

## 硫化水素や一酸化窒素をジワジワと放出する固体材料を開発

～濃度制御が困難だった生理活性ガスの医療応用拡大に期待～

配布日時：2020年1月24日14時

国立研究開発法人 物質・材料研究機構

### 概要

1. NIMS は、大気に触れると、硫化水素や一酸化窒素などのガスをジワジワと放出する固体材料を開発しました。これらのガスは、低濃度では抗炎症や血管拡張など有用な生理活性がありますが、濃度制御や保存が難しく、医療応用は限定的でした。安全・簡便にガスを放出できる本材料によって、ガスの医療応用が促進すると期待されます。

2. 硫化水素や一酸化窒素は高濃度では有毒ですが、低濃度では抗酸化・抗炎症・血管拡張・インスリン分泌調節など有用な生理活性があり、体内でも微量に生成されて生体機能の制御に用いられています。近年、これらのガスを用いた医療が注目されていて、例えば、低濃度の一酸化窒素の吸入により肺血管が拡張し、いくつかの重篤呼吸障害（新生児遷延性肺高血圧症や急性呼吸窮迫症候群）が改善できます。また、硫化水素を含む温泉が皮膚や循環器に効能があることは古くから知られていて、健康長寿医療への応用も期待されます。しかし、これらガスの利用には高圧ボンベを含む大掛かりな設備が必要です。取り扱い難さや安全上の懸念によって制限されてきたガスの医療応用を実現するため、ガスの保存や濃度制御を安全かつ簡易に行える固体材料が求められていました。

3. 今回、研究チームは、層状複水酸化物と呼ばれる無機化合物を用いて、大気に触れるだけで硫化水素や一酸化窒素などのガスを所望の濃度レベルで徐々に放出する固体材料を開発しました。本材料のベースとなったのは、マグネシウム (Mg) とアルミニウム (Al) を含む水酸化物の二次元ナノシートが層状に積み重なった構造を持つ物質です。この物質の層間に挟まれた炭酸イオンが、大気中の二酸化炭素と活発に交換するという、当研究チームが以前に発見した現象を応用し、層間にガス源となるイオンを入れて、大気中の二酸化炭素や水蒸気の刺激によって、硫化水素や一酸化窒素を発生させました。この時、ナノシートの Mg と Al の割合を調整して、層間を狭めたりすることで、所望の濃度レベルで安定して放出させることに成功しました。さらに、無電源で作動する携帯型一酸化窒素吸入器の試作にも成功しています。本材料は、安価で無毒な Mg や Al を原料としていて安全性に優れ、ガスを通さない袋で密閉することで保存でき、大気に接するだけで簡単に使える使い捨てカイロのように、大気と接して規定量のガス発生が可能です。

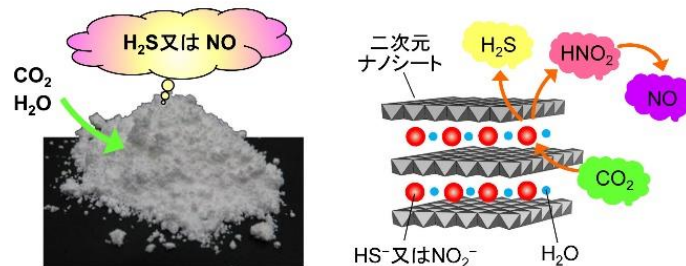


図 大気に触れると硫化水素 (H<sub>2</sub>S) や一酸化窒素 (NO) を放出する固体材料 (左) と放出の仕組み (右)

4. 今後、本材料を組み込んだ医薬品や医療機器を開発し、例えば在宅・外出先・途上国での一酸化窒素吸入法の実現など、これまでにない健康・救急医療の実現を目指します。また、本手法を拡張することで、他の機能性ガスを放出する新規材料の合成も期待されます。

5. 本研究は、国際ナノアーキテクニクス研究拠点の石原伸輔主任研究員と井伊伸夫 NIMS 特別研究員によって行われました。本研究成果は、Nature Communications 誌にて英国時間 2020 年 1 月 23 日 10 時 (日本時間 23 日 19 時) にオンライン掲載されました。

## 研究の背景

硫化水素<sup>①</sup> (H<sub>2</sub>S) を含む温泉が皮膚や循環器に効能があることや、爆薬であるニトログリセリンが狭心症治療薬としても有用であることは古くから知られていました。1980年代にかけて一酸化窒素<sup>②</sup> (NO) が生体内で産生され、血管拡張を誘起していることが明らかとなり (1998年ノーベル生理学・医学賞)、ガスの生理機能の解明と医療応用を目指す「ガスバイオロジー」が新たな研究分野として花開きました。前述のニトログリセリンは、体内で分解されてNOとなり、血管を拡張することで狭心症を緩和します。その後の研究で、H<sub>2</sub>Sや一酸化炭素 (CO) など他のガスも様々な生理活性 (抗酸化・抗炎症・血管拡張・細胞保護・インスリン分泌調節・神経伝達) に関わっていることが判明しています。

このような背景のもと、生体に本質的に備わるガスの生理活性を応用した医療が注目されています。体内で分解されてガス分子を発生する薬が多く開発されていますが、皮膚・呼吸器系・移植臓器などの場合、ガス自体を局所的に投与したほうが、即効性と副作用抑制の点で有利な場合があります。しかしながら、H<sub>2</sub>SやNOは高濃度では有毒であり、酸素と反応して変性するため、安全かつ簡便に供給する方法が求められます。高圧ボンベは携帯性に乏しく、操作ミスや破損によって大量のガスが放出される心配があります。低濃度のH<sub>2</sub>Sには、慢性気管支炎の改善やパーキンソン病の予防、心臓バイパス手術における心筋保護など様々な応用可能性が報告されているものの、安全かつ簡便な供給方法に乏しく、温泉療法を超えるような利用には至っていません。また、低濃度 (5~20 ppm) のNOの吸入により、肺血管が選択的に拡張し、いくつかの重篤呼吸障害 (新生児遷延性肺高血圧症<sup>③</sup>や急性呼吸窮迫症候群<sup>④</sup>) が改善できますが、高圧ボンベを含む大掛かりな設備が必要なため、在宅・外出先・途上国などでの適用は困難でした。

高圧ボンベに代わるものとして、熱や光などの刺激によってガスを放出する固体材料が報告されていますが、熱や光を安定供給するための電源と制御装置が必要で、誤作動の場合に過剰な熱や光が加わるため、高濃度ガス放出による安全上の懸念があり、停電などの緊急時に十分対応できません。また、大気中の水蒸気と入れ替わる機序でガスを放出する多孔性材料においては、放出初期に高濃度のガス放出が見られることと、ゆっくりとしたガス放出 (徐放) を実現するためには低湿度の大気 (湿度10~20%程度) を用いる必要があることなどが課題でした。大気中の湿度は天候によって大きく左右されるため、湿度を調整していない大気を用いるとガス濃度が安定せず、高湿度の大気下では高濃度ガス放出の懸念がありました。そのため、大気を刺激としてガスを放出する場合、ガス濃度が大気中の湿度にほとんど影響されないか、高湿度下 (90%以上) でゆっくりとガス放出できることが理想的です (除湿に比べて加湿は容易なため)。しかしながら、そのような材料はこれまで報告されていませんでした。

## 研究内容と成果

今回、研究チームは、層状複水酸化物<sup>⑤</sup> (Layered double hydroxide, LDH) と呼ばれる無機化合物を用いて、大気に触れるとH<sub>2</sub>SやNOなどのガスを放出する固体材料を開発しました (図1)。これは、LDHの二次元ナノシート層間に挟まれた炭酸イオンが、大気中の二酸化炭素由来の炭酸イオンと活発にアニオン交換<sup>⑥</sup>するという、2013年に当チームが報告した発見 (基礎研究) を発展させ、応用したものです。

今回、層間に挟まれた炭酸イオンの代わりに、ガス源となるアニオンを入れておき、材料を大気に接触させるだけで、所望のガスを低濃度で発生させることに成功しました。これは、大気中の二酸化炭素とガス源アニオンの自発的な交換反応に基づいています。大気中の二酸化炭素濃度は地球上でほぼ一定 (約400 ppm) のため、湿度の影響をあまり受けずに、安定した濃度でガスを放出できると期待できます。以下、今回得られたH<sub>2</sub>SとNOを徐放する固体材料と、無電源で作動する携帯型NO吸入器について説明します。

### 【H<sub>2</sub>S徐放性固体材料】

層間に塩化物イオン (Cl<sup>-</sup>) を有するLDHを原料として、硫化水素ナトリウム (NaHS) 溶液中でアニオン交換して層間に硫化水素イオン (HS<sup>-</sup>) が挟まれたLDHを合成しました。この試料が大気と接すると、H<sub>2</sub>S放出が観察されました。これは、図1中の反応式 (i) に示すように、HS<sup>-</sup>が、大気中のCO<sub>2</sub>およびH<sub>2</sub>Oによって生じる炭酸 (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) によりプロトン化 (H<sup>+</sup>が結合する

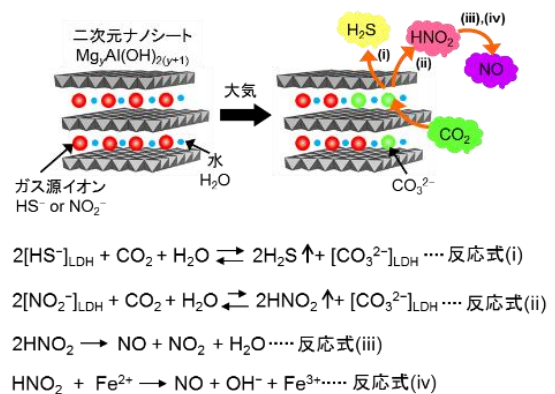


図1. LDHを用いたガス徐放性固体材料。

こと)され、弱酸である  $\text{H}_2\text{S}$  を生成するという固相-気相間のアニオン交換によると考えられます。図 2A に示すように、二次元ナノシートの組成が  $\text{Mg}:\text{Al}=2:1$  の場合には  $10\text{ ppm}$  程度の  $\text{H}_2\text{S}$  が 2 時間ほど放出されましたが、 $\text{Mg}:\text{Al}=3:1$  の場合には最初の数分間で終了しました。二次元ナノシートはプラスの電荷を持っていますが、 $\text{Mg}:\text{Al}=2:1$  の場合には、 $3:1$  に比べてシートの電荷の密度が高く、二次元ナノシートと層間イオン ( $\text{HS}^-$ ) の間には強い静電引力が働くため、層間距離 (シートとシートの距離) は狭くなっています (図 2B)。そのため、分子/イオンの層間での拡散が遅くなり、層間イオン ( $\text{HS}^-$ ) と大気成分 ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) の間のアニオン交換反応がゆっくり進行し、安定した  $\text{H}_2\text{S}$  の放出に繋がったと考えられます。一方で、 $\text{Mg}:\text{Al}=3:1$  の場合には層間距離は広めになり、層間アニオン ( $\text{HS}^-$ ) と大気成分が急速に反応し、酸素による層間アニオン ( $\text{HS}^-$ ) の酸化反応も顕著となって  $\text{H}_2\text{S}$  の放出が短時間で停止したと考えています。

続いて、 $\text{Mg}:\text{Al}=2:1$  のタイプの LDH を多孔性テープで挟み込み、パッチ状の試料を作製しました (図 2C 挿入写真)。これにより、LDH と大気の接触を部分的に制限して  $\text{H}_2\text{S}$  放出時間を 3 倍ほど延長することができました。特筆すべきことは、大気中の湿度が大きく変わっても、放出される  $\text{H}_2\text{S}$  の濃度があまり影響されないことです。これは、LDH の層間には既に多くの水分子が存在していて (図 1)、 $\text{H}_2\text{S}$  発生の反応式 (i) においては大気中の  $\text{CO}_2$  の影響が支配的となるためです。

本材料は、ガスバリア袋の中で保存しておき (1 年以上常温保存可能)、使い捨てカイロのように袋を開封して大気に接するだけで、大気中の湿度に関わらず、一定の濃度レベルで安定したガス発生が可能となります。また、安価で無毒な  $\text{Mg}$  や  $\text{Al}$  を原料としており、得られた固体は中性かつ非潮解性 (大気中で吸湿して溶液状になる性質を持たない) であるため安全性に優れています。

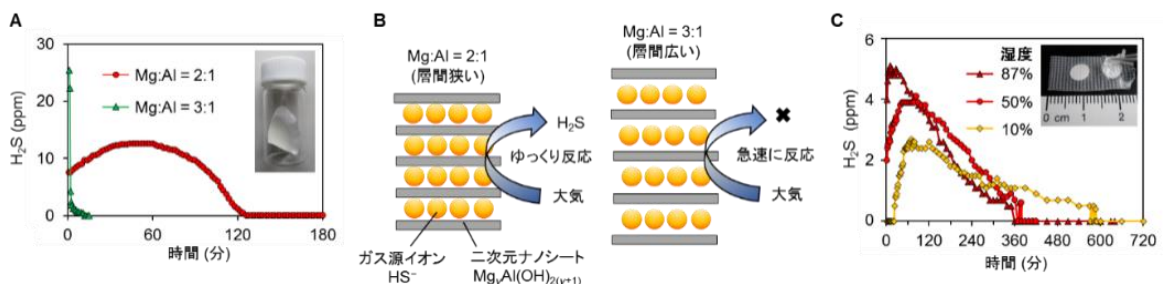


図 2. (A)  $\text{H}_2\text{S}$  放出。(B)  $\text{Mg}/\text{Al}$  比による層間距離の影響。(C) 湿度の影響。

### 【NO 徐放性固体材料】

前述の  $\text{H}_2\text{S}$  のような酸性ガスの場合には、水素イオン ( $\text{H}^+$ ) を引き抜いて得られるイオン ( $\text{HS}^-$ ) をガス源として用いることができますが、NO のような中性ガスには引き抜ける水素イオンが無いので、直接ガス源となるイオンが存在しません。そこで、窒素の酸化数が NO に近い弱酸である亜硝酸 ( $\text{HNO}_2$ ) に注目し、亜硝酸イオン ( $\text{NO}_2^-$ ) を層間に含有する LDH を合成しました。得られた LDH を大気に接触させると、目的とする NO が生成しましたが、他の種類のガスも多く含まれていました。詳細な検討の結果、図 1 中の反応式 (ii) と (iii) に示すように、 $\text{NO}_2^-$  含有 LDH が大気に触れると、二酸化炭素によるプロトン化によって不安定な化学物質である亜硝酸 ( $\text{HNO}_2$ ) が生成し、続いて  $\text{HNO}_2$  の自己分解反応によって NO と  $\text{NO}_2$  が生成していることがわかりました (図 3A)。また、大気の代わりに  $\text{CO}_2$  を多く含む吐息 (約  $40000\text{ ppm}$ ) に接触させると、各々のガス濃度が上昇しました (図 3B)。続いて、 $\text{HNO}_2$  を NO に変換する硫酸鉄 (II) と、 $\text{NO}_2$  を選択的に吸着除去する水酸化マグネシウムを通すことで、NO を主成分とすることに成功しました (図 3C, D)。NO の放出持続性を専用のセンサを用いて測定したところ、数日間に亘って一定レベルの濃度を維持しており、材料を  $20\text{ g}$  ほど用いれば、NO 吸入法の必要条件 ( $5\text{--}20\text{ ppm}$ ,  $1\text{--}10\text{ L/min}$ ) を満たすことが可能で、医療応用に有望です。

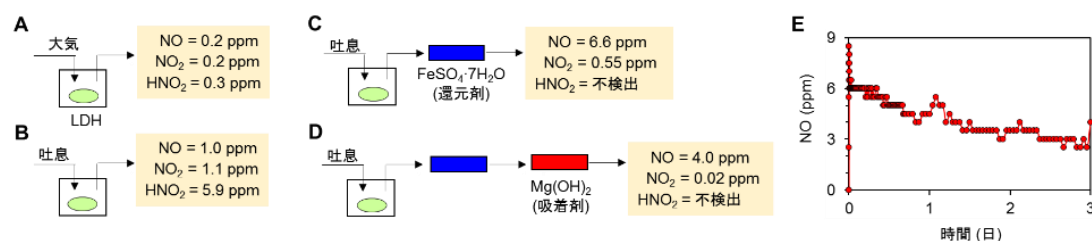


図 3. (A-D)  $\text{NO}_2^-$  含有 LDH からの NO 放出。(E) NO 放出濃度の経時変化。

### 【無電源で作動する携帯型 NO 吸入器】

少ない材料を用いた場合でも NO 吸入法の必要条件 (5~20 ppm、1~10 L/min) を達成するため、NO<sub>2</sub>-含有 LDH (100 mg) と FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (1 g) を直接混合して実験を行って見たところ、これに高湿度 (90%以上) の大気を送り込むと、高濃度 (200~600 ppm、100 mL/min) の NO が発生することを見出しました。この濃度の NO を希釈して、医療レベルの NO を含む大気 (5~20 ppm、4.1 L/min) を数時間供給することができました (図 4A)。また、LDH の使用量や組成 (Mg/Al 比) を調整することで、濃度や放出時間をコントロールすることが可能です。詳細な解析の結果、上記の混合物においては、層間イオン (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) と硫酸イオン (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) の間で固相-固相のアニオン交換が起こっており、層間から追い出された NO<sub>2</sub> が Fe<sup>2+</sup> と反応して、NO が発生していることが明らかとなりました (図 4B)。

この原理に基づいて、無電源で作動する携帯型 NO 吸入器を試作しました (図 4C)。手動のポンプで送られた大気は、含水した綿で加湿され、NO<sub>2</sub>-含有 LDH と FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O の混合物を含む NO 放出カラムに導入されます。NO<sub>2</sub> などの不純物ガスは後段の吸着剤によって除去されます。逆流防止弁を通じて NO は患者 (人工呼吸器) に供給される仕組みです。本装置には電源や制御装置は不要で、図 4A から予想される NO 濃度を再現することができます。現在のところ、NO 放出カラム 1 本で数時間の供給が可能であり、NO 放出カラムを適宜交換することで、さらに長時間の供給も可能です。

NO 放出カラムは未混合の状態では室温保存でき、必要な時に混合し、大気を刺激として安全かつ簡便に規定投与量の NO を供給することができます。そのため、緊急時 (救急・ドクターヘリ・停電時など) やへき地・途上国など、従来型の NO 吸入法を提供できない状況において、重篤呼吸障害 (新生児遷延性肺高血圧症や急性呼吸窮迫症候群) の治療の可能性を開くものと期待されます。

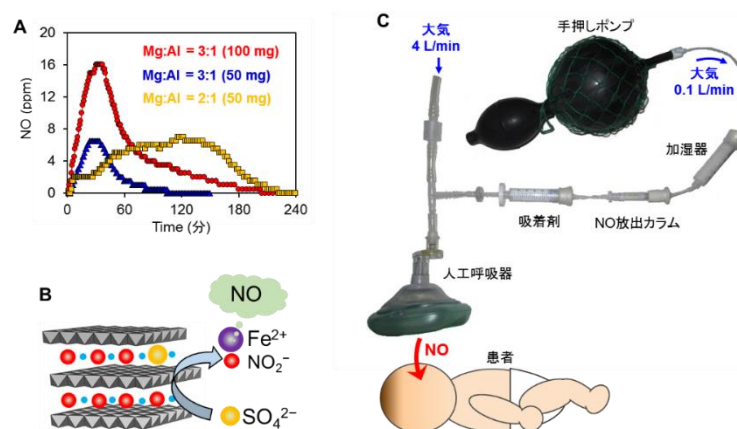


図 4. (A) NO<sub>2</sub>-含有 LDH と FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 混合物からの NO 放出。(B) 固相-固相のアニオン交換反応。(C) 試作した無電源で作動する携帯型 NO 吸入器。

### 今後の展開

今回放出に成功した H<sub>2</sub>S と NO には様々な生理活性があることから、医学実験への適用や幅広い疾患に対応した医療応用 (治療と予防) が期待できます。今後、本材料を組み込んだ医薬品や医療機器を開発し、例えば在宅・外出先・途上国での NO 吸入法の実現など、これまでにない健康・救急医療の実現を目指します。本手法を拡張することで、他の機能性ガスを放出する新規材料の合成も可能であると考え、研究を継続しています。

### 掲載論文

題目: Controlled Release of H<sub>2</sub>S and NO Gases Through CO<sub>2</sub>-Stimulated Anion Exchange

著者: Shinsuke Ishihara and Nobuo Iyi

雑誌: Nature Communications

掲載日時: 英国時間 2020 年 1 月 23 日 10 時 (日本時間 23 日 19 時)

DOI: 10.1038/s41467-019-14270-3

### 用語解説

(1) 硫化水素: 化学式 H<sub>2</sub>S を持つ無色の弱酸性気体。火山ガスや硫黄泉に含まれ、腐卵臭を持つ。人間の嗅覚では 0.1 ppm 程度でも臭いを感じることができるが、100 ppm 以上では嗅覚が麻痺して無臭となり、1000 ppm 以上では即死の危険がある。還元性があり、酸素と反応して二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>) を生じる。

(2) 一酸化窒素: 化学式 NO を持つ無色・無臭の中性気体。燃焼や雷などの高温反応などにより、大気中の窒素と酸素から生成する。空気中で酸素と速やかに反応して二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>) を生じ、光化学スモッグ

や酸性雨の原因となる。

(3) 新生児遷延性肺高血圧症：胎児は肺呼吸をしないため、肺血圧を高くして、肺に血液が流れ難い状態になっている。出生後、肺血圧を低下させて肺呼吸に転じる必要があるが、出生後も肺高血圧状態が持続し、呼吸に支障がある病態。新生児の約0.2%程度に起こり、死亡原因の一つとされる。

(4) 急性呼吸窮迫症候群：様々な原因（肺炎、外傷、やけど、溺水など）によって炎症性細胞が活性化され、肺組織にダメージを与えることで肺に水がたまり、重度の呼吸不全が引き起こされた病態。一般的に、原因となる事象から24～48時間以内に発生し、死亡率が高く、緊急治療を要する。

(5) 層状複水酸化物：一般構造式  $M^I_y M^{III}_x (OH)_{2(y+x)} (X^n)_{1/n} \cdot mH_2O$  を有する無機化合物で、 $M^I$  は2価の金属イオン ( $y = 2 \sim 4$ )、 $M^{III}$  は3価の金属イオン、 $X^n$  は  $n$  価のアニオン、 $m$  は環境の湿度に応じて変化する値である。 $M^I_y M^{III}_x (OH)_{2(y+x)}$  はプラスの電荷を持つ二次元ナノシートで、層間にアニオンと水分子が包接されて積み重なった積層構造をとる。英語の *layered double hydroxide* の略号である LDH で表わすことも多い。 $Mg^{2+}$  と  $Al^{3+}$  から成る層状複水酸化物が代表的で、天然にも産出するが、人工的にも合成が可能。なお、 $Mg$  と  $Al$  から成り、層間に炭酸イオンを含有した層状複水酸化物はハドロタルサイトとして知られる粘土鉱物で、胃液の中和剤（制酸剤）として飲み薬に配合されている。

(6) アニオン交換反応：物質の基本骨格や構造を壊すことなく、物質内に保持されていたアニオン（陰イオン）が別のアニオンと入れ替わる反応。層状化合物の場合、シートとシートの上に挟まれて存在するアニオンが入れ替わる。無機材料でイオン交換性を示す物質は多いが、多くはカチオン（陽イオン）を交換するタイプのもので、アニオン交換性の無機材料は極めて少なく、層状複水酸化物は代表的なアニオン交換性材料である。層状複水酸化物は、アニオンのうち特に炭酸イオンに対して強い親和性がある。

#### 本件に関するお問い合わせ先

（研究内容に関すること）

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点  
フロンティア分子グループ

主任研究員 石原伸輔（いしはらしんすけ）

E-mail: ISHIHARA.Shinsuke@nims.go.jp

TEL: 029-860-4602

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点  
ソフト化学グループ

NIMS 特別研究員 井伊伸夫（いいのぶお）

E-mail: IYI.Nobuo@nims.go.jp

TEL: 029-860-4357

（報道・広報に関すること）

国立研究開発法人 物質・材料研究機構 経営企画部門 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL: 029-859-2026, FAX: 029-859-2017

E-mail: pressrelease@ml.nims.go.jp