

生体組織における一酸化炭素の高感度検出方法の開発：

一酸化炭素中毒メカニズムの解明および後遺症の低減をめざした新たな治療への応用

背景

一酸化炭素(CO)は、不完全燃焼により発生する無味無臭で極めて高い危険性のある有毒ガスです。CO中毒は火災における主な死亡原因として挙げられ、また日常生活においても換気不十分な空間での暖房やガス・電化製品の不適切な使用により発生し、年間を通してCO中毒の事故が多発しています。また中毒発症後の酸素換気治療により一命をとりとめた場合であっても、長期間にわたって脳機能に障害が生じてしまう場合も報告されています。CO中毒の国内年間患者数は約58,000人になると予測され、そのうち33%に後遺障害としての認知機能障害が残るとすれば、これによる逸失利益は約1兆2,400億円となると試算されています(参考文献：一酸化炭素中毒による社会医学的課題—社会的損失の推計から—。日職災医誌, 60:18-22, 2012)。そのようなCO中毒や、その後遺症の発症防止に対して、抜本的な治療方法は確立されていません。

COは、体内のヘモグロビンやミトコンドリアなどの生体組織に強く結合し、その機能を阻害することで全身を酸欠状態へと導きます。CO中毒の指標として、血中のCO濃度が測定されてきましたが、血中のCO濃度と生死判定の間には明確な相関はありません。したがって、血中だけでなく脳や臓器などの生体組織へのCO浸潤が中毒の原因と考えられてきましたが、これまで生体組織における正確なCOの定量方法がなかったために、組織にどの程度COが浸潤し蓄積して、毒性を示すのかについては不明でした。特にCOによる脳機能障害のメカニズムについては不明な点が多く、解明とその治療法の開発が強く望まれていました。

研究方法と成果

同志社大学理工学部の北岸宏亮教授は、東海大学医学部およびフランス国立保健医学研究所(INSERM)と国際共同研究チームを形成し、同志社大学において開発された人工ヘモグロビン化合物『hemoCD』を用いることで、外部から吸引したCOガスが体内の各組織にどの程度浸潤し蓄積するのかについて、正確に計測することに成功しました。

hemoCDは、ヘモグロビンのヘム鉄と似た化合物(Feポルフィリン)が、環状オリゴ糖であるシクロデキストリンによって覆われた分子構造となっており(図1)、水中で天然ヘモグロビンの約100倍高いCO捕捉能を示します。さらにCO捕捉によって光

の吸収帯に変化を示すため、生体試料に含まれる CO の高感度検出試薬として優れています。

CO ガスを吸引した後の各組織（肺、肝臓、心臓、大脳、小脳など）の CO 量を hemoCD を用いて計測した結果（図 2），CO ガスの各組織への拡散は 5 分以内で起こり，脳組織へもすみやかに浸潤することが分かりました。さらに CO ガス吸引後に空気あるいは酸素ガスで換気すると，各組織の CO 量は減少傾向を示すものの，脳内 CO だけは除去が困難であることが示されました。この脳に残存した CO が CO 中毒後遺症の原因であると考えられます。

さらに研究チームは，CO 中毒のモデル動物への hemoCD の投与により，脳内の CO が効果的に低減することを明らかにしました（図 3 および図 4）。CO 吸引後 5 分で上昇した脳内 CO は酸素換気と同時に hemoCD 水溶液の静脈注射を行うことで，酸素換気単独よりも効果的に減少しました。また，hemoCD は環状オリゴ糖で覆われているため生体に対して毒性を示さず，投与後数時間以内にすべて尿中へと排泄されるため，体内に残存しません。したがって，従来の酸素換気治療と hemoCD 投与を組み合わせることにより，脳内を含む生体内 CO が迅速かつ効果的に除去されるので，CO ガス中毒の急性症状および後遺症の発症防止に対して安全かつ効果的な治療法になる可能性が示されました。

今回の成果のポイント

- (1) 呼吸により吸引した CO ガスが体内のどの組織にどの程度の速さで拡散し，蓄積するのかについて，hemoCD を用いた動物実験で明らかにしました。
- (2) CO 中毒のモデル動物に hemoCD 溶液を注射することで，血液や脳内に蓄積した CO ガスを効果的に低減させることに成功しました。
- (3) これらの成果により，既存の酸素換気に加えて hemoCD を投与する新たな CO 中毒治療法の可能性を提示しました。

この研究の社会的意義

- (1) hemoCD は CO 検出試薬として優れており，これを用いた高感度検出法を確立しました。高感度検出法が普及することにより，CO 中毒時の生体組織，特に脳内における CO の挙動がより詳細に解析することが可能となり，後遺症の発症メカニズムと防御に関する研究の進展が期待されます。
- (2) 一方，微量の CO は生体にとって重要な生理学的役割があることも示されており，CO の生理的機能の解明にも貢献します。
- (3) CO 中毒の後遺症は高頻度で発生し，患者さんにとって深刻な問題であり，大きな

社会的損失でもありますが、従来の酸素換気治療では有効に防止できません。
hemoCD の治療薬が開発され、救命救急医療分野で使用されることにより、後遺症
の発症リスクが大幅に低減することが期待されます。

論文情報

本研究成果は、英国 Nature 系のオープンアクセス誌である *Communications Biology*
に 2021 年 3 月 29 日 19 時（日本時間）でオンライン掲載されました。

URL: <https://www.nature.com/commsbio/>

“Sensitive quantification of carbon monoxide (CO) in vivo reveals a protective role of
circulating hemoglobin in CO intoxication”

Qiyue Mao, Akira Kawaguchi, Shun Mizobata, Roberto Motterlini, Roberta Foresti,
Hiroaki Kitagishi

代表著者：北岸宏亮，所属：同志社大学工学部機能分子・生命化学科

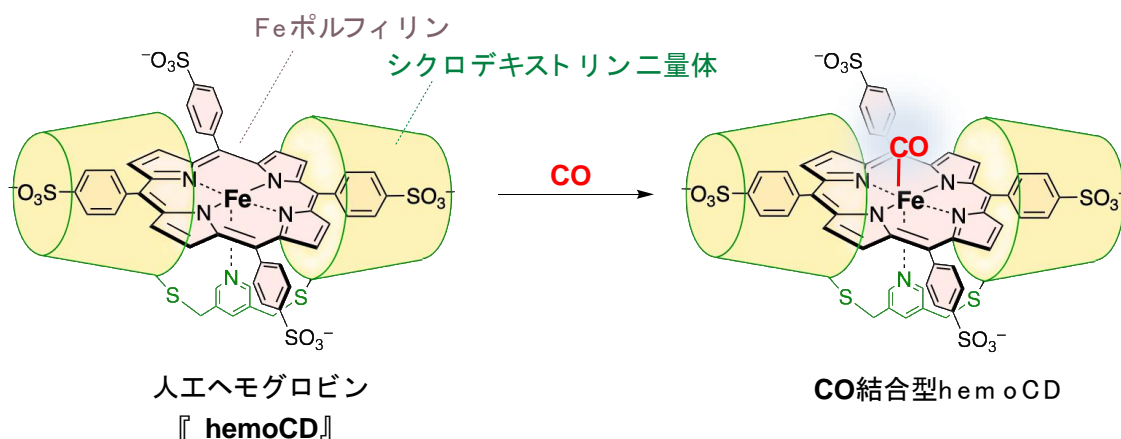
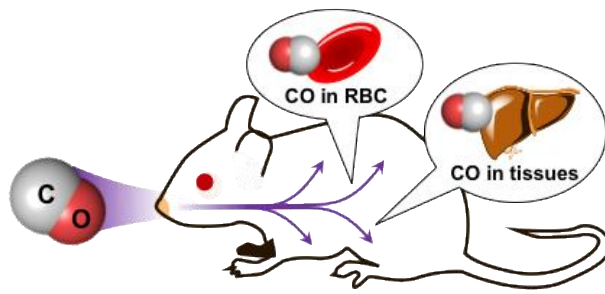


図 1. 人工ヘモグロビン化合物 hemoCD

Fe ポルフィリンとシクロデキストリン二量体から構成され、天然ヘモグロビンよりも
約 100 倍高い CO 捕捉能を示す。



COガスの生体内分布を hemoCDにより測定
 ◆組織内へのCOの拡散過程を明らかにした。

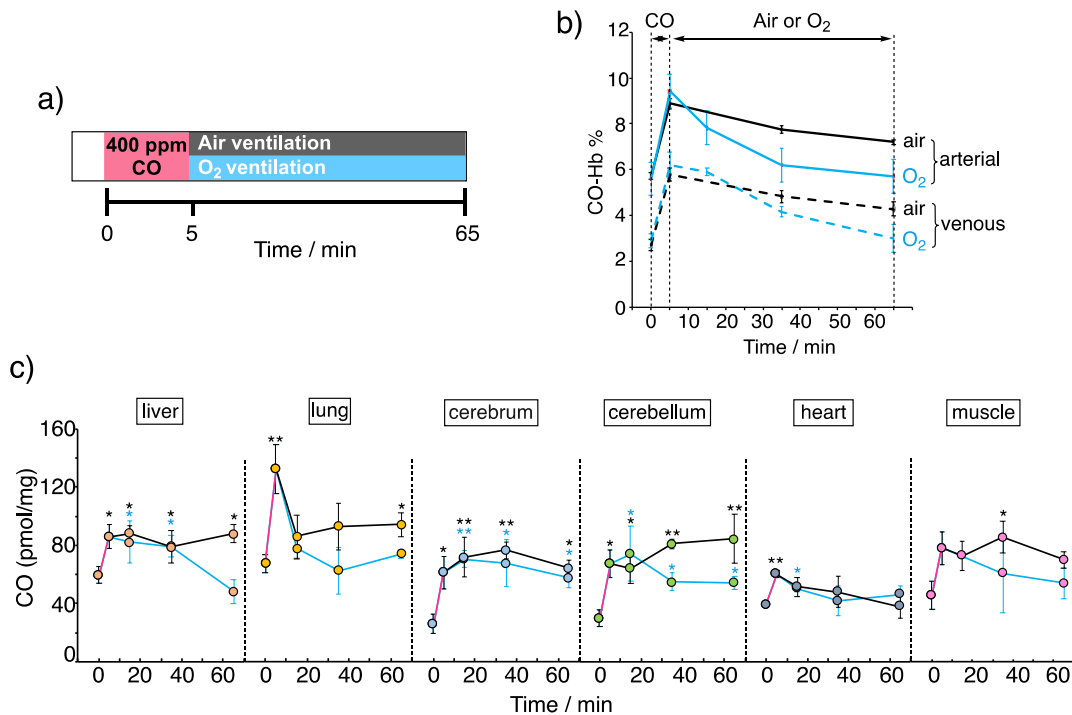


図 2. CO ガスを吸引した後の各組織（肺，肝臓，心臓，大脳，小脳など）の CO 量
 CO 中毒モデル動物を用いて CO の拡散過程を hemoCD を用いた CO 定量アッセイで
 計測した。(a) 実験スケジュール；ラットに 400 ppm の CO を 5 分吸入後，空気ある
 いは酸素で換気した。(b) 血中 CO-Hb(%) の変化，(c) 各臓器（左から肝臓，肺，大脳，
 小脳，心臓，筋肉）における CO 量の経時変化。CO は各臓器や脳内に 5 分以内にすみ
 やかに浸潤・蓄積することが示された。その後，酸素で換気した場合，血中 CO 濃度は
 速やかに減少し，各臓器の CO も概ね減少傾向にあったが，脳内 CO は酸素による除去
 が困難であり，後遺症の原因であることが示唆された。

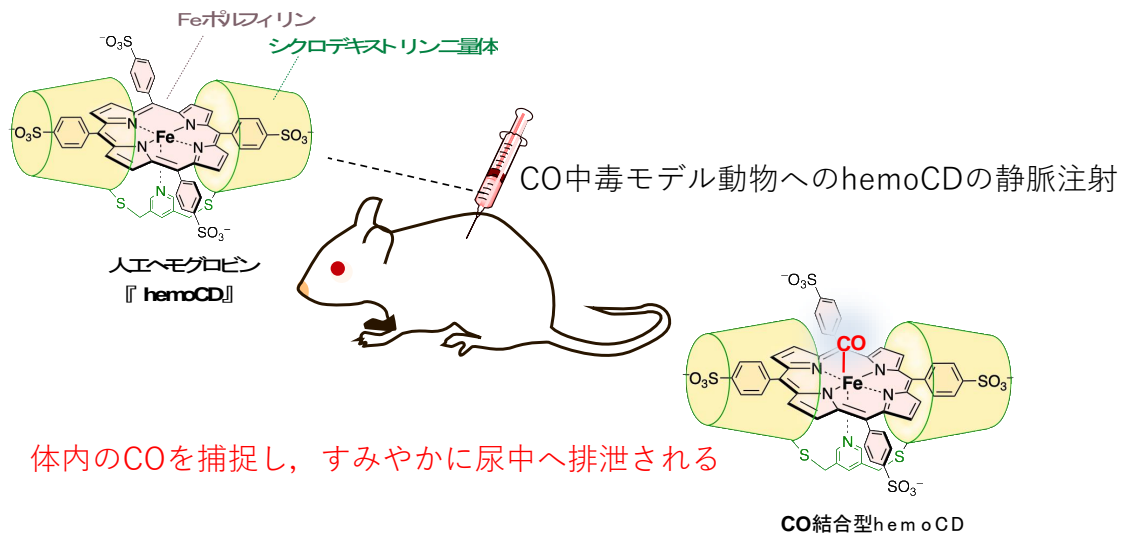


図 3. 人工ヘモグロビン hemoCD による CO の除去

hemoCD は天然のヘモグロビンよりも CO 捕捉能が高く，体内の CO を捕捉した後，尿中へとすみやかに排泄される。

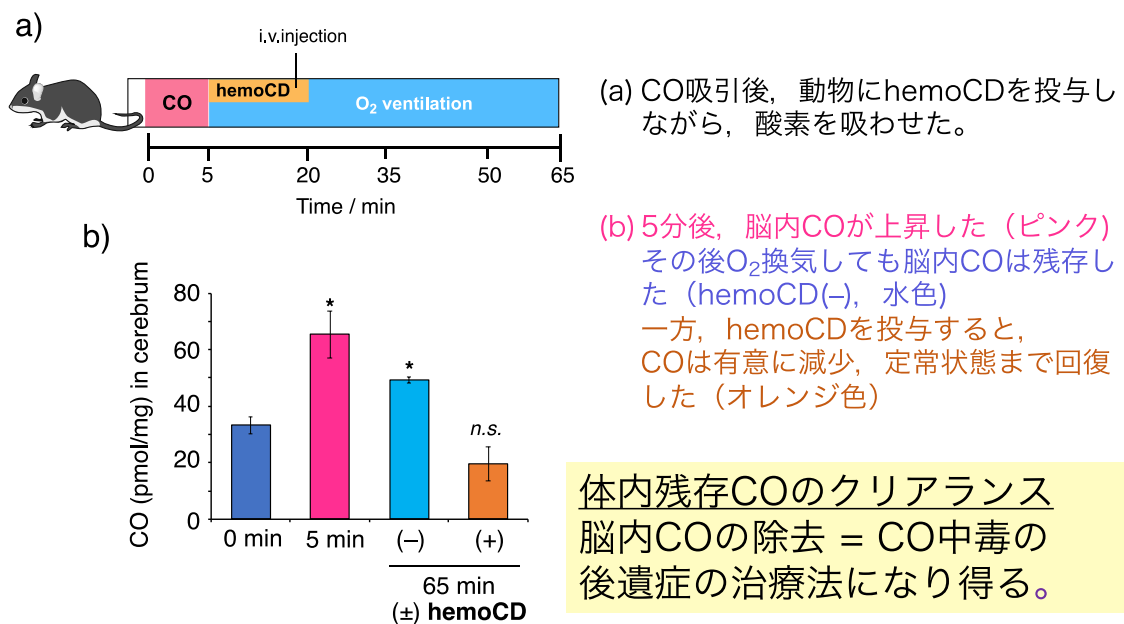


図 4. 人工ヘモグロビン hemoCD による CO 中毒の治療

CO 吸入後の動物（ラット）に対し，酸素換気を行いながら hemoCD を静脈投与すると，脳内に残存する CO が通常レベルまで回復した。hemoCD が CO 中毒後遺症の発症を防ぐ治療薬として有望であることが示された。