

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和61年(1986)8月2日  
 A 61 K 31/70 7252-4C  
 C 07 H 19/16 7133-4C  
 6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 抗う蝕乃至抗歯周症剤

⑯ 特 願 昭60-9948

⑰ 出 願 昭60(1985)1月24日

⑱ 発 明 者 河 合 康 雄 厚木市毛利台2の8の12  
 ⑲ 発 明 者 石 原 一 興 東京都千代田区神田2-13-7  
 ⑳ 出 願 人 株式会社 アドバンス 東京都中央区日本橋小舟町5番7号  
 開発研究所

明 細 書

1. 発明の名称

抗う蝕乃至抗歯周症剤

2. 特許請求の範囲

(1) アデノシン乃至その誘導体を有効成分として含有することを特徴とする抗う蝕乃至抗歯周症剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はアデノシン乃至その誘導体を含有する抗う蝕乃至抗歯周症剤、口腔用組成物、抗う蝕乃至抗歯周症性軟食品等に関する。

主たるう蝕原因菌であるストレプトコッカス・ミュータンス (*Streptococcus mutans*)、主たる歯周症原因菌であるバクテロイデス・ジンジバリス (*Bacteroides gingivalis*) それぞれに対する抗菌性物質としては各種抗生物質を始めとして幾つかが既に提案されている。しかし何れも腸内細菌に対する影響等の副作用につき実質的に未説明であり、日常的服用に於いて必ずしも安全であるとはなし難いものである等の点で問題を有する。

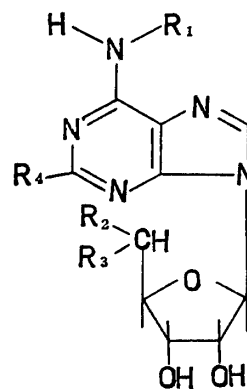
上記に鑑み本発明者らは鋭意研究の結果、アデノシン乃至その誘導体が S・ミュータンス、B・ジンジバリス等のう蝕及び歯周症の原因菌に対し強い抗菌活性を有すること、又腸内細菌に対す


る影響等も含めて経口的に実質的に無毒性であることを知見し、本発明に到達したものである。

以下、本発明の抗菌物質、その生理学的性質及び使用態様等につき詳細に分説する

抗菌物質

本発明剤の有効成分としてはアデノシン乃至その誘導体を示し得、特に好適なものとしては下記化学式で示される化合物を例示し得る。



[式中、R<sub>1</sub> : -H, -CH<sub>3</sub>, , R<sub>2</sub> : -H, -OH, -Cl, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> : -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH, -H, R<sub>4</sub> : -H, -Cl, ]

より具体的には、ビタミンL<sub>2</sub>(メチルチオアデノシン)、5'-デオキシ-5'-クロロアデノシン、N-6-メチルアデノシン、N-6-ベンジルアデノシン、2-クロロアデノシン、5'-デオキシイソブチルチオアデノシン、アデノシン、その立体異性体であるスポンゴアデノシン(アデノシン-9β-D-アラビノフラノシド)等を特に有用なものとして例示し得る。又、ビタミンL<sub>2</sub>に容易に分解し活性を示す物質としてS-アデノシルメチオンが例示し得る。

### 生理学的性質

#### 1. 抗菌活性

後記実験例に示す通り、本発明抗う蝕乃至抗歯周症剤はS・ミュータンス菌を始めとするう蝕原因菌及びB・ジンジバリス菌を始めとする歯周症原因菌の増殖を極めて効果的に抑制乃至阻害する。

#### 2. 毒性

経口でのLD<sub>50</sub>は1g/kg体重以上であり、実質的に無毒性である。

### 使用態様

本発明抗菌物質は歯みがき剤、含嗽剤、トローチ剤、チューイングガム等々の各種う蝕及び歯周症予防・抑制口腔用組成物として

これにう蝕の主要病原性菌であるS・ミュータンス、う蝕及び歯周症の病原性菌であるアクチノマイセス・ネスルンディ(*Actinomyces naeslundii*)、同・ビスコーサス(*A. viscosus*)、歯周症の主要病原性菌であるB・ジンジバリス、フソバクテリウム・ヌクレアツム(*Fusobacterium nucleatum*)をそれぞれ接種し(それぞれヒト口腔より分離)、ビタミンL<sub>2</sub>の各細菌に対するMIC(最小発育阻止濃度:  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )を37℃、24時間培養の後、測定した。対照には試料の代わりに0.85%食塩水を添加した。さらに健康者糞便より分離したS・フェシウム(*S. faecium*)、S・フェカリス(*S. faecalis*)、ビフィドバクテリウム・ピフィグム(*Bifidobacterium bifidum*)、ラクトバチルス・アシドフィルス(*Lactobacillus acidophilus*)、L・ファーマンタム(*L. fermentum*)の5種の腸内細菌に対する影響も同様にして測定した。

その結果を第1表に示した。

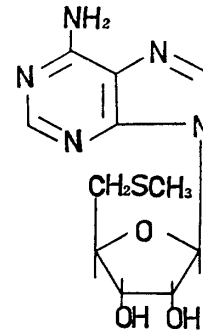
或いは通常の広汎な飲食物に添加されてう蝕及び歯周症抑制・予防性飲食物の形態で好適に使用され得るものであるが、その使用量は通常0.001~1重量%程度である。

以下、実験例等により本発明をより詳細に説明する。

### 実験例1

#### ビタミンL<sub>2</sub>(メチルチオアデノシン)の抗菌活性

下記の化学式を有するビタミンL<sub>2</sub>(メチルチオアデノシン)(シグマ社製)を被験試料とし、この試料の無菌溶液(試料を水



に溶解し、pHを7に合わせ121℃ 15分間オートクレーブ滅菌あるいはメンブランフィルターで除菌したもの)を基礎培地(第1表参照)に無菌的に添加した。添加後適宜滅菌蒸留水を加えて、試料濃度を調製した。

第1表

	MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	基礎培地
S・mutans	63	Todd-Hewitt培地 (ディフコ社製)
A・naeslundii	32	Brain heart infusion培地 (ディフコ社製)
A・viscosus	63	同上
B・gingivalis	125	GAM培地(日水製薬社製)
F・nucleatum	500	同上
S・faecium	>1000	Todd-Hewitt培地
S・faecalis	>1000	同上
Bif・bifidum	>1000	GAM培地
L・acidophilus	>1000	Rogosa液体培地(註)
L・fermentum	1000	同上

(註)

ロゴサ液体培地の組成

蒸留水1ℓ中に

トリブチケース	10g
酵母エキス	5g
トリプトース	3g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	3g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	3g
クエン酸三アンモニウム	2g
ツイーン80	1g
グルコース	20g
システイン塩酸塩	0.2g

\* 塩類溶液 5ml

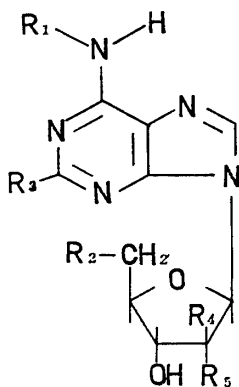
(pH7, 121℃ 15分間加熱滅菌)

\* 塩類溶液蒸留水100mlに

MgSO <sub>4</sub> ・7H <sub>2</sub> O	11.5g
FeSO <sub>4</sub> ・7H <sub>2</sub> O	0.68g
MnSO <sub>4</sub> ・2H <sub>2</sub> O	2.4g

(Efthymiou, C., and Hansen, P.A. An antigenic analysis of *Lactobacillus acidophilus*. J. Infect. Dis. 110: 258~267(1962))

第2表



物質名	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
(1) 5'-デオキシ-5'-クロロアデノシン	-H	-Cl			
(2) N-6メチルアデノシン	-CH <sub>3</sub>		-H		
(3) N-6ベンジルアデノシン		-OH		-H	-OH
(4) 2-クロロアデノシン			-Cl		
(5) (5'-デオキシ)イソブチルチオアデノシン	-H	-SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			
(6) アデノシン		-OH	-H		
(7) スポンゴアデノシン				-OH	-OH

実験例2

各種アデノシン誘導体の抗菌活性

第2表に示す様な化学式を有するアデノシン誘導体7種類のS・ミュータンス及びB・ジンジバリスに対するMIC(μg/ml)を実験例1と同様にして測定した。

その結果を第3表に示した。表中の数値はMIC(μg/ml)である。尚、これら誘導体はシグマ社等より市販されている。

以下余白

第3表

細菌物質No.	S・mutans	B・gingivalis
(1)	250	125
(2)	1000	250
(3)	1000	250
(4)	1000	250
(5)	1500	250
(6)	1000	阻害なし
(7)	1500	16

実験例3

毒性試験

ICR系マウス(雄6週令, 平均体重31.0±0.6g; 各群10匹)を使用し、前記各種アデノシン誘導体をマウス当り1, 10及び100mg/マウスの3段階でその生理食塩水0.5ml懸濁液を経口投与し、14日間マウスの生死を観察した。

Behrens-Kärber法に従って算出したLD<sub>50</sub>値(mg/kg体重)は、1000mg/kg体重以上であり、他方、連日経口投与

(100mg/マウス)では全然無毒性であった。

使用例

1. 歯磨剤

第2リン酸カルシウム	30~50
グリセリン	15~20
カラギーナン	0.5~20
ラウリル硫酸ナトリウム	0.8~1.5
パラオキシ安息香酸ブチル	0.001~0.005
香料	0.5~1.5
本発明抗菌性物質	0.01~5
100重量%	

2. 含嗽剤

エタノール(90%)	15~20
サッカリン	0.1~0.5
ソジウムアシルタウレート	0.2~0.6
ゼラチン	0.1~0.6
香料	0.5~1.5
クロルヘキシジン	0.002~0.007
本発明抗菌性物質	0.01~5
水	残部
100重量%	

3. チューインガム

ガムベース	18~25
炭酸カルシウム	1~5
サッカリン	0.05~0.2
乳糖	65~75
本発明抗菌性物質	0.001~0.5
100重量%	

4. う蝕乃至歯周症予防性飲食物

パン、菓子、キャンデー、ヨーグルト、ジュース、茶類、コーヒー等々、任意の通常飲食物に対し本発明抗菌性物質を0.001~1重量%程度添加することにより、う蝕乃至歯周症予防性飲食物となし得る。

特許出願人 株式会社 アドバンス開発研究所

手続補正書(自発)

昭和61年1月9日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 事件の表示

昭和60年特許願第009948号

2. 発明の名称

抗う蝕乃至抗歯周症剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

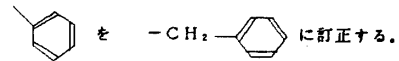
住所 〒103 東京都中央区日本橋小舟町5番7号  
(TEL 03-667-1551)

氏名 株式会社アドバンス開発研究所  
代表取締役 浦 壁 伸 周

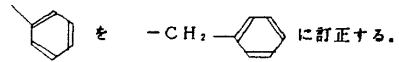


5. 補正の内容

(1) 明細書第2頁下から第3行の構造式



(2) 明細書第9項第2表中(3)の構造式



4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄