

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：34310

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20543

研究課題名（和文）人工ヘモグロビンによる火災ガス解毒システムの構築

研究課題名（英文）An artificial hemoglobin model as an antidote for fire gas poisoning

研究代表者

毛 齊悦 (Qiyue, Mao)

同志社大学・理工学研究科・助手

研究者番号：10906762

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、我々が開発した人工ヘモグロビン化合物であるメチル化シクロデキストリン二量体と水溶性鉄(II)ポルフィリンの1:1包接錯体hemoCD-PおよびhemoCD-Iをし、CO/HCNを同時に効率よく解毒する薬剤(hemoCD-Twins)を開発した。マウス実験を用いて、COとHCNの同時投与は低濃度でも、それぞれ単独より致命的な毒性を示すことがわかった。また、CO/HCN同時中毒マウスにhemoCD-Twinsを投与すると、マウスの生存率を著しく改善し、hemoCD-Twinsの有効性を実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した解毒薬剤であるhemoCD-Twinsを用いて、火災現場で救える命を救うことを目指す。火災で発する毒ガス成分の中で、主に一酸化炭素やシアン化水素(HCN)が致命的な毒性を示す。これら2種のガス中毒に対する解毒法はそれぞれ開発されているが、シアン解毒ではヘモグロビンの酸化を促す薬剤が用いられており、COによる酸欠が進行する状況では併用できないため、火災現場でCOおよびHCNに対する同時に解毒効果を示す薬剤は未だ報告されていない。本研究で開発したhemoCD-Twinsは、火災ガス中毒マウスモデルにおいてその解毒効果を実証した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have developed an antidote (hemoCD-Twins) that efficiently detoxifies CO/HCN simultaneously by using our artificial hemoglobin compounds, methylated cyclodextrin dimers and 1:1 inclusion complexes of water-soluble iron(II) porphyrins, hemoCD-P and hemoCD-I. Using mouse experiments, we found that simultaneous administration of CO and HCN is more lethal than each alone, even at low concentrations. Administration of the hemoCD-Twins to mice with simultaneous CO/HCN poisoning significantly improved the survival rate of the mice, demonstrating the efficacy of the hemoCD-Twins.

研究分野：生物無機化学

キーワード：一酸化炭素 シアン化水素 シクロデキストリン ポルフィリン

1. 研究開始当初の背景

毎年、火災による全世界中多くの人々が命を失われてしまう。死亡に至った経過をみると、逃げ遅れが約全体の半分を占めている。その原因として、火災による発する毒ガスを吸入し、避難できなかったことが事実である。火災で発する毒ガス成分の中で、主に一酸化炭素やシアン化水素(HCN)が致命的な毒性を示す。これら2種のガス中毒に対する解毒法はそれぞれ開発されているが、シアン解毒ではヘモグロビンの酸化を促す薬剤が用いられており、COによる酸欠が進行する状況では併用できないため、火災現場でCOおよびHCNに対する同時に解毒効果を示す薬剤は未だ報告されていない。我々以前に開発したシクロデキストリン二量体と水溶性鉄ポルフィリンから成る超分子錯体 hemoCD-P (Figure 1)は動物体内からCOを選択的に除去でき、hemoCD-I (Figure 1)はシアン化物イオンを除去できる研究成果を報告した。この二つの化合物を利用することで、火災毒ガスであるCOやHCNを同時に除去できることが可能となる。

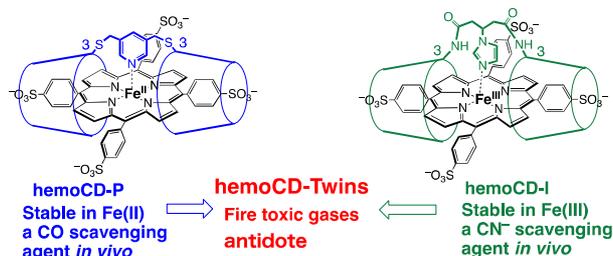


Figure 1. hemoCD-Twins composed of hemoCD-P and hemoCD-I.

2. 研究の目的

本研究では、人工ヘモグロビン化合物であるメチル化シクロデキストリン二量体と水溶性鉄(II)ポルフィリンの1:1包接錯体 hemoCD-P および hemoCD-I をし、火災で発する煙に解毒作用を示す分子薬剤システム(hemoCD-Twins) (Figure1)の創出に挑戦し、毒ガス中毒マウスモデルを確立して、hemoCD-Twins の有効性や安全性を検討した。

3. 研究の方法

動物へ投与する hemoCD-Twins 溶液は還元剤($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)で鉄(III)の hemoCD-Twins 溶液を鉄(II)へと還元することで準備した。次に、シアン化ナトリウム(NaCN)およびCOガスを用いて、CO/HCN同時中毒モデルマウスを作成し、CO/HCN同時中毒になったマウスに hemoCD-Twins 溶液を腹腔投与し、その解毒効果を評価した。さらに、アクリルクロスの燃焼ガスをマウスに吸わせて、毒ガス中毒になったマウスに hemoCD-Twins 溶液を腹腔投与し、解毒剤としての有効性を評価した。また、健康なマウスやラットを使用して、hemoCD-Twins の薬物動態や安全性を評価した。

4. 研究成果

火災ガスの解毒剤である hemoCD-Twins の開発に関する研究は論文として報告した(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 120, e2209924120 (2023).)。CO/HCN同時中毒マウスに hemoCD-Twins を腹腔投与したところ、非投与群では全てが1時間以内に死亡したのに対し、投与群では約85%の生存が見られた。さらにアクリルクロスの燃焼ガスを用いたマウス中毒モデルでも、hemoCD-Twins の投与により、マウスの生存率および回復率を著しく改善したことがわかった。hemoCD-Twins はCOやシアンを速やかに捕捉して尿中に排出されることから、COおよびHCN同時中毒に対する解毒効果があることを判明した。研究当時の目的においては計画以上に進行し、社会に還元できるものと考えている。

また、人工ヘモグロビンモデルである hemoCD の血中滞留時間を改善する研究を行い、論文として報告した(*Chem. Eur. J.* 2023, e202300408)。hemoCDを人工酸素運搬体としての応用を試みた。hemoCDによる生体内金属還元反応の定量的評価および酸化状態による内因性CO除去機構に関する研究も論文として報告した(*Chem. Commun.* 2023)。

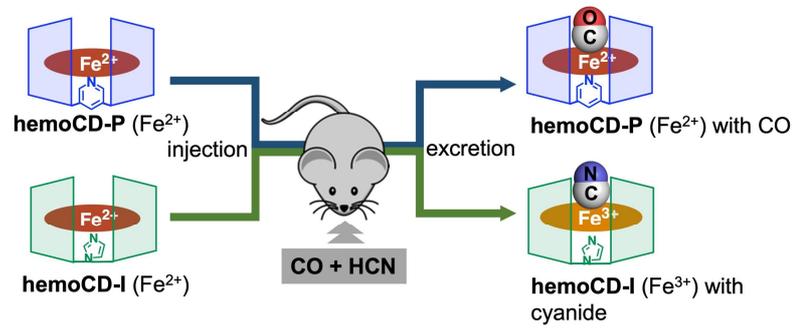


Figure 2. hemoCD-Twins により動物体内において CO/HCN を同時に捕捉し、体外へ排出して解毒作用を発揮する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Mao Qiyue, Zhao Xuansu, Kiriya Akiko, Negi Shigeru, Fukuda Yasutaka, Yoshioka Hideki, Kawaguchi Akira T., Motterlini Roberto, Foresti Roberta, Kitagishi Hiroaki	4. 巻 120
2. 論文標題 A synthetic porphyrin as an effective dual antidote against carbon monoxide and cyanide poisoning	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2209924120	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 該当する
1. 著者名 Mao Qiyue, Kitagishi Hiroaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Inclusion Complex Formation with Tetra PEGylated Tetraphenylporphyrin and Face to Face Cyclodextrin Dimer through Unprecedented Molecular Threading	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry ? A European Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202300408	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 Noguchi Masataka, Mao Qiyue, Nakagami Atsuki, Kitagishi Hiroaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Spontaneous reduction of iron porphyrin to iron porphyrin?CO complex in mouse circulation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3CC00420A	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 Mohan Shruti, Barel Louis-Antoine, Benrahla Djamel Eddine, Do Bernard, Mao Qiyue, Kitagishi Hiroaki, Rivard Michael, Motterlini Roberto, Foresti Roberta	4. 巻 191
2. 論文標題 Development of carbon monoxide-releasing molecules conjugated to polysaccharides (glyco-CORMs) for delivering CO during obesity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 106770 ~ 106770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2023.106770	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 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 毛斉悦 北岸宏亮
2. 発表標題 Sensitive and selective quantification of carbon monoxide (CO) distributed in vivo by an iron(II)porphyrin-cyclodextrin supramolecular complex
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 毛 斉悦, 趙 玄素, 福田 泰孝, 喜里山 暁子, 根木 滋, 吉岡 英樹, 北岸 宏亮
2. 発表標題 人工ヘモグロビンモデル錯体による火災ガス中毒解毒剤の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下 博香, 河田 光平, 毛 斉悦, 北岸 宏亮
2. 発表標題 一酸化炭素/シアン同時中毒モデルの作成とその解毒剤の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 毛斉悦
2. 発表標題 Removal of fire toxic gas in vivo by artificial hemoglobin model complexes
3. 学会等名 APSTJ Global Education Seminar 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 毛 斉悦、北岸 宏亮
2. 発表標題 COとHCN同時ガス中毒に対する人工ヘモグロビンモデル錯体の解毒有効性の評価
3. 学会等名 第29回日本血液代替物学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 毛 斉悦、趙 玄素、喜里山 暁子、根木 滋、福田 泰孝、北岸 宏亮
2. 発表標題 火災等で発生するCOおよびHCN同時ガス中毒を即時解毒するバイオミメティック錯体hemoCD-Twins
3. 学会等名 第38回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河合菜々子、毛 斉悦、北岸宏亮
2. 発表標題 極性空間を有する水溶性ストラップポルフィリン鉄錯体とシクロデキストリン二量体を用いた新規ヘムタンパク質モデルの構築
3. 学会等名 第38回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 毛 斉悦、北岸宏亮
2. 発表標題 分子Tシャツ: PEG修飾テトラアリルポルフィリンとメチル化シクロデキストリン二量体の特異認識
3. 学会等名 第38回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 代 童福霖、毛 斉悦、北岸宏亮
2. 発表標題 無触媒クリック反応を利用したペプチド修飾シクロデキストリンの合成とそれを用いた細胞内デリバリー
3. 学会等名 第38回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅井 薫、毛 斉悦、北岸 宏亮
2. 発表標題 水中におけるメチル化シクロデキストリンとボルフィンの強い相互作用を利用した新規カテナン錯体の合成及び物性評価
3. 学会等名 第38回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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