

ノロウイルス不活化剤の探索とその実用化に関する研究（1）

～紅茶由来成分 テアフラビン類～

環境衛生科学研究所 ○大場舞、安藤隆幸、
荒畑沙織（現 中部健康福祉センター）、
池ヶ谷朝香、小和田和宏、川森文彦
国立感染症研究所 岡智一郎、高木弘隆
静岡県立大学大学院 小郷尚久、浅井章良

【経緯及び目的】

ノロウイルス及びサポウイルスは経口感染し、嘔吐、下痢、腹痛などを引き起こす。両ウイルスは感染力が強く集団感染・食中毒の原因となるため、この対策の強化は公衆衛生上最も重要な課題の一つである。現在、両ウイルスを完全に不活化する方法として推奨されているのは、次亜塩素酸ナトリウムや加熱による処理のみである^{1, 2)}。

本研究では、これらとは異なるノロウイルス及びサポウイルスの感染制御手段の将来的な確立を目指して、抗ウイルス活性のある化合物の探索を試みた。その結果、紅茶に含まれるテアフラビン類に興味深い活性が見られたので、詳細を報告する。

【方 法】

ヒト由来のノロウイルス及びサポウイルスの効率的な培養系は確立されていないため、代替ウイルスとして両ウイルスと同じカリシウイルス科の3種のウイルス（マウスノロウイルス（MNV）、ネコカリシウイルス（FCV）、ブタサポウイルス（PoSaV））を使用した。本県ファルマバレープロジェクト³⁾において構築された静岡化合物ライブラリーから、抗カリシウイルス活性が期待される化合物として抗ウイルス薬、アルキル化薬及びこれらの構造類縁体、天然物等 2,080 化合物を選抜し、CPE（cytopathic effect；細胞変性効果）reduction assay によって、化合物の抗ウイルス活性を評価した。

【結果及び考察】

2,080 化合物のスクリーニングの結果、6 化合物をヒット化合物として同定した。ヒット化合物の、3種のウイルスそれぞれに対する最小阻止濃度を表1に示す。6化合物の中から、3種のウイルス全てに抗ウイルス活性を示したテアフラビン類（表1、theaflavin mono-gallates 及び theaflavin digllate）について、活性評価と作用メカニズムを検討した。

テアフラビン類（図1）は紅茶に含まれるポリフェノールであり、抗酸化作用や抗ウイルス作用等を有する生理活性物質である。今回の検討により、テアフラビン類はカリシウイルス粒子への直接の作用によって感染を抑制していると考えられた。また、アセチル体の合成及び評価や、各種ポリフェノールの評価等によって、テアフラビン類のベンゾシク

ロヘプテノン環（図 1、A 及び B 環）上のフリーの水酸基が活性の発現に重要である可能性が示唆された⁴⁾。テアフラビン類は今回検討した 3 種のカリシウイルス全てに対して抗ウイルス活性を示したことから、遺伝子型・構造が異なるカリシウイルスの感染力を減弱させる可能性がある。したがって、ヒトノロウイルスに対しても同様の活性が期待される。

表 1 ヒット化合物と最小阻止濃度

化合物	最小阻止濃度 (μM)		
	MNV	FCV	PoSaV
Theaflavin monogallates (mixture)	50	100	50
Theaflavin digallate	50	25	25
BFTC ^{a)}	25	>100	>100
(-)-Epigallocatechin gallate hydrate	>100	>100	25
Abamectin (avermectin B1a & B1b)	>100	>100	12.5
Avermectin B1a	>100	>100	25

Results from two independent experiments, data are expressed as the mean.

^{a)} BFTC, 5-Bromo-N-(6-fluorobenzo[d]thiazol-2-yl)thiophene-2-carboxamide

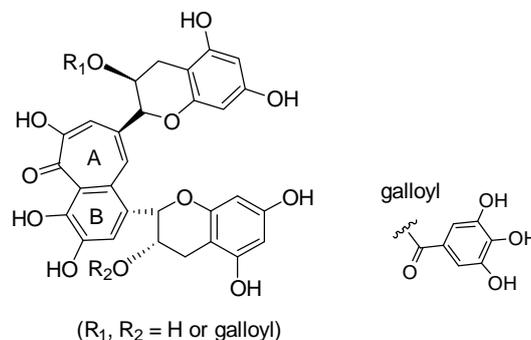


図 1 テアフラビン類の構造式

【謝 辞】

本研究の実施にあたりブタサポウイルスの提供等、御協力いただいた米国オハイオ州立大学 Linda J. Saif 先生及び Qiuhong Wang 先生、化合物ライブラリーの御提供及び知財化に関する御助言をいただいた(公財)静岡県産業振興財団ファルマバレーセンター 佐々木康夫コーディネーター及び大坪昌広主査、マウスノロウイルスを御提供いただいた日本大学 遠矢幸伸先生に感謝いたします。

本研究は、静岡県新成長戦略研究（平成 23～27 年度）として実施した。

【本研究にかかる特許について】

テアフラビン類の抗カリシウイルス効果については、(一社)ファルマバレープロジェクト支援機構が特許を受ける権利を保有している。

【参考文献】

- 1) 厚生労働省ノロウイルスに関する Q&A, 平成 27 年 6 月 30 日改訂
- 2) Wang, Q., Zhang, Z. & Saif, L. J. Stability of and attachment to lettuce by a culturable porcine sapovirus surrogate for human caliciviruses. *Appl. Environ. Microbiol.* **78**, 3932-3940 (2012).
- 3) 静岡県ファルマバレープロジェクト
<http://www.pref.shizuoka.jp/sangyou/sa-580/pharma/index.html>
- 4) Ohba, M., Oka, T., Ando, T., Arahata, S., Ikegaya, A., Takagi, H., Ogo, N., Zhu, C., Owada, K., Kawamori, F., Wang, Q., Saif, L. J. and Asai, A. Antiviral effect of theaflavins against caliciviruses, *J. Antibiot.* in press (doi:10.1038/ja.2016.128).