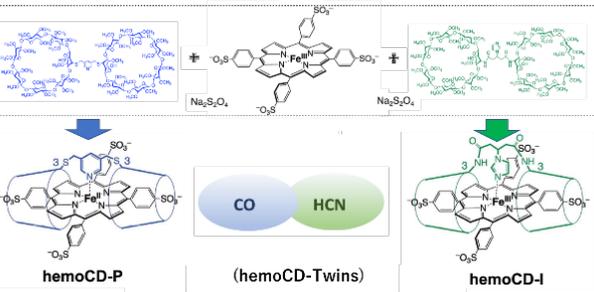
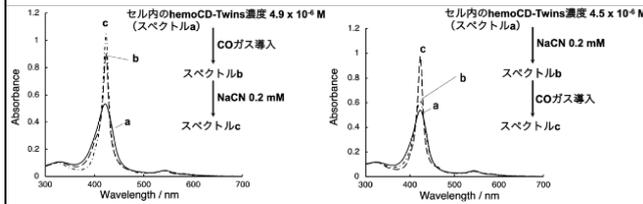


研究テーマ番号	IPSN214007
研究・発明のタイトル	一酸化炭素及びシアン化水素に対する解毒剤の開発
研究分野	創薬、救急治療
<p>1) 研究・発明の概要</p> <p>2) 成果概要</p>	<p>1) 有毒ガス吸入による中毒死は、火災における死亡原因の第一位である。燃焼ガスにおける有毒成分は、主に一酸化炭素 (CO) とシアン化水素 (HCN) である。COは血中ヘモグロビンと強く結合し、好気呼吸を阻害する。HCNはミトコンドリア内膜に結合して、酸素によるエネルギー産生を阻害する。CO中毒の治療法は、現状酸素換気のみであり、CO中毒は回復後も認知障害などの後遺症が残る。一方、HCN中毒の治療には亜硝酸アミルが使われるが、ヘモグロビン本来のO<sub>2</sub>運搬機能を阻害するため、酸欠状態を促進してしまう。今回、発明者は、COとHCNをそれぞれ無解毒化できるシクロデキストリン二量体に水溶性金属ポルフィリンを包接させた人工ヘモグロビン包接錯体hemoCD-PとhemoCD-I (図1) を創製した。さらに、緊急現場で簡単に調整可能な解毒剤キットhemoCD-Twinsを開発した。hemoCD-Twinsは保存安定性に優れ、一回の投与でCOとHCNを同時に無解毒化できることから、火災現場における救急治療、ガス中毒の後遺症抑制、火災現場での事故軽減に繋がる画期的な解毒剤として幅広い利用が期待される。</p> <p>図1. hemoCD-Twins (CO解毒剤hemoCD-P, HCN解毒剤hemoCD-I) によるCO、HCNの解毒化</p>  <p>2) 【解毒剤キット hemoCD-Twins の創製】</p> <p>hemoCD-P は CO 除去剤として、中心鉄の酸化状態が 2 価状態で CO に対する結合親和性が高いが、室温で長期保存可能な鉄 (III) に調製している。また、hemoCD-I は HCN 除去剤として、中心鉄の酸化状態が 3 価状態で HCN に対する結合親和性が高いため、鉄 (III) の包接錯体を調製している。この状態で生理食塩水に溶解した水溶液でも長期保存可能である。使用時には、還元剤 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> を加えて包接錯体をいずれも 2 価状態にして投与すると、hemoCD-P は酸化されず 2 価のまま CO を吸着して体外に排出でき、hemoCD-I は体内で速やかに 3 価に還元されて HCN を体外に排出できることがわかった。そこで以上の結果から、2 種類の解毒剤を同時に調整可能な解毒剤キット hemoCD-Twins を創製した。hemoCD-Twins は室温で安定であり、長期保存が可能なキットである。シクロデキストリン二量体と水溶性金属ポルフィリンを混合した包接錯体混合液に還元剤 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> を加えることで簡単に用事調整できる。</p> <p>【hemoCD-Twins による CO 及び CN 補足能の検証】</p>

hemoCD-Twins をセル濃度  $4.9 \times 10^{-6}M$  での紫外可視吸収スペクトルを

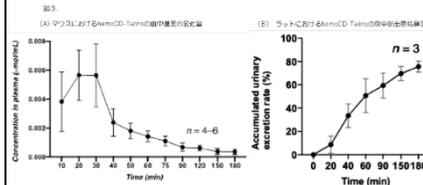
図3. hemoCD-TwinsによるCO及びCNの補足能の検証



測定した (図 2)。CO ガスと NaCN の添加順序を変えても両ガスを補足できることがわかった。

【hemoCD-Twins の尿中排出と血中濃度変化の測定】

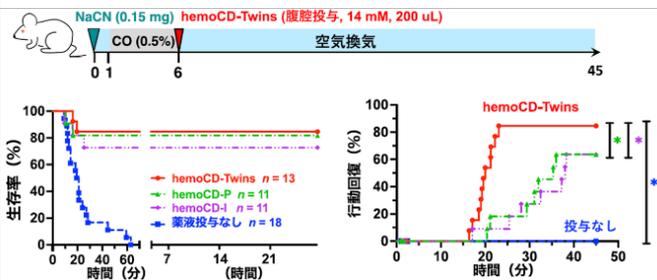
hemoCD-Twins の尿中排出と血中濃度変化を調べるため、マウス及びラットの大腿静脈へ hemoCD-Twins をそれぞれ投与し、その後の血中濃度と尿中排出量の積算量を調べた。その結果、hemoCD-Twins は血中から尿中へ素早く移行され(図 3A)、投与 3 時間後に約 80%の尿中に排出されていることがわかった (図 3B)。なお、hemoCD-Twins のラットへの投与は、心拍及び血圧に影響を与えなかった。



【CO/HCN 中毒マウスへの hemoCD-Twins 投与効果の検証】

NaCN 0.15mg (経口投与) 及び CO 5000ppm をマウスに投与し、CO 吸引直後に hemoCD-Twins を腹腔内投与 (14 mM、200  $\mu$ l) し、その後の生存率と行動回復率を調べたところ、CO/HCN 投与コントロール群は行動不能となり 30 分以内に死亡したが、hemoCD-Twins 投

図 4. CO/HCN中毒マウスへのhemoCD-Twins投与効果



3) 適用分野・目標

与群は約 8 割が生存し、投与後 15 分程度で行動回復を認めた (図 4)。

3) ・火災現場での救急治療：動物実験から、本剤は体内のCO/HCNを速やかに捕捉し1時間以内に尿中へ排泄されることがわかった。本剤キットは粉末状態であるが、水溶液状態でも室温で1年以上安定であり、備蓄が可能である。火災現場の煙を吸入して意識低下した患者に投与することで、急性中毒からの生存回復率の向上が期待される。

・ガス中毒による後遺症の抑制：本剤を点滴することで、火災ガスによる脳機能障害や体内残存CO/HCNによる後遺症が抑制できる。また、尿成分分析によるCO/HCN残存量から、治療方針の変更が容易になる。

・事前投与による火災ガス耐性の獲得：本剤はヘムタンパク質よりも強くCO/HCNを結合するため、事前投与により火災ガス耐性を一時的に獲得できる。救急隊員への事前接種により煙の誤吸入による事故が低減できる。

4) 今後の研究予定



技術紹介シート

	4) 非臨床試験（薬効、薬物動態試験、安全性試験）および CMC に関する研究
希望する提携の種類	本剤に関心のある企業やベンチャーとの共同研究開発を求める。
特許出願（予定）	2021 年出願済
関連特許の出願の有無	無
学術発表（予定）	有
共同研究の有無	無

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク（株）が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。