

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
 分担研究報告書

ミトコンドリア病の治療研究

分担研究者 太田 成男 日本医科大学大学院医学研究科教授

研究要旨 水素分子(H₂)は、生体内で抗酸化作用・抗炎症作用とエネルギー代謝促進を示す。予備的な臨床試験では、H₂を水に溶かした水素水がミトコンドリア病の病態を改善したことが報告され、パーキンソン病患者への有効性も示された。その水素が効果を発揮するための分子機構の解明に努めた。水素は脂質の酸化を抑制し、フリーラジカルによる連鎖反応を低下させることが判明した。水素水と水素ガスの投与は、将来的にミトコンドリア病の改善に有効であることが推察された。

A．研究目的

水素分子(H₂)に生体内抗酸化作用があることを2007年に私たちが発表して以来、水素に関する医学論文は300報以上にも及ぶ。これらの発表には、水素による抗酸化作用だけでなく、抗炎症作用、脂質代謝亢進作用など多種多様の効果が含まれる。また、動物実験だけでなく、次第に臨床試験の研究が増え、その効果が報告されている。

すでに、ミトコンドリア病に対する水素水の効果が報告されている。また、ミトコンドリア異常と病態の関係が指摘されているパーキンソン病患者にも水素水が自由摂取させ、改善することが報告されている。

当初は、水素とヒドロキシルラジカルの反応によって酸化ストレスが低下することを提唱したが、それだけでは、説明しきれないことが多く、水素がエネルギー代謝を改善するメカニズムの解明が必要である。

分担研究者らは、低濃度の水素ガスの吸引、水素水の飲用によって、水素の効果を発揮するメカニズムとして、細胞膜のフリーラジカル連鎖反応に注目した。

B．研究方法

水素はガスクロマトによって定量した。1,2,3,4-tetrahydro-*fl*-carboline (THBC) や 2,2'-Azobis(2-methylpropionamide)

dihydrochloride (AAPH)のようなラジカル反応誘発剤を使って、ラジカル反応を誘因し、細胞死とミトコンドリア活性と脂質の過酸化を調べた。細胞死は、LDH の漏れ、ミトコンドリア活性はAlamaBlue の変化、過酸化脂質は、特異的蛍光色素によって定量した。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、「動物の愛護及び管理に関する法律」で明文化された3R を遵守し、「日本医科大学動物実験指針」に従って日本医科大学動物実験委員会に「動物実験計画書」を提出し、承認を受けて行う。

C．研究結果

本研究において、水素は脂質部分に水溶液よりも2倍蓄積すること、5倍も保持されることを明らかにしたので、水素は細胞膜上でより効果を発揮することが示唆された。さらに、1,2,3,4-tetrahydro-*fl*-carboline (THBC) や 2,2'-Azobis(2-methylpropionamide) dihydrochloride (AAPH)のようなラジカル反応誘発剤による細胞障害も抑制したので、水素は少量でも脂質ラジカルを抑制することにより連鎖反応を抑制して細胞を保護することを明らかにした。さらに、低い水素濃度でも、細胞膜の脂質過酸化を抑制することを明らかにした。

D . 考察

パーキンソン病は、ミトコンドリアの品質管理の破綻が原因のひとつと考えられており、酸化ストレス亢進によって黒質細胞の障害が原因と考えられるようになってきている。そのため、パーキンソン病に水素が有効であることは、ミトコンドリア病への有効性も強く示唆する。

E . 結論

ミトコンドリア病の病態改善に、水素水または水素ガスの吸引による改善効果が示唆された。

F .健康危険情報

無し

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wolf AM, Nishimaki K, Kamimura N, Ohta S.: Real-Time Monitoring of Oxidative Stress in Live Mouse Skin. *J Invest Dermatol.* 2013 in press.
 - 2) Lee H, Ohno M, Ohta S, Mikami T.: Regular Moderate or Intense Exercise Prevents Depression-Like Behavior without Change of Hippocampal Tryptophan Content in Chronically Tryptophan-Deficient and Stressed Mice. *PLoS One.* 2013;8(7):e66996 .
 - 3) Takahashi M, Wolf AM, Watari E, Norose Y, Ohta S, Takahashi H.: Increased mitochondrial functions in human glioblastoma cells persistently infected with measles virus. *Antiviral Res.* 2013;99(3):238-244.
 - 4) Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M, Nakahara T, Ohta S, Hattori N.: Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2013;28(6):836-9.
 - 5) Nojima A, Yamashita M, Yoshida Y, Shimizu I, Ichimiya H, Kamimura N, Kobayashi Y, Ohta S, Ishii N, Minamino T.: Haploinsufficiency of akt1 prolongs the lifespan of mice. *PLoS One.* 2013;8(7):e69178
 - 6) Lee H, Kiuchi T, Muto J, Ohta S., Mikami T.: Intense exercise enhances the hippocampal proliferation of progenitor cells via activating the Flk1 signaling cascade in mice. *GAZZETA MEDICA ITALIANA ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE A J. Intl. Med. Pharmacol.* 2013 in press.
 - 7) 太田成男 : 酸化ストレス仮説に基づいたアンチエイジング *Geriat.Med.* 2013;51(7):659-63
 - 8) 鈴木吉彦、島田朗、佐野元昭、太田成男 : 3271 番位 tRNA^{Lue(UUR)}変異を有するミトコンドリア糖尿病の 15 年を超えた追跡経過観察 *糖尿病学会誌* 2013;56(3)173-8.
 - 9) 太田成男 : 水素医学の現状 : 基礎医学から臨床医学へ *ファルマシア* 2012;48(8) 767-771.
- ### 2. 学会発表
- 1) 太田成男 : ミトコンドリア最新データにみる老化との関係 *抗加齢医学会 大阪 千里ライフサイエンスセンター* 2013.4.21.
 - 2) 太田成男 : ミトコンドリア機能と老化・疾患制御 第 13 回抗加齢医学会総会 横浜 *パシフィコ横浜* 2013.6.28.
 - 3) 太田成男 : 細胞は若返るー 人体の不思議をミトコンドリアが解き明かすー *JASIS2013 幕張メッセ* 2013.9.5.
 - 4) Ohta Shigeo: Multi functional molecular hydrogen acting as an anti oxidant, anti inflammation and energy metabolism-Stimulator. The International Conference and Exhibition on Biochemical & Molecular Engineering Texas USA 2013.10.7-9
 - 5) 太田成男 : 水素医学の展開 : 基礎医学から臨床実施へ 第 41 回日本救急医学会総会 東京国際フォーラム 2013.10.21.
 - 6) Ohta Shigeo: Molecular Hydrogen has Potential for Preventive and Therapeutic Applications for Neurological Diseases. International Drug Discovery Science & Technology, Therapy and EXPO Hainan International Convention and Exhibition Center, MolMed Part of WGC China 2013.11.15.
 - 7) Ohta Shigeo: Molecular Hydrogen is an Efficient Antioxidant Accompanied with Anti-inflammatory and Energy Metabolism-enhancing Roles. International Drug Discovery Science & Technology, Therapy and EXPO Hainan International Convention and Exhibition Center, IDDST Part of WGC China 2013.11.15.
 - 8) 太田成男 : 水素療法の神経系疾患に対する効果 : 基礎医学から治療および予防への臨床適用へ向かって 第 31 回日本神経治療学会総会 東京 2013.11.22.
 - 9) 太田成男 : 老化と若返りにおけるミトコンドリアの役割 : アンチエイジングに必要な体内エネルギー 日本運動指導士会岡山支部 岡山国際交流センター 2013.11.23.
 - 10) 太田成男 : ミトコンドリアの基礎と臨床 老化と若返りにミトコンドリアはどこまで関与しているか? 第 9 回キレーションセミナー 東京

2013.11.24.

- 11) 太田成男: 抗酸化予防・治療としての水素の働き: 基礎医学から臨床へ 第9回キレーションセミナー 東京 2013.11.24.
- 12) 太田成男: ミトコンドリアと生物活性物質との相互作用 京都-NPO 法人国際医科学研究会第7回フォーラム 京都 2013.12.1.
- 13) 太田成男: 医療への水素利用 第33回水素エネルギー協会大会 東京 2013.12.13.
- 14) 太田成男: 生活習慣病とミトコンドリア: 酸化ストレスの抑制 ハートリスク研究会 千葉 2014.2.4.
- 15) 太田成男: 水素医学研究 update:2013 第4回分子状水素医学シンポジウム 東京 2014.2.1.
- 16) 太田成男: ミトコンドリアと新しい話題 HOKKAIDO ANTI AGING CLUB2014 北海道講演日 2014.3.8.
- 17) Ohta Shigeo: Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: Initiation, development and potential of hydrogen medicine. The first academic exchange and inaugural meeting on Hydrogen Molecule Biomedicine of the Hydrogen Molecular Biomedicine Professional Committee of Chinese Healthcare International Exchange Promotion Association. Chinese Beijing 2014.3.19.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし