マレイミド修飾 hemoCD の投与による動物体内 CO の選択的除去

（同志社大院理工）○野口 大貴・毛 斉悦・北岸 宏亮
Selective removal of internal CO in mammals by maleimide-appended hemoCD (*Department of Molecular Chemistry and Biochemistry, Faculty of Science and Engineering, Doshisha University*) ○Masataka Noguchi, Qiyue Mao, Hiroaki Kitagishi

Carbon monoxide is a by-produce of heme metabolism by heme oxygenase-1. However, the biological and physiological functions of CO have not been fully understood. We previously reported a supramolecular complex “hemoCD” as a CO-depleting agent in the blood. In this study, we synthesized Mal-hemoCD having a maleimide functional group for conjugation with serum albumin in blood. The circulation time of Mal-hemoCD and the effect of the CO removal by Mal-hemoCD were studied using mice.

Keywords : Carbon monoxide; hemoprotein; in vivo; CO receptor

一酸化炭素(CO)は、生体内においてヘムオキシゲナーゼ(HO)によるヘムの代謝分解の際に副生成物として常に放出されており、様々な生理機能を有することが報告されている。我々はこれまでに極めて高い CO 親和性を示す超分子ヘムタンパク質モデル(hemoCD)を用いて、生体内における内因性 CO の生理機能を模索してきた。hemoCD は分子サイズが小さいため、マウスに投与すると生体内の CO を奪い、直ちに尿中に CO 錯体として排出することが確認された[1]。本研究では hemoCD の血中滞留性を延ばすために血清アルブミンと結合可能なマレイミド基を hemoCD に導入した Mal-hemoCD (Figure 1)を合成し、Mal-hemoCD の血中滞留性および生体内において内因性 CO を長期的に除去できるかを検討した。その結果 Mal-hemoCD をマウスの腹腔内に投与した場合、hemoCD と同様に CO 錯体として尿中に排出することが確認された。また、Mal-hemoCD 投与群では hemoCD 投与群に比べて尿中排出量が小さく、HO がより長く活性化されたことを確認した。これらの結果により Mal-hemoCD が長期的に生体内 CO を除去できることが示唆された。

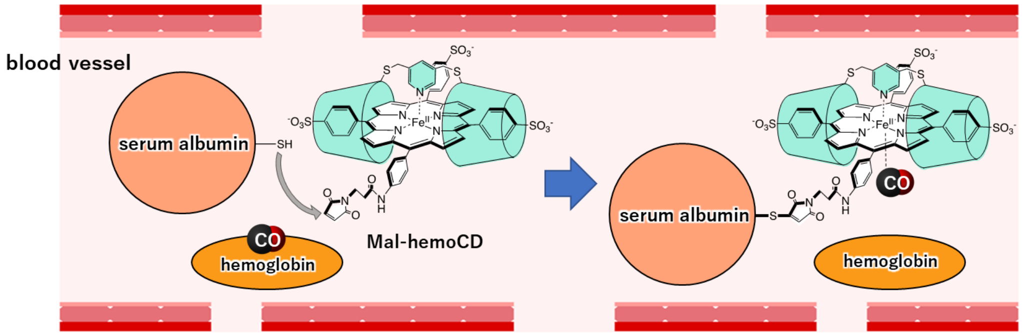

Figure 1. Structure of Mal-hemoCD and its bioconjugation to serum albumin.

1) Kitagishi, H.; Minegishi, S.; Yumura, A.; Negi, S.; Taketani, S.; Amagase, Y.; Mizukawa, Y.; Urushidane, T.; Sugiura, Y., Kano, K., *J. Am. Chem*. Soc. **2016**, *138*, 5417–5425.

© The Chemical Society of Japan