



2021年12月13日
公立大学法人奈良県立医科大学

柿タンニン(柿渋)による新型コロナウイルス感染症動物モデルでの 重症化予防および感染伝播抑制効果を証明

【要点】

- 柿から高純度に抽出した柿タンニン（柿渋）を口腔内に投与することで新型コロナウイルス感染症の重症化予防および感染伝播を抑制できることを動物モデルで実証した。

【概要】

奈良県立医科大学免疫学講座の伊藤利洋教授らの共同研究グループは、柿から高純度に抽出した柿タンニン（柿渋）が、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症の病態を改善させ、またウイルスの伝播を抑制させることを、ゴールデン（シリアン）ハムスターモデルにおいて実証しました。柿タンニンは、抗酸化作用、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗炎症作用など多様な作用を持つことが知られており、様々な病気の予防・治療への応用が期待されています。

伊藤教授らの研究グループは、柿から高純度に抽出した柿タンニン（柿渋）をハムスターの口腔内に事前に投与することで、人為的に SARS-CoV-2 を感染させたハムスターモデル（新型コロナウイルス感染症モデル）における肺炎の重症化が軽減されること、さらに非感染体への投与により、感染動物からの感染伝播が抑制されることを見出しました。また柿タンニンは SARS-CoV-2 変異株も含め、効果的に不活化することも明らかにしました。本成果から新型コロナウイルス感染症の予防・治療への柿タンニン（柿渋）の応用が期待されます。

本成果は12月8日付（現地時間）で英国の科学誌「*Scientific Reports*」にオンライン掲載されました。

●背景

2019年12月以来、重症の肺炎を呈する新型のコロナウイルス SARS-CoV-2 による感染症（COVID-19）が世界的に大流行しています。感染性・重症度は強く、2021年12月時点で、世界の感染者は2億人、死者は500万人を超えました。ワクチンや治療薬が次々と開発・実用化され、一定の成果を上げているものの、新たな変異株の出現などもあり、感染の収束にはまだ遠い状況が続いており、我々の社会経済活動は依然として厳しい制限を強いられています。

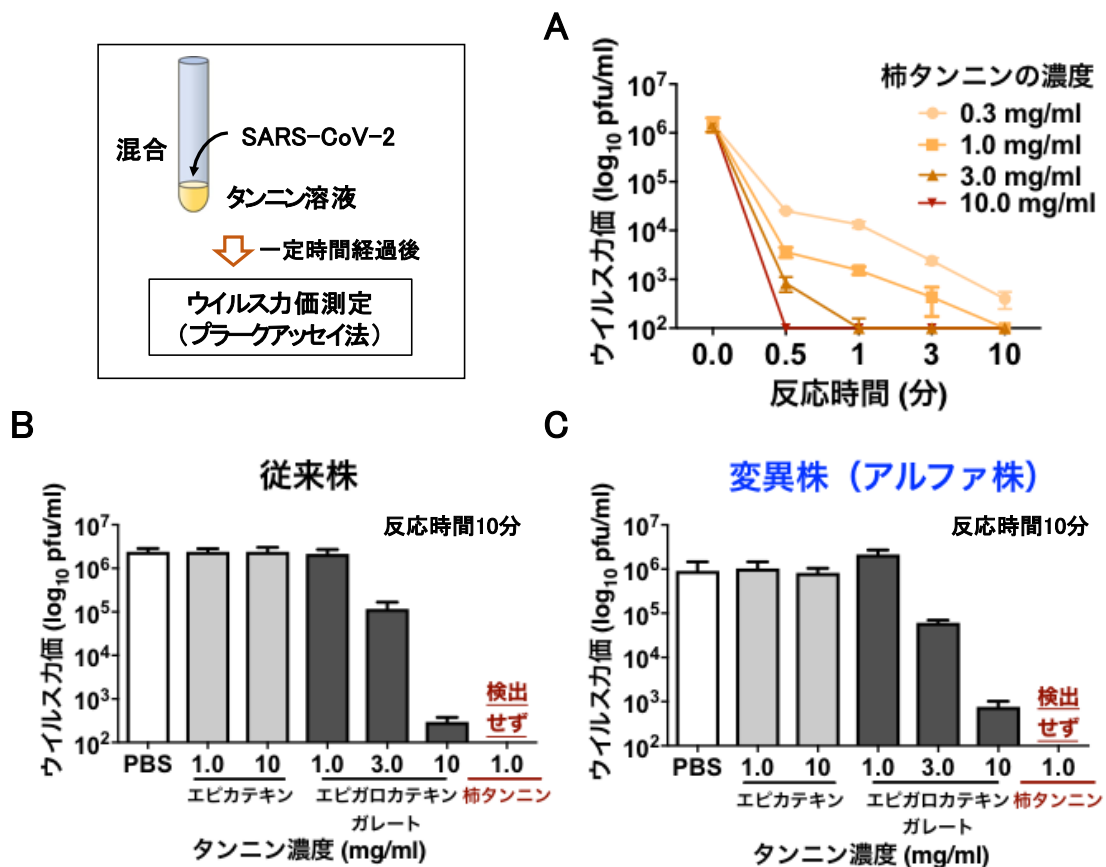
COVID-19の主要な感染経路は、接触感染および飛沫感染です。無症状もしくは軽微な症状のみの感染者にも感染性があること、また食事・発声などによって飛散する感染者の唾液中に多くのウイルスが存在することが、COVID-19の強い感染性の一因と考えられています。口腔内のSARS-CoV-2を不活化することで、COVID-19の感染伝播を抑制できるのではないかと期待されます。

タンニンとは、植物に含まれるポリフェノールの一種であり、柿、お茶、ぶどうなどに多く含まれる渋みの基となる成分です。柿から抽出されたタンニンは、古くから柿渋として、革や衣服の防虫、防水や染色に利用されてきましたが、近年、柿タンニンは抗菌作用、抗ウイルス作用、抗炎症作用、抗酸化作用などの多様な作用を持つことが明らかとなっており、様々な疾患への応用が期待されています。

●研究の経緯ならびに成果

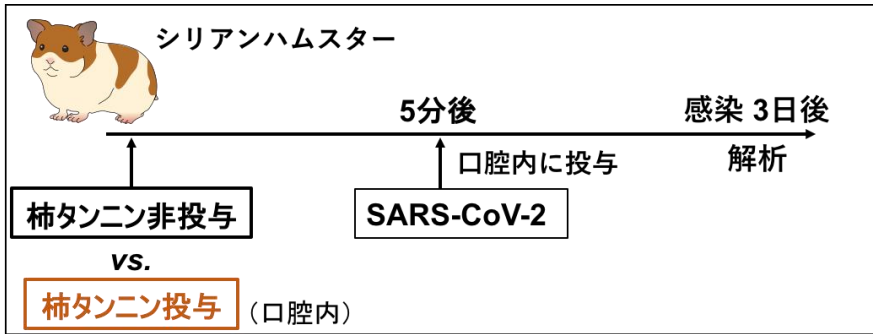
伊藤教授と同大学微生物感染症学講座の矢野寿一教授らの研究グループは多様な活性を持つ柿タンニンに着目し、柿より高純度に抽出した柿タンニン（柿渋）が、SARS-CoV-2に対して不活化⁽¹⁾効果を有することを2020年9月15日に発表しました。またこれまでに、柿タンニンが非結核性抗酸菌⁽²⁾に対する抗菌作用やマクロファージの活性化を抑制する作用をもち、柿タンニンを含む餌をマウスに摂取させることで、非結核性抗酸菌感染による肺炎が改善すること（*PLoS One*, 12: e0183489, 2017）や、柿タンニンを含む餌をマウスに摂取させることで、デキストラン硫酸ナトリウム投与によって誘発される大腸炎（潰瘍性大腸炎モデル）の疾患活動性ならびに炎症を軽減できること（*Sci Rep*, 11: 7286, 2021）を発表しました。

今回、伊藤教授らの研究グループは、柿果実より高純度に抽出した柿タンニンをハムスターの口腔内に事前に投与することで、人為的にSARS-CoV-2を感染させたハムスターモデル（新型コロナウイルス感染症モデル）の肺炎重症化が軽減され、さらに非感染体への投与により、感染動物からの感染伝播が抑制されることを見出しました。このメカニズムとして、柿タンニンがSARS-CoV-2と直接結合することによってウイルスを効果的に不活化することを明らかにしました。本成果から、COVID-19の予防への柿タンニン（柿渋）の応用が期待されます。

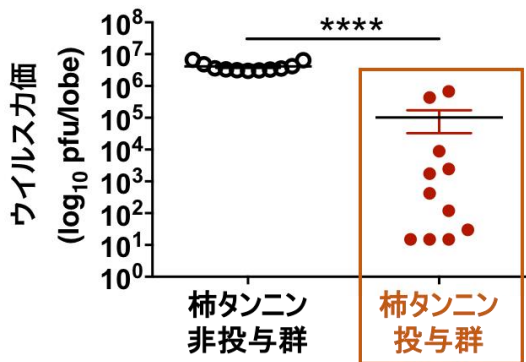


(図1) 試験管内における柿タンニンによる SARS-CoV-2 の抑制

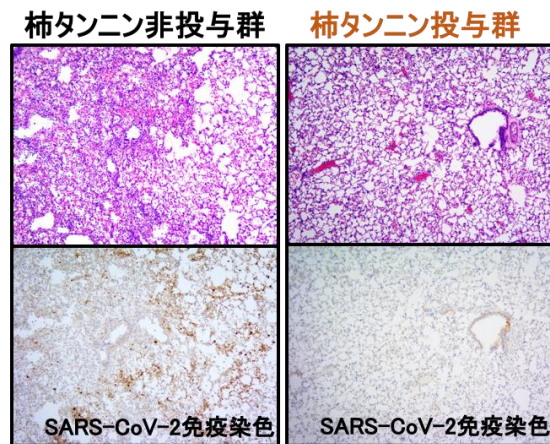
- A:** 柿タンニンと SARS-CoV-2 を混合し、一定時間反応させたのちにウイルスカ価⁽³⁾を測定した。柿タンニンの濃度が濃いほど、また反応時間が長いほど強く SARS-CoV-2 を不活化した。
- B:** 柿タンニンは、他のタンニン(エピカテキン、エピガロカテキンガレート)よりも強く SARS-CoV-2 を不活化した。
- C:** 柿タンニンは従来株と同様に変異株(アルファ株; B.1.1.7 株)も不活化した。



A 肺のウイルスカ価測定



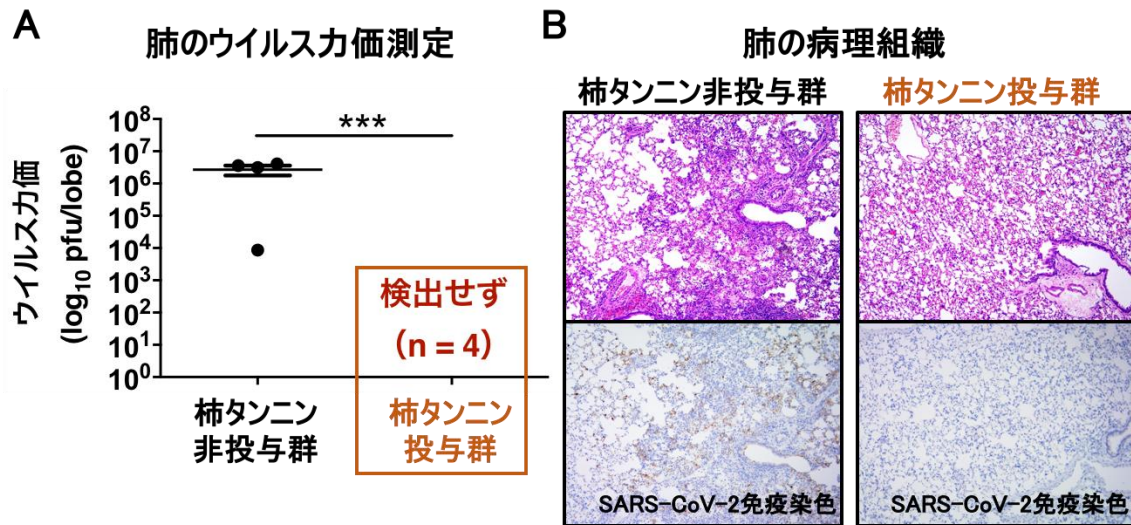
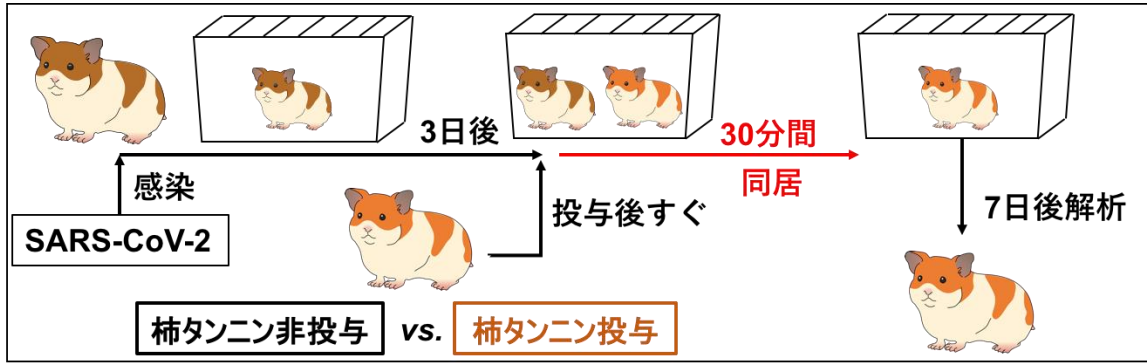
B 肺の病理組織



(図 2) 柿タンニンを投与したハムスターにおける SARS-CoV-2 感染実験

A: 柿タンニンを投与したハムスターでは、肺のウイルスカ価が低下していた。

B: 柿タンニンを投与したハムスターの肺の病理組織では、肺炎およびウイルスの抑制が観察された。



(図3) 柿タンニンを投与したハムスターと SARS-CoV-2 感染ハムスターとの同居実験

A, B: SARS-CoV-2 感染ハムスターとの同居実験では、柿タンニンを事前に投与したハムスター(柿タンニン投与群)では、柿タンニン非投与群と比較して、同居後の肺のウイルスカ価 (A) ならびに肺病理組織における肺炎およびウイルスの抑制 (B) が観察された。非感染ハムスターに柿タンニンを投与することで、感染ハムスターからのウイルスの伝播が抑制されることが観察された。

【用語説明】

- (1) 不活化：ウイルスが宿主に感染する能力を失わせて死滅させることをいう。
- (2) 非結核性抗酸菌：結核菌とライ菌以外の抗酸菌の総称であり、現在 100 菌種以上が発見されている。菌を含んだ埃や水滴を吸入することにより感染すると推定されている。その多くは MAC (*Mycobacterium avium complex*) と呼ばれる菌で占められており、罹患率は近年上昇している。
- (3) ウイルス力価：本試験ではウイルスの感染性の強さ（力価）をプラークアッセイ法によって測定した。培養細胞に投与したウイルスによって生じる感染細胞領域（プラーク）の個数（plaque-forming unit ; pfu）が多いほど、ウイルス力価が強いことを意味する。

【論文情報】

掲載誌：*Scientific Reports*

論文タイトル：Persimmon-derived tannin has antiviral effects and reduces the severity of infection and transmission of SARS-CoV-2 in a Syrian hamster model.

著者：Ryutaro Furukawa, Masahiro Kitabatake, Noriko Ouji-Sageshima, Yuki Suzuki, Akiyo Nakano, Yoko Matsumura, Ryuichi Nakano, Kei Kasahara, Kaoru Kubo, Shin-ichi Kayano, Hisakazu Yano, Toshihiro Ito

DOI : 10.1038/s41598-021-03149-3

【問い合わせ先】

奈良県立医科大学 免疫学講座 教授

伊藤 利洋

E-mail: toshi-ito@narmed-u.ac.jp

TEL: 0744-22-3051

【取材申し込み先】

奈良県立医科大学 研究推進課

E-mail: sangaku@narmed-u.ac.jp

TEL: 0744-22-3051