

編集者の論評 (掲載論文の解説)

水素—新しい治療的医学ガス

James F. George^{1,3} and Anupam Agarwal^{2,3}

¹Department of Surgery, Division of Cardiothoracic Surgery and the ²Department of
Medicine, Division of Nephrology, ³Nephrology Research and Training Center

The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama 35294

近年、治療的医学ガスの研究は日進月歩で進んできている。その代表的なものに一酸化窒素 (NO)、一酸化炭素 (CO)、さらには最近注目されている硫化水素 (H₂S) が挙げられるが、様々な動物実験モデルでそれらのガスの有効性が証明されている(1-3)。一酸化窒素の吸入はすでに臨床の場でも低酸素を伴う呼吸不全や、新生児における肺高血圧症など心肺疾患に用いられている(4)。このほかにも、動物実験により得られたデータを臨床の場に応用しようとする動きが盛んになってきており、CO 吸入は腎移植のグラフト不全に、硫化水素 (硫化ナトリウム) は冠動脈バイパス術の患者や腎機能障害の患者において臨床研究がすでにはじまっている。

本号に掲載された論文のうち注目すべきものに、Cardinal らピッツバーグ大学のグループによって報告された、最近大きな可能性をもつ治療的医学ガスとして注目されている水素を使ったラット慢性移植腎症に対する治療効果についての論文がある。彼らは、ラット腎移植モデルを使い、水素水を多く含む飲料水を与えることで腎臓グラフトの生存率が改善し、慢性移植腎症の発生を減少させることに成功した。水素水は、この実験系において、活性酸素群のレベルの減少と炎症性物質および炎症につながるシグナル伝達経路の活性化を抑制していた(5)。慢性移植腎症は現在確立された治療法がなく、慢性期のグラフト不全の大きな原因であることから、臨床腎移植にかかわる医師たちの悩みの種である(6)。それゆえ、Cardinal らピッツバーグ大学のグループにより報告されたこの新しい治療法は、大変大きな興味をもって迎えらるべきである。

水素は宇宙にある元素の総量数では少なくとも 90% を占める、最も豊富に存在する元素である。ボイルは 1671 年、希塩酸のなかに鉄を入れることにより、水素の合成にはじめて成功した。水素は 1766 年にヘンリー・キャヴェンディッシュにより「燃える空気」として発見され、後に近代化学の父であるアントワヌ・ラヴォアジエにより 1783 年に水素

と命名された。地上では単体の水素ガスの状態ではほとんど存在しておらず、主に水などの化合物の状態で存在する。水素は特異的な触媒あるいは熱の存在下では非常に可燃性が強く危険である。1937 年におきた飛行船ヒンデンブルグ号は、浮揚ガスとして水素が使われており、その爆発事故は気球を一瞬にして破壊するほどであった(図 1)。それゆえ、水素を治療に用いることは一見非現実的なように思える。

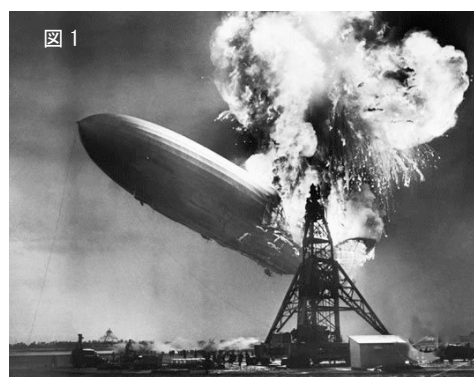
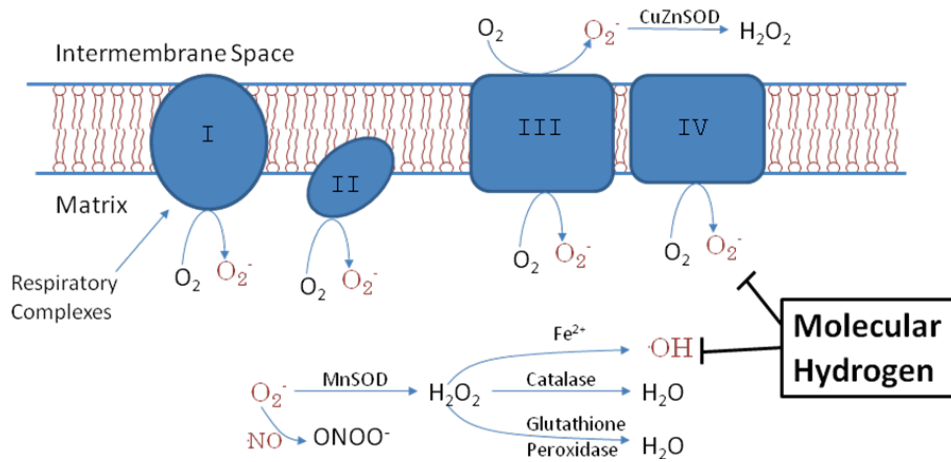


図 1

しかしながら、最近の研究で水素には抗酸化作用があり、活性酸素種を除去する能力があることがわかってきた(7)。スーパーオキシドなどの活性酸素種はミトコンドリア内でおこる酸化的リン酸化による ATP の生合成の過程で、電子がミトコンドリアの電子伝達系を移動する際、一部の電子は途中でリークし、酸素分子へ移行する(図 2)。この結果生じるのが、酸素の 1 電子還元体であるスーパーオキシドであり、正常な状態では、ミトコンドリア内では 2-3 ナノモル/mg のスーパーオキシドが毎分つくられ、さらに過酸化水素、ヒドロキシラジカルがつくられる。これらの活性酸素種はスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなどの内因性抗酸化機構で安全に除去することができる。ところが、臓器移植の操作では避けられない虚血再灌流の状態では、活性酸素種の産生とそれを除去するための抗酸化機構のバランスがくずれ、活性酸素種が組織に蓄積し、脂質、タンパク、核酸と

図2



直ちに反応することにより細胞の機能不全をひきおこす。

Cardinal らにより報告された本論文では、腎移植に伴う虚血再灌流や慢性炎症により惹起される酸化ストレスは、慢性移植腎症の発牛原因として重要であることが前提になっており、大澤らによって初めて報告された水素の抗酸化剤としての脳神経への保護作用の研究をさらに発展させた重要な報告である。大澤らは、水素はすみやかに拡散することにより、細胞膜を通過し細胞質に入り込み、ミトコンドリアや核など細胞内器官に到達し、生物にとって最も毒性が強いヒドロキシルラジカルを除去するが、細胞の恒常性を維持するような重要な活性酸素種は変化させないことを示した。Cardinal らは、水素水を飲むことで、血中や腎臓の水素濃度が上昇し、それにより腎移植後の成績が改善することを本文中で明らかにしている。

一酸化窒素、一酸化炭素、硫化水素などのガスは多量に存在すれば毒性をもつが、低濃度では生理的環境下で機能し、抗酸化作用を発揮することが知られている。過去の数々の水素に関する報告を考慮すると、腎移植における水素の効果は、水素分子がもつ抗酸化作用に起因するものと考えてよさそうである。しかし、抗酸化作用だけでこれらの強力な効

果をすべて説明できるかというところではないであろう。定常状態でも体内に一定の内因性水素濃度が維持されており、これは体の恒常性を保つために内因性に合成された水素が重要な生理的役割をもっていることを示している。同じことは他の生体内ガス産生でもみられ、例を挙げれば、一酸化炭素は猛毒と考えられていたけれども、ヘムオキシゲナーゼによるヘムの分解で常時体内で産生されており(9)、その抗炎症作用、抗酸化作用など、生理的な役割についても明らかになってきた(2)。すでに一酸化炭素吸入は、腎移植において臨床試験がはじまっている。

また、一酸化窒素は一酸化窒素合成酵素によりアルギニンから合成されるが、一酸化炭素と同じく、グアニリルシクラーゼなど様々な分子を標的にして機能することが知られている(1)。このようなことを考えると、水素もこれらのガスのように、いろんな状況下で保護的に働くことが知られているけれども、将来は細胞障害性に働くことが明らかになるかもしれない。さらに、シグナル伝達の役目を果たすことがわかるかもしれないし、抗酸化以外の生理的な機能が新たに判明する可能性もある。このように、水素研究はまだはじまったばかりであり、多くの課題が残されている。水素の分子構造は、現在使用されている

多くの薬物よりはるかに簡単であるが、一酸化窒素や一酸化炭素、硫化水素など他の治療的医学ガスも含め、新しいガスを使った治療法として大きな期待がかかっている。今後もさらに研究を広げていき、これらのガスが腎臓病や腎不全の治療に応用される日が来ることを願ってやまない。

9. Nath KA. Heme oxygenase-1: a provenance for cytoprotective pathways in the kidney and other tissues. *Kidney Int* 2006; **70**: 432-443.

References:

1. Bryan NS, Bian K, Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Front Biosci* 2009; **14**: 1-18.
2. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev* 2006; **86**: 583-650.
3. Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2007; **6**: 917-935.
4. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care* 2009; **13**: 221.
5. Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, *et al.* Oral administration of hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rat renal transplantation. *Kidney International* 2009.
6. Jevnikar AM, Mannon RB. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3** **Suppl 2**: S56-67.
7. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, *et al.* Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature medicine* 2007; **13**: 688-694.
8. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park AM, *et al.* Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Current medicinal chemistry* 2003; **10**: 2495-2505.