

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：32641

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19007

研究課題名(和文)組換え(ヘモグロビン-アルブミン)ナノクラスターからなる人工酸素運搬体の創製

研究課題名(英文) Synthesis of Artificial Oxygen Carrier Comprising Recombinant (Hemoglobin-Albumin) Nanocluster

研究代表者

小松 晃之 (KOMATSU, Teruyuki)

中央大学・理工学部・教授

研究者番号：30298187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：赤血球の代替物となる人工酸素運搬体の実現は次世代医療の最重要課題である。組換えヒトヘモグロビン(rHb)に組換えヒト血清アルブミン(rHSA)を結合した新しい人工酸素運搬体「組換え(ヘモグロビン-アルブミン)ナノクラスター」(rHb-rHSA3クラスター)を合成し、その構造と酸素結合能を明らかにした。コアrHbのヘムポケット内にあるLeu-28をTrpに置換した変異体クラスターは、赤血球と同等の酸素親和性を示した。ヒト血液に全く依存しない安定供給可能な赤血球代替物の創製に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

少子高齢化が進む日本では、輸血液の不足が深刻な社会問題となり始めている。また、備蓄用血液が減ると、大規模災害時に必要分量の血液を確保できない状況に陥る危険性もある。このような背景から、血液型に関係なく、ウイルス感染の心配もなく、いつでもどこでも誰にでも使用できる人工酸素運搬体(赤血球代替物)の実現が強く望まれている。rHb-rHSA3クラスターは輸血治療の概念を変革する新しい化合物であり、我が国の持続的成長と発展を支える基盤医療技術の一つとなり得る。

研究成果の概要(英文)：The realization of an artificial oxygen carrier as a red blood cell (RBC) substitute is the most important issue in next-generation medicine. A new artificial oxygen carrier “recombinant(hemoglobin-albumin)nanocluster” (rHb-rHSA3 cluster) in which recombinant human hemoglobin (rHb) is bound to recombinant human serum albumins (rHSAs) has been synthesized, and its structure and oxygen binding ability has been clarified. The variant cluster in which Leu-28 in the heme pocket of the core rHb was replaced with Trp showed an oxygen affinity equivalent to that of RBC. We have succeeded to develop a RBC substitute that can be stably supplied and is completely independent of human blood.

研究分野：タンパク質化学、生体高分子化学、生物無機化学

キーワード：タンパク質 組換えヘモグロビン ヒト血清アルブミン 人工酸素運搬体 赤血球代替物 X線結晶構造解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

臨床利用可能な赤血球代替物(人工酸素運搬体)の研究は、1990年代から欧米・日本を中心に行われ、これまで多くの修飾ヘモグロビン(Hb)製剤が開発されてきた。しかし、いずれも血圧上昇、心毒性などの副作用があり、未だ実用化には至っていない(A. I. Alayash, et al., *Bioconjugate Chem.* **2018**, *29*, 1560)。研究代表者も永年に亘り人工酸素運搬体の研究を進め、様々な化合物を報告してきた(*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *127*, 15933 など)。中でもヘモグロビン(Hb)に3分子のヒト血清アルブミン(HSA)を結合したコア-シェル型の(ヘモグロビン-アルブミン)ナノクラスター(Hb-HSA₃ クラスター)は、実用性の高い製剤として国内外から注目を集めている(*Biomacromolecules* **2013**, *14*, 1816, *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 819 など)。他の修飾Hb製剤に比べ、合成が簡便で(わずか2段階)、原料はHb/HSA/架橋剤のみ、特殊な製造装置は一切不要、副作用(血圧亢進)もない(*Sci. Rep.* **2015**, *5*, 12778)。唯一の懸念は、原料Hbを期限切れヒト赤血球から得ているため、将来 献血者数が減少した際、Hbの安定確保が難しくなる点にある。一方、HSAはピキア酵母による量産法が確立されている。ピキア酵母はメタノール資化能を有する酵母で、タンパク質の分泌生産能力に優れ、酵素などを生産する宿主微生物として古くから用いられている。大腸菌に比べタンパク質の折りたたみ(フォールディング)が正確に起こりやすいほか、工業化へのスケールアップも容易であることから、安全かつ安価に医療用タンパク質を生産できる宿主として活用されている。

2. 研究の目的

本研究は、組換えヘモグロビン(wild-type) (rHb (wt))と組換えヒト血清アルブミン(rHSA)からなる新しい人工酸素運搬体「組換え(ヘモグロビン-アルブミン)ナノクラスター」(rHb (wt)-rHSA₃ クラスター)を合成し(図1)、その構造と酸素結合能を明らかにすることを目的とした。さらに部位特異的のアミノ酸置換によりrHb (wt)の変異体(rHb (X))を産生し、赤血球と同じ酸素親和性を有するクラスターの合成に取り組んだ。ヒト血液に全く依存しない安定供給可能な赤血球代替物の創製に挑戦した。

3. 研究の方法

(1)ピキア酵母を宿主とする組換えヘモグロビンの産生

ヒトHbAの遺伝子配列を挿入したrHb (wt)発現ベクター(pHIL-D2-Hb (wt))を作成し、それを用いてピキア酵母(*Pichia pastoris* GS115)を形質転換した。得られたrHb (wt)高発現ピキア酵母株をBMGY培地中でOD₆₀₀=50になるまで振とう培養した後(250 rpm, 30 °C)、BMMY培地中(ヘミン含有)に再懸濁し、さらに7日間振とう培養した。ガラスビーズを用いて酵母を破碎後、遠心分離して得た上清を陽イオン交換クロマトグラフィー(CEC, SP sepharose Fast Flow)、陰イオン交換クロマトグラフィー(AEC, Q sepharose Fast Flow)の順にかけ、rHb (wt)を単離した。

さらにrHb (wt)を加熱処理(60 °C, 1 h)することで、ヘムの配向を調整した。SDS-PAGE、MALDI-TOF質量分析、CDスペクトル測定からrHb (wt)の純度と構造を明らかにした。

(2)X線結晶構造解析によるrHb (wt)立体構造の解明

rHb (wt)の単結晶を作成し、X線結晶構造解析からその立体構造を明らかにした(分解能: 2.3 Å)。微小重力環境では溶液中の対流や沈降が抑制されるため、良質な結晶が得られる。宇宙航空研究開発機構(JAXA)が国際宇宙ステーション「きぼう」日本実験棟で実施している高品質タンパク質結晶生成実験に参加し、宇宙空間でrHb (wt)の結晶を作成した(分担研究者: 木平清人)。

(3)組換え(ヘモグロビン-アルブミン)ナノクラスター[rHb (wt)-rHSA₃]の合成

rHb (wt)のPBS溶液(1 mM)に架橋剤N-Succinimidyl 3-maleimidopropionate(SMP, 150 mM)のDMSO溶液を加え、4 °C、遮光下で30分間反応させた([SMP]/[rHb (wt)] = 15 (mol/mol))。ゲルろ過クロマトグラフィー(GFC, Sephadex G-25 superfine)により未反応SMPを除去した後、rHSA(2.25 mM)を滴下し([rHSA]/[rHb (wt)] = 4.5 (mol/mol))、4 °C、遮光下で72時間反応させた。サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)測定によりクラスターの形成を確認後、AECを用いて未反応rHSAを除去することで、rHb (wt)-rHSA₃を単離した。

(4)組換え(ヘモグロビン-アルブミン)ナノクラスター[rHb (wt)-rHSA₃]の酸素結合能の解析

rHb (wt)-rHSA₃クラスターの酸素結合能を酸素結合解離曲線自記装置(Hemox-Analyzer)を用いて

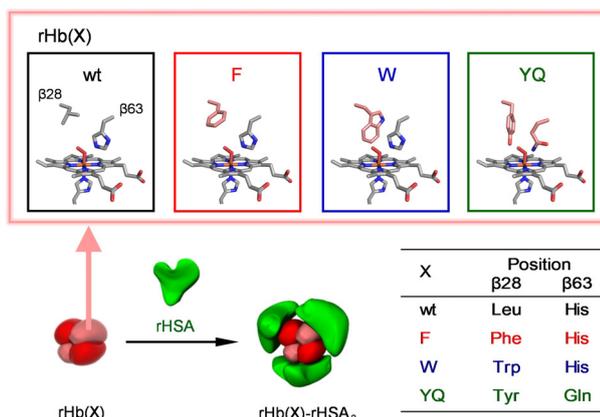


図1. rHb(X)-HSA₃の構造とβ鎖ヘムポケット内の変異位置。

測定した。酸素親和性の指標である P_{50} 、協同性の指標である Hill 係数 (n) から人工酸素運搬体としての性能を評価した。

(5) 部位特異的アミノ酸置換による酸素親和性の制御

rHb (wt) のヘムポケット内にある Leu- β 28 を部位特異的アミノ酸置換により Phe、Trp、Tyr に変えた rHb (X) 変異体を産生し、それらを用いて 3-(3) と同様な方法により、rHb (β L28F)-rHSA₃、rHb (β L28W)-rHSA₃、rHb (β L28Y/ β H63Q)-rHSA₃ クラスターを合成した (図1)。各 rHb (X) 発現ベクターは pHIL-D2-Hb (wt) を鋳型として部位特異的変異導入法により作成した。ピキア酵母の形質転換および rHb (X) の産生と精製は rHb (wt) と同じ手順で行った。

4. 研究成果

(1) ピキア酵母を宿主とする組換えヘモグロビンの産生

大腸菌を宿主として産生した rHb (wt) の例は数多くある。しかし、ファースト Met が切断されない、大腸菌細胞壁に存在する内毒素 (Lipopolysaccharide: LPS) の混入が避けられないなどの欠点があった。一方、ピキア酵母の発現系はファースト Met が切断可能であることから、ヒト赤血球由来の Hb と全く同じ構造の rHb が得られる。また、LPS 混入の心配もない。単離した rHb (wt) の SDS-PAGE には、16 kDa 付近に α 鎖、 β 鎖に由来する 2 つのバンドのみが現れ、純度は 99% 以上であった。MALDI-TOF 質量分析では、15128 Da と 15869 Da に分子イオンピークが観測され、それぞれ α 鎖、 β 鎖の理論値と一致した ($\pm 0.02\%$)。さらに rHb (wt) と Hb の 200~250 nm における CD スペクトルが完全に重なったことから、両者の二次構造に差はないことがわかった。rHb (wt) の oxy、deoxy、carbonyl 体の吸収スペクトルパターンは Hb と一致し、酸素結合パラメーター (P_{50} : 11 Torr, n : 2.3) も同等であった。

(2) X 線結晶構造解析による rHb (wt) 立体構造の解明

大腸菌で発現した rHb (wt) や Hb の立体構造は詳しく解明されているが、ピキア酵母で発現した rHb (wt) の結晶構造は報告例がない。国際宇宙ステーション「きぼう」日本実験棟内で rHb (wt) の赤色結晶 ($0.15 \times 0.05 \times 0.05$ mm) を作成し、X 線結晶構造解析から、その構造を明らかにした (PDB ID: 6KYE) (図 2A)。rHb (wt) の α 鎖、 β 鎖の N 末端はいずれも Val であり、ヘム面の配向や Relaxed (R) 状態を安定化する塩橋 (Asp- α 194、Trp- β 37、Asn- β 102) の配置も Hb とよく一致した (図 2B)。これらの結果は、ピキア酵母で発現した rHb (wt) のアミノ酸配列と立体構造が、ヒト赤血球由来の Hb と完全に同じであることを示している。

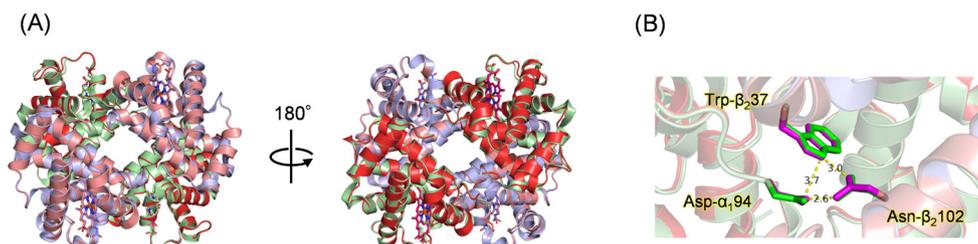


図 2. (A) rHb(wt) [α 鎖 (赤)、 β 鎖 (桃)、PDB ID: 6KYE] と Hb [α 鎖 (緑)、 β 鎖 (青)、PDB ID: 2DN3] の構造比較。 (B) R 状態を安定化する塩橋構造 (Asp- α 194、Trp- β 37、Asn- β 102) [rHb(wt) (マゼンタ)、Hb (緑)]。

(3) 組換え (ヘモグロビン-アルブミン) ナノクラスター [rHb (wt)-rHSA₃] の合成

Hb-HSA₃ と同様な方法で rHb (wt)-rHSA₃ を合成した。rHb (wt)-rHSA₃ の SEC 曲線には HSA のピークは見られず (図 3A)、未反応 rHSA が除去できていることがわかった。タンパク質定量、Hb 定量から算出した rHb (wt) 1 分子当たりの rHSA 結合数は平均 3.0 であり、CD スペクトルの強度も rHb (wt) 分子 1 個と rHSA 分子 3 個の和に一致した (図 3B)。

(4) 組換え (ヘモグロビン-アルブミン) ナノクラスター [rHb (wt)-rHSA₃] の酸素結合能の解析

rHb (wt)-rHSA₃ の酸素親和性 (P_{50}) は 8 Torr、Hill 係数 (n) は 1.4 であり、ヒト血液由来の Hb と HSA から合成した Hb-HSA₃ クラスターの値と一致した (表 1、図 4A)。rHb (wt) の表面 Lys 残基や Cys- β 93 に架橋剤 (SMP) が共有結合することで rHb (wt) の四次構造変化が抑制され、酸素親和性が上昇したと考えられる。ヒト血液に一切依存せず、安定供給可能な完全合成型の人工酸素運搬体 rHb (wt)-rHSA₃ の創製に成功した。

(5) 部位特異的アミノ酸置換による酸素親和性の制御

rHb (wt)-rHSA₃ は赤血球よりも酸素親和性が高い (P_{50} 値は低い)。もし、クラスターの酸素親和性を適度に下げることができれば、応用範囲はさらに広がるものと考えられる。Hb の酸素親和性を下げる方法は 2 通りある。1) 配位酸素と相互作用するヘムポケット内アミノ酸を改変する方法、2) Hb の R 状態 (高酸素親和性) を安定化している塩橋を変異導入で切断し、Tense (T) 状態 (低酸素親和性) を有利にする方法である。しかし、rHb (wt)-rHSA₃ は carbonyl 体 (R 状態) で合成するため、方法 2 による酸素親

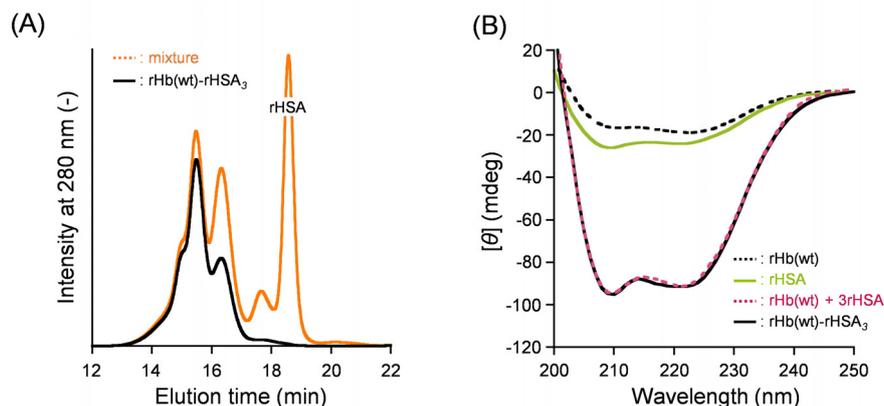


図 3. (A)AEC 精製前後の rHb(wt)-HSA₃ の SEC 曲線. (B) rHb(wt)、rHSA、rHb(wt)-HSA₃ の CD スペクトル.

和性の制御は難しい。ヘムポケット内にある Leu-β28 はヘム遠位側にあり、これを嵩高いアミノ酸に置換すると、酸素配位の立体障害となるため酸素親和性が低下 (P_{50} 値が増大) する。そこで、Leu-β28 を Phe、Trp、Tyr に置換した 3 つの rHb(X) 変異体 [X = βL28F (F)、βL28W (W)、βL28Y/βH63Q (YQ)] を産生し、そのクラスターを合成した (図 1)。

rHb(X) の純度はいずれも 99% 以上であり、MALDI-TOF 質量分析により目的アミノ酸が導入されていることを確認した。予想通り、 P_{50} 値は rHb(F) が 32 Torr、rHb(W) が 60 Torr、rHb(YQ) が 43 Torr であり、いずれも rHb ($P_{50} = 11$ Torr) よりも高い値 (低酸素親和性) となった (表 1)。

rHb(X) をコアとする変異体クラスター rHb(X)-rHSA₃ (X = F, W, YQ) の P_{50} 値は、14 Torr、24 Torr、15 Torr であり、rHb-rHSA₃ ($P_{50} = 8$ Torr) よりも高い値となった (図 4A、表 1)。原料 rHb(X) の酸素親和性が rHb(wt) よりも低いため、クラスターの酸素親和性も適度に低下した。一方、すべてのクラスターの P_{50} 値は、原料 rHb(X) よりも低値を示した。これは、rHb(wt)-rHSA₃ と同様、表面 Lys 残基や Cys-β93 に SMP が共有結合したことで、rHb(X) の四次構造変化が酸素親和性の高い R 状態で固定化されたためと考えられる。rHb(X) の P_{50} 値は、β28 位置のアミノ酸側鎖体積に比例して増大し (図 4B)、rHb(X)-rHSA₃ の傾きにも同様の傾向が見られた。つまり、rHb(X)-rHSA₃ の P_{50} 値の増加 (酸素親和性の低下) は、β28 位置アミノ酸の立体障害によることが裏付けられた。特に rHb(W)-rHSA₃ ($P_{50} = 24$ Torr) は、赤血球 ($P_{50} = 25$ Torr) と同等の酸素親和性を有し、肺-末梢組織 (100-40 Torr) 間における酸素運搬効率 (18%) は赤血球と同値となった。

Table 1. O₂ binding parameters of hemoproteins in PBS solution (pH 7.4) at 37 °C

Haemoproteins	Naked rHb(X)		rHb(X)-rHSA ₃ cluster	
	P_{50} (Torr)	n (-)	P_{50} (Torr)	n (-)
Native Hb	12	2.4	8	1.4
rHb(wt)	11	2.3	8	1.4
rHb(F)	32	1.8	14	1.2
rHb(W)	60	1.5	24	1.0
rHb(YQ)	43	1.5	15	1.1
RBC	25	2.5	-	-

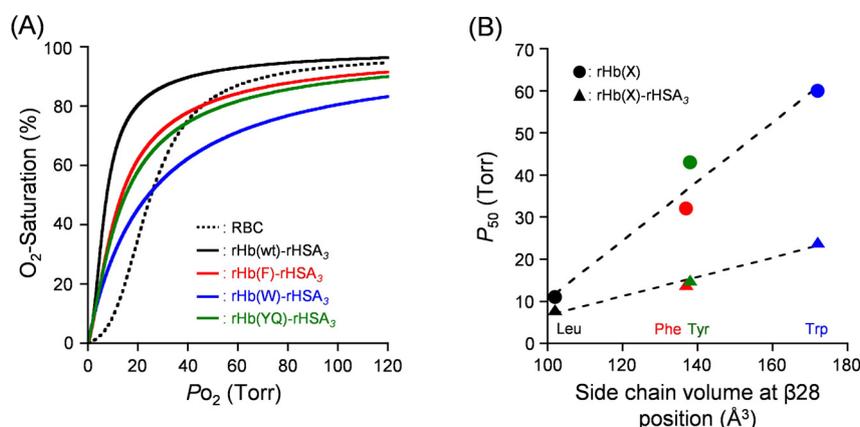


図 4. (A) rHb(X)-HSA₃ の酸素解離曲線 (pH 7.4、37°C). (B) P_{50} 値と β28 位置アミノ酸の側鎖体積の相関.

以上の結果を総合し、rHb(wt)-rHSA₃ およびその類縁体が、ヒト血液に全く依存しない究極の赤血球代替物となることを実証した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 R. Adachi, S. Suzuki, T. Mitsuda, Y. Morita, T. Komatsu	4. 巻 56
2. 論文標題 Supramolecular Linear Coordination Polymers of Human Serum Albumin and Haemoglobin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 15585-15588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC07167F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Y. Morita, A. Saito, J. Yamaguchi, T. Komatsu	4. 巻 1
2. 論文標題 Haemoglobin(K120C)-Albumin Trimer as Artificial O ₂ Carrier with Sufficient Haemoglobin Allostery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Chem. Biol.	6. 最初と最後の頁 128-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CB00056F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 R. Funaki, H. Iwasaki, T. Kashima, T. Komatsu	4. 巻 31
2. 論文標題 Lyophilized Hemoglobin-Albumin Cluster with Disaccharides: Long-Term Storable Powder of Artificial O ₂ -Carrier	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polym. Adv. Technol.	6. 最初と最後の頁 1122-1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pat.4846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 R. Funaki, W. Okamoto, C. Endo, Y. Morita, K. Kihira, T. Komatsu	4. 巻 8
2. 論文標題 Genetically Engineered Haemoglobin Wrapped Covalently with Human Serum Albumins as an Artificial O ₂ Carrier	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Mater. Chem. B	6. 最初と最後の頁 1139-1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9TB02184A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Morita, D. Takahashi, T. Komatsu	4. 巻 49
2. 論文標題 Protein Nanoparticles Formed by Self-Assembly of Human Serum Albumin with a Fatty Acid Arm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 103-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190785	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Morita, K. Igarashi, R. Funaki, T. Komatsu	4. 巻 20
2. 論文標題 Hemoglobin(C93A)-Albumin Cluster: Mutation of Cysteine- 93 to Alanine Allows Moderate Reduction of O ₂ Affinity by Inositol Hexaphosphate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 1684-1687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201900079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 R. Funaki, T. Kashima, W. Okamoto, S. Sakata, Y. Morita, M. Sakata, T. Komatsu	4. 巻 4
2. 論文標題 Hemoglobin-Albumin Clusters Prepared using N-Succinimidyl 3-Maleimidopropionate as an Appropriate Crosslinker	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ASC Omega	6. 最初と最後の頁 3228-3233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.8b03474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 T. Komatsu, K. Kihira, K. Yamada, K. Yokomaku, M. Akiyama, Y. Morita	4. 巻 36
2. 論文標題 Physicochemical Properties and Crystal Structures of Recombinant Canine and Feline Serum Albumins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Microgravity Sci. Appl.	6. 最初と最後の頁 360104:1 - 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15011//jasma.36.360104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 H. Iwasaki, K. Yokomaku, M. Kureishi, K. Igarashi, R. Hashimoto, M. Kohno, M. Iwazaki, R. Haruki, M. Akiyama, K. Asai, Y. Nakamura, R. Funaki, Y. Morita, T. Komatsu	4. 巻 46
2. 論文標題 Hemoglobin-Albumin Cluster: Physiological Responses after Exchange Transfusion into Rats and Blood Circulation Persistence in Dogs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.	6. 最初と最後の頁 S621-S629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21691401.2018.1505740	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Morita, T. Yamada, M. Kureishi, K. Kihira, T. Komatsu	4. 巻 122
2. 論文標題 Quaternary Structure Analysis of a Hemoglobin Core in Hemoglobin-Albumin Cluster	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 12031-12039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.8b10077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 小松晃之
2. 発表標題 蛋白質を用いた機能分子システムの創製と応用
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 小松晃之
2. 発表標題 修飾ヘモグロビンおよび組換えヘモグロビンを用いた人工酸素運搬体製剤の開発
3. 学会等名 第27回日本血液代替物学会年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 岡本 航、鹿島知周、濱野辰彦、橋本 諒、小野沢博登、河野光智、岩崎正之、小松晃之
2. 発表標題 出血性ショックラットを用いたHemoActの有効性評価（学生講演賞受賞）
3. 学会等名 第27回日本血液代替物学会年次大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 小松晃之
2. 発表標題 人工酸素運搬体(赤血球代替物)の開発
3. 学会等名 CBI学会2020大会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 齊藤飛鳥、高田諒也、森田能次、小松晃之
2. 発表標題 赤血球と同じ酸素輸送能を有する(ヘモグロビン-アルブミン)トリマーの合成
3. 学会等名 錯体化学会第70回討論会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 T. Komatsu
2. 発表標題 Hemoglobin-Albumin Cluster "HemoAct" as Red Blood Cell Substitute and O2 Therapeutic
3. 学会等名 The 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (XVII-ISBS-2019)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 R. Funaki, W. Okamoto, C. Endo, Y. Morita, T. Komatsu
2. 発表標題 Recombinant Hemoglobin-Albumin Cluster "HemoAct" as an Entirely Synthetic O ₂ Carrier (若手優秀アブストラクト賞受賞)
3. 学会等名 The 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (XVII-ISBS-2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 岡本 航、遠藤千尋、船木亮佑、森田能次、小松晃之
2. 発表標題 (遠位アミノ酸置換ヘモグロビン-アルブミン)クラスターの合成と酸素結合能
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 R. Funaki, W. Okamoto, Y. Morita, T. Komatsu
2. 発表標題 Synthesis and O ₂ -Binding Property of Distal Amino Acid Mutated Hemoglobin-Albumin Cluster
3. 学会等名 15th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (ISABC-15) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 遠藤千尋、船木亮佑、森田能次、小松晃之
2. 発表標題 遠位アミノ酸を置換した組換え(ヘモグロビン-アルブミン)クラスターの合成と酸素親和性
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 岡本 航、船木亮佑、森田能次、小松晃之
2. 発表標題 (ヘモグロビン(L28変異体)-アルブミン)クラスターの合成と酸素結合能
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 岡本 航、船木亮佑、森田能次、小松晃之
2. 発表標題 組換えヒトヘモグロビンを用いた人工酸素運搬体の合成と酸素結合能
3. 学会等名 第 8 回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 五十嵐啓介、森田能次、小松晃之
2. 発表標題 組換え(ヘモグロビン(C93A)-アルブミン)クラスターの合成と酸素結合能 (優秀ポスター賞受賞)
3. 学会等名 錯体化学会第68回討論会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 R. Funaki, W. Okamoto, Y. Morita, T. Komatsu
2. 発表標題 Synthesis and O ₂ -Binding Property of Recombinant(Hemoglobin-Albumin) Cluster
3. 学会等名 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 船木亮佑、岡本 航、森田能次、小松晃之
2. 発表標題 人工酸素運搬体：組換え(ヘモグロビン アルブミン)クラスターの合成
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 森田能次、小松晃之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 三共出版	5. 総ページ数 550 (24)
3. 書名 フロンティア機能高分子金属錯体 (3.3 赤血球代替物となる人工酸素運搬体の開発)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>中央大学理工学部 生命分子化学研究室ホームページ(日本語版・英語版) https://komatsu-lab.r.chuo-u.ac.jp/ 2021.04.21: 本成果を紹介する動画がJAXAのウェブサイトに公開されました https://www.youtube.com/watch?v=b0tGmkPIZUM 2020.12.04: 研究協力者(大学院生)が第27回日本血液代替物学会年次大会で学生講演賞を受賞しました https://www.chuo-u.ac.jp/academics/faculties/science/departments/chemistry/news/2020/12/52125/ 2020.08.06: 本成果の論文が RSC Chem. Biol. 誌の表紙を飾りました https://www.chuo-u.ac.jp/academics/faculties/science/departments/chemistry/news/2020/08/50436/ 2020.08.12: 本成果の論文が J. Mater. Chem. B 誌の表紙を飾りました https://www.chuo-u.ac.jp/academics/faculties/science/departments/chemistry/news/2020/02/47956/ 2020.01.29: 本成果がNHKラジオ(ニュース)(2020年1月29日)で紹介されました https://www.chuo-u.ac.jp/academics/faculties/science/departments/chemistry/news/2020/01/47743/ 2019.12.16: 本成果がNHKニュース「おはよう日本」(2019年12月17日)で紹介されました https://www.chuo-u.ac.jp/academics/faculties/science/departments/chemistry/news/2019/12/47160/ 2019.11.23: 研究協力者(大学院生)が XVII-ISBS で Abstract Award を受賞しました https://www.chuo-u.ac.jp/academics/faculties/science/departments/chemistry/news/2019/11/46811/ 2018.11.29: 本成果がフジテレビで紹介されます(2018年12月3日) https://www.chuo-u.ac.jp/academics/faculties/science/departments/chemistry/news/2018/11/15196/?r=1 2018.07.30: 研究協力者(大学院生)が錯体化学会第68回討論会においてポスター賞を受賞しました https://www.chuo-u.ac.jp/academics/faculties/science/departments/chemistry/news/2018/07/15189/?r=1</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木平 清人 (KIHIRA Kiyohito) (30573810)	国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構・有人宇宙技術部門・研究開発員 (82645)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	森田 能次 (MORITA Yoshitsugu) (40795308)	中央大学・理工学部・助教 (32641)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関