

水素分子の生理作用と水素水による疾患防御

大澤 郁朗

要約 水素分子 (H_2) は、生体内で容易に拡散して毒性の高いラジカルを選択的に還元する。この為、 H_2 はフェントン反応や放射線照射により生じたヒドロキシルラジカル ($\cdot OH$) による細胞死を抑制する。虚血再灌流 (I/R) では短期的に大量の $\cdot OH$ が発生して病態を悪化させる。そこで、動物モデルで水素ガスを吸引させると、脳、心臓、肝臓などで I/R 障害が抑制され、個体レベルでも H_2 が抗酸化剤として機能することが示された。急性期における脳及び心筋梗塞の病態改善に向けた臨床研究が進められている。この H_2 を容易に摂取する方法として、 H_2 を高濃度に溶かした水 (水素水) が開発された。水素水の飲用によって体内に取り込まれた H_2 は、速やかに呼気ガスとして体外に排出される。これを動物モデルに投与したところ、動脈硬化症におけるアテロームの増加、糖尿病における脂肪代謝、ストレスによる認知機能低下、薬物によるドパミン神経細胞の変性、シスプラチンの腎毒性、慢性移植腎症、心臓や肺の放射線障害などがそれぞれ改善された。水素水の臨床研究では糖尿病患者の LDL と酸化ストレスが抑制され、肝がん患者の放射線治療における QOL の改善が報告されている。 H_2 及び水素水の作用機序については未だ不明な点が多く、効果の検証についても臨床レベルの大規模な研究が必要である。しかし、 H_2 は安全性が高く人への投与も容易であることから、酸化ストレスや炎症に関連する多くの疾患で新たな治療法となることが期待されている。

Key words : 酸化ストレス, 疾患治療, 水素水, 水素分子, ヒドロキシルラジカル

(日老医誌 2012; 49: 680-688)

生体では不活気体と考えられてきた水素分子 (H_2) が、毒性の高い活性酸素種 (ROS) を選択的に還元する抗酸化物質であり、水素ガスの吸引により脳の虚血再灌流 (I/R) 傷害緩和が可能なることを 2007 年に報じた¹⁾。以降、 H_2 を用いた抗酸化予防・治療法の研究が急速に広まり、この 5 年間で 200 を超える関連論文が出されている。最も簡単に H_2 を摂取する方法は、 H_2 を高濃度に溶かした水 (水素水) を飲むことである。この為水素水やその製造装置が市場に出回り、酸化ストレスを抑制すると称する多くの健康食品と同様、十分な科学的検証の無い宣伝が目につく。本稿では、 H_2 の抗酸化物質としての性質とその応用について概観し、次いで、水素水を用いた動物モデル及び人での研究を紹介する。水素水の効果についてどこまで科学的な検証が進められているのかわかりやすくすることで、現状の問題点と H_2 医学研究の今後について考えていきたい。

水素分子によるヒドロキシルラジカルの還元

H_2 は常温において無色無臭の燃焼性ガスであり、全宇宙で最も普遍的に存在する分子であるが、地球大気中の存在量は 1 ppm 未満とごくわずかしき存在しない。空気中に 4~75% 含まれると着火による爆発的燃焼で水 H_2O を生じる。触媒無しでは H_2 の反応性は低く、ヒドロゲナーゼを有する一部の微生物を除き、生体では H_2 を利用することができないと考えられてきた。水素の同位体であるトリチウムを用いた研究でも、哺乳類の体内に取り込まれた H_2 の大半は速やかに体外へ排出され、臓器において H_2 は酸化され無いことが示されている²⁾。体内で一部は酸化され水となるが、これは腸内細菌などの微生物によるものである³⁾。従って、生体での H_2 はヘリウム等と同じように不活ガスとして扱われてきた。ところが、水溶液中で H_2 はヒドロキシルラジカル ($\cdot OH$) と反応する (1)。



$\cdot OH$ は ROS の中で最も反応性が高く、その為に核酸、タンパク質、脂質のいずれをも非特異的に酸化修飾して毒性を発揮する。 $\cdot OH$ による細胞死を H_2 が抑制

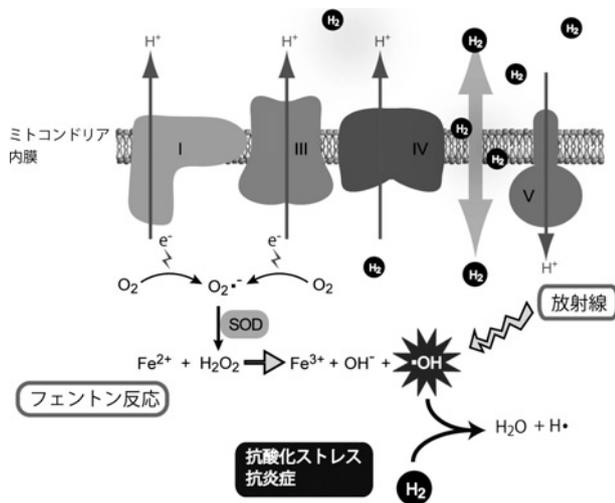
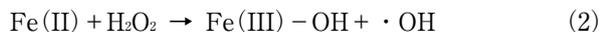


図1 ラジカルスカベンジャーとしての水素分子
ミトコンドリア呼吸鎖ⅠとⅢから電子がリークし、酸素と結びつくことでスーパーオキシドが生じる。これをSODが過酸化水素に変換するが、そこに Fe^{2+} や Cu^+ が存在するとフェントン反応により $\cdot\text{OH}$ が生じる。 $\cdot\text{OH}$ は生体分子を容易に修飾して高い細胞毒性を発揮する。また、 $\cdot\text{OH}$ は放射線が水に入射することでも生じる。水素分子は極性の無い最小分子として細胞内外を自由に入りし、 $\cdot\text{OH}$ を還元することによって酸化ストレスや炎症を抑制しているものと考えられる。

できるか、培養細胞を用いた確認がなされた。一つはフェントン反応によるもので、鉄(Ⅱ)や銅(Ⅰ)などの金属イオンが過酸化水素を還元すると $\cdot\text{OH}$ が発生する(2)。



培地の溶存 H_2 は、この反応によって生じた $\cdot\text{OH}$ による細胞死を抑制した¹⁾。また、放射線による細胞傷害は、DNAなどの生体分子が電離して化学結合が切断されたり修飾されたりする直接作用と、生体の70%を占める水に放射線が入射して励起とイオン化が起こることによって高濃度の水素原子、 $\cdot\text{OH}$ 、水和電子などが生成され(3)、これらのROSなどが細胞損傷を引き起こす間接作用がある。



間接作用による細胞傷害の主因は最も反応性の高い $\cdot\text{OH}$ による生体分子の修飾である。そこで、放射線照射時に H_2 を培地中へ添加すると細胞死の抑制が確認された⁴⁾⁵⁾。 H_2 が $\cdot\text{OH}$ を還元するという基礎的な化学反応の存在と、この反応が細胞死を抑制していることを示す*in vitro*のデータは、高濃度の $\cdot\text{OH}$ が傷害の主因となるような疾患で H_2 が効果的に働く可能性を強く示唆した

(図1)。

一方、 H_2 はスーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素等の反応性の低いROSとは反応しない。これらのROSはシグナル伝達や免疫機構において重要な役割を担っている。実際、ビタミンEなどの抗酸化サプリメントによる過剰投与は、必要なROSまで抑制してしまうことにより人の寿命を縮めるといった可能性が指摘されている⁶⁾。 H_2 は、必要なROSまでも還元することが無い為、安全性は極めて高いものと考えられることができる。

もう一つ重要な H_2 の特徴は、その拡散力である。分子量最小の無極性分子である為、大気中はもちろん、生体内でも親水性領域か疎水性領域かを問わず素早く拡散できる。従って、細胞レベルではROSの主要発生源であるミトコンドリアや遺伝情報を保存している核など、全てのオルガネラへ容易に到達する。また個体レベルでは、大半の薬剤が血流の届く範囲にしか到達できないが、 H_2 は血流が止まってもその先の疾患部位に素早く拡散することが可能であり、血液脳関門などで制限を受けることもない。

水素ガス吸引による疾患治療

短期的に大量の $\cdot\text{OH}$ が発生して、これが病態を悪化させる主因となる疾患への適用こそが、 H_2 による疾患治療の可能性を明らかにしてくれる。そこで、最初にI/R傷害を選択した。虚血時の酸素不足でATPが消費され、ヒポキサンチンが蓄積する。虚血状態が続くと細胞は壊死してしまうが、再灌流によって再び酸素が供給されるとキサンチンオキシダーゼによってヒポキサンチンからキサンチンが生じる。この過程でスーパーオキシドが大量に発生し、これが毒性の高い $\cdot\text{OH}$ となって細胞を傷害する。脳梗塞、心筋梗塞はもちろん、外傷や術中など多くの場面においてI/R傷害による組織損傷の拡大を抑制することが求められている。

個体に H_2 を供給する方法として、最初に水素ガスの吸引が検討された。肺へと吸引された H_2 はガス交換され、動脈血に乗って傷害部位に到達し、吸引中は全身で一定の H_2 濃度を保つ。筆者らはラットの軽度大脳動脈閉塞による局所的虚血90分間と再灌流後30分間の計120分間、麻酔ガスに1から4%の水素ガスを混合し吸引させた¹⁾。1日後の梗塞体積は水素ガスの吸引で顕著に減少し、1週間後の運動機能を指標とする神経症状が改善され、梗塞部位辺の4-ヒドロキシノネアル(4-HNE)と8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン(8-OHdG)を指標とした酸化ストレスが減少した。また、活性化ミクログリアの減少から、炎症の抑制も示唆された。2%

の水素ガス濃度で最も良好な結果を得たが、フリーラジカル消去剤エダラボンにはわずかな梗塞抑制効果しか認められず、水素ガスによる抗酸化治療の優位性が示唆された。また、水素ガスの吸引を再灌流5分前に止めると効果が激減し、逆に再灌流5分前から吸引させると一定の効果が得られた。これは、 $\cdot\text{OH}$ が大量に発生する再灌流直後に十分な H_2 が必要であることを示している。

水素ガスの吸引によるI/R傷害の抑制が、多くの臓器で報告されている。ウサギの脊髄I/Rで水素ガスを吸引させると、運動ニューロンの脱落と後肢の運動機能障害が抑制された⁷⁾。心臓ではラット冠動脈のI/Rで、水素ガスの吸引により心筋の梗塞体積が減少し、心機能が保護された⁸⁾。同様の効果はブタでも確認されており⁹⁾、現在、心筋梗塞の急患を対象にした医師主導型治験が進行中である。さらに肝臓ではマウス肝門脈三分岐を結紮してI/R後に肝臓を摘出して障害を評価する系で、水素ガスの吸引が肝組織の損傷と血中ALTの上昇を抑制した¹⁰⁾。この研究では、 H_2 の代わりにヘリウムを用いても効果がないことを確認している。

臓器移植も必ずI/Rのプロセスを通る。ラットの小腸移植では、ドナーとレシピエントの両方に水素ガスを吸引させ、移植後小腸の機能低下抑制が示された¹¹⁾。小腸の酸化ストレスが減少し、TNF- α などの炎症メディエーターが減少していた。心臓移植モデルでは一酸化炭素との相乗効果があり、低温I/R障害を効果的に減らすことができる可能性が示されている¹²⁾。また、肺移植モデルでも、窒素やヘリウムに効果は無いが水素ガスは組織損傷を阻害することが示されている¹³⁾。

水素ガス吸引による低酸素症の治療についても検討されてきた。ブタの新生児低酸素性虚血性脳症モデルで、低酸素処置直後の換気時に水素ガスを混合すると脳保護効果が示されており、新生児仮死に伴う呼吸循環不全の水素ガス治療が期待される¹⁴⁾。また、睡眠時無呼吸症候群は循環器疾患の危険因子であるが、そのモデルとしてマウスを間欠的に低酸素状態とする系でも水素ガスの吸引が酸化ストレスと心室リモデリングを抑制しており興味深い¹⁵⁾。

その他、頭部外傷や脳の外科処置への適用についても検討され、ラットで水素ガスの吸引による改善効果が報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。また、敗血症マウスの肺傷害とその予後やエンドトキシン投与による急性肺傷害も水素ガスの吸引により改善されている¹⁸⁾¹⁹⁾。尚、多くの研究で2%前後の濃度の水素ガスを吸引させると効果的であった。一連の研究結果は、急激にROSが発生する系では*in vitro*と同様に*in vivo*でも H_2 が $\cdot\text{OH}$ を減少させ、傷害を

抑制している可能性を強く示唆している。

水素分子の多様な投与方法

急性期の H_2 供給法として、高濃度の H_2 を含む注射薬も検討されている。Sunらのグループは、新生児ラットによる低酸素性虚血性脳症モデルで高濃度の H_2 を含む生理食塩水(水素生食液)5 mL/kgを処置後直ちに腹腔投与し、水素ガスと同様の梗塞縮小効果があることを報告した²⁰⁾。ラット大脳I/Rモデルでも、再灌流直後に水素生食液10 mL/kgを腹腔投与しても梗塞抑制効果があることが示されている²¹⁾。さらに心臓、肺、小腸等、様々な臓器でI/Rにおける水素生食液の傷害抑制効果が示されている^{22)~25)}。たとえば、ラット腎臓では水素生食液を1時間あたり1 mL/kgで点滴することによりI/R障害が抑制された²⁶⁾。また、酸素負荷や広範囲熱傷などによる肺傷害^{27)~29)}、閉塞性黄疸や四塩化炭素による肝傷害³⁰⁾³¹⁾など、様々な要因の疾患で水素生食液の治療効果が報告されており興味深い。

点滴による急性脳梗塞の治療については、すでに人での臨床研究が報告されている。Onoらは、エダラボン投与の急性脳幹梗塞患者8名に H_2 で飽和した点滴薬を1日2回、1週間静脈投与し、エダラボンのみを投与された患者26名のMRIと比較した³²⁾。拡散強調画像(DWI)と見かけの拡散係数(ADC)それぞれについて相対値と偽正常化時間を解析した結果、 H_2 の併用による病態改善効果が見られた。この時、 H_2 投与による副作用は認められていない。

上記以外にも、筆者らは H_2 を高濃度を含む点眼薬を検討した³³⁾。これは H_2 の高い拡散力を利用したもので、点眼でラット硝子体の H_2 濃度が速やかに上昇し、高眼圧によるI/R傷害を抑制した(図2)。また、高濃度の H_2 を含む洗浄液は、マウス角膜アルカリ外傷の抗酸化治療に効果を示した³⁴⁾。臨床研究では、透析時尿毒症の治療補助として透析液に H_2 を拡散させる透析装置が開発されている³⁵⁾。この装置で透析した被験者は、収縮期血圧が減少し炎症や酸化ストレスが改善することが示され、新たな治療法として期待されている。

メタボリックシンドロームと水素水

水素水は水素ガスの溶解や、水の電気分解で容易に調製できる。摂取した H_2 は体内に拡散して血流に乗り、大半は呼気ガスとして排出される。人における飲水後の呼気ガス中水素濃度のピークは10分程度で、1時間後にほぼ元に戻る³⁶⁾。すでに多様な疾患で水素水の効果が報告されている(図3)。

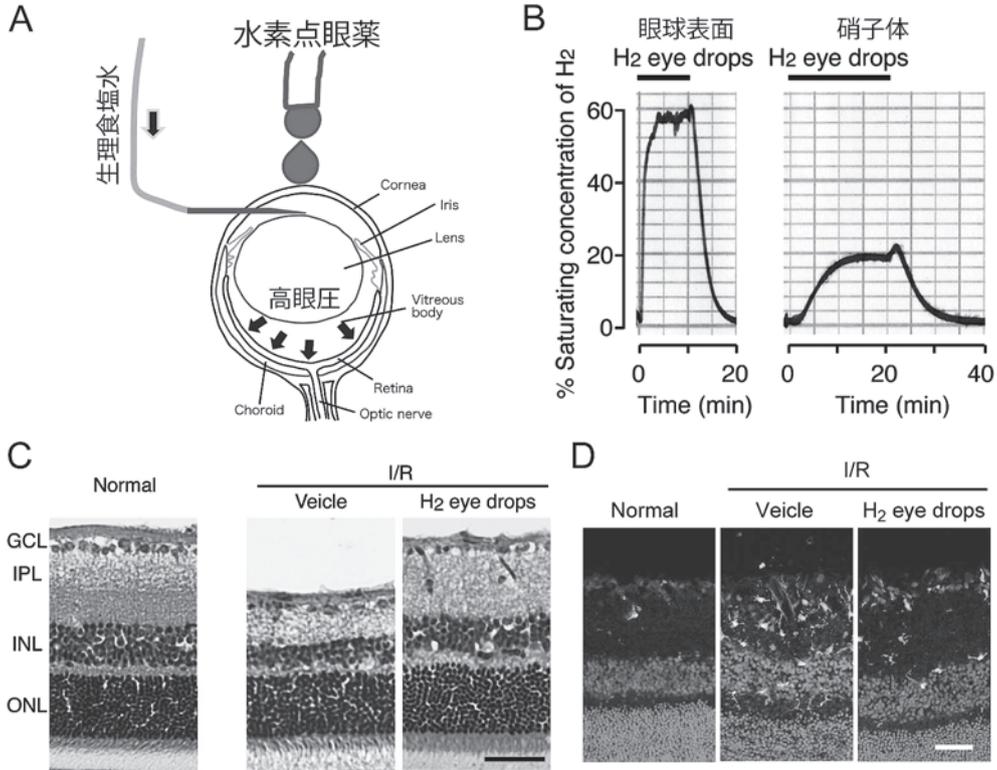


図2 高眼圧緑内障モデルでの水素点眼薬による網膜損傷抑制

高眼圧により虚血状態にしたラット眼球に水素点眼薬を投与した。水素点眼薬は生理食塩水を H₂ で飽和したもので、虚血中 60 分間と再灌流後 30 分間、4 mL/min の速度で滴下した (A)。水素点眼薬中の H₂ は速やかに眼球内へ拡散する (B)。1 週間後、水素点眼薬は I/R による網膜の退縮を軽減した (C)。この時、Iba1 陽性グリア細胞の活性化も抑制されていた (D)。

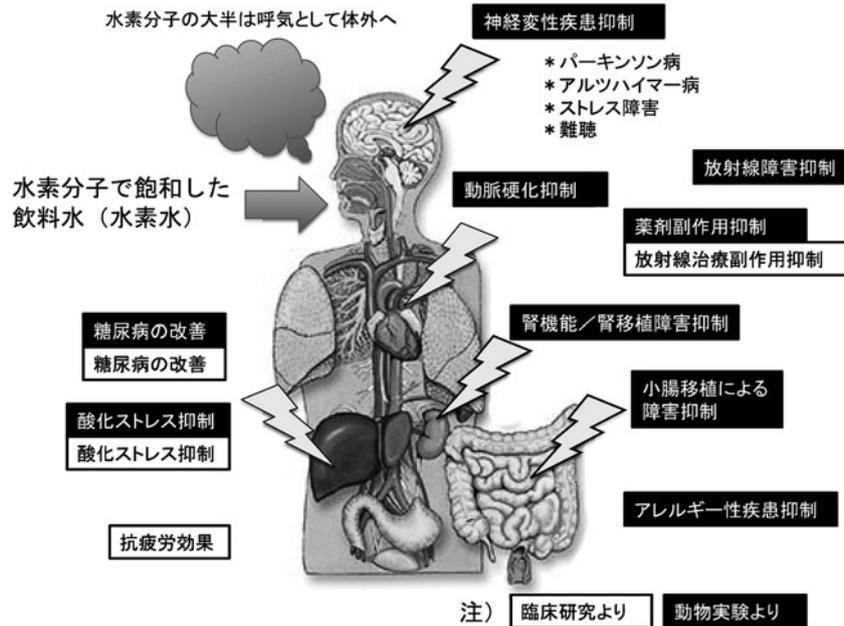


図3 水素水の多様な効果

筆者らは最初に動脈硬化症モデルの ApoE 欠損マウスに水素水を飲ませた³⁷⁾。すると、大動脈でのアテローム形成が抑制され、4-HNE を指標とした酸化ストレスが減少した。また、2型糖尿病モデルである db/db マウスに水素水を投与すると、体脂肪低下による体重の減少と血糖値の抑制が認められ、脂質代謝をコントロールする FGF21 の発現が亢進している³⁸⁾。メタボリックシンドロームのモデルラット SHRcp に水素水を投与した実験でも肝及び腎機能の抑制が観察された³⁹⁾。

Kajiyama らは、水素水による臨床研究を最初に報告している⁴⁰⁾。糖尿病患者に1日900 mlの水素水を8週間連続投与したところ、脂質代謝と糖代謝に好影響をもたらした。インスリン抵抗性関連疾患の予防と治療に有益である可能性が示された。また、水に金属マグネシウムを投入することで H₂ を発生させ、この水素水をメタボリックシンドローム予備軍の被験者に8週間投与した臨床研究が報告されている⁴¹⁾。この研究では、尿中の SOD 活性増加とチオバルビツール酸反応性物質 (TBARS) の低下が認められ、酸化ストレス抑制効果が示された。こうした一連の研究は、メタボリックシンドローム全般で水素水に病態改善効果がある可能性を示唆しているが、人における有用性を論じるにはさらに大規模な長期に渡る臨床研究が必要である。

水素水による脳神経機能の障害改善

身体に物理的ストレスを加えると、酸化ストレスや炎症により脳の高次機能で異常が生じる。そこで拘束マウスに水素水を与えたところ、神経新生の低下が抑制されて記憶障害が改善された⁴²⁾。また、水素水を飲ませたビタミン C 欠乏老化促進マウスの脳スライスでは、低酸素/再酸素負荷によるスーパーオキシド発生量が減少していた⁴³⁾。水素水の投与で脳の酸化ストレス防御能が亢進したものと考えられる。さらに老化促進マウス (SAMP8) に水素水を与えると認知記憶障害と海馬神経細胞の変性が抑制されている⁴⁴⁾。この系でも血清中の酸化活性が上昇していた。

現在までに水素水の投与で最も顕著な病態改善効果を示したのは、薬物を用いたパーキンソン病モデル動物である。パーキンソン病の発症機序にはミトコンドリア機能異常とそれに伴う酸化ストレスの増大が深く関与している。Ohno らのグループは、ドパミンアナログの 6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA) をラット線条体に投与する系で、水素水によってドパミン作動性神経細胞死と行動異常が抑制されることを報告している⁴⁵⁾。驚くべきことに 6-OHDA の投与3日後から水素水を与えても行動

異常が抑制された。また、この系では2%水素ガスを吸わせ続けても効果が認められない⁴⁶⁾。これは、同じ H₂ の投与であっても、水素ガスの吸引と水素水では作用がまったく異なる可能性を示しており大変興味深い。一方、Noda らのグループは、ミトコンドリア外膜で酸化されて細胞毒性を示すメチルフェニルテトラヒドロピリジン (MPTP) をマウスに投与し、これによる黒質ドパミン作動性神経特異的細胞死が水素水で顕著に抑制されることを示している⁴⁷⁾。飽和の1/20濃度の水素水を飲用させても神経傷害を改善することから、必ずしも飽和濃度を大量に摂取しなくても水素水の生理的効果が発揮される可能性がある。

上記に加え、水素水がモルモットの騒音暴露による難聴を抑制することが報告されている⁴⁸⁾。酸化ストレスによる有毛細胞と聴覚神経細胞の変性が難聴の要因として挙げられており、水素水の投与でこれが緩和されたものと考えられる。

腎機能障害と水素水

シスプラチンは最も高頻度で使用される抗癌剤の一つだが、副作用として高い腎毒性が知られている。シスプラチン投与マウスを1%水素ガス下で10日間飼育すると、腎機能異常による生存率低下が抑制されたが、水素水の飲用でも同様の保護効果が認められた⁴⁹⁾。一方、H₂ はシスプラチンの抗がん作用を阻害しなかったことから、副作用抑制に向けた水素水の臨床応用の可能性が示唆されている。同様にラットでもシスプラチン腎毒性の CT を用いた評価法を用いて、水素水の保護効果が検証されている⁵⁰⁾。また、アミノグリコシド抗生物質であるゲンタマイシンは尿細管壊死を引き起こすが、血中酸素濃度に依存した MRI でラットの腎機能を評価した研究でも、水素水がゲンタマイシンの副作用を抑制した⁵¹⁾。

慢性移植腎症でも水素水の抑制効果が報告されている⁵²⁾。腎臓を同種移植したラットでは蛋白尿の増加とクレアチニンクリアランスの低下が進行し予後不良となるが、水素水の摂取は炎症と酸化ストレスを抑制して腎機能を改善し、生存率が上昇した。また、慢性腎臓病モデルラットに水素水を飲ませ、片腎の虚血再灌流による心腎連関障害への影響が調べられている⁵³⁾。この系では水素水飲用により、糸球体癒着等の腎病変の抑制と同時に心筋線維化などの心臓での病変も抑制されていた。

放射線障害と水素水

H₂ は放射線により発生する・OH を還元することから (図1)、放射線障害に対する水素水の効果が検討されて

表1 水溶液中のヒドロキシルラジカル反応速度定数

	$k \times 10^{-8} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
H ₂	0.35
DNA	2.5
RNA	9.3
グルコース	15
プロリン	3.1
ヒスタミン	56
NAD ⁺	32
エタノール	19
酢酸	0.09
Cu ⁺	30
Cl ⁻	30
OH ⁻	130
アスコロビン酸	82
グルタチオン	230

Notre Dame Radiation Laboratory (NDRL)の Radiation Chemistry Data Center より抜粋

作用機序についての考察

最後に・OHとH₂の反応性について再び考えてみたい。・OHは非特異的に多くの化合物と反応する。表1に水溶液中における反応速度定数を示すが、H₂の反応性はDNA、アミノ酸、糖などと比してかなり低い。これに対して強い抗酸化物質であるグルタチオンやアスコロビン酸の反応性は高い。ところが、実際にフェントン反応や放射線の照射で生じる培地中の・OHをスピントラップ剤DMPOで補足し、電子スピン共鳴法で測定すると、H₂存在下では・DMPO-OH量が減少する¹⁾⁵⁾⁵⁹⁾。・OHの特異的蛍光色素であるHPFを用いた実験でも、・OHによる蛍光がH₂により減衰する¹⁾⁵⁾³³⁾⁵⁹⁾。また、ホモジナイズした腎臓でフェントン反応すると、H₂存在下ではROSの発生と過酸化脂質の増加が抑制され、H₂による・OHの還元が示唆されている³⁹⁾。理論上、H₂が・OHと反応するには、他の溶質よりも高濃度のH₂が・OH発生源近傍で必要となる。培地やバッファーのような他の溶質を大量に含む水溶液においては、H₂の高い拡散速度など別の要因を考慮する必要があるのかもしれない。水を溶媒としない場所(脂質中など)では反応速度が大きく異なる可能性や、・OHの発生そのものがH₂の存在によって抑制される可能性もある。

作用機序の考察には、投与量の比較が重要である。体重50kgの人が2%の水素ガスを吸引した場合、全身が水と仮定するとH₂濃度は0.016mM、全量で0.8mmolとなる。これは、1Lの飽和水素水に含まれるH₂量と同じで、10mL/kgの水素生食液を腹腔投与した場合も同じ濃度となる。従って、投与直後、体内にあるH₂量の投与方法による差は小さい。しかし、水素水の飲用や水素生食液の腹腔内投与では、H₂は呼気ガスとして速やかに体外へ排出される。たとえば、水素水飲用後に脳や筋肉でH₂の増加を検出するのは容易でない。時間の係数を掛けると2%水素ガスの吸引によるH₂量が桁違いに多く、しかも全身にH₂が行き渡るのである。一方、0.8mMの飽和水素水を摂取した直後は胃や小腸および周囲にある肝臓などが高濃度のH₂に暴露され、これらの臓器では一過的に水素ガスの吸引よりも高いH₂濃度となる。この濃度差が、H₂の絶対量が少ない水素水でも様々な生理的効果を示す一因かもしれない。

H₂の抗酸化や抗炎症作用に伴い、細胞内シグナルや酸化ストレスマーカー、炎症マーカーなどの変化が多数報告されている。しかし、今のところ・OH以外にH₂のターゲットとなる分子は特定されていない。作用機序が未解明な為に非科学的な仮説や宣伝も耳にすることと

いる。心臓に放射線を照射する前日からマウスに水素水を飲ませた研究では、コントロール群の1カ月後生存率が10%の条件で、水素水飲用群では実に80%が生じた⁵⁴⁾。また、水素ガス吸引下でマウス肺に放射線を照射し、その後は水素水を飲ませ続けた実験では、照射5カ月後の肺線維化が顕著に抑制されていた⁵⁾。

医療現場では様々な形で放射線が用いられている。特にがんの放射線治療では疲労や体力の低下といったQOLが問題となる。そこでKangらは肝がんの放射線治療患者25名に水素水を飲ませ、プラセボ25名とQOLを比較した⁵⁵⁾。すると、食欲や味覚障害が改善され血中の酸化ストレスが抑制された。水素水の飲用は放射線の治療成績には影響を与えていない。

多彩な水素水の効果

その他、水素水を投与したマウスで、受身皮膚アナフィラキシーを指標としたI型アレルギーの抑制効果が報告されている⁵⁶⁾。好塩基球をH₂存在下で培養すると抗原刺激による細胞内シグナル伝達全般が低下することから、H₂によるROSの直接的な消去以外の経路の存在が論じている。また、臨床研究ではミトコンドリアミオパチーと皮膚筋炎の患者に水素水を投与した研究があり、病態の改善は見られなかったものの、乳酸/ピルビン酸比を指標としたミトコンドリア機能の改善と炎症マーカーの減少傾向が報告されている⁵⁷⁾。また、水素水は運動による血中乳酸値の増加を抑制するという人での研究結果が示されており、抗疲労効果も期待されている⁵⁸⁾。

なり、臨床応用への妨げとなっている。しかし、酸化ストレスによるI/R障害、パーキンソン病、抗がん剤や放射線治療による副作用など特に効果の治療法が強く求められている疾患で、近い将来、水素ガスや水素水が重要な治療法となるものと期待している。

文 献

- 1) Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, et al: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13: 688-694.
- 2) Kayar SR, Axley MJ, Homer LD, Harabin AL: Hydrogen gas is not oxidized by mammalian tissues under hyperbaric conditions. *Undersea & Hyperbaric Medicine* 1994; 21: 265-275.
- 3) Smith GN, Emerson RJ, Temple LA, Galbraith TW: The oxidation of molecular tritium in mammals. *Arch Biochem Biophys* 1953; 46: 22-30.
- 4) Qian LR, Li BL, Cao F, Huang Y, Liu S, Cai J, et al: Hydrogen-rich PBS protects cultured human cells from ionizing radiation-induced cellular damage. *Nuclear Technology & Radiation Protection* 2010; 25: 23-29.
- 5) Terasaki Y, Ohsawa I, Terasaki M, Takahashi M, Kunugi S, Dedong K, et al: Hydrogen therapy attenuates irradiation-induced lung damage by reducing oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 301: L415-426.
- 6) Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842-857.
- 7) Huang Y, Xie K, Li J, Xu N, Gong G, Wang G, et al: Beneficial effects of hydrogen gas against spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Brain Res* 2011; 1378: 125-136.
- 8) Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, et al: Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373: 30-35.
- 9) Sakai K, Cho S, Shibata I, Yoshitomi O, Maekawa T, Sumikawa K: Inhalation of hydrogen gas protects against myocardial stunning and infarction in swine. *Scand Cardiovasc J* 2012; 46: 183-189.
- 10) Fukuda K, Asoh S, Ishikawa M, Yamamoto Y, Ohsawa I, Ohta S: Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 670-674.
- 11) Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, Yang R, Wang Y, Billiar TR, et al: Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *Am J Transplant* 2008; 8: 2015-2024.
- 12) Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang Y, Cardinal JS, Buchholz BM, Sugimoto R, et al: Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 544-553.
- 13) Kawamura T, Huang CS, Tochigi N, Lee S, Shigemura N, Billiar TR, et al: Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Transplantation* 2010; 90: 1344-1351.
- 14) Domoki F, Oláh O, Zimmermann A, Németh I, Tóth-Szuki V, Hugyecz M, et al: Hydrogen is neuroprotective and preserves cerebrovascular reactivity in asphyxiated newborn pigs. *Pediatr Res* 2010; 68: 387-392.
- 15) Hayashi T, Yoshioka T, Hasegawa K, Miyamura M, Mori T, Ukimura A, et al: Inhalation of hydrogen gas attenuates left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H1062-1069.
- 16) Eckermann JM, Chen W, Jadhav V, Hsu FP, Colohan AR, Tang J, et al: Hydrogen is neuroprotective against surgically induced brain injury. *Med Gas Res* 2011; 1: 7.
- 17) Ji X, Liu W, Xie K, Liu W, Qu Y, Chao X, et al: Beneficial effects of hydrogen gas in a rat model of traumatic brain injury via reducing oxidative stress. *Brain Res* 2010; 1354: 196-205.
- 18) Xie K, Yu Y, Pei Y, Hou L, Chen S, Xiong L, et al: Protective effects of hydrogen gas on murine polymicrobial sepsis via reducing oxidative stress and HMGB1 release. *Shock* 2010; 34: 90-97.
- 19) Xie K, Yu Y, Huang Y, Zheng L, Li J, Chen H, et al: Molecular hydrogen ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through reducing inflammation and apoptosis. *Shock* 2012; 37: 548-555.
- 20) Cai J, Kang Z, Liu WW, Luo X, Qiang S, Zhang JH, et al: Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Neurosci Lett* 2008; 441: 167-172.
- 21) Liu Y, Liu W, Sun X, Li R, Sun Q, Cai J, et al: Hydrogen saline offers neuroprotection by reducing oxidative stress in a focal cerebral ischemia-reperfusion rat model. *Med Gas Res* 2011; 1: 15.
- 22) Sun Q, Kang Z, Cai J, Liu W, Liu Y, Zhang JH, et al: Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009; 234: 1212-1219.
- 23) Mao YF, Zheng XF, Cai JM, You XM, Deng XM, Zhang JH, et al: Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 602-605.
- 24) Zheng X, Mao Y, Cai J, Li Y, Liu W, Sun P, et al: Hydrogen-rich saline protects against intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Free Radical Res* 2009; 43: 478-484.
- 25) Chen H, Sun YP, Hu PF, Liu WW, Xiang HG, Li Y, et al: The effects of hydrogen-rich saline on the contractile and structural changes of intestine induced by ischemia-reperfusion in rats. *J Surg Res* 2011; 167: 316-322.
- 26) Shingu C, Koga H, Hagiwara S, Matsumoto S, Goto K, Yokoi I, et al: Hydrogen-rich saline solution attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *J Anesth* 2010; 24: 569-574.
- 27) Zheng J, Liu K, Kang Z, Cai J, Liu W, Xu W, et al: Saturated hydrogen saline protects the lung against oxygen

- toxicity. *Undersea Hyperb Med* 2010; 37: 185–192.
- 28) Sun Q, Cai J, Liu S, Liu Y, Xu W, Tao H, et al.: Hydrogen-rich saline provides protection against hyperoxic lung injury. *J Surg Res* 2011; 165: e43–49.
- 29) Fang Y, Fu XJ, Gu C, Xu P, Wang Y, Yu WR, et al.: Hydrogen-rich saline protects against acute lung injury induced by extensive burn in rat model. *J Burn Care Res* 2011; 32: e82–91.
- 30) Liu Q, Shen WF, Sun HY, Fan DF, Nakao A, Cai JM, et al.: Hydrogen-rich saline protects against liver injury in rats with obstructive jaundice. *Liver Int* 2010; 30: 958–968.
- 31) Sun H, Chen L, Zhou W, Hu L, Li L, Tu Q, et al.: The protective role of hydrogen-rich saline in experimental liver injury in mice. *J Hepatol* 2011; 54: 471–480.
- 32) Ono H, Nishijima Y, Adachi N, Tachibana S, Chitoku S, Mukaihara S, et al.: Improved brain MRI indices in the acute brain stem infarct sites treated with hydroxyl radical scavengers, Edaravone and hydrogen, as compared to Edaravone alone. A non-controlled study. *Med Gas Res* 2011; 1: 12.
- 33) Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T, Fujii H, Suzuki H, Machide M, et al.: Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 487–492.
- 34) Kubota M, Shimmura S, Kubota S, Miyashita H, Kato N, Noda K, et al.: Hydrogen and N-acetyl-L-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 427–433.
- 35) Nakayama M, Nakano H, Hamada H, Itami N, Nakazawa R, Ito S: A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: a clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3026–3033.
- 36) Shimouchi A, Nose K, Shirai M, Kondo T: Estimation of molecular hydrogen consumption in the human whole body after the ingestion of hydrogen-rich water. *Adv Exp Med Biol* 2012; 737: 245–250.
- 37) Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, Ishikawa M, Ohta S: Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377: 1195–1198.
- 38) Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I, Ohta S: Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1396–1403.
- 39) Katakura M, Hashimoto M, Tanabe Y, Shido O: Hydrogen-rich water inhibits glucose and alpha,beta-dicarbonyl compound-induced reactive oxygen species production in the SHR.Cg-Lep^{rcp}/ND^{mcr} rat kidney. *Med Gas Res* 2012; 2: 18.
- 40) Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, et al.: Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr Res* 2008; 28: 137–143.
- 41) Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N: Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 140–149.
- 42) Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, Ohsawa I, Ohta S: Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 501–508.
- 43) Sato Y, Kajiyama S, Amano A, Kondo Y, Sasaki T, Handa S, et al.: Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 346–350.
- 44) Gu Y, Huang CS, Inoue T, Yamashita T, Ishida T, Kang KM, et al.: Drinking hydrogen water ameliorated cognitive impairment in senescence-accelerated mice. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 269–276.
- 45) Fu Y, Ito M, Fujita Y, Ito M, Ichihara M, Masuda A, et al.: Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009; 453: 81–85.
- 46) Ito M, Hirayama M, Yamai K, Goto S, Ito M, Ichihara M, et al.: Drinking hydrogen water and intermittent hydrogen gas exposure, but not lactulose or continuous hydrogen gas exposure, prevent 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats. *Med Gas Res* 2012; 2: 15.
- 47) Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, et al.: Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One* 2009; 4: e7247.
- 48) Lin Y, Kashio A, Sakamoto T, Suzukawa K, Kakigi A, Yamasoba T: Hydrogen in drinking water attenuates noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Neurosci Lett* 2011; 487: 12–16.
- 49) Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, Asoh S, Ohta S: Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 753–761.
- 50) Kitamura A, Kobayashi S, Matsushita T, Fujinawa H, Murase K: Experimental verification of protective effect of hydrogen-rich water against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats using dynamic contrast-enhanced CT. *Br J Radiol* 2010; 83: 509–514.
- 51) Matsushita T, Kusakabe Y, Kitamura A, Okada S, Murase K: Protective effect of hydrogen-rich water against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats using blood oxygenation level-dependent MR imaging. *Magn Reson Med Sci* 2011; 10: 169–176.
- 52) Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, et al.: Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int* 2010; 77: 101–109.
- 53) Zhu WJ, Nakayama M, Mori T, Nakayama K, Katoh J, Murata Y, et al.: Intake of water with high levels of dissolved hydrogen (H₂) suppresses ischemia-induced

- cardio-renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2112-2118.
- 54) Qian L, Cao F, Cui J, Wang Y, Huang Y, Chuai Y, et al.: The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice. *J Radiat Res (Tokyo)* 2010; 51: 741-747.
- 55) Kang KM, Kang YN, Choi IB, Gu Y, Kawamura T, Toyoda Y, et al.: Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. *Med Gas Res* 2011; 1: 11.
- 56) Itoh T, Fujita Y, Ito M, Masuda A, Ohno K, Ichihara M, et al.: Molecular hydrogen suppresses FcεRI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 389: 651-656.
- 57) Ito M, Ibi T, Sahashi K, Ichihara M, Ito M, Ohno K: Open-label trial and randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of hydrogen-enriched water for mitochondrial and inflammatory myopathies. *Med Gas Res* 2011; 1: 24.
- 58) Aoki K, Nakao A, Adachi T, Matsui Y, Miyakawa S: Pilot study: Effects of drinking hydrogen-rich water on muscle fatigue caused by acute exercise in elite athletes. *Med Gas Res* 2012; 2: 12.
- 59) Chuai Y, Gao F, Li B, Zhao L, Qian L, Cao F, et al.: Hydrogen-rich saline attenuates radiation-induced male germ cell loss in mice through reducing hydroxyl radicals. *Biochem J* 2012; 442: 49-56.
-