

■ 緒言

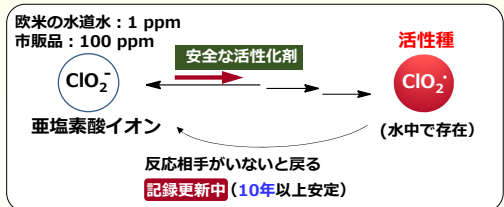
亜塩素酸イオンを主成分とする除菌・消臭剤を創薬に応用したいという創薬相談から、そのメカニズムの解明が進み、高難度の化学反応であるメタンの酸化反応が発見された。常温・常圧下、二酸化炭素の排出なしに天然ガスの主成分であるメタンガスを全て液体燃料であるメタノールとギ酸に変換する反応は、汎用性高分子の表面改質にも有効であった。

本コンソーシアムでは、さらに高難度の化学反応を開拓すると共に、光、温度、マイクロ波等の物理的な要因によって導入される酸素官能基の種類や導入量が異なることを確かめ、これらを制御するための学理を追究し、高分子の高機能化やデバイスへの応用を検討する。また、食品添加物や農薬・医薬品等への幅広い応用の基礎となる基盤化学の推進を試みる。

本シンポジウムではメタン酸化、クライオ電顕への応用、除菌・消臭剤を用いた新型コロナウイルス対策に活用した研究例を報告する。

■ メカニズム解明から「MA-T」と命名

亜塩素酸イオンは、不均化、二量化を経て三段階で水性のラジカル活性種が発生し、不均化の段階が化学平衡であることを証明した。化学平衡定数に影響を与える活性化剤の作用とイオンの初濃度に応じて除菌消臭剤の効果を変えることが可能であることも判明した。



元のイオンと水の中で僅かに生成する活性種は化学平衡の関係にある。活性種は反応する相手がいなければ消失し、生成と消失を繰り返すためその濃度は常に一定となる。菌やウイルスと反応して活性種が消費されると、消費された分だけ元のイオンから供給されるため、要時生成型亜塩素酸イオン水溶液(Matching Transformation system®)と命名された。MA-Tは株式会社「赤ちゃん」にも使える「を」をテーマに17年間の歳月をかけて開発した除菌消臭剤のシステムであり、大阪大学がメカニズムを解明した。

本システムの活性化の強弱を制御すれば、広範囲の応用展開が可能であり、本コンソーシアムでは主に右の4課題を中心に応用化研究を推進中である。

■ 細菌やウイルスに対する効果を論文で公開

菌種	MA-T (化研品)	MA-T (化粧品)	菌種	MA-T (化粧品)	MA-T (化研品)
Porphyrionomonas gingivalis	5	N/A	S. pyogenes	10	1.5
A. actinomycetemcomitans	2	3	Vibrio parahaemolyticus	10	10
Streptococcus mutans	3.5	3.5	Enterococcus faecalis	3	4
Bacillus cereus	3	3	Pasteur multocida	6	6
Candida Albicans	10	10	Yersinia enterocolitica	10	10
Pseudomonas aeruginosa	40	—	Yersinia pseudotuberculosis	15	15
Escherichia coli	15	15	Salmonella Enteritidis	3	3
Trichophyton tonsurans	2.5	2.5	Campylobacter jejuni	2	2
T. mentagrophytes	7.5	7.5	Haemophilus influenzae	4	5
P. acnes	1.5	2	Staphylococcus aureus	2	2

菌・ウイルス名	濃度	試験結果 (%)
SARS-CoV-2	100 ppm	99.22%
MERS-CoV	100 ppm	99.82%
新型コロナウイルス (COVID-19)	150 ppm	99.98%
新型コロナウイルス (COVID-19)	50 ppm	99.98%
C型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus)	100 ppm	99.96%
B型肝炎ウイルス (Hepatitis B Virus)	100 ppm	74.5%
デングウイルス (Dengue Virus)	100 ppm	98.70%
サルモネラ菌 (Salmonella)	200 ppm	98.10%

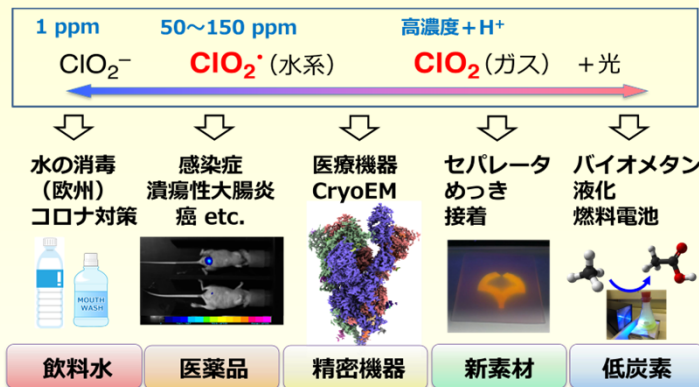
※大阪大学微生物学研究所 松澤治教授が評価 ※濃度と反応時間は全て1分間

OPERA採択後にCOVID-19が発生し、SARS-CoV-2に対する効果を調べ、種々の菌やウイルスに対する効果を論文にまとめて公開した(BPB Reports, 4(3), 78-84 (2021)).

細菌に対しては菌体内のグルタチオンやNADPHなどの還元剤がMA-Tと反応し、ミトコンドリアの呼吸鎖の不調からアポトーシス様に死滅することが判明している(BPB Reports, 3(6), 174-178(2020)).

■ 広範な応用研究の展開 (主な研究成果)

MA-Tの中で生成する活性種の濃度は、原料となる亜塩素酸イオン (ClO_2^-) の濃度と化学平衡を生成物側に傾ける触媒の動きの2つで制御される。強酸を加えると二酸化炭素のガスが発生し、さらに光で活性化するとメタンの酸化反応が進行する。活性化の度合いを様々な制御することによって、水の消毒や航空機の除菌・消臭 (日本ではほぼ全機に導入) に利用されるほか、理化学機器への応用、バイオメタンの液体燃料への交換など、様々な応用化研究が展開されている。



■ 展開1 (a): メタン酸化をはじめとした新規合成反応の開拓

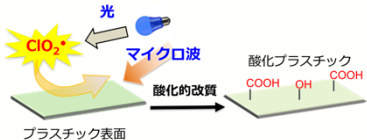
欧州の飲料水にも含まれる「亜塩素酸ナトリウム」に酸を加え、光で活性化させ、MA-Tの系を最も強く活性化させると、超高難度のメタン酸化が進行する。特に、フルオロス溶媒とMA-Tの水溶液の二相系で反応させると、メタンガスが全てメタノールやギ酸に変換でき、水相にて回収できる (Angew. Chem. Int. Ed., 2018, 57, 2126)。

メタンガスの地球温暖化係数は二酸化炭素の約25倍であり、家畜から大量に放出されるバイオメタンガスが問題となっている。我々はOI機構と連携して北海道釧路市に1,000Lのバイオメタンガスプラントを建設し、2022年7月から実証実験を開始している。

一方、世界で年間2000トンも生産されている有毒ガスのホスゲンクロロホルム溶媒中でin situに発生させ、様々な有機合成反応に応用できることも判明し、さらなる応用化も期待されている (Chem. Comm., 58, 6176-79(2022), RSC Advances, 12, 31412-14(2022)).

■ 展開1 (b): 汎用性高分子材料の高機能化

メタンの酸化反応はポリプロピレン (PP) をはじめとした汎用性高分子の表面に対しても適用でき、水酸基やカルボン酸などの酸素官能基を導入できることを見出した (Chem. Commun., 2019, 55, 4723)。材料によって導入される官能基の種類や量が異なることも分かっており、表面改質による様々な機能を付与した「新素材」の開発が期待されている (Polymer J., 14, 3(2022))。



■ 展開2: グラフェンの酸化修飾によるクライオ電顕のツールの開発

高分子材料の表面を酸化修飾後、N-ヒドロキシスチレンイミドエステル (NHS) やエピクロロヒドリンで化学修飾を行えば、タンパク質を固定化できる。

クライオ電顕に広く用いられているグラフェン膜を貼ったグリッド (Quantifoil®) にも適用可能であり、エピクロロヒドリン処理を行うことでグラフェンの膜上にタンパク質を固定化し、サンプル調製にかかる時間を大幅に削減できることに成功した (Sci. Reports, in press)。

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質と抗体の複合体の構造解析では、結晶構造解析に必要なサンプル量の2000分の1の試料で済み、解析も2~3日で可能で、エピソードの決定を効率よく実行可能であることが判明している (Comm. Biol., 5, 669(2022))

■ 展開3: 新型コロナウイルス感染症対策

SARS-CoV-2はACE2受容体を介して侵入することが知られていたが、大阪大学薬学研究所の阪井教授らがヒトの敵体を用い、ACE2受容体の発現は肺よりも唾液腺の方が多く、導管上皮細胞に集中していることを世界初で報告した (Oral Sci Int. 10, 1002(2020))。同時に、口腔内で増えたウイルスによる飛沫感染や不顕性感染による重症化に関する仮説を提唱し、米国NIHのグループによって実証されている (Nature Medicine, 27, p.892-903 (2021))。

そこで本コンソーシアムでは、MA-Tを含んだ市販のマウスウォッシュによる口腔ケアの安全性と効果を検証するとともに (Toxicology, 477, 153254(2022))、モンゴルにおける学校やオペラ公演などでの社会実験も実施して一定の効果が認められている。

なお、高齢者向けの口腔ケア用品の商品開発 (口腔ジェル) も行い、令和4年2月に上市した。

新モンゴル日馬富士学園での社会実験

生徒	1662名	✓ 1年前より 55~60%低下
教員	206名	✓ 周辺校より 40~45%低下
合計	1868名	

(出典: 株式会社エースネット, TOPICS: 2022年4月6日
http://acenet-inc.jp/files/2020406.pdf)

