

## L8020 乳酸菌と特許ビジネス

二川 浩樹

### I. オーラルフローラとプロバイオティクスについて

口腔内には、腸内以上に多様な微生物（通常700～800種類）が生息しており、口腔内微生物叢、またはオーラルフローラ（Oral flora；「口の中のお花畑」）と呼ばれています。口腔内に存在するオーラルフローラには、腸内フローラと同様に、いわゆる善玉菌と悪玉菌が存在しています。悪玉菌としてはミュータンスレンサ球菌や歯周病菌などが代表的で、さまざまな口腔疾患や全身への感染などを引き起こすことが知られています。このような病原微生物以外にも、たとえば出生時に産道から口腔内保菌されると考えられているカンジダ菌といった日和見感染菌や、oral commensalと呼ばれる口腔内でヒトと共生することができる善玉菌もオーラルフローラを構成しています。

このように悪玉菌と善玉菌が混在している点で、オーラルフローラと腸内フローラは非常に類似しています。腸内フローラの研究では、ビフィズス菌や乳酸菌といっ

たある種の有用微生物（善玉菌）の摂取が、悪玉菌の減少や腸内微生物叢の改善に有益であることが広く知られており、これら善玉菌そのものや、善玉菌を含む食品をプロバイオティクスと呼びます。これを踏まえ、口腔内における善玉菌の摂取でオーラルフローラを整え、う蝕や歯周病のリスクを抑えようとするのが口腔におけるプロバイオティクスの概念です（図1）。

### II. 口腔へのプロバイオティクスの応用

筆者らは2000年あたりからプロバイオティクスを口腔に応用することを検討し始め、う蝕罹患歴のない方13名の唾液を採取し、そこから乳酸菌を42株分離しました。さらに分離株の中から、ミュータンスレンサ球菌、歯周病菌、およびカンジダ菌に対してもっとも強い生育抑制効果を示す *Lactobacillus rhamnosus* KO3 株を発見し、日本医師会の推進する8020運動（「80歳になっても20本以上自分の歯を保とう」という運動）にちなんで「L8020乳酸菌」と名付けました。このL8020乳酸菌で発酵させたヨーグルトを用いてヒト試験を行ったところ、同ヨーグルトの摂取は、被験者口腔内におけるミュータンスレンサ球菌および4種類の歯周病菌の保菌数を、

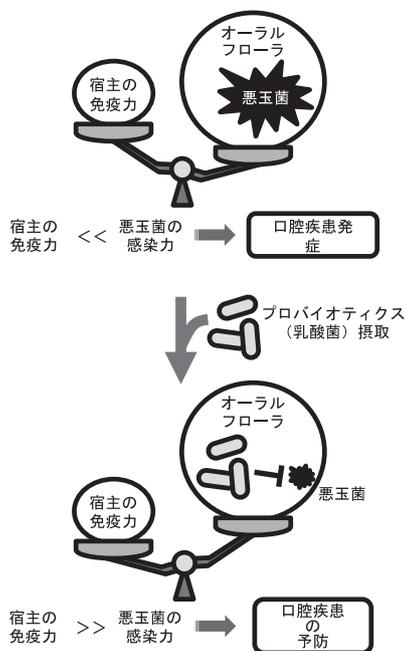


図1. オーラルフローラに対するプロバイオティクスの応用

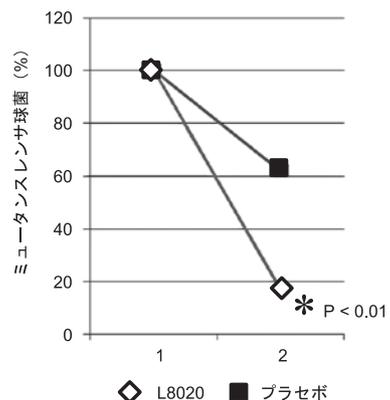


図2. 口腔内におけるミュータンスレンサ球菌保菌数の変化。事前の被験者口腔内ミュータンスレンサ球菌数を100%とし(1)、ヨーグルト摂取2週間後の保菌数(2)を示した。プラセボ群では有意な変化が認められなかったが、L8020乳酸菌を用いた試作ヨーグルト摂取群では、ミュータンス連鎖球菌保菌数が有意に減少した。

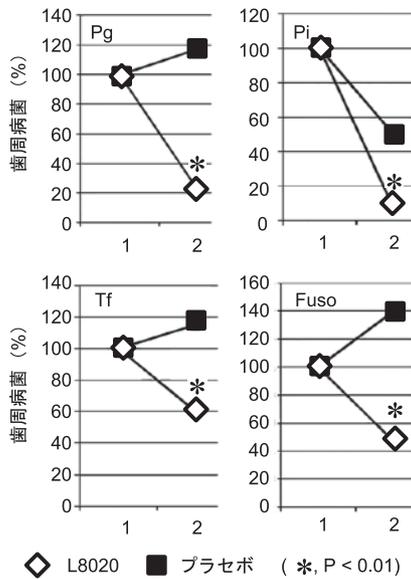


図3. 口腔内における歯周病菌保菌数の変化. 図2同様, 事前の被験者口腔内歯周病菌数を100%とし(1), ヨーグルト摂取2週間後の保菌数(2)を示した. プラセボ群では有意な変化が認められなかったが, L8020乳酸菌を用いた試作ヨーグルト摂取群では, 4種の歯周病菌すべての口腔内保菌数が有意に減少した. Pg, *Porphyromonas gingivalis*; Pi, *Prevotella intermedia*; Tf, *Tannerella forsythia*; Fuso, *Fusobacterium species*.

それぞれ80%以上(図2), および40~90%(図3)減少させることが明らかになりました. この研究結果から, L8020乳酸菌を用いて製造されたヨーグルト(「8020ヨーグルト」)は, 機能性表示食品として承認されています.

### III. L8020乳酸菌の抗菌物質とその効果

DNAマイクロアレイ解析から, L8020乳酸菌の抗菌性は, 同株が産生するバクテリオシンKog1およびKog2に起因すると考えられました(図4). この2種のバクテリオシンはともにミュータンスレンサ球菌, 歯周病菌, およびカンジダ菌に対して非常に高い抗菌性を示します. このうちKog1については, さらに詳細な解析を行っています. Kog1は48個のアミノ酸で構成され, そのうち22~44番目のアミノ酸残基が $\alpha$ -ヘリックス構造を取り, この部分が抗菌性に関与しています. 今回は詳細なデータを掲載していませんが, Kog1を前述の口腔病原菌に作用させた場合, 3分以内に菌体内に集積され, 5分で細胞を破壊することがわかっています.

一方, 歯周病と全身疾患との相関, いわゆる歯周病連鎖について多くのエビデンスが出されています. 歯周病菌の持つ内毒素(エンドトキシン)であるリポ多糖(lipopolysaccharide, LPS)は歯周組織の炎症を惹起しますが, その際に組織で産生される炎症性サイトカイン

Kog1  
MAKARPSRPRPLTLRSLTAPAHAKKWSRWILSMRLAR  
VFGIEKPHG

Kog2  
MTKVRSSRLRPLTLRLLSAPARAQFLTIACRAILRYDLINS

図4. L8020乳酸菌の産生するバクテリオシン. Kog1は48アミノ酸残基より構成され, Kog2は41アミノ酸残基よりなる.

が糖尿病, 非アルコール性肝炎や動脈硬化症を誘発する, あるいはそれら全身疾患の症状を増悪させることなどがこれまでに報告されています(図5)<sup>1)</sup>. また最近では, 歯周病菌のLPSによって脳内におけるアミロイド $\beta$ の蓄積が進み, 認知症やアルツハイマー病を進行させるというエビデンスも出されています.

筆者らは, Kog1がLPSを不活性化することで, 歯肉細胞やマクロファージによる炎症性サイトカインの産生を抑制することを明らかにしています(図6)<sup>2)</sup>. Kog1自体は, L8020乳酸菌の培養上清や代謝物中に豊富に含まれています. したがってL8020乳酸菌は, オーラルフローラを改善することで, う蝕・歯周病リスクを軽減するプロバイオティクスとしてだけでなく, LPS不活性化を介して全身疾患の増悪を抑制するというプラス $\alpha$ の効果を発揮することが期待されます.

### IV. L8020乳酸菌製品の使い分け

現在, L8020乳酸菌の代謝物を利用して, 歯磨剤, マウスウォッシュといった口腔衛生製品, タブレット, チョコレートなどの食品が製品化されています. もちろん, 生菌の入ったヨーグルトがもっとも効果的と考えていますが, 会議や移動中などにはタブレットやチョコレートの方が摂取しやすいでしょうし, また, 就寝前には歯磨剤やマウスウォッシュを使用するというように, L8020乳酸菌関連製品の生活シーンに応じた使い分けが可能となっています.

### V. L8020乳酸菌のライセンスビジネス

2009年に, 中学高校の大親友とともに, 筆者自身の研究成果をもとに取得した特許(広島大学が特許権者)を使って多くの方に喜んでもらうため, 企業などに特許技術の実施を許諾(ライセンス許諾)するための会社キャンパスメディコを立ち上げました. もちろん二人だけの会社です. 通常, 大学発ベンチャーの多くは研究開発型のベンチャーです. 筆者が取得した特許はL8020乳酸菌に加え, 「固定化できる抗菌・抗ウイルス剤Etak」に関連するもので, 両技術ともさまざまな分野における多様な製品開発に応用可能であったため, ライセンス型のベンチャーとしました. ただ, 特許ビジネスもなかなか

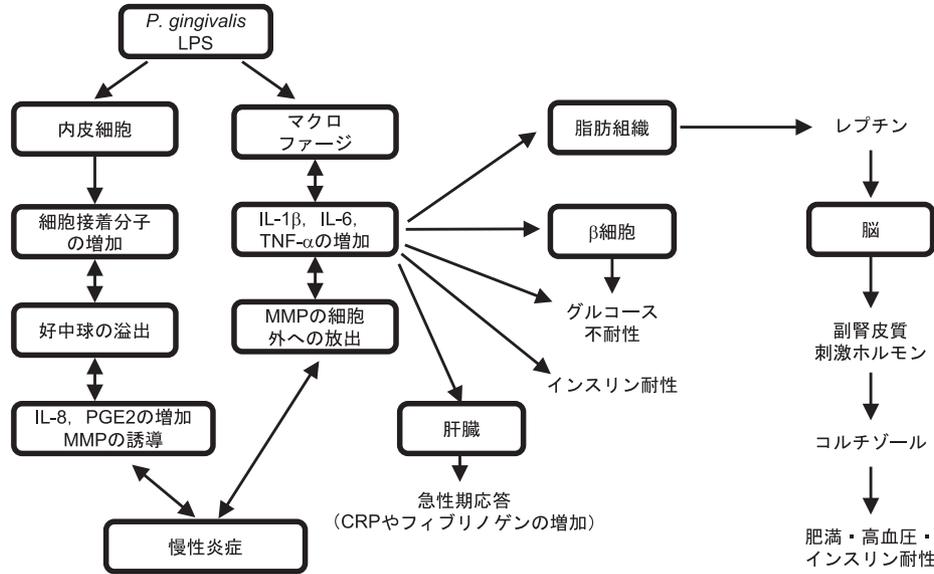


図5. 菌周病と全身疾患との関連性. *P. gingivalis*のLPSによって菌肉の炎症が惹起され、炎症性サイトカインが産生されることで、全身疾患の誘発や増悪が起こりうる. IL, interleukin; PGE2, prostaglandin E2; MMP, matrix metalloprotease; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; CRP, C-reactive protein. 文献1より改変して引用.

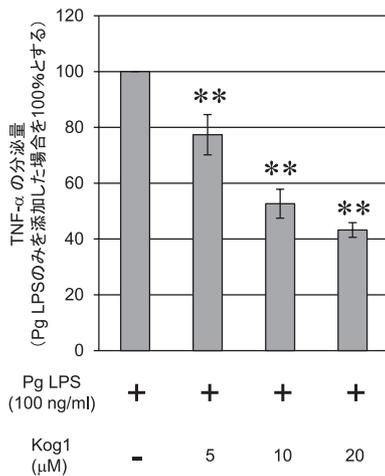


図6. Kog1による炎症性サイトカインTNF- $\alpha$ の産生抑制. 培養細胞に*P. gingivalis*由来LPS (Pg LPS)を添加するとTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが産生されるが、Pg LPSとKog1を同時添加してプレインキュベートした場合、炎症性サイトカインの産生量はKog1濃度依存的に有意に減少する (\*\*,  $p < 0.01$ ).

難しく、良い材料ですが、中央研究所を持つような大手のメーカーは振り返ってくれませんでした。最初にL8020乳酸菌を用いたヨーグルトを作りたいため、広島大学の産学連携部門にヨーグルトメーカーを探してもらいましたが、北海道から九州まで、打診したメーカーすべてに断られてしまいました。たまたま、キャンパスメディコの社長である高田が、本業で取引のあった方が松山市に帰られたあと、四国乳業さんとお付き合いされ

ておられることをお聞きしました。これがきっかけで四国乳業を紹介していただき、実際の製品化にいたりしました。製品化後、共同の記者発表など積極的な販売促進活動を行いました。爆発的に売れるわけではなく、四国乳業も苦戦を強いられていました。

## VI. ブレークスルーのきっかけ

2016年4月末に、突然、フジテレビのディレクターからメールが来ました。「ホンマでっか!? TV」に出演してほしいという依頼でした。実は、この1年半前にも同番組からの出演依頼がありましたが、収録日に卒業生の結婚式がありお断りをした経緯があります。このとき、妻に「ホンマでっかと結婚式とどっちが大事なの!？」と怒られたため、今回のオファーは是が非でも引き受けないとはいけなかったと思っていました。最初は、固定化できる抗菌・抗ウイルス剤Etakが面白いということで、ディレクターの方が広島に来られて、事前打合せをしました。しかし、打合せの過程でEtakよりも虫歯菌を殺すヨーグルトのほうが面白いということになり、L8020乳酸菌をテーマとして取り上げてもらうことになりました。これまでも全国ネットの番組で取り上げてもらったことは何度かありますが、「ホンマでっか!? TV」の反響はこのほか大きく、「L8020」が翌日のYahoo検索ワードランキング1位になったことには驚きました。

もう一つ、時期を同じくして三井物産からライセンスビジネスを協業したいという申し入れがありました。三

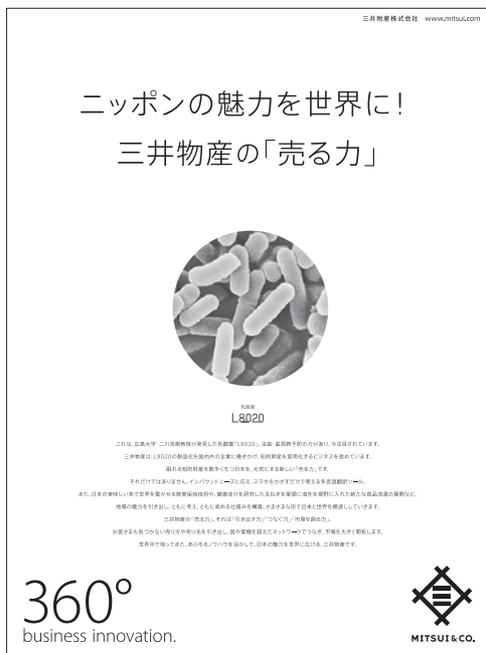


図7. 2017年2月14日付の日本経済新聞に掲載された三井物産の広告原稿

井物産が新たにライセンスビジネスをスタートさせたというのです。それも全国30万件以上もある特許の中で第1号として選ばれたのが「L8020乳酸菌」だったということに、大変驚かされたことを今でもよく記憶しています。はじめに三井物産の社内で、どの特許を扱うかの検討が行われました。打合せに参加されておられた四国支社の方が重度の歯周病で、歯科医から「もう知らない」と見放され、途方に暮れていたとのことでした。そんな中、たまたまスーパーで目にしたのが8020ヨーグルトだっ

たそうです。半年間食べ続けたあと、その歯科医院に行ってみると、歯科医師の先生が「一体何をしたんですか？歯周病がすごく良くなっている！」と驚かれたそうです。これがきっかけで、社内でも「すごく面白い乳酸菌があるそうだ！」という噂になり、ライセンスビジネスの第1号案件となったそうです。翌年には、日本経済新聞などの全国紙にL8020乳酸菌を大きく取り上げた広告を、三井物産として打ってもらいました(図7)。製品化をご快諾いただいた四国乳業さんはもちろんのこと、三井物産からの力添え、特にその広報力による宣伝効果はととても大きく、ライセンスビジネスの大きな転機となりました。

## VI. 高齢社会時代の予防歯科

一連の研究を通じ、8020運動に貢献したいという思いから *L. rhamunosus* KO3株をL8020乳酸菌と名づけさせていただいたのは前述の通りです。近年、低栄養がフレイルティやロコモティブシンドロームにつながるものが指摘され、「口から食べること」の重要性が歯科以外の分野でも重要視されるようになってきています。このような意味でも高齢者の口腔の健康管理は非常に重要であり、そのためのオプションの一つとしてプロバイオティクスが根付いてくれることを願っています。

## 文 献

- 1) Bascones-Martínez, A. *et al.*: *Adv. Exp. Med. Biol.*, **771**, 76 (2012).
- 2) 二川浩樹：歯科口腔抗菌考—虫歯菌・歯周病菌・カンジダ菌の研究がもたらしたもの, p. 128, メディア株式会社 (2015).