

(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
2012 年 3 月 29 日(29.03.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/039101 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61K 36/48 (2006.01)
A23G 4/00 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/005002

(22) 国際出願日: 2011 年 9 月 7 日(07.09.2011)

(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 2010-211023 2010 年 9 月 21 日(21.09.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 ロッテ (LOTTE CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1600023 東京都新宿区西新宿 3 丁目 2 〇 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 津金 貴則 (TSUGANE, Takanori) [JP/JP]; 〒3368601 埼玉県さいたま市南区沼影 3-1-1 株式会社 ロッテ 中央研究所内 Saitama (JP). 佐伯 洋二 (SAEKI, Yoji) [JP/JP]; 〒3368601 埼玉県さいたま市南

区沼影 3-1-1 株式会社 ロッテ 中央研究所内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 岡部 譲, 外(OKABE, Yuzuru et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内 3 丁目 2 番 3 号 富士ビル 6 〇 2 号室 Tokyo (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, 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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

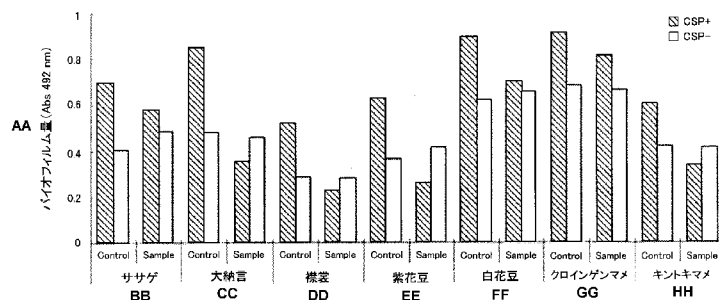
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

[続葉有]

(54) Title: COMPOSITION FOR ORAL USE

(54) 発明の名称: 口腔用組成物

[図1]



AA BIOFILM AMOUNT (ABS 492 nm)
BB *VIGNA UNGUICULATA*
CC *VIGNA ANGULARIS (DAINAGON)*
DD *VIGNA ANGULARIS (ERIMO)*
EE *PHASEOLUS VULGARIS (MURASAKI HANA MAME)*
FF *PHASEOLUS VULGARIS (SHIRO HANA MAME)*
GG *PHASEOLUS VULGARIS (KURO INGEN MAME)*
HH *PHASEOLUS VULGARIS (KINTOKI MAME)*

(57) Abstract: In the conventional caries prevention methods using antibacterial agents, enzyme inhibitors or antibiotics, extracellular polysaccharides of oral biofilms inhibit the penetration of the antibacterial agents, enzyme inhibitors, antibiotics or the like and, therefore, desired anticaries effects can be hardly achieved. In addition, it is not preferred to use such antibacterial agents and the like because of the high risk of inducing the appearance of resistant bacteria. Accordingly, it has been required to develop a more safe and more effective method for preventing caries not by controlling caries causing bacteria but by preventing biofilm formation by the caries causing bacteria. The present invention enables the prevention of biofilm formation leading to dental caries by using a composition which regulates quorum sensing.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2012/039101 A1



(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))

従来からある抗菌剤、酵素阻害剤又は抗生物質を用いたう蝕抑制法では、口腔バイオフィルムの菌体外多糖が抗菌剤、酵素阻害剤、抗生物質等の浸透を妨げるため、狙ったとおりのう蝕抑制効果を出すことが困難である。また、抗菌剤等の使用は耐性菌が出現する危険性が高いため、好ましくない。そのため蝕原因菌のコントロールを行うのではなく、う蝕原因菌によるバイオフィルム形成の制御を行うことによる、より安全で効果の高いう蝕抑制方法の開発が求められていた。本発明は、クオラムセンシングを制御する組成物による虫歯バイオフィルム形成の阻害を可能にするものである。

明 細 書

発明の名称： 口腔用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、う蝕予防に有用なバイオフィルム形成抑制口腔用組成物に関し、特に、口腔微生物のクオラムセンシングを利用することによる新規なバイオフィルム形成抑制方法を用いた口腔用組成物に関する。

背景技術

[0002] 物体の表面に付着した微生物は単独で存在しているのではなく、特徴ある構造の中で他の微生物とともにバイオフィルムを形成している。このバイオフィルムは、固定化微生物の利用に見られるように人間にとって有益に働く一方で、逆にう蝕や食品汚染を引き起こす原因となることも明らかとなり、近年盛んに研究がなされている。

[0003] 口腔バイオフィルムは700種類以上の細菌で構成され、1mg中に 10^8 個以上の菌が存在している。その中で多数(20%~40%)を占めるStreptococciは、口腔表面でのダイナミックな細菌間活性物質を介した細菌間コミュニケーションのもとでバイオフィルムを形成している。なかでもStreptococcus mutans (S. mutans)は、粘着性のある菌体外多糖を産生し、病原性のあるバイオフィルム形成の中心的な役割を演じている。口腔バイオフィルムはう蝕や歯周病の原因になることが分かっており、これらの病気はS. mutansをはじめとする細菌による微生物感染症として捉えられてきている。

[0004] 従来とう蝕予防ではS. mutansを殺菌したり、又はグルコシルトランスフェラーゼ等の酵素を阻害してプラークの形成を防ぐことによりう蝕を抑制するという考え方が主流であった。しかし、実際のう蝕病巣では、バイオフィルム表層を覆う菌体外多糖により抗菌物質、酵素阻害物質又は抗生物質などの浸透が妨げられるため、思ったような効果が得られないことが多い。そのうえ、抗菌剤、酵素阻害剤、抗生物質等の使用は耐性菌出現の危険性と常に隣り合わせである。また、ブラッシングやスクレーピングなどの機械的除去によ

リバイオフィルムを抑制する方法もあるが、そのような機械的な口腔バイオフィルムのコントロールが困難な要介護高齢者などに対しては、現状の方法での確な口腔ケアを実践することは難しい。

[0005] これらの観点から、今までとは異なる切り口でのバイオフィルム除去、虫歯予防方法の開発が望まれている。また、口腔バイオフィルムのコントロールにおいては、日常習慣的に継続して実施することが望ましいため、ガムなどの食品および歯磨剤等の口腔用組成物を利用することが効果的である。

[0006] 新しい口腔バイオフィルム除去法の候補として、クオラムセンシングの阻害が挙げられる。近年、細菌相互間における情報伝達系の分子メカニズムであるクオラムセンシング（QS；細菌密度依存的遺伝子発現制御系）が*S. mutans*のバイオフィルムの形成や病原性発現に働いていることや、*S. mutans*のQSはオートインデューサーであるCompetence stimulating peptide（CSP）によりコントロールされていることが明らかになった。現在では、このQSをターゲットとしてバイオフィルムの形成や病原性の発現を制御する研究が、口腔疾患をはじめとした微生物感染症の予防方法開発に繋がると期待され、様々な研究が試みられているが、実用化にはまだ至っていない。

[0007] 例えば非特許文献1には、*S. salivarius*という菌が*S. mutans*のバイオフィルム形成を阻害する旨、及び特定の遺伝子の発現によりCSPを制御できる旨が開示されている。しかし、微生物を口腔内に導入することには安全性の問題があり、また、遺伝子発現の制御には多くの場合困難を伴う。そのため、より安全性が高く、かつ簡便なバイオフィルム形成阻害法の開発が望まれている。

先行技術文献

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Oral Microbiology And Immunology, 2009 24(2) :pp152-61

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 従来からある抗菌剤、酵素阻害剤又は抗生物質等を用いたう蝕抑制法では、口腔バイオフィルムの菌体外多糖が抗菌剤、酵素阻害剤、抗生物質等の浸透を妨げるため、狙ったとおりのう蝕抑制効果を出すことが困難である。また、抗菌剤、酵素阻害剤、抗生物質等の使用は耐性菌が出現する危険性が高いため、好ましくない。そのため、本発明は、う蝕原因菌のコントロールを行うのではなく、う蝕原因菌によるバイオフィルム形成の制御を行うことによる、より安全で効果の高いう蝕抑制用の口腔用組成物の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは鋭意研究を進めた結果、クオラムセンシングを制御する組成物による虫歯バイオフィルム形成の阻害が可能であることを見出し、もって本発明を完成した。

発明の効果

[0011] 本発明の口腔用組成物により、う蝕原因菌のバイオフィルム形成が阻害される。これらの口腔用組成物は、飲食品、医薬品、歯磨剤などに添加して、安全に虫歯の予防治療のために使用することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]実施例1においてcontrol群とsample群のそれぞれにおけるCSP誘導群とCSP非誘導群のバイオフィルム形成量を表すグラフ。

[図2]実施例1においてCSP誘導群とCSP非誘導群のそれぞれにおける植物抽出物を添加したときのバイオフィルム形成量の変化の割合を表すグラフ。

発明を実施するための形態

[0013] 非特許文献1に記載されているような従来の研究により、*S. mutans*のクオラムセンシング（QS）が特定の微生物又は遺伝子発現により制御されることがわかっている。しかし、ガムなどの食品および歯磨剤等の口腔用組成物に配合して日常習慣的にう蝕バイオフィルムのコントロールを行うという観点からは、安全性や簡便性の面でクリアすべき課題が多く、これらのいずれ

のQS制御方法もまだ実用化には至っていない。

[0014] これに対し、本発明者らは鋭意研究の結果、*S. mutans*のクオラムセンシングが日常的に安全に摂取できる特定の物質により制御されうることを発見し、もってクオラムセンシングを制御することによるう蝕バイオフィルムの形成阻害を実現した。

[0015] すなわち、本発明は、豆類抽出物を含む口腔用組成物によりクオラムセンシングに関連する虫歯バイオフィルム形成を阻害することを特徴とする。

[0016] 本発明に係る口腔用組成物によれば、CSP依存性の*S. mutans*のバイオフィルム形成が阻害されるため、病原性細菌は口腔内に付着することができない。そのため、ブラッシングやスクレーリングなどの機械的な方法によらずにバイオフィルムの抑制が可能となる。

[0017] また、従来の抗菌剤、酵素阻害剤又は抗生物質等を用いたう蝕抑制法のような、口腔バイオフィルムの菌体外多糖が抗菌剤、酵素阻害剤、抗生物質等の浸透を妨げるためにう蝕抑制効果を出すことが困難であるという問題も、生じない。

[0018] さらに、抗菌剤、酵素阻害剤、抗生物質等を使用せずにう蝕を抑制することができるため、抗菌物質や抗生物質に対する耐性菌が出現する可能性を抑えることができる。

[0019] 本発明で使用する豆類の種類は特に限定されないが、ササゲ、小豆、紫花豆、白花豆、クロインゲンマメ、キントキマメから選ばれる少なくとも1種類以上の豆類から抽出した抽出物を使用することが好ましい。

[0020] 本発明の有効成分である豆類の抽出物を得る方法については特に限定されないが、上記豆類の種子又は果実（豆）を適当な粉碎手段で粉碎し、溶媒抽出等の方法により抽出物を調製する。抽出溶媒としては、水及びメタノール、エタノール、*n*-プロパノール並びに*n*-ブタノール等の低級アルコール、エーテル、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、グリセリン、プロピレングリコール等の有機溶媒の1種または2種以上を混合して使用するが、好ましくは熱水または親水性の有機溶媒を使用する。また、本発明の抽出物は、飲食

品として用いられることが多いことを考慮すると、抽出溶媒としては安全性の面から水とエタノールとの組み合わせを用いるのが好ましい。好ましくは90%以下のエタノールで抽出し、さらに好ましくは60%以下のエタノールで抽出し、さらに好ましくは30%以下のエタノールで抽出し、最も好ましくは熱水で抽出する。

[0021] 抽出条件としては、高温、室温、低温のいずれかの温度で抽出することが可能であるが、50～90℃で1～5時間程度抽出するのが好ましい。得られた抽出物は、濾過し、抽出溶媒を留去した後、減圧下において濃縮または凍結乾燥してもよい。また、これらの抽出物を有機溶剤、カラムクロマトグラフィ等により分画精製したものも使用することができる。

[0022] また、本発明の口腔用組成物は、安全性が高いことから、例えば、含そう剤、練り歯磨き、消臭スプレー等の口腔用組成物、或いはチューインガム、キャンディ、錠菓、グミゼリー、チョコレート、ビスケット、スナック等の菓子、アイスクリーム、シャーベット、氷菓等の冷菓、飲料、パン、ホットケーキ、乳製品、ハム、ソーセージ等の畜肉製品類、カマボコ、チクワ等の魚肉製品、惣菜類、プリン、スープ並びにジャム等の飲食品に配合し、日常的に利用することが可能である。

[0023] その配合量としては、種々の製造条件によって変わり得るが、口腔用組成物に対して、豆類抽出物を0.01重量%以上2.0重量%以下、さらに好ましくは0.01重量%以上1.0重量%以下配合させることが好適である。

[0024] 本発明は従来より食用とされているものの抽出物を使用しているため、口腔内や体内に摂取してもその安全性については問題ない。また、チューインガム等の食品や歯磨剤等に含有させて手軽に摂取することが可能であり、遺伝子の発現調製のような複雑な手順を必要としないため、日常的に継続してバイオフィルムのコントロールをすることが可能となる。

実施例

[0025] 以下に、実施例を用いて本発明について説明するが、これらの実施例はなんら本発明の範囲を限定するものではない。

[0026] [実施例1]

1. 抽出物調製

植物サンプルとしてササゲ、小豆（大納言）、小豆（襟裳小豆）、紫花豆、白花豆、クロインゲンマメ、キントキマメの7種を用いた。

各植物サンプルは市販品を購入し、20gを粉砕機で細かく粉砕後、水200mlで70℃・2時間抽出した。得られた抽出液は、3000rpm・10分間遠心分離し、上清を濾過後、凍結乾燥したものを各植物熱水抽出物として試験に供した。

[0027] 2. バイオフィーム形成抑制活性評価

2-1. バイオフィーム形成

S. mutans UA159株を5mlのBrain Heart Infusion (BHI) 液体培地にて37℃・10時間嫌気培養し、3000rpm・10分間遠心分離して集めた細菌を、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) によって $OD_{550nm}=0.5$ に調製し、これを供試菌懸濁液とした。

バイオフィーム形成は、96穴マイクロプレートを用いて試験を行った。各ウェルに、植物熱水抽出物60 μ l、CSP20 μ l、*S. mutans*供試菌懸濁液20 μ l、0.1% Sucrose添加 Todd Hewitt Broth 100 μ lを添加し、37℃・5%CO₂条件下で16時間培養を行ってCSP誘導群のバイオフィームを形成した。CSPの濃度は終濃度で1 μ M、各サンプルの熱水抽出物の濃度は終濃度で1mg/mlだった。

比較のため、CSPを添加せず、それ以外は上記と同一の条件にして培養を行い、CSP非誘導群のバイオフィームを形成した。

さらに、コントロールとして、CSP誘導群及びCSP非誘導群のそれぞれについて、サンプルの熱水抽出物を添加せず、それ以外は上記と同一の条件にして培養をおこなった。

[0028] 2-2. バイオフィーム定量

CPS誘導群とCSP非誘導群のそれぞれについて、培養後の上清を取り除き、PBSで2回各ウェルの洗浄を行った。洗浄後、各ウェルに0.25%サフラニン溶液を添加し15分間静置後余剰サフラニン溶液を取り除き、PBSで2回各ウェルの洗浄を行った。洗浄後各ウェルにエタノールを添加し、30分間震蕩すること

で染色させたサフラニンを溶出させ、マイクロプレートリーダーを用いて492 nmの吸光度を測定し、バイオフィーム形成量を定量した。

その結果を図1及び図2に示す。

図1は、植物抽出物を加えて培養を行った群（sample群）とコントロール群（control群）におけるバイオフィーム形成量を、CSP誘導群とCSP非誘導群のそれぞれについて示している。また、図2は、control群のバイオフィーム形成量を100としたときのsample群のバイオフィーム形成量の割合を、CSP誘導群とCSP非誘導群のそれぞれについて示している。

図1より、control群ではCSP誘導群においてCSP非誘導群よりもバイオフィーム形成量が増加していた。この増加分が、CSPをオートインデューサーとするクオラムセンシングによるバイオフィームの増加分だと考えられた。

また、sample群では、CSP誘導群（黒棒）のバイオフィーム形成量はcontrol群よりも少なくなっていたが、CSP非誘導群（白棒）のバイオフィーム形成量はcontrol群から変化していなかった。このことは図2からも明らかであり、CSP誘導群（黒棒）ではsample群のバイオフィーム形成量はcontrol群よりも少なかった（100%未満）が、CSP非誘導群（白棒）ではsample群のバイオフィーム形成量はcontrol群と変わらなかった（約100%）。このことから、sample群に添加した植物抽出物によってCSPをオートインデューサーとする*S. mutans*のクオラムセンシングが制御され、バイオフィームの形成量が増加しなかったと考えられた。

また、図1において、CSP誘導群に大納言小豆、襟裳小豆、紫花豆、キントキマメの熱水抽出物を加えて培養を行った場合（sample群のCSP+）、CSPも植物抽出物も加えない群（control群のCSP-）よりもバイオフィーム形成量が減少していた。

[0029] さらに、実施例1で調製した小豆抽出物を用いて、チューインガム、キャンディ、練り歯磨を常法にて調製した。以下にその処方を示す。なお、これらは本発明品の範囲をなんら制限するものではない。

[0030] [実施例2]

以下の処方に従ってチューインガムを調製した。

ガムベース	20.0重量%
砂糖	55.0
グルコース	15.0
水飴	9.0
香料	0.5
襟裳小豆熱水抽出物（実施例1）	0.5
	100.0

[0031] [実施例3]

以下の処方に従ってキャンディを調製した。

砂糖	50.0重量%
水飴	34.0
香料	0.5
大納言小豆熱水抽出物（実施例1）	0.5
水	残
	100.0

[0032] [実施例4]

以下の処方に従って練り歯磨を調製した。

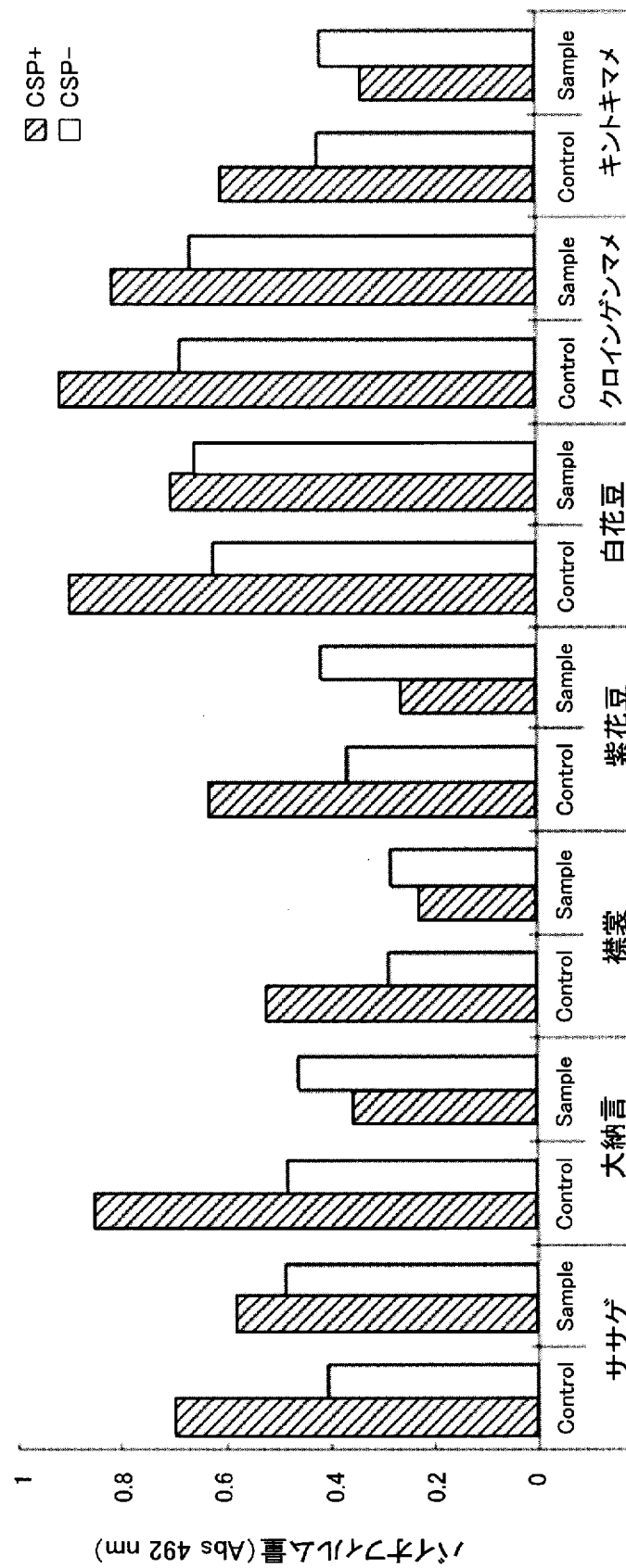
炭酸カルシウム	50.0重量%
グリセリン	20.0
カルボオキシメチルセルロース	2.0
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0
香料	1.0
サッカリン	0.1
襟裳小豆熱水抽出物（実施例1）	1.0
クロルヘキシジン	0.01
水	残
	100.0

[0033] この出願は2010年9月21日に出願された日本国特許出願第2010-211023号からの優先権を主張するものであり、その内容を引用してこの出願の一部とするものである。

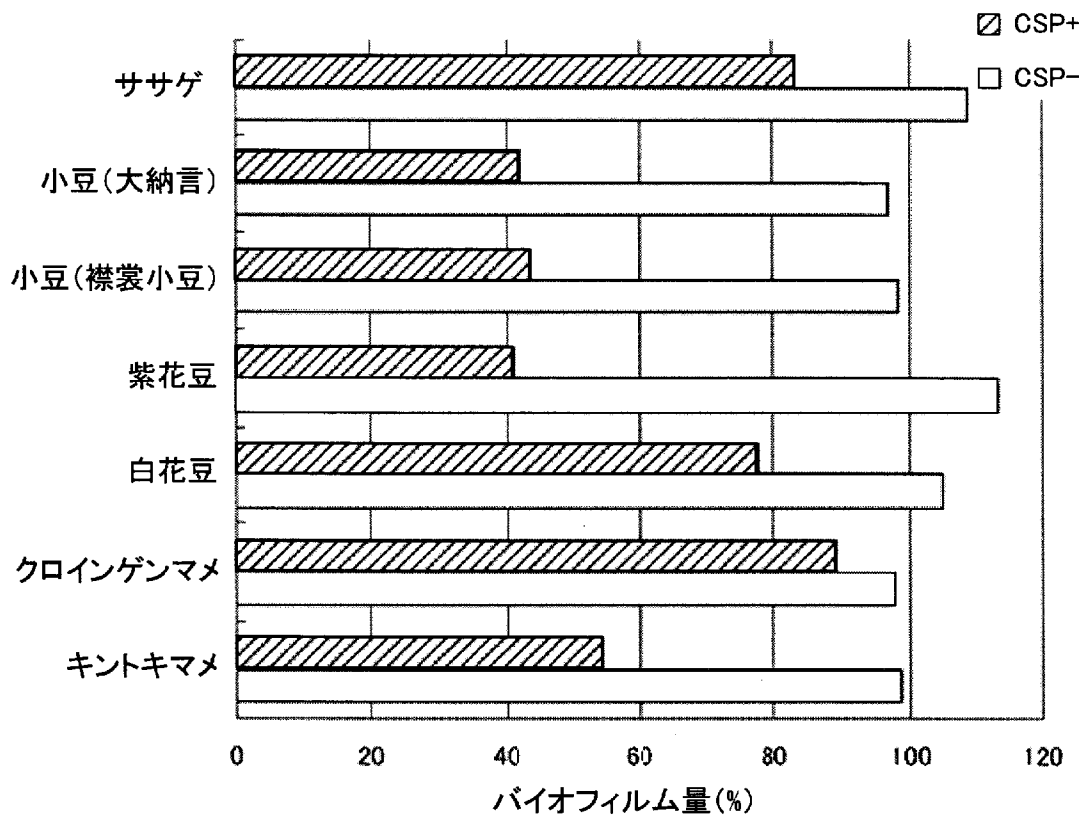
請求の範囲

- [請求項1] CSPによりコントロールされるStreptococcus mutansのクオラムセンシングを制御する物質を配合することを特徴とするバイオフィーム形成抑制のための口腔用組成物。
- [請求項2] クオラムセンシングを制御する物質が、豆類の抽出物であることを特徴とする請求項1に記載のバイオフィーム形成抑制のための口腔用組成物。
- [請求項3] 豆類抽出物が小豆、ササゲ、白花豆、紫花豆、黒インゲン豆、キントキマメから選ばれる少なくとも1種類以上の豆類の抽出物であることを特徴とする請求項1または2に記載のバイオフィーム形成抑制のための口腔用組成物。
- [請求項4] 豆類抽出物が大納言小豆、襟裳小豆、紫花豆、キントキマメから選ばれる少なくとも1種類以上の豆類の抽出物であることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載のバイオフィーム形成抑制のための口腔用組成物。
- [請求項5] 抗菌剤、酵素阻害剤及び抗生物質を配合しないことを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載のバイオフィーム形成抑制のための口腔用組成物。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/005002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A23G4/00(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K8/97(2006.01)i, A61K36/48(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61Q11/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/00, A23G4/00, A23L1/30, A61K8/97, A61K36/48, A61P1/02, A61P31/04, A61Q11/00

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	TEIXEIRA, E.H., et al., In vitro inhibition of Streptococci binding to enamel acquired pellicle by plant lectins, Journal of Applied Microbiology, 2006.07, Vol.101, No.1, p.111-116, particularly, Figure 2	1, 2, 5 3, 4
X Y	ANTONIO, A.G., et al., Species, roasting degree and decaffeination influence the antibacterial activity of coffee against Streptococcus mutans, Food Chemistry, 2010.02.01, Vol.118, No.3, p.782-788, particularly, ABSTRACT, Materials and methods, column 2.2, page 787, right column, lines 12 to 22, page 788, left column	1, 2, 5 3, 4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* 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

Date of the actual completion of the international search
22 September, 2011 (22.09.11)

Date of mailing of the international search report
04 October, 2011 (04.10.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/005002

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 2009-269912 A (Kao Corp.), 19 November 2009 (19.11.2009), claim 1; paragraphs [0012] to [0014], [0016], [0018], [0021], [0022], [0024] to [0027], [0029], [0030] (Family: none)	1-5
A	WO 2010/050369 A1 (Okayama University, Glyence Co., Ltd.), 06 May 2010 (06.05.2010), paragraph [0002] (Family: none)	1-5
Y	JP 8-81384 A (Shikishima Baking Co., Ltd.), 26 March 1996 (26.03.1996), claims 1 to 3; paragraphs [0004] to [0005]; examples 1, 2; each table (Family: none)	1-5
Y	US 4217341 A (The University of Louisville), 12 August 1980 (12.08.1980), each claim; each table (Family: none)	1-5
Y	HONRAET, K., et al., Use of the modified robbins device and fluorescent staining to screen plant extracts for the inhibition of S. mutans biofilm formation, Journal of Microbiological Methods, 2006.02, Vol.64, No.2, p.217-224	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/005002

<Subject of prior art document search>

In claim 1, "a substance which regulates quorum sensing of *Streptococcus mutans* that is controlled by CSP", whereby the active ingredient is specified in function and properties, appears.

However, the description declares nothing specifying what particular substances are involved in the scope of the aforesaid substance. Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it cannot be recognized that the scope of substances having the above property could be specified. Thus, claim 1 fails to satisfy the requirement of clearness as defined in Article 6 of the PCT. Nothing but the case wherein the active ingredient is a bean extract (hot water extract) is disclosed in the meaning within Article 5 of the PCT or supported in the meaning within Article 6 of the PCT.

In this international search report, therefore, prior art document search relating to claims 1-5 was made, considering the contents of description too, exclusively on the case wherein the active ingredient is a bean extract.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A23G4/00(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K8/97(2006.01)i,
A61K36/48(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P31/04(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 (I P C))

Int.Cl. A61K45/00, A23G4/00, A23L1/30, A61K8/97, A61K36/48, A61P1/02, A61P31/04, 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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 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)

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), 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
X	TEIXEIRA, E.H., et al., In vitro inhibition of Streptococci binding to enamel acquired pellicle by plant lectins, Journal of Applied Microbiology, 2006.07, Vol.101, No.1, p.111-116, 特に Figure 2 など参照	1、2 及び 5
Y		3 及び 4

☒ 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

2 2 . 0 9 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

0 4 . 1 0 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

横井 宏理

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 7 6 9

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
X	ANTONIO, A.G., et al., Species, roasting degree and decaffeination influence the antibacterial activity of coffee against Streptococcus mutans, Food Chemistry, 2010.02.01, Vol.118, No. 3, p.782-788,	1、2 及び 5
Y	特に ABSTRACT 欄、Materials and methods の 2.2 欄、第 787 ページ右欄第 12-22 行、第 788 ページ左欄など	3 及び 4
Y	JP 2009-269912 A (花王株式会社) 2009.11.19, 請求項 1、段落【0012】－【0014】、【0016】、【0018】、【0021】、【0022】、【0024】－【0027】、【0029】及び【0030】(ファミリーなし)	1－5
A	W0 2010/050369 A1 (国立大学法人岡山大学、株式会社グライエンス) 2010.05.06, 段落[0002]など参照 (ファミリーなし)	1－5
Y	JP 8-81384 A (敷島製パン株式会社) 1996.03.26, 請求項 1－3、段落【0004】－【0005】、実施例 1 及び 2、各表 (ファミリーなし)	1－5
Y	US 4217341 A (The University of Louisville) 1980.08.12, 各 claim、各 TABLE など (ファミリーなし)	1－5
Y	HONRAET, K., et al., Use of the modified robbins device and fluorescent staining to screen plant extracts for the inhibition of S. mutans biofilm formation, Journal of Microbiological Methods, 2006.02, Vol.64, No.2, p.217-224	1－5

< 先行技術文献調査の対象について >

請求項 1 には、「CSP によりコントロールされる *Streptococcus mutans* のクオラムセンシングを制御する物質」と、有効成分を機能・性質で特定する記載がある。

しかしながら、明細書には上記記載のものが具体的にどのようなものまでを包含するかを特定する説明の記載はなく、出願時の技術常識を勘案しても、そのようなものの範囲を特定することができないから、請求項 1 の記載は P C T 第 6 条に規定する明確性を欠いている。また、P C T 第 5 条の意味において開示され、P C T 第 6 条の意味において裏づけられているのは、有効成分が豆類の抽出物（熱水抽出物）の場合のみである。

よって、本国際調査報告においては、請求項 1－5 については、明細書の記載も考慮して、有効成分が豆類の抽出物である場合に限定して先行技術文献調査を行っている。