

明 細 書

発明の名称： 歯周病予防・治療剤

技術分野

[0001] 本発明は歯周病の予防・治療剤に関する。

背景技術

[0002] 近年、イヌやネコに代表される伴侶動物は、その飼育数（１８５０万頭）が１５歳未満の人口（約１６００万人）を大きく上回り、少子高齢化が進む日本において家族の一員として位置づけられるようになっている。その一方で、飼育環境の改善や医療技術の向上による平均寿命の延長に伴い、様々な疾病に対する罹患リスクも高まっている。

[0003] そのような疾病の一つに歯周病があり、２歳以上の犬の約８０％が歯周病に罹患しているとの報告もある（非特許文献１）。歯周病は、適切なケアを行わなければ加齢に伴って症状が進行し、近年では、歯周病と腎臓疾患、肝臓疾患等の全身疾患との関連性も示唆されており、伴侶動物の長寿命化に伴って、歯周病の予防・改善は、口腔内だけでなく、全身の健康維持のためにも重要である。

[0004] 伴侶動物の歯周病原性細菌として *Porphyromonas gulae* (*P. gulae*) および *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) が知られている。*P. gulae*はグラム陰性嫌気性細菌であり、*P. gulae*によりバイオフィルムが形成されることで歯周病の症状が進行するが、特に犬の場合は、歯石の付着によって、歯肉縁下の嫌気性環境が維持されて歯周ポケットが形成されやすくなり、その後歯周組織の破壊が進み、歯の動揺、脱落にまで至る。また *P. gulae*の口腔内への付着・定着に関与する線毛の主要構成タンパクであるFimAについて、イヌ、ネコとも３つの遺伝子タイプに分類され、検出されるタイプが歯周病の重症度に関連するとともに、相互に高い相同性を示すことが報告されている（非特許文献２）。また、伴侶動物を介して *P. gulae*が人でも伝播することが示唆されている。また、これらの菌は、N-ベンゾイル-DL-アルギニルペプ

チダーゼ活性を有することが知られている。当該活性を有する菌としては、その他にTannerella forsythia、Treponema denticolaが挙げられる。

- [0005] 犬の歯周病に対する一般的な治療法は、全身麻酔下での歯垢除去であり、予防法としては、日常の歯磨きと定期的な麻酔下での歯垢除去であるが、日常の歯磨きは飼い主にとって負担が大きく、全身麻酔による歯垢除去は、麻酔リスクがあり、費用も高額になる。これに対し、より手軽に口腔ケアができるように種々のデンタルケア製品が開発されている。例えば、特許文献1には、ビフィズス菌等のプロバイオティクス細菌によるミュータンス連鎖球菌などの病原性菌に対する生育抑制作用に基づくデンタルガムが開示されている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：登録実用新案公報第3 2 1 6 2 0 1号公報

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：Niemiec.B., Gawor.J., Nemec.A., et al.: World Small Animal Veterinary Association Global Dental Guidelines. J. Small Anim.Pract., 2020. 61(7)

非特許文献2：Naoki Iwashita , Ryota Nomura, et al.: Identification and molecular characterization of Porphyromonas gulae fimA types among cat isolates , Veterinary Microbiology , Volume 229, February 2019, Pages 100-109

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明は、安全性が高く、継続的に摂取可能で歯周病に対し優れた予防・治療効果を有する歯周病の予防・治療剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、ガラクトオ

リゴ糖を摂取させることにより、歯周病菌の増殖ないし活性を抑制し、歯周病に対し優れた予防・治療効果が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] 本発明は、ガラクトオリゴ糖を有効成分として含有するN－ベンゾイル－D L－アルギニルペプチダーゼ活性を有する菌による歯周病の予防・治療剤である。

[0011] また本発明は、ガラクトオリゴ糖を有効成分として含有する伴侶動物用歯周病予防・治療剤または伴侶動物用歯周病菌抑制剤である。

[0012] また本発明は、ガラクトオリゴ糖を伴侶動物に投与することを特徴とする伴侶動物の歯周病の予防・治療方法である。

発明の効果

[0013] 本発明の歯周病の予防・治療剤は、安全性が高く日常的に摂取することができ、歯周病菌の増殖ないし活性を抑制することにより、歯周病を簡便かつ効果的に予防・治療することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]実施例1におけるガラクトオリゴ糖摂取前と摂取8週におけるイヌのブラークサンプルのN－ベンゾイル－D L－アルギニルペプチダーゼ活性（歯周病菌レベル（平均値±標準偏差、n = 26、*： p < 0.05））

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の歯周病の予防・治療剤は、ガラクトオリゴ糖を有効成分とするものである。ガラクトオリゴ糖は、分子内に少なくとも1以上のガラクトース残基を有するオリゴ糖の総称であり、例えば単糖が2～9個、好ましくは3～4個結合した糖が挙げられる。また、ガラクトオリゴ糖としては、ガラクトースが β 1－2結合したもの、 β 1－3結合したもの、 β 1－4結合したもの、 β 1－6結合したものが挙げられるが、 β 1－4結合したもの、 β 1－6結合したものを有するガラクトオリゴ糖が特に好ましい。

より好ましいガラクトオリゴ糖としては、 β －1，4ガラクトシルラクトース（Gal β 1－4Gal β 1－4Glc）、 β －1，6ガラクトシルラ

クトース ($\text{Gal} \beta 1-6 \text{Gal} \beta 1-4 \text{Glc}$)、 $\beta-1, 3$ ガラクトシルラクトース ($\text{Gal} \beta 1-3 \text{Gal} \beta 1-4 \text{Glc}$) 等が挙げられ、歯周病予防・治療効果の観点から、 $\beta-1, 4$ ガラクトシルラクトースを主成分とするガラクトオリゴ糖がより好ましく、例えばオリゴメイト55N (ヤクルト薬品工業株式会社製、固形分中のガラクトオリゴ糖含量55質量%、 $\beta-1, 4$ ガラクトシルラクトース含有量18.5質量%) を使用できる。

[0016] 本発明の歯周病の予防・治療剤は、口腔内における歯周病菌の増殖ないし活性を抑制することにより、歯周病に対して予防・治療効果を得ることができる。本発明において、歯周病とは、歯周組織への歯周病菌の感染症であり、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏等を包含する。歯周病菌としては、N-ベンゾイル-D-L-アルギニルペプチダーゼ活性を有する菌であり、具体的には、*Porphyromonas gulae*、*Porphyromonas gingivalis*、*Tannerella forsythia*、*Treponema denticola*等が挙げられる。本発明の歯周病予防・治療剤は、ヒト及びヒト以外の哺乳動物に適用することができ、ヒト以外の哺乳動物としては例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ハムスター等の伴侶動物、ブタ、牛等の家畜が例示され、これらの中でも伴侶動物が好ましく、さらにイヌ、ネコが好ましく、特にイヌに対して好適に用いられる。

[0017] 本発明の歯周病の予防・治療剤の形態は特に制限されるものではなく、ヒト用の医薬、飲食品、サプリメント、ペットフード、ペット用サプリメント、ペット用の医薬品等の形態とすることができる。医薬品としては、ガラクトオリゴ糖をそのまま又は必要に応じ、薬学的に許容される担体と組み合わせて製剤化できる。薬学的に許容される担体としては、例えば、グルコース、乳糖、澱粉、マンニトール、デキストリン、脂肪酸グリセリド、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン、エチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アミノ酸、ゼラチン、アルブミン、水、生理食塩水等が挙げられる。さらに必要に応じて、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、結合剤、等張化剤、賦形剤等の慣用の添加剤を適宜添加することもできる。その剤型は特に限定されないが、液剤、粉剤、顆粒剤、カプセル

剤、錠剤等が例示され、常法に従って製造することができる。本発明の歯周病の予防・治療剤中のガラクトオリゴ糖の含有量は特に制限されるものではなく、例えば、1～100質量%が好ましく、より好ましくは5～70質量%であり、さらに好ましくは10～60質量%である。

[0018] 本発明の歯周病の予防・治療剤等の用量は特に制限されるものではないが、例えば、ヒト成人1日の用量として体重1kg当たり0.03～0.4g程度であり、好ましく0.04～0.3g程度であり、特に好ましくは0.1～0.25g程度である。伴侶動物等ヒト以外の哺乳動物の場合でも同等の用量とすることができる。

[0019] 飲食品の形態とする場合、ガラクトオリゴ糖そのまま又は必要に応じ、公知の食品添加物及び／又は食品素材を配合し、常法に従って調製され、その態様も特に制限されるものではなく、例えば、パン、ビスケット、ホットケーキ、麺、錠菓等のデンプンを主体とする食品、ガム、キャンディー、和菓子等の菓子類、ハム、ソーセージ等の畜肉食品、ちくわ、かまぼこ等の魚肉食品、魚介類食品、ドレッシング、醤油、ジャム、ふりかけ等の調味料、茶、ジュース、清涼飲料、酒類等の飲料等が挙げられる。

ペットフードまたはペット用サプリメントの形態とする場合、ガラクトオリゴ糖そのまま又は必要に応じ、公知のペットフードまたはペット用サプリメントに用いる原材料を適宜混合して製造することができる。このような原材料としては、例えば、牛肉、鶏肉、豚肉等の畜肉類、カツオ、サバ、ホタテ、アサリ等の魚介類、とうもろこし、大麦、小麦、ライ麦等の穀類、コーンデンプン、小麦デンプン、米デンプン等の澱粉、バター、チーズ等の乳製品、ビタミンA、B1、B2、D、E、ナイアシン、パントテン酸等のビタミン類、鉄、カルシウム、ナトリウム、カリウム等のミネラル、プロバイオティクスなどが挙げられる。またゲル化剤、保型剤、pH調整剤、調味料、防腐剤、栄養補強剤等の添加剤を配合してもよい。

[0020] ペットフードまたはペット用サプリメントは、常法に従って上記成分を混合し、例えば、ドライタイプ、ウェットタイプ、ジャーキー、ガム、粒状、

粉状、飲料等任意の形態とすることができる。

実施例

[0021] 以下、本発明の実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

[0022] 実施例 1

イヌにガラクトオリゴ糖（GOS）を摂取させて歯周病菌に対する効果を調べた。家庭で飼育されている小型犬（5 kg未満）12匹、中型犬（5～10 kg）9匹、大型犬（10 kg超）5匹の合計26匹のイヌを対象とした。雌雄の比率は9：17で、平均年齢は8.88才、平均体重は7.76 kgであった。用量を表1のとおり設定し、8週間オリゴメイト55N（ガラクトオリゴ糖液糖；ヤクルト薬品工業株式会社）を給与した。給与は所定量のオリゴメイト55Nをスプーンに出し直接経口摂取させる方法、または食餌の上にかけて与える方法のどちらかでを行った。統計解析はWilcoxon符号付順位和検定にて実施した。p < 0.05を有意差ありと判断した。

[0023] [表1]

体重	5 kg<	5~10 kg	<10 kg
オリゴメイト55N (GOS含有量)	1.2 g (0.5 g)	2.4 g (1.0 g)	4.8 g (2.0 g)

[0024] ガラクトオリゴ糖摂取前と8週間摂取後のイヌの上顎犬歯または臼歯の歯肉に近い面のプラークサンプルを採取したのち、Porphyromonas gulae等に特異的な酵素であるN-ベンゾイル-L-アルギニルペプチダーゼ活性測定キット（ADplit（登録商標）；共立製薬株式会社）を用いて、添付文書の記載に従って、N-ベンゾイル-L-アルギニルペプチダーゼ活性を測定し歯周病菌レベルを5段階評価した。この数値が高い程酵素活性が高いことを示す。その結果を図1に示した。ガラクトオリゴ糖摂取8週のスコア値（3.12）は、摂取前（3.58）と比較して有意に低下し、ガラクトオリゴ糖に歯周病菌抑制作用があることが確認された。

[0025] またガラクトオリゴ糖摂取前と摂取4週、8週および摂取終了4週後に採

血し、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、血中尿素窒素、クレアチニン等の血液生化学データを測定したが、有害事象と考えられるデータの変動は認められなかったことから、安全性に問題がないことが確認された。

産業上の利用可能性

[0026] 本発明の歯周病の予防・治療剤は、安全性が高く、日常的に長期間継続して摂取することができ、イヌ、ネコ等の歯周病に対し優れた予防・治療効果が得られるため、歯周病用途のペットフード、ペット用サプリメント等として利用可能なものである。

請求の範囲

- [請求項1] ガラクトオリゴ糖を有効成分として含有するN－ベンゾイル－DL－アルギニルペプチダーゼ活性を有する菌による歯周病の予防・治療剤。
- [請求項2] N－ベンゾイル－DL－アルギニルペプチダーゼ活性を有する菌が *Porphyromonas gulae* または *Porphyromonas gingivalis* である請求項1に記載の歯周病の予防・治療剤。
- [請求項3] ガラクトオリゴ糖を有効成分として含有する伴侶動物用歯周病の予防・治療剤。
- [請求項4] ガラクトオリゴ糖を有効成分として含有する伴侶動物用歯周病菌抑制剤。
- [請求項5] ガラクトオリゴ糖を伴侶動物に投与することを特徴とする伴侶動物の歯周病の予防・治療方法。