

●新規抗インフルエンザウイルス剤「ノバロン®IV1000」 New anti-influenza virus agent [NOVARON® IV1000]

山田 喜直
Yoshinao Yamada

Key Word : Antivirus, Influenza virus, Inactivation, Inorganic material, Antibacterial

1 はじめに

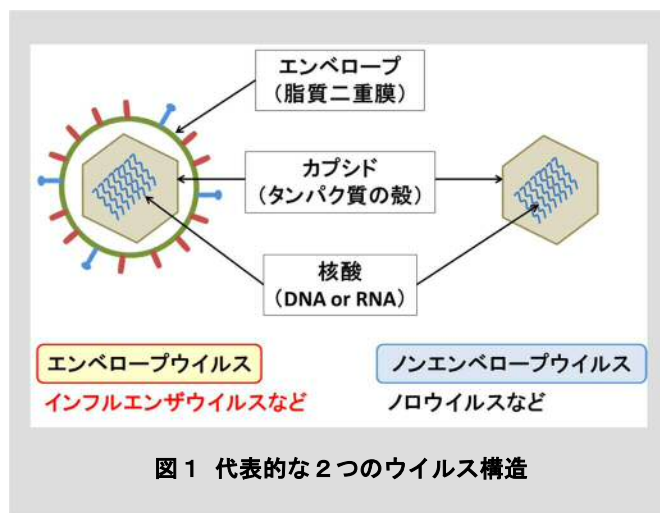
近年、インフルエンザウイルスやノロウイルスによる健康への影響が社会問題になっており、大きな関心を集めている。市場では抗ウイルスに対するニーズが高まり、抗ウイルス加工製品を求める声が増えている。実際に風邪やインフルエンザの感染防止のためにマスクの着用や手指用消毒液の使用を励行したり、手荷物カートのハンドルやエレベーターの押しボタン、トイレの個室扉などに抗ウイルス加工を施している空港もある。また、アメリカ国立衛生研究所NIHが公表している2015年の感染症マップからは、ここ30年で世界的に感染症が増加傾向にあることが示唆されている。このような背景のもと、世界に先駆けて繊維製品の抗ウイルス加工マーク認証が、一般社団法人繊維評価技術協議会により2015年に開始された。ある一定の抗ウイルス効果を発現する製品に付与することができ、このマーク制度を利用した抗ウイルス製品が年々増加している。このように、近年、市場ニーズの高まりを受けて、抗ウイルス加工製品に対する性能保証マーク制度や、性能試験方法（JIS、ISO）を確立することで、抗ウイルス加工製品を拡販する動きがある。

一方で、市場の抗ウイルス剤は従来の抗菌剤の転用が多く、安全性が高い無機系抗菌剤で抗ウイルス効果が高いものは殆どない。無機系抗菌剤は金属系化合物が主流となっており、金属系化合物の有効成分である銀や銅などは、細菌の代謝を抑制することで抗菌性を発現すると言われて¹⁾いる。これらの抗菌性金属は、ウイルスを不活化する効果があることも知られている²⁾。金属系化合物を抗ウイルス剤に転用する試みも多いが、金属系化合物の抗菌効果と抗ウイルス効果とに相関が必ずあるわけではない。生物と分類される定義は、“個体”であり、“増殖”し、“進化”し、“代謝”を行うことなどがあるが、ウイルスは“代謝”をしないことから生物の定義から外れている。抗菌性金属の作用機構が、細菌の代謝を抑制することであれば、代謝をしないウイルスに対しては効果に違いがでて不思議ではない。当社銀系抗菌剤ノバロンの既存グレードも抗ウイルス効果を示すものの、その効果は

低い。そこで、当社では抗菌剤に次ぐ次世代のアメニティー材料として、抗ウイルス性能に特化した従来にはない高性能な新規抗インフルエンザウイルス剤「ノバロンIV1000」を開発したのでここで紹介する。

2 ウイルスの種類と抗ウイルス剤の現状

ウイルスはごく単純な構造をしており、基本的には核酸（DNAかRNA）とタンパク質からできている。構造的には一般的に大きく2種類に分類され、①核酸よりなるコアとそれを取り囲むカプシド（カプソメアというタンパク質のサブユニットから成る）からできているものと、②カプシドがエンベロープ（内側の膜タンパク質と外側のリポタンパク質複合体から成る）とよばれる膜に包まれているものがある（図1）。①のエンベロープをもたないウイルスの代表例にノロウイルスがあり、また、②のエンベロープをもつウイルスの代表例にインフルエンザウイルスがある。今回はエンベロープを持つウイルスであるインフルエンザウイルスに対して高い抗ウイルス性能を発揮する「ノバロンIV1000」を開発した。



東亜合成株式会社 R&D総合センター 製品研究所

New Products Research Laboratory, General Center of R&D, TOAGOSEI CO., LTD.

3 新規抗インフルエンザウイルス剤

「ノバロン IV1000」の特長

「ノバロンIV1000」は無機材料のみから成り、高い抗インフルエンザウイルス性能に加え、抗菌性能や耐熱性、変色しにくい長所を併せ持った安全性の高い新規抗ウイルス剤である。

3.1 「ノバロンIV1000」の物性値

「ノバロンIV1000」は外観が白色であるため、色調を重視する繊維製品等へも加工できる（図2）。また、平均粒径約1 μ mの微粉末であり600 $^{\circ}$ C以上の耐熱性があり、含有水分量は1wt%以下で不溶性でもあることから、様々な材質や形状の加工品に対して応用が可能である（表1）。

表1 ノバロンIV1000の代表物性

| 項目 | 物性 |
|------|------------------|
| 外観 | 白色 |
| 平均粒径 | 1 μ m |
| 水分量 | <1wt% |
| 耐熱温度 | 600 $^{\circ}$ C |



図2 「ノバロンIV1000」

3.2 抗ウイルス活性

「ノバロンIV1000」の水分散液を用いてインフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性値を測定した。抗ウイルス活性値は、リン酸緩衝液を用いた際の2時間後の感染価の対数値と試験試料分散液の2時間後の感染価の対数値との差で計算し（式1）、数値が大きいほど効果が高い。感染価測定法とは、ウイルスに感染した細胞の形状が変化する細胞変性現象を利用したウイルス量（感染価）の測定法であり、感染したウイルス数の測定にはプラーク測定法を用いた。試験の結果、「ノバロンIV1000」水分散液1mg/mLの抗ウイルス活性値は4.5となり（表2）、ウイルス数を1/10000以下に減少さ

せるという高い抗ウイルス活性を示した。

$$Mv = \text{Log}(Vb/Vc) = \text{Log}(Vb) - \text{Log}(Vc) \quad \dots \text{(式1)}$$

Mv:ウイルス活性値

Log(Vb):リン酸緩衝液の2時間反応後の感染価の対数値

Log(Vc):試験試料の2時間反応後の感染価の対数値

表2 「ノバロンIV1000」の抗ウイルス活性

| 試験濃度 | 1mg/mL | 3mg/mL |
|----------|--------|--------|
| 抗ウイルス活性値 | 4.5 | >4.7 |

3.3 繊維への加工による抗ウイルス活性

次に「ノバロンIV1000」の加工と抗ウイルス活性評価結果の具体例を示す。「ノバロンIV1000」をアクリルバインダーと固形分比で1:1に配合し、ポリエステル織物に「ノバロンIV1000」が1.0g/m²付着するように浸漬加工後、120 $^{\circ}$ Cで乾燥することで、抗ウイルス加工布を作成した。この加工布に対して、A型インフルエンザウイルス（ATCC VR-1679エンベロープ有）を用いたISO18184による抗ウイルス性試験を実施した。ISO18184の効果の基準は、式2に示す2時間後の抗ウイルス活性値が ≥ 3.0 （ウイルス減少率99.9%）であればFull effect、 $3.0 >$ から ≥ 2.0 （ウイルス減少率99.9~99%）であればSmall effectに設定されている。試験の結果、「ノバロンIV1000」展着ポリエステル織物の抗ウイルス活性値は銀系抗菌剤と比較して優れた抗ウイルス効果を発現し、抗ウイルス活性値4.1のFull effectを示した（図3）。

$$\text{抗ウイルス活性値} : Mv = \text{Log}(Vb) - \text{Log}(Vc) \quad \dots \text{(式2)}$$

Log(Vb):標準布の2時間放置後の3検体の感染価常用対数平均値

Log(Vc):抗ウイルス加工布の2時間放置後の3検体の感染価常用対数平均値

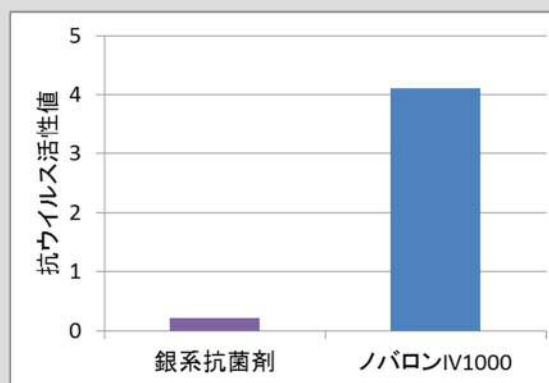
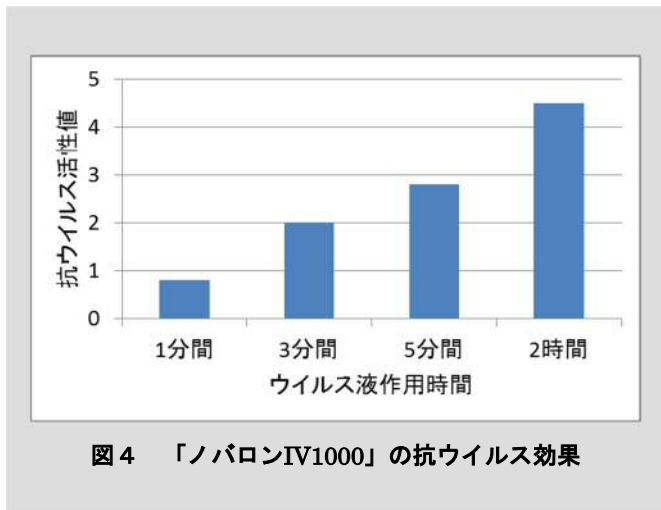


図3 薬剤加工布の抗ウイルス活性

3.4 抗ウイルス活性の即効性

ISO18184や一般社団法人繊維評価技術協議会の抗ウイルス認証マークSEKの試験方法で定めている抗ウイルス活性評価のウイルス作用時間は2時間であるが、さらに短い作用時間での「ノバロンIV1000」の抗ウイルス活性を確認した。試験方法は3.2と同様の方法で用い、「ノバロンIV1000」分散液の試験濃度1mg/mLで行った。



結果を図4に示す。「ノバロンIV1000」はウイルスとの接触3分後には既に抗ウイルス活性値2を示し、ウイルス数を1/100に減少させることがわかった。この結果から、非常に短時間で抗ウイルス効果が発現していることが言え、「ノバロンIV1000」の抗ウイルス効果には即効性があることが分かる。人が手で触れる製品など即効性が期待される用途にも有効に適用できる可能性がある。

3.5 抗菌活性

「ノバロンIV1000」は抗ウイルス性能だけでなく、抗菌効果も示す。代表的な細菌である大腸菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌に対する抗菌効果を表3に示す。細菌の分裂、増殖を阻止するために必要な抗菌剤の最小濃度（単位μg/mL）を最小発育阻止濃度MICと言い、値が小さいほど抗菌効果が高いことを示す。表3は寒天培地希釈法によるMIC測定結果を示したものであり、「ノバロンIV1000」は各種微生物に対してMICで400以下の抗菌性能を示した。

| 細菌種 | 特徴 | MIC (μg/mL) |
|---------|----------------|-------------|
| 大腸菌 | 食品や飲料水の汚染指標菌 | 200 |
| 緑膿菌 | 魚介類を腐敗させる病原菌 | 200 |
| 黄色ブドウ球菌 | 化膿、敗血症、食中毒の原因菌 | 400 |

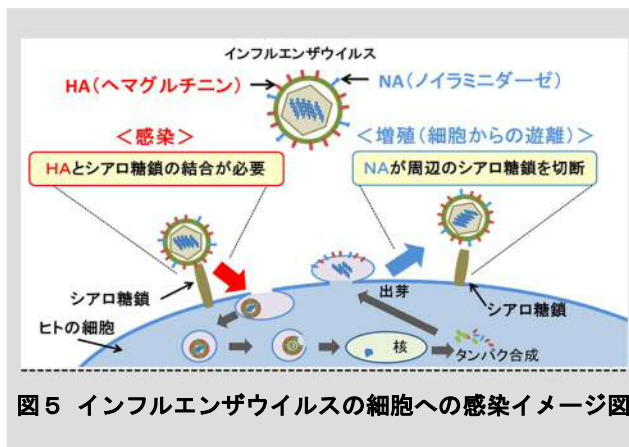
3.6 安全性

次に、「ノバロンIV1000」の安全性データを表4に示す。急性経口毒性、皮膚一次刺激性、皮膚感作性、変異原性(AMES)、染色体異常のいずれの試験項目に対しても高い安全性を示す。

| 試験項目 | 結果 |
|----------|-----------------|
| 急性経口毒性 | LD50 >5000mg/kg |
| 皮膚一次刺激性 | 弱い刺激性 |
| 皮膚感作性 | 陰性 |
| 変異原性AMES | 陰性 |
| 染色体異常 | 陰性 |

4 抗ウイルス作用メカニズム

一般に、インフルエンザウイルスのヒト細胞への感染には、ウイルスの外膜に存在するヘマグルチニン (HA) タンパク質が、また、増殖にはノイラミニダーゼ (NA) タンパク質が関与しており、それぞれのタンパク質が細胞表面のシアロ糖鎖を認識して細胞への感染や増殖が引き起こされる(図5)。このウイルスが持つHAまたはNAまたはその両方の機能を阻害すれば抗ウイルス効果を発現することになる。そこで「ノバロンIV1000」の抗ウイルス作用メカニズムを解明するために、「ノバロンIV1000」がインフルエンザウイルスのHAまたはNA活性を阻害するかどうかを調べた。ウイルスにはインフルエンザウイルスA/Hong Kong/1/1968 (H3N2)を用い、赤血球凝集試験によりHA活性阻害の有無を確認し、また、シアル酸誘導体を用いた試験によりNA活性阻害の有無を確認した。両試験は静岡県立大学大学院薬学研院生化学教室にて実施した。その結果、「ノバロンIV1000」はHA活性阻害効果と、NA活性阻害効果がともに高いことが判明した。このことから、「ノバロンIV1000」の抗インフルエンザウイルス作用メカニズムは、感染・増殖阻害であることがわかった。



5 用途例

「ノバロンIV1000」は、空気清浄機等のフィルター類、カーペットやマットなどの室内用品、カーシートやカーマットなどの車内用品、シーツ、枕や布団綿などの寝具類、マスク、帽子、衣類などの繊維製品、壁材や床材などの住宅建材製品等の様々な用途に応用が可能である。「ノバロンIV1000」加工繊維の抗ウイルス性能は薬剤加工時のバインダー量や繊維の撥水性、形状等により変化するが、不織布やポリエステル、ポリプロピレン等の生地への加工でも高い効果を確認している。加工方法としてはアクリルやウレタンバインダーなどを用いて製品表面への展着加工が最も有効である。表5に不織布フィルター及びポリエステルフィルムへ展着加工した際の抗ウイルス性能を示す。(試験方法は3.3と同様)どちらも抗ウイルス活性値4以上の高い効果を発現した。

表5 「ノバロンIV1000」の加工例と抗ウイルス性能

| 加工例 | 抗ウイルス活性値 |
|------------|----------|
| 不織布フィルター | 4.3 |
| ポリエステルフィルム | >4.8 |

また、応用加工例として、消臭剤やアレル物質不活化剤などの複合加工による多機能化も可能である。図6及び表6及はアクリルバインダーを用いて不織布へ「ノバロンIV1000」と当社消臭剤「ケスモン」の混合薬剤を加工し、抗ウイルス活性及び消臭性能（一般社団法人繊維評価技術協議会で定める試験条件）を評価したものである。「ノバロンIV1000」とケスモンとの併用により、抗ウイルス活性と消臭活性の両機能が発現していることがわかる。

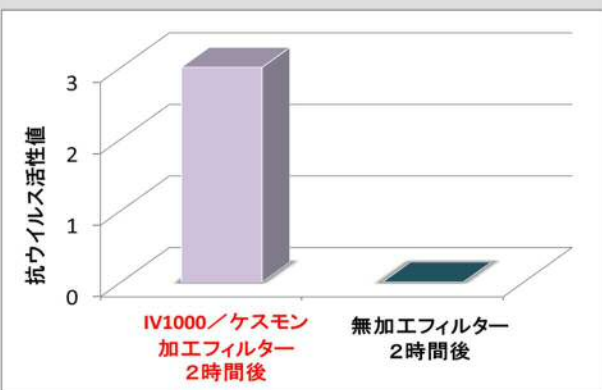


図6 「ノバロンIV1000」/ケスモン併用による抗ウイルス性能

表6 「ノバロンIV1000」/ケスモン併用による消臭

| 臭気ガス | 消臭率% | 臭気ガス | 消臭率% |
|-------|------|-----------|------|
| アンモニア | >99 | トリメチルアミン | 98 |
| 硫化水素 | >99 | メチルメルカプタン | >99 |
| 酢酸 | 96 | イソ吉草酸 | >99 |
| インドール | 85% | | |

6 おわりに

上述のように、抗ウイルス効果が高く、着色性、耐熱性、加工性、安全性の面で優れた新規抗ウイルス剤「ノバロンIV1000」を開発した。現在、上記用途例に示した各業界から引き合いを頂き、高い評価を得ている。今後、より多くのエンドユーザーに利用して頂き、少しでも多くの人々に快適な生活空間を提供する手助けができるようさらなる開発を進めている。

引用文献

- 1) 内田眞志, 山本達雄, 谷口明男, 中田真一, 中川善兵衛, “防菌防黴”, (2003) pp.695~704.
- 2) 白井淳資, “海外悪性伝染病の新たな感染識別技術及び感染・発病制御技術の開発”, 農業・食品産業技術総合研究機構研究活動報告, (2007), pp.22~31.