

乳酸菌バクテリオシン，ナイシンを利用した  
安全な口腔ケア剤に関する技術開発



- ① 株式会社優しい研究所 代表取締役 永利浩平
- ② 九州大学大学院農学研究院 教授 園元謙二
- ③ 九州大学大学院農学研究院 助教 善藤威史
- ④ 株式会社トライフ 代表取締役 手島大輔

はじめに

乳酸菌が生産する抗菌ペプチド，バクテリオシンであるナイシン A (図1) は，1928年にイギリスの酪農家により発見され，国際機関 WHO/FAO，米国FDAにより，その安全性が認められ，日本を含む世界50ヶ国以上で食品保存料として利用されている<sup>1)</sup>。ナイシン A は，細菌細胞膜表面に存在するペプチドグリカンの前駆体lipid II に結合して細胞壁合成を阻害すると同時に，lipid II と複合体を形成して細胞膜に孔を形成して細胞質内から ATP やイオンを漏出させる。このような作用機構により，ナイシン A は一般の抗菌剤と比較してきわめて低い nM レベルで瞬時の殺菌効果を示し，未だに耐性菌の報告はない。また，ナイシン A は MRSA や VRE など多剤耐性菌をはじめとした産業界に多大な被害を及ぼす有害微生物に有効であることから，天然の安全な抗菌物質として注目されている。しかし，既存の市販ナイシン A は生産に塩析法を用いるため，純度が2.5%と低く，応用範囲が食品保存などに限られている。

近年，歯周病と生活習慣病(糖尿病，心臓病，脳梗塞など)との関連性や，歯の本数とアルツハイマー病の相関が明らかにされている。一方で，化学合成殺菌剤などを含有する従来の口腔ケア剤は，誤飲すれば体内の常在菌までも殺菌し，人体への悪影響が危惧されている。吐き出しやうがい難しく，誤嚥の恐れのある高齢者や障がい者などの口腔ケアは水のみで行われ，十分な効果が得られていない場合が多く，その対策が急務である。

このような背景の中，我々はナイシン A の応用範囲を医療分野まで広げ，誤って飲み込んでも人体への悪影響の少ない，安全な天然抗菌剤やそれを利用した安全な口腔ケア剤に関する技術開発を行った。

1. ナイシン A 高生産乳酸菌の迅速スクリーニング法

本技術の開発にはナイシン A 高生産乳酸菌の獲得が必須である。しかし，バクテリオシンの検出と同定には，乳酸菌の分離や抗菌活性の検出，ペプチドの精製・構造解析に多大な労力を必要とすることが大きな問題であった。しかも，ナイシン A には，構造や活性が類似したナイシン Z, Q などの類縁体が

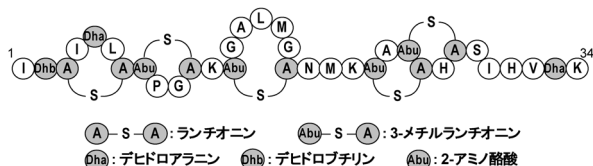


図1. ナイシン A の構造

存在する。そこで，バクテリオシン生産乳酸菌の選択的分離・検出を可能とする集積培養法および抗菌活性試験法と，精製を経ずに培養液上清からのナイシン類縁体の検出・同定を可能とする LC/MS による分析法からなる迅速スクリーニング法を構築した<sup>1)</sup>。本法により，スクリーニングの初期段階でバクテリオシン非生産菌やナイシン A 以外のバクテリオシン生産菌を除外することができ，ナイシン A 高生産性乳酸菌を迅速かつ容易に検出することが可能となった<sup>1)</sup>。

2. ナイシン A の大量生産法および高度精製技術

従来法では，発酵培地に未利用の基質が残存し，精製に塩析法を用いるために，ナイシン A の純度が低いという問題点があった。そこで，1回の仕込みで連続2回の発酵・精製を行う「新規二段階乳酸菌発酵・精製法」を構築した<sup>2)</sup>。1回目の発酵では，得られた発酵液中のナイシン A を樹脂に吸着させ，ナイシン A のみを回収する。一方，樹脂を通過した発酵液は廃棄せずに2回目の仕込み用培地として再利用し，ナイシン A の連続発酵・精製を行う。本発酵・精製法により，従来の塩析法と比較して，ナイシン A の生産効率の改善および高純度化を実現することができた。得られた高精製ナイシン A は，食塩フリーかつ純度90% (w/w) 以上を達成し，保存安定性も大きく改善され，医療分野まで応用範囲を広げられる可能性が高まった。

3. ナイシン A を利用した天然抗菌剤および製剤化応用技術

3-1. 天然抗菌剤「ネオナイシン®」

ナイシン A は，グラム陽性菌に対して強力な抗菌活性を示す一方で，グラム陰性菌や真菌に対しては単独では活性が低いという弱点がある。そこで，種々の天然由来の植物エキスの中から，相性の良い成分をスクリーニングしたところ，梅エキスに相乗効果があることを見出した。以前より，梅エキスは一定の濃度で抗菌活性を示すことが明らかとなっていたが，強い酸味を伴うため，用途が限定されていた。グラム陰性菌に対して強力な相乗の抗菌活性を示し，かつ酸味を伴わないナイシン A との最適な配合比を見出し，梅エキス含有天然抗菌剤「ネオナイシン®」<sup>3)</sup>を開発した。天然抗菌剤「ネオナイシン®」は，歯科領域の2大疾患である虫歯原因菌 (*Streptococcus mutans*, グラム陽性菌)，歯周病原因菌 (*Aggregatibacter actinomycetemcoccitans*, *Porphyromonas gingivalis*, グラム陰性菌) に有効である (図2)。この天然抗菌剤は，抗菌活性の増強が図られる一方で，消化管および環境中では速やかに分解されるなどの優れた特徴を持っている。

このように天然由来かつ安全性の高い抗菌剤「ネオナイシ

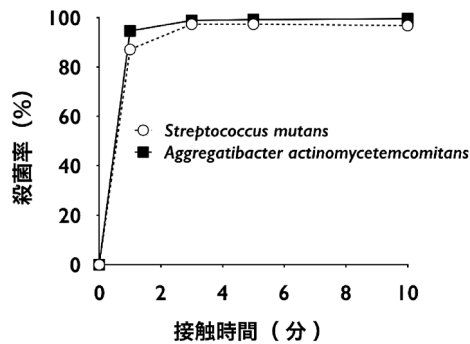


図2. ネオマイシン®の虫歯菌と歯周病菌に対する殺菌効果



図3. オーラルピース® クリーン & モイストチュア

ン®」の良さを最大限に活かすには、合成殺菌剤や防腐剤を全く使わない自然化粧品への利用が最適ではないかと考え、その中でも商品化へのハードルの最も高い口腔ケア剤を商品化の対象として選択した。従来の口腔ケア剤(化学合成殺菌剤など)は、誤って飲み込むと体内の常在菌までも殺菌してしまい、人体への悪影響が危惧されている。一方、自然派の口腔ケア剤は天然由来で安全性は高いが、虫歯・歯周病菌に対する作用は弱くなるものが多い。そのため、天然成分のみで作られながら虫歯・歯周病菌に効く、飲み込んでも安全な口腔ケア剤の開発が強く望まれている。

このような背景の中、我々は「抗菌」と「安全」を天然成分で両立した、飲み込んでも安全な口腔ケア剤「オーラルピース®」<sup>5)</sup>を商品化(ジェル、スプレー)し、2013年に発売した(2017年度グッドデザイン賞受賞:図3)。「オーラルピース®」と従来の口腔ケア剤との最大の違いは、製品中の成分である。従来品では化学合成殺菌剤など非可食成分が多く使用されているが、本製品は天然抗菌剤ネオマイシン®をはじめとして全て可食成分から作られており、ナイシンを利用した安全な口腔ケア剤の実用化に本製品で世界で初めて成功した。

### 3-2. 天然抗菌剤「ネオマイシン-e®」

超高齢化社会を迎えた日本では、高齢者による口腔カンジダ症という真菌感染症が近年増えており問題となっている。口腔カンジダ症の治療には、長期にわたる抗真菌剤治療法が用いられるが、副作用や耐性菌出現の問題が指摘されており、副作用の少ない安全な抗真菌剤の開発が望まれている。

天然抗菌剤「ネオマイシン®」は、虫歯・歯周病などの細菌に対する抗菌効果については認められているが、カビやカンジダなどの真菌に対する抗菌活性は弱く、さらなる改良が必要であった。そこで、種々の天然由来の植物エキスの中から、相性の良い成分をスクリーニングしたところ、バラの花から抽出し

た精油(ローズ油)に相乗効果があることを見出し、真菌にまで抗菌スペクトルを拡大した「ネオマイシン-e®」<sup>4)</sup>を開発した。「ネオマイシン-e®」は、虫歯・歯周病から口腔カンジダ症の原因菌(*Candida albicans*, 真菌)にまで有効であることが認められ、2018年には「オーラルピース®」シリーズの全製品(6種類)に「ネオマイシン-e®」を採用し、リニューアルを行った。

おわりに

「オーラルピース®」を核とした事業はユニークな3つの特徴を持っている。

- ①製品の販売価格の約30%が障がい者の収入となるソーシャルビジネスモデル
- ②製品の生産から販売まで全国の障害者施設を利用
- ③全国の障がい者の仕事と社会参加の創出

本事業では製品を通して、障がい者の仕事創出だけではなく、高齢者の健康寿命延伸という2つの社会的課題の解決に取り組んでいる。

独自製剤「ネオマイシン-e®」を用いた、虫歯・歯周病原菌および口腔カンジダ症原因菌に効く、天然成分100%の飲み込んでも安全な口腔ケア剤「オーラルピース®」は、現在ペット用にまで拡充している。最近では全国の高齢者、認知症、障がい者の家族、施設職員、医師から「歯みがきの負担が減った」という喜びの声も増え、反響の大きさを感じている。また、口腔内手術後や創傷治癒期間の患者、特定集中治療室の新生児への抗生物質の代替としての臨床応用についても検討を始めており<sup>6)</sup>、本技術を核としたナイシンAをはじめとする乳酸菌バクテリオシンの医療分野への発展的な利用可能性は高い。また、中国など4ヶ国で販売も開始し国際展開も進めている。

### (引用文献)

- 1) 善藤威史, 石橋直樹, 園元謙二 乳酸菌バクテリオシンの探索と利用. 日本乳酸菌学会誌, 25(1), 24-33 (2014)
- 2) 新規二段階乳酸菌発酵・精製法の開発. 九州経済産業局 戦略的基盤技術高度化支援事業研究開発成果等報告書, (2009)
- 3) 永利浩平, 特許第5750552号「抗菌用組成物」, (2015)
- 4) 永利浩平, 特開2015-209065「バクテリオシンを含むヘルスケア組成物」, (2015)
- 5) オーラルピース: <http://oralpeace.com/> (2019/1/11)
- 6) 角田愛美, 永利浩平, 善藤威史 飲み込んでも安全な乳酸菌抗菌ペプチドの効果と臨床応用. フレグランスジャーナル, 44(3), 24-30 (2016)

謝辞 本賞にご推薦いただきました日本農芸化学会西日本支部長の竹川薫先生に深く感謝いたします。ナイシンAの量産化技術・高度精製技術の研究でご協力いただきました九州大学大学院農学研究院、オーム乳業株式会社、熊本製粉株式会社の研究者・技術者の皆様に深く感謝申し上げます。また、本事業の推進において、ご助言、ご指導を賜りました鹿児島大学・小松澤均教授、松尾美樹講師、国立長寿医療研究センター・松下健二先生、阪本歯科医院・角田愛美先生、株式会社ライフ・加古良二顧問、植田グナセカラ貴子部長他90人のサポーターの皆様に深く感謝申し上げます。