

2020年11月27日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

毎日1時間の水素吸入が自律神経のバランスを整え、降圧効果を発揮

慶應義塾大学医学部内科学（循環器）教室の佐野元昭准教授、同大学医学部の小林英司特任教授、同医学部救急医学教室の多村知剛助教の研究グループは、日本獣医生命科学大学獣医保健看護学科の袴田陽二教授らとの共同研究により、毎日1時間の水素吸入に、高血圧モデルラットの血圧を下げる効果があることを証明しました。

これまで水素ガス治療開発センターでは、高い精度、再現性、ヒトへの外挿性（推定性）を有する実験動物モデルを開発し、ストレス反応に伴う身体の器質的あるいは機能的な障害を水素が予防あるいは軽減させることを報告してきました（5：関連文献）。

さまざまなストレスによって交感神経が過度に活性化されると、血圧が上昇するだけでなく、脈が速くなります。この状態が長く続くと動脈硬化が進行し、腎臓を流れる血流量が減って尿をつくる能力が落ちるなど、臓器に対して直接、悪い影響を与えます。高血圧の治療の目標は、臓器の障害を抑制して、脳卒中・循環器疾患を予防することにあります。そのためは、単に血圧を下げるだけでなく、交感神経の過度な活性化の抑制を介して降圧させる治療戦略こそがより理想的であると考えられます。

本研究グループが解明した水素吸入の降圧効果は、交感神経活動を規定している脳（注1）に効いて、交感神経の過度な活性化を抑えるという機序に基づくものと考えられます。

本成果を発展させることで、日常生活における定期的水素吸入が、交感神経活性の亢進を抑えて、血圧を安定化させる、脳卒中や循環器疾患の予防法・治療法となることが期待されます。また、中国では新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による重症の肺炎の治療に水素吸入が活用された報告もあります（注2：中国武漢での水素吸入実績）。研究グループでは、今後、このような水素ガスの別の効果も検証していく予定です。

本成果は、2020年11月26日（英国時間）英国ネイチャー出版グループの『Scientific Reports』電子版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

脳卒中・循環器病は、国内でも年間33万人が死亡する脅威的な疾患です。急速に高齢化が進み患者数が増加するなかで、脳卒中・循環器病に関わる医療費は全体の20%の6兆円に達し、増加の一途をたどっています。このような現状に鑑み、2018年12月に、脳卒中・循環器病対策基本法が制定されました。脳卒中・循環器病は、生活習慣の改善等で予防可能な疾患です。なかでも高血圧は循環器病の最大の危険因子であり、高血圧を制することが、循環

器病を制する第一歩といえます。日本の高血圧患者は、全体として約 4,300 万人いると推定されており、日本人のおよそ 3 人に 1 人が高血圧という状況です。しかし、高血圧患者のうちの約半数しか治療されておらず、血圧が 140/90 mmHg 未満にコントロールされているのは全高血圧患者の 3 割にも達していません。そのため、高血圧対策は喫緊の社会課題といえます。

一方、高血圧の改善に体内への水素導入が有効であるとの報告がされてきました。東北大学医学部の中山昌明教授らは、株式会社日本トリムとの共同研究によって、水電気分解によって製造した水素溶解水を用いた新たな透析システムを開発しました (Nakayama, M. et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010)。この透析システムを用いることで、従来の標準的透析治療と比べて、透析後の高血圧が改善され、死亡数および心脳血管病の発症リスクが有意に抑制されることが報告されています (Nakayama, M. et al. *Sci Rep* 2018)。

高血圧の原因は腎臓にあると考えられています。腎臓にストレスが加わると、その情報が求心路を介して脳へ伝わって、脳からの交感神経出力が増強し、全身の交感神経の過度な活性化が生じることが動物実験で証明されました (Ye, S. *Hypertension* 2006)。また、この交感神経の過度な活性化が、高血圧の発症進展・維持、そして標的臓器障害、最終的には心血管病イベントまで重要な役割を果たしていることが示されてきました。これらの動物実験の結果から、ヒトの治療抵抗性高血圧の治療法として、中枢神経を介する交感神経の過度な活性化を抑制する腎デナベーション法 (注 3) や頸動脈洞刺激術手法 (注 4) が試みられ、ともに降圧効果を発揮しています。このような結果から高血圧の発症、進展にかかわる臓器間ネットワークのどこかに水素が働きかけて降圧効果を発揮している可能性が想定されました。

これまで、ストレスに伴う心身の過剰な反応や誤作動を、水素が緩和してくれることを示す基礎、臨床研究の結果が報告されてきました (Sano, M. *Acute Med Surg* 2017; Mizuno, K. *Med Gas Res* 2017)。しかし、水素を吸入する、あるいは高濃度水素水を経口摂取するなど、さまざまな方法で投与された水素の体内動態に関しては十分に解析されていませんでした。そこで私たちは最近、水素を 1 回吸入した際の、吸収、分布、代謝、排泄の過程を詳細に評価するブタを用いた新しい実験系を開発しました。ブタの頸動脈、門脈、肝上下大静脈にカテーテルを挿入・固定したブタで、両側開胸して肺を虚脱させたのち、水素吸蔵合金 (注 5) キャンスターを用いて 100%水素で最大吸気レベルまで肺を拡張させ、この状態を約 30 秒間保持したあと空気を吸わせて、0、3、10、30、60 分後に 3 本の血管内カテーテルから採血し、ガスクロマトグラフィーで水素濃度を測定しました。結果、単回吸入直後に血中濃度は最高濃度となり、3 箇所中で頸動脈中が最も高く、半減期は約 90 秒でした。門脈、肝上部下大静脈中の最高血中濃度は、それぞれ頸動脈中の 40%、14%でした。以上より、吸入した水素は、単純な拡散ではなく、血流によって全身に運ばれることがわかり、頸動脈を経由する脳へは、水素の移行する量が多い可能性が示されました。

水素には抗酸化、抗炎症作用があることが知られています。先行研究では、脳の酸化ストレスや炎症が、脳からの交感神経出力を増強させ、全身の交感神経の過度な活性化を生じさせることが示されています (Kishi, T. *Circulation* 2004; Hirooka, Y. *Hypertens Res* 2011)。単回吸入後の体内動態の結果から、吸入という手段を使うことによって、水素を効率よく脳に届けて、脳からの交感神経出力を抑えることにより血圧を下げるができるのではないかと考えました。

まず、研究グループは、大陽日酸株式会社との共同研究で、ラットを収容するケージ内のガス濃度を均一に保つシステムを構築しました（図1）。このケージで「5/6 腎摘慢性腎不全モデルラット」（注6）を飼育し、毎日1時間、水素を吸入させたところ、交感神経活動の過度な亢進が抑えられ、血圧が低下しました。

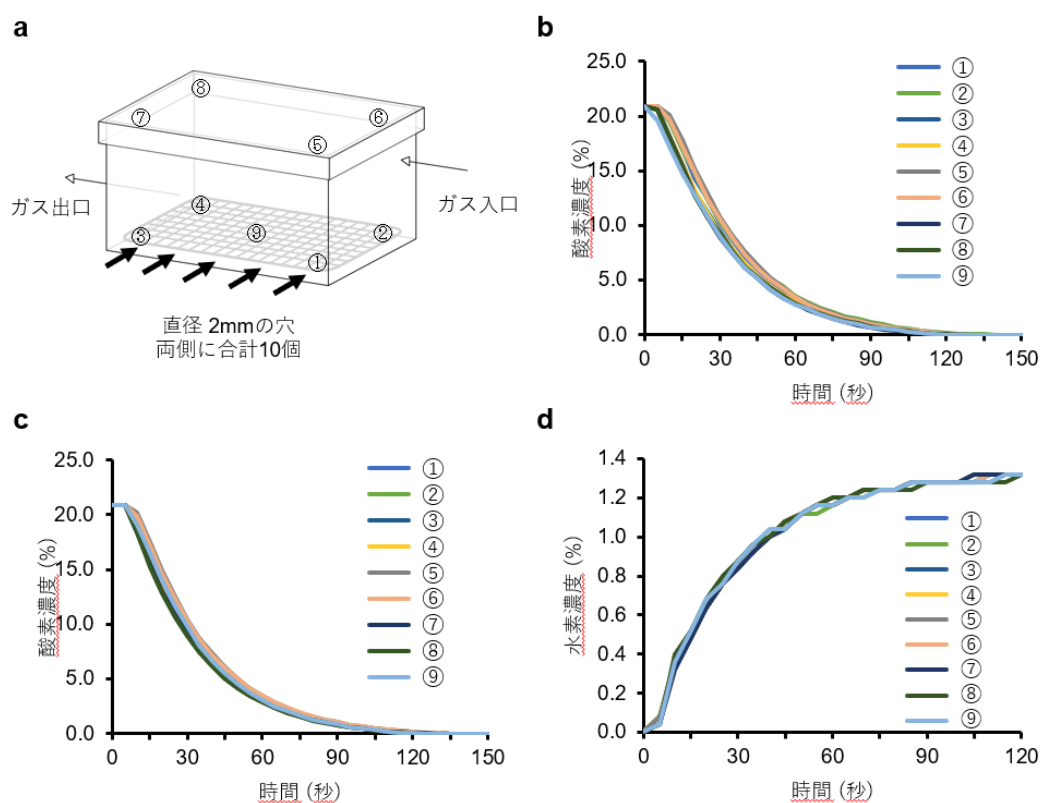


図1. 水素吸入装置開発の概略

- ガス検知器を箱の9箇所に設置した。箱の両側に合計10個の穴を開け、箱内の各エリアのガス濃度の均一性を向上させた。
- ガス出口に近い部分では、酸素濃度の低下が早かった。
- 箱の両側に10個の穴を開けたことで酸素濃度の低下が9箇所全てで均一になった。
- 水素濃度は全ての領域で一様に上昇し、2分後に箱内の空気は注入された水素含有混合ガスで完全に置換された。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

「5/6 腎摘慢性腎不全モデルラット」を、水素含有混合ガス(水素1.3% + 酸素21% + 窒素77.7%)、もしくは、水素非含有混合ガス(酸素21% + 窒素79%)で満たされているケージ内に毎日1時間収容したところ、4週間後には、水素含有混合ガスを吸わせたラットでは、水素非含有混合ガスを吸わせたラットと比較して、高血圧が有意に改善していました。

次に、24 時間、無麻酔・無拘束下で血圧・心拍数の変動を記録したところ、毎日1時間の水素吸入によって、夜行性のラットが安静に過ごす昼間だけでなく、活動が活発で血圧が上昇しやすい夜間の高血圧も改善していることが明らかになりました。自律神経活動評価を行ったところ、「5/6 腎摘慢性腎不全モデルラット」における血圧と心拍数の減少と一致して、自律神経機能障害（交感神経の過度の活性化と、副交感神経活動の過度な低下）が、水素吸入によって改善されることが証明されました（図2）。

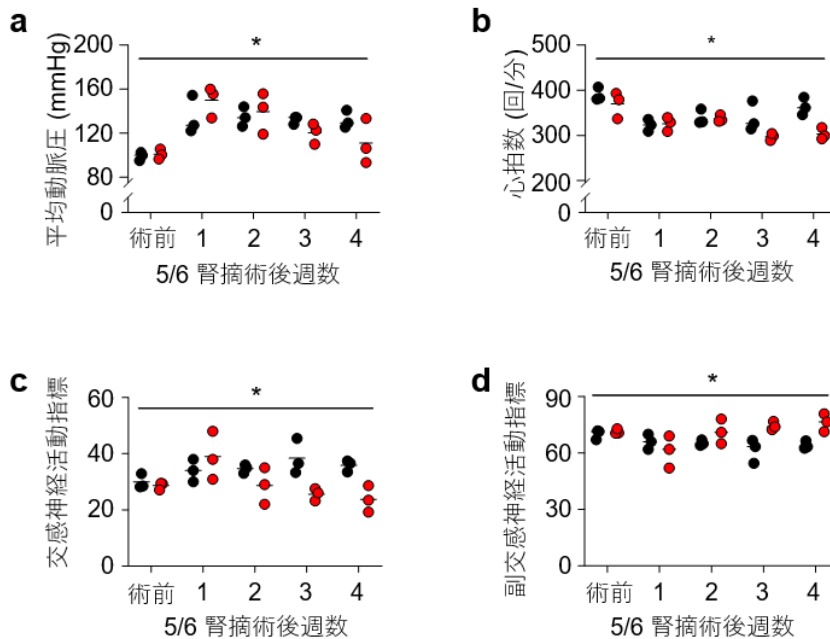
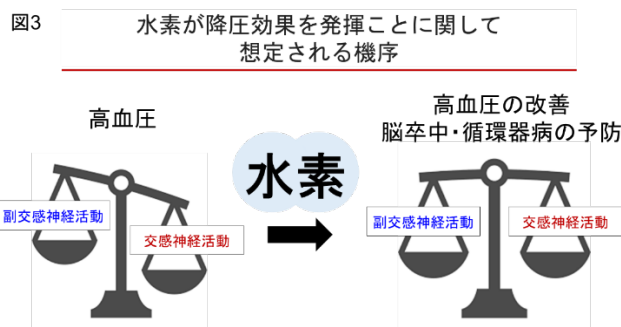


図2. 水素の降圧効果と自律神経機能障害の改善との関連

「5/6腎摘慢性腎不全モデルラット」水素群（赤）および対象群（黒）の夜間1:30～2:30（自発的に活動している暗期）の各個体の経時的データを混合効果モデルにより解析（* $P < 0.05$ ）。

- a) 平均血圧。吸入期間中、水素群では、対象群と比較し有意に血圧が下がっていた。
 - b) 平均心拍数。吸入期間中、水素群では、対象群と比較し有意に心拍数が減少していた。
 - c) 交換神経活動の評価指標。水素群では、交感神経活動の有意な低下が観測された。
 - d) 副交換神経活動の評価指標。水素群では、副交感神経活動の有意な亢進が見られた。
- Preは腎摘出前の記録。水素群（N=3）、対象群（N=3）。

高血圧の治療の目標は、さまざまな臓器の障害を抑制して、脳卒中・循環器疾患を予防することにあります。交感神経系の活性化は、高血圧の成因となるばかりではなく、臓器障害の進行を直接加速させます。本成果から、水素吸入の降圧効果は、効率的に脳に運ばれた水素が、交感神経系の過度な活性化を抑えるという機序に基づくことが示唆されました（図3）。水素吸入が、脳卒中・循環器病の予防や治療の一助になる可能性が期待されます。



3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 16K11420 および大陽日酸株式会社からの支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル : Daily inhalation of hydrogen gas has a blood pressure-lowering effect in a rat model of hypertension

タイトル和訳 : 水素ガスの毎日の吸入は高血圧モデルラットの血圧を下げる効果がある

著者名 : 菅井和久、多村知剛、上村静香、藤澤正彦、勝俣良紀、遠藤仁、吉澤城、本間康一郎、鈴木昌、小林英司、佐々木淳一、佐野元昭、袴田陽二

掲載誌 : Scientific Reports (オンライン版)

DOI : 10.1038/s41598-020-77349-8

5. 関連文献

1. 血流循環停止後のマージナルドナー臓器を蘇生—水素吸着合金キャニスターを用いた水素ガス保存液を開発—

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2019/10/2/28-63391/>

2. 水素ガスにより心肺停止蘇生後の脳や心臓の障害を改善する効果を発見 -良好な社会復帰の可能性を向上する新たな治療法として期待

https://www.keio.ac.jp/ja/press_release/2012/kr7a4300000b2m13.html

【用語解説】

(注 1) 交感神経活動を規定している脳 : 高血圧モデルラットの高い血圧値を支えているのは交感神経活性化と考えられています。交感神経活動を規定しているのが脳であり、その中で交感神経出力を担っている部位が、脳幹部にある頭側延髄腹外側野であることが実験的に証明されています。

(注 2) 中国武漢での水素吸入実績 : 中国武漢では、2月に水素酸素混合ガス吸引機が医療機器として緊急に承認されて以来、COVID-19患者の重症な肺炎の治療に使用され、治療効果をあげていると報告されています)。中国から2020年3月に出版されている新型コロナウイルス肺炎診療ガイドライン(試行第7版)

http://dl.med.or.jp/dl-med/kansen/novel_corona/covid19plan_v7.pdf

にも水素酸素混合吸入治療が選択肢として提示されております。

(注 3) 腎デナベーション法 : 経カテーテル的に超音波で腎動脈外壁にある腎神経を焼灼して交感神経活動を抑制し、降圧を期待する手技

(注 4) 頸動脈洞刺激術手法 : 植え込み式の頸動脈圧受容体刺激装置を用いて交感神経活動を抑制することによって降圧効果を期待する手技

(注 5) 水素吸蔵合金 : 冷却や加圧すると水素を吸収し、加熱や減圧により水素を放出する合金です。

(注 6) 5/6 腎摘慢性腎不全モデルラット : マイクロサージェリー技術を使って左側の腎臓を全摘後、右側の腎臓の 2/3 の領域が梗塞になるように右腎動脈の分枝を選択的に結紮しました。以上の工程を一次的(平均手術時間 10 分)に行うことにより手術侵襲を減らしてモデル間での誤差を最小限に抑えることができました。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

「水素ガスの効果について」

慶應義塾大学医学部 内科学（循環器）教室

准教授 佐野 元昭（さの もとあき）

TEL : 03-5843-6702 FAX : 03-5363-3875 E-mail : msano@keio.jp

<http://www.cpnet.med.keio.ac.jp/>

「実験モデルについて」

慶應義塾大学医学部 ブリヂストン臓器再生医学寄附講座

特任教授 小林 英司（こばやし えいじ）

TEL : 03-5315-4090 FAX : 03-5315-4089 E-mail : organfabri@a2.keio.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。