

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 と口腔

槻 木 恵 一*

神奈川歯科大学大学院歯学研究科口腔科学講座環境病理学

SARS-CoV-2 and Oral Cavity

Keiichi TSUKINOKI*

Division of Environmental Pathology, Department of Oral Science, Graduate School of Dentistry
Kanagawa Dental University
82 Inaoka-cho, Yokosuka, Kanagawa 238-0003, Japan

Abstract

The spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Japan has become a major national crisis as it requires changes not only in economic activities but also in lifestyles. University researchers believe that they should make a significant contribution to the resolution of this national crisis. The authors published "Existence of SARS-CoV-2 entry molecules in the oral cavity." In the International Journal of Molecular Science on August 20, 2020. This paper was the first original paper related to the SARS-CoV-2 in the Japanese Faculty of Dentistry as of September 5, according to a search by PubMed. In addition, the number of articles searched is increasing day by day, and it is attracting worldwide attention. In this review, we will introduce the relationship between the SARS-CoV-2 and the oral cavity based on the above paper.

* 責任著者連絡先；〒 238-0003 神奈川県横須賀市稲岡町 82
神奈川歯科大学大学院歯学研究科口腔科学講座環境病理学
槻木恵一
e-mail: tsukinoki@kdu.ac.jp

はじめに

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (以下, SARS-CoV-2) の国内での蔓延は, 経済活動だけでなく生活様式までも変革を求める事態となり, 大きな国難となっている。この国難の解決に, 大学の研究者は, 大きく貢献すべきと考えている。

著者らは, 2020 年 8 月 20 日に International Journal of Molecular Science 2020, 21 (17), 6000 に「Existence of SARS-CoV-2 entry molecules in the oral cavity.」を公版した。この論文は, PubMed による検索では, 2020

年 9 月 5 日現在で, 日本の歯学部で初めての SARS-CoV-2 関連の原著論文となった。また, この論文の検索件数も日々増加しており, 世界的にも関心を集めている (図 1)。本総説では, 上記論文を基本に SARS-CoV-2 と口腔の関連を紹介する。

1. 口腔と SARS-CoV-2 との関連についての基礎研究について

SARS-CoV-2 によって引き起こされる 2019 年コロナウイルス感染症 (以下, COVID-19) は, 世界中に広がっている新興感染症である¹⁾。一般的に, 口腔は病原体の重要な入り口で, SARS-CoV-2 は唾液に含ま

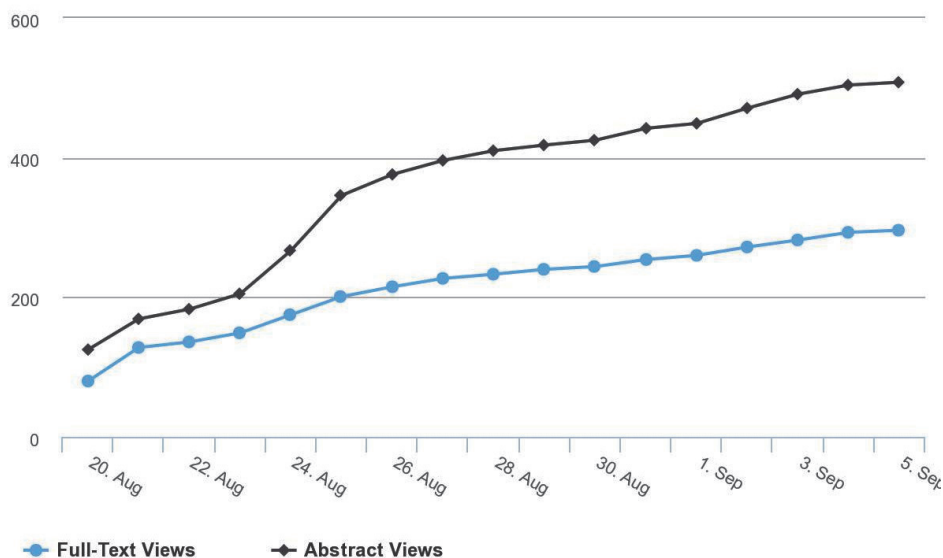


図1 2020年9月5日現在の論文の閲覧回数

れているため、COVID-19のPCR検査で唾液サンプルを使用する試みがなされており、関連する研究では口腔と唾液に大きな関心が寄せられている²⁾。しかし、口腔とSARS-CoV-2との関連についての基礎研究はほとんど行われていない。

主にデータベースマイニングを使用して、四川大学のXuらは、口腔粘膜、特に舌背におけるアンジオテンシン変換酵素2（以下、ACE2）の発現を報告した³⁾。ACE2はSARS-CoV-2が結合する宿主受容体である。以前、Hammingらは、ACE2は口腔の非角化重層扁平上皮の基底層に局在していると報告⁴⁾しているが、詳細には説明されていない。Xuらも、局在を組織像で示すことをしていないことから、組織学的解析が必要と指摘していた。また、COVID-19の症状として味覚障害が特に注目されているが⁵⁾、舌背に存在する味蕾のACE2発現も不明な状態であった。

SARS-CoV-2は、ACE2を受容体とし、スパイクタンパク質（SP）と結合後、プロテアーゼを介して細胞内に侵入する。また、SARS-CoV-2にはヒト細胞への侵入経路が複数あると推定されている⁶⁾。特に、受容体-プロテアーゼを介した侵入経路は、ウイルスの感染力を高めるため重要な経路と考えられている⁷⁾。膜貫通型プロテアーゼセリン2（以下、TMPRSS2）は、SARS-CoV-2の侵入に重要なプロテアーゼであると報告されており⁸⁾、COVID-19治療に有望なカモスタットメシレート⁹⁾の標的でもある。TMPRSS2以外にFurinなどの特定の酵素によって活性化されるプロセスも存在する^{10,11)}。したがって、宿主受容体とこれらのプロテアーゼの局在は、ウイルス感染の重要な決

定因子となる。興味深いことに、ACE2とTMPRSS2は、肺、心臓、膀胱、膵臓、腎臓、皮膚、小腸など、体全体のさまざまな臓器で発現することが示されている^{12,13)}。

一方、歯肉溝上皮は角化の無い重層扁平上皮で、非常に薄く、炎症の影響を受け、細菌が入りやすい部位である¹⁴⁾。この歯周組織におけるACE2とプロテアーゼの局在の解明とともに、口腔に関する研究では、唾液や舌苔など、口腔環境の他の要素にも焦点を当てる必要がある。しかし、口腔内のこれらの要因に焦点を当てた免疫組織化学的および分子生物学的研究は非常に遅れている。

2. 舌背におけるACE2, TMPRSS2, Furinの発現の意義

ACE2の発現は、主に棘細胞層と基底細胞層の核と細胞質で観察された（図2A）。角化層では、ACE2の発現に一貫性がなく、比較的強い陽性細胞のフォーカスが散発的に認められる。表層で細菌感染を認める重層扁平上皮表層脱落細胞は、免疫組織化学的に強いACE2陽性シグナルを示した。

ACE2の発現は、女性ホルモン¹⁵⁾、塩¹⁶⁾、喫煙¹⁷⁾などの要因の影響を受けることが報告されている。舌はこれらの要因にさらされる口腔内の器官であるため、舌でのACE2発現に影響を与える可能性が示唆される。重層扁平上皮表層脱落細胞では、ACE2は細胞膜に局在しており、核には陽性シグナルは観察されていない。ACE2の細胞外ドメインにはSARS-CoV-2の結合部位がある¹⁸⁾。したがって、舌背での感染は、表面の細胞や脱落細胞に限定される可能性がある。王らは、唾液中の剥離した上皮細胞にSARS-CoV-2の増

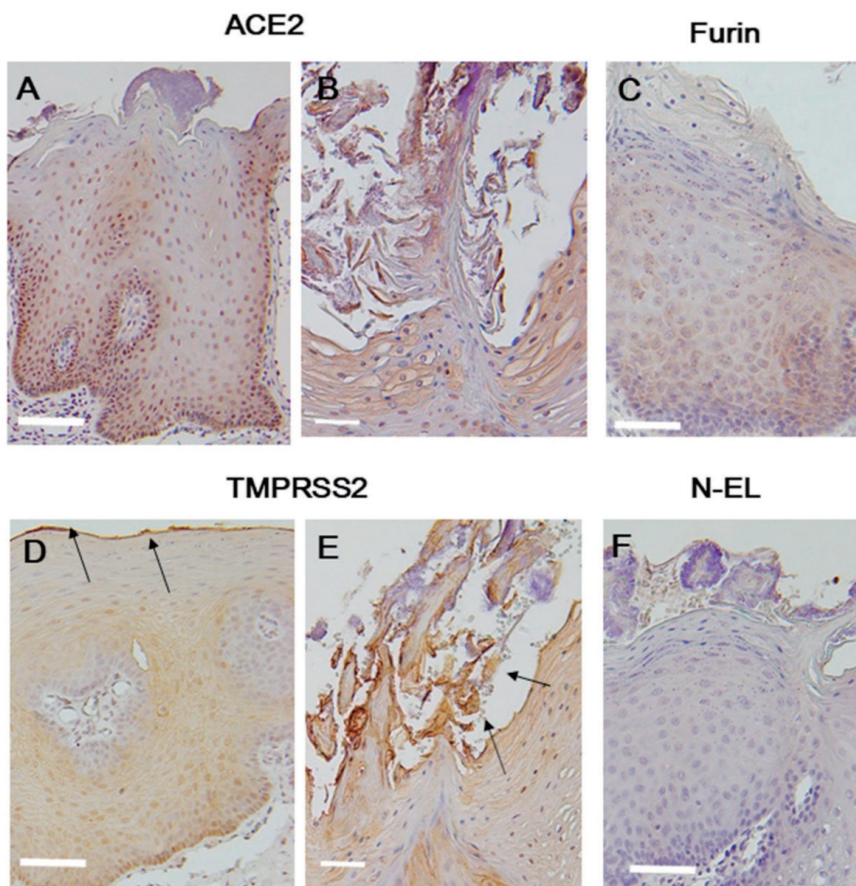


図2 舌粘膜における免疫組織化学的所見 (IJMS 2020, 21 (17), 6000より転載)

殖を報告している¹⁹⁾。この報告は、感染した細胞が口腔内に浮遊して含まれており、これらの細胞の吸引が下気道感染に関与している可能性があることを示唆している¹⁹⁾。すなわち、舌背でのウイルス感染は、ウイルスの供給源として、肺炎などの発症や重症化などのCOVID-19の進展に関連するか明らかにする必要がある。

TMPRSS2は、上皮表面 (図2D 矢印)、角化層、および棘細胞層と基底細胞層で一貫して陽性である。また、重層扁平上皮表層脱落細胞はTMPRSS2に対して強い陽性を示した (図2E 矢印)。Furinは主に棘細胞層と基底細胞層の細胞質に局在していた (図2C)。

Furinの局在は、重層扁平上皮の深層で観察されており、表層では観察されなかった。したがって、TMPRSS2はFurinより感染においてより大きな役割を果たしていると推測することができる。ACE2-TMPRSS2の共発現はSARS-CoV-2感染の潜在的な標的である²⁰⁾。すなわち、著者らの研究は、Xuらの研究を大きく進展させ、舌背重層扁平上皮細胞は理論的にSARS-CoV-2感染のフォーカスであると判断でき

ることを世界で初めて報告した。しかし、舌背では、細胞の重層化のために扁平上皮が厚くなっているため、上皮細胞にまで感染できるかどうかは不明である。臓器におけるACE2の分布と量はCOVID-19の臨床症状と強く関連しているが¹²⁾、舌に症状を示すCOVID-19患者の報告はほとんどない²¹⁾ことも表層に感染が局限している可能性を示唆する。また、重層扁平上皮から脱落した細胞は、ACE2およびTMPRSS2の発現が強い傾向があるので、これらの剥離した細胞は、舌の表面で細菌の影響を受けて発現が増加する可能性がある。さらにTuらは、COVID-19患者の舌背部でSARS-CoV-2を検出し、検出感度は89.8%と報告している²²⁾。すなわち、舌苔にはSARS-CoV-2が含まれており、舌苔を取り除くと、歯科医がウイルスにさらされるリスクが軽減されることが考えられる。また感染予防にも重要かもしれないことから今後研究を進めたい。

3. 味蕾におけるACE2, TMPRSS2, Furinの発現の意義

ACE2は、味蕾細胞で一貫して発現していた (図3Aの矢印)。TMPRSS2の発現は味蕾細胞で強く陽性を示した (図3B 矢印)。Furinは、味蕾細胞の下層

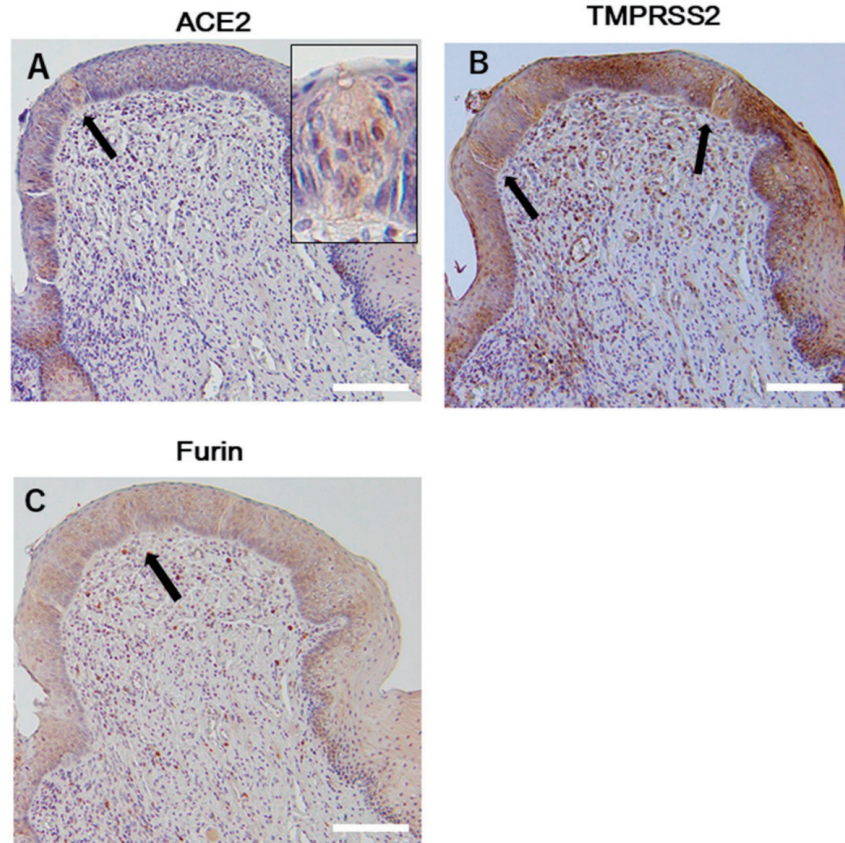


図3 舌茸状乳頭における免疫組織化学的所見 (IJMS 2020, 21(17), 6000より転載)

で陽性シグナルが検出された (図 3C 矢印)。味蕾は、周囲の上皮細胞よりも強い陽性像を示す傾向が認められた。さらに、PCRにおいて、ACE2, TMPRSS2, および Furin mRNA の存在は、味蕾由来培養細胞で確認された。

これまでに味蕾細胞における ACE2 発現について論じている報告は認められない。しかし、アンジオテンシン変換酵素 1 (ACE1) はマウスの味蕾細胞で観察され、味覚機能は局所的に産生され循環するアンジオテンシン II (AngII) の両方によって調節される可能性があることが報告されている²³⁾。味蕾細胞にレニン-アンジオテンシン系が存在することが示唆されているため、ACE2 の発現が味覚に関与している可能性がある。さらに、COVID-19 の嗅覚異常は、嗅上皮支持細胞および幹細胞における ACE2 および TMPRSS2 の発現異常が COVID-19 の嗅覚異常のメカニズムに関与している可能性があることが報告されている²⁴⁾。嗅覚の喪失は味覚障害の原因の 1 つだが、もう 1 つのメカニズムとして、味蕾細胞への SARS-CoV-2 感染に起因する ACE2 の発現低下に関連している可能性がある。

COVID-19 の味覚異常が比較的早期に回復する患者

と後遺症として長く味覚障害が続く患者が認められている。これは、味覚障害が神経系の異常によるものでは、長い回復期間が必要な事は理解できる一方で、味蕾はターンオーバーの早い細胞であることが知られていることから、味蕾そのものの傷害の場合は、早期に回復するのかもしれない。今後、SARS-CoV-2 感染によって誘発される味覚障害のメカニズムについて味蕾を焦点に明らかにする必要がある。

4. 歯肉粘膜における ACE2, TMPRSS2, Furin, N-EL の発現の意義

歯肉溝上皮の内縁上皮は、外縁上皮よりも強い ACE2 発現を示す傾向がある (図 4A)。TMPRSS2 は、上皮表面、角化層および棘細胞層と基底細胞層に局在しており、内縁上皮でより強い TMPRSS2 陽性シグナルが観察された (図 4B)。Furin 陽性シグナルは、棘細胞よりも基底細胞でより強く、内縁上皮でより強い発現を示した (図 4C)。内縁上皮細胞に好中球エラストラーゼ (N-EL) の陽性像は観察されないが、上皮内に浸潤している好中球は、N-EL 陽性のシグナルを認めた (図 4D)。

N-EL は肺炎を悪化させ、SARS-CoV の感染拡大を促進する²⁵⁾ が、これまでのところ、SARS-CoV-2 に

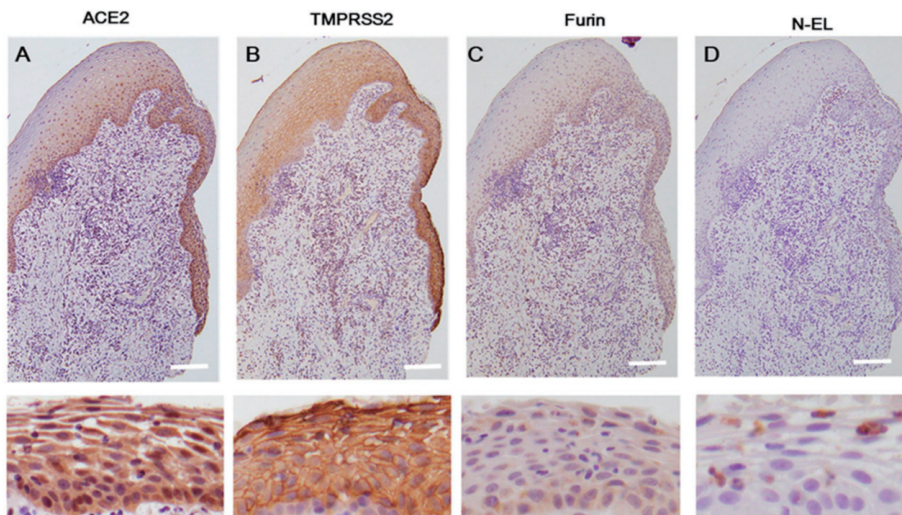


図4 歯肉における免疫組織化学的所見 (IJMS 2020, 21 (17), 6000より転載)
下段は内縁上皮の強拡大線である。

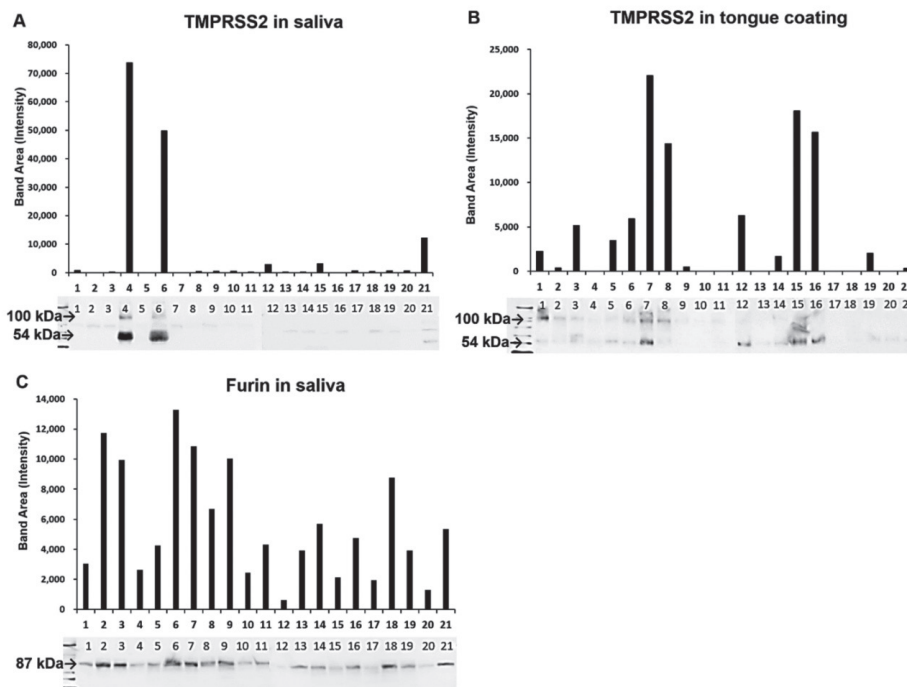


図5 唾液および舌苔のウェスタンブロッティング (IJMS 2020, 21 (17), 6000より転載)
1-11が男性, 12-21が女性である。AとCは唾液での解析を示す。Bは舌苔の解析を示す。

ついて同様の報告はない。しかし、N-ELは感染拡大の危険因子である可能性がある。以上を総合すると歯肉内縁上皮は、舌背粘膜上皮よりもよりSARS-CoV-2の感染リスクが高い可能性がある。また、内縁上皮は舌背重層扁平上皮と比較して著しく薄い。舌背重層扁平上皮と異なり、上皮下へのSARS-CoV-2が侵入しやすいことが示唆され、口腔で最も感染リスクが高いことが考えられる。この事実は、著者らにより初めて報告された。

ヒトパピローマウイルス (HPV) は、in situ ハイブリダイゼーションによって歯周ポケット上皮で検出されておりウイルス感染が証明されている²⁶⁾。したがって、歯周ポケット上皮へのウイルス侵入の可能性はある。

歯周ポケット上皮は、内縁上皮の伸長によって形成されるので、歯周ポケット上皮は、SARS-CoV-2感染のフォーカスであると考えられる。歯周病が、COVID-19の重症化に関与する証拠はこれまでにな

いが、歯周病は、SARS-CoV-2 の感染リスクの高い状態であることは明確であり、歯周病予防は SARS-CoV-2 の感染予防対策に重要であることをむしろ強調すべきである。しかし、COVID-19 では歯周組織において病変の言及はこれまで報告がないことから、今後 COVID-19 患者の口腔内所見の検討は非常に重要であると考えている。

5. 唾液における TMPRSS2, Furin の意義

著者らの 21 例の唾液の検索で、TMPRSS2 は 17 例、Furin は全例検出されたが (図 5)、N-EL は全例検出されていない。また、TMPRSS2 と Furin は免疫組織化学によって唾液腺腺房細胞と導管、導管内の粘液で検出されたが、N-EL は検出されていない。これは、唾液中に存在する TMPRSS2 と Furin が唾液腺によって産生されることを示唆している。

唾液 Furin は性別による違いが観察され、男性は女性よりも有意に高い。血漿 Furin レベルは女性よりも男性の方が高く、Furin の発現が男性の方が高い可能性があることが示されている²⁷⁾。さらに、TMPRSS2 のセリンプロテアーゼ領域は 54 kDa のバンドとして同定され²⁸⁾、唾液 TMPRSS2 がプロテアーゼ活性を有することを示唆している (図 5)。TMPRSS2 はアンドロゲンによって調節されており、アンドロゲン受容体は唾液腺の導管上皮および漿液腺に存在し、唾液中の TMPRSS2 産生に影響を与える可能性がある。COVID-19 は女性よりも男性の死亡率が高いと報告されているため²⁹⁾、これらのプロテアーゼが性別でどのように異なるかを調べる価値があるかもしれない。

また、唾液中にはこのように SARS-CoV-2 の侵入に重要なプロテアーゼが含まれており、このプロテアーゼが感染促進にどのように貢献しているかを明らかにする必要がある。インフルエンザウイルスの場合、細菌から放出されるプロテアーゼが、気道上皮細胞外でインフルエンザウイルスを活性化することが報告されている³⁰⁾。すなわち、口腔内の上皮細胞外で SARS-CoV-2 の活性化が生じる可能性が考えられ、多くの人への感染を引き起こすスーパースプレッダーの特徴になりうるかもしれない。特に、著者らの検討でも TMPRSS2 が異常に高値を示す個体が認められることから、この様な個体での唾液中のプロテアーゼインヒビターの存在なども検索し、今後特徴を明らかにしていく必要がある。

6. SARS-CoV-2 感染における舌苔の意義

舌苔内のプロテアーゼを検索した報告は、これまでに認められず著者らにより初めて明らかになった。21 例の舌苔の検索で、7 例の症例は TMPRSS2 が陰性であったが、唾液での陰性症例とは重なりはなく、相関

も認められない (図 5)。また、舌苔では Furin は検出されなかったが、唾液では全例検出された。興味深いことに、舌背重層扁平上皮の表面には Furin 陽性細胞は認めなかった。逆に、TMPRSS2 は重層扁平上皮の上層で強く発現していた。これらの所見は、唾液からの由来を完全には否定できないが、舌苔プロテアーゼは、舌背重層扁平上皮に由来することを強く示唆している。この様に、舌苔内は SARS-CoV-2 の侵入に必要なプロテアーゼが豊富であり、SARS-CoV-2 感染のリスク因子と考えられる。また、舌苔は、内部で TMPRSS2 の濃度を保つ作用があることが予想できる。さらに唾液由来のプロテアーゼインヒビターも、舌苔内には入りにくい可能性が考えられるので、舌ケアは SARS-CoV-2 の感染予防に重要である可能性が考えられる。

7. SARS-CoV-2 の感染抑制因子

唾液中には、セリンプロテアーゼインヒビターとして、セルピンキーワードを含む合計 59 の候補が見つかっている (一部重複がある)。これらには、TMPRSS2 活性を阻害する可能性のある plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)³¹⁾、および Furin 阻害剤であると報告されているセルピン B8³²⁾ が含まれていた。さらに、最近の報告では、TMPRSS2 を抑制する可能性のある alpha-1 antitrypsin は、日本人では欠損症の人が非常に少なく、COVID-19 の感染率や重症化率が少ない理由のひとつかもしれないことが示唆されている³³⁾。プロテアーゼとプロテアーゼ阻害剤のバランスは、ウイルス感染のもう 1 つの要件であると報告されており極めて重要な要因である³⁴⁾。

さらに、唾液中の RNase は RNA ウイルスに対する抑制因子として機能する。唾液には、ラクトフェリンや IgA などの抗菌作用や抗ウイルス作用のある成分も含まれている³⁵⁾。特に、IgA も日本人は欧米人と比較して 100 倍くらい欠損症の患者が少なく³⁶⁾、この要因も日本での COVID-19 の罹患状況が欧米と比較して少ない理由かもしれない。

したがって、SARS-CoV-2 は、口腔を感染のフォーカスとするが、その抑制因子も多数含まれており、そのバランスを検索することで、感染リスクの同定につながるかもしれない。

8. 唾液や唾液腺での SARS-CoV-2

唾液腺には、ACE2、TMPRSS2 の発現が認められており、SARS-CoV-2 の感染フォーカスになる事が示唆される。また、SARS-CoV-2 の後遺症が話題となっているが、口腔乾燥も頻度が高く³⁷⁾、唾液腺での感染を示唆している。しかし、唾液中の SARS-CoV-2 の量は、耳下腺開口部から採取された唾液より、咳ば

らいをした唾液の方が多く、唾液中の SARS-CoV-2 は、むしろ下気道からの方が多い³⁸⁻⁴⁰⁾。唾液を用いた PCR で SARS-CoV-2 の感染を診断しているが、ウイルスがどこから来ているのか、充分認識されているとは言い難く、さらなる研究により採取のための精度を高めていく必要がある。

おわりに

2020年1月16日厚生労働省は、中国の湖北省武漢市に滞在し、日本に帰国した神奈川県在住の30代の男性から SARS-CoV-2 が検出されたと発表した。これが、日本で第1号の COVID-19 患者である。2月3日夜からは、クルーズ船「ダイヤモンド・プリンセス」の乗客が SARS-CoV-2 に感染していたことがわかり、横浜大黒ふ頭沖で乗客全員の検疫を行っている。しかしまだ、日本人にとって、COVID-19 は他人であった。私自身も、2月8日に朝日新聞社主催の健康医療フォーラムで700人を前に有楽町朝日ホールで無防備に講演をしている。ただ、入り口に消毒液は置かれており、今までにないものがあるなと感じたのを覚えている。この時、朝日新聞の記者から、これから大変なことになるという予測を聞いたのだが、記者の言う通り事態は、どんどん深刻になっていった。一方で、COVID-19 と歯科について、しっかりとした evidence の無い情報が無造作に出ているのが目立ち始めていた。そのような時期の2月後半に日経 Beyond Health Key Person の取材を受けた (<https://project.nikkeibp.co.jp/behealth/atcl/keyperson/19/00033/>)。そのタイトルが、「「唾液の力」で新型コロナウイルスは抑制できる？」である。2月の時点で歯科から言及できる可能性として口腔ケアの重要性を紹介した。しかし、COVID-19 と口腔の関連は、不明なことが多く、解決すべき課題は山積している。そして、歯科からしっかりした口腔と SARS-CoV-2 についての研究を推進し、新たに確かな情報を提供しなければならないと考えている。

謝 辞

本総説の作成において基になった「Existence of SARS-CoV-2 entry molecules in the oral cavity.」は、本学口腔科学講座環境病理学分野坂口和歌子助教、窪田展久講師、矢毛石真由美特任講師、猿田樹理准教授を中心とし、高度先進口腔医学講座清水智子助教、災害医療・社会歯科学講座淵田慎也講師、口腔科学講座河田亮講師との共同研究である。また、学外では、東京医科大学杉本昌弘教授にもご協力頂いた。この場をかりて深謝申し上げる。また、大学院中央研究支援センターの協力を得た。

利益相反

申告すべき利益相反はない。

文 献

1. Shi Y, Wang G, Cai XP *et al.*: An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci. B.* **21**: 343-360, 2020.
2. Xu R, Cui B, Duan X *et al.*: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci.* **12**: 11, 2020.
3. Xu H, Zhong L, Deng J *et al.*: High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* **12**: 1-5, 2020.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis M *et al.*: Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* **203**: 631-637, 2004.
5. Yan CH, Faraji F, Bs DPP *et al.*: Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020.
6. Mahyuddin AP, Kanneganti A, Wong J *et al.*: Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2. *Prenat Diagn.* 2020.
7. Matsuyama S, Ujike M, Morikawa S *et al.*: Protease-mediated enhancement of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* **102**: 12543-12547, 2005.
8. Song H, Seddighzadeh B, Cooperberg MR *et al.*: Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, and TMPRSS2 in prostate epithelial cells. *Eur Urol.* **78**: 296-298, 2020.
9. Kawase M, Shirato K, Van Der Hoek L *et al.*: Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol.* **86**: 6537-6545, 2012.
10. Hasan A, Paray BA, Hussain A *et al.*: A review on the cleavage priming of the spike protein on coronavirus by angiotensin-converting enzyme-2 and furin. *J Biomol Struct Dyn.* 1-9, 2020.
11. Coutard B, Valle C, de Lamballerie *et al.*: The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* **176**: 104742, 2020.
12. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W *et al.*: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020.
13. Darbani B: The expression and polymorphism of entry machinery for COVID-19 in human: juxtaposing population groups, gender, and different tis-

- sues. *Int J Environ Res Public Heal.* **17**: 3433, 2020.
14. Forner L, Larsen T, Kilian M *et al.*: Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* **33**: 401–407, 2006.
 15. Li Y, Zhou W, Yang L *et al.*: Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res.* **157**: 104833, 2020.
 16. Wysocki J, Garcia-Halpin L, Ye M *et al.*: Regulation of urinary ACE2 in diabetic mice. *Am J Physiol Physiol.* **305**: F600–F611, 2013.
 17. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD *et al.*: Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* **315**: R895–R906, 2018.
 18. Lu R, Zhao X, Li J *et al.*: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* **395**: 565–574, 2020.
 19. Wang W K, Chen SY, I-Jung Liu IJ *et al.*: Detection of SARS-associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. *Emerg Infect Dis.* **10**: 1213–1219, 2004.
 20. Collin J, Queen R, Zerti D *et al.*: Co-expression of SARS-CoV-2 entry genes in the superficial adult human conjunctival, limbal and corneal epithelium suggests an additional route of entry via the ocular surface. *Ocul Surf.* 2020.
 21. Carreras-Presas CM, Sánchez JA, López-Sánchez AF *et al.*: Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis.* 2020.
 22. Tu Y-P, Jennings R, Hart B. *et al.*: Swabs collected by patients or health care workers for SARS-CoV-2 testing. *New Engl J Med* **383**: 494–496, 2020.
 23. Shigemura N, Takai S, Hirose F *et al.*: Expression of Renin-Angiotensin system components in the taste organ of mice. *Nutrients.* **11**: 2251, 2019.
 24. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C *et al.*: Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *bioRxiv.* 2020.
 25. Ami Y, Nagata N, Shirato K *et al.*: Co-infection of respiratory bacterium with severe acute respiratory syndrome coronavirus induces an exacerbated pneumonia in mice. *Microbiol Immunol.* **52**: 118–127, 2008.
 26. Hormia M, Willberg J, Ruokonen H *et al.*: Marginal periodontium as a potential reservoir of human papillomavirus in oral mucosa. *J Periodontol.* **76**: 358–363, 2005.
 27. Horibe H, Ueyama C, Fujimaki T *et al.*: Association of a polymorphism of BTN2A1 with dyslipidemia in community-dwelling individuals. *Mol Med Rep.* **9**: 808–812, 2014.
 28. Lucas J, True L, Hawley S *et al.*: The androgen-regulated type II serine protease TMPRSS2 is differentially expressed and mislocalized in prostate adenocarcinoma. *J Pathol.* **215**: 118–125, 2008.
 29. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK *et al.*: Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* **11**(1): 29, 2020.
 30. Tashiro M, Ciborowski P, Klenk HD *et al.*: Role of Staphylococcus protease in the development of influenza pneumonia. *Nature.* **325**(6104): 536–537, 1987.
 31. Shen LW, Mao HJ, Wu Y-L *et al.*: TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie.* **142**: 1–10, 2017.
 32. Leblond J, Laprise M-H, Gaudreau S *et al.*: The serpin proteinase inhibitor 8: An endogenous furin inhibitor released from human platelets. *Thromb Haemost.* **95**: 243–252, 2006.
 33. Guy Shapira, Noam Shomron, David Gurwitz: Ethnic differences in alpha-1 antitrypsin deficiency allele frequencies may partially explain national differences in COVID-19 fatality rates. *FASEB J.* **10**: 1096, 2020.
 34. Beppu Y, Imamura Y, Tashiro M *et al.*: Human mucus protease inhibitor in airway fluids is a potential defensive compound against Infection with Influenza A and Sendai Viruses. *J Biochem.* **121**: 309–316, 1997.
 35. Yamamoto Y, Saruta J, Takahashi T *et al.*: Effect of ingesting yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: A randomized controlled trial. *Acta Odontol Scand.* **77**: 517–524, 2019.
 36. Watanabe S, Naito Y, Yamamoto T: Host factors that aggravate COVID-19 pneumonia. *Int. J Family Med Prim Care.* **1**: 3, 2020.
 37. Carfi A, Bernabei R, Landi F: Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* **324**(6): 603–605, 2020.
 38. To K K-W *et al.*: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 10.1016/s1473-3099(20)30196-1 (2020).
 39. Zhang W *et al.*: Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* **9**: 386–389, 2020.
 40. Chen L *et al.*: Detection of 2019-nCoV in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 Patients. <https://ssrn.com/abstract=3557140> (2020).