

プロジェクト・バイオ



飲み込んでも安全な乳酸菌抗菌ペプチドの口腔ケア剤の開発

(株式会社優しい研究所) 永利 浩平

化学合成殺菌剤と副作用

大学を卒業後、食中毒菌を標的とした合成殺菌剤の開発に携わった。最初に、保護手袋・メガネ・マスクの着用を指示されたことに驚いた。殺菌剤の原料には毒や危険マークが表記されたものがあり、日々の業務の中で、その危険性を知ることとなった。実際の製品への配合は微量であるため、消費者は直接皮膚にも使用できるが、デリケートな方からの副作用報告もあった。ある日、殺菌力試験のため、自身の手指を殺菌消毒したところ、皮膚に赤い湿疹が発生し、以後、同じ症状が出るようになり大変ショックを受けた。それから安全な製品作りを目指して直接皮膚に使用できる化粧品の会社に移った。しかし、防腐性を保つため化粧品にはさまざまな化学合成防腐剤が配合されていることをそこで知った。発がん性の疑いがあるものや皮膚刺激を示すものが多くあり、その他、合成甘味料・着色料・香料なども使われていた。安全と信じていた化粧品であったが皮膚トラブルなどのクレーム対応も経験した。自分の作った化粧品は本当に安全なのだろうか？無添加の安全な化粧品は作れないのだろうか？と人に優しいものづくりへの想いがますます強くなっていった。

乳酸菌抗菌ペプチドとの出会い

天然の抗菌剤を探し求めていた頃、乳酸菌が作る抗菌ペプチドを知り、運良くその研究に携わることができた。本ペプチドは、グラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示し、体内で消化・分解される安全な抗菌剤である。もっとも代表的なものは、34個のアミノ酸からなるナイシンAである(図1)。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か国以上で食品保存料として利用されている¹⁾。ナイシンAは、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

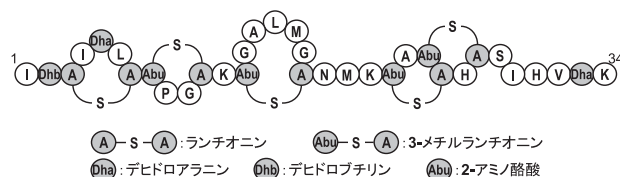


図1. ナイシンAの構造

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、一般の抗菌剤と比較してnMレベルと低い濃度域で瞬時の殺菌効果を示し、未だに耐性菌の報告はない。しかし、市販のナイシンAは生産に塩析法を用いるため、純度が2.5%と低く応用範囲が限られていた。このような中、九州大学(園元, 善藤)および、その他の機関の共同研究者と10年の歳月をかけ、乳酸菌*Lactococcus lactis* QU 53株(九州大学分離株)を用いたナイシンAの大量生産方法およびその高度精製技術を開発し、純度90%以上の精製品の量産化に成功した²⁾。当時、高精製品を核としたベンチャー会社を設立し事業化を試みた。化粧品、動物医薬、香料などのさまざまな分野の企業にアプローチしたが、採用には至らなかった。最大の原因は、グラム陰性菌に効かないナイシンAの抗菌スペクトルの狭さにあった。その結果、既存の合成殺菌剤や防腐剤の併用を検討せざるを得ず、ナイシンAの良さは埋もれ失われてしまった。次第に本事業も衰退していった。

ネオナイシン®の開発

天然抗菌剤ナイシンAの良さを引き出すためには、合成殺菌剤や防腐剤をまったく使わない自然化粧品が最適ではないかと考えた。そこで、自然化粧品(オーガニック化粧品)の国内パイオニアである株式会社トライフの手島大輔氏に直接アプローチし、会う機会を得た。その後、1年をかけ高精製品の事業化構想について二人で夢を描いていった。その構想を実現するため、乳酸菌抗菌ペプチドのバイオベンチャー「株式会社優しい研究所」

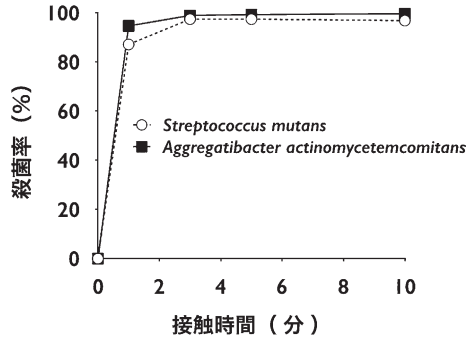


図2. ネオマイシン®の虫歯菌と歯周病菌に対する殺菌効果

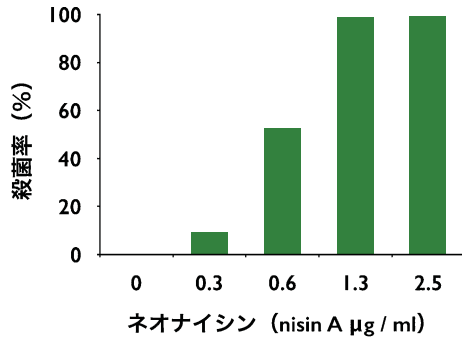


図3. ネオマイシン®の歯周病菌 (*P. gingivalis*) に対する殺菌効果

を設立した。過去の失敗を反省し、最初にナイシンAの弱点の克服に着手した。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ていったところ、梅エキスに相乗効果があることを見いだした。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。強い酸味を伴うため、用途が限定されていたが、グラム陰性菌に対しても抗菌活性を示し、かつ酸味を伴わない配合比を見いだし、新しい天然抗菌剤「ネオマイシン®」を開発した³⁾。口腔疾患細菌である虫歯原因菌 (*Streptococcus mutans*, グラム陽性菌)、歯周病原因菌 (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, グラム陰性菌) などに対して優れた殺菌効果を示した (図2, 3)。

ネオマイシン®の商品化

ネオマイシン®は、乳酸菌と梅から作られた、飲み込んでも安全な天然抗菌剤である。その優れた特性を活かせる用途として、商品化のハードルが高い口腔ケア剤を選んだ。口に入れる商品は、健康に直接悪影響を及ぼす可能性があるため勇気がある。しかし一方で、高齢者を中心に1日300人の方が誤嚥性肺炎により死亡、近年、

歯周病と疾患 (糖尿病, 心臓病, 脳梗塞など) の関係性や、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。従来の口腔ケア剤 (化学合成殺菌剤など) は、間違っただけ飲み込むと体内の常在菌までも殺菌し人体への影響が危惧されている。現状、多くの誤嚥の恐れのある人、高齢者や障害者など吐き出しやうがいが多い方の口腔ケアは水のみで行い、口腔ケア剤を用いられていないケースが多い。殺菌効果がありながら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た。そこで「抗菌」と「安全」を天然成分で両立すること、すなわち、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歯みがき剤という明確な商品コンセプトを作り、商品開発に着手した。

オーラルピース®の誕生

開発にあたり、大きな問題が生じた。防腐性の問題である。ネオマイシン®は細菌には有効であるが、真菌には不十分で防腐性が保てない。注目したのが、無添加食品であった。そこで、あることに気がついた。水分活性である。周知のように、微生物は水分活性の低い食品では、生育できない。製品中の水分活性をコントロールすることにより、防腐性が保てるのではないかとという検証実験を行った。水分活性を低下させる原料として、塩や砂糖などがあるが、相当量を必要とするため歯みがき剤には不適であった。その中で植物性グリセリンが使用できることを確認した。甘みがあるが、砂糖とは異なり虫歯菌の栄養とならないため、虫歯にはならない。即、採用した。しかし、強力な合成防腐剤に比べるとまだ心配である。第二の問題、すなわち製品の二次汚染の問題を解決する必要があった。これには容器の影響が大きい。一般の歯みがき剤の樹脂チューブ容器は、一度出た中身が戻り、容器内が汚染されるリスクが高い。二次汚染を防ぐ容器には、逆止弁やエアレス (容器内を真空にして中身を排出し空気との接触を防ぐ) タイプのものがあるが、非常に高価で歯みがき剤への使用は困難であった。その中で唯一、条件を満たすことができたのが、アルミチューブ容器であった。しかし、第三の問題が発生した。アルミチューブ容器はひと昔前の容器で、取り扱う会社や生産工場がほとんどなかったのである。いくつかの化粧品工場を当たったが、充填機を持っておらず、見つかったとしても、加工賃が高く、諦めざるを得ない状況であった。そのような時、奈良県の化粧品会社 (株式会社クレコス) が協力してくれることになった。ほぼ手作業



図4. オーラルピース®歯みがき&口腔ケアジェル (左), マウススプレー (右)

の充填機や折り目機で生産を行い、ようやく我々にとって初めての製品が完成した。「Oral = 口腔」と「Peace = 平和」を合わせて、「口腔内を平和な状態に保つ」という意味を込めて命名した「ORALPEACE®」の誕生である⁴⁾ (図4)。

ソーシャルビジネスとの融合

オーラルピース®は、強いインパクトを持つ製品であると自負していた。そこで、早くから社会課題の解決に取り組んでいた手島氏とオーラルピース®を利用したユニークなソーシャルビジネスモデルを考案した。製品の販売価格1000円のうち350円が障害者の収入となるように価格を設定し、製品の生産から販売まで全国の障害者施設を利用する。生産は新潟のNPO法人で、製品の発送は東京の社会福祉法人で、医療機関・施設・小売店への販売は地域の障害者就労施設で行う。このように、我々は事業を通して収入の少ない全国の障害者の仕事と社会参加を創出するという、社会課題の解決にも取り組んでいる⁴⁾。この取組みはまだ始まったばかりであるが、Japan Venture Awards 2015の最高賞である「経済産業大臣賞」、Social Products Award 2015「生活者審査員賞」、第8回ちくぎんバイオベンチャー大賞2015、横浜ビジネスグランプリ2014「最優秀賞」と「オーディエンス賞」など数々の賞をいただくことができ、その期待と社会的

責任を強く感じている。今後は、期待に添えられるよう、本事業のさらなる発展を目指していきたい。

おわりに

オーラルピース®は、可食成分だけ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歯みがき剤である。その安全性は、オーガニック化粧品認証機関：NATRUE (ベルギー) の厳しい審査をクリアし、国内企業初のNATRUE認証を受けた製品としてすでに認められている。最近では全国の高齢者、認知症、障害者の家族、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。現在は、今まで困難であった口腔内手術後や創傷治療期間の患者、新生児特定集中治療室の新生児への臨床応用について検討を始めており⁵⁾、その可能性と期待は大きく、さらにさまざまな分野での展開を考えている。最後にナイシンAの高度精製技術および量産化の研究でご協力いただいた、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技術者の方々に御礼申し上げたい。また、本事業の推進において、ご協力いただいた臨床医の角田愛美先生、九州大学園元謙二教授、善藤威史助教、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他39人のプロジェクトメンバーと46人のサポーターの皆様にも御礼申し上げます。

文 献

- 1) 善藤威史ら：乳酸菌学会誌, **25**, 24 (2014).
- 2) 平成23年度戦略的基盤技術高度化支援事業「新規二段階乳酸菌発酵・精製法の開発」研究開発成果等報告書 (2012).
- 3) 永利浩平：特許第5750552号「抗菌用組成物」(2015).
- 4) オーラルピース：<http://oralpeace.com/> (2016/8/9)
- 5) 角田愛美ら：FRAGRANCE JOURNAL, **44**, 24 (2016).