

新規除鉄剤スーパーポリフェノールを 用いた口腔ケア剤の開発

岡山大学病院・歯科(歯周科部門)

講師 大森 一弘

2021年9月30日

従来技術とその問題点1



介護中高齢者の
口腔内の現状

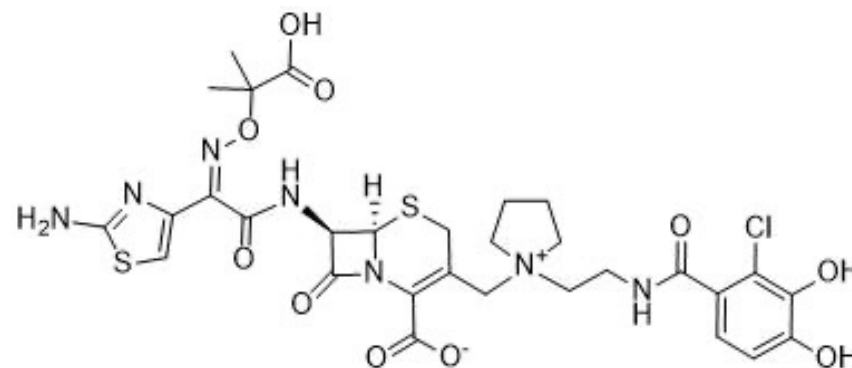
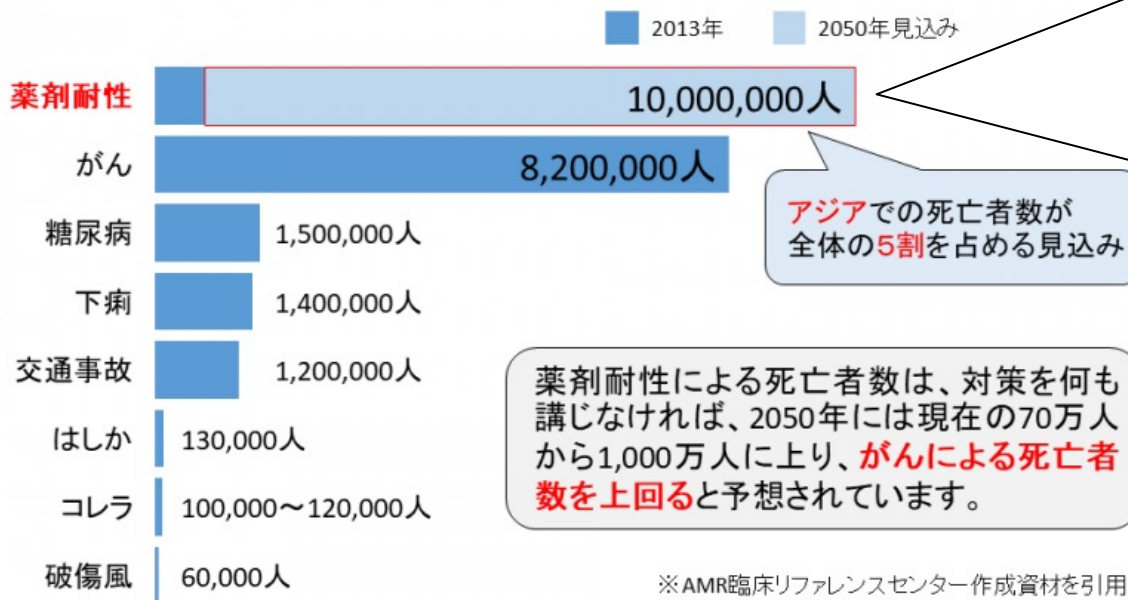
- 8020達成者(80歳までに20本自身の歯が残る)の割合が50%を超え, その割合はさらに上昇中
- 高齢者の歯の残存数の増加に伴い, 口腔疾患(う蝕や歯周病)への罹患率も激増中
- 口腔バイオフィルム(歯垢や歯石)を形成するため, 薬剤が到達しにくく, 現状では物理的(歯磨き等)、化学的(含嗽剤等)にバイオフィルムを破壊・除去するしか方法がない
- 劣悪な口腔環境は全身の様々な病気に悪影響を与える(糖尿病, 誤嚥性肺炎, 認知症等)

➡ う蝕や歯周病は細菌感染症でもあるため, 薬剤耐性(AMR)にも配慮が必要

従来技術とその問題点2

世界の薬剤耐性による死亡者数

1年あたりの薬剤耐性とその他主な死亡原因



Cefiderocol

従来の抗菌剤とは異なり、細菌の成長や増殖に不可欠な**鉄を菌体内に取り込むシデロフォア構造**を分子内に有するセファロスポリン系新規抗菌薬

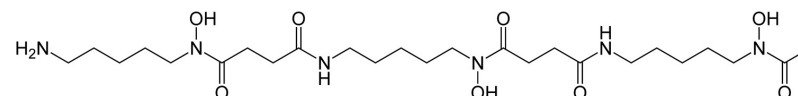
➡ AMR対策として、**細菌の鉄代謝に着目した新規抗菌剤**が開発されている。

従来技術とその問題点3

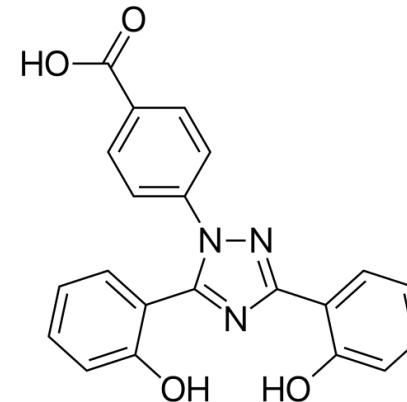
- 鉄は細菌の増殖に必要なミネラルの一つ
(Evans SL et al, *J Bacteriol*, 1986)
- 注射用鉄キレート剤Deferoxiamine (DFO)には
歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の
増殖を抑える効果がある
(Moon JH et al, *FEMS Microbiol Lett*, 2011)

➡ 鉄代謝制御による口腔感染制御の可能性

- 経口の鉄キレート剤として
Deferasirox (DFX) が認可されている
- 長期輸血による慢性鉄過剰症の治療に応用
- 副作用(下痢, 嘔吐等)の問題がある



Deferoxiamine (DFO)

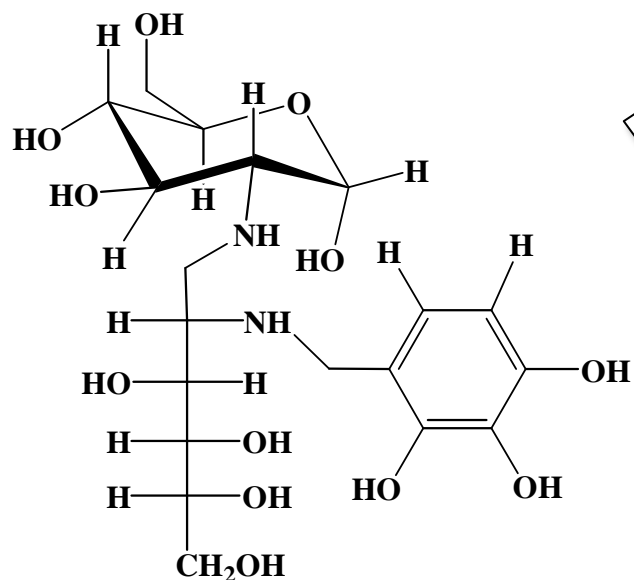


Deferasirox (DFX)

➡ しかし、市販の鉄キレート剤を口腔ケアに応用するのは困難

新技術の特徴・従来技術との比較 1

SP6



スーパーポリフェノール (SPs)

- 高い鉄キレート能を有する
 - 低毒性, 無味無臭
 - 溶液, ゲル状に加工可
 - 口腔細菌の増殖抑制効果あり
- ➡ 鉄代謝をターゲットとした新たな口
腔感染制御手法を開発し, 口腔ケア
剤等への応用を検討している

新技術の特徴・従来技術との比較 2

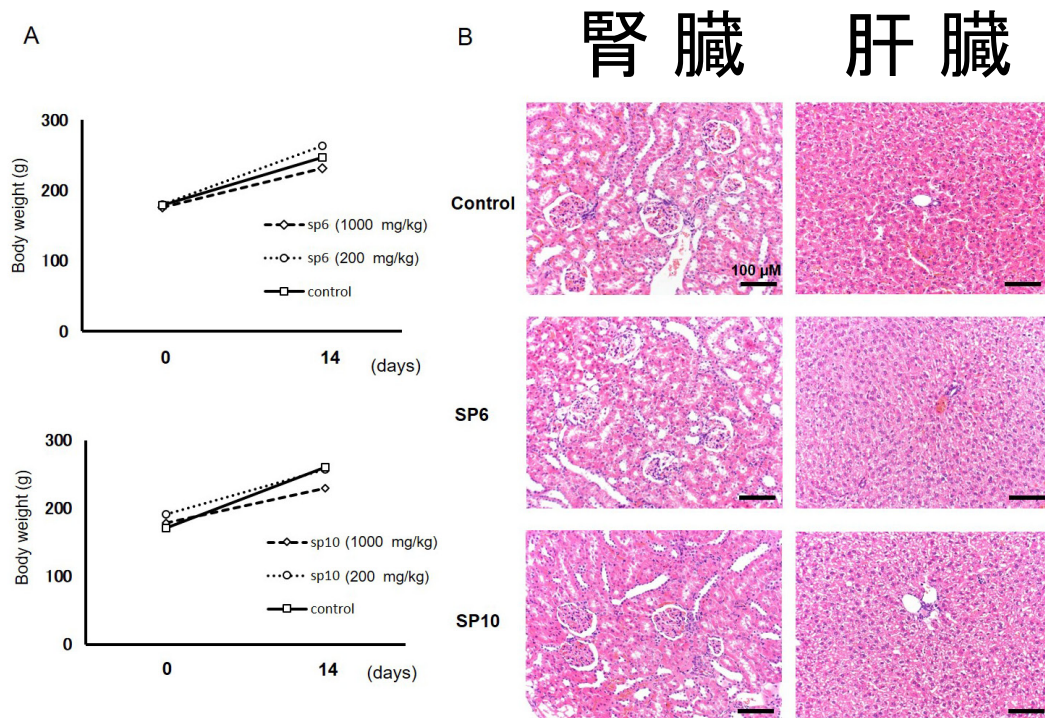


Table 2: Safety of intravenous injection of iron chelators in mice

Iron chelator		Vital result
DFO 300 mg/kg	1	Dead
	2	Dead
	3	Dead
	4	Dead
SP6 300 mg/kg	1	Alive
	2	Alive
	3	Alive
SP10 300 mg/kg	1	Alive
	2	Alive
	3	Alive

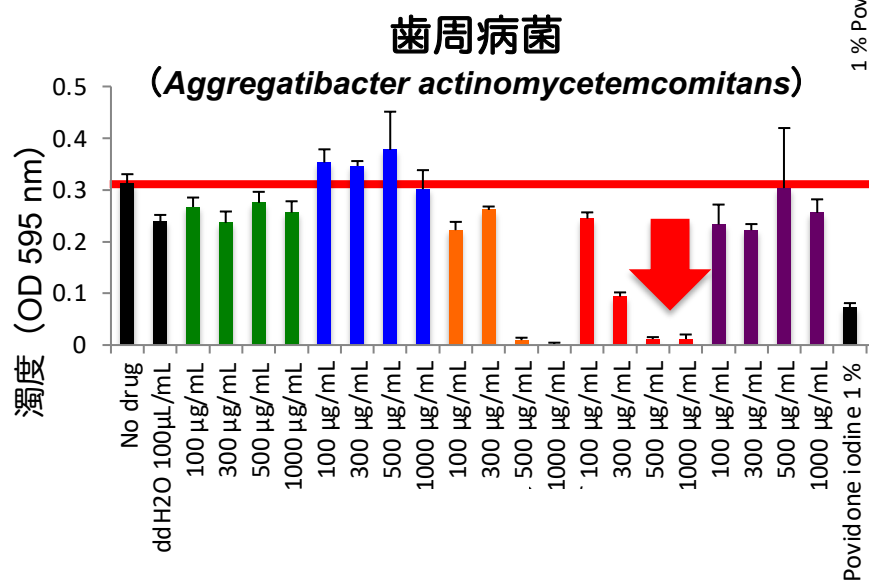
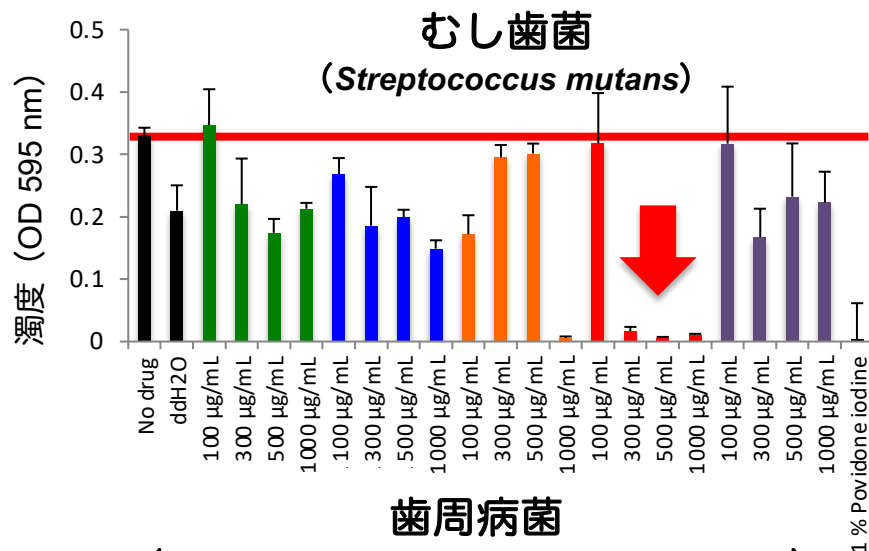
Each iron chelator was administered via the tail vein of Jcl:ICR mice. All mice injected with DFO died within 5 min, whereas those injected with SP6 or SP10 remained alive until they were sacrificed 2 weeks later.

(Ohara T *et al*, *Oncotarget*, 2018)

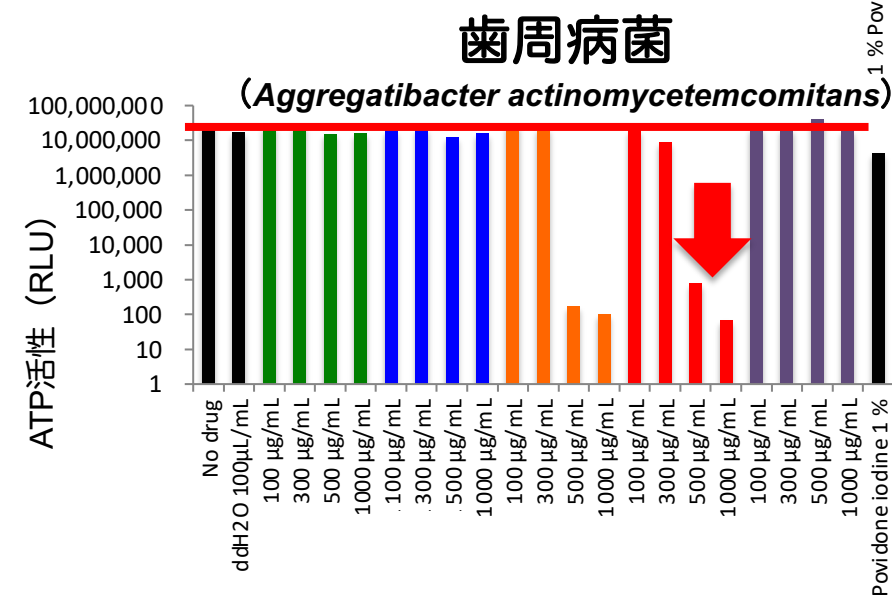
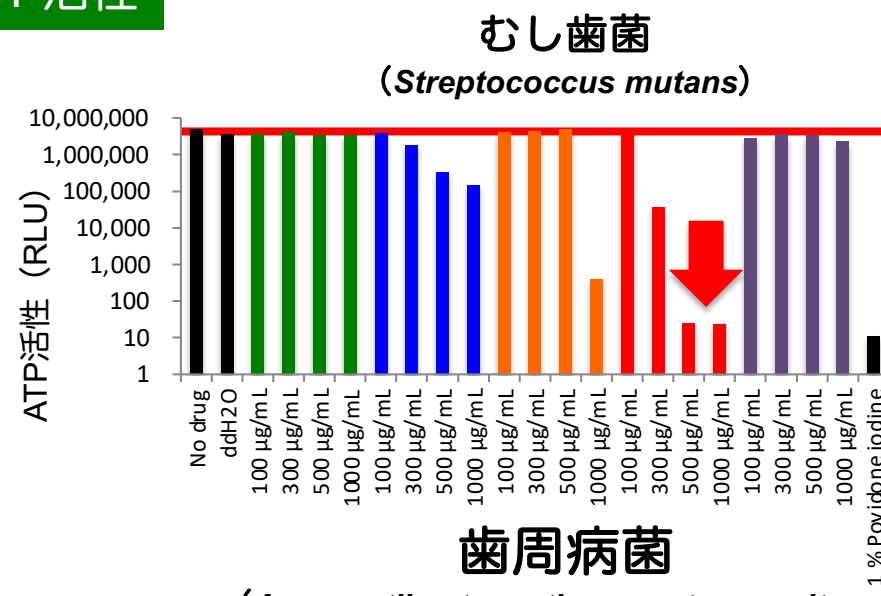
➡ 既存薬に比べ、生体安全性が高い

SP6はう蝕細菌および歯周病細菌の増殖を抑制する

濁度



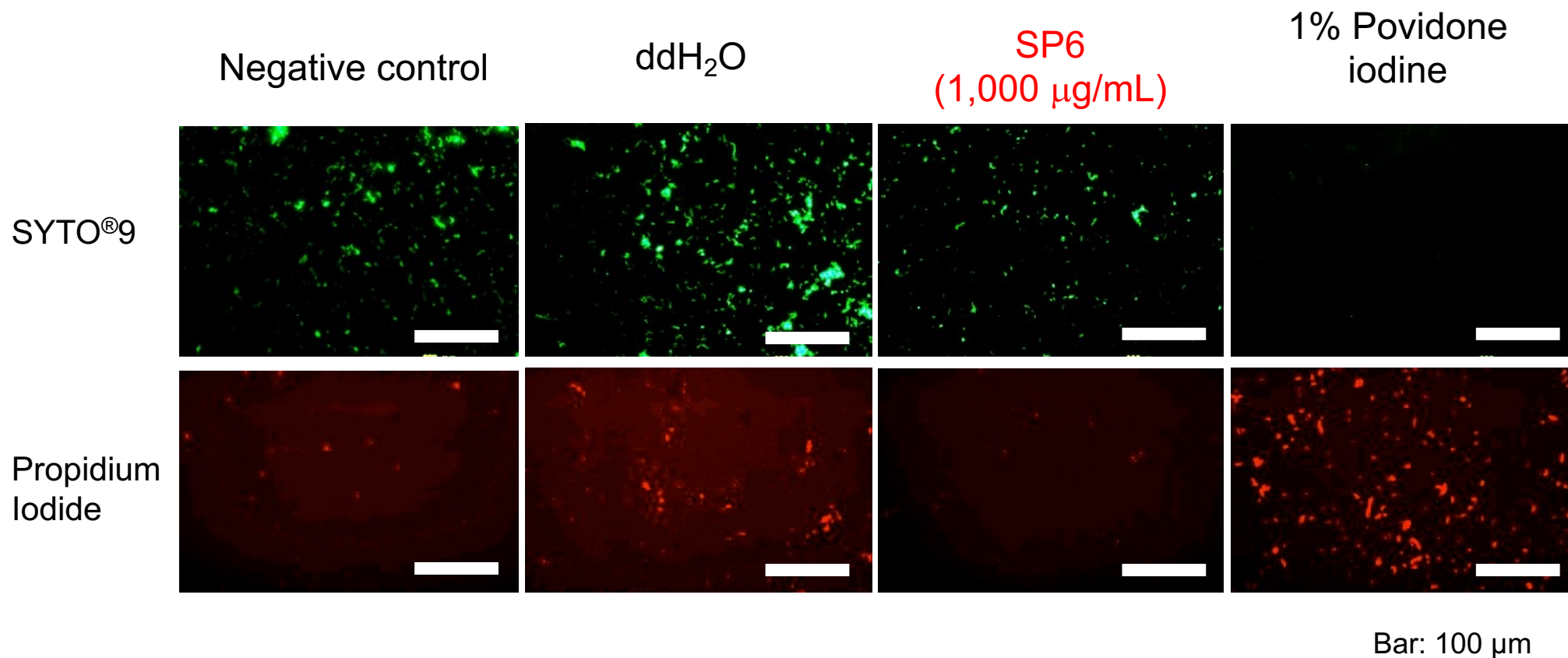
ATP活性



■ Negative control
 ■ Chitosan
 ■ SP1
 ■ SP5
■ **SP6**
■ SP9
■ Positive control

■ Negative control
 ■ Chitosan
 ■ SP1
 ■ SP5
■ **SP6**
■ SP9
■ Positive control

高濃度のSP6は口腔細菌を死滅させず、増殖を抑制する



➡ 細菌の成長・増殖を制御する静菌作用がメイン

想定される用途

- 口腔ケア製品（歯磨剤、含嗽剤）
- 介護ケア製品
- ペット動物の口腔ケア剤

実用化に向けた課題

- 実際にSPsを組み込んだ試験体での安全性および有効性の検証が必要である。
- 口腔細菌以外の細菌への効果を検討することによって、適応範囲の拡大につなげたい。

企業への期待

- 口腔ケア製品（歯磨剤や含嗽剤等）開発を共同で実施して下さる企業を求めています。
- 介護ケア製品やペット口腔ケア分野への応用を検討して下さる企業を求めています。

本技術に関する知的財産権

- ・発明の名称：抗腫瘍活性、抗菌活性、および／または抗ウイルス活性を有し、副作用が低減された鉄キレート剤を含む医薬組成物
- ・出願番号：特願2018-10757、US16/611677
- ・公開番号：特開2018-188419、US2020/0163938
- ・出願人：岡山大学、医療法人創和会
- ・発明者：西田雄三、大原利章、大森一弘、友野靖子

お問い合わせ先

岡山大学 研究推進機構
産学連携・知的財産本部

TEL: 086-251-8463

FAX: 086-251-8961

e-mail: cr-ip@okayama-u.ac.jp

URL: <http://www.orpc.okayama-u.ac.jp/>