奏するようにして口腔内の常在菌のバランスを良好に保つように調整可能な、優れた選択的抗菌効果を奏する口腔常在菌調整剤を含む口腔用組成物を提供することができる。
【図面の簡単な説明】
【００１９】
【図１】抗菌力試験（試験菌：ストレプトコッカス　ミティス）の結果を示すグラフであり、（ａ）は１ｍＬあたりの生菌数の経時変化を示すグラフ、（ｂ）は生菌率の経時変化を示すグラフ。
【図２】抗菌力試験（試験菌：ストレプトコッカス　オラリス）の結果を示すグラフであり、（ａ）は１ｍＬあたりの生菌数の経時変化を示すグラフ、（ｂ）は生菌率の経時変化を示すグラフ。
【図３】抗菌力試験の結果を比較するグラフであり、（ａ）はストレプトコッカス　ミティスに対する２．５％ＫＯ３株含有洗口液と市販品Ａを比較するグラフ、（ｂ）はストレプトコッカス　オラリスに対するＫＯ３株含有洗口液と市販品Ａを比較するグラフ。
【図４】ＫＯ３株含有洗口液の濃度依存性を示すグラフであり、（ａ）はストレプトコッカス　ミティスに対する濃度依存性を示すグラフ、（ｂ）はストレプトコッカス　オラリスに対する濃度依存性を示すグラフ。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
次に、発明の実施の形態を説明する。
【００２１】
本発明の口腔用組成物は、口腔常在菌調整作用を奏する口腔常在菌調整剤の一例であるラクトバチルス・ラムノーサスに属する乳酸菌の菌株を含むものである。詳細は後述するが、本発明の口腔用組成物は、口腔内における非病原性細菌である有用常在菌を残存させるとともに、選択的に口腔内の病原性細菌に対して抗菌効果を奏するようにして口腔内の常在菌のバランスを良好に保つように調整するように作用する。すなわち、本発明の口腔用組成物は、選択的抗菌作用を有しており、口腔内の非病原性細菌の生育に影響を与えることなく選択的に歯周病原性細菌の生育を抑制する優れた抗菌効果を奏する。
【００２２】
ここで、「口腔常在菌調整」とは、上述のように口腔内における有用常在菌を残存させるとともに、選択的に口腔内の病原性細菌に対して抗菌効果を奏するようにして口腔内の常在菌のバランスを良好に保つように調整することであり、具体的には、病原性細菌に対

して選択的抗菌作用を奏することで非病原性常在菌の生育に影響が及ばないことによって、口腔内の常在菌叢の菌叢バランスを病原性の低い菌叢に調整することである。
また、「選択的抗菌」とは、口腔内の病原性細菌に対して抗菌活性を有し、その一方で非病原性細菌に対する抗菌活性は有さないことによって、非病原性細菌の生育を抑制することなく病原性細菌の生育を選択的に抑制する抗菌作用である。

【００２３】

本発明における口腔常在菌調整剤は、抗菌作用を有するため口腔用組成物の抗菌成分として使用可能である。
なお、本実施形態において、「抗菌」とは、細菌及び真菌類の殺菌又除菌、もしくはこれらの発生・生育・増殖を抑制することを含めて、最も広義に解釈されるべきであり、如何なる意味においても限定されない。

【００２４】

本発明に関するラクトバチルス・ラムノーサスに属する乳酸菌の菌株は乳酸菌の一例である。この菌株は、独立行政法人製品評価技術基盤機構　特許微生物寄託センターに寄託されている。
具体的には、ラクトバチルス・ラムノーサスの一例として、当該特許微生物寄託センターにＮＩＴＥ　ＢＰ－７７１として寄託されたラクトバチルス・ラムノーサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｒｈａｍｎｏｓｕｓ）ＫＯ３株が挙げられる（以下、単にＫＯ３株ともいう）。

【００２５】

ＫＯ３株は、ヒト唾液中から分離されたものであり、ヒト由来の乳酸菌である。ＫＯ３株は、１６Ｓ　ｒＲＮＡの塩基配列がラクトバチルス・ラムノーサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｒｈａｍｎｏｓｕｓ）ｓｔｒａｉｎ　ＩＤＣＣ３２０１の塩基配列と１４８５／１４８５の間で１００％の相同性を示し、グラム染色後の顕鏡下においてグラム陽性桿菌の様相を呈することから、ラクトバチルス・ラムノーサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｒｈａｍｎｏｓｕｓ）と同定された。ＫＯ３株の主な菌学的性質を以下に示す。
１）グラム陽性乳酸桿菌、２）ホモ型乳酸発酵、３）カタラーゼ陰性、４）芽胞形成能無し、５）好気条件下でも培養可、６）菌体外多糖類を産生。

【００２６】

本発明においては、上記乳酸菌の菌体を、乳酸菌培養の常法に従って培養し、得られた培養物から遠心分離等の集菌手段によって分離されたものをそのまま用いることのみならず、当該培養・発酵液（培養上清）、その濃縮液や、菌体を酵素や物理的手段を用いて処理した細胞質や細胞壁画分も用いることができる。また、生菌体のみならず死菌体であってもよい。

【００２７】

本発明のＫＯ３株を培養する培地には、果汁培地、野菜汁培地、牛乳培地、脱脂粉乳培地又は乳成分を含む培地、これを含まない半合成培地等種々の培地を用いることができる。このような培地としては、脱脂乳を還元して加熱殺菌した還元脱脂乳培地、酵母エキスを添加した脱脂粉乳培地、ＭＲＳ培地、ＧＡＭ培地等を例示することができる。
培養方法は、静置培養又はｐＨを一定にした中和培養や、回分培養及び連続培養等、菌体が良好に生育する条件であれば、特に制限はない。

【００２８】

本発明のＫＯ３株の菌体又は菌体培養物の抽出物とは、菌体又は菌体培養物を、溶媒抽出することにより得られる各種溶剤抽出液、その希釈液、その濃縮液又はその乾燥末を意味するものである。

【００２９】

本発明の抽出物を得るために用いられる抽出溶剤としては、極性溶剤、非極性溶剤のいずれをも使用することができ、これらを混合して用いることもできる。例えば、水；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケト

ン類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の鎖状及び環状エーテル類；ポリエチレングリコール等のポリエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル等の炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；ピリジン類等が挙げられ、このうち、酢酸エチル等のエステル類、エタノール等のアルコール類が好ましい。

【００３０】

抽出条件は、使用する溶剤によっても異なるが、例えば、培養液１質量部に対して１～１０質量部の溶剤を用い、０～５０℃、好ましくは２５～３７℃の温度で、０．５時間～３時間抽出するのが好ましい。

【００３１】

上記の抽出物は、そのまま用いることもできるが、当該抽出物を希釈、濃縮若しくは凍結乾燥した後、必要に応じて粉末又はペースト状に調製して用いることもできる。また、液々分配等の技術により、適宜精製して用いることもできる。

【００３２】

本発明における、「病原性細菌」としては、う蝕菌、歯周病菌及びカンジダ菌等が挙げられる。う蝕菌、歯周病菌及びカンジダ菌は、例えば、う蝕症；歯肉炎、歯周炎等の歯周病、舌炎、鵞口瘡、口角炎等の口腔カンジダ症等の口腔内疾患を引き起こす原因となる原因菌である。また、本発明における、「非病原性細菌」としては、上述したように、ストレプトコッカス ミティス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｉｔｉｓ）、ストレプトコッカス オラリス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｏｒａｌｉｓ）を代表とするミティス（Ｍｉｔｉｓ）グループなどのストレプトコッカス（連鎖球菌）属細菌等が挙げられる。

【００３３】

また、う蝕菌としては、ストレプトコッカス・ミュータンス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｕｔａｎｓ）、ストレプトコッカス・ソブリナス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｏｂｒｉｎｕｓ）、歯周病菌としてはポルフィロモナス・ジンジバリス（Ｐｏｒｐｈｙｒｏｍｏｎａｓ ｇｉｎｇｉｖａｌｉｓ）、プレボテラ・インターメディア（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａ）、トレポネーマ・デンティコーラ（Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｄｅｎｔｉｃｏｌａ）、タンネレラ・フォーサイセンシス（Ｔａｎｎｅｒｅｌｌａ ｆｏｒｓｙｔｈｅｎｓｉｓ）、アクチノバチルス・アクチノミセテムコミタンス（Ａｃｔｉｎｏｂａｃｉｌｌｕｓ ａｃｔｉｎｏｍｙｃｅｔｅｍｃｏｍｉｔａｎｓ）、フソバクテリウム・ヌクレアタム（Ｆｕｓｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｎｕｃｌｅａｔｕｍ）等が挙げられ、カンジダ菌としては、カンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ）、カンジダ・グラブラータ（Ｃａｎｄｉｄａ ｇｌａｂｒａｔａ）、カンジダ・トロピカリス（Ｃａｎｄｉｄａ ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓ）等が挙げられる。

【００３４】

特許文献１に示すように、ＫＯ３株は、う蝕菌であるストレプトコッカス・ミュータンス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｕｔａｎｓ）及びストレプトコッカス・ソブリナス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｏｂｒｉｎｕｓ）、歯周病菌であるポルフィロモナス・ジンジバリス（Ｐｏｒｐｈｙｒｏｍｏｎａｓ ｇｉｎｇｉｖａｌｉｓ）及びカンジダ菌であるカンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ）の何れに対しても増殖抑制効果を有する。また、口腔内の歯肉縁下プラークフォーマーとして知られるＦｕｓｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ． ｎｕｃｌｅａｔｕｍ等のＦｕｓｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ属細菌の増殖を抑制する作用を有する。

従って、当該ＫＯ３株の菌体若しくは菌体培養物又はこれらの抽出物は、口腔内疾患の予防、改善又は治療剤として、或いはう蝕菌、歯周病菌及びカンジダ菌の増殖抑制剤となり得る。斯かる口腔内疾患の予防、改善又は治療剤、蝕菌、歯周病菌及びカンジダ菌の増殖抑制剤は、それ自体で、当該口腔内の病原微生物により引き起こされる、う蝕症、歯周病、口腔カンジダ症等の口腔内疾患の予防、改善又は治療のための、或いはう蝕菌、歯周病菌及びカンジダ菌の増殖抑制のための食品、医薬品、口腔用組成物等として使用でき、或いは食品、医薬品、口腔用組成物に配合するための素材として使用可能である。また、

食品は、虫歯、歯周病、その他の口腔内感染症の予防・改善等をコンセプトとし、必要に応じてその旨を表示した健康食品、サプリメント若しくは特定保健用食品等の機能性食品とすることも可能である。

なお、特許文献１には、ＫＯ３株による口腔内の非病原性細菌への影響についての記載はない。

【００３５】

ＫＯ３株は、口腔内疾患の予防、改善または治療等に優れた効果を発揮する有効成分となる。したがって、口腔内疾患の予防、改善又は治療剤として有用である。本発明にかかわるＫＯ３株は、選択的抗菌作用を有する口腔常在菌調整剤として口腔用組成物に好適に配合することができる。

【００３６】

なお、本発明において、口腔用組成物とは、一般的な歯磨剤、洗口剤、口腔用スプレー、口腔用パスタ、軟膏剤、貼付剤等に加え、口腔内に含んで適用する錠剤、グミ、キャンディー、チューインガム、ゲル状の食品なども含むものである。さらに、これらの口腔用組成物を、ペート状、ゲル状、液状、固体状などの各種形態に適宜調製して用いることができる。

【００３７】

より具体的には、口腔用組成物として練歯磨、液状歯磨、液体歯磨、潤製歯磨等の歯磨剤、洗口液及びマウスウォッシュ等を含む洗口剤、口腔用スプレーの一例であるマウススプレー、口腔用パスタ、口中清涼剤、うがい薬、デンタルリンス、口腔保湿剤、義歯安定剤、義歯潤滑剤、人口唾液、軟膏剤、貼付剤、歯磨きシート／ナップや、錠菓、トローチ、タブレット等の錠剤、カプセル剤、グミ、キャンディー、顆粒、チューインガム、ゲル状の食品、飲料、保存食等の各種剤型に調製し得る。すなわち、本実施形態における口腔用組成物は、その剤型を口腔ケア製品、食品または食品形態等にすることができる。特に、歯磨剤、洗口剤、錠剤、グミ、キャンディー、ゲル状の食品として、特に歯磨剤、洗口剤として好適に調製される。なお、抗菌効果付与の点で錠剤、グミ、キャンディーなどは、口腔内に留まる時間が比較的長いため、好適に使用することができる。

なお、口腔ケア製品とは、健全な口腔、歯、及び歯肉を促進するか、息を爽やかにするか、又は口腔疾患を予防若しくは治療するために使用される、口腔内をケアする製品をいう。

また、本実施形態において挙げた、口腔用組成物を含むもしくは口腔用組成物からなる口腔ケア製品又は食品を構成することもできる。これにより、本発明の効果を有する口腔ケア製品又は食品を実現することができる。

【００３８】

また、このような種々の剤型の製剤を調製するには、本発明の菌体や培養物の作用を妨げない範囲で、他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、香料、被膜剤、担体、希釈剤等を適宜組み合わせて用いることができる。

【００３９】

上記口腔用組成物において、ＫＯ３株の菌体若しくは菌体培養物又はこれらの抽出物の組成物全体に対する配合率としては、病原性細菌を抗菌するために０．００１～１０％（重量％、以下同様）が好ましく、より好ましくは０．０１～５．０％である。

また、上記口腔用組成物の剤型が、例えば液体の場合には、ＫＯ３株の濃度を０．００１ｇ／ｍｌ～０．０２５ｇ／ｍｌとすることが好ましい。

【００４０】

本発明では、ＫＯ３株の菌体若しくは菌体培養物又はこれらの抽出物を配合する場合、その配合率が上記範囲内であると、より優れた選択的抗菌効果を付与することができる。なお、前記ＫＯ３株の菌体若しくは菌体培養物又はこれらの抽出物の配合率が高いほど、抗菌効果が向上するが、配合率が高すぎると有用な常在菌を減少させることになる。

【００４１】

また、口腔用組成物には、上記成分に加えて、本発明の効果を妨げない範囲において、剤型に応じた適宜なその他の公知成分を必要に応じて配合し、通常の方法で調製できる。

【００４２】

歯磨剤には、例えば、研磨剤、粘稠剤、粘結剤、界面活性剤、更に必要によって甘味剤、着色剤、防腐剤、保湿剤、香料、有効成分等を配合できる。洗口剤には、粘稠剤、粘結剤、界面活性剤、更に必要によって甘味剤、着色剤、防腐剤、香料、有効成分等を配合できる。錠剤には、ソルビトール、マルチトール等の糖アルコール、セルロース、乳糖、デキストリン等の賦形剤、微粒二酸化ケイ素、酸味料、甘味剤、着色剤、乳化剤、増粘剤、ゲル化剤、果汁、香辛料、有効成分等を配合できる。グミには、グリセリン、ゼラチン等の増粘剤やゲル化剤、糖類、酸味料、甘味剤、着色剤、乳化剤、果汁、有効成分等を配合できる。チューインガムには、ガムベース、食用ガム質等の結合剤、甘味剤、着色剤、酸味料、保存料、光沢剤、香料、有効成分等を配合でき、必要に応じて糖衣で被覆してもよい。

【００４３】

歯磨剤に用いられる研磨剤としては、例えば、シリカ系研磨剤、リン酸カルシウム系研磨剤、炭酸カルシウム系研磨剤などが挙げられ、その配合量は、通常、練歯磨では２～５０％、液状歯磨では０～３０％である。

【００４４】

粘稠剤としては、例えば、ソルビトール、キシリトール等の糖アルコール、グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコールが挙げられる。その配合量は、通常、５～５０％である。

【００４５】

粘結剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体、キサンタンガム等のガム類、ゲル化性シリカ、ゲル化性アルミニウムシリカなどの有機又は無機粘結剤を配合できる。その配合量は、通常、０．５～１０％である。

【００４６】

また、界面活性剤としては、例えば、口腔用組成物に一般的に用いられるアニオン性界面活性剤、ノニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤を配合できる。アニオン性界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸塩、Ｎ－アシルサルコシン酸塩などが挙げられる。ノニオン性界面活性剤としては、糖脂肪酸エステル、糖アルコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、脂肪酸アルカノールアミドなどが挙げられる。カチオン性界面活性剤としては、アルキルアンモニウム塩等、両性界面活性剤としては、ベタイン系やイミダゾリン系のものが挙げられる。界面活性剤の配合量は、通常、０～１０％、特に０．０１～５％である。

【００４７】

甘味剤としては、例えば、キシリトール、スクラロース、サッカリンナトリウム等が挙げられる。着色剤としては、赤色２号、青色１号、黄色４号等が、防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エステル等が挙げられる。

【００４８】

香料または着香剤としては、例えば、ペパーミント油、スペアミント油、アニス油、ユーカリ油、ケイヒ油、ウイキョウ油、チョウジ油（丁字油）、ウィンターグリーン油、カシア油、クローブ油、タイム油、セージ油、レモン油、オレンジ油、ハッカ油、カルダモン油、コリアンダー油、マンダリン油、ライム油、ラベンダー油、ローズマリー油、ローレル油、カモミル油、キャラウェイ油、マジョラム油、ベイ油、レモングラス油、オリガナム油、パインニードル油、ネロリ油、ローズ油、ジャスミン油、グレープフルーツ油、スウィーティー油、柚油、イリスコンクリート、アブソリュートペパーミント、アブソリュートローズ、オレンジフラワー等の天然香料、及びこれら天然香料の加工処理（前溜部カット、後溜部カット、分留、液液抽出、エッセンス化、粉末香料化等）した香料、及び

、メントール、カルボン、アネトール、シネオール、サリチル酸メチル、シンナミックアルデヒド、オイゲノール、３－ｌ－メントキシプロパン－１，２－ジオール、チモール、リナロール、リナリールアセテート、リモネン、メントン、メンチルアセテート、Ｎ－置換－パラメンタン－３－カルボキサミド、ピネン、オクチルアルデヒド、シトラール、プレゴン、カルビールアセテート、アニスアルデヒド、エチルアセテート、エチルブチレート、アリルシクロヘキサンプロピオネート、メチルアンスラニレート、エチルメチルフェニルグリシデート、バニリン、ウンデカラクトン、ヘキサナール、ブタノール、イソアミルアルコール、ヘキセノール、ジメチルサルファイド、シクロテン、フルフラール、トリメチルピラジン、エチルラクテート、エチルチオアセテート等の単品香料、更に、ストロベリーフレーバー、アップルフレーバー、アップルミントフレーバー、バナナフレーバー、パイナップルフレーバー、グレープフレーバー、マンゴーフレーバー、バターフレーバー、ミルクフレーバー、フルーツミックスフレーバー、トロピカルフルーツフレーバー等の調合香料等が挙げられ、口腔用組成物に用いられる公知の香料素材を使用できる。

これら香料の配合量は、通常、歯磨剤、洗口剤では０．０００１～１％であり、また、錠剤、グミ、チューインガムでは０．００１～５０％であり、また、上記香料素材を使用した賦香用香料は、組成中に０．１～１０％使用するのが好ましい。

【００４９】

有効成分としては、口腔用組成物に通常配合される公知のものを本発明の効果を妨げない範囲で配合できる。有効成分としては、イソプロピルメチルフェノール等の非イオン性殺菌剤、塩化セチルピリジニウム等のカチオン性殺菌剤、トラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン酸等の抗炎症剤、デキストラナーゼ等の酵素、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム等のフッ化物、水溶性リン酸化合物、銅化合物、硝酸カリウム、乳酸アルミニウム、各種ビタミン類、植物抽出物などが挙げられる。なお、上記有効成分の配合量は、本発明の選択的抗菌効果を妨げない範囲で設定される。

【００５０】

なお、本発明の口腔用組成物においては、歯周病原性細菌と共に非病原性細菌をも殺菌する非選択的殺菌剤の配合は制限することが好ましい。前記非選択的殺菌剤は、従来から広く口腔用製剤に使用されている殺菌剤に多く見られ、例えば塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム等のカチオン性殺菌剤が挙げられる。また、イソプロピルメチルフェノール等の非イオン性殺菌剤なども挙げられる。

【００５１】

これら非選択的殺菌剤は、本発明の口腔用組成物が選択的抗菌効果を有する範囲で配合することができるが、配合する場合は組成物全体の０．１％以下、特に０．０５％以下が好ましく、配合しないことが最も好ましい。これらの非選択的殺菌剤は、病原性の歯周病原性細菌と共に非病原性の口腔内常在菌をも殺菌してしまう、非選択的な殺菌作用を奏するため、これら殺菌剤が配合されていると、口腔内の菌バランスが崩れて口腔内常在菌叢が制御できなくなり、菌交代症の可能性が生じてくる場合がある。従って、本発明においては、上記非選択的殺菌剤が配合されていないほうが、選択的抗菌効果による口腔内常在菌叢のバランス制御にはより好ましい。

以下に、実施例及び抗菌力の試験結果を示し、本発明についてより詳細に説明する。

【実施例】

【００５２】

以下、試験例などにより本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらによりなんら限定されるものではない。また、特に断らない限り「％」は重量％を意味する。

【００５３】

（菌体の調製）

ＭＲＳ培地（Ｄｉｆｃｏ社）を１２１℃で２０分間滅菌した後、ラクトバチルス・ラムノーサス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｒｈａｍｎｏｓｕｓ）ＫＯ３株（ＮＩＴＥ　ＢＰ－７７１）を接種し、３７℃で、４８時間大気下で培養した後、蒸留水・超純水・緩衝液などで洗浄後、菌体を調製した。

【００５４】
以上に示されるＫＯ３株は、公知の手法によって調整することができ、その方法を限定するものではない。
【００５５】
＜口腔内の非病原性細菌に対するＫＯ３株の抗菌力試験＞
口腔内の非病原性細菌であるストレプトコッカス ミティス及びストレプトコッカス オラリスの２種の各菌に対するＫＯ３株の抗菌力を試験する。
【００５６】
［試験（１）］
ＫＯ３株の抗菌力を評価した。なお、対照としてＫＯ３株を配合しない精製水を用いた。
【００５７】
１．検体
本発明に係る口腔用組成物の一例としてＫＯ３株を２．５％の配合率で配合した評価用のＫＯ３株含有洗口液（基材：精製水）を調整して、市販されている洗口液である市販品Ａ、Ｂと合わせて抗菌力試験を行った。
検体１）２．５％ＫＯ３株含有株洗口液（ノンアルコール系、基材：水、殺菌剤無し）
検体２）市販品Ａ（ノンアルコール系、薬用成分として塩化セチルピリジニウム（殺菌剤ＣＰＣ）配合）
検体３）市販品Ｂ（ノンアルコール系、薬用成分として１，８‐シネオール、塩化亜鉛等配合）
２．試験概要
検体に試験菌液を接種後（以下、「試験液」という。）、所定時間後に試験液中の生菌数を測定した。また、あらかじめ予備試験（中和条件の確認）を行い、検体の影響を受けずに生菌数を測定できる条件を確認した。
３．試験条件
ａ）試験菌として、以下の非病原性細菌の菌種を用いた。
（１）ストレプトコッカス ミティス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｉｔｉｓ ＮＢＲＣ １０６０７１）
（２）ストレプトコッカス オラリス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｏｒａｌｉｓ ＪＣＭ １２９９７）
ｂ）試験菌液：試験菌をＴｒｙｐｔｉｃａｓｅ ｓｏｙ ａｇａｒ（ＢＢＬ）で３７℃±１℃、１８～２４時間後嫌気培養した後、精製水に浮遊させ、菌数が10^8～10^9／ｍＬとなるように調整した。
ｃ）試験液：検体１０ｍＬに試験菌液０．１ｍＬを接種
ｄ）保存条件：３０秒、３分（室温）
ｅ）対照：精製水
ｆ）中和条件：ＳＣＤＬＰ培地（日本製薬株式会社）で１０倍希釈（なお、試験菌がストレプトコッカス ミティスの場合の検体２は１００倍希釈）
ｇ）生菌数測定：Ｔｒｙｐｔｉｃａｓｅ ｓｏｙ ａｇａｒ、混釈平板培養法
４．試験結果
試験菌としてストレプトコッカス ミティス及びストレプトコッカス オラリスを用いたそれぞれの試験結果を表１、表２に示す。なお、試験液をＳＣＤＬＰ培地で１０倍（試験菌がストレプトコッカス ミティスの場合の検体２は１００倍希釈）に希釈することにより、検体の影響を受けずに生菌数の測定ができることを予備試験により確認した。
なお、以下の表１、表２の「対象」における検体１）、検体２）、検体３）とは、それぞれ上述した２．５％ＫＯ３株含有株洗口液、市販品Ａ、市販品Ｂのことである。
【００５８】

【表１】

表-1　試験液の生菌数測定結果

試験菌	対　象	生菌数(/mL)		
		開始時	30秒後	3分後
Streptococcus mitis	検体1)	−	1.5×10^{6}	1.1×10^{6}
	検体2)	−	<100	<100
	検体3)	−	<10	<10
	対　照	1.8×10^{6}	1.9×10^{6}	1.9×10^{6}

保存温度：室温
対照：精製水
<10及び<100：検出せず

【００５９】
【表２】

表-2　試験液の生菌数測定結果

試験菌	対　象	生菌数(/mL)		
		開始時	30秒後	3分後
Streptococcus oralis	検体1)	−	1.2×10^{6}	8.8×10^{5}
	検体2)	−	2.5×10^{2}	40
	検体3)	−	<10	<10
	対　照	1.6×10^{6}	1.8×10^{6}	1.7×10^{6}

保存温度：室温
対照：精製水
<10：検出せず

【００６０】
表１の結果に基づく棒グラフを図１に示す。図１（ａ）では、各検体における保存時間（３０秒、３分）毎の生菌数（対数表示）を比較して表示した。図１（ｂ）では、試験開始時を１００％とし、各検体における保存時間毎の生菌数の変化率を比較して表示した。ここで、図１においては、開始時において、４本の棒グラフを示しているが、左から右に順に、２．５％ＫＯ３株含有洗口液、市販品Ａ、市販品Ｂ、対照に関する試験結果である。
【００６１】
表２の結果に基づく棒グラフを図２に示す。図２（ａ）では、各検体における保存時間（３０秒、３分）毎の生菌数（対数表示）を比較して表示した。図２（ｂ）では、試験開始時を１００％とし、各検体における保存時間毎の生菌数の変化率を比較して表示した。ここで、図２においては、開始時において、４本の棒グラフを示しているが、左から右に順に、２．５％ＫＯ３株含有洗口液、市販品Ａ、市販品Ｂ、対照に関する試験結果である。
【００６２】
表１（図１）、表２（図２）においては、保存時間毎において生菌数が多いほど有用な常在菌であるストレプトコッカス　ミティスやストレプトコッカス　オラリスが残存していることを表しており、好ましい結果となる。また、本実施例では口腔用組成物の一例として洗口液を試験したものであるが、洗口液は、一般的に短時間（例えば、３０秒程度）で

口腔内全体に行き渡らしてから口腔外に吐き出すようにして使用される。そのため、例えば、開始後３０秒後に着目すると、表１及び表２では市販品Ａ、市販品Ｂはすでにストレプトコッカス　ミティス及びストレプトコッカス　オラリスが検出できないレベルにまで減少しており、有用な常在菌がほぼ残存していないが、本発明に係る２．５％ＫＯ３株含有株洗口液では、まだ多くの有用な常在菌が残存しているが確認できた（３０秒後の生菌率において、ストレプトコッカス　ミティスが８３％、ストレプトコッカス　オラリスが７５％）。

このことから、本発明における選択的抗菌効果は、本試験方法において、評価に用いた非病原性細菌に対して、３０秒時に生菌率が０．７以上となる効果である。

【００６３】

［試験（２）］

上述した抗菌力試験方法に基づいて、検体として２．５％ＫＯ３株含有株洗口液と、市販品Ａを用いて、かつ保存条件を１分、５分、１０分（室温）として抗菌力試験を行った結果を図３に示す。図３のグラフより明らかなように、本発明に係る２．５％ＫＯ３株含有株洗口液の場合は、１０分経過後においても有用な常在菌であるストレプトコッカス　ミティスやストレプトコッカス　オラリスが残存している。一方、市販品Ａにおいては１分後においてすでに残存していない。すなわち、２．５％ＫＯ３株含有株洗口液においては有用常在菌に対して抗菌作用が緩和されていることが確認された。それに対して、市販品Ａにおいては殺菌剤である塩化セチルピリジニウムの影響により歯周病等の原因菌だけでなく有用常在菌までも殺菌してしまったと推察される。

【００６４】

［試験（３）］

上述した抗菌力試験方法に基づいて、本発明に係る口腔用組成物の一例としてＫＯ３株を０．６％、１．２５％、２．５％の各配合率で配合した評価用のＫＯ３株含有洗口液（主成分：精製水）を調製して、かつ保存条件を１分、５分、１０分（室温）として抗菌力の濃度依存性試験を行った。試験結果を図４に示す。ここで、図４においては、各時間において、４本の棒グラフを示しているが、左から右に順に、２．５％ＫＯ３株含有洗口液、１．２５％ＫＯ３株含有洗口液、０．６％ＫＯ３株含有洗口液、対照に関する試験結果である。図４に示す試験結果により、ストレプトコッカス　ミティスに対してはＫＯ３株の濃度依存性があり、ＫＯ３株の配合濃度が高いほど、生菌数が減少していることが確認できた。一方、ストレプトコッカス　オラリスに対してはＫＯ３株の濃度依存性が確認できなかった。このように、ＫＯ３株においては、上述したようにう蝕菌や歯周病菌等の病原性細菌に対して優れた増殖抑制効果を有するが、非病原性細菌で有用な常在菌であるストレプトコッカス　ミティスに対しては生菌数を減少させてしまうことが確認できた。このことを考慮すると、ＫＯ３株の口腔用組成物全体に対する配合率は０．０１～５．０重量％が好ましく、より好ましくは０．１～４．０重量％、更に好ましくは０．５～３．０重量％である。こうして、ＫＯ３株は所定の処方において口腔用組成物に含有させることで、選択的抗菌剤として作用し、口腔常在菌調整作用を有することが確認できた。

【００６５】

試験（１）、（２）、（３）の結果について考察すると、本発明に係るＫＯ３株含有洗口液と市販品Ａ、Ｂと比較すると、例えば、図１に示すように、２．５％ＫＯ３株水溶液では有用常在菌の生菌数が維持されており、当該有用常在菌に悪影響を及ぼさないことが確認された。これにより、口膣内での使用を想定した口腔用組成物としてのＫＯ３株の優位性が確認された。すなわち、ＫＯ３株は有用常在菌の生育阻害が緩和されているのに対して、市販品Ａ、Ｂは配合されている殺菌剤の影響によって顕著に有用常在菌の生育を阻害していると考えられる。

以上により、ＫＯ３株含有洗口液は、市販品Ａ、Ｂと比較して、有用常在菌であるストレプトコッカス　ミティスやストレプトコッカス　オラリスを残存させることができることが確認できた。

【００６６】

また、本発明に係るＫＯ３株含有洗口液は、上述したように選択的抗菌作用を有し、例えば、口腔内において病原性細菌等の原因菌に対しては抗菌作用が効果的に働くとともに、口腔内常在菌（本実施形態では、ストレプトコッカス　ミティス、ストレプトコッカス　オラリス）に対しては抗菌作用が緩和される。このように、本発明に係るＫＯ３株含有洗口液は口腔内の有用な常在菌を死滅させることなく安定して存在させて、常在菌の病原性細菌に対する耐性を維持することができる。

【００６７】

また、本発明に係るＫＯ３株は、口腔内常在菌に影響を与えず、常在菌により病原性微生物の侵入や増殖を抑制させるプロバイオティクスの概念を達成する素材として提供することができる。

【００６８】

本発明の口腔用組成物には、添加剤としては、本発明の効果を阻害しない範囲でその形態に応じた、基剤（水、アルコール等）、潤滑材、清掃剤（デキストリン等）、ｐＨ調整剤（クエン酸Ｎａ等）、清掃剤、香味剤、香料、甘味料（キシリトール、スクラロース等）、可溶可剤、保存剤（メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン等）、保湿剤、乳化剤、分散剤、増粘剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤等からなる群から選ばれる１種又は２種以上のものを加えることができる。

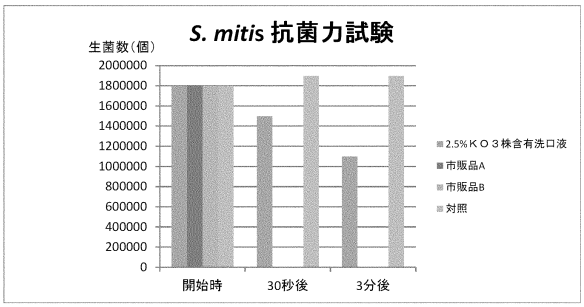
【００６９】

以上の如く、本発明によれば、口腔内における非病原性細菌を残存させるとともに、選択的に口腔内の病原性細菌に対して抗菌効果を奏するようにして口腔内の常在菌のバランスを良好に保つように調整可能な、優れた選択的抗菌効果を奏する。

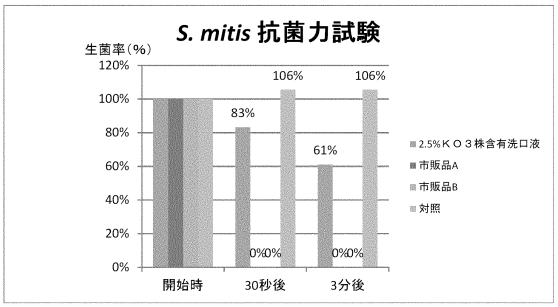
【図面】

【図１】

(a)

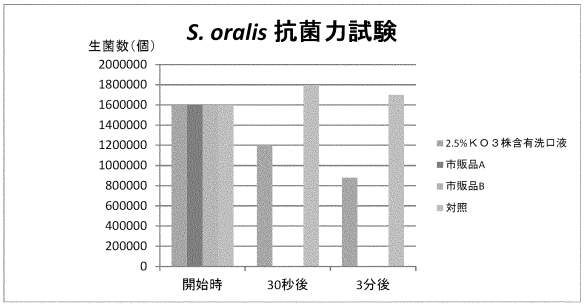


(b)

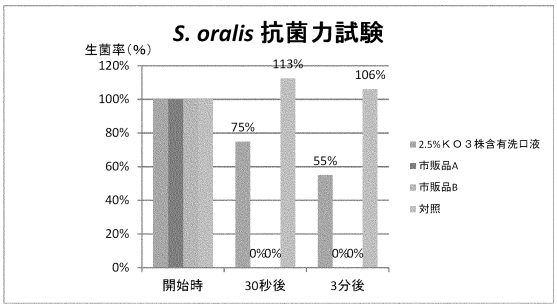


【図２】

(a)

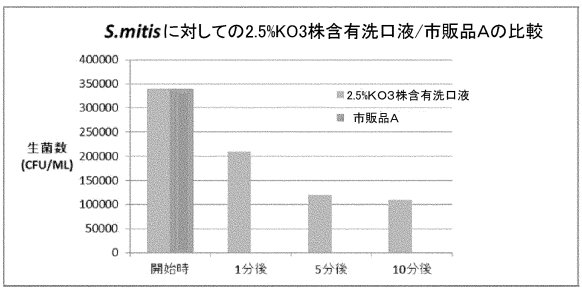


(b)

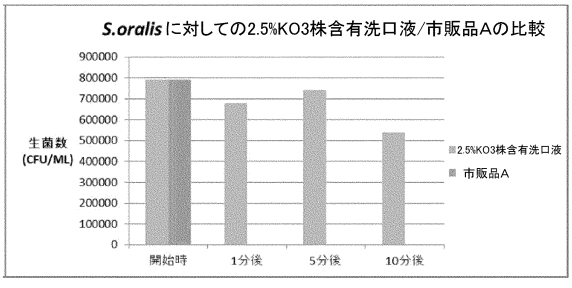


【図３】

(a)

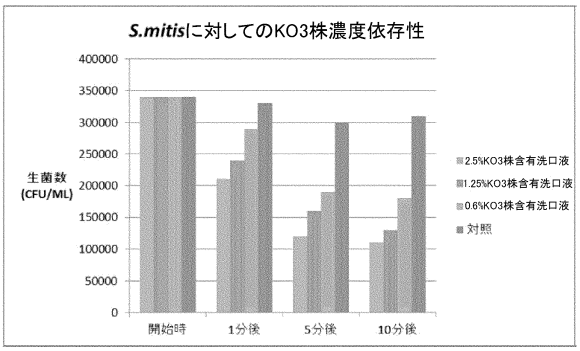


(b)

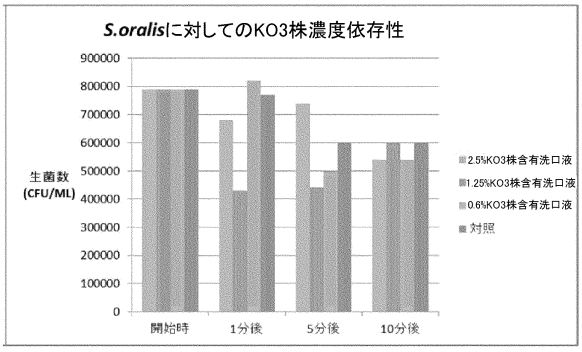


【図４】

(a)



(b)



フロントページの続き

(51)国際特許分類　　FI

A61Q 11/00 (2006.01)		A61Q	11/00	
C12N 1/20 (2006.01)		C12N	1/20	E

(72)発明者　利光 勝久
大阪府大阪市中央区谷町２丁目３番１２号 ジェクス株式会社内
(72)発明者　二川 浩樹
広島県広島市南区霞一丁目２番３号 国立大学法人広島大学大学院医歯薬保健学研究院内

合議体
審判長　阪野 誠司
審判官　赤澤 高之
審判官　瀬良 聡機

(56)参考文献　国際公開第２０１１／００７５８４号

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ８／００－８／９９
Ａ６１Ｑ １／００－９０／００
Ａ６１Ｋ ９／００－９／７２
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９