慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	水素の抗酸化作用による心筋虚血再潅流障害抑制効果の検討
Sub Title	Clarification of the effect of inhalation of hydrogen gas for suppression of myocardial ischemia reperfusion injury.
Author	林田, 健太郎(Hayashida, Kentaro)
Publisher	
Publication year	2010
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2009.)
JaLC DOI	
Abstract	ラットの心筋虚血再潅流モデルにおける、より詳細なメカニズムの解明を目指した。また水素ガス投与に関して新しい方法を検討し始めた。また、ヒトへの臨床応用をめざして、犬における心筋虚血再灌流モデルでの水素ガスの検討を進め良好な結果を得ている。今後より高等動物での効果、より効率的な投与法の検討を行うため現在準備中である。また虚血再潅流モデルにおける水素の安全性の確認も行いなるべく早期の臨床試験を目指す。
Notes	研究種目：若手研究(B) 研究期間：2008～2009 課題番号：20790544 研究分野：医歯薬学 科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20790544seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様式Ｃ-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究（Ｂ）
研究期間：2008～2009
課題番号：２０７９０５４４
研究課題名（和文）
水素の抗酸化作用による心筋虚血再潅流障害抑制効果の検討
研究課題名（英文）
Clarification of the effect of inhalation of hydrogen gas for suppression of myocardial ischemia reperfusion injury.

研究代表者
林田　健太郎（HAYASHIDA KENTARO）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20383862

研究成果の概要（和文）：
ラットの心筋虚血再潅流モデルにおける、より詳細なメカニズムの解明を目指した。また水素ガス投与に関して新しい方法を検討し始めた。また、ヒトへの臨床応用をめざして、犬における心筋虚血再灌流モデルでの水素ガスの検討を進め良好な結果を得ている。今後より高等動物での効果、より効率的な投与法の検討を行うため現在準備中である。また虚血再潅流モデルにおける水素の安全性の確認も行いなるべく早期の臨床試験を目指す。

研究成果の概要（英文）：
We tried to clarify precise mechanism for Clarifying molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury and considering about new method for administering hydrogen gas. Now we have started using animal model of ischemia reperfusion injury such as dog for dvaluating the effect of hydrogen gasand early clinical application of hydrogen gas. We are trying for early clinical application by further confirmation of safety.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総　計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学
キーワード：分子心臓病態学

１．研究開始当初の背景

虚血再灌流障害に対する新しい治療戦略として硫化水素、一酸化炭素、一酸化窒素などの”Gas Therapy”が脚光を浴びつつある。虚血心筋内で十分作用させる為には血行依存性の薬剤よりガスのほうがより拡散能が高く合目的的であると考えられる。私は”第 4 のガス”として水素ガスを用い、すでにラットモデルで心筋虚血再灌流障害を抑制することを報告した（Biochem Biophys Res Commun 2008）。

２．研究の目的

水素投与による心筋保護効果メカニズムの解明とより効率的で安全な投与経路、臨床応用への検討

３．研究の方法

(1) より効率的で安全な投与経路の検討

我々は 0.5%-4% の水素ガス吸入を虚血時と再灌流後 1 時間行うことによって心筋梗塞の縮小効果を確認した。臨床応用にむけて、至適な水素ガス濃度や、投与期間（再灌流時にのみ水素ガスを投与しても同様な有効性が観察されるか、再灌流後どのくらいの期間水素の吸入を続けるべきかなど）などの条件設定の検討を行った。また、水素飽和水の点滴投与や経カテーテル投与の可能性に関しても検討を行った。

(2) 水素投与による心筋保護効果メカニズムの解明

水素ガスの虚血再灌流障害に対する作用メカニズムとして、細胞障害性活性酸素種の選択的消去が報告されている（Nat Med. 2007）。我々の培養心筋細胞を用いた実験でも同様のデータが得られ、少なくともメカニズムの一部であると考えられる。しかしランゲンドルフ灌流心の実験では水素ガスの効果が再灌流直後のみならず 40-60 分後に出現するデータを得ており、水素ガスが活性酸素種の消去のよる急性効果以外の機序（RISA pathway の活性化、代謝酵素活性に対する直接効果など）を介して心筋保護的に働いている可能性が十分あると考えられる。トランスクリプトーム、メタボローム・プロテオーム解析による網羅的な解析により新たな水素の効果の分子機序の解明を目指した。

４．研究成果

従来まで想定されていた以外にも何らかの機序が存在する可能性が高く、その検討は水素投与による抗酸化作用のみならず、再潅流療法によって引き起こされる酸化ストレスの病態解明に重要な役割を担う可能性が多分にあると思われた。

ラットの心筋虚血再潅流モデルにおける、より詳細なメカニズムの解明を目指した。神経細胞と同様な、ヒドロキシラジカルなどの酸化ストレスを介する経路の検討のみならず、その他の機序が存在する可能性があり、メタボローム・プロテオーム解析などより網羅的な解析を現在行っている。また水素ガス投与に関して新しい方法の

開発を行ってきた。今までは水素ガスの供給は水素ボンベを使っていたが、水素吸蔵金属を用いた新しい方法を検討し始めた。また、ヒトへの臨床応用をめざして、犬における心筋虚血再灌流モデルでの水素ガスの検討を進め良好な結果を得ている。今後、マーモセットなどより高等動物での効果の検討、より効率的な投与法の検討を行うため、現在準備中である。また同時に人体への水素投与は無害であることが確認されているが、虚血再灌流モデルにおける安全性の確認も行い、なるべく早期のヒトへの臨床応用につながるための臨床研究について、現在倫理委員会に申請中であり、可及的速やかに臨床試験に移りたいと考えている。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　３件、すべて査読あり）

① Suzuki Y, Sano M, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K.

Are the effects of alpha-glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract?

FEBS Lett. 2009 Jul 7;583(13):2157-9. Epub 2009 Jun 6.

② Tokudome S, Sano M, Shinmura K, Matsuhashi T, Morizane S, Moriyama H, Tamaki K, Hayashida K, Nakanishi H, Yoshikawa N, Shimizu N, Endo J, Katayama T, Murata M, Yuasa S, Kaneda R, Tomita K, Eguchi N, Urade Y, Asano K, Utsunomiya Y, Suzuki T, Taguchi R, Tanaka H, Fukuda K.

Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase–derived PGD_2 biosynthesis. J Clin Invest. 2009 Jun;119(6):1477-88

③ Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, Fukuda K

Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. Biochem Biophys Res Commun 2008 Aug 15;373(1):30-5

〔学会発表〕（計　３件）

① Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, Fukuda K

Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury

American Heart Association 2008 Keystone meeting

Keystone, Colorado, 28th July 2008

②Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, Fukuda K

Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury

American College of Cardiology, 2008 Chicago, Ilinoi, YIA, 30th Mar 2008

③ Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, Fukuda K

Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury
The 72nd annual meeting of the Japanese Circulation Society. 28th Mar. 2008, Fukuoka

〔図書〕（計　0 件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計　０件）
名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計０件）
名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

６．研究組織

(1)研究代表者
林田　健太郎（HAYASHIDA KENTARO）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20383862

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし