



令和4年3月18日

報道関係各位

紀州田辺うめ振興協議会

**梅ポリフェノールが
新型コロナウイルスに対して阻害効果を持つことが明らかに**

大阪医科薬科大学（所在：大阪府高槻市、学長：佐野浩一）医学部 微生物学教室の中野隆史教授と鈴木陽一講師らの研究グループは、紀州田辺うめ振興協議会（田辺市・J A紀南）との受託研究において、梅ポリフェノールが新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対して阻害効果を持つことを明らかにしました。

【研究のポイント】

- ◎梅の主要な機能性成分の一つであるフェノール化合物には、これまで様々なウイルスに対して、不活化作用や複製阻害作用を示すことが報告されてきました。
- ◎このフェノール化合物は梅干し製造時の副産物である梅酢から工業的に調製することが出来ます（梅ポリフェノールまたは梅酢ポリフェノール（略称：UP）と呼びます）。
- ◎紀州田辺うめ振興協議会は和歌山大学、和歌山県立医科大学の研究グループと共同で、令和3年2月、UPを大阪医科薬科大学医学部微生物学教室の中野隆史教授、鈴木陽一講師らの研究グループに提供しました。
- ◎令和4年2月までに同研究グループは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に關与する新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対して、UPが不活化作用や複製阻害作用を示すことを明らかにしました。

【概要】

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2、大阪医科薬科大学で分離された OMC-510 株を使用）にUPを0.1 mg/mLの濃度で処理することにより、ウイルスの感染性が98%以上減少することが示されました（「A. ウイルス不活化試験」参照）。また、1 mg/mL濃度のUP存在下で、2日間における培養細胞中のSARS-CoV-2の複製を65%以上減少させることが示されました（「B. ウイルス複製阻害試験」参照）。以上の結果より、UPはSARS-CoV-2に対して阻害効果を持つことが明らかとなりました。

A. ウイルス不活化試験^{※1}

①方法

新型コロナウイルス溶液と各種濃度のUP溶液（10 ～ 0.001 mg/mL濃度、0.2 M アルギニン^{※2}，pH5にて調製）を混合し、室温で5分間処理しました。UP無添加区としては、0.2 Mアルギニン溶液のみを用いました。これらをVero E6/TMPRSS2細胞に接種し、3日間培養して、残存したウイルス数をプラークアッセイ法^{※3}で調べました。

②結果

UP 無添加区でウイルスが形成したプラーク数を 100%とした場合、0.1 mg/mL 濃度の UP 溶液で処理したウイルス溶液では、形成されるプラーク数が 1.7%まで減少していました。また、0.01 mg/mL 濃度の UP 溶液で処理したウイルスでも、プラーク形成能力は 50%以上減少していました（図 1）。このことから、UP は低濃度で SARS-CoV-2 の感染性を不活化する効果を持つことが明らかとなりました。

- ※1 「ウイルス不活化試験」とはウイルスと UP 溶液を混合し、その後、ウイルスが生き残っているかどうかを細胞培養で調べる試験で、いわば UP の殺ウイルス作用（消毒作用）を調べる試験です。
- ※2 培養系で抗ウイルス作用を調べる場合、培地に添加する血清タンパク質が UP と結合して UP の作用を妨害することが知られております。アルギニンは UP とタンパク質との結合を防ぐために用いており、アルギニンを添加してアッセイを行っております。アルギニンそのものは、抗ウイルス作用を示さないことが明らかになっております。
- ※3 「プラークアッセイ法」とは、ウイルスが細胞を殺す性質を利用して、感染により死んだ細胞の集まり（プラーク）を数えることで感染力のあるウイルス量を測定する方法です。

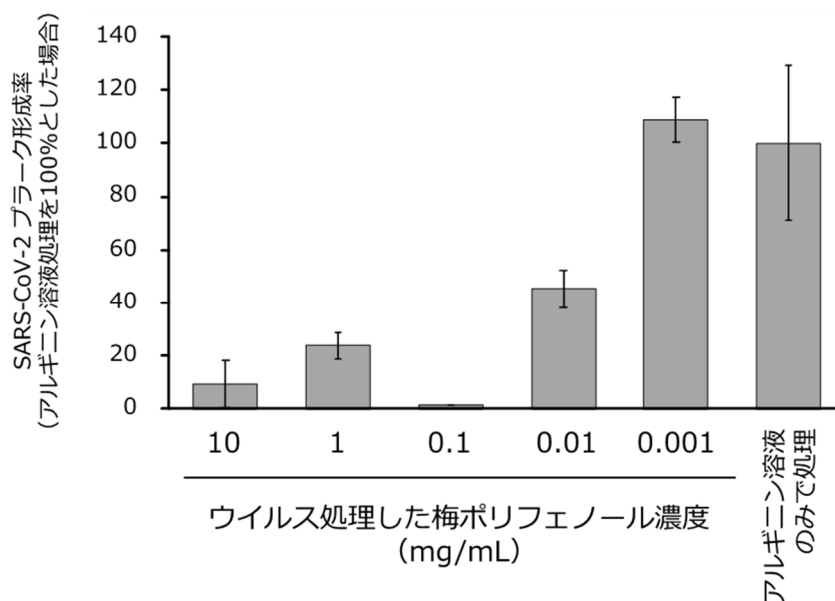


図 1. 梅ポリフェノールの SARS-CoV-2 不活化効果

B. ウイルス複製阻害試験^{※4}

①方法

新型コロナウイルスを Vero E6/TMPRSS2 細胞に接種し、2 時間培養後、各種濃度の UP 溶液（10 ~ 0.001 mg/mL 濃度、0.2 M アルギニン、pH5 にて調製）を含む培地と交換して培養しました。なお UP 無添加区としては、0.2 M アルギニン溶液を含む培地を用いました。感染から 2 日後に、培養液中に含まれる感染性ウイルスの量を、プラークアッセイ法を用いて測定しました。

②結果

比較対照処理区の感染細胞培養液に含まれる感染性ウイルスの量と比較すると、1 mg/mL 濃度の UP 溶液を添加した感染細胞の培養液に含まれるウイルス量は 65%以上減少していました。また、0.1 mg/mL 濃度の UP 溶液を添加した感染細胞においても、ウイルス量は 20%減少していました (図 2)。このことから、UP は、2 日間培養した細胞での SARS-CoV-2 の複製を抑えることが示されました。

※4 「ウイルス複製阻害試験」はウイルスを細胞に感染させた後、その培養に UP を添加して、細胞内のウイルスが増殖するかどうかを調べる試験です。

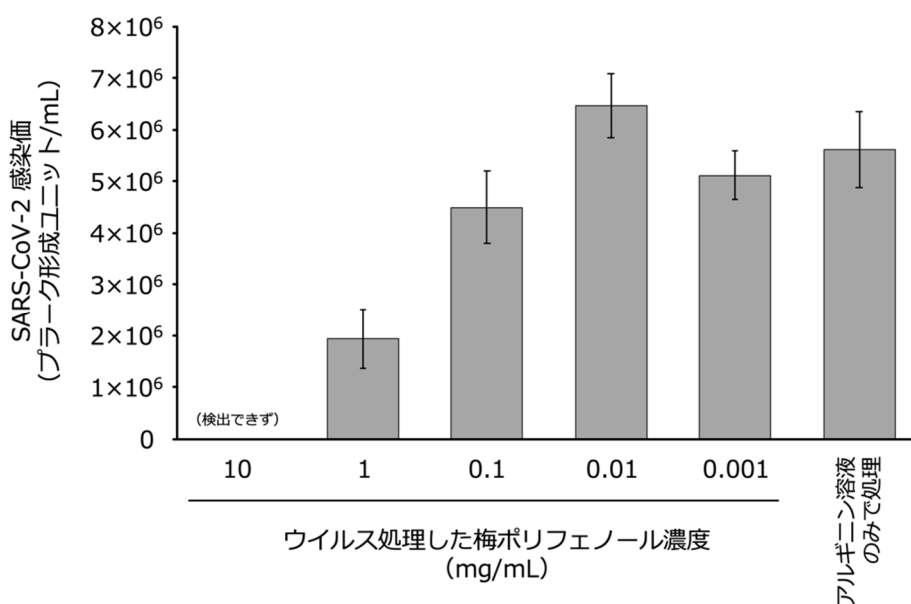


図 2. 梅ポリフェノールの SARS-CoV-2 複製阻害効果

【背景】

「梅はその日の難逃れ」と言うことわざがありますように、梅は古くから健康に良い食物とされてきました。紀州田辺うめ振興協議会では、「梅が健康に良い」ということを科学的・医学的に検証することを目的に、平成 22 年度より大学等と連携しながら梅の機能性研究に取り組み始めました。平成 24 年度からは梅ポリフェノールの研究に着手し、現在も、和歌山大学食農総合研究教育センターの三谷隆彦客員教授と教育学部山本奈美教授の研究グループおよび和歌山県立医科大学医学部小山一博士と同大学看護学部池田敬子准教授の研究グループと共同研究を進めております。

これまでの研究では、和歌山大学の研究グループが、梅酢からの UP の製造法と化学分析を行いました。また、様々な薬理実験で、UP には抗肥満、血糖値上昇抑制、降血压作用、骨粗鬆症予防、抗疲労作用、抗菌作用などの作用があることを明らかにしています。UP は化学的にはヒドロキシ桂皮酸と言うグループに属し、カフェ酸、p-クマル酸、フェルラ酸などが、糖や有機酸と結合した構造を持ち、大豆のイソフラボンや、ブルーベリーのアントシアニンとは異なったグループに属するフェノール化合物であります。

和歌山県立医科大学の研究グループは、UP が様々な DNA ウイルス (ヘルペスウイルス、他)、RNA ウイルス (インフルエンザウイルス、他) に対して、不活化作用や複製阻害作用を示すことを報告してきました。また、先に

カフェ酸が単独でヘルペスウイルスやインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス作用があることを報告しております。

このような背景から、現在猖獗を極めている新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）にUPが何らかの効果があるのではないかと考え、ウイルス学研究に優れた業績を持つ大阪医科薬科大学医学部微生物学教室の中野隆史教授、鈴木陽一講師らの研究グループに、令和3年2月からUPを提供致しました。同研究グループは大学内の物理的封じ込め施設（P3）内で、アッセイシステムを確立し、令和4年2月までにUPの効果を確認するに至りました。

【今後の見通し】

- UPの抗ウイルス作用に関する特許はすでに取得しております（特許第6049533号「抗ウイルス剤及びこれを含む医薬品等」）。
- UPの各種ウイルスに対する実験室レベルの報告に加え、インフルエンザウイルスに対する効果は臨床試験でも明らかになっております。今回新型コロナウイルスに対してもその機能性が明らかになり、梅を食する習慣が私たちの生活に重要であることが示唆されました。
- UPは安全性試験により安全性に優れていることが明らかになっており、各種加工食品、アルコール消毒薬などへの利用が期待されます。
- 梅の貴重な成分であるUPには生活習慣病に対する機能性も見込まれ、近い将来に機能性表示食品としての開発が期待できます。

【参考文献】

(文献1) T. Mitani, H. Mimura, A. Horinishi, Y. Tanaka, H. Yamanishi, T. Akagi, T. Oe, H. Koyama, Y. Hayashi, Y. Ozaki, Chemical Features of Phenolic Extracts Prepared on an Industrial Scale from a Processing Byproduct of the Japanese Apricot, Mume Fruit (*Prunus mume* Sieb. et Zucc.). *Jap. J. Food Engi.*, 18, 147-152 (2017).

(文献2) T. Mitani, A. Horinishi, K. Kishida, T. Kawabata, F. Yano, H. Mimura, N. Inaba, H. Yamanishi, T. Oe, K. Negoro, H. Mori, Y. Miyake, A. Hosoda, Y. Tanaka, M. Mori, Y. Ozaki. Phenolics Profile of Mume, Japanese Apricot (*Prunus mume* Sieb. et Zucc.) fruit. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 77, 1623-1627 (2013).

(文献3) T. Mitani, K. Ota, N. Inaba, K. Kishida, H.A. Koyama. Antimicrobial Activity of the Phenolic Compounds of *Prunus mume* against Enterobacteria. *Biol. Pharm. Bull.*, 41(2), 208-212 (2018).

(文献4) 志賀勇介, 土田辰典, 原雄大, 岸田邦博, 前田正信, 宮下和久, 藤原真紀, 山西妃早子, 矢野史子, 三谷隆彦. 梅酢ポリフェノール抽出物の安全性の検討. *Memoirs of the Faculty of Biology-Oriented Science and Technology of Kinki University*, 28, 28-40 (2011).

- (文献5) K. Ikeda, M. Nishide, K. Tsujimoto, S. Nagashima, T. Kuwahara, T. Mitani, A.H. Koyama. Antiviral and Virucidal Activities of Umesu Phenolics on Influenza Viruses. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 73, 8-13 (2020).
- (文献6) M. Nishide, K. Ikeda, H. Mimura, M. Yoshida, T. Mitani, A.H. Koyama. Antiviral and virucidal activities against herpes simplex viruses of umesu phenolics extracted from Japanese apricot. *Microbiology and Immunology*, 63, 359-366 (2019).
- (文献7) H. Utsunomiya, M. Ichinose, K. Ikeda, M. Uozaki, J. Morishita, T. Kuwahara, A.H. Koyama, H. Yamasaki. Inhibition by caffeic acid of the influenza A virus multiplication in vitro. *International Journal of Molecular Medicine*, 34(4), 1020-1024 (2014).
- (文献8) K. Ikeda, K. Tsujimoto, M. Uozaki, M. Nishide, Y. Suzuki, A.H. Koyama, H. Yamasaki. Inhibition of multiplication of herpes simplex virus by caffeic acid. *International Journal of Molecular Medicine*, 28(4), 595-598 (2011).
- (文献9) 池田敬子, 辻本和子, 西出充徳, 味村妃紗, 三谷隆彦, 長尾多美子, T. Arakawa, 桑原知己, 小山西. 梅酢ポリフェノールの抗ウイルス活性とその応用(呼吸器感染症予防)に向けた試み. 日本防菌防黴学会誌 = *Journal of Antibacterial and Antifungal Agents*, 49(6), 307-315 (2021).

お問い合わせ先

田辺市役所 農林水産部 農業振興課 梅振興室
(紀州田辺うめ振興協議会事務局)

TEL : 0739-26-9959

E-mail : ume@city.tanabe.lg.jp