

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：33101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860459

研究課題名(和文) 両親媒性物質との複合体化を利用した新規殺菌消毒薬の開発

研究課題名(英文) Development of novel disinfectant using complexation with amphiphilic substance

研究代表者

桐山 和可子 (Kiriya, Wakako)

新潟薬科大学・薬学部・助手

研究者番号：30714878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：CTABとo-cresolの分子複合体(CTAB:o-cresol=1:1)の芽胞状態での枯草菌に対する殺菌効果の比較を行ったところ、CTAB、o-cresolそれぞれの単体両者のPhysical-mixtureと比較して10から20%高いことが明らかとなった。またSDSと2,5-Dimethylphenolとの分子複合体(SDS/2,5-Dimethylphenol=1:1)の大腸菌に対する殺菌効果はそれぞれの単体両者のPhysical-mixtureと比較して90%程度高いことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the bactericidal effect of the molecular complex of CTAB and o-cresol (purification ratio CTAB / o-creso = 1: 1) against *B. subtilis* in the spore state. As a result, CTAB / o-creso was found to be 10 to 20% higher than that of CTAB, o-resol alone, physical mixture of both. Furthermore, we examined the bactericidal effect of SDS and 2,5-dimethylphenol molecular complex (purification ratio SDS = / 2, 5-dimethylphenol = 1: 1) against *Escherichia coli*.

研究分野：Molecular biology

キーワード：分子複合体 殺菌消毒 両親媒性物質

## 1. 研究開始当初の背景

医療現場において手指や医療器具の殺菌消毒は感染症予防対策として日常的に行われており、現在使用されている殺菌消毒薬は広い抗微生物スペクトルを持つものから狭い抗微生物スペクトルのものまで一定の殺菌消毒効果が認められている。一方で、一部の *Mycobacterium tuberculosis* (結核菌) は高水準消毒薬であるフタラールには感受性であるが、ほぼ全ての細菌、ウイルスに有効であるといわれているグルタラールには抵抗性を示すなど、全ての細菌、ウイルスに対して同等の効果を示す殺菌消毒薬は存在しない。また、アルコール製剤は手指の消毒には高い効果が認められるが持続性に欠ける<sup>3)</sup>ため頻繁に使用することとなり、そのために起こる皮膚トラブルも臨床現場では度々みられる問題である。現在これらの問題を解決するために新しい殺菌消毒薬の開発が試みられているが、むしろ現存する殺菌消毒薬をできる限り有効に、安全に使用するという考え方が主流であるため、新規の殺菌消毒薬の開発は停滞しているのが現状である。しかしながら、「種を限定せず低濃度で効果があり、しかも持続性のある殺菌消毒薬」を開発することは、臨床現場で日常的に行われている殺菌消毒作業をより簡単で安全なものとすることができ、現場での作業や皮膚への負担を軽減することに繋がると考える。また近年では高齢化が進み在宅医療が盛んに行われており、医療関係者以外が日常的に殺菌消毒薬を使用する機会が増えていると言え、誰もが簡単に安全に使用できる殺菌消毒薬の開発を行うことは非常に意義のあることであると考え。当研究室ではこれまで「両親媒性物質と種々薬物との分子複合体生成」に関する研究を行

ってきた。複合体化技術はシクロデキストリンと難溶性医薬品を複合体化することによる溶解度

の改善など、医薬品の機能向上を目的として用いられている技術であるが、当研究室において見出した手法の一つである「両親媒性物質と種々薬物との分子複合体生成」技術を用いて作製された分子複合体においても、薬物安定性の向上、溶解性の改善、徐放効果の付加などの新規の機能性が付加されることがこれまでに明らかとなっている。従ってこの技術を用いて両親媒性物質と殺菌消毒薬を分子複合体化することで、既存の殺菌消毒薬にはない新規機能を持った薬剤を見出すことが可能であると考え。また、両親媒性物質は単体で用いた場合においても消毒作用を持つ場合があり、両親媒性物質とそのほかの殺菌消毒薬を混ぜて使用する場合においても一定の効果が認められるが、これらを複合体化することによってさらに新しい機能が付加される可能性があり、単純に混ぜて用いるよりもさらなる効果が期待できると考える。

## 2. 研究の目的

医療現場において手指や医療器具の消毒、殺菌は院内感染防止の観点から非常に重要であり、そのための様々な種類の殺菌消毒薬が用いられている。現在医療現場等で使用されている殺菌消毒薬は顕著な効果が認められている一方で、耐性菌の発生、芽胞菌の殺菌消毒の煩雑さ、消毒薬を繰り返し手指に使用することによる肌荒れ等の問題が存在する。本研究では、上記のような問題を解決すべく「両親媒性物質と種々薬物とを複合体化させることにより、新しい機能性を付加させる」技術を用いて、1) 殺菌消毒効果の増強、2) 持続性の改善、3) 皮膚刺激性の軽減を

主軸とした新しい殺菌消毒薬の開発とその実用化への提案を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究では、イオン性の両親媒性物質もしくは非イオン性の両親媒性物質と既存の殺菌消毒薬との分子複合体形成を試みた。次いで得られた両親媒性物質 / 分子複合体について構造解析を行った。さらにその殺菌・静菌効果をグラム陽性球菌 *Staphylococcus aureus* (ATCC6538P)、グラム陽性桿菌 (芽胞形成菌) *Bacillus subtilis*、グラム陰性桿菌 *Escherichia coli* (K-12) 等を対象に既存の殺菌消毒薬との比較、評価を行った

### 4. 研究成果

研究期間全体を通して、カチオン性両親媒性物質である CTAB、MTAB、LTAB と殺菌消毒薬 (o-cresol、m-cresol、p-cresol) との分子複合体の作製を行った。その結果、それぞれの精製比は CTAB:o-cresol=2:1、CTAB:m-cresol=1:1、CTAB:p-creso=1:1、MTAB:o-cresol=1:1、MTAB:m-cresol=2:1、MTAB:p-cresol=2:1、LTAB:o-cresol=1:1、LTAB:m-creso=1:1、LTAB:p-creso=1:1 であることが明らかとなった。また、CTAB/o-creso は 1:1、LTAB/p-cresol は 2:1 での複合体も確認された。また、アニオン性両親媒性物質である SDS と 2,5-dimethylphenol との分子複合体についても作製を行い、精製比は SDS=2,5-dimethylphenol= 1:1 となった。

さらに作製した分子複合体と大腸菌、芽胞状態の枯草菌の殺菌効果の検討を行った。その結果、CTAB、MTAB、LTAB と o-cresol、m-cresol、p-cresol それぞれの複合体の大腸菌に対する殺菌効果は、単体での殺菌効果と比較して有意な差は見られなかった。一方で CTAB と o-cresol の複合体と芽胞状態の枯草菌に対する殺菌効果は  $10^{-3}$  M

以下の濃度において、CTAM、o-resol それぞれの単体、両者の physica mixture と比較して殺菌効果が 10~20%高いことが明らかとなった。

また、アニオン性両親媒性物質である SDS と 2,5-dimethylphenol の分子複合体 (SDS/2,5-dimethylphenol) の大腸菌に対する殺菌効果は  $10^{-3}$  M において、それぞれの単体、両者の physica mixture と比較して 90%高いことが明らかとなった。さらに熱処理を行わない状態での枯草菌 (芽胞未形成) に対する SDS/2,5-dimethylphenol の殺菌効果は、単体時に対して 10%程度高いものとなったが、熱処理を行った枯草菌 (芽胞形成状態) では有意な差はみられなかった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桐山 和可子 (Kiryama Wakako)

新潟薬科大学・薬学部・助手

研究者番号：30714878

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

( )