

29pmL-006

人工酸素運搬体素材としてのミオグロビンの分子設計

○根矢 三郎¹, 鈴木 優章¹, 星野 忠次¹(¹千葉大院薬)

【目的】人工酸素運搬体は血液事業を補完する重要な物質である。ミオグロビン(Mb)を用いた人工酸素運搬物質の創製するをめぐり、補欠分子族であるヘムの分子構造と酸素親和性の関連を詳細に解析した。

【結果と議論】Mbのヘムポケット内でのヘム-グロビン相互作用を制御するために、置換基の数と大きさが違うさまざまなポルフィリン化合物類を合成した。鉄錯体に変換してMbに入れて常磁性NMRを測定すると、ヘムは鉄-ヒスチジン結合軸まわりに動的回転することが判明した。室温での回転速度はテトラメチルヘムMbの場合、毎秒およそ1400回転であった。回転ヘムと静止ヘムをもつ二種類のMbで酸素結合の反応速度定数を比較すると、有意な差はほとんどなかった。これより、ヘム-グロビンにみられる特異的な分子接触が酸素結合機能に及ぼす役割はきわめて小さいと考えられる。

一方、ポルフィリンの分子骨格を組み換えて、正方形から台形に変形したコルフィセンとよばれるヘム異性体を導入すると、Mbの酸素親和性は $P_{50} = 3.5$ mmHgと天然Mbの13倍になった。ここに電子求引性置換基を付加すると、さらに $P_{50} = 37$ mmHgまで増加した。すなわち、ヘム変形と置換基効果の組み合わせにより、Mbがヘモグロビンなみの酸素運搬能を獲得する結果をえた。また、ピリジン環を組み込んだヘムをもつMbは純粋な酸素中でも酸素結合せず、酸素親和性は完全消失した。一連の実験結果は、酸素親和性を変える構造因子がヘムポケット内部のヘム-グロビン接触よりも、ポルフィリン内部のテトラピロール配列に潜むことを例証している。この知見は人工酸素運搬体の設計に重要な指針を与える。

【文献】S. Neya, *Molecules* **2013**, *18*, 3168-3182.