

論 文 内 容 要 旨

The inhibitory effects of toothpaste and mouthwash ingredients on the interaction between the SARS-CoV-2 spike protein and ACE2, and the protease activity of TMPRSS2 *in vitro*

神奈川歯科大学

特任講師 牧野 莉帆

(指 導：槻木 恵一 教授)

論文内容要旨

オーラルケアにより口腔内を清潔に保つことは、インフルエンザなどの感染症予防につながることを示唆されている。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因となる重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) は、口腔内に感染し、唾液を介して全身や他者への感染に繋がる可能性が報告されている。SARS-CoV-2 の感染機序としては、ウイルス表面にある spike タンパク質がヒト細胞側のアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) と結合した後、ヒト細胞側の II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ (TMPRSS2) のプロテアーゼ活性により spike タンパク質が切断されることで、細胞内へと侵入することが報告されている。また、ACE2 と TMPRSS2 は口腔内 (舌、歯肉、唾液腺上皮) に発現していることが知られていることから、口腔が SARS-CoV-2 の感染の入口となっている可能性が高く、口腔内での感染を防ぐことは COVID-19 の予防に対して重要な手段となりうると考えられる。本研究では、上記の SARS-CoV-2 の感染機序に対するオーラルケア製品の阻害効果を検証することを目的に、市販の歯磨剤・洗口剤に含まれる成分の ACE2、TMPRSS2 に対する阻害作用を *in vitro* 系により評価した。

市販の歯磨剤・洗口剤に汎用的に含まれる成分 30 種をリン酸緩衝液に溶解 (最終濃度 1%) し、spike タンパク質-ACE2 結合阻害作用を ELISA 法、TMPRSS2 活性阻害作用を酵素活性評価法により評価した。また、阻害作用が認められた成分の作用メカニズム検証を目的に、ACE2、TMPRSS2 の阻害剤結合領域に対する各成分の結合状態を分子ドッキングシミュレーション (*in silico*) により評価した。

Spike タンパク質-ACE2 結合及び TMPRSS2 活性を阻害する成分として、ラウリル硫酸ナトリウム、テトラデセンシルホン酸ナトリウム、ラウロイルメチルタウリンナトリウム及びラウロイルサルコシンナトリウムのアニオン界面活性剤 4 種、そしてグルコン酸銅の 5 成分を見出した。また、これら成分は唾液共存下においても同様の阻害作用を示した。さらに、分子ドッキングシミュレーションの結果、上記 5 成分は ACE2 の阻害剤結合領域に単分子で結合し、ACE2 と spike タンパク質の結合を阻害する可能性が示された。また、グルコン酸銅については、TMPRSS2 の阻害剤結合領域にも単分子で結合し、TMPRSS2 の活性を阻害する可能性が認められた。

本研究の結果から、歯磨剤及び洗口剤に含まれる一部の成分が、SARS-CoV-2 の感染に関与する ACE2 と spike タンパク質の結合及び TMPRSS2 の活性を阻害することが示唆された。また、この阻害作用は界面活性剤に一般に知られるタンパク質変性作用に加え、ACE2 や TMPRSS2 の阻害剤結合領域への単分子での結合によりもたらされると考えられた。