

新型コロナウイルスに対する 抗ウイルス作用を示す化合物

琉球大学 教育学部

教授 照屋 俊明

脅威となる感染症

新型インフルエンザ

1968年 香港インフルエンザ

2009年 新型インフルエンザ（H1N1）

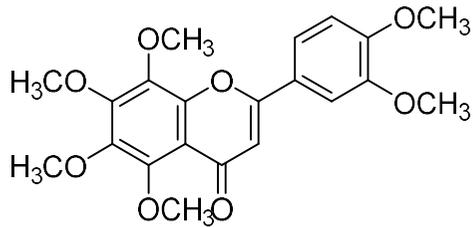
新興感染症

2003年 重症急性呼吸器症候群（SARS）

2009年 中東呼吸器症候群（MERS）

2019年 新型コロナウイルス（COVID-19）

沖縄県 成長分野リーディングプロジェクト創出事業 (H29-31, R2-3)

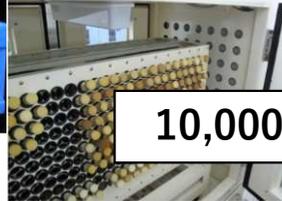


ノビレチン

シークワサー



糸状菌培養液5,120サンプル
放線菌培養液5,724サンプル



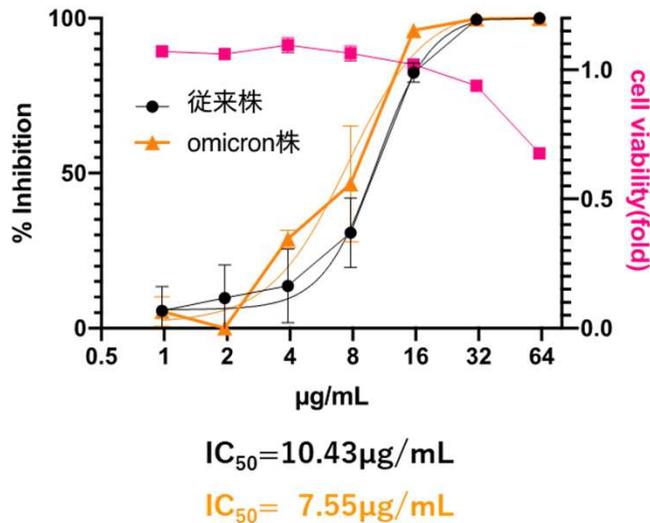
10,000サンプル以上



植物抽出物300サンプル、
海洋生物抽出物120サンプル
化合物ライブラリー (全48化合物)

本事業

ノビレチン



ノビレチンの抗コロナウイルス活性

詳細な薬理活性評価

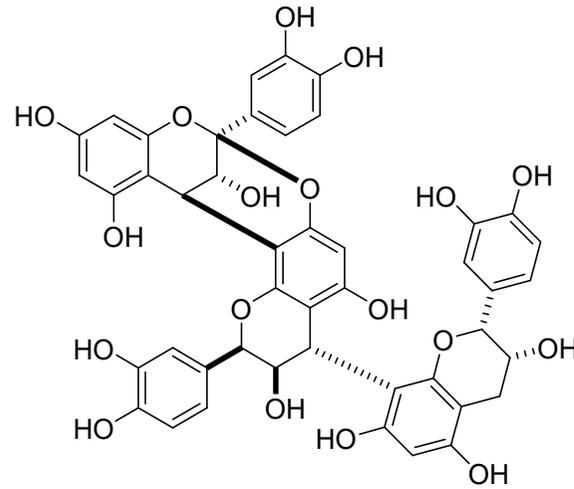
抗マラリア活性を有する抗感染症
シーズを単離 (新規化合物を含む)

1. 沖縄生物資源の更なる拡充
 - 糸状菌、放線菌、植物、海洋生物等
2. スクリーニング
 - 抗マラリア活性、薬剤耐性、抗真菌について評価
3. 化合物の分離、同定
 - 沖縄生物資源 (微生物、植物) に含まれる化合物の分離

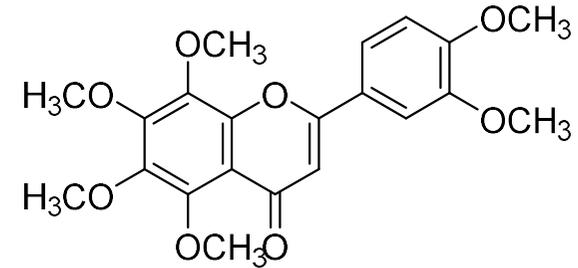
新たな素材の選定

抗ウイルス剤、医薬部外品等の開発

沖縄産植物由来の「抗ウイルス活性物質」



カテキン三量体
(主成分 シンナムタンニンB₁)



ノビレチン

抗ウイルス活性
(新型コロナウイルス)

46 µg/mL (従来株)

10.4 µg/mL (従来株)

7.6 µg/mL (omicron株)

供給量/年

1 kg 程度

(カテキン三量体を
約10%含む抽出物)

200~300 kg 程度

(ノビレチン、タンゲレチンを
80~85%含む粉末原料)

安定性

△

○

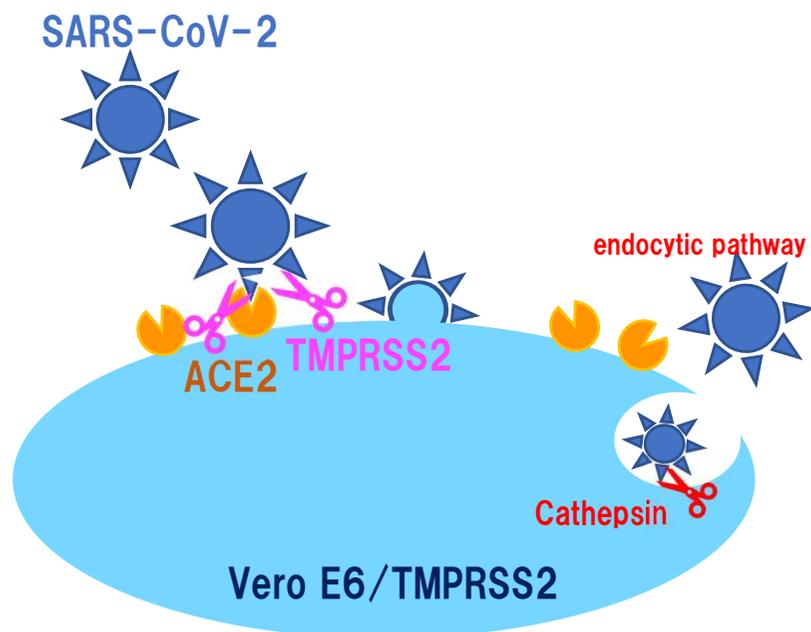
原料 (植物)

オキナワニッケイ
樹皮

シークワサー
果皮

予算をかけて廃棄されている搾汁残渣
(年間2,000~3,000トン)を原料として使用

新型コロナウイルスに対する *In vitro* 抗ウイルス活性評価系



新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染
感受性細胞*を用い、*in vitro*で抗ウイルス
活性を評価する系を確立



* Vero E6, Vero E6/TMPRSS2
293T/ACE2, Calu3など

消毒薬のウイルス不活化
既存薬の抗ウイルス活性

の評価が可能

ACE2 : SARS-CoV及びSARS-CoV-2の受容体

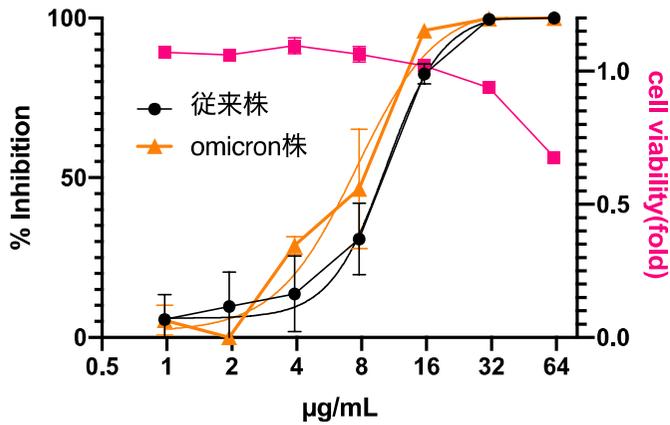
TMPRSS2 : 呼吸上皮に発現している宿主の
タンパク質分解酵素のひとつ

新型コロナウイルスに対する「ノビレチン」 の抗ウイルス活性



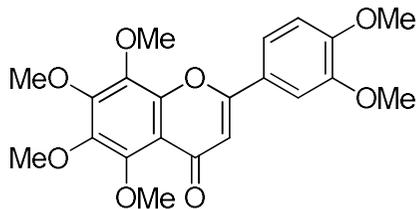
シークワーサー

ノビレチン



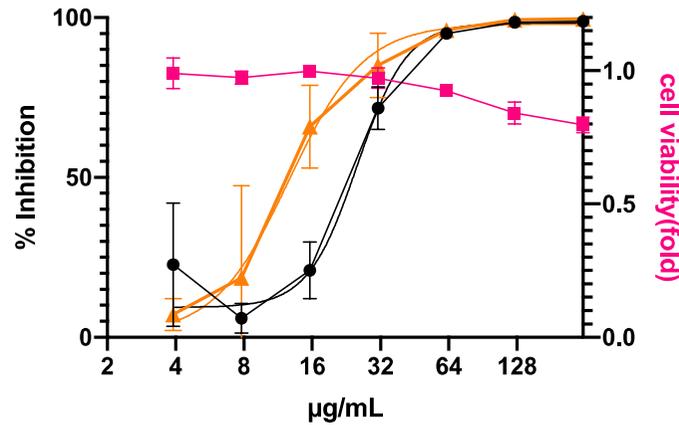
IC₅₀=10.43µg/mL

IC₅₀= 7.55µg/mL



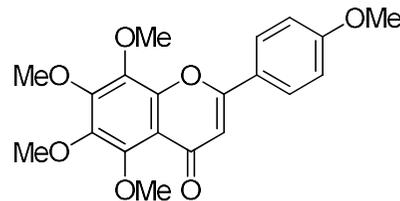
ノビレチン
(NOB)

タンゲレチン



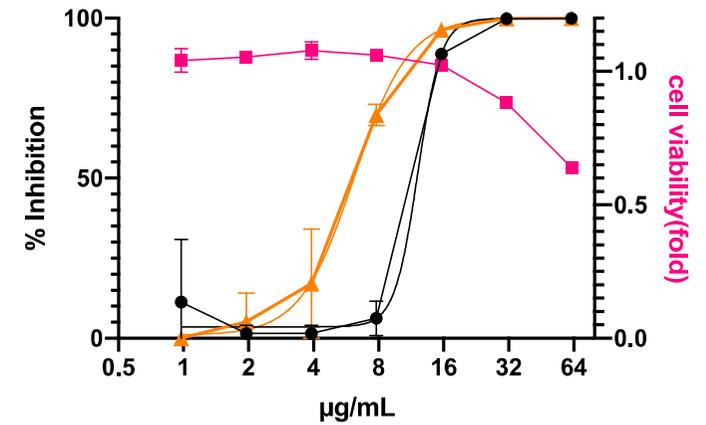
IC₅₀=25.31µg/mL

IC₅₀=12.68µg/mL



タンゲレチン
(TAG)

PMF (3,5,7,3',4'-Pentamethoxyflavone)



IC₅₀=12.15µg/mL

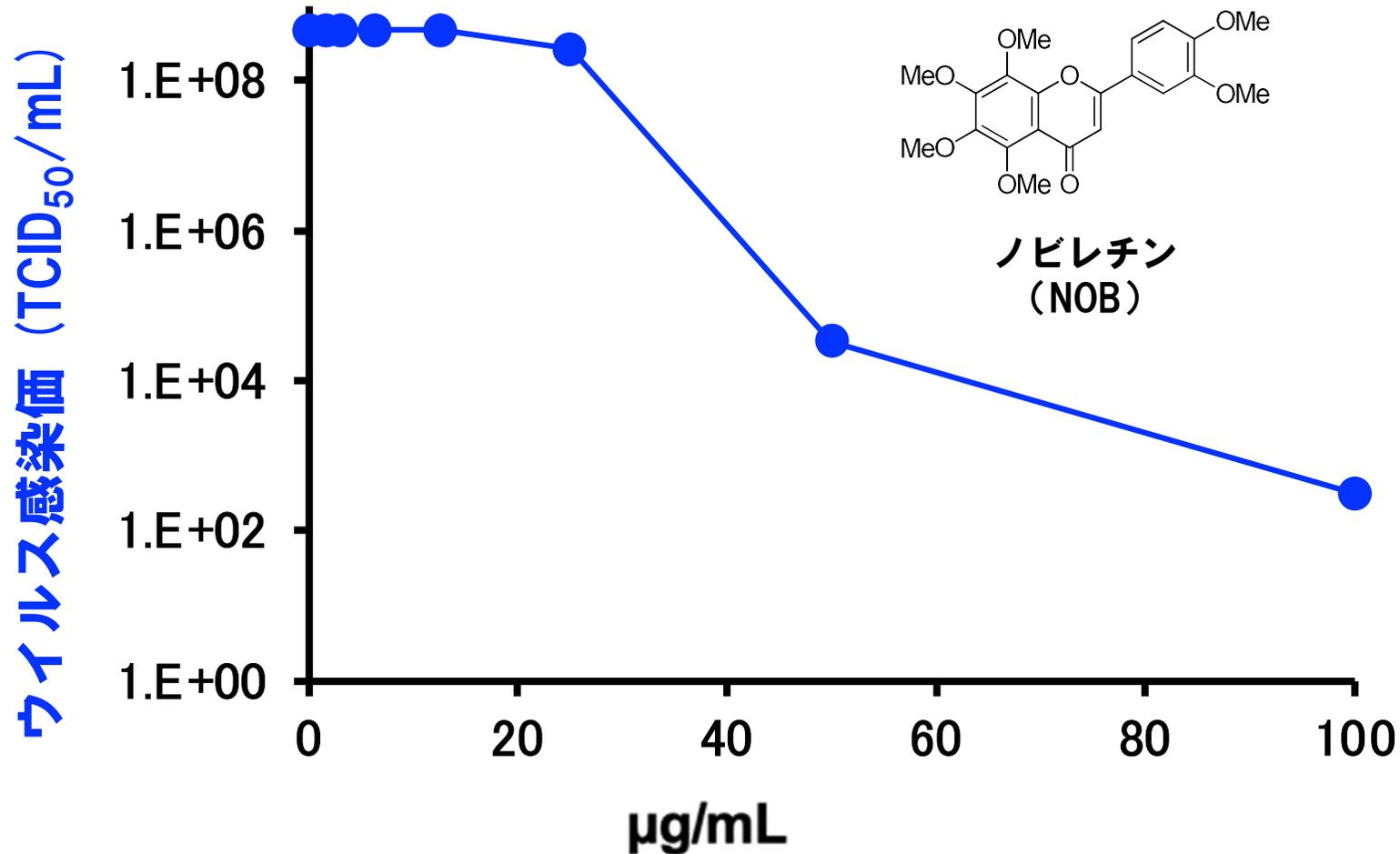
IC₅₀= 6.18µg/mL

ポリメトキシフラボノイド
(PMF)

濃度依存的にSARS-CoV-2（従来株、オミクロン株）に対する抗ウイルス活性を示した

新型コロナウイルスに対する「ノビレチン」 の抗ウイルス活性

- Vero細胞に200 pfu/mlでウイルス感染
- 2日後、培養上清の10倍階段希釈液を調整し、VeroE6/TMPRSS2細胞に添加
- 3日後、プレートを回収

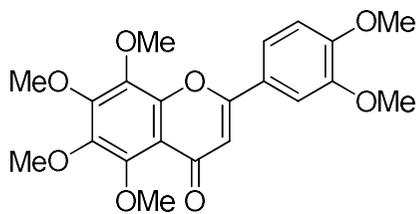


48 µg/mLでウイルス感染価を > 1,000倍低下させた！

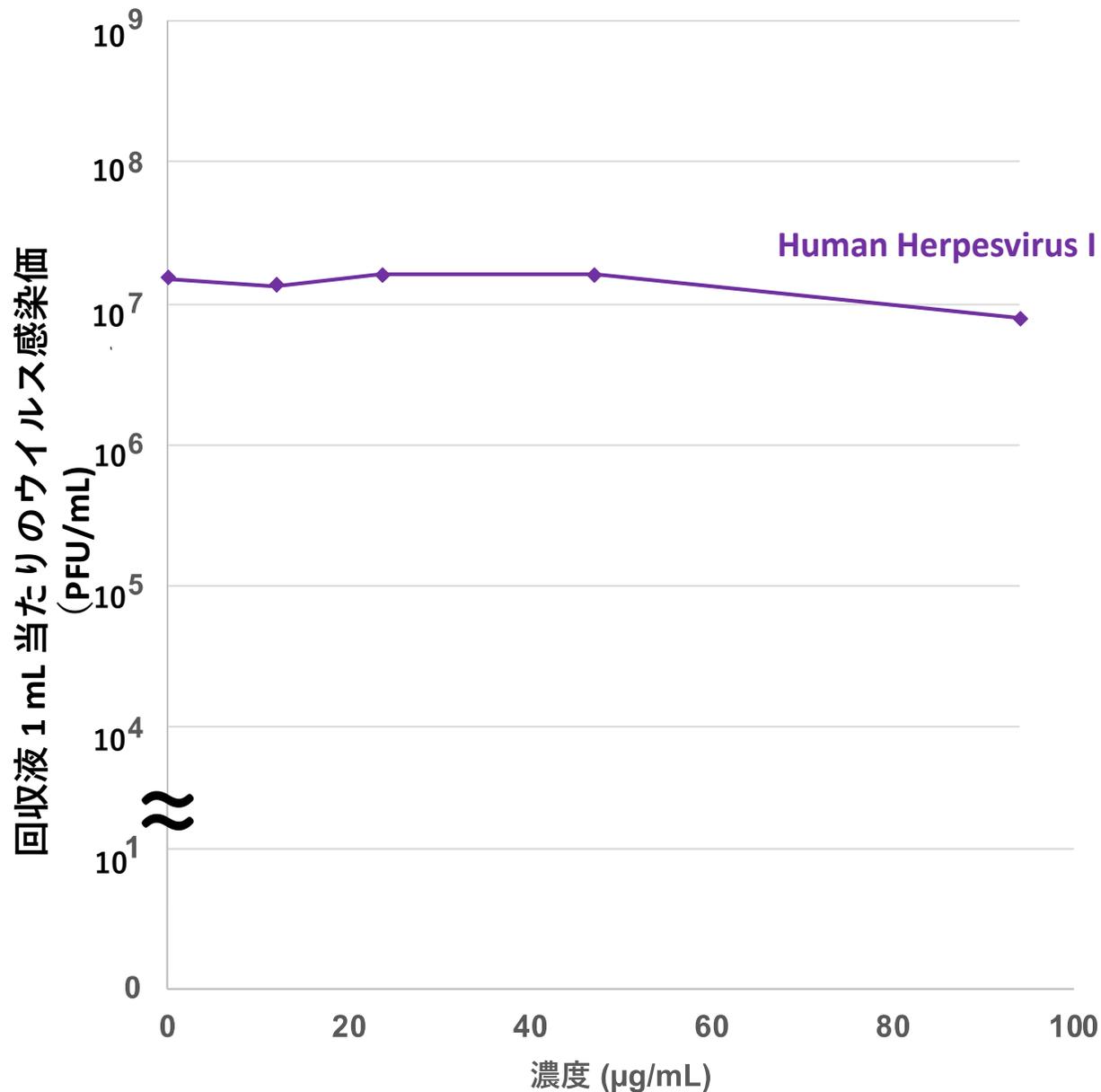
各種ウイルスに対する「ノビレチン」の抗ウイルス活性

帯状疱疹ウイルス
口唇ヘルペスなどの水疱性疾患

二本鎖DNAウイルス
エンベロープを持つ



ノビレチン
(NOB)

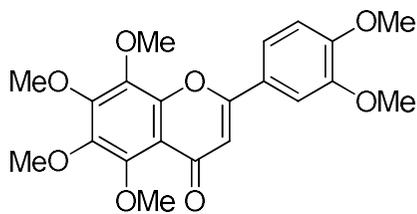


単純ヘルペスウイルスに対しては100 μg/mLでも抗ウイルス活性を示さなかった・・・

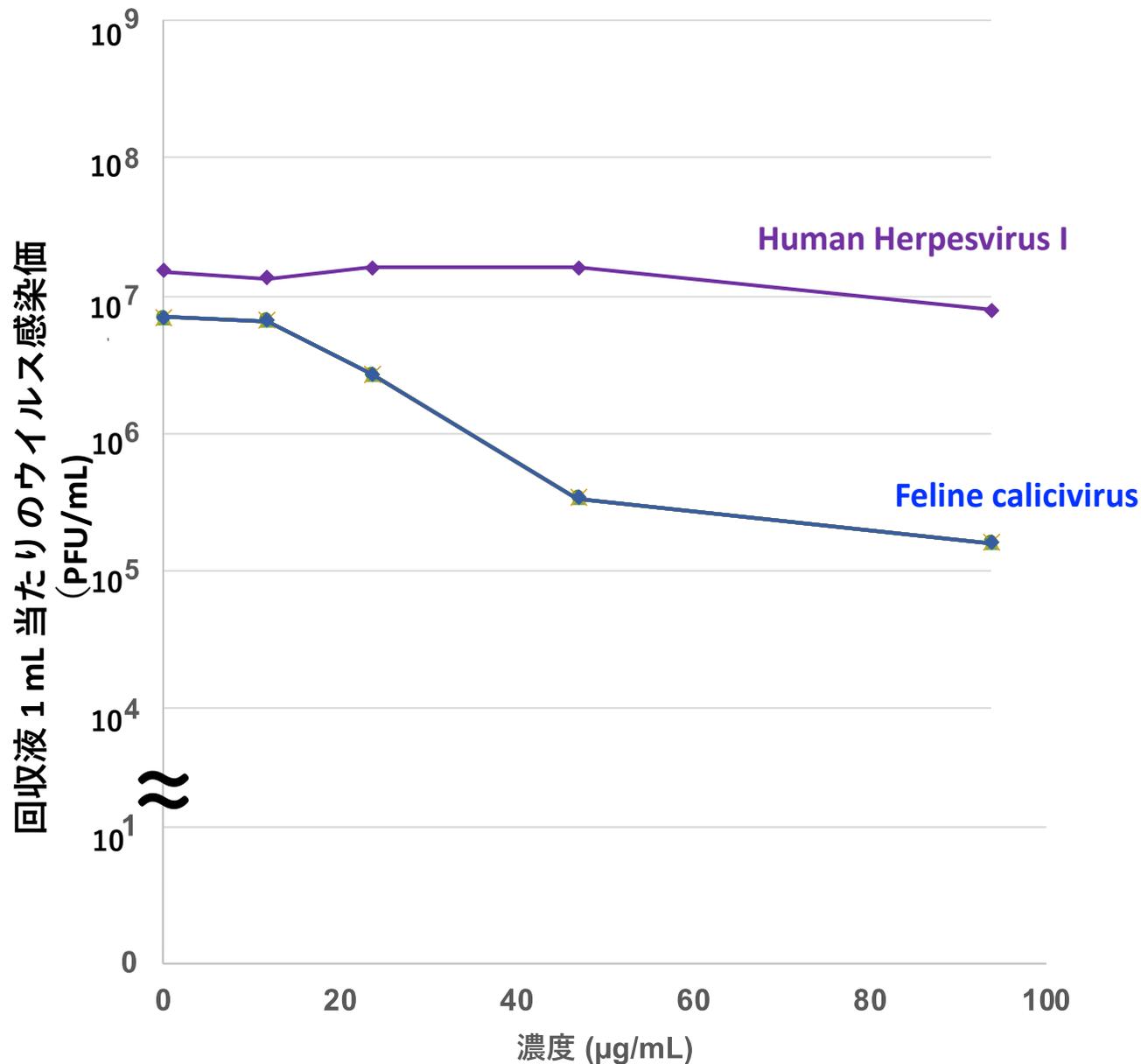
各種ウイルスに対する「ノビレチン」の抗ウイルス活性

ネコカリシウイルス感染症
(ノロウイルスの代替で実験に使用)

一本鎖プラスRNAウイルス
エンベロープを持たない



ノビレチン
(NOB)

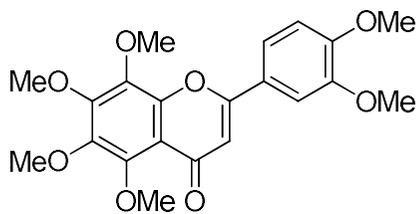


ネコカリシウイルスに対して濃度依存的な抗ウイルス活性を示した！
(100 μg/mLでウイルス感染価を約100倍低下させた)

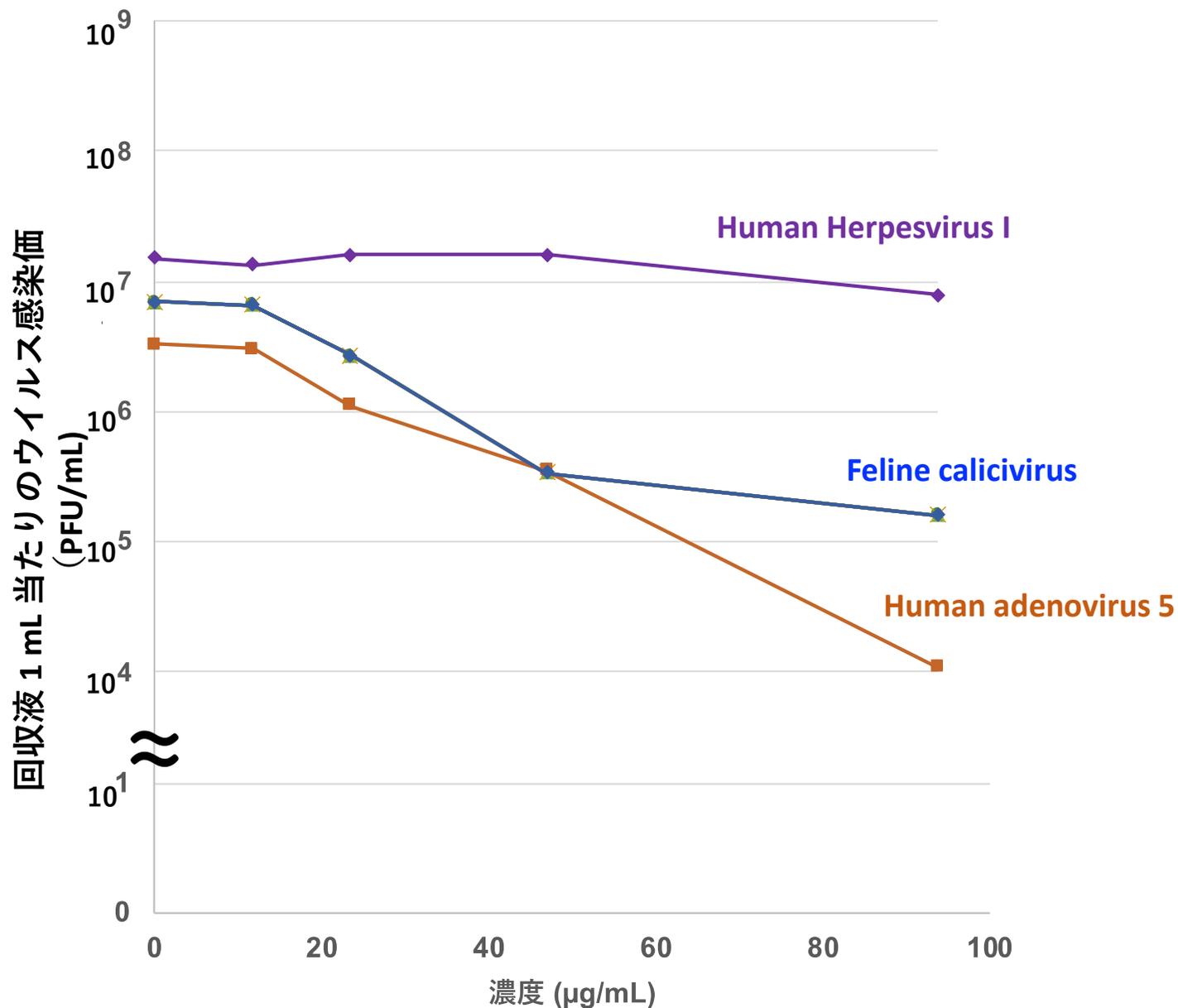
各種ウイルスに対する「ノビレチン」の抗ウイルス活性

アデノウイルス
「風邪」「プール熱」
流行性角結膜炎（はやり目）

二本鎖 DNAウイルス
エンベロップを持たない



ノビレチン
(NOB)

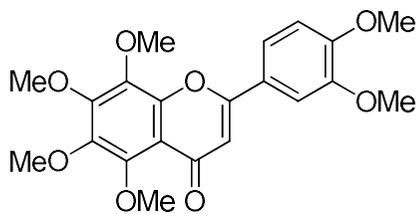


アデノウイルスに対して濃度依存的な抗ウイルス活性を示した！
(100 μg/mLでウイルス感染価を>100倍低下させた)

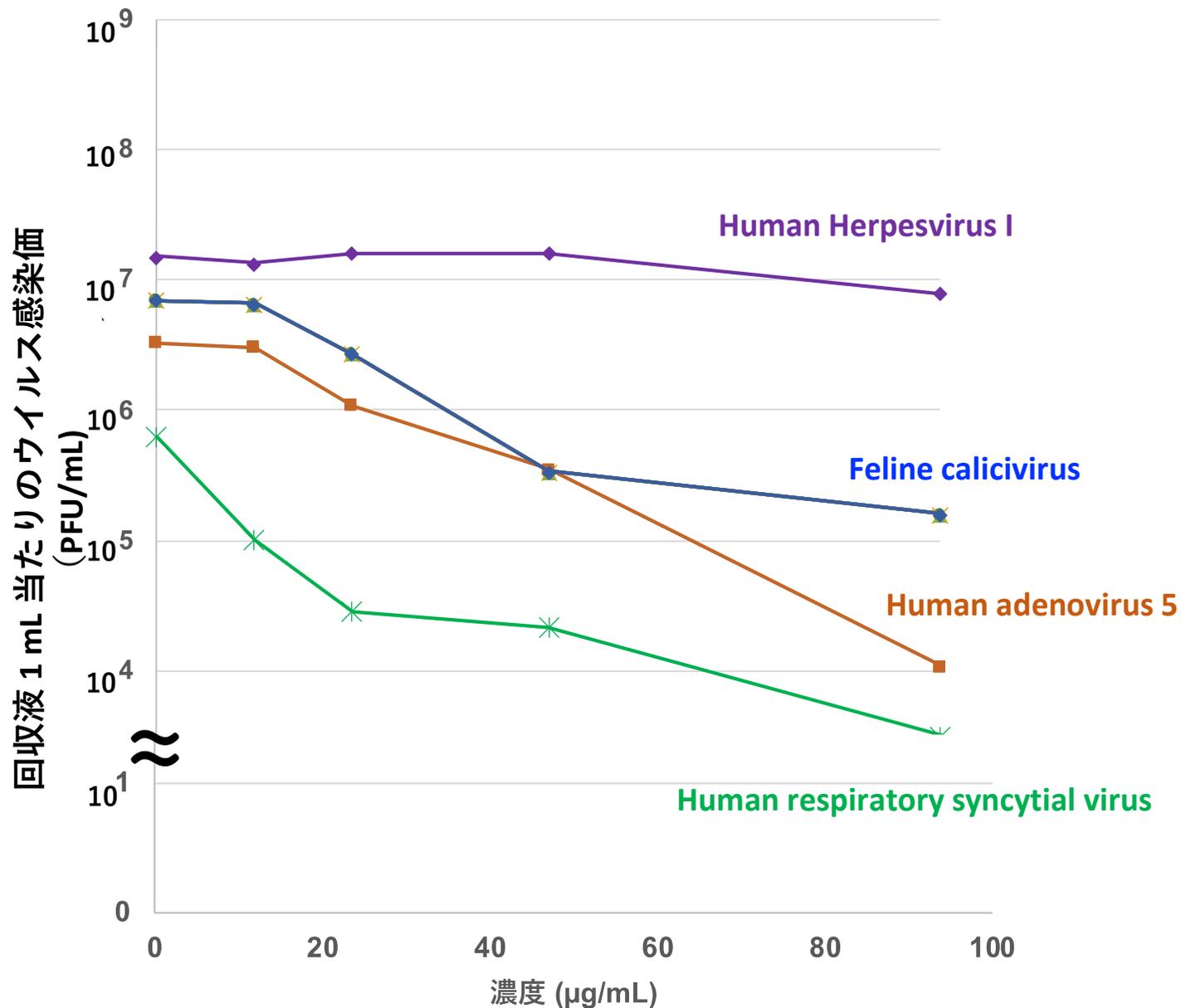
各種ウイルスに対する「ノビレチン」の抗ウイルス活性

RSウイルス
乳児期の細気管支炎

1本鎖マイナスRNAウイルス
エンベロップを持つ



ノビレチン
(NOB)

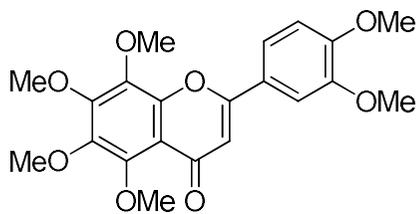


RSウイルスに対して濃度依存的な抗ウイルス活性を示した！
(100 μg/mLでウイルス感染価を>100倍低下させた)

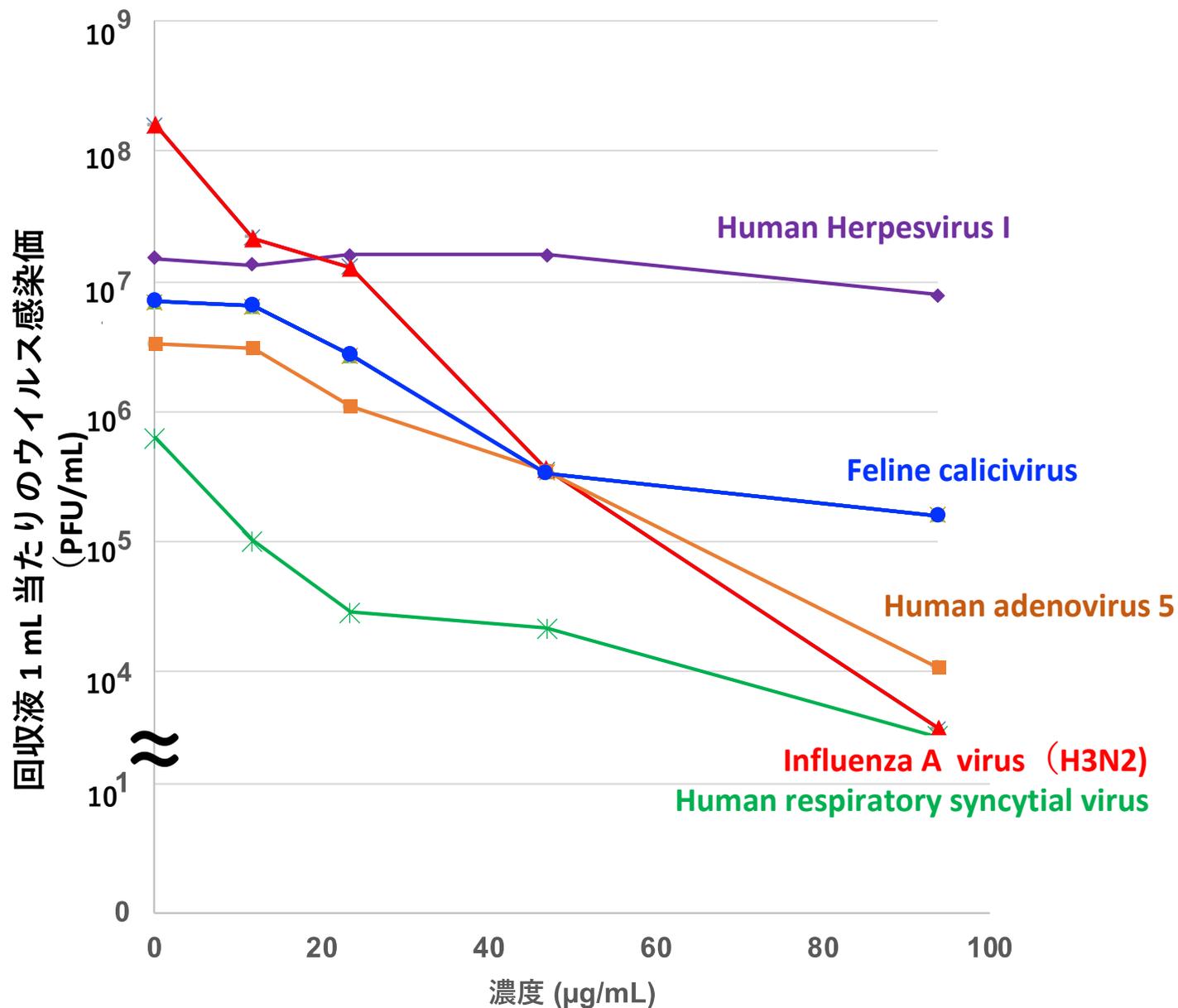
各種ウイルスに対する「ノビレチン」の抗ウイルス活性

インフルエンザウイルス

1本鎖マイナスRNAウイルス
エンベロップを持つ



ノビレチン
(NOB)



インフルエンザウイルスに対して濃度依存的な抗ウイルス活性を示した！
(100 μg/mLでウイルス感染価を > 10,000倍低下させた)

ノビレチン高純度粉末の製法について

ノビレチン高純度粉末ノビレックス®の 特許製法の確立

健康機能の有効摂取量：NOB 30mg

- ・ ジュース原液約200ml
(希釈：1ℓ以上)
- ・ 果皮やジュース乾燥粉末：10g以上
(苦い、酸っぱい、高い → 継続できない)



(シークワーサー果皮)

乾燥

エタノール抽出

アルカリ沈殿

ノビレックス®
PMF-90 :(>95%)
(Polymetoxo flavones)

- ・ 日本特許査定(JPB5735184)
太陽化学・R製薬社へ技術移転
沖縄発明協会会長賞受賞
- ・ 国際特許査定：
米国・EU・中国・インド・韓国

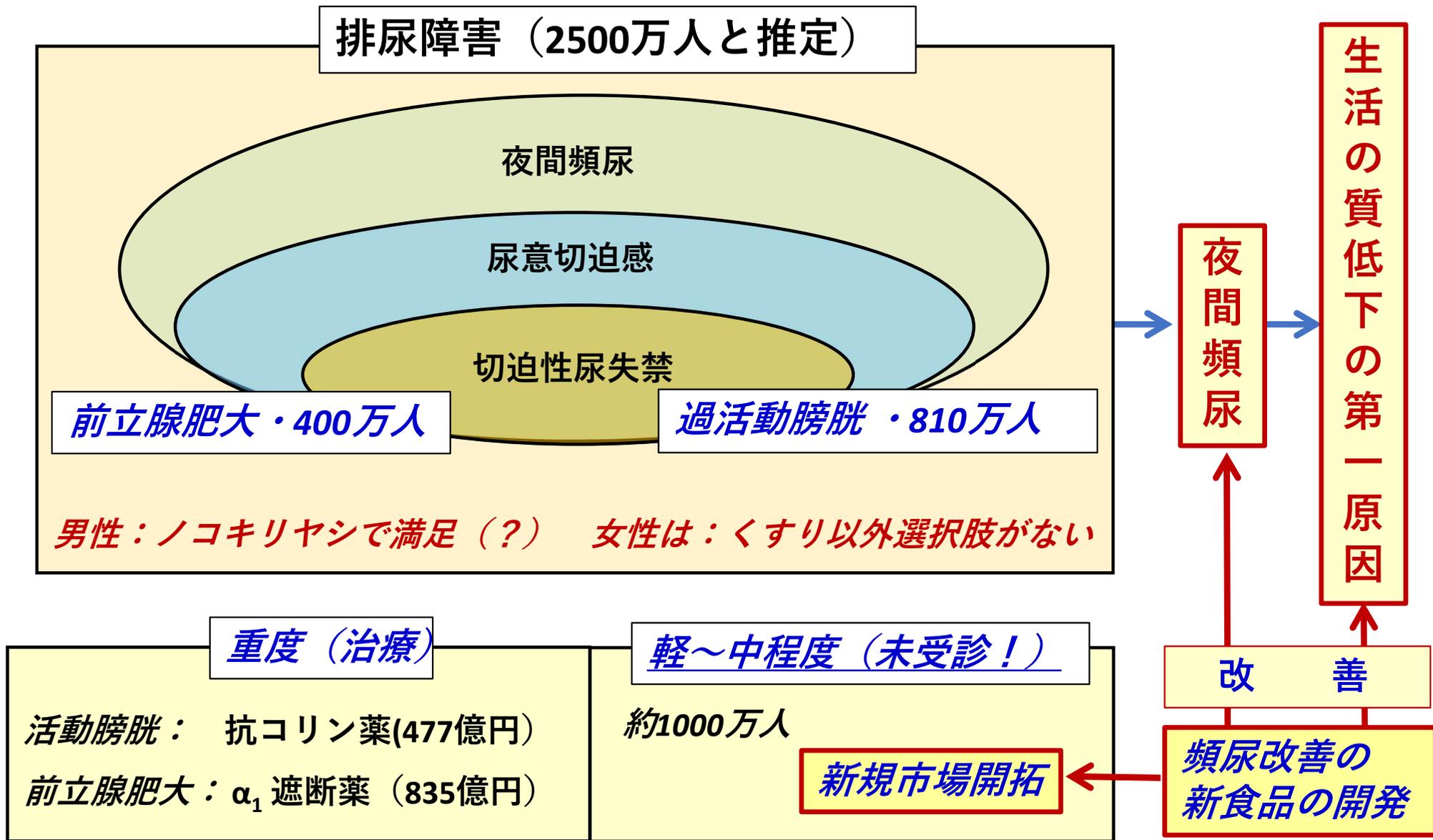
【国際公開番号】
WO2014/057727

技術革新

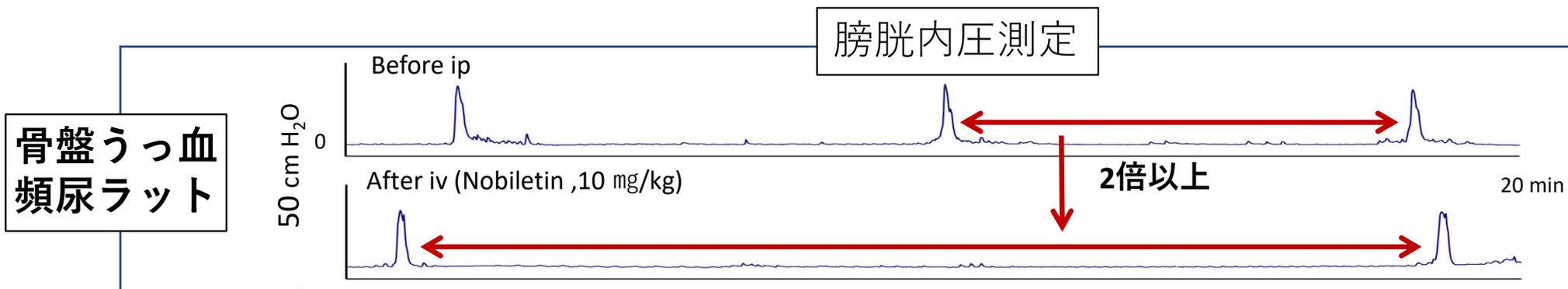
ノビレックス®の優位性

- ・ 高純度 (既存の10倍)
少量摂取:1日50mg
- ・ 低価額 (既存の3分1)
- ・ 製剤選択肢 (カプセル・タブレット)
- ・ 農薬の除去

生活の質低下の主な原因：夜間の排尿障害



ノビレチンの排尿障害改善効果



・ヒト試験対象

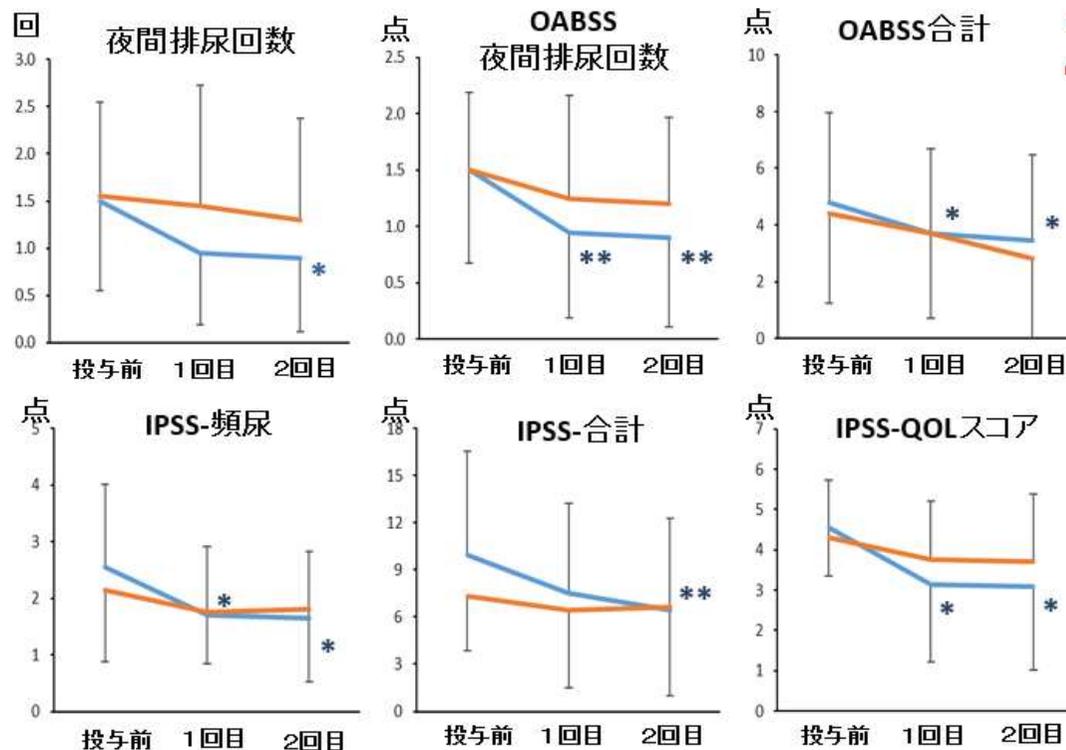
- ①ノビレックス摂取群：20例
- ②ノビレックス非摂取群：20例

・投与量と期間

- ①ノビレックス（PMF100mgカプセル、NOBとして30と60mg）
- ②6週間投与（調査、3週・6週目）

・検査項目

- ①排尿症状の問診票を記載
- ②血液検査と血圧・脈拍の測定
- ③有害事象の有無の聴取



— ノビレックス摂取群
— ノビレックス非摂取群

IPSS: 国際前立腺症状スコア
OABSS: 過活動膀胱症状スコア

2019年7月発売開始

シークワサーの「緑の力」を科学した
ノビレチンアミノプラス
Nobiletin Amino+
高純度ノビレチン粉末(ノビレックス®PMF90)使用



“トイレが気になる”
“夜中に何度も…”
という方へ!



「夜のトイレが心配」「キレと勢いが無くなった」「旅行や外出が心配」…
そんなお悩みを抱える中高年層に!

『Nobiletin Amino+』発売!!

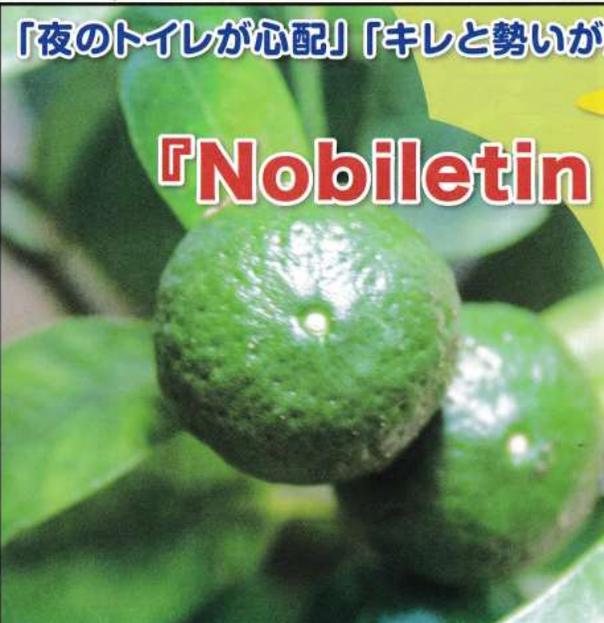
高純度ポリメトキツフラボノイド抽出粉末

【Nobiletin Amino+(ノビレチンアミノプラス)】は、沖縄県産シークワサーの果皮を独自製法で抽出した高純度ノビレチン粉末(ノビレックス®PMF90)にアミノ酸の成分「グリシン」を配合した製品です。

〈高純度ノビレチン粉末(ノビレックス®PMF90)〉とは…

- ◆琉球大学発ベンチャー企業・株沖縄リサーチセンターが確立した製法により抽出された成分。
- ◆ノビレチン50%以上、タンゲレチン30%以上を含有。

【内容量・価格】
91.8g(1包3.06g×30包)・9,500円(税別)



従来技術とその問題点

主な抗菌・抗ウイルス剤

アルコール系

エタノール、イソプロピルアルコール等

問題点→アルコールアレルギー

塩素系

次亜塩素酸ナトリウム

問題点→皮膚荒れ等の問題

ポリフェノール系

エピガロカテキンガレート

問題点→化合物の安定性

新技術の特徴・従来技術との比較

- ポリメトキシフラボノイドの一種であるノビレチンに抗ウイルス作用がある事を見出した。
- ノビレチンを高純度に含む原料を用いた化粧品、サプリメントの販売実績あり。
- ノビレチンは室温での安定性が高い。
- ノビレチンを高純度に含む原料の製造法が確立されている。
- 従来の抗ウイルス剤の問題点を回避できる可能性がある。

想定される用途

抗ウイルス作用による用途

- ・ のどケア用のタブレット
- ・ 口腔用スプレー
- ・ 化粧品類やハンドジェル

抗ウイルス作用以外の用途

- ・ 排尿改善のサプリメント等

実用化に向けた課題と 企業への期待

- ・ 効能を引き出せる製剤化の検討
- ・ 製品の販路拡大



***ノビレチン高純度粉末については…**

- ・ 数十キロスケールで製造可能
- ・ 製剤の選択肢が多い

本技術に関する知的財産

- ・ 発明の名称 : 抗ウイルス活性を有する飲食可能な
ポリアルコキシフラボノイドを含む
経口用組成物
- ・ 出願番号 : 特願2022-212853
- ・ 出願人 : 国立大学法人琉球大学、
学校法人北里研究所
- ・ 発明者 : 照屋 俊明、石井 貴広

お問い合わせ先

琉球大学

総合企画戦略部 研究推進課 産学連携推進係

TEL **098 – 895 – 8031**

Email sangaku@acs.u-ryukyu.ac.jp