

## 審査の結果の要旨

氏名 中川昌人

本論文は、呼吸に充分量の酸素を生体内に供給できる人工酸素運搬体(酸素輸液)に関する研究成果について述べたものである。従来、ヘモグロビン(Hb)を直接利用した多くの酸素輸液が開発されているが、本論文は、Hbの酸素配位活性中心であるポルフィリン鉄(ヘム)部分に着目し、テトラフェニルヘム(FeTPP)に両親媒性の置換基と軸塩基配位子を導入した誘導体(リピドヘム)と、ヒト血清アルブミン(HSA)に包接した複合体(アルブミン-ヘム)に関して、様々な角度から研究を展開している。

まず第一章では、アルブミン-ヘムの酸素配位構造と運搬能について検討している。アルブミン-ヘムの各種スペクトル解析から酸素親和性を明らかにし、酸素運搬効率が赤血球とほぼ同レベルであり、生体内で効率よく酸素輸送できる可能性を示している。続いて第二章では、新しいアルブミン-ヘムの合成と酸素配位能について述べている。すなわち、Hbの酸素配位活性中心であるプロトヘムに軸塩基配位子を導入した誘導体のHSA複合体を設計・合成し、この複合体が酸素錯体を生成することを見出している。従来、酸素配位座近傍に嵩高い置換基を有するヘムのみが安定な酸素錯体を生成すると考えられていたが、本論文は、プロトヘム誘導体でもHSAへの包接により、水中で酸素を結合解離できることを初めて明らかにしている。さらに、ポルフィリン環および軸塩基配位子の塩基性の調整により、適度な酸素親和度を有するHSA複合体が得られる可能性も示している。

第三章では、リピドヘム集合体の構造と酸素結合能について述べている。リピドヘムは水中で自己集合してミセルや小胞体を形成し、酸素を結合解離できるが、過剰な軸塩基配位子を共存させる必要があるため、集合構造や酸素錯体の安定性を低下させる原因に繋がることが知られている。そこで、本論文では、分子内に軸塩基配位子やジアルキルホスホコリン基を共有結合したリピドヘム誘導体を合成し、置換基が集合形態、酸素配位能に及ぼす影響を明らかにしている。中でも、軸塩基配位子と7つのアルキルホスホコリン基を導入した誘導体が極めて興味深い性質を示すことを見出している。すなわち、この誘導体は、水中で自己集合して球状ミセルを形成する。この球状ミセルについて、透過型電子顕微鏡、原子間力顕微鏡を用いた観察を行い、テトラフェニル環のオルト位に結合したエステル置換基を含むポルフィリン部が会合し、二量体となった構造を推定している。さらに、本錯体の水分散液に酸素を通気すると安定な酸素錯体を得られ、その結合解離は可逆的であるこ

とを示しており、本錯体が水相系で酸素を可逆的に吸脱着できる最小構造のポルフィリン鉄組織体であることを明らかにしている。一方、ジアルキルホスホコリン基を導入した誘導体は、水中で粒径約100 nmの2分子膜小胞体を形成することも明らかにしている。この錯体は酸素分圧に応答して可逆的に酸素を結合解離することが可能で、 $\tau_{1/2}$ : 1週間(37°C)の非常に安定な酸素錯体であることを示している。興味深いことに、 $P_{50}$ は30 Torr、酸素運搬効率は22%であり、これらの値は赤血球に匹敵する。ここでは、アルキルホスホコリン基の親疎水バランスを制御して、安定度の高い酸素錯体形成を実現することができることを示している。

さらに第四章では、LMCT(Ligand-to-Metal Charge Transfer)帯の光励起による分子内電子移動反応を利用して、還元剤を添加することなくリピドヘムおよびアルブミン-ヘムの酸素結合能を還元する方法を確立している。さらに、その反応機構について種々検討を行った結果について述べている。

最後に第五章では、アルブミン-ヘム溶液を生体内へ投与した結果について述べている。まず、アルブミン-ヘム溶液を生体内へ投与した場合、Hb製剤に見られる副作用(急激な血圧上昇)は全く観測されないこと、腸間膜の微小循環動態観測からも細静脈・細動脈の血管径が一定であることを明らかにしている。さらに麻酔下ラット出血モデルを作成し、アルブミン-ヘムの生体内酸素輸送能を評価している。具体的には、全血液量の70%をHSAで希釈後、さらに全血液量の30%を脱血し、直ちに同量のアルブミン-ヘムまたはHSAを静注、投与後60分までの血液ガス、循環系パラメーター、腎皮質酸素分圧を測定している。HSA投与群では、血圧、腎皮質酸素分圧の回復を認めず、投与30分後には全例が死亡した野に対し、アルブミン-ヘム投与群では、投与直後に血圧が初期値の70%、腎皮質酸素分圧が85%まで上昇、60分後でもその値を維持することができこれによりアルブミン-ヘムによる救命効果と生体内酸素輸送能を実証している。また、 $^{125}\text{I}$ でラベル化したアルブミン-ヘムを用いて測定したHSAおよびヘムの血中滞留時間は、それぞれ消失相で14時間、50分であり、血中から消失したヘムは肝臓へ移行することを確認している。これらの結果は、アルブミン-ヘムが出血性ショックからの蘇生液として有効であることを示している。

以上、本論文は、Hbの酸素配位活性中心であるポルフィリン鉄(ヘム)部分に着目し、リピドヘムとアルブミン-ヘムに関して、酸素配位構造、酸素運搬能の解明を行い、ヘム構造と酸素配位能の相関を明らかにするとともに、動物実験からアルブミン-ヘムの生体内酸素輸送能を実証している。したがって本論文は、医薬品化学、有機化学の分野に貢献するところ大であり、よって博士(薬学)の学位に値するものと判定した。