

# JAPAN DENTAL HYGIENISTS' ASSOCIATION

# 歯科衛生だより

2022 April vol. 68

発行人／吉田 直美  
発 行／公益社団法人 日本歯科衛生士会  
〒169-0072 東京都新宿区大久保2-11-19  
TEL.03(3209)8020 FAX.03(3209)8023  
<https://www.jdha.or.jp/>

## 新型コロナウイルス感染症とEtak(イータック)のお話 ところで固定化できる抗菌・抗ウイルス剤Etak(イータック)ってご存知ですか?

広島大学大学院医系科学研究所  
口腔生物工学研究室

に かわ ひろ き た ち つよし  
教授 二川 浩樹 准教授 田地 豪

### はじめに

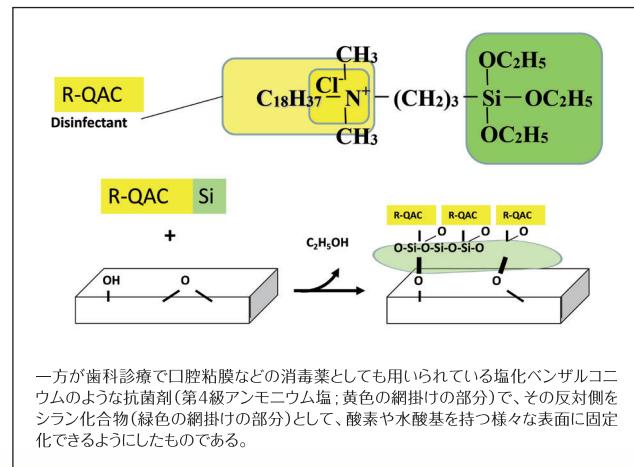
著者の専門は、もともと歯科補綴学であり、デンチャーブラーカーなわち義歯表面に形成される微生物バイオフィルム<sup>❶</sup>の研究を行ってきました。口腔内には700~800種類の微生物が存在するとされており、ブラーク1g中には約10<sup>11</sup>の微生物が存在するとされています。このため口腔内では、う蝕・歯周病・口腔カンジダ症のようにさまざまな微生物によって感染性の疾患が引き起こされています<sup>①</sup>。さらに、口腔内に堆積したブラークが微生物のリザーバー(貯蔵場所)となり、その誤嚥による誤嚥性肺炎や抜歯時の血流内への移行による菌血症、さらには血栓などの原因になることもあります。口腔内への微生物バイオフィルムの形成のメカニズムについて研究を行う中で、微生物のバイオフィルム形成には、①口腔内の微生物叢の微生物同士の相互作用、②歯や修復物などの被着体の組成あるいは表面の性質や性状、および③体液・唾液などの生体成分が深く関わっていることを明らかにしてきました。

<sup>❶</sup>: 固体や液体の表面に付着した微生物が形成する生物膜。

この一方で、日常臨床を行ううえで、障がい者の方々はセルフコントロールが十分にできないため「歯を治療しても治療しても、十分なブラークコントロールができないために、どんどん歯が悪くなっていく」という悩みを持っていました。そのような中で、バイオフィルム形成に関わる因子を逆に利用して口腔内のバイオフィルムをコントロールできないだろうかと考えていました。ただ、一般的に口腔内微生物のDoubling Time(倍増時間)<sup>❷</sup>は約1時間とされ、10時間で1,000倍、12時間で4,000倍にも増殖し、バイオフィルムが形成されていくため、持続的に口腔内の微生物を制御する必要があり、このため①微生物同士の相互作用を利用して菌の増殖を抑制することや②歯や修復物などの被着体の表面を抗菌加工してバイオフィルム形成の足がかりをなくすことを考えました<sup>③</sup>。

<sup>❷</sup>: 何らかの数または量が2倍になるのに要する時間のこと。

一連の研究の中でエトキシ体である持続型抗菌成分Octadecyl dimethyl(3-triethoxysilylpropyl)ammonium chloride(以下Etak)の合成を広島の地場企業であるマナック株式会社に依頼し、作製しました(図1)。この化合物Etakは、その応用用途が歯科領域にとどまらず、歯科以外の一般工業界や医療界などでも活用されたことから、歯科の研究では非常にまれですが、平成25年度文部科学大臣表彰科学技術賞を受賞しています。



一方が歯科診療で口腔粘膜などの消毒薬としても用いられている塩化ベンザルコニウムのような抗菌剤(第4級アンモニウム塩; 黄色の網掛けの部分)で、その反対側をシラン化合物(緑色の網掛けの部分)として、酸素や水酸基を持つ様々な表面に固定化できるようにしたものである。

図1 Etakの構造

### Etakの抗菌・抗ウイルススペクトルについて

Etakの抗菌スペクトル<sup>❸</sup>については、既に実用化されている0.06~0.09%の液剤あるいは繊維加工製品などで検討されており、グラム陽性菌、グラム陰性菌、一部の真菌やカビ類に対して第4級アンモニウム塩(いわゆる逆性石鹼類)とほぼ同様のスペクトルが得られています。

<sup>❸</sup>: 抗菌薬が、病原微生物のどんな種類にどのくらい有効かを図表にして示したもの。

具体的には、グラム陽性菌としてStaphylococcus aureus(黄色ブドウ球菌)(MRSA(メチシリン耐性)、MSSA(メチシリン感受性)<sup>❹</sup>の

の両者)、*Staph.Epidermidis*(表皮ブドウ球菌)、*Streptococcus mutans*と*Strep.sobrinus*(ミュータンス連鎖球菌)いずれも、う蝕関連菌、*Bacillus cereus*(セレウス菌: 嘔吐型食中毒を引き起こす桿菌)(芽胞には効かない)に対して有効です。

グラム陰性菌としては(0-157を含む)*Escherichia coli*(大腸菌)、*Salmonella enterica*(サルモネラ感染症の原因菌)、*Corynebacterium xerosis*(わきが菌)に有効であり、これらに対する殺菌作用が確認されています。また細胞壁を持たないため、抗生素が効きにくく医療現場などで近年問題となっている*Mycoplasma*(風邪、肺炎、気管支炎などを引き起こす細菌とウイルスの中間の大きさと性質の病原体)にも有効です。

☞<sup>4</sup>: 黄色ブドウ球菌は、もともと鼻の中や皮膚にすんでいる細菌で、ときは重症な感染症の原因となる。両者は抗生素が効きにくく、治療には特化した抗生素を使用する必要がある。

真菌に関しては、*Malassezia*(環境中には存在せず、ヒトや動物の皮膚に常在する酵母。皮脂の多い部位に定着しやすく、各種皮膚疾患の原因菌)や*Candida*(代表的な真菌)に有効であり、これらを殺滅します。糸状菌に関しては、*Aspergillus*属の黒コウジカビおよび*Cladosporium*の黒カビに有効です。水虫菌として知られる*Trichophyton rubrum*や新型水虫菌とされる*Trichophyton tonsurans*に対して静菌作用☞<sup>5</sup>を示します。

☞<sup>5</sup>: 細菌の発育や増殖を抑制し、菌の数を一定以下にする作用。殺菌は殺滅させること。

第4級アンモニウム塩は、その抗ウイルススペクトルとして、一般的にエンベロープ☞<sup>6</sup>を持つウイルスを接触性に不活性化できることが知られています。Etakの消毒薬部分は第4級アンモニウム塩であるので、同様にエンベロープを持つウイルス、すなわちインフルエンザウイルス(ヒト、トリ、豚(新型))、パラインフルエンザウイルス、肝炎ウイルス(B型、C型)、HIV(エイズ)ウイルス、SARS(コロナ)ウイルス、RSウイルス(2歳までにほとんどの子供が1度は感染するウイルス。コロナ禍に抗体を持たない子供に感染者急増)、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス、ムンプス(おたふくかぜ)ウイルス、狂犬病ウイルスなどに有効であると考えられます(表1)<sup>2)、3)</sup>。

☞<sup>6</sup>: 一部のウイルス粒子に見られる脂質二重膜の構造。

表1 第4級アンモニウム塩の抗ウイルススペクトル\*

- インフルエンザウイルス(ヒト、トリ、豚(新型))
- パラインフルエンザウイルス
- HIVウイルス
- SARS(コロナ)ウイルス
- RSウイルス
- (B,C型)肝炎ウイルス
- 麻疹ウイルス
- ヘルペスウイルス
- ムンプスウイルス
- 狂犬病ウイルス

\*一般的に、エンベロープを持つウイルスを不活性化できるとされている

表2 新型コロナウイルスのモノの表面での生存時間

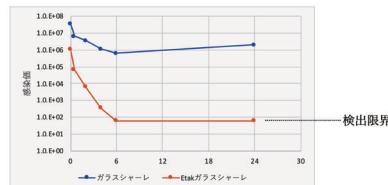
空気中	3時間
ポール紙表面	24時間
プラスチック表面	2~3日
ステンレス表面	2~3日
サージカルマスクの表面	1週間
皮膚表面	9時間

一般に飛沫感染が多いとされる新型コロナウイルスですが、接触感染のリスクも非常に高いと考えられます。特に公共交通機関の座席、吊革、握り棒などや学校や会議室の共有の机やドアノブなどが媒体になり、濃厚接触者でなくても感染が広まっていく可能性があります。

このため、Etakをガラスシャーレに固定化し、46日後にコロナウイルスを用いて抗ウイルス活性の検討を行いました。結果を図2に示しますが<sup>4)</sup>、接触直後に未処理のコントロールと比較して約1/30に減少させ、30分で1/100以下に減少させています。また、メカニズムは、これから調べる必要がありますが、このような抗ウイルス作用はエンベロープの破壊だけでなく、図3に示すようにコロナウイルスの遺伝情報を伝えるRNA(リボ核酸)も破壊していることがわかりました<sup>4)</sup>。一方で、未処理のコントロールシャーレにおいて図2では感染性が経時に減少していますが、RNAコピー数は、ほとんど減少していません<sup>4)</sup>。通常の第4級アンモニウム塩ではエンベロープの破壊と考えられていますので、Etakの非常に面白い効果であると考えられました。

[ウイルス不活化試験]	0 h	0.5 h	2 h	4 h	6 h	24 h
ガラスシャーレ	3.6E+07	6.3E+06	3.6E+06	1.1E+06	6.3E+05	2.0E+06
Etak ガラスシャーレ	1.1E+06	6.3E+04	6.3E+03	3.6E+02	6.3E+01	6.3E+01

単位は、感染値 ( $TCID_{50}/ml$ )

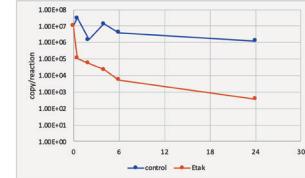


Etakを固定化し46日経過したシャーレの新型コロナウイルス(SARS-CoV2)に対する抗ウイルス効果

図2

[ゲノム RNA コピー数の測定]	0 h	0.5 h	2 h	4 h	6 h	24 h
ガラスシャーレ	1.01E+07	3.03E+07	1.50E+06	1.34E+07	3.93E+06	1.25E+06
Etak ガラスシャーレ	1.10E+07	1.13E+05	5.56E+04	2.26E+04	5.54E+03	3.73E+02

単位は、コピー数 [copy/reaction (8 μl)]



Etakを固定化し46日経過したシャーレの新型コロナウイルス(SARS-CoV2)のRNAコピー数に対する効果

図3

また、Etakの抗ウイルス作用は、コロナウイルスのエンベロープを非特異的に破壊しますので、変異株にも対応できます。現段階(2022年1月19日)でオミクロン株には、まだ試験していませんが、アルファ株、ベータ株、ガンマ株、デルタ株に対して非常に効果的に不活性化できることを確認しています。

## モノの表面で長時間生存する 新型コロナウイルスとEtak

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の1つの特徴として、モノの表面で長時間生存するということが報告されています(表2)。

## おわりに

コロナウイルスやインフルエンザウイルスの感染は、基本的には、エアロゾルになったウイルスが鼻や気道粘膜から感染する飛沫感染、あるいは手についたウイルスが口や鼻の粘膜から感染する接触感染が主な感染経路であるとされています。感染の成立という観点からは、まずウイルス感染力が問題となります。ウイルスの感染能にウイルスの数をかけたものが感染量と言われており、多量のウイルスに暴露されないことが重要です(図4)。また、自身のいわゆる免疫力が低下した時には、感染が起こりやすい状態です。例えば、口唇ヘルペスや帯状疱疹などがある場合、ヘルペスウイルスは神経細胞内に潜伏しており、免疫能が低下した際、回帰発症を引き起します。また、口角炎は口腔カンジダや黄色ブドウ球菌によって引き起こされる日和見感染であり、口角炎が見られる時は体調が落ちていると考えられます。歯磨きの際に出血しやすい時なども、免疫力が落ちています(図5)。

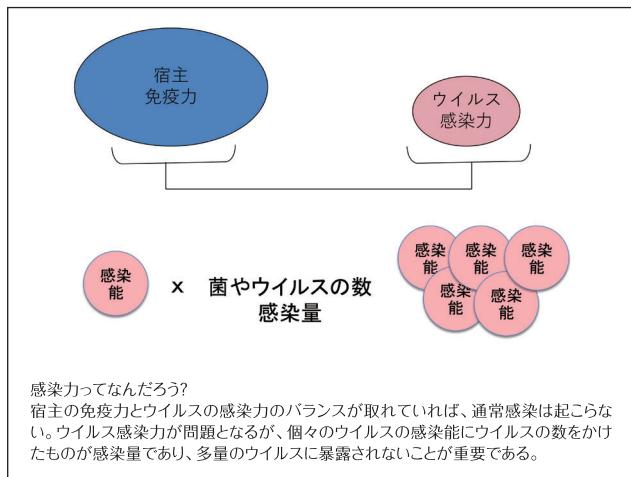


図4

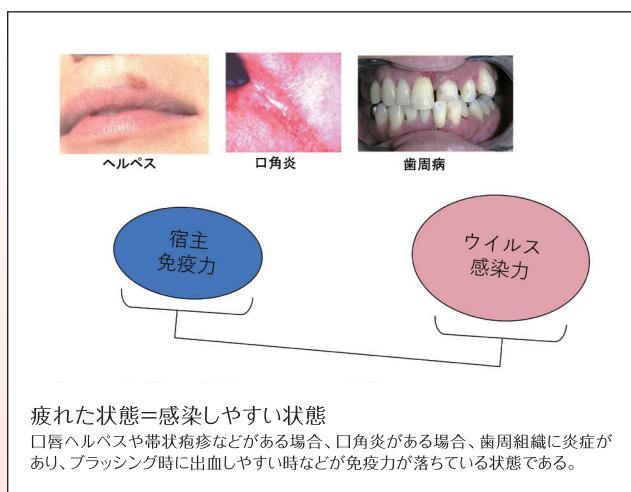


図5

例えば、図6のように菌が付着した生牡蠣を1~2個食べるのであればあたらないかもしれません、10個も20個も食べればあたってしまいます。これと同じように、少量のウイルスに暴露されるのであれば大丈夫ですが、多量のウイルスに暴露されると感染が起こります。

コロナウイルスに感染しないためには、最大限リスクを減らすことが重要であり、マスクは飛沫感染・接触感染の両方に有効であり、うがい・手洗いは多量のウイルスに暴露されないために有効な手段です。Etakもその一助となればと思います。また、宿主の免疫力はワクチンで抗体価をあげることができ、感染予防・発症予防・重症化予防に有効な手段であると考えます(図7)。

最後に、皆様のご健勝を祈念し、稿を終えたいと思います。



図6

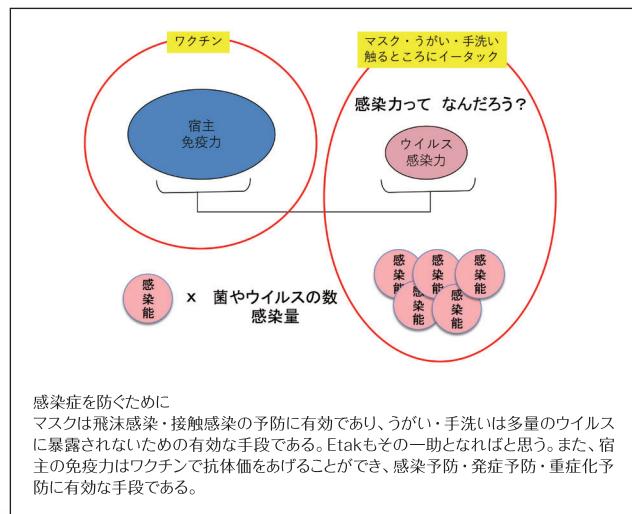


図7

■本文中の緑色の部分は医療関係以外の方にもご理解を深めていただくために、広報委員会で追記させていただきました。

### 【参考文献】

- 浜田泰三,二川浩樹,夕田貞之.義歯の洗浄 デンチャーブラーカフリーの最前線.デンタルダイヤモンド社 2002;137
- 二川浩樹.歯科口腔抗菌考 むし歯菌・歯周病菌・カンジダ菌の研究がもたらしたもの.メディア株式会社 2015;128
- 二川浩樹,柚下香織,平松美菜子,坂口剛正.インフルエンザの拡大リスクを軽減する化合物.ケミカルエンジニアリング 2010;55 (8):41-47
- 木全基樹,鈴木智美,二川浩樹,坂口剛正.持続型抗菌成分Octadecyl dimethyl (3-triethoxysilylpropyl) ammonium chloride の新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)への抗ウイルス効果.医学と薬学 2021;78:767-776