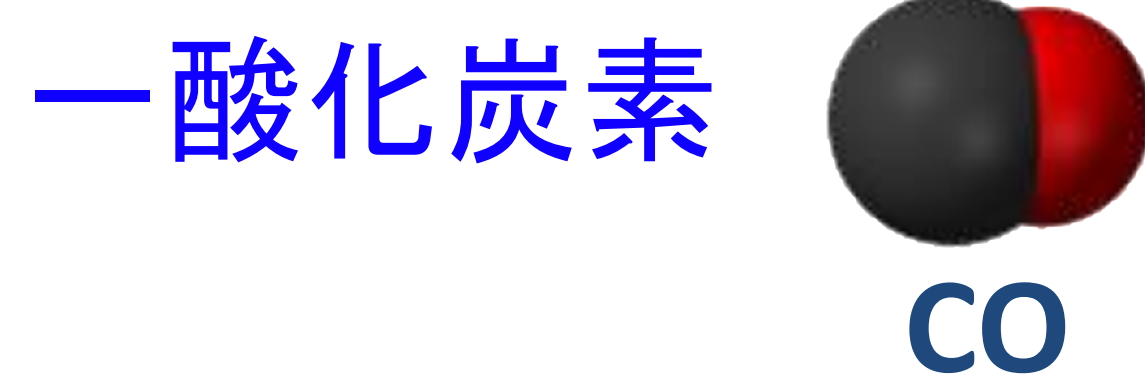


# 有毒ガスでありながら生体内シグナルガスとしても注目される 一酸化炭素の生体内除去およびデリバリーツール

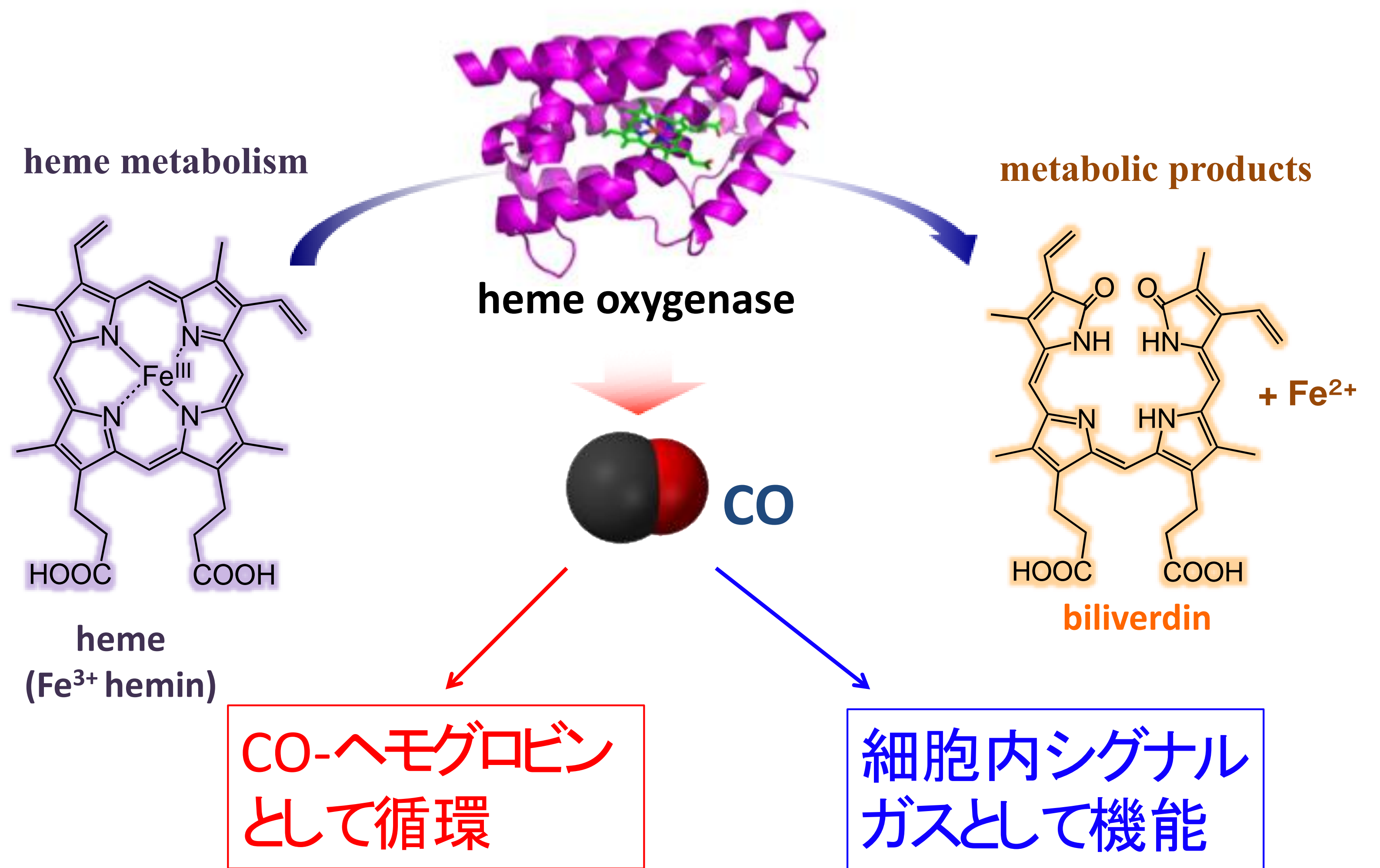


有毒ガス, 火災の死亡原因, 排気ガス,  
タバコ, 練炭自殺...etc.

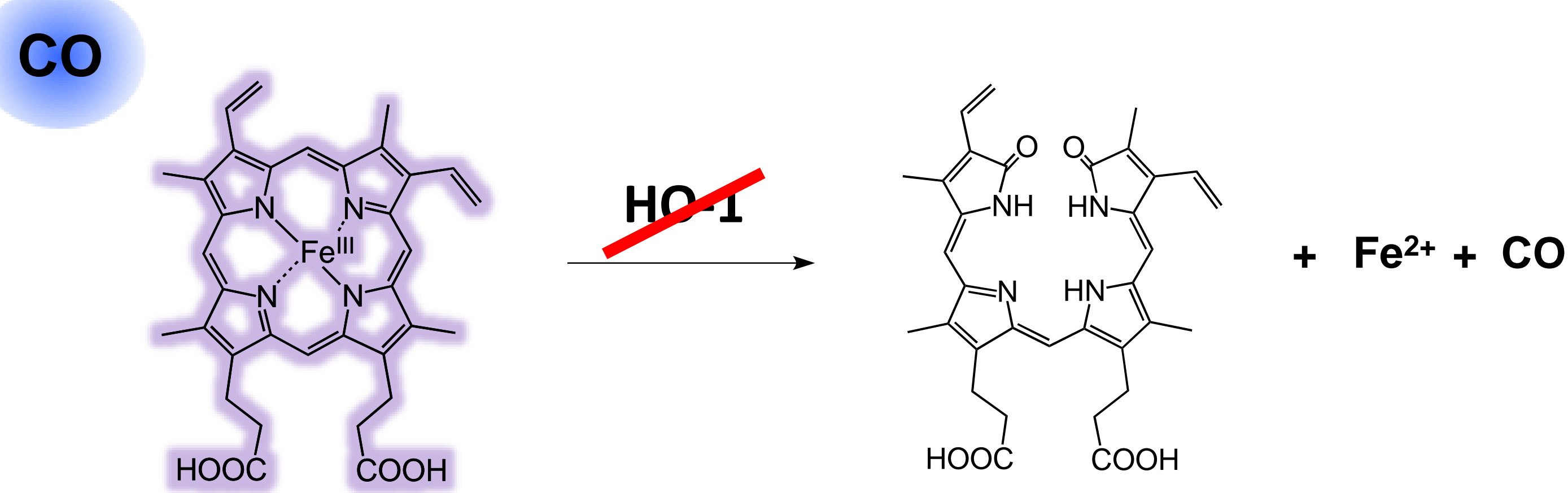
生理活性ガス, ヘムタンパク質へのシグナル,  
抗炎症作用, 臓器保存効果...etc.

有毒ガス = 生体内で作用する  
= 微量は生物に必要

## 内因性の一酸化炭素の産生について



NO   **Knockout/knockdown methods are available.**



**Knockout/knockdown cannot be available for CO.**

COの生理機能には不明な点が多く, 注目ターゲット

## 今回のトピック

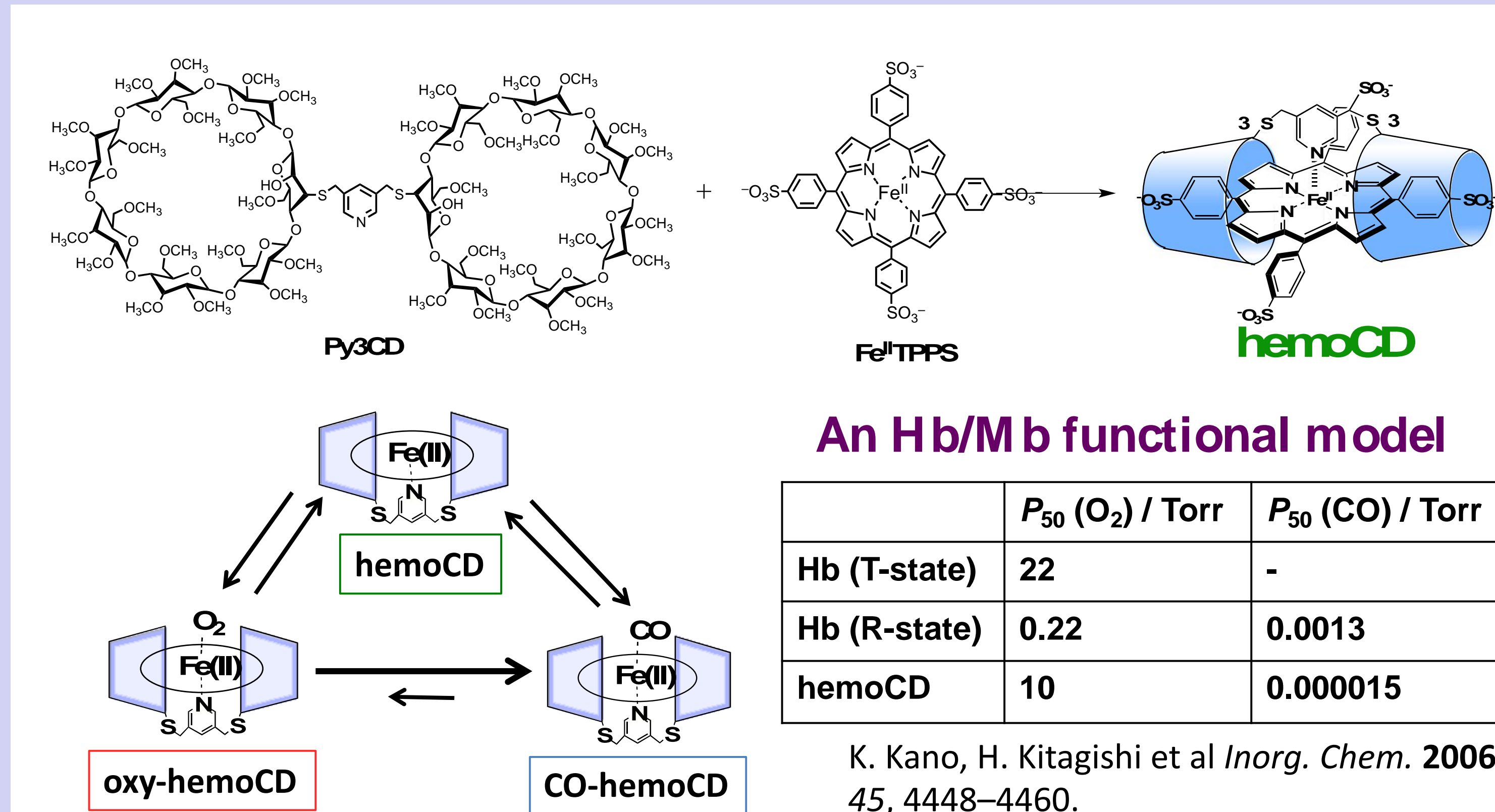
生体内から一酸化炭素を除去する物質hemoCD

- ✓ 内因性COの生理機能を追求する
- ✓ 過剰のCOを体内から除去できる

生体内に一酸化炭素をとどける物質CORM

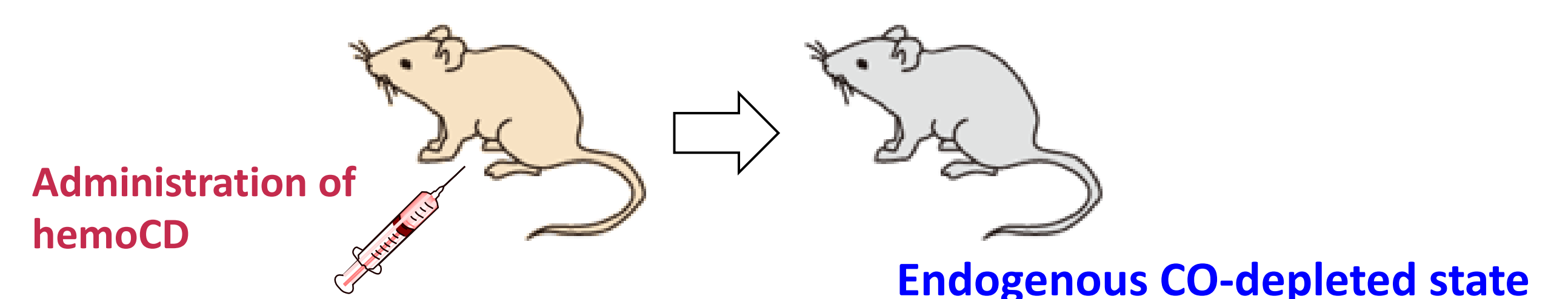
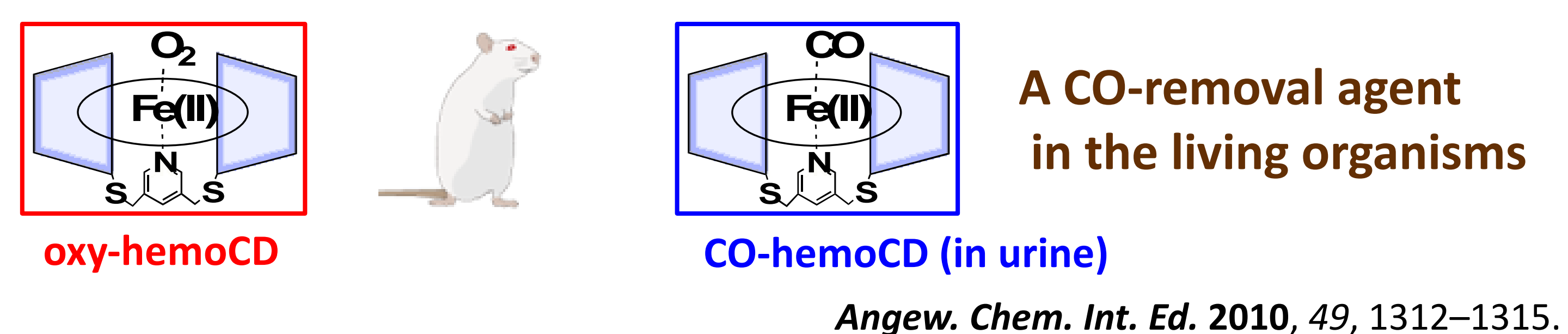
- ✓ COを除放する固体粉末試薬CORM
- ✓ 細胞膜透過性の高いCORMの開発

## 一酸化炭素の捕捉物質hemoCDについて



**HemoCD is a useful CO receptor in aqueous media.**

動物体内のCOを尿中へと強制的に追い出す



Pseudo-knockdown of CO in mice

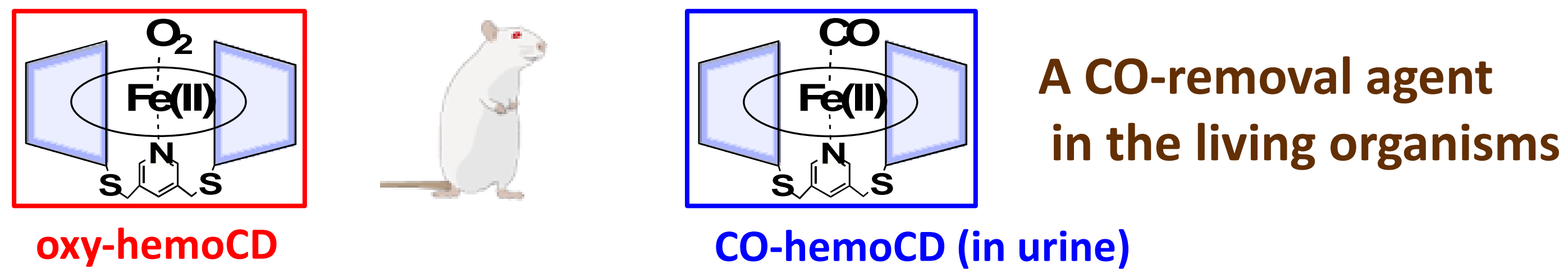
内在性COを欠乏した疑ノックダウンマウス



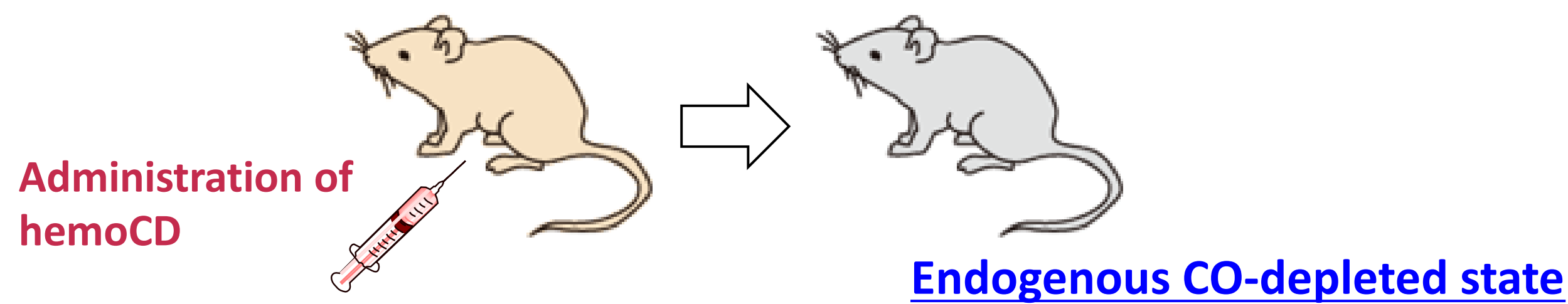
# 有毒ガスでありながら生体内シグナルガスとしても注目される 一酸化炭素の生体内除去およびデリバリーツール

## 一酸化炭素の捕捉物質hemoCDについて

動物体内のCOを尿中へと強制的に追い出す



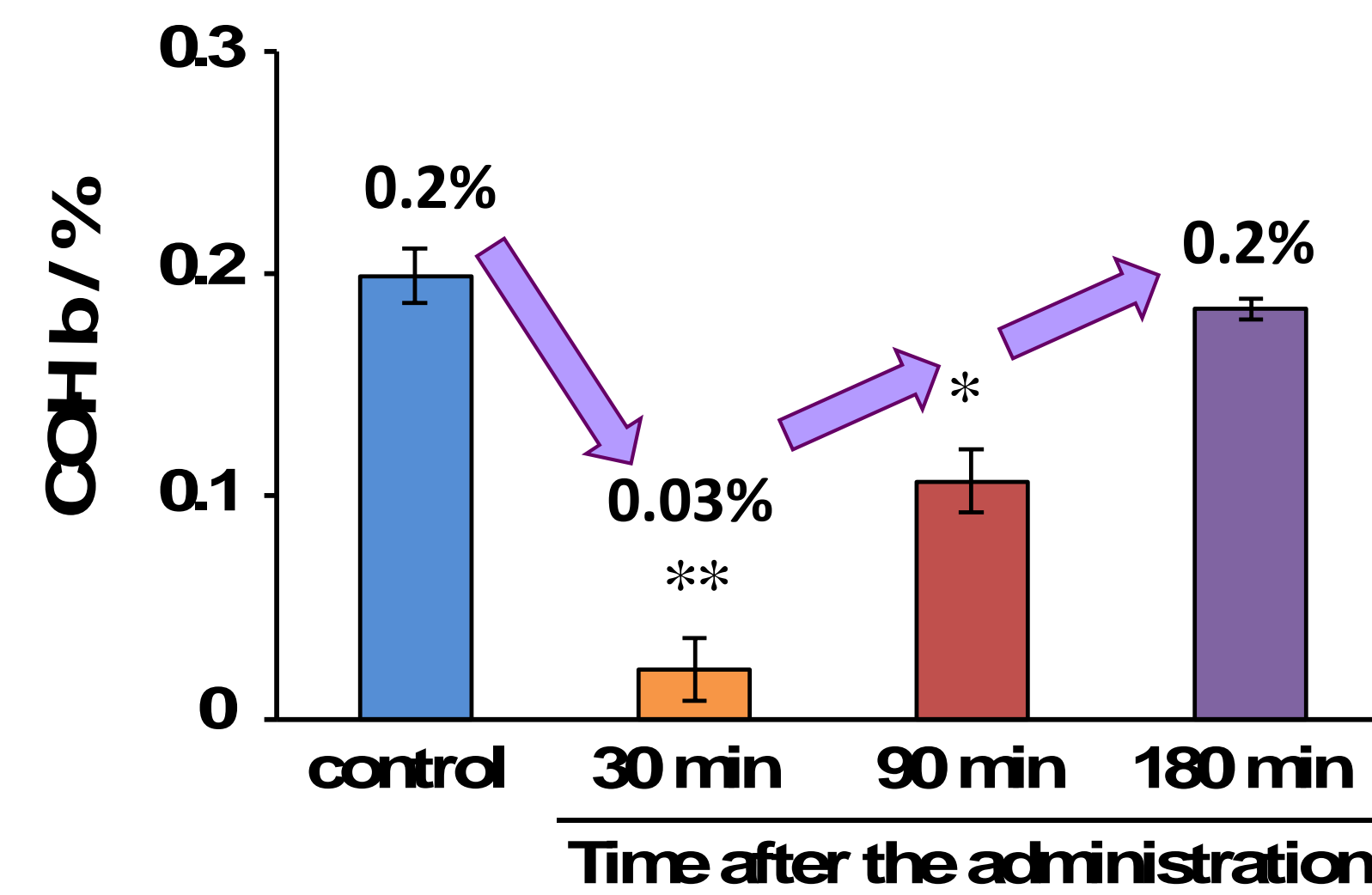
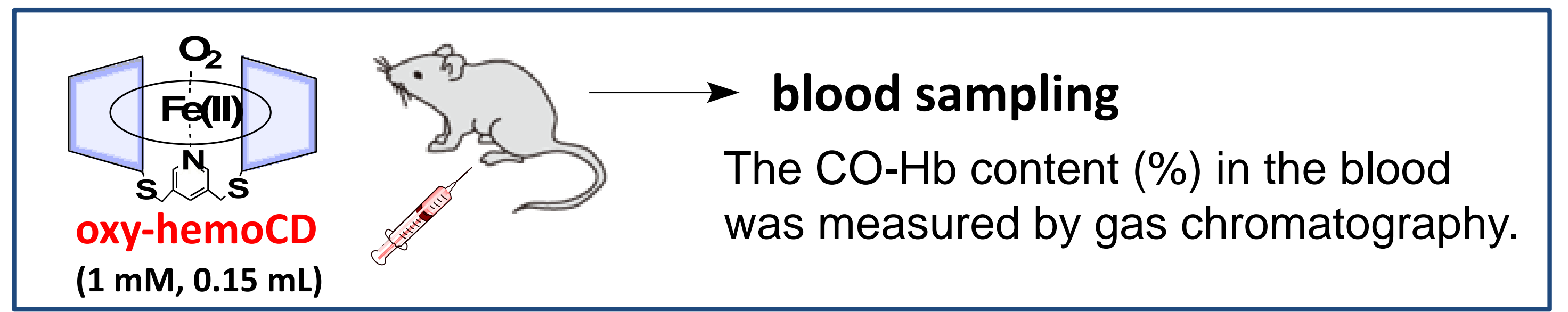
Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 1312–1315.



Pseudo-knockdown of CO in mice

内在性COを欠乏した疑ノックダウンマウス

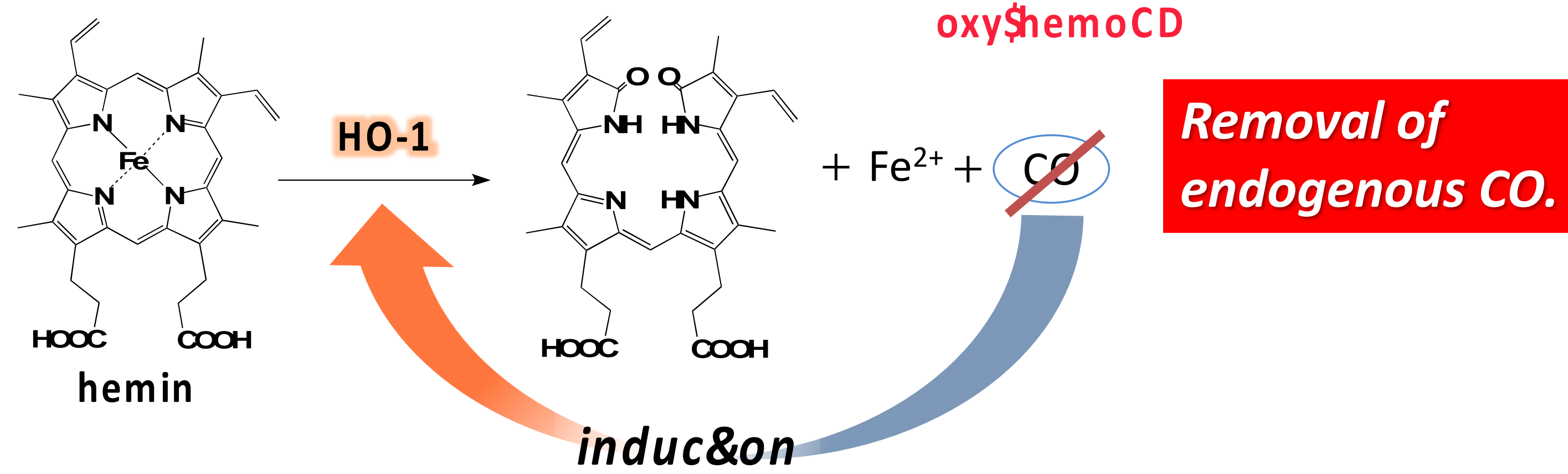
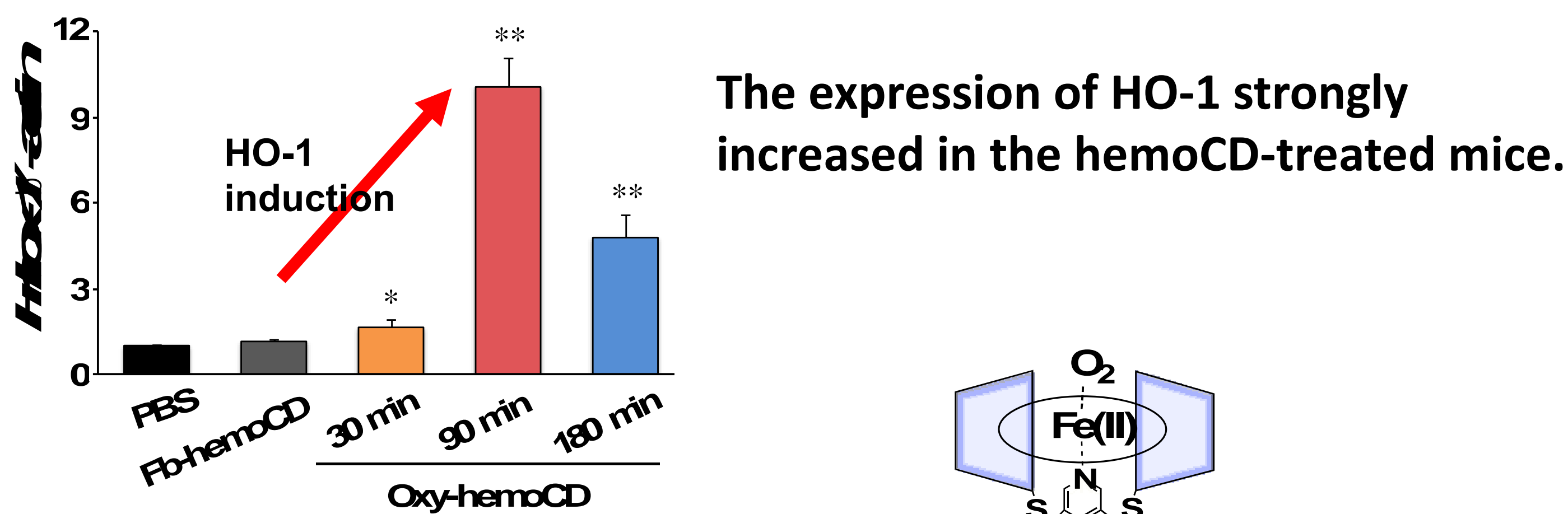
## 血中COヘモグロビンの定量



CO-ヘモグロビンの量がほとんどゼロになった

すぐに定常値へと回復した。すなわちCOの産生が亢進された?

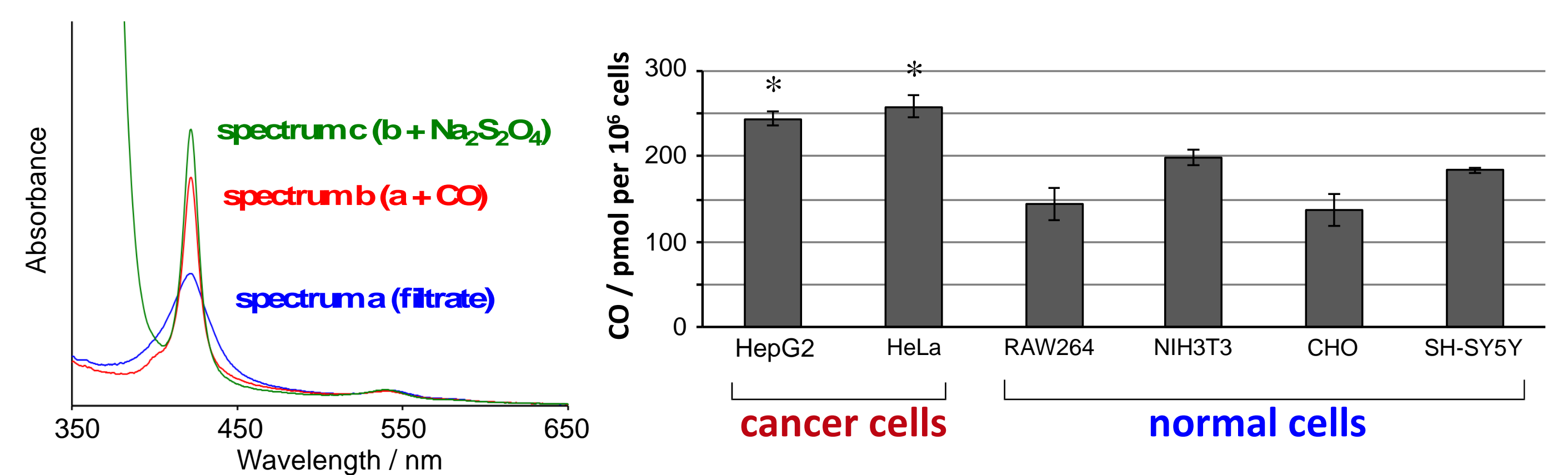
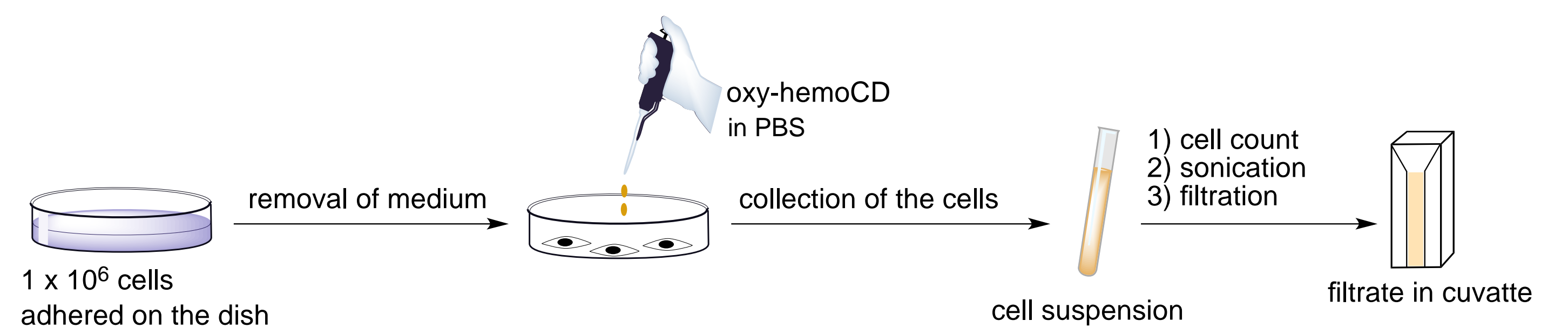
J Am. Chem. Soc. 2016, 138, 5417-5425.



CO恒常性維持のためのフィードバックシステムの発見!

J Am. Chem. Soc. 2016, 138, 5417-5425.

## HemoCDは微量COの検出試薬としても使える



細胞内にある内在性COの定量に成功!

J Am. Chem. Soc. 2017, 139, 5984.

## Measurement for biological CO

- 1) ガスセンサー/ガスクロマトグラフィー法**  
ヒトの場合: 呼気のCOを測定し, 血中CO量を推定する  
血液/組織: COの結合したヘムを酸化し, 遊離COの気相分析を行う
- 2) 赤外レーザー分光法**  
細胞内COを感度良くリアルタイム計測可能だが, 特殊装置が必要  
(Y. Morimoto, et al., Am. J. Physiol. 2001, 280, H483)
- 3) ケミカルプローブの利用**  
CO選択的な蛍光プローブ (BODIPY-Pd錯体) 定量性には乏しい  
(C. J. Chang, et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 15668)

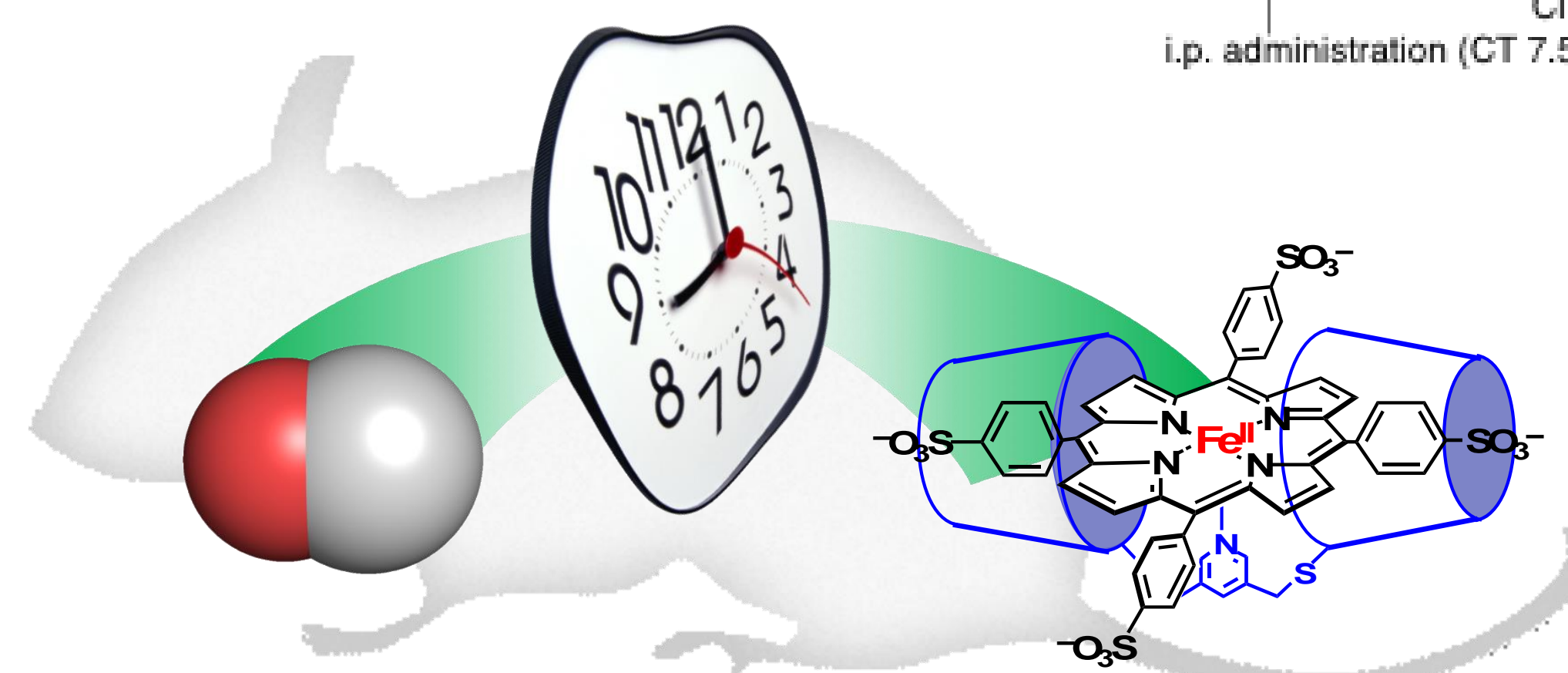
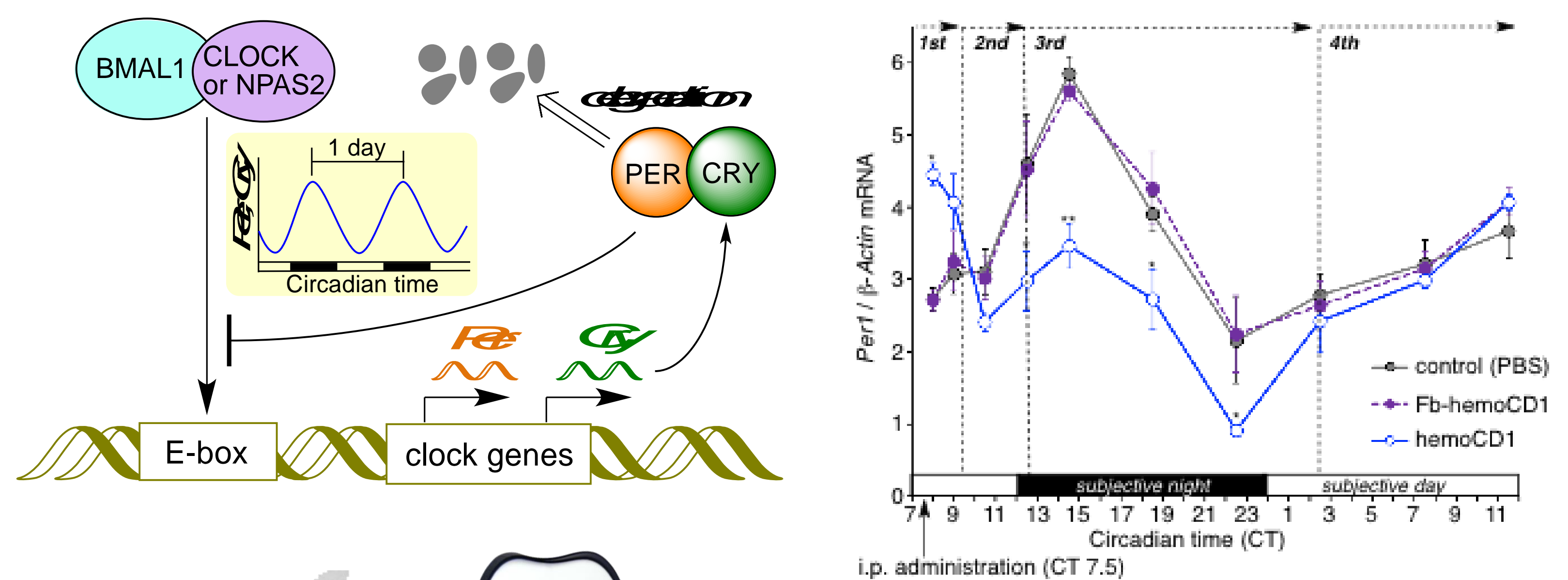
### HemoCD アッセイ

NEW!

Hbなどの生体内のあらゆるヘムタンパク質からCOを奪い, 吸光度測定により簡単かつ正確にCOを定量可能

外来性COの臓器分布計測  
新生児黄疸の早期診断法への応用etc.

## 内在性COの欠乏は, 体内時計のリズムを乱す

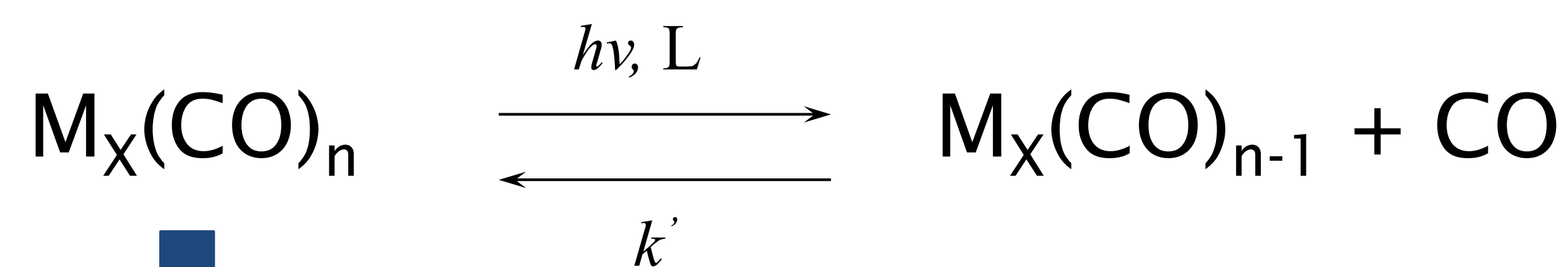


Sci. Rep. 2018, 8, 11996 (12 pages).

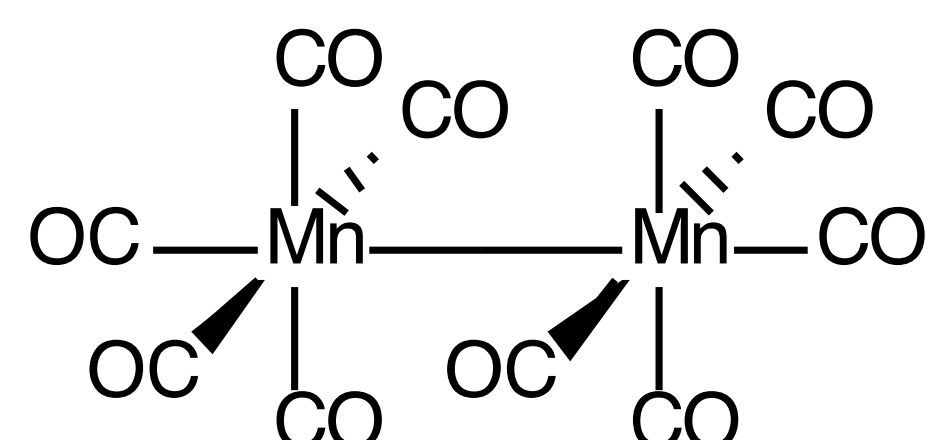


# 有毒ガスでありながら生体内シグナルガスとしても注目される 一酸化炭素の生体内除去およびデリバリーツール

## 一酸化炭素徐放試薬CORMについて



TRANSITION METAL CARBONYLS  
M = Ru, Fe, Mn, Mo, Ni, Co, Rh

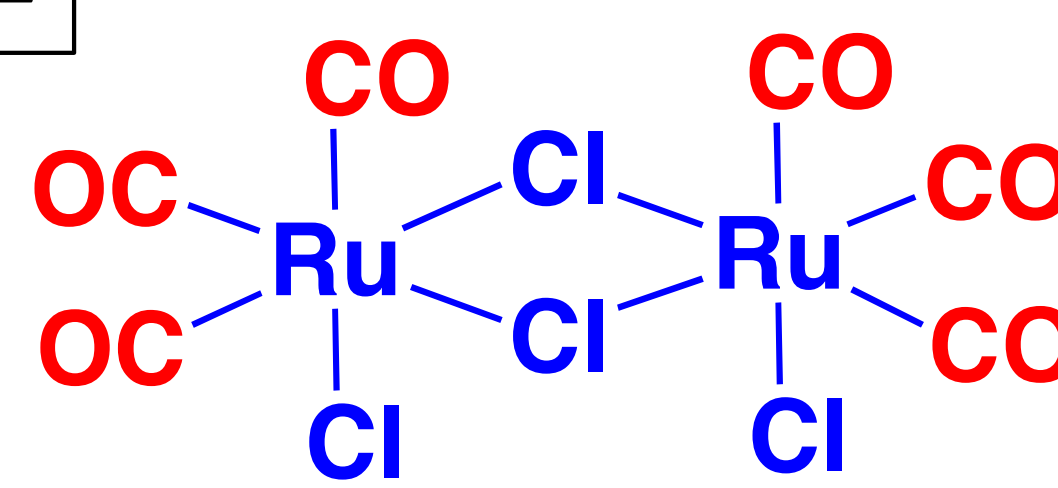


金属カルボニル錯体  
COを放出, 意外に低毒性

Dimanganese deca carbonyl  
[Mn<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub>]  
**CORM-1**

## CO-releasing molecules as therapeutic agents

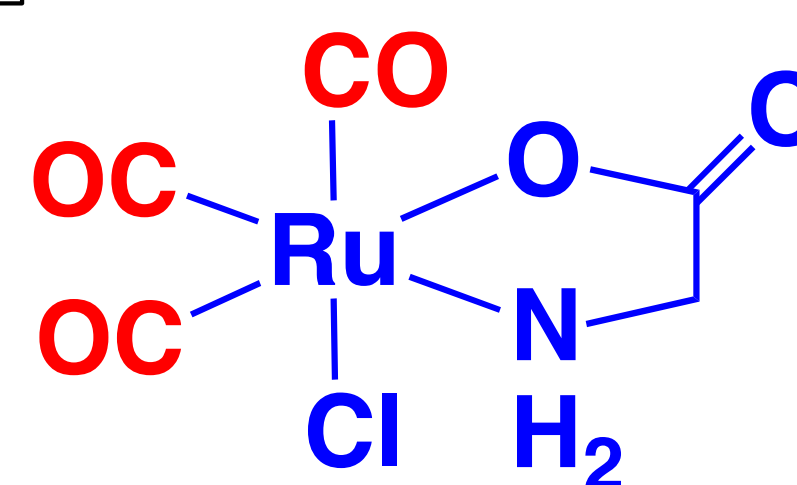
CO-RM2



effective against...

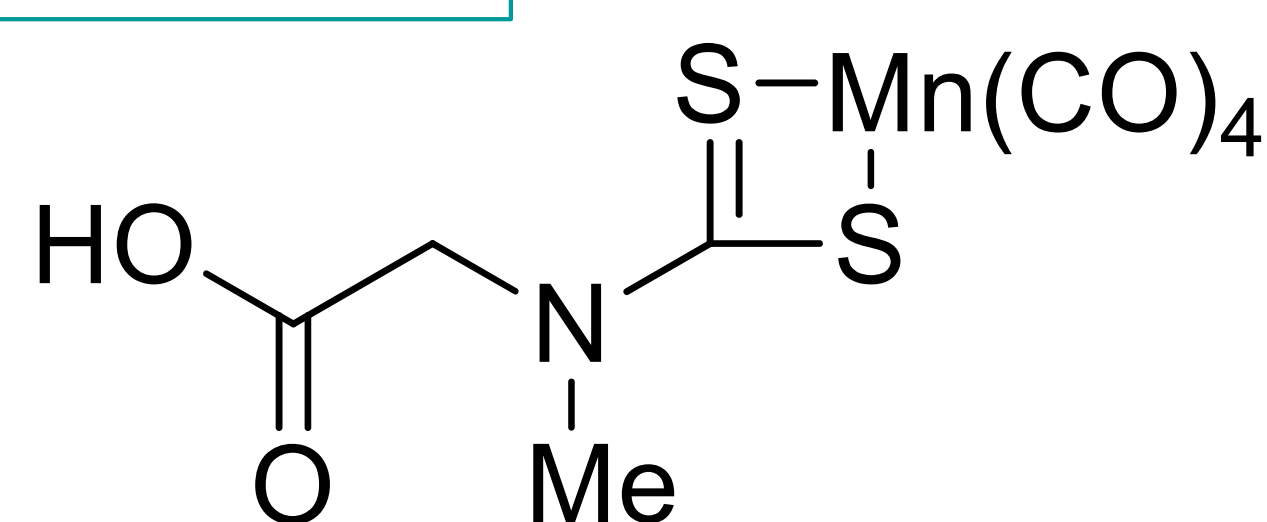
- やけど
- 失血性ショック
- 感染症
- 臓器移植の副症状
- 抗がん剤副作用
- ... and more

CO-RM3



R. Motterlini, L. E. Otterbein, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010, 9, 728.

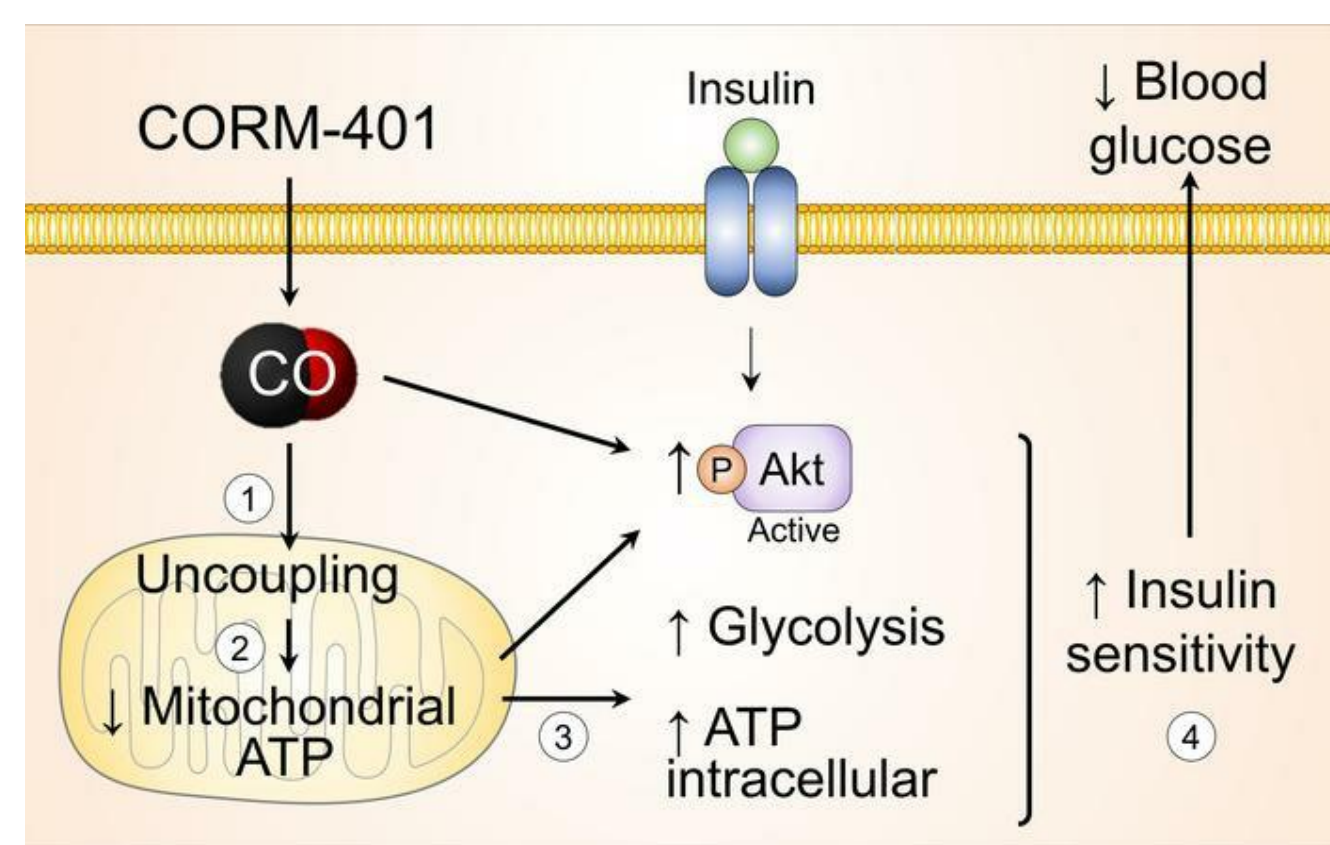
CORM-401



水溶性, 3CO/molecule放出

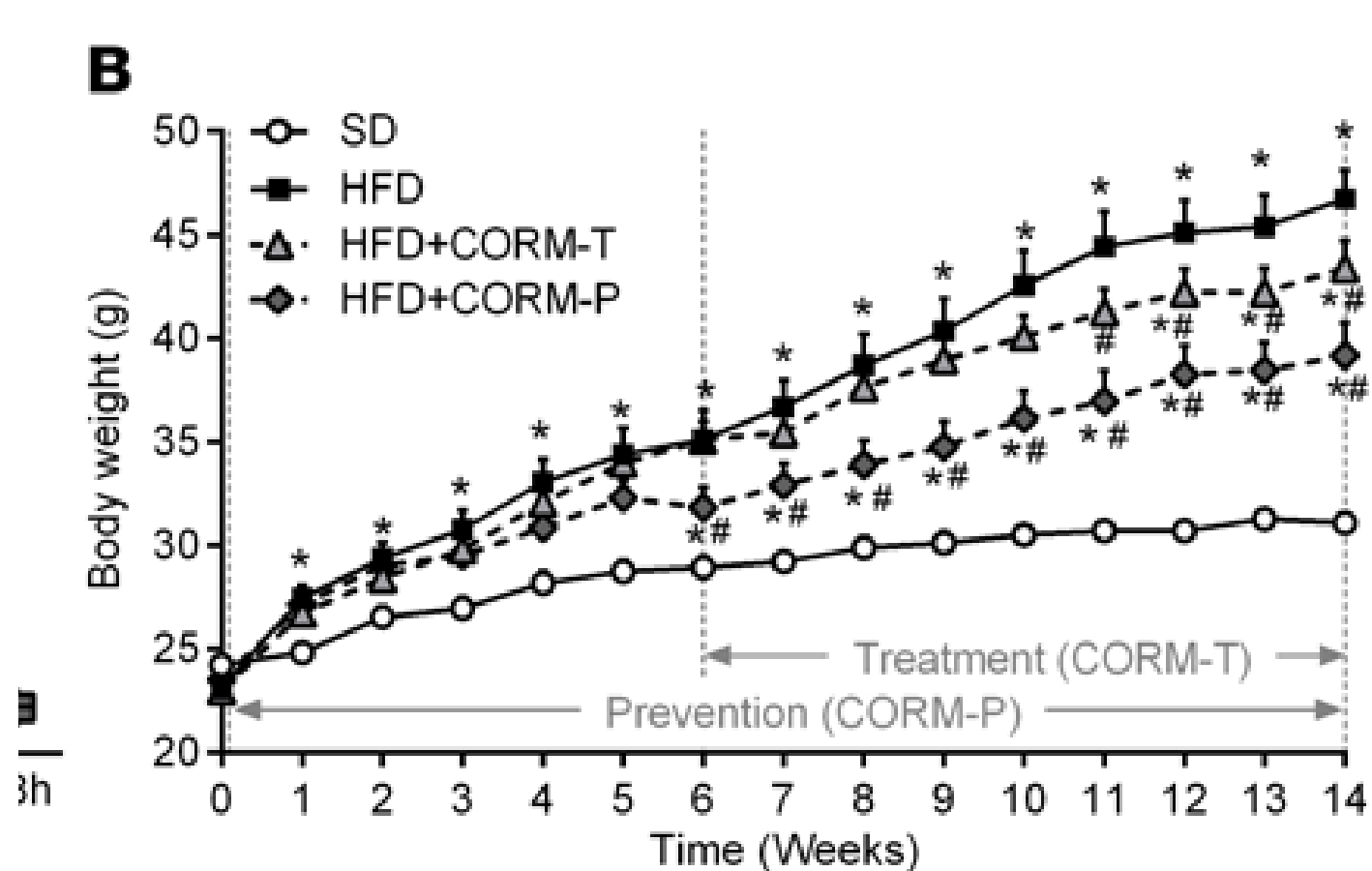


R. Motterlini

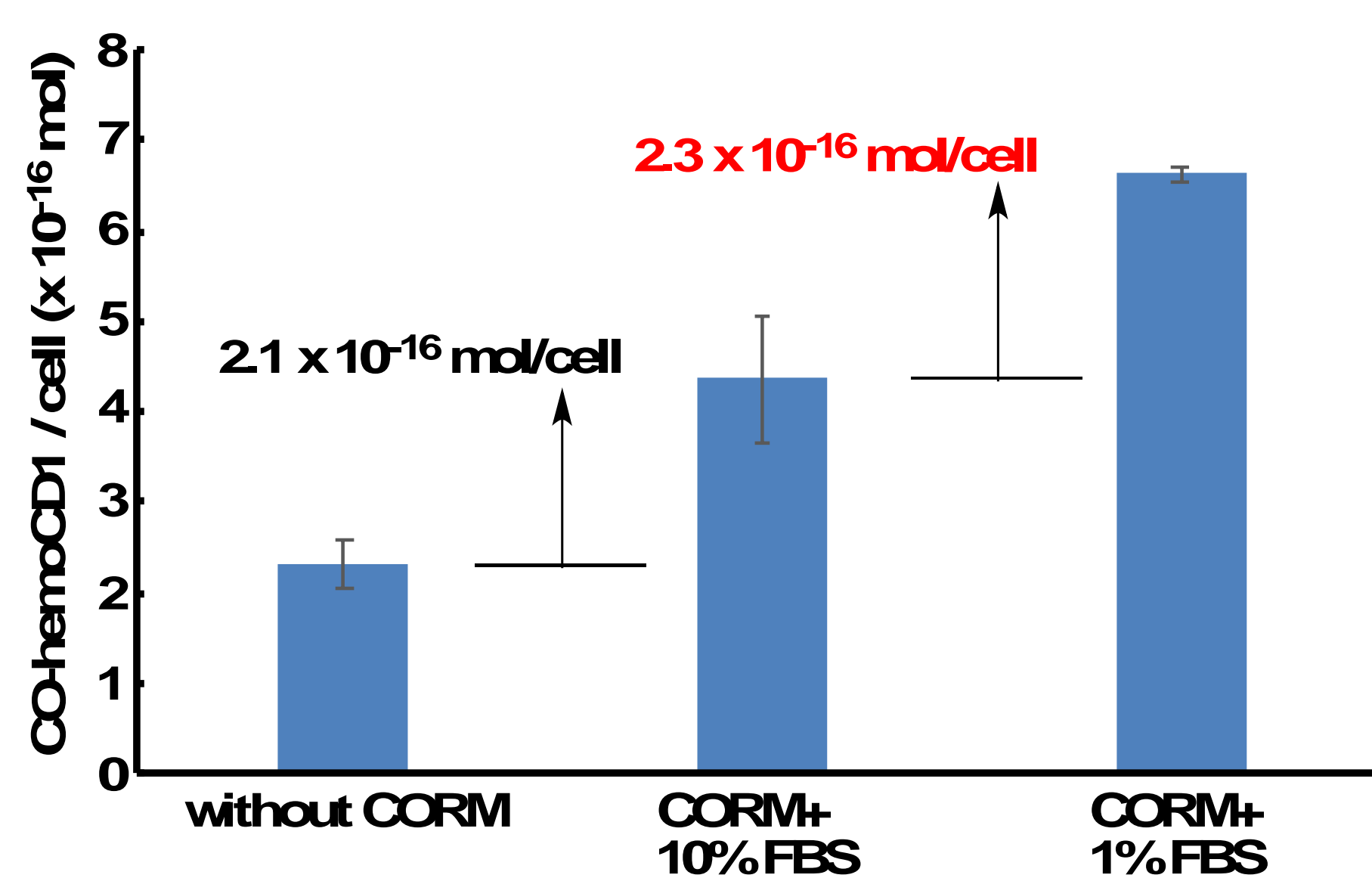
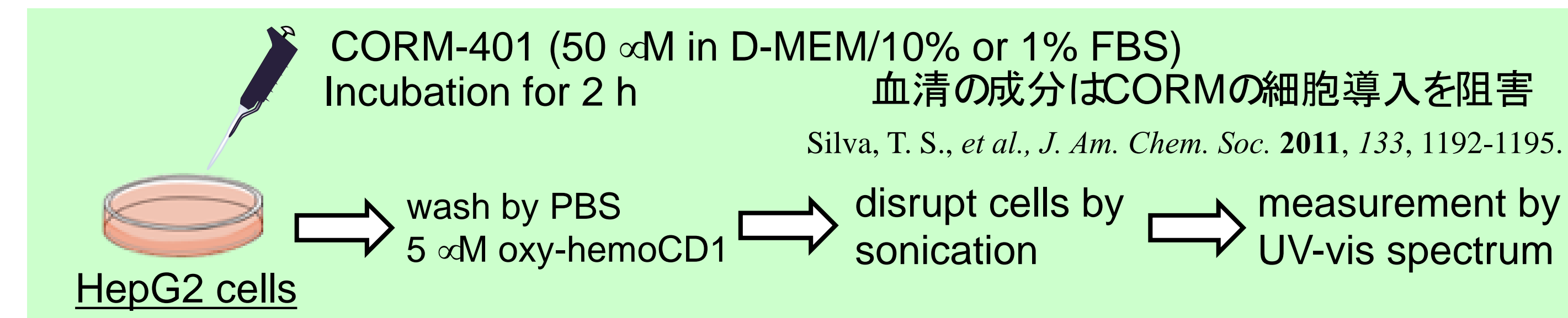


COの継続投与は, 体重増加を効果的に抑制する  
=ダイエットピル?

JCI Insight, 3, e123485 (2018).

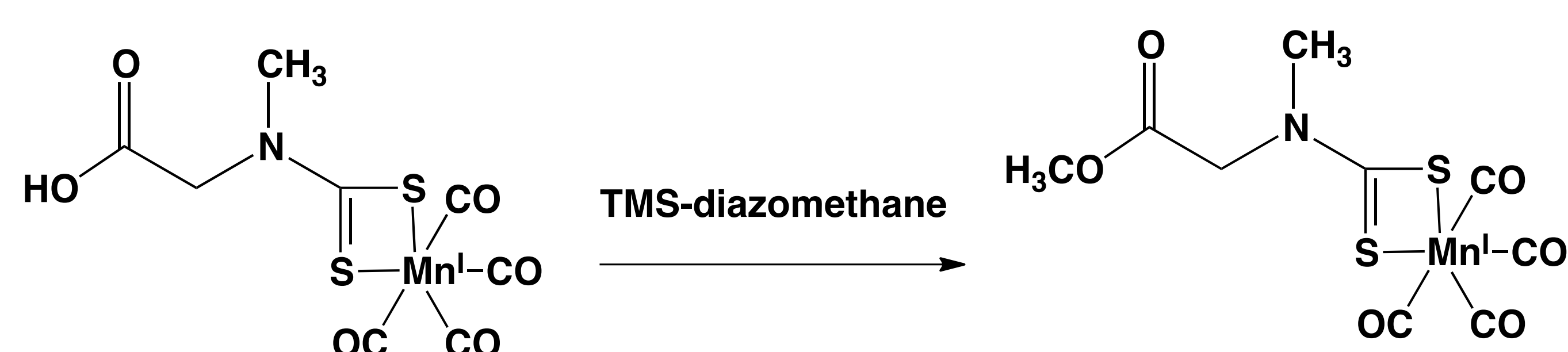
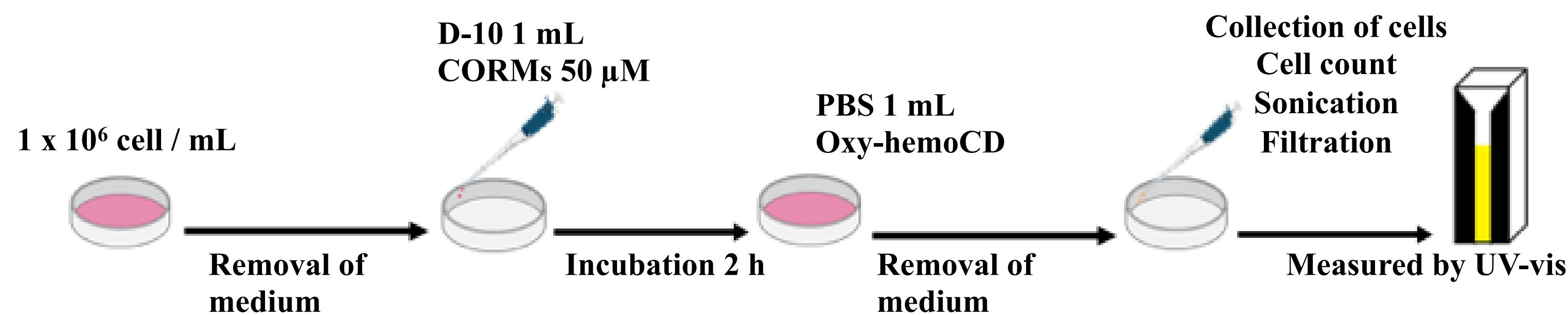


## Cellular uptake of CORM-401

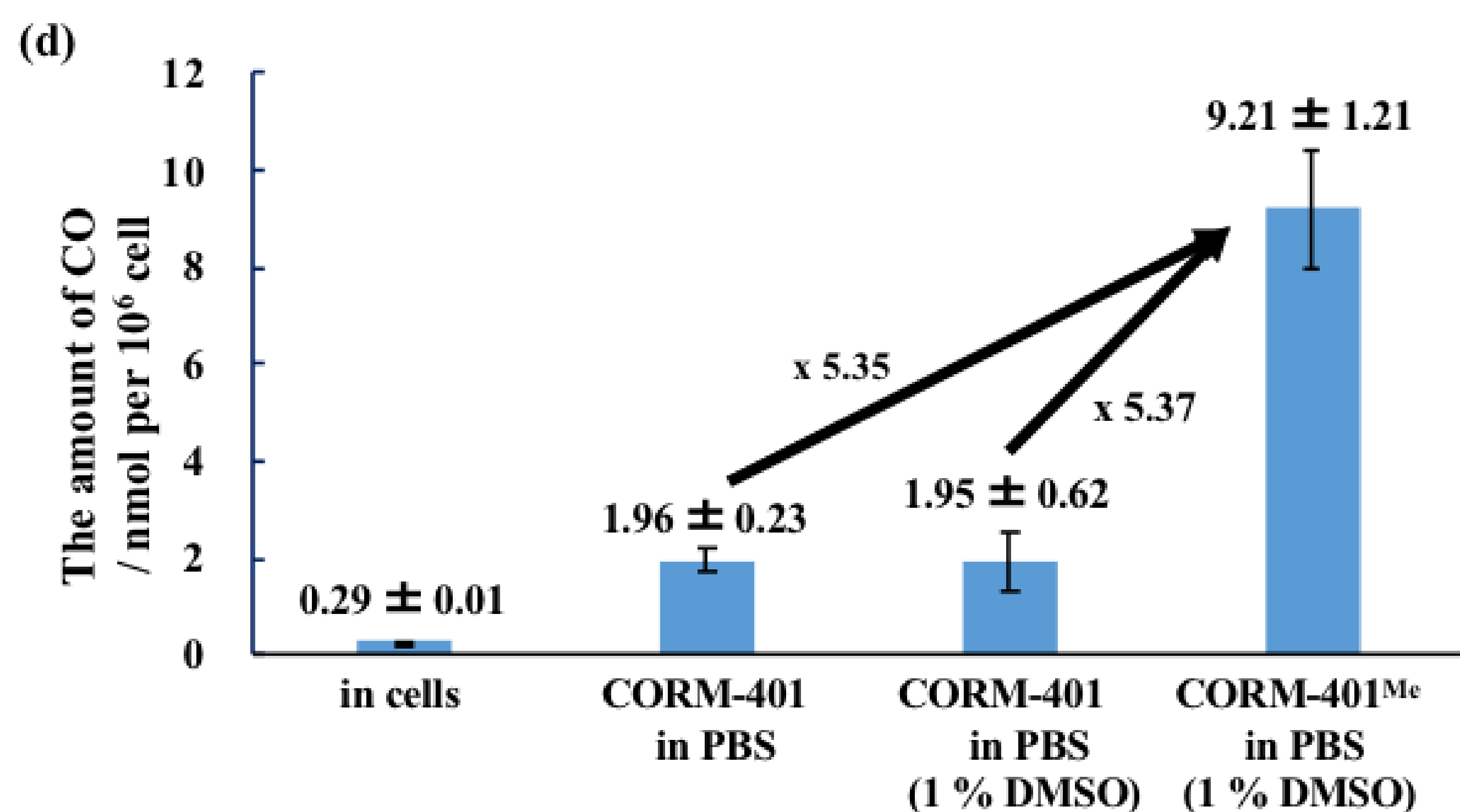


血清を減らすことで, 細胞へのCO送達量が2.1倍増加した  
細胞導入率  
10% FBS : 0.4%  
1% FBS : 0.8%  
投与量に対して非常に少ない

Figure 2. Quantification of endogenous CO in cells after the addition of 50 μM CORM-401 by hemoCD. Cells were incubated in D-MEM/10% or 1% FBS.



**CORM401-E**



- ✓ 大量合成できるCORM401から, 簡便で後処理がほとんどなくメチルエステル化に成功した
- ✓ 従来のCORM401よりも5倍以上の高い胞内取り込み効率を示した
- ✓ COの研究をするための研究用試薬としての需要は高い

北岸宏亮, 高山実花子, R. Motterlini, 特許出願中