

CPC の SARS-CoV-2 に対する抑制効果を解明

～CPC 含有口腔製剤による新型コロナウイルス感染制御に期待～

ポイント

- ・市販の洗口液に含まれる濃度で CPC が SARS-CoV-2 に対して、抗ウイルス効果を示すことを発見。
- ・CPC の新たな抗ウイルス効果の機序を示唆。
- ・CPC 製剤による SARS-CoV-2 感染予防、COVID-19 発症・重症化予防効果が期待。

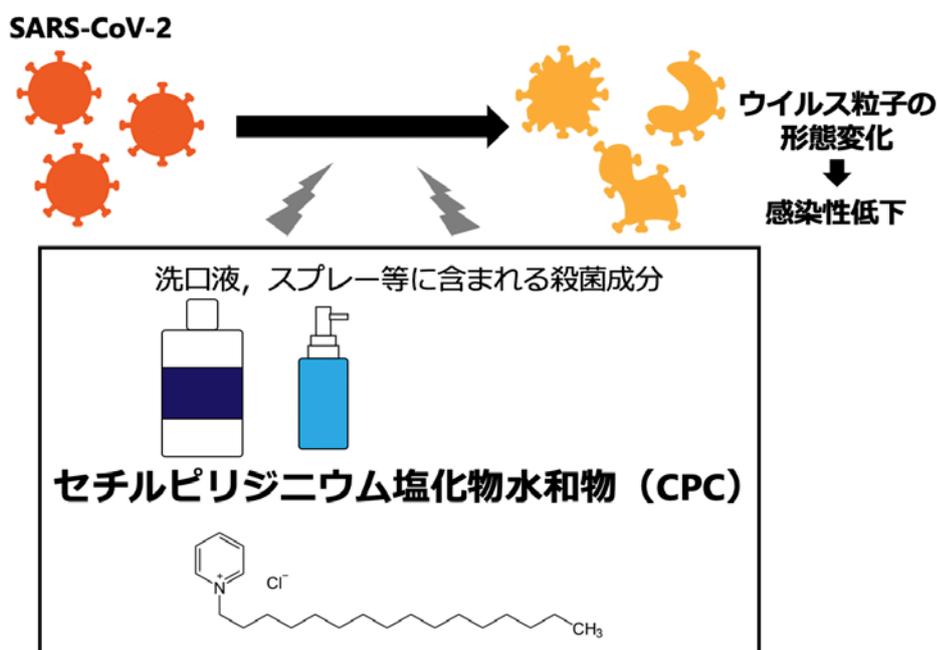
概要

北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子教授、同大学大学院歯学院博士課程の武田 遼氏らの研究グループは、市販の洗口液等に使用されている殺菌成分のセチルピリジニウム塩化物水和物（CPC）が、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対して抗ウイルス効果があることを示し、CPC 製剤により SARS-CoV-2 感染予防、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）発症・重症化予防等の効果が期待できることを明らかにしました。

これまでの CPC に関する研究においては、250 μ g/mL 以上の高濃度で SARS-CoV-2 エンベロープ（脂質膜）の破壊による、感染性の抑制が報告されていました。しかし、本邦の一般的な洗口液中に使用される濃度 50 μ g/mL 以下においては、SARS-CoV-2 に対する効果は不明でした。

研究グループは CPC が濃度依存的に TMPRSS2 過剰発現 VeroE6 細胞への SARS-CoV-2 感染を抑制し、健常者ヒト唾液中であっても同様の効果を発揮することを明らかにしました。CPC が 50 μ g/mL 程度の濃度においてもウイルス粒子の形態変化をもたらす不活化することを示し、CPC による抗ウイルス効果の新たな作用機序を発見しました。

なお、本研究成果は、2022 年 8 月 18 日（木）公開の *Scientific Reports* 誌にオンライン掲載されました。



【背景】

世界的に未曾有のパンデミックをもたらした新型コロナウイルス感染症（COVID-19）はワクチンや治療薬が普及した現在も完全制圧に至っておらず、医療逼迫や社会経済活動の停滞を引き起こすなど社会問題となっています。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、感染に重要な役割を持つアンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）、膜貫通型セリンプロテアーゼ（TMPRSS）を発現する口腔粘膜や唾液腺の上皮細胞に感染し、口腔内で複製され、ウイルスが唾液中に放出されると考えられています。このように、SARS-CoV-2 は、会話、咳、くしゃみなどにより飛沫感染することが報告されており、その感染・伝播には口腔が重要な役割を担っています。また、SARS-CoV-2 が飛沫やエアロゾルを介して感染すると、肺胞上皮細胞に感染・複製され、肺胞障害を引き起こすとされ、SARS-CoV-2 を含む唾液の飛沫の吸い込みと COVID-19 の増悪の関係も報告されています。したがって、SARS-CoV-2 の感染・重症化予防には、口腔内ウイルス量を減弱させることが重要です。

セチルピリジニウム塩化物水和物（CPC）は市販の洗口液やスプレー等に殺菌成分として含まれ、広く普及しています。CPC は無味無臭に近いため、ポビドンヨードやクロルヘキシジン等に比較し、適用が広く、製剤に利用しやすいというメリットがあります。これまで、CPC は SARS-CoV-2 脂質膜の破壊により、抗ウイルス効果を発揮すると報告されてきました。しかし、こうした海外の報告で用いられている CPC の濃度は本邦で市販の洗口液として使用されるもの（50 μ g/mL 以下）よりもかなり高濃度（250 μ g/mL 以上）で、低濃度の CPC の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果は不明でした。

研究グループは、本邦で市販の製剤に含まれる一般的な濃度の CPC が SARS-CoV-2 の感染性抑制効果を示すかどうかを検証しました。

【研究手法】

SARS-CoV-2（従来株、アルファ株、ベータ株、ガンマ株）それぞれのウイルスについて CPC による感染性の変化を定量解析しました。さらにヒト健常者唾液中にウイルス液を混合したものに CPC を添加し、感染性を定量解析しました。また、CPC と混合したウイルス液を用いて、密度勾配遠心法と電子顕微鏡での撮像によりウイルス粒子の形態学的変化を評価しました。

【研究成果】

CPC は一般的に市販の洗口液に使用される濃度（50 μ g/mL）においても、SARS-CoV-2 に対して感染性抑制効果を示しました（図 1、2）。さらに、唾液中でも同様に感染性抑制効果を示すことがわかりました（図 3）。さらに、50 μ g/mL の CPC はウイルス粒子を完全に破壊していないことが示唆されました（図 4、5）。本研究により、低濃度においても CPC はウイルス粒子の形態変化をもたらし、感染性を抑制しうることがわかり、CPC の新たな抗ウイルス効果の機序が示唆されました。

【今後への期待】

本邦で使用されている濃度でも CPC が SARS-CoV-2 の感染予防、COVID-19 発症・重症化予防等の効果を示すことが期待されます。研究により、低濃度の CPC が徐放されるような製剤が開発されれば口腔内の SARS-CoV-2 の感染性抑制を介して、感染予防や COVID-19 発症予防に役立つことが期待されます。

論文情報

論文名 Antiviral effect of cetylpyridinium chloride in mouthwash on SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 に対する洗口液成分セチルピリジニウム塩化物水和物の抗ウイルス効果)
著者名 武田 遼¹、澤 洋文^{3,4}、佐々木道仁³、大場靖子³、間石奈湖²、積田卓也²、牛島夏未²、樋田泰浩⁵、佐野英彦²、北川善政²、樋田京子² (¹北海道大学大学院歯学院、²北海道大学大学院歯学研究院、³北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所、⁴北海道大学 One Health リサーチセンター、⁵北海道大学病院地域医療連携福祉センター)
雑誌名 Scientific Reports (生命科学の国際専門誌)
DOI 10.1038/s41598-022-18367-6
公表日 2022年8月18日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 樋田京子 (ひだきょうこ)

TEL 011-706-4236 FAX 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp

URL <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

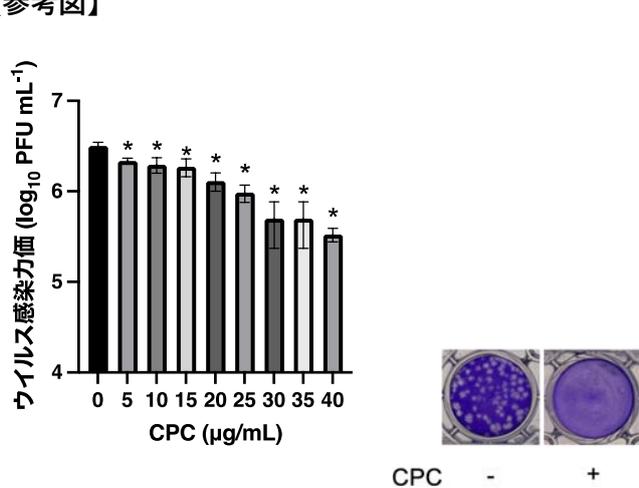


図 1. 各濃度の CPC と混合した SARS-CoV-2 の感染性の変化。濃度依存的にウイルスの感染性は抑制された(左)。CPC の作用により、ウイルス感染細胞集団が減少した(右)。

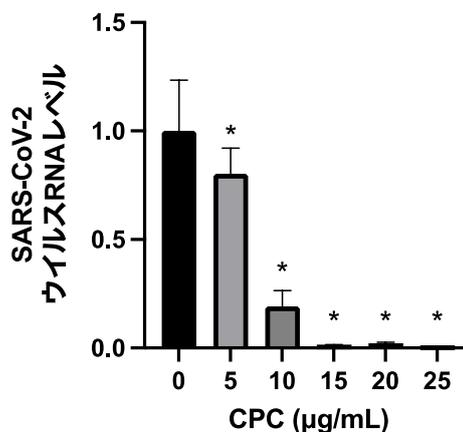


図 2. 各濃度の CPC と混合した SARS-CoV-2 を接種した Vero E6/TMPRSS2 細胞中の接種 24 時間後のウイルス RNA 量。濃度依存的にウイルス RNA 量は抑制された。

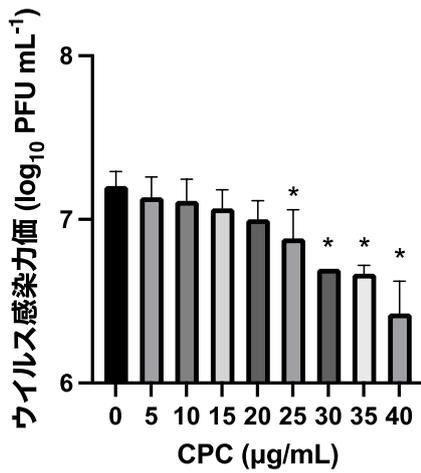


図 3. 各濃度の CPC と混合した唾液中 SARS-CoV-2 の感染性の変化。濃度依存的にウイルスの感染性は抑制された。

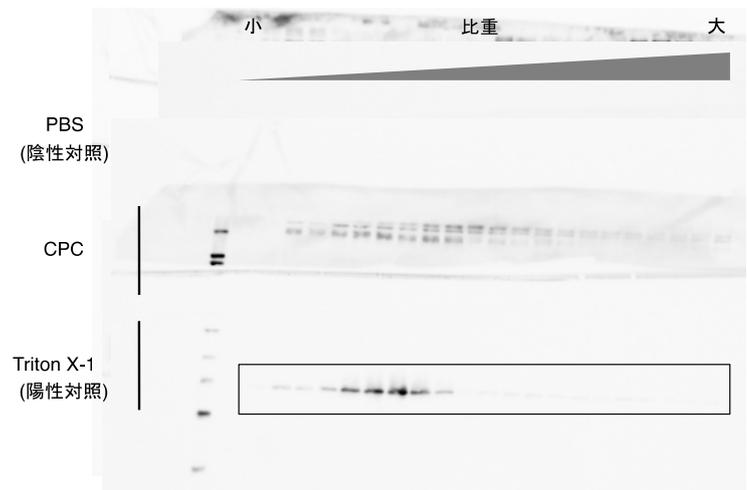


図 4. CPC (50 µg/mL) と SARS-CoV-2 ウイルス液を混合後、密度勾配遠心法後のウイルスタンパク定性の評価。陽性対照である界面活性剤 (Triton X-100) で処理したものに比較し、CPC で処理したものは陰性対照である PBS で処理したものとバンドパターンが似た傾向を示しており、ウイルス粒子が完全には破壊されずある程度の形態が保たれていることが示唆された。

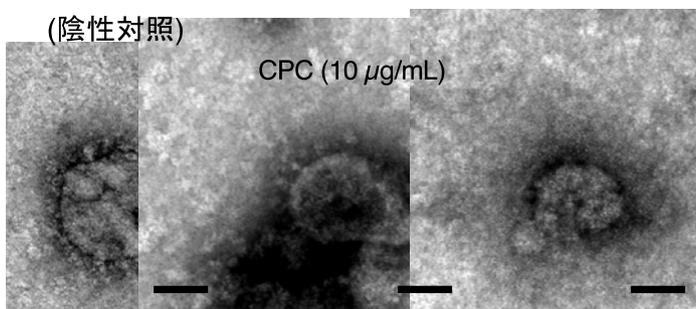


図 5. CPC による SARS-CoV-2 の電子顕微鏡画像。50 µg/mL 以下の CPC の処理ではウイルス粒子の破壊ではなく形態変化が起こっている。(Bar = 50nm)