

Title	高濃度水素含有造影剤の開発
Sub Title	Development of contrast agent containing high concentration of hydrogen
Author	前島, 克哉(Maeshima, Katsuya)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	水素を含有する造影剤の作成は可能であった。静注しても腎機能障害の軽減には至らなかった。この原因として、水素含有造影剤を静脈注射した場合には、血中、臓器中の水素濃度が維持できなかったことが関与している可能性がある。経静脈的に水素を投与した場合、おそらく拡散などのために、すぐに濃度が低下してしまうことが考えられたため、静脈投与による治療を検討する場合には、持続的に投与する必要があることがわかった。また、多研究で行われる持続的な水素吸入が有効であることが合理的であることが再確認された。 It was possible to create a contrast agent containing hydrogen. Intravenous administration of a hydrogen-containing contrast medium did not alleviate renal dysfunction. The reason for this is that when a hydrogen-containing contrast medium is intravenously injected, the hydrogen concentration in the blood and organs cannot be maintained. Therefore, it was found that continuous administration was necessary to maintain the hydrogen concentration.
Notes	研究種目：若手研究 研究期間：2020～2023 課題番号：20K17907 研究分野：造影剤腎症
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20K17907seika

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.

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17907

研究課題名（和文）高濃度水素含有造影剤の開発

研究課題名（英文）Development of contrast agent containing high concentration of hydrogen

研究代表者

前島 克哉（MAESHIMA, Katsuya）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：50649986

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：水素を含有する造影剤の作成は可能であった。静注しても腎機能障害の軽減には至らなかった。この原因として、水素含有造影剤を静脈注射した場合には、血中、臓器中の水素濃度が維持できなかったことが関与している可能性がある。経静脈的に水素を投与した場合、おそらく拡散などのために、すぐに濃度が低下してしまうことが考えられたため、静脈投与による治療を検討する場合には、持続的に投与する必要性があることがわかった。また、多研究で行われる持続的な水素吸入が有効であることが合理的であることが再確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経静脈的に水素を投与した場合、おそらく拡散などのために、すぐに濃度が低下してしまうことが考えられたため、今後、静脈投与による治療を検討する場合には、持続的に投与する必要性があることがわかった。また、多研究で行われる持続的な水素吸入が有効であることが合理的であることが再確認された。

研究成果の概要（英文）：It was possible to create a contrast agent containing hydrogen. Intravenous administration of a hydrogen-containing contrast medium did not alleviate renal dysfunction. The reason for this is that when a hydrogen-containing contrast medium is intravenously injected, the hydrogen concentration in the blood and organs cannot be maintained. Therefore, it was found that continuous administration was necessary to maintain the hydrogen concentration.

研究分野：造影剤腎症

キーワード：造影剤腎症 CIAKI 水素

1. 研究開始当初の背景

日本再興計画や健康日本 21 において、“健康寿命の延伸”が目標の一つとして大きく掲げられている。腎臓においては、生活習慣病と大きく関係する慢性腎症病 (CKD) の増加により、本来の寿命に至る前に腎臓の寿命となってしまう、人工透析を導入する高齢者が増加し医療経済を圧迫している。CKD 患者は我が国において現在約 1300 万人、透析患者は 30 万人を超え、急速に進む高齢化を背景に今後ますます増加することが容易に予想される。また、海外においても、既に約 6 億人の CKD 患者が存在し、今後の高齢化とともに増加が予想される。一方で、診療現場で CT や心血管カテーテル検査および治療など造影剤を使用する場面が増加している。特に心血管疾患は、CKD との関連が指摘されており、造影剤を使用するカテーテル検査の需要は今後も高まるものと思われる。中でも、近年実施数が増加している経カテーテル大動脈弁置換術 (TAVI) では、対象患者は進行した CKD の割合が高く、また重度の大動脈弁狭窄症のため、術前の補液が十分に行えないことも重なり、CIAKI 発症のリスクが高い。CIAKI は、CKD 患者に造影剤を使用すると高頻度に発症し、進行した CKD 患者が CIAKI を発症すると生命予後が悪いことも報告されている。しかしながら、CIAKI に対する特異的かつエビデンスに支持された予防法はなく、補液等の対症療法を行うことしか出来ないのが現状である。そのため、CKD 患者に対する造影剤検査を躊躇することで診断や治療の遅れにつながるものが問題となっている。この問題に対し、申請者らは、造影剤腎症モデルラットを用いた検討により、水素ガスの吸入が造影剤投与による活性酸素の産生を抑制し、腎臓尿細管細胞のアポトーシスを抑制することで腎障害を著明に抑制することを明らかにした (Nephron Exp Nephrol. 2015)。この論文では、造影剤の投与による腎臓内の活性酸素の増加を水素分子が抑制することにより、カスパーゼ 3 の活性化を抑制し、腎臓尿細管細胞のアポトーシスを抑制したことが急性腎障害の進行を抑制した一因であると結論した。一方で、水素ガスの吸入に必要な水素ガスボンベは取り扱いが煩雑であるため、臨床現場での応用に向けた解決策を熟考し、活性酸素抑制効果を持つ水素分子を造影剤そのものに直接含有させられれば、取り扱いも通常の検査時となんら変わらずに効果を得ることが期待できるとの着想に至り、CKD 患者における CIAKI の発症および重症化の予防に有効となることが期待される“水素分子含有造影剤”を研究してきた。これまでの申請者らの研究では、“非破壊的水素含有法”を用いて、造影剤に水素を含有させてきた。“非破壊的水素含有法”では、水素濃度が低値であったが、新たに行った予備実験では、“高圧水素含有法”を用いて高濃度の水素含有造影剤を実現した。この方法は非常に簡易であり、臨床の現場でも実用できる可能性が高い。

2. 研究の目的

今回の研究では、高濃度水素含有造影剤を用いて、腎障害抑制効果を評価する。また、水素含有造影剤は、これまでの水素研究で用いられてきた投与方法である吸入とは異なる投与方法のため、体内での動態が異なる可能性があり、水素ガス吸入との臓器内水素濃度、腎障害抑制効果の比較を検討する。

3. 研究の方法

“高圧水素含有法”を用いた予備実験として、実際に人に使用されている造影剤に水素を溶解させ、大気下で水素濃度を観察した。最大 3ppm (0.4MPa 溶解) という高濃度の水素含有を実現でき、30 分間大気下に放置した状態で 2ppm 以上保たれることが確認された (図 4)。これまで検討してきた“非破壊的水素含有法”による造影剤内の水素濃度は 0.3ppm と低濃度であったが、“高圧水素含有法”では、その数倍の濃度を得ることができた。“高圧水素含有法”は、連携企業であるドクターズ・マン社の技術を用いた方法で、既に市販のペットボトル飲料に自宅で水素を含有させる際に用いられている。一般市民でも簡易に、短時間で実行可能であり、医療現場においても煩雑な作業を伴わずに実現できる現実的な方法である。造影剤腎症モデルラット作成、検体採取方法 水素含有造影剤の腎障害抑制効果を解明するため、水素含有造影剤を用いて造影剤腎症モデルラットを作成し、腎臓組織標本の観察、血液、尿検査を行い、水素非含有造影剤を用いたモデルと比較する。具体的なモデル作成方法としては、8 週齢ラットに対し、全身麻酔を導入し、鼠径部から下腿にかけて切開する。露出した大腿静脈を 24G サーフローで穿刺し、サーフローから造影剤、インドメタシン、L-NAME を静注する。この方法は申請者らが、既にプロトコール化した造影剤腎症モデルであり、習熟した方法である (Nephron Exp Nephrol. 2015)。今回の研究では、薬剤投与にシリンジポンプを用いて、投与速度を均一にして、モデルの再現性をさらに高める。モデル作成後、代謝ケージで 24 時間飼育し、24 時間の蓄尿、血液を採取した後に腎組織を採取する。治療効果の評価としては、血中尿素窒素やクレアチニンクリアランスの他、腎障害の早期マーカーである尿中 NGAL 及び L-FABP の解析や腎臓組織による尿細管壊死、円柱などのスコア解析、腎臓組織の免疫染色 (酸化ストレスマーカーである 80HdG)、アポトーシス経路の解析を実施し、腎障害抑制効果を評価する。また、水素ガス吸入との比較についても検討する。

4．研究成果

既存の造影剤腎症モデルを作成したところ、腎障害が強くでるものの死亡率が高く、モデルとして安定しなかった。造影剤投与速度の調整を行っても安定しなかった。

このため、モデルを根本的に変更した。具体的には、インドメタシン、L-NAME を同時に投与する方法から、造影剤投与前に脱水を加えるモデルにした。これによって、死亡率は低下したものの、腎機能障害は軽くなった。

水素を含有する造影剤の作成は可能であったため、脱水+造影剤静注のモデルで造影剤に水素を含有させて効果を検証した。静注しても腎機能障害の軽減には至らなかった。この原因として、水素含有造影剤を静脈注射した場合には、血中、臓器中の水素濃度が維持できなかったことが関与している可能性がある。経静脈的に水素を投与した場合、おそらく拡散などのために、すぐに濃度が低下してしまうことが考えられたため、静脈投与による治療を検討する場合には、持続的に投与する必要があることがわかった。また、多研究で行われる持続的な水素吸入が有効であることが合理的であることが再確認された。

水素を造影剤に含有させるモデルでは、腎障害軽減には限界があるため、モデル及び、治療薬の変更を検討した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------