

ミオグロビンを利用した人工酸素運搬体をつくる

根矢 三郎 Neya Saburo

千葉大学大学院薬学研究院教授

専門分野：薬品物理化学、生物無機化学、生体内金属の機能評価

1975年京都大学工学部卒、1982年京都大学工学研究科博士課程修了（工学博士）、1982-1990年京都薬科大学助手、1991-2002年京都薬科大学助教授、2002年千葉大学大学院薬学研究院教授（現在に至る）。所属学会：日本薬学会、日本生物物理学会、日本化学会

—— どのような研究内容か？

ミオグロビンは筋肉にある赤色のタンパク質で、食肉が赤いのはこのためです（図1）。酸素は肺から入り、血液にある酸素運搬物質ヘモグロビンによって筋肉にあるミオグロビンに渡されます。ミオグロビンの酸素親和性はヘモグロビンよりも高く、ミオグロビンにはヘモグロビンのような酸素運搬能力はありません。私たちは、ミオグロビンにあるヘム（図1、赤丸部分）の分子構造を改変した人工ミオグロビンをつくり、酸素親和性が高い（酸素を放出しにくい＝酸素運搬能力が低い）欠点を改めて、人工酸素運搬体につくり変える研究を行っています。

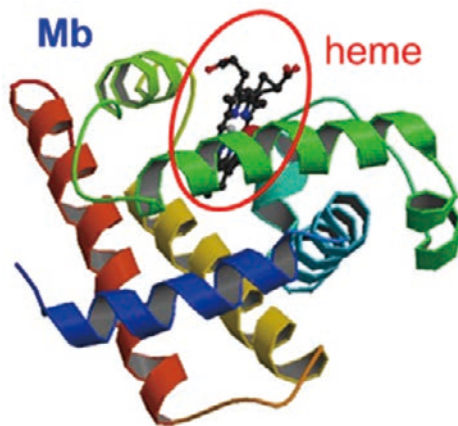


図1：ミオグロビンMbの分子構造。酸素はヘムhemeにある鉄に結合する。

—— 何の役に立つ研究なのか？

私たちは災害などで血液を失うことがあり、手術でも輸血は欠かせません。しかし、近年の高齢者人口の増加と若年者人口の減少から、2030年ころには血液不足が深刻な社会問題になると予想されています（図2）。人工酸素運搬体の素材を求め、従来のヘモグロビンに加えて、ミオグロビンにも注目が集まっています。ミオグロビンは動物の肉などから容

易に抽出することができます。ヘモグロビンと比べてミオグロビンは安定な分子構造をもち、ヘモグロビンとは違い、生理条件による影響を受けにくい利点があります。この研究はミオグロビン用いて、いつでも使える人工酸素運搬物をつくりだそうという試みで、輸血液不足の解消に役立ちます。

—— 今後の計画は？

ミオグロビンの高すぎる酸素親和性を下げるために、幾つかの試みを行ってきました。第1の試みは、ヘムの分子形を変えることです。ヘムとはヘモグロビンやミオグロビンにある酸素が結合する部位です（図1、赤丸部分）。ヘムは正方形の平面分子であり、その中心には鉄イオンがあります。ヘムを平らでない形にゆがめたり、台形に変えたりすることができます。ヘムの分子形改変は、ミオグロビンの酸素親和性に大きく影響を及ぼすことを見つけました。とくに、台形のヘムをもつミオグロビンでは、酸素親和性が天然ミオグロビンよりも100倍あまり低下しました。言い換えると、ミオグロビンがヘモグロビンのような酸素運搬能力をもつ物質に変わったことを示しています。この結果から、人工酸素運搬物質の素材にミオグロビンが使えることが明らかになりました（図3）。

第2の実験では、ミオグロビンのヘムに含まれる鉄イオンをコバルトイオンに置き換える試みをしました。これはペンシルバニア大学医学部の米谷隆教授、東海大学医学部の川口章教授との共同研究です。コバルトはビタミンB12にも含まれる金属イオンであり、生体毒性は低い特性があります。鉄の代わりにコバルトをもつミオグロビンでは、赤血球に匹敵する大きい酸素運搬能を記録しました（図4）。

本来は平らな平面分子であるポルフィリンを変形したり、鉄イオンをコバルトイオンに取りかえるなどの手段により、ミオグロビンによる人工酸素運搬物質づくりへの糸口が切り拓かれました。今後は、ミオグロビンの酸素運搬能を向上させる試みを続けます。また、東海大医学部の川口教授チームと組んで、小動物への人工ミオグロビン投与による機能評価を行っています。

—— 関連ウェブサイトへのリンク URL

- ▶ 千葉大学薬学部薬品物理化学研究室
- ▶ 日本人工血液代替物学会
- ▶ 厚生労働省；血液事業の現状

—— 成果を客観的に示す論文や新聞等での掲載の紹介

今までの研究成果の一部は次の学術雑誌に公開されています。

- (1) J. Biol. Chem. 1988, 263, 8810. (3) Biochim. Biophys. Acta 1989, 996, 226. (2) Biochemistry 1998, 37, 5487. (3) Chem. Pharm Bull. 2001, 49, 3450. (4) J. Mol. Biol. 2006, 356, 790. (5) Biochemistry 2010, 49, 5642. (6) Artificial Organs 2012, 36, 220. (7) Inorg. Chem. 2012, 51, 3891. (8) Molecules 2013, 18, 3168. (9) Artificial Organs 2014, 38, 715. (10) J. Phys. Chem. B 2015, 115, 1275. (11) Biochim. Biophys. Acta, Bioenergetics, 2016, in press

—— この研究の「強み」は？

今まで利用できると思われなかったタンパク質をもちいて人工酸素運搬体へ道を切り拓いており、他所にはない独自のノウハウを積み重ねていることです。

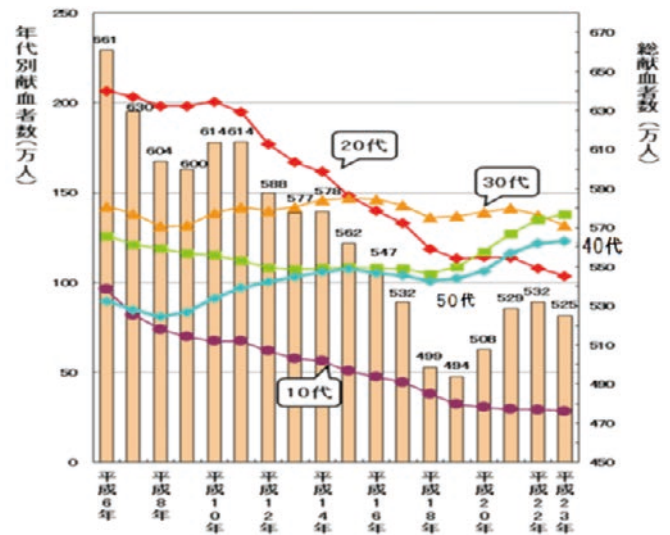


図2：日本の献血者数の推移。(厚生省ホームページより)

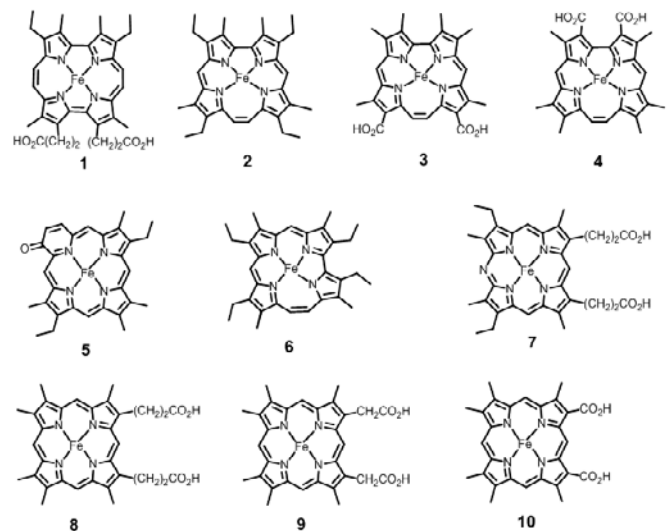


図3：ミオグロビンに導入したさまざまな人工合成ヘム

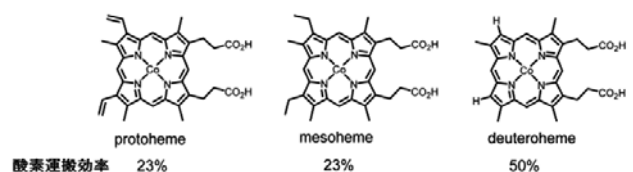


図4：鉄FeをコバルトCoにしたヘムをもつミオグロビンの酸素運搬効率