

いつでもどこでも使える、使い捨て型の一酸化窒素ガス発生器を開発 ～肺高血圧・感染症・外傷などを原因とする急性呼吸不全の重症化抑制に向けた応用が期待～

配布日時：2021年4月27日14時

国立研究開発法人 物質・材料研究機構

概要

1. NIMS は、呼吸不全を改善する効果のある一酸化窒素 (NO) ガスを安定した濃度で半日以上供給可能な、使い捨て型 NO 発生器を開発しました。湿った空気を送り込むだけで医療に適した濃度の NO を発生できるため、病院外や途上国などでも扱える安価で小型な NO 発生器としての活用が期待されます。

2. 低濃度の NO を吸入すると肺血管のみが拡張して酸素取り込み能を高めることから、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全や、心臓手術における肺高血圧の改善などに対して実用化されています。さらに、NO 吸入には抗炎症・抗血栓・抗ウイルスなどの作用があり、COVID-19 を含めた感染性肺炎の治療法としても注目されています。現在の NO 吸入法では、高圧ガスボンベを含む大型かつ高額な装置が必要なため利用機会が限定されていますが、研究チームは昨年、層状複水酸化物 (LDH) という粘土鉱物を用いた NO 発生固体材料を報告し、小型化・低価格化の可能性を示しました。しかし、NO 発生時間が 1~2 時間と短く、放出濃度も安定せず、また NO 発生に必要な亜硝酸イオン (NO_2^-) 含有 LDH の合成プロセスが複雑なため、量産化にも課題がありました。

3. 今回、研究チームは、亜硝酸イオン含有 LDH の合成に熱処理プロセスを加えることで、安価な市販原料と水のみを用いた大量合成に成功しました。さらに、熱処理で生じた構造欠陥が反応を適度に抑制することで、安定した NO 発生につながることを見出しました。亜硝酸イオン含有 LDH と硫酸鉄 ($\text{Fe}^{\text{II}}\text{SO}_4$) の混合物はカラムに充填したまま保存可能であり、高湿度の空気を吹き込むと二価鉄イオン (Fe^{2+}) による NO_2^- の還元がゆっくりと進行して NO が発生します (図 1)。NO の発生量・速度は混合物の組成や使用量によってコントロール可能で、僅か 2 グラムの材料で、医療に適した濃度の NO (40 ppm、250 mL/分) を半日以上発生することから、1 日 2 回交換するだけで継続的な NO 供給が可能となります。

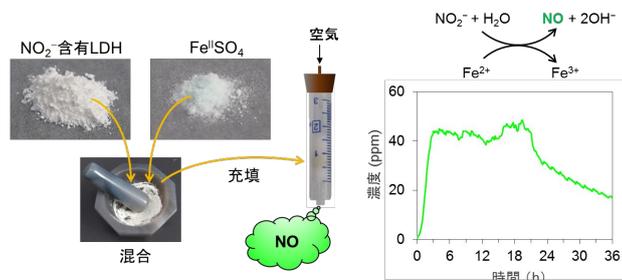


図 1 今回開発した使い捨て型の NO 発生器と、それを用いた NO 発生の例

Adapted with permission from Inorg. Chem. (DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c00456). Copyright (2021) American Chemical Society.

4. 呼吸不全は生命の危機に直結します。いつでもどこでも使える NO 発生器を社会に提供し、途上国における新生児肺高血圧の治療や、外傷・火傷・溺水・感染症等が原因となって突発する呼吸不全の重症化抑制や後遺症低減などに役立てたいと考えています。

5. 本研究は、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の石原伸輔主幹研究員と井伊伸夫 NIMS 特別研究員らからなる研究チームによって行われました。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)・橋渡し研究戦略的推進プログラム・シリーズ A (筑波大学拠点・つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO)) の支援を受けて行われました。

6. 本研究成果は、アメリカ化学会が発行する学術誌 Inorganic Chemistry の特集号「Renaissance in NO Chemistry」の Forum Article として、2021 年 4 月 16 日付でオンライン速報版に掲載されました。

研究の背景

低濃度 (5~40 ppm⁽¹⁾) のNO ガス⁽²⁾を吸入すると肺血管のみが拡張して酸素取り込み能を高めることから、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全 (新生児遷延性肺高血圧症⁽³⁾) や、心臓手術における肺高血圧の改善などに対して実用化されています。さらに、NO には抗炎症・抗血栓・抗ウイルスなどの作用があります。大怪我や大熱傷をすると免疫系の暴走 (サイトカインストーム) などによって高致死率 (30~50%) の急性呼吸不全 (急性呼吸窮迫症候群⁽⁴⁾) を発症することがありますが、NO 吸入の効果については多くの医学的データがあり、人工呼吸器の装着期間や体外式膜型人工肺 (ECMO)⁽⁵⁾ への移行率が低減することが示されています。また、前述のような NO 吸入の医療効果に期待して、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の予防や治療を目指した臨床試験が海外で活発に進められています。

しかしながら、NO は気体であること、高濃度で毒性を示すこと、大気中の酸素と反応して有毒性の高い二酸化窒素 (NO₂) になること、などが理由で取り扱いが難しく、現在のNO 吸入法ではNO 供給源として重くて高張る高圧ガスボンベが必要です。そのため、高圧ガスボンベの代替として、病院外・途上国・パンデミック下でも扱えるような、安価で小型なNO 発生器の開発が世界中で進められています。例えば、雷によって大気中の窒素と酸素からNO が発生する (N₂ + O₂ → 2NO) ことが古くから知られており、これを放電現象によって再現したNO 発生装置や、ロケット燃料として使われているN₂O₄を加熱してNO₂とし、アスコルビン酸 (ビタミンC) で還元することでNO を発生させる装置などが提案されています。しかしながら、いずれもNO を発生する化学反応を高度に制御する精密機器で、初期導入コスト・大量生産・定期メンテナンスなどに課題があると考えられます。

研究チームは、2020年に亜硝酸イオンを含む層状複水酸化物⁽⁶⁾ (LDH) と硫酸鉄 (II) (Fe^{II}SO₄) の固体混合物 (粉末) をカラムに詰めて高湿度の空気を吹き込むと、LDH 層間の亜硝酸イオン (NO₂⁻) が硫酸イオン (SO₄²⁻) と陰イオン交換⁽⁷⁾されてLDH 層外に放出され、還元作用のある二価鉄イオン (Fe²⁺) と反応することでNO が簡便かつ安全に発生できることを報告していますが (Ishihara and Iyi, *Nat. Commun.* 2020, 11, 453: 図2, 3)、亜硝酸イオン含有LDHの大量合成が難しいことと、NOの発生時間が短いことが実用上の課題でした。亜硝酸イオンを含むLDHを合成するためには、炭酸イオン (CO₃²⁻) を含む市販のLDHを使用していますが、炭酸イオン (CO₃²⁻) が強固に保持されているため、劇物である塩酸とメタノールを用いて炭酸イオンを塩化物イオン (Cl⁻) へと一旦置き換えた後に、Cl⁻をNO₂⁻へと置き換える二段階の反応/精製作業が必要で、実験室規模では数グラムを合成するのが限界でした (図2A)。また、得られた亜硝酸イオンを含むLDHと硫酸鉄 (II) の混合物によるNOの発生時間は1時間程度と短く (図2B)、数日以上NO吸入が必要な新生児遷延性肺高血圧症に応用するには課題がありました。

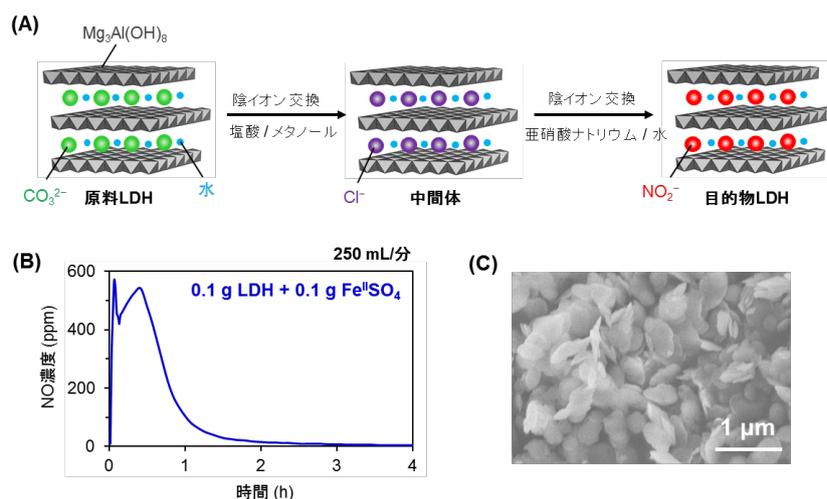


図2. 従来法による亜硝酸イオン含有LDHの (A) 合成法、(B) 硫酸鉄 (II) との1:1混合物によるNO発生、(C) 走査電子顕微鏡像

Adapted with permission from *Inorg. Chem.* (DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c00456). Copyright (2021) American Chemical Society.

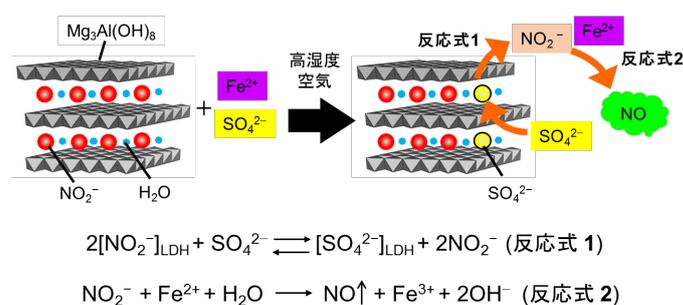


図3. 亜硝酸イオン含有LDHと硫酸鉄(II)の混合物からNOが発生するメカニズム

研究内容と成果

今回、研究チームは、亜硝酸イオンを含むLDHの合成法に熱処理プロセスを加えることで大量合成に成功するとともに、熱処理によってナノ～マクロスケールの構造欠陥がLDH中に導入されて、優れたNO徐放性が得られることを見出しました。

新しい合成法では、安価な市販原料(約1000円/kg)である炭酸イオンを含むLDHを550℃で1時間処理して層間の炭酸イオンを除去したのち、得られた酸化物を亜硝酸ナトリウム水溶液と接触させて、亜硝酸イオンを含んだLDHへと再構築しました(図4A)。これにより、水のみを溶媒として用いたワンポットでの大量合成が実現し、1リットルのフラスコを用いた場合、約20グラムの目的物を得ることができました。さらなるスケールアップも可能です。

今回合成した亜硝酸イオンを含むLDHでは、熱処理によってナノ～マクロスケールの構造欠陥がLDH中に導入されて、NO放出時間が10倍以上長くなることを見出しました(図4B)。走査電子顕微鏡で観察すると、今回合成したLDHはシート状の物質が凝集した構造となっており(図4C)、陰イオン交換で合成したLDH(図3C)とは構造が異なっていることがわかりました。凝集した構造では、混合した硫酸鉄(II)粉末との接触面積が低減し、NO徐放性の向上につながったと考えられます。さらに、今回合成したLDHにおいては、ナノレベルの構造欠陥も確認されており、層内分子拡散や化学反応の遅延によってNO徐放性が向上します。

使用するLDHの量を増やすと濃度が比例的に上昇すると予想していましたが、実際には図4Dに示すように、NO濃度は僅かに増える一方で、NO放出時間が大幅に延長するとともに、NO濃度が安定した時間帯が半日以上得られることがわかりました。これは、混合材料を充填したカラムに高湿度の空気を通過させる際、カラム内で空気の流速や湿度の分布に不均一性が生じ、NO発生反応が早く開始する箇所(カラムの上流・壁側)と、少し遅れてから開始する箇所(カラムの下流・中心側)が生じるという予想外の現象によるものであると考察しています。

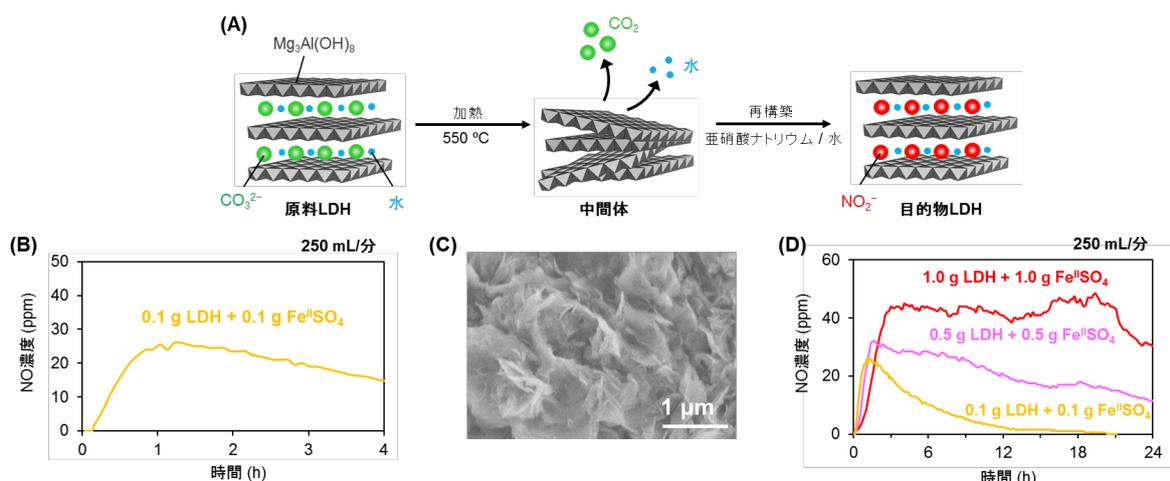


図4. 新しい亜硝酸イオン含有LDHの(A)合成法、(B)硫酸鉄(II)との1:1混合物によるNO発生、(C)走査電子顕微鏡像、および(D)使用量に応じたNO発生

Adapted with permission from Inorg. Chem. (DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c00456). Copyright (2021) American Chemical Society.

発生した NO ガスに含まれる不純物ガス (NO_2) は 0.2 ppm と極僅かで、現行の NO 吸入法での許容レベル (0.5 ppm) を下回っていました。さらに、粒状の水酸化カルシウムを充填したカラムを通すと、酸性ガスである NO_2 だけを吸着除去することができ、 NO_2 の濃度は 0.005 ppm (大気中に含まれる NO_2 の約半分) まで簡単に下げることができました。

亜硝酸イオン含有 LDH と硫酸鉄 (II) の混合物は高湿度下で NO を発生しますが、逆に乾燥状態では NO を発生せず、ガスバリア性の袋の中で室温保存可能です (図 5)。そのため、使用前に保存袋を開封して、加湿器 (水で濡らした紙を充填したカラム) と NO_2 除去器 (水酸化カルシウムを充填したカラム) を接続して、空気を一定流量で送り込むだけの簡便操作で、医療レベルの濃度と純度をもった NO を発生させることができます。

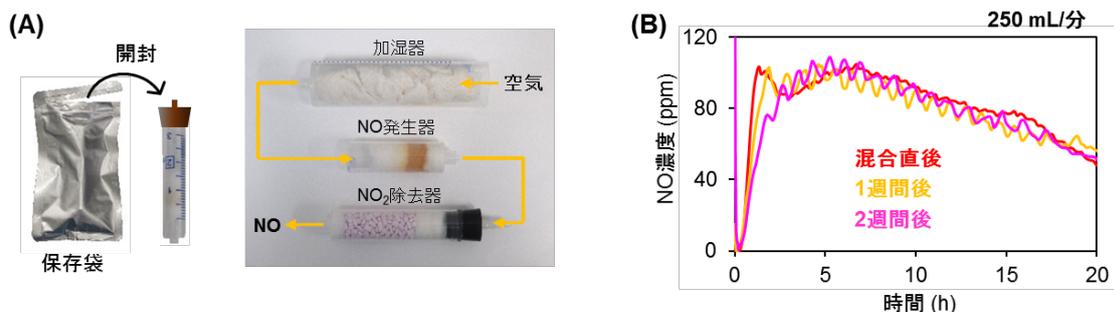


図 5. (A) 使い捨て NO 発生器の使用方法和、(B) 室温保存した混合物からの NO 発生

Adapted with permission from Inorg. Chem. (DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c00456). Copyright (2021) American Chemical Society.

今後の展開

呼吸不全は生命の危機に直結します。大量合成と備蓄・保存・携帯が可能な、いつでもどこでも使える NO 発生器を社会に提供し、途上国における新生児肺高血圧の治療や、外傷・火傷・溺水・感染症等が原因となって突発する呼吸不全の重症化抑制や後遺症低減などに役立てたいと考えています。例えば、救急車・ドクターヘリ・へき地診療所 (山間部、離島など) などに常備しておけば、場所を問わず、緊急時に NO 吸入法を適用できると期待されます。

掲載論文

題目: Disposable Nitric Oxide Generator Based on a Structurally Deformed Nitrite-Type Layered Double Hydroxide

著者: Shinsuke Ishihara, Takeshi Machino, Kenzo Deguchi, Shinobu Ohki, Yuuki Mogami, Masataka Tansho, Tadashi Shimizu, Jonathan P. Hill, Yusuke Yamauchi, Nobuo Iyi

雑誌: Inorganic Chemistry

掲載日時: 2021 年 4 月 16 日

DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c00456

用語解説

(1) ppm: parts-per-million の略で、1 ppm は百万分の一の濃度を表す。

(2) 一酸化窒素 (Nitric oxide): 窒素酸化物 (NO_x) の一種で、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_2) を生じ、光化学スモッグや酸性雨の原因となる。環境汚染物質として考えられてきたが、1980 年代に体内でも生成されて血管拡張を誘起するシグナル分子であることが発見され (1998 年ノーベル生理学・医学賞)、生理活性ガス (一酸化炭素、硫化水素など) に関する研究の先駆けとなった。血管拡張以外にも、抗酸化・抗炎症・血小板凝集抑制 (抗血栓)・血管新生・抗ウイルスなどの生理活性を有する。

(3) 新生児遷延性肺高血圧症 (Persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN): 母体内の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 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) : 様々な原因 (肺炎、外傷、火傷、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 (30~50%)、緊急治療を要する。

(5) 体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) : 患者の体内から血液を抜き出し、二酸化炭素を除去するとともに酸素を付加して再び体内に戻すことで、肺を使用しなくてもよい状態を作り出す生命維持法。重症の呼吸不全または心不全の患者に対して高い治療成績を有するが、大動脈・大静脈へのカニューレ挿入という侵襲的な外科手術を伴い、高度な医療機器と10人以上の専門スタッフを要することから、COVID-19を含めた感染性肺炎の治療法としては「最後の切り札」に位置づけられてる。

(6) 層状複水酸化物 (Layered double hydroxide, LDH) : 一般構造式 $M^{II}_y M^{III}_z (OH)_{2(y+z)} (X^{n-})_{1/n} \cdot mH_2O$ を有する無機化合物で、 M^{II} 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 価の陰イオン、 m は環境の湿度に応じて変化する値である。 $M^{II}_y M^{III}_z (OH)_{2(y+z)}$ はプラスの電荷を持つ二次元ナノシートで、層間に陰イ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。 Mg^{2+} と Al^{3+} から成る LDH が代表的で天然にも産出するが、人工的にも合成が可能。 Mg と Al から成り、層間に炭酸イオンを含有した LDH 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。

(7) 陰イオン交換 : 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陰イオンが別の陰イオンと入れ替わる反応。層状化合物の場合、シートとシートの間で挟まれて存在する陰イオンが入れ替わる。無機材料でイオン交換性を示す物質は多いが、多くは陽イオンを交換するタイプのもので、陰イオン交換性の無機材料は極めて少なく、LDH は代表的な陰イオン交換性材料である。LDH は、陰イ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

主幹研究員 石原 伸輔 (いしはら しんすけ)

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

TEL: 029-860-4602

URL: https://samurai.nims.go.jp/profiles/ishihara_shinsuke?locale=ja

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

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

URL: https://samurai.nims.go.jp/profiles/iyi_nobuo?locale=ja

(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