

火災などで発生する有毒ガス成分を 排出する人工ヘモグロビン薬剤

同志社大学理工学部
機能分子・生命化学科 教授
北岸 宏亮

火災によるガス中毒

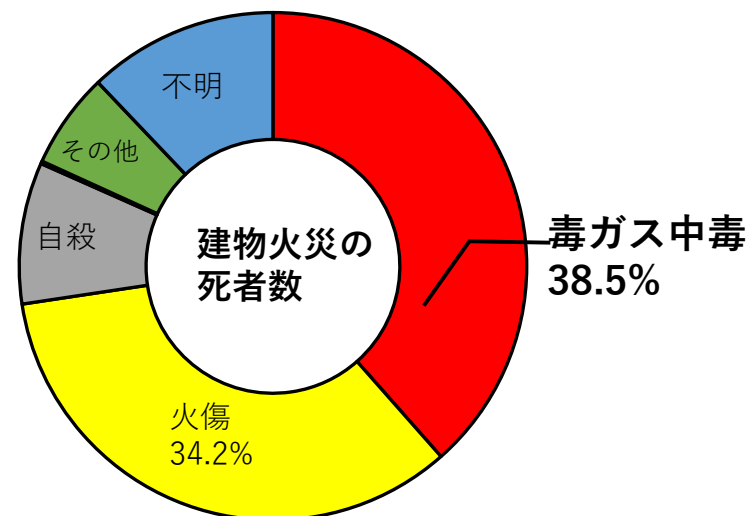


図1. 火災における死亡原因
(消防庁令和2年版消防白書より)

年間20,000件， 死亡者約1500名 （約4割がガス中毒）

米国では年間約50,000名の犠牲， 中国ではもっと多いかも？

火災ガス中毒 = CO中毒？

COは、血中ヘモグロビンに強く結合する。
CO-Hbが60%以上で、CO中毒と診断される。

BUT

実際にはCO-Hbが30%以下での死亡例も多い

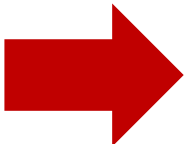
CO, HCN

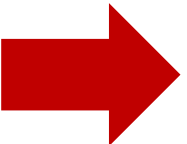


火災ガスで本当に怖いのは、
COとHCNの混合ガス！

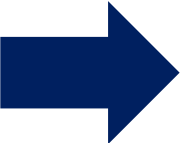
CO

HCN

木材の不完全燃焼  COガスが発生

 ヘモグロビンに強く結合して、酸素運搬を阻害する

アクリルやウレタンの燃焼  HCNガスが発生

 ミトコンドリア内膜に結合して、酸素によるエネルギー産生を阻害する

COとHCNの混合ガスは、極めて危険！

京王線での火災 (2021. 10. 31)



列車のシートはウレタン素材

密閉空間での火災では特にガス中毒の危険性が増す

京アニ火災 (2019. 7. 18)



犠牲者の多くは、上階へと逃げた

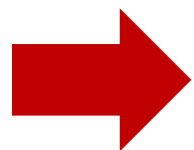
死因は主にCO中毒とされている

CO中毒の判定は、検死でCO-Hb%から判断される

but… HCNの定量は通常行われない

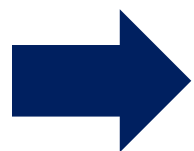
現状の火災ガス中毒治療における問題点

1. CO中毒の治療は酸素による換気療法のみ



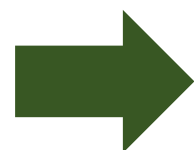
設備が要る，HCNには効かない

2. HCN中毒の治療は亜硝酸アミル（Hb酸化剤）



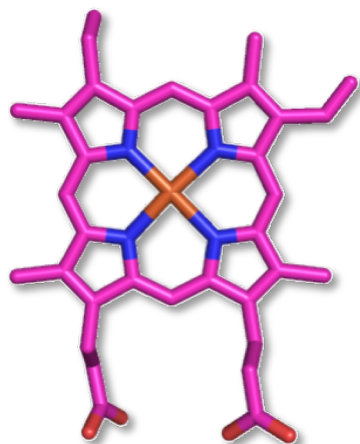
Hbの機能を阻害，酸欠を促進する

3. 建物火災におけるCO/HCN同時中毒の危険性の認知度が低く，治療法もない。

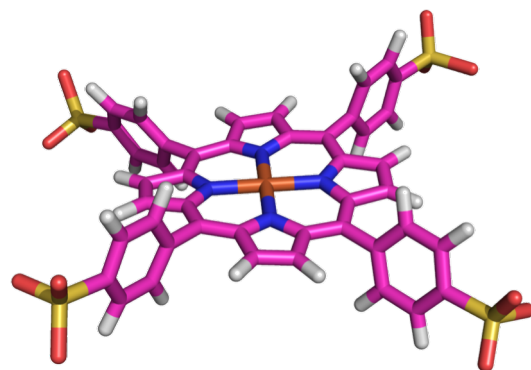


今回の発明提案

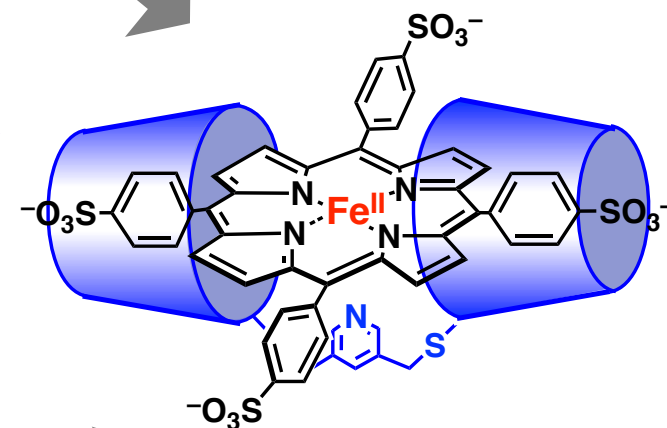
人工ヘモグロビンの開発



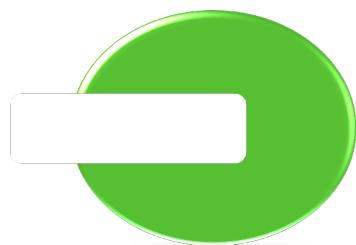
ヘム



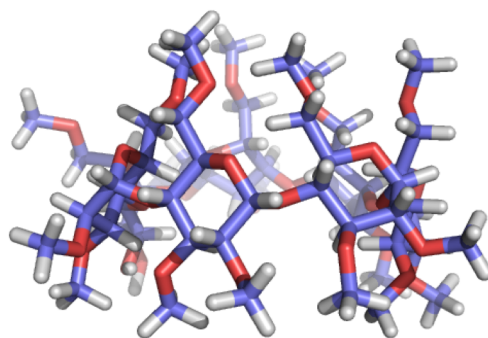
合成ポルフィリン



人工ヘムタンパク質
超分子錯体



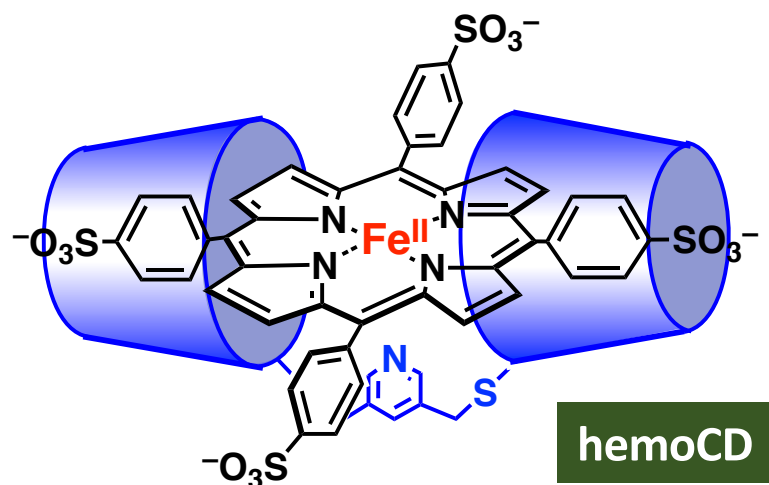
タンパク質



シクロデキストリン
化学修飾体



完全に合成物から構成される 世界唯一の水性人工ヘモグロビン錯体



研究室HP

同志社大学
機能有機化学研究室

● トップ ▲ メンバー ● 論文リスト ▲ 研究室配属希望の学部生へ ▲ 卒業生への連絡板 写真集 新土曜会 (同窓会)

同志社大学
機能有機化学研究室

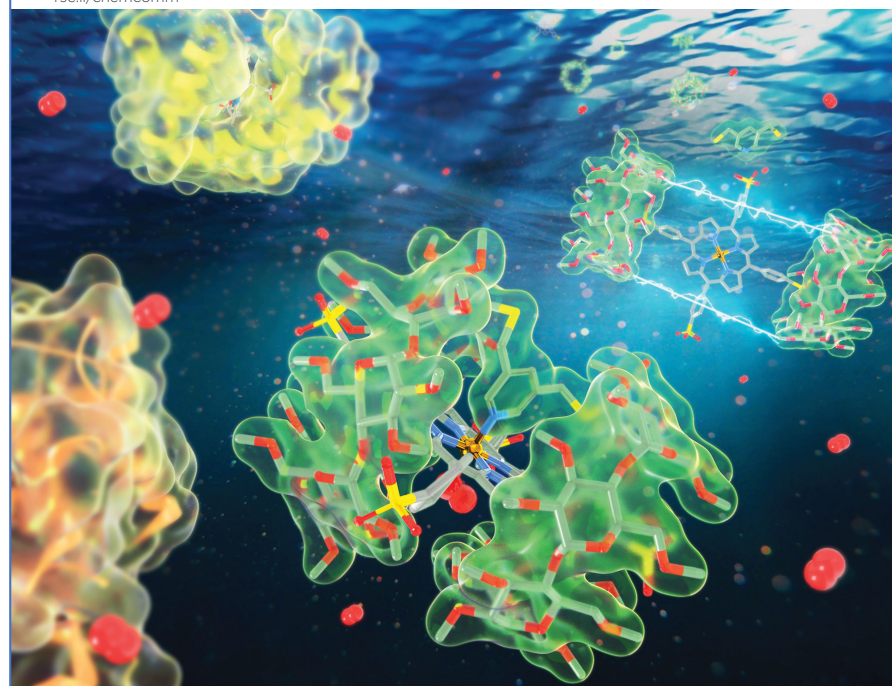
News

2021/00/00	ホームページをリニューアルしました。
2020/05/27	メンバー、論文リスト、連絡板を更新しました。
2020/04/20	メンバーおよび連絡板を更新しました。
2019/12/27	写真、論文リスト、メンバー写真、連絡板を更新。
2019/09/21	いくつか更新、研究室公式twitterを開設しました。
2019/08/13	論文リスト更新。
2019/04/12	生物無機化学夏季セミナー特設HPを開設しました。
2019/04/12	メンバー、連絡板、写真のページを更新しました。
2018/12/11	論文リスト、写真、連絡板、同窓会のページを更新しました。

ChemComm

Chemical Communications
rsc.li/chemcomm

Volume 57
Number 2
7 January 2021
Pages 139–260



ISSN 1359-7345

ROYAL SOCIETY
OF CHEMISTRY

FEATURE ARTICLE

Hiroaki Kitagishi and Koji Kano
Synthetic heme protein models that function in aqueous solution

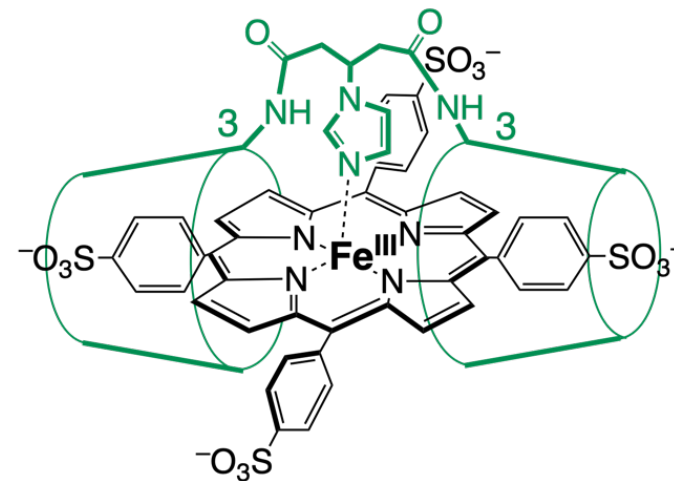
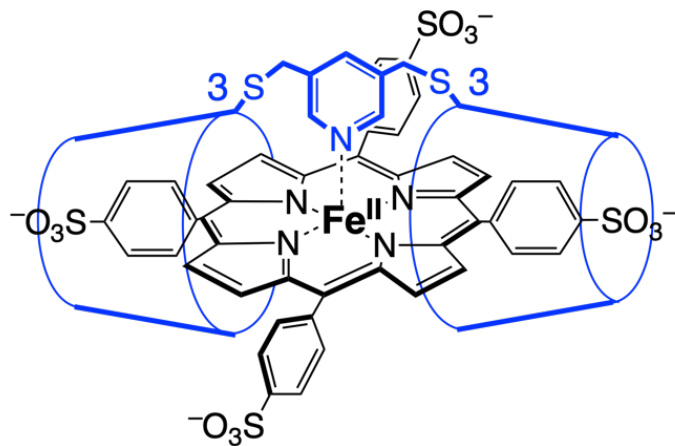
H. Kitagishi, K. Kano
“Synthetic heme protein models that function in aqueous solution”
Chemical Communications, 57, 148–173 (2021).

CO

HCN

COは鉄二価（Fe(II)）に強く結合する
シアンは鉄三価（Fe(III)）に強く結合する

火災ガス中毒を注射で即時治療する薬剤「hemoCD-Twins」



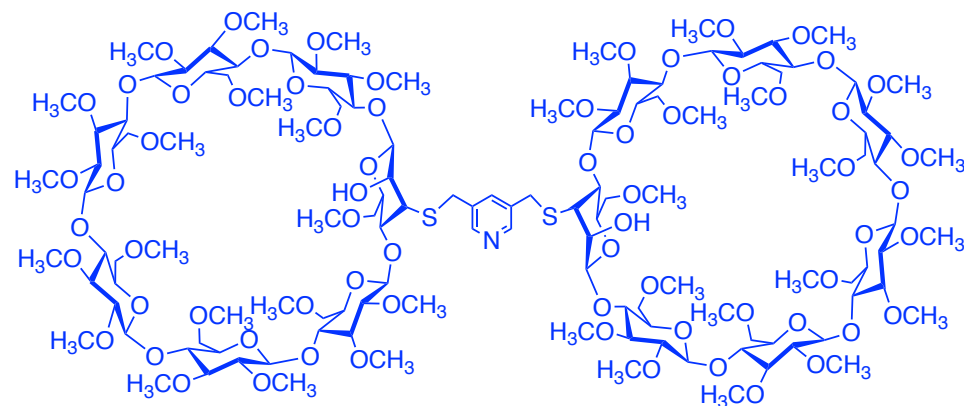
hemoCD-P  **hemoCD-Twins**  hemoCD-I

- ✓ 還元状態（鉄(II)状態）で安定
- ✓ 水中および生体内でCOを強く結合する
- ✓ CO親和性はHbの約100倍

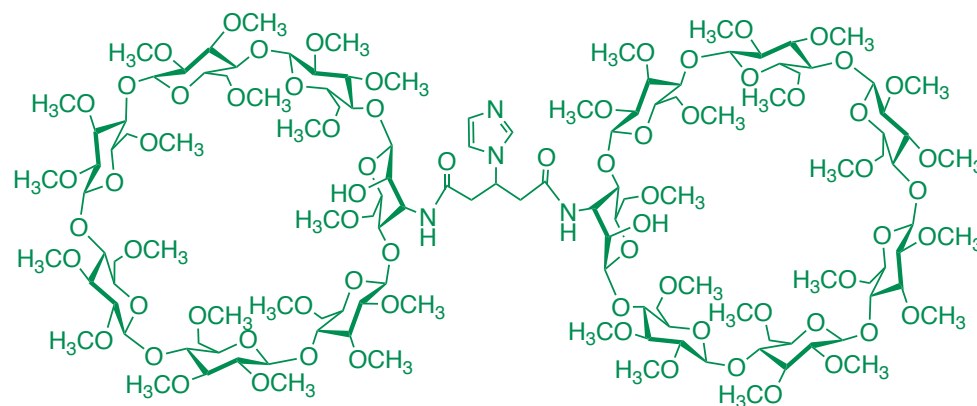
- ✓ 酸化状態（鉄(III)状態）で安定
- ✓ 水中および生体内でHCNと強く結合する
- ✓ シアン親和性は鉄(III)状態のHbの約5倍

人工ヘモグロビンを用いた有毒ガス中毒治療

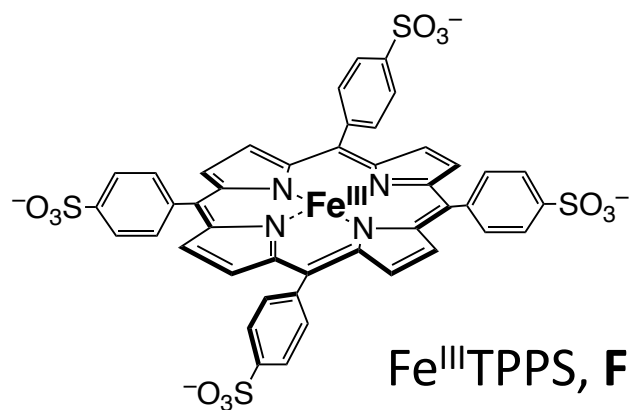
構成する 4 つの化合物



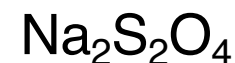
Py3CD, **P**



Im3CD, **I**



Fe^{III}TPPS, **F**



sodium dithionite, **S**

P, I: シクロデキストリンダイマー, 独自化合物, 研究室で合成可能 (～10 g)

F: 鉄ポルフィリン, 研究室で合成, 市販でも入手可能

S: 還元剤, ジチオナイト, 安価, 低毒性(LD50 = 2.5g/kg体重)

CO

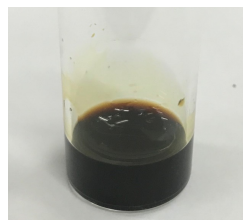
HCN

COは鉄二価（Fe(II)）に強く結合する
シアンは鉄三価（Fe(III)）に強く結合する

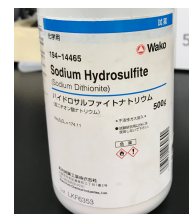


F + P + I

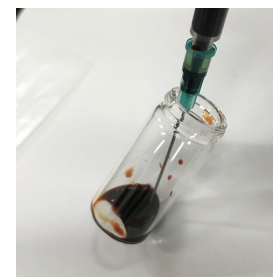
生理食塩水



室温で長期保存可能な
Fe(III)混合錯体の水溶液

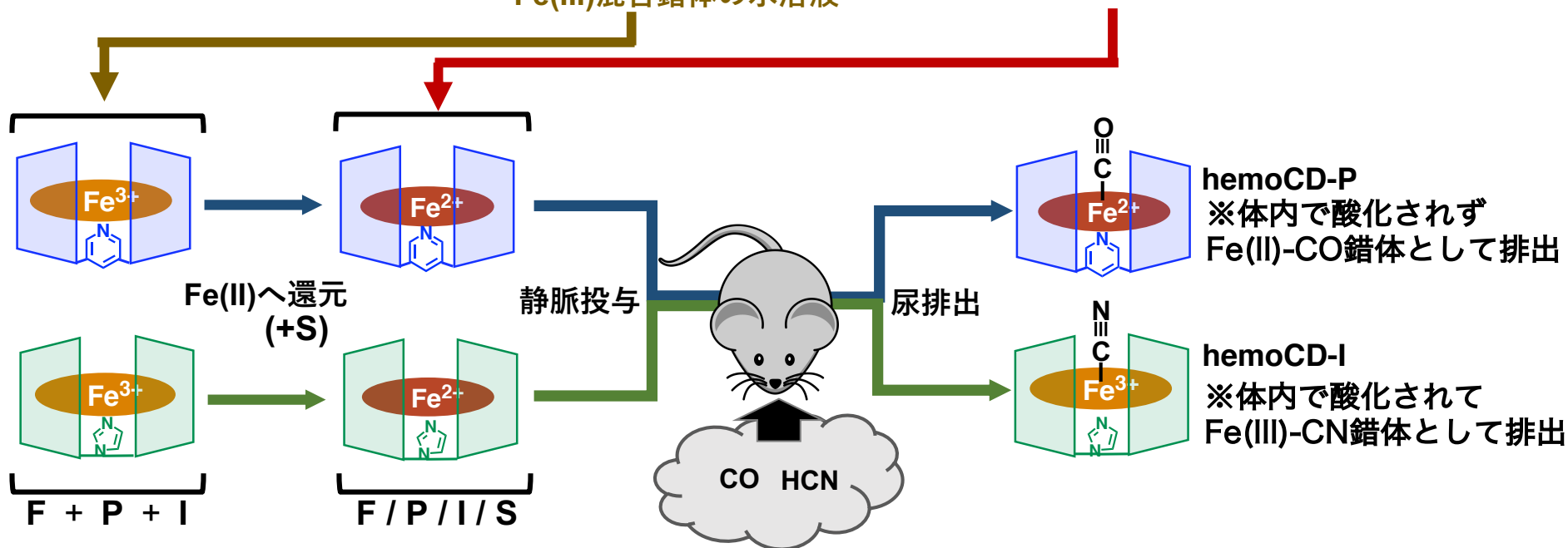


S

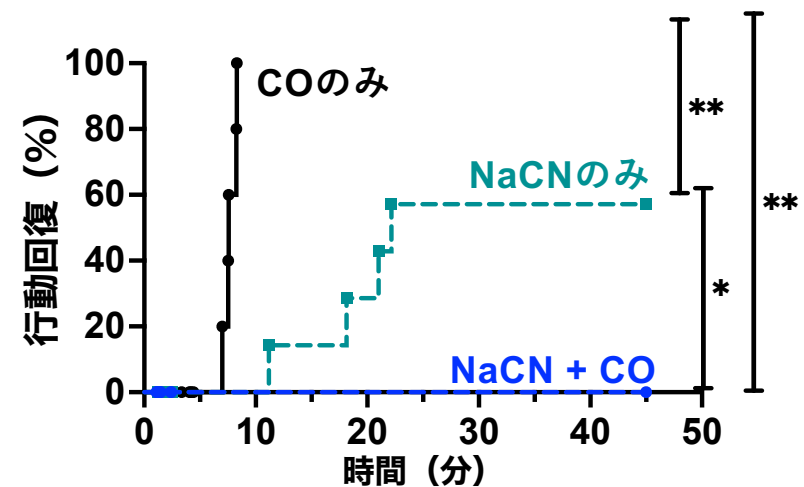
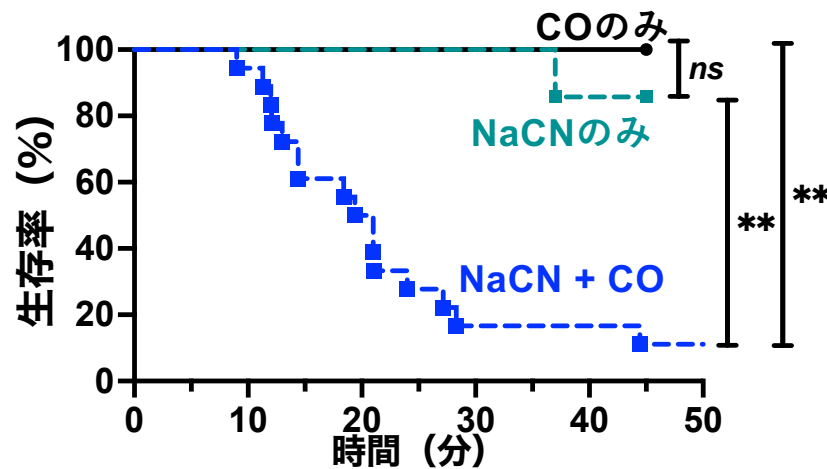


投与量
0.2 g / kg体重

投与準備完了 (Fe(II)水溶液)

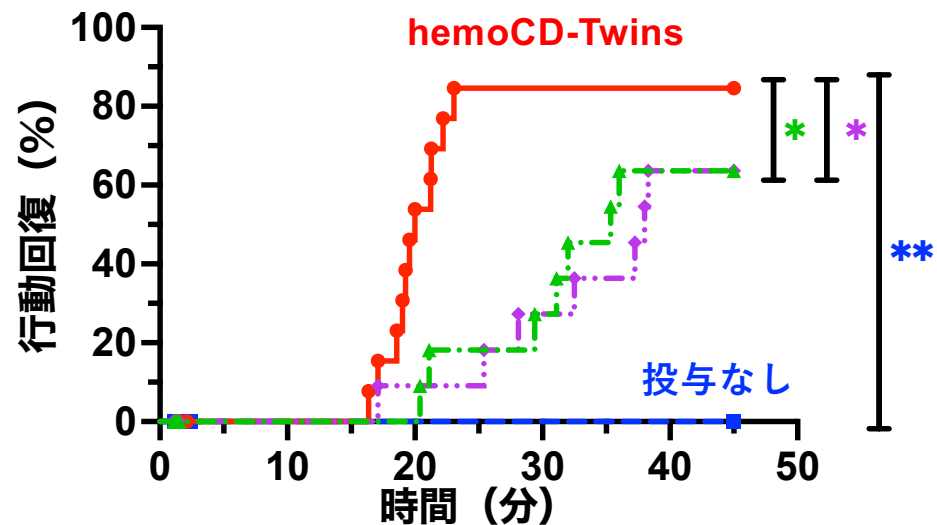
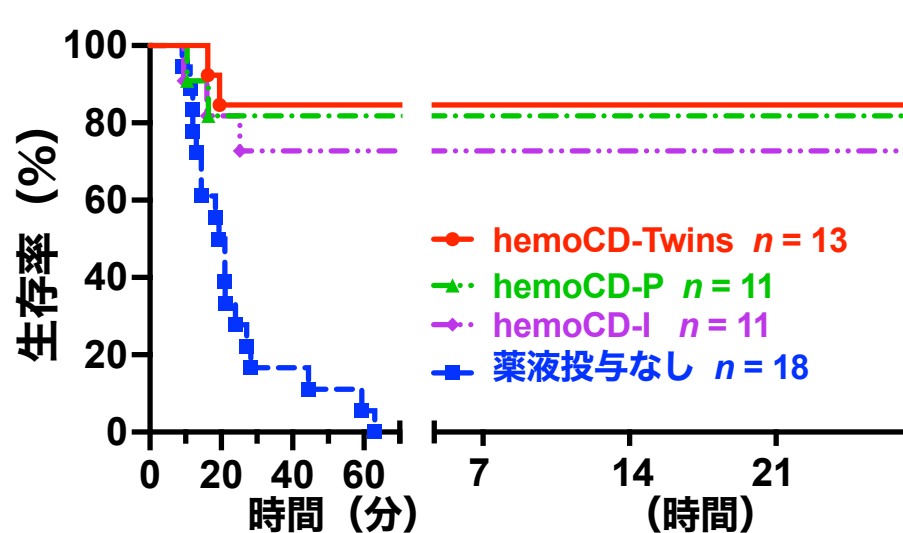
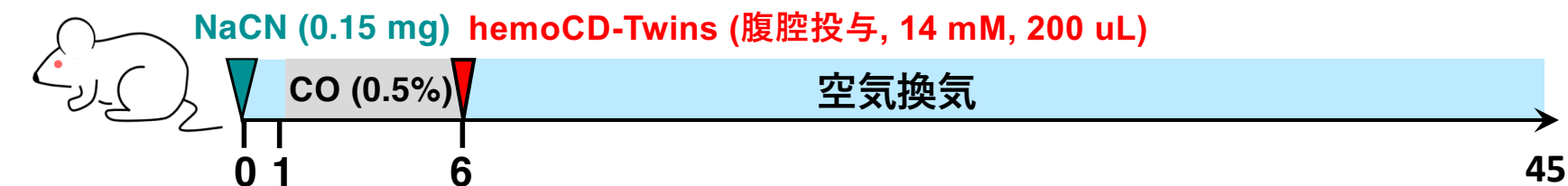


CO/HCN同時中毒のモデル実験



- ✓ CO, NaCNそれぞれ単独では, 死亡を免れて行動回復する
- ✓ 一方, COとNaCNの同時中毒では, 致死量以下でも30分以内に死亡

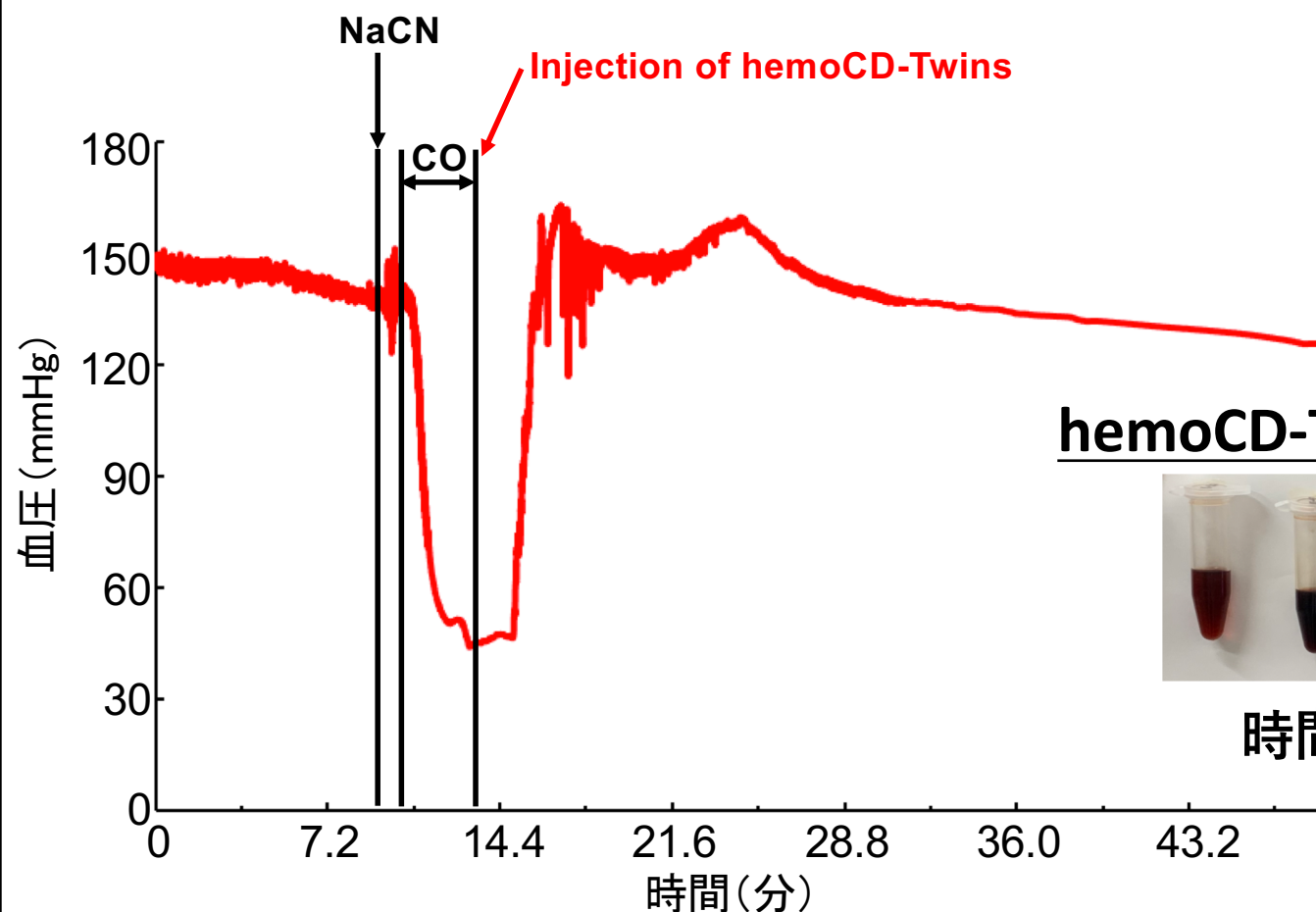
CO/HCN同時中毒モデルへのhemoCD-Twins投与



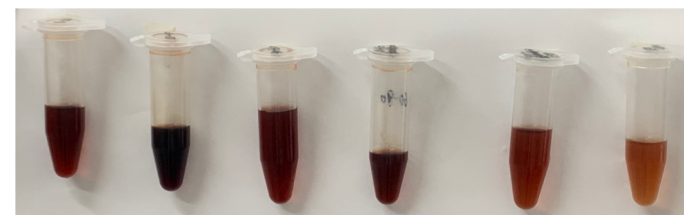
- ✓ hemoCD-Twinsの投与で、生存率80%以上となった
- ✓ 投与後20分程度で、ほぼすべて行動を再開した

火災ガス特効薬!

血圧測定



hemoCD-Twins投与後の尿



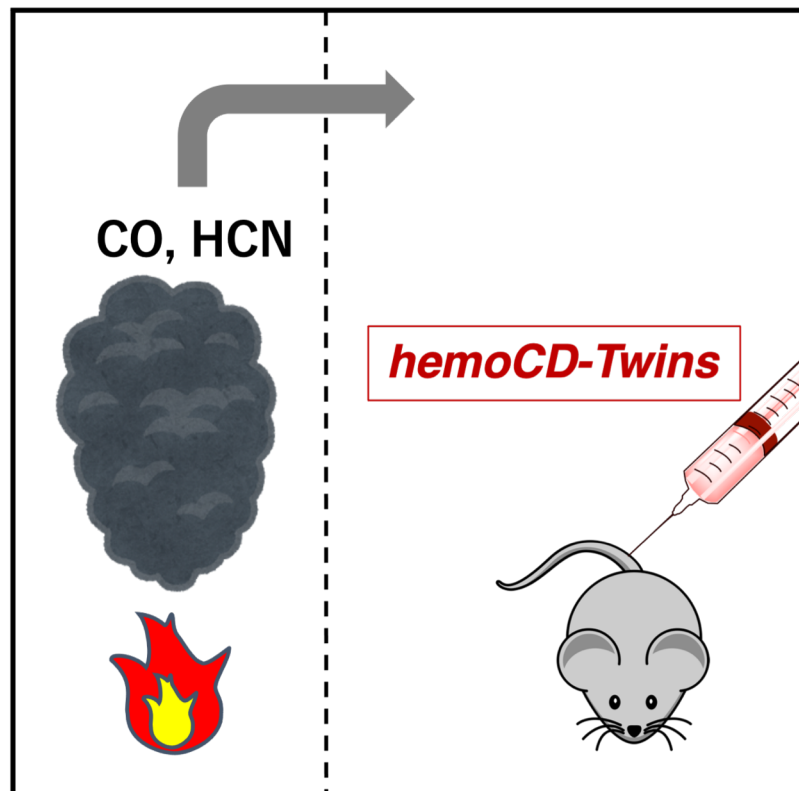
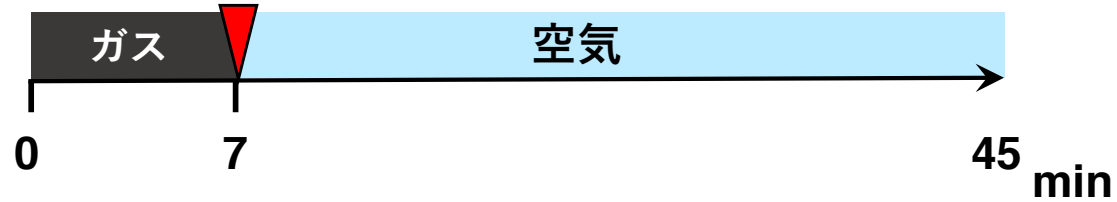
時間 (10分おき)

- ✓ 中毒後の単回投与で、すばやく血圧が回復した
- ✓ 1時間で約80%が有毒成分をともなって尿中へと排出。
- ✓ 体内に残らず安全性が高い

火災ガス中毒モデル実験

アクリル布の燃焼

hemoCD-Twins (腹腔投与200 μ L)



火災ガス中毒モデル実験



アクリル布を燃焼
COとHCNの混合ガスが発生



5分程度でマウスの行動停止
暴露し続けると死亡

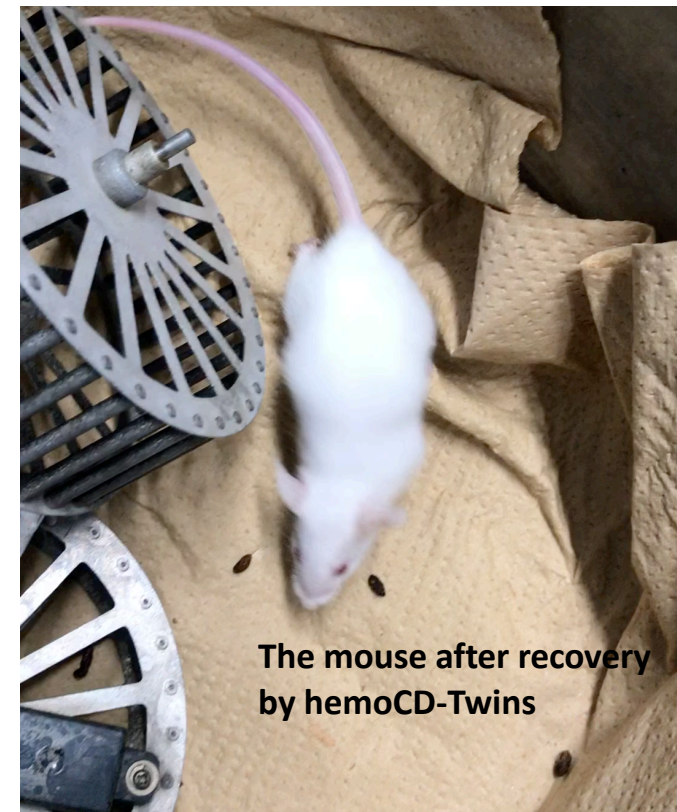
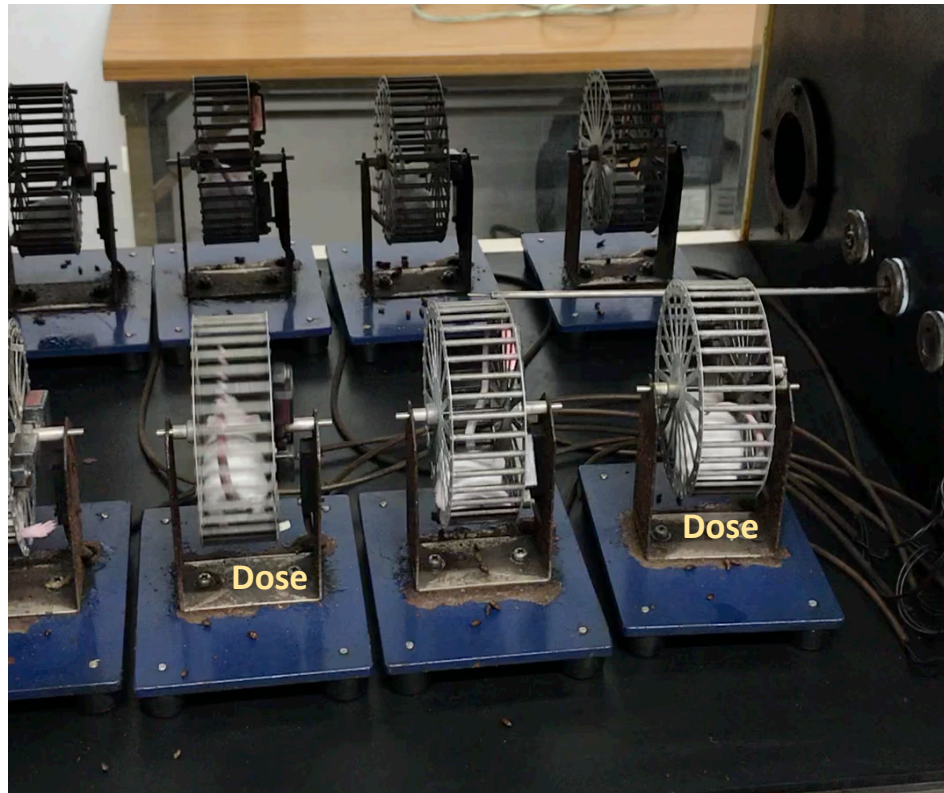


マウスの行動が停止した段階で取り出し
て、hemoCD-Twinsを投与



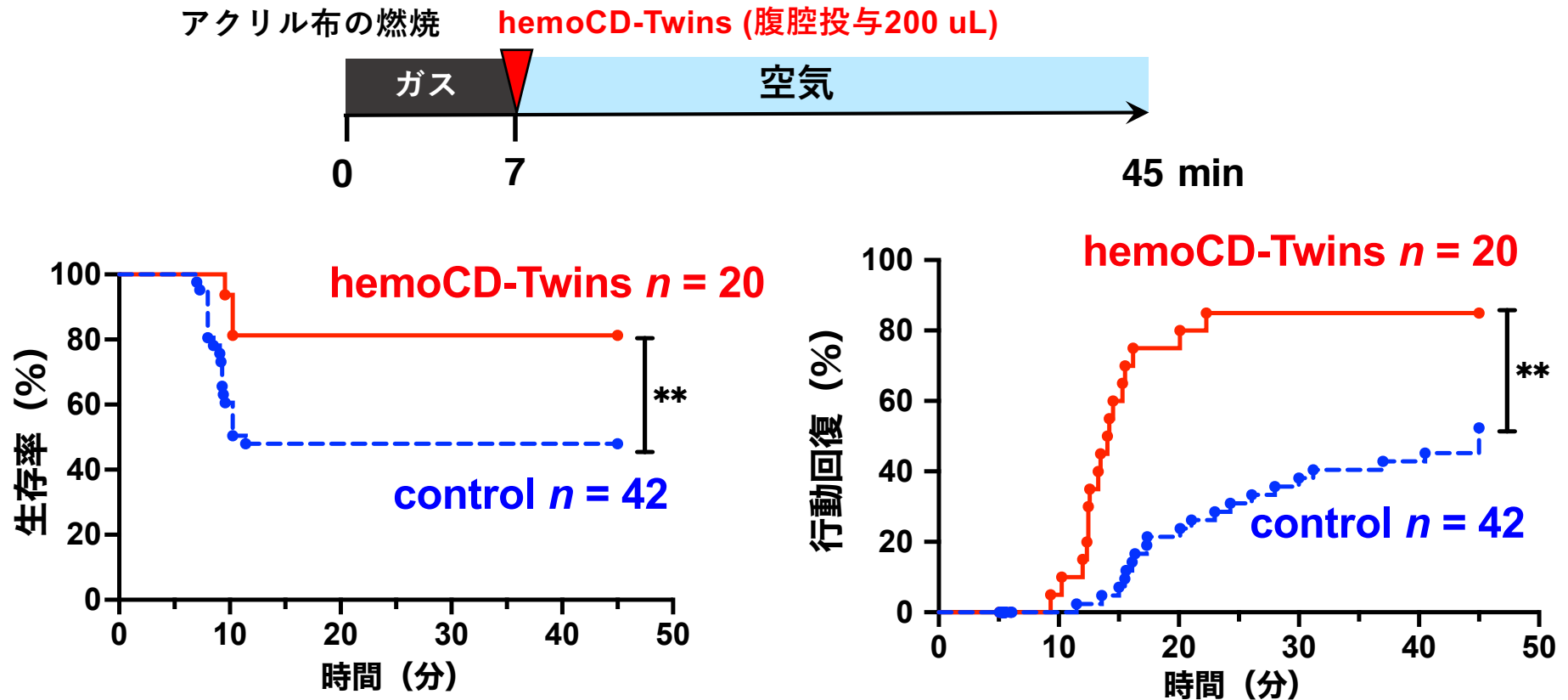
マウスの行動観測

火災ガス中毒モデル実験



火災ガス暴露後にhemoCD-Twinsを投与したマウスは、素早く行動回復意識もはっきりとしている様子、脳機能回復への寄与も考えられる

火災ガス中毒モデル実験



火災ガス暴露後にhemoCD-Twinsを投与したマウスは生存率が高く、素早く行動回復

ウレタンから発生する燃焼ガスでも、同様の傾向が見られている。
硫化水素ガス（ヘム結合性有毒ガス）にも有効な解毒作用が認められた。

従来技術と比較した今回の発明の特長

既存の治療方法

CO中毒 → 酸素換気療法

➡ 装置やボンベが必要，シアン中毒には効かない

シアン中毒 → 亜硝酸アミル（ヘモグロビン酸化剤）

➡ ヘモグロビンの酸素運搬を阻害，酸欠を促進する

➡ COとHCN治療は両立できない

今回開発した解毒剤 **hemoCD-Twins**

- ✓ 安定な粉末状の試薬，室温で長期保存が可能
- ✓ 簡単かつ迅速に用事調製できる
- ✓ 生体内に投与すると，すぐに解毒効果を発現する
- ✓ 体内に残存しないため，安全性が高い

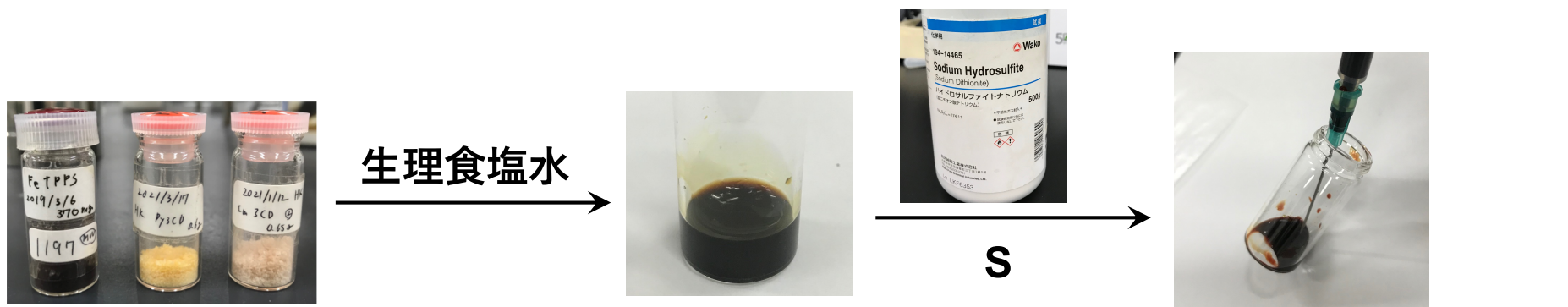
火災ガス特効薬！ 救急車両内などに常時備蓄することができる。
火災発生時にすぐに準備して，診断を待たずして投与できる。
他の有毒ガス成分（硫化水素などのヘム結合ガス）にも有効。

関連特許：「解毒剤及び解毒剤用キット」特願2021-170252

今後、企業等とのパートナーシップに期待すること

世界中の緊急車両，電車，航空機などに常備して，いつでもすぐに使えるように。

そのためには安全性，有効性を確立するための治験がいる



F + P + I

生理食塩水

室温で長期保存可能な
Fe(III)混合錯体の水溶液

S

投与準備完了 (Fe(II)水溶液)

その場で混ぜて注射するだけで，COとシアンが即時除去できる！

- ① **製薬関連企業**：マテリアルおよび技術の提供可能，医薬品になるまで，ぜひご協力いただきたい
- ② **試薬会社**：シクロデキストリンダイマーを販売したい（マテリアルは譲渡可能），国内外の研究者が気軽に入手できる状況にしたい

コンタクトお待ちしております