

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04136

研究課題名(和文) 老化と関連疾患における免疫恒常性維持に対する分子状水素の作用とその分子機構解明

研究課題名(英文) Research on the effects and mechanisms of molecular hydrogen on immune homeostasis in aging and related diseases

研究代表者

大澤 郁朗(Ohsawa, Ikuroh)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長

研究者番号：30343586

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：神経芽細胞を水素存在下で培養すると一過的に特定のリン脂質が増加し、エネルギー代謝経路が広く抑制された。同時に上昇する酸化ストレスが細胞の適応応答を惹起すると考えられる。水素ガス吸入は、麻酔ガス吸入による幼若マウス脳での神経幹細胞死を抑制した。c-Junの活性化が阻害された。大腸炎モデルマウスに水素水を数日単回投与するだけで病態が緩和され、小腸パイエル板の制御性T細胞減少が抑制された。さらに食物抗原の樹状細胞への提示も抑制したことから、水素水は腸管免疫系の恒常性維持に寄与していると考えられる。臨床研究では、既に数名の急性大動脈解離患者について水素ガス吸引療法の安全性試験を完了した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水素分子による一過的な脂質変化が細胞に軽度ストレスを生じさせ適応応答を引き起こすことが、水素ガス吸入により炎症が抑制される分子機序の一端であり、臨床での水素ガス吸入療法へとつながる。また、動物モデルで水素水を単回摂取させると小腸で腸管免疫系の恒常性につながる変化が生じた。すでに知られている水素水の多様な疾患抑制効果や抗疲労効果についての機序を解明する重要な発見である。

研究成果の概要(英文)：Culturing neuroblastoma cells in the presence of hydrogen transiently increased certain phospholipids and broadly inhibited energy metabolic pathways. Simultaneously elevated oxidative stress may elicit an adaptive response in the cells. Hydrogen gas inhalation inhibited neural stem cell death in the brains of juvenile mice induced by anesthetic gas inhalation. c-Jun activation was inhibited. A single administration of hydrogen water to a mouse model of colitis for several days alleviated the pathological condition and inhibited the decrease of regulatory T cells in the small intestinal Peyer's patches. Furthermore, presentation of food antigens to dendritic cells was also inhibited, suggesting that hydrogen water contributes to the homeostasis of the intestinal immune system. In clinical studies, we have already completed safety studies of hydrogen gas inhalation therapy in several patients with acute aortic dissection.

研究分野：基礎老化

キーワード：水素分子 酸化ストレス 炎症 動物モデル 脳細胞死 腸管免疫系 大動脈解離 リン脂質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は酸化ストレスの効果的軽減法として、軽度の還元力を有する分子状水素 (H_2) が酸化ストレスの抑制により脳梗塞などの疾患治療に応用できることを発見し、2007年に *Nature Medicine* 誌で発表した¹。現在は国内多施設で心肺停止後症候群の H_2 ガス吸入療法について治験が進行中である²。また、健常者の水素水 (HW; H_2 の高濃度溶解水) 飲用についても臨床ガイドラインに従った厳密な研究で抗疲労効果が観察されている³。我々も HW 飲用による高齢者の軽度認知障害改善効果⁴や水素含有眼灌流液による白内障手術時の角膜障害抑制効果⁵について臨床研究を報告してきた。 H_2 摂取で老化による QOL 低下が改善される可能性が期待される。

H_2 の生理作用を示すメカニズムは未解明な点が多い。当初、代表者らは H_2 が *in vitro* でヒドロキシルラジカル ($\cdot OH$) と反応することを確かめ、作用機序として提唱した。確かに H_2 が放射線による $\cdot OH$ を還元することで肺障害が緩和され⁶、白内障超音波乳化吸引術で生じる $\cdot OH$ の還元で角膜傷害が抑制される⁷。しかし、 $\cdot OH$ との反応定数はグルタチオンより3桁低く、水素による多様な疾患抑制効果をラジカルの還元だけで説明するのは難しい⁸。また、HW で顕著な病態改善効果を示したラットのパーキンソン病モデルを 2% H_2 ガス下で飼育しても治療効果を確認できなかった⁹。投与法の違いで効果が大きく異なる理由も不明である。一方、動物モデルを中心に H_2 投与による遺伝子発現と細胞内シグナルの多様な変化が報告されている。我々も培養細胞でミトコンドリアを介した適応応答 (ミトホルミシス) が引き起こされることを報告した¹⁰。しかし、これらの変化は H_2 による最終的な生理効果から類推できる中間的なもので、 H_2 が生体に及ぼす最初の変化は何か、プライマリーターゲットの特定が必要である。

H_2 ガス吸引は虚血再灌流障害などで抗炎症効果を示す。HW 飲用でも多数の報告があり、我々も脳¹¹、肺¹²、肝臓¹³、大動脈¹⁴で薬物による炎症の抑制を報告している。しかし、 H_2 の水への溶解度は微量で、消化器系とその近傍以外では HW 飲用による H_2 の増加検出は困難である。 H_2 が過剰応答を抑制し免疫恒常性を維持していると考えられるが、それがどこでどの細胞を介して起こり全身性の抗炎症効果をもたらすのか、個体での作用機序解明もまた重要な課題である。過剰な炎症は予備能が低下した高齢者で臓器障害などを引き起こし、時に重篤化する。非感染性炎症に対する H_2 ガス吸入療法は高齢者の QOL 向上に資するものと期待される。

2. 研究の目的

本研究における第一の目的は H_2 のプライマリーターゲット探索にある。ガス分子のアナロジーから脂質に着目し、その変化が細胞膜や細胞内輸送、ミトコンドリア機能などに及ぼす影響を培養細胞と動物モデルで示す。第二の目的は H_2 による特定臓器と細胞の制御が過剰免疫応答による全身性の炎症と免疫老化の抑制をもたらすことを個体レベルで示すことで、腸管免疫系における H_2 による免疫恒常性維持効果を示す。第三の目的は高齢者を対象にした H_2 ガス吸入療法の開発で、急性大動脈解離の非手術例患者を対象に H_2 ガス吸引の有効性について評価する。

3. 研究の方法

1) H_2 のプライマリーターゲット探索

細胞培養と H_2 曝露: SH-SY5Y 細胞を H_2 に曝露した。 H_2 混合ガスは、 O_2 20%、 CO_2 5%、 H_2 1-50%で N_2 によりバランスした。脂質分析では、メタノール-クロロホルムによる細胞抽出液を用いて、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS) で主要脂質成分の変化を解析した。代謝物分析では、5%マンニトール溶液で洗浄後した細胞をメタノールで処理し、高分子を除去後に H キャピラリー電気泳動飛行時間型質量分析計で分析した。エンドサイトーシスの評価は、適切な混合ガスに曝露した細胞の培養液を蛍光ラベルしたコレラトキシン B (CTxB)ま

たはトランスフェリン(Tfn)を含む培地に置換し、ホルマリン固定後に蛍光観察した。

2) 動物モデルによる炎症と過剰免疫応答抑制機構の解明

[麻酔で生じる脳細胞死の水素ガスによる抑制] 生後 6 日齢の C57BL/6N マウスを 3%セボフルランと 0~16% H₂ の混合ガスで満たしたチャンバー内に 3 時間静置した。O₂ 濃度は 30%とし、N₂ でバランスした。混合ガス曝露後に脳を摘出し、免疫組織化学染色、遺伝子発現の定量的 PCR、シグナル分子の発現とリン酸化をウェスタンブロットによって解析した。

[HW 投与によるマウス大腸炎の抑制] マウスに 3%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を溶かした水を自由飲水させ大腸炎を誘導した。HW は精製水に高純度 H₂ を飽和まで溶解させたものを用いた。マウスは以下の 4 群に分けた。WT に RO 水を与える群 (CTL 群)、WT に HW を与える群 (HW 群)、WT に DSS を与える群 (DSS 群)、WT に DSS と HW を与える群 (DSS+HW 群)。HW は 1 日 1 回経口投与した。3 日後に全採血し、大腸、パイエル板(PP)、腸間膜リンパ節 (MLN) をそれぞれ採取した。大腸炎スコアと大腸の組織学的評価を行なった。また、qPCR と免疫染色により PP および MLN における免疫細胞の活性化を検証した。

[HW による小腸パイエル板での卵白アルブミン(OVA)取り込み抑制] HW を経口で強制投与し、1~24 時間後にさらに FITC-OVA を経口摂取させたマウスを解析した。FITC-OVA 投与の 3 時間後に回腸 PP を取り出し、固定後に薄切した。FITC-OVA を取り込んだ細胞を PP の上皮ドーム (SED) でカウントした。さらに抗 CD11c 抗体で染色した後、FITC-OVA/CD11c 二重陽性細胞を分光イメージング装置で定量化した。

3) B 型大動脈解離への水素ガス吸入療法の臨床試験

希釈水素ガスボンベとリザーバマスクを用いた水素ガス投与システムを用いて、下記に示した患者を対象に 2%水素混合ガス(48%窒素、50%酸素)を 1 日 8 時間、3 日間投与する。

[主要評価項目] 水素投与開始から 4 日までの関連する有害事象の発現率、[副次評価項目] AaDO₂、PaO₂、PaCO₂、呼吸回数、P/F 比、CRP、WBC 値、体温、酸素療法必要期間、[研究デザイン] 水素ガス吸入療法の有効性と安全性を検討するため、ヒストリカルデータと比較する単施設、単群、非ランダム化試験、[選択基準] 以下の基準をすべて満たす患者を本研究の対象とする。1. 同意取得時の年齢が 40 歳以上の患者、2. 急性大動脈解離で Stanford B 型と診断された患者、3. 集中治療室入室から 24 時間以内に水素ガス吸入療法が実施できる患者、4. 本研究の内容を理解し、本人から文書同意取得が可能な患者

4. 研究成果

1) H₂ のプライマリーターゲット探索

H₂ 存在下で 1 時間培養した SH-SY5Y 細胞ではコントロール細胞や H₂ 存在下で 6 時間培養した細胞よりもホスファチジルエタノールアミン(PE)、カルジオリピン(CL)、ホスファチジルイノシトール(PI)のレベルが有意に高かったが、細胞あたりの全脂質の総和に差はなかった (図 1)。また、H₂ 処理細胞では、ホスファチジルセリン(PS)のレベルが一過性に上昇する傾向があった。また、H₂ 処理細胞ではジアシルグリセロール(DAG)が増加する傾向にあった。ミトコンドリアにおける CL と PE の組成は、呼吸鎖機能に影響を与え、エネルギー代謝を変化させる。そこで、H₂ 存在下で 1 時間と 6 時間培養した SH-SY5Y 細胞をメタボロミクスで分析した。主成分分析から、コントロール細胞と H₂ 存在下で 1 時間および 6 時間培養した細胞におけるメタボローム変化の明確なクラスタリングが示され、H₂ 曝露で短時間に代謝変化が生じていた。大部分の代謝産物は、H₂ に 1 時間曝露後に低下した。NADH レベルが著しく低下し、ATP レベルも低下する傾向にあった。6 時間後、NADH と ATP を含むこれらの低下した代謝産物の多くはコントロー

ル細胞のレベルにまで回復したが、ピルビン酸と TCA サイクルの代謝産物は低下したままであった。H₂が代謝全体を一過性に抑制するものの、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝を継続的に抑制する可能性がある。一方、H₂に1時間暴露するとグルタチオン量の減少に伴いグルタチオン酸化還元比が低下した。H₂暴露で一過的に酸化ストレスが誘導されることを示している。リン脂質の変動から、H₂処理がエンドサイトーシスや小胞輸送に影響を及ぼすものと推測した。H₂に1時間暴露した SH-SY5Y 細胞では初期エンドソーム(EE)マーカーRab5 とリサイクリングエンドソーム(RE)マーカーRab11 の陽性領域が H₂ 暴露細胞では対照細胞に比べて著しく広がった。エンドサイトーシスについては蛍光標識した CTxB と Tfn の細胞内への取り込みを調べたが変化はなかった。小胞輸送では CTxB 添加 5 分後の細胞内局在を調べたところ、ゴルジ体周辺の RE に局在する CTxB が H₂ 暴露細胞で減少していた。H₂ 暴露がエンドソーム輸送を遅延させる可能性を強く示唆している。細胞膜や小胞輸送の制御を含む膜システムの維持には、細胞エネルギーの約 30%を消費することから、今回報告した H₂ による生理的变化は相互に関連していることを強く示唆している。

2) 動物モデルによる炎症と過剰免疫応答抑制機構の解明

麻酔下で生じる新生仔マウスの脳細胞死を水素ガスが抑制する機序の解明を試みた。脳組織切片を TUNEL 法と抗 cleaved-caspase-3 抗体で染色したところ、セボフルランによって誘起されるアポトーシスは nestin 陽性の神経前駆細胞で観察された。セボフルランと 1~8%の H₂ ガスを同時投与したところ有意に細胞死が抑制されていたが、16%では抑制効果が減弱した。H₂ ガスの投与は麻酔による体温・血流量変化、酸素飽和度に影響を与えなかった。また、チャンバー内における体内での H₂ 濃度上昇は体表からの拡散ではなく、主に H₂ ガスの口からの吸入によるものであることを確認した。Fas, Ddit3, Hmox1 などの細胞死や酸化ストレスに関連する遺伝子がセボフルラン投与群で発現が上昇し、H₂ ガス同時投与群で抑制された。それらの遺伝子を転写制御する c-Jun とリン酸化 c-Jun を調べたところ H₂ によって抑制される傾向が見られた。H₂ は c-Jun の抑制を介して、セボフルラン投与による細胞死や酸化ストレスを抑制したものと考えられる。セボフルラン投与から c-Jun 活性化に至る上流シグナルのどこで H₂ が制御しているのか解明する必要がある。

HW の飲用は多くの炎症性疾患で抑制効果を示すことから、HW 投与後の小腸における高濃度

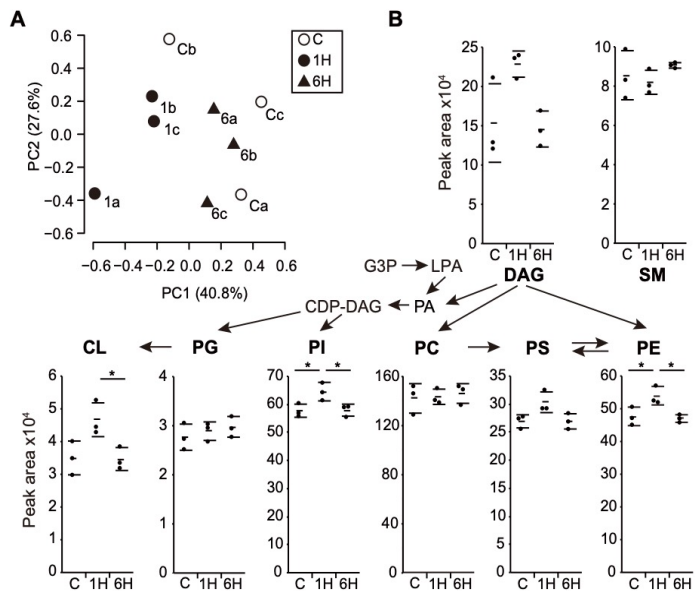


図 1 : H₂によって引き起こされる脂質組成の変化

(A) PCA プロット: C, 1H, 6H は、それぞれ 50% H₂ ガスで 0 時間、1 時間、6 時間インキュベートした細胞を示す。(B) 主要なリン脂質と DAG の濃度。H₂ 曝露により、PE、CL、PI、DAG の濃度が有意に上昇した。データは平均±SD。*P < 0.05。

の H₂ が腸管免疫系に作用し、免疫系恒常性を維持する可能性がある。実際、マウスに DSS で大腸炎を誘導すると 3 日目までに顕著な体重減少が見られ、軟便や血便になる個体が増え、大腸炎スコアの上昇が見られた。一方、HW を 1 日 1 回単回投与すると大腸炎スコアの上昇が抑えられた。また、DSS による組織損傷が多数見られたが、

HW の投与はこれを抑制した。さらに、DSS 群において *Il-6* 発現量の顕著な上昇と *Il-10* 発現量の顕著な減少が見られたが、HW を投与することで *Il-6* の発現上昇を有意に抑制することが確認できた。次いで、HW による腸管免疫系への影響を解析するために小腸 PP に着目した。DSS 群では PP における *Foxp3* の顕著な発現低下が見られるが、HW 投与はこれらを有意に抑制した。

DSS モデルで HW の飲用が PP での Treg 細胞減少を抑制し、腸管免疫系の恒常性に寄与したことから、PP での HW 飲用による抗原提示抑制の可能性を確かめた。HW 飲用は腸管免疫系の中樞である小腸 PP での FITC-OVA 取り込みを抑制した (図 2A)。SED の FITC-OVA 陽性細胞は、HW の前投与により減少することがわかった。HW 投与 6 時間後には、陽性細胞は有意に減少していたが、24 時間後にはその効果は消失した (図 2B)。HW 飲用による抗原提示抑制効果は数時間程度の一過的なものであると考えられる。減少した細胞には CD11c 陽性の樹状細胞が含まれていることを確認した (図 2C)。HW は M 細胞を介した非自己抗原の樹状細胞への輸送と取り込みを抑制し、腸管免疫の恒常性維持に寄与していると考えられる。さらに生理的意義の検証が必要である。

3) B 型大動脈解離への水素ガス吸入療法の臨床試験

当初症例数は 5 例で開始したが、実際の登録症例の年齢分布が予想と異なり、さらに 5 例を追加し、最終的に 10 症例を目指している。現在までに 8 例の研究参加同意が得られ、全例で人工呼吸療法や非侵襲的陽圧換気を要せずに呼吸状態が安定し、全員が生存退院できている。これらの初期結果は、水素ガス吸入療法が急性大動脈解離 Stanford B 型患者における肺酸化障害の治療法としての可能性を示している。しかし、試験はまだ症例登録を実施中であり、全症例登録が終了後の詳細な解析が待たれる。この新たな治療法が急性大動脈解離 Stanford B 型患者の治療選択肢を拡大し、患者の生活の質と予後を改善することを期待している。

<引用文献>1) Ohsawa et al., Nat Med 13:688, 2007, 2) Sano et al., Acute Med Surg 5:113, 2017, 3) Mizuno et al., Med Gas Res 22:247, 2018, 4) Nishimaki et al., Curr Alzheimer Res, 15:482, 2018, 5) Igarashi et al., Am J Ophthalmol, 207:10, 2019, 6) Terasaki et al., Physiol Lung Cell Mol Physiol 301:L415, 2011, 7) Igarashi et al., Sci Rep 6:31190, 2016, 8) Iketani&Ohsawa, Curr Neuropharmacol 15:324, 2017, 9) Ito M et al., Med Gas Res 2:15, 2012, 10) Murakami et al., PLoS One 12:e0176992, 2017, 11) Fu et al., Neurosci Lett 453:81, 2009, 12) Terasaki et al., Lab Invest 99:793, 2019, 13) Iketani et al., Shock 48:85, 2017, 14) Iketani et al., Sci Rep 8:16822, 2018

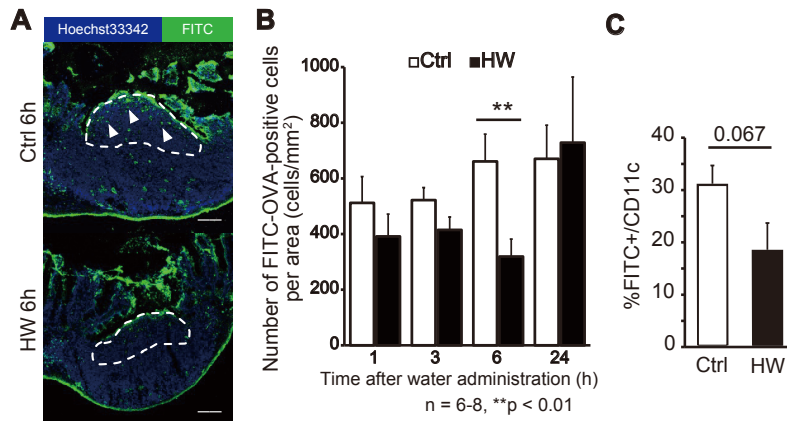


図 2 : マウス小腸パイエル板での HW 飲用による FITC-OVA 取り込み抑制効果 (A) 小腸 PP での FITC-OVA. (B) HW 飲用後の各時間に FITC-OVA を投与. PP SED での陽性細胞数を測定. (C) FITC-OVA 陽性の CD11c 陽性細胞の割合.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Fukunaga Taichi, Mori Shuuichi, Omura Takuya, Noda Yoshihiro, Fujita Yasunori, Ohsawa Ikuroh, Shigemoto Kazuhiro	4. 巻 540
2. 論文標題 Muscle fiber type specific alterations of mitochondrial respiratory function and morphology in aged female mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 116 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.071	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawakami Kyojiro, Fujita Yasunori, Kato Taku, Horie Kengo, Koie Takuya, Umezawa Keitaro, Tsumoto Hiroki, Miura Yuri, Katagiri Yasuo, Miyazaki Tatsuhiko, Ohsawa Ikuroh, Mizutani Kosuke, Ito Masafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnostic potential of serum extracellular vesicles expressing prostate-specific membrane antigen in urologic malignancies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94603-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Aokage Toshiyuki, Seya Mizuki, Hirayama Takahiro, Nojima Tsuyoshi, Iketani Masumi, Ishikawa Michiko, Terasaki Yasuhiro, Taniguchi Akihiko, Miyahara Nobuaki, Nakao Atsunori, Ohsawa Ikuroh, Naito Hiromichi	4. 巻 21
2. 論文標題 The effects of inhaling hydrogen gas on macrophage polarization, fibrosis, and lung function in mice with bleomycin-induced lung injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-021-01712-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hishida Seiji, Kawakami Kyojiro, Fujita Yasunori, Kato Taku, Takai Manabu, Iinuma Koji, Nakane Keita, Tsuchiya Tomohiro, Koie Takuya, Miura Yuri, Ito Masafumi, Mizutani Kosuke	4. 巻 81
2. 論文標題 Proteomic analysis of extracellular vesicles identified PI3K pathway as a potential therapeutic target for cabazitaxel resistant prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 592 ~ 602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.24138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 MURAMATSU-MAEKAWA YUKA, KAWAKAMI KYOJIRO, FUJITA YASUNORI, TAKAI MANABU, KATO DAIKI, NAKANE KEITA, KATO TAKU, TSUCHIYA TOMOHIRO, KOIE TAKUYA, MIURA YURI, ITO MASAFUMI, MIZUTANI KOSUKE	4. 巻 18
2. 論文標題 Profiling of Serum Extracellular Vesicles Reveals miRNA-4525 as a Potential Biomarker for Advanced Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Genomics - Proteomics	6. 最初と最後の頁 253 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cgp.20256	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hoshi Hiroko, Monoe Fuka, Ohsawa Ikuroh, Ohta Shigeo, Miyamoto Takeshi	4. 巻 527
2. 論文標題 Astaxanthin improves osteopenia caused by aldehyde-stress resulting from Aldh2 mutation due to impaired osteoblastogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 270 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.04.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arima T, Igarashi T, Uchiyama M, Kobayashi M, Ohsawa I, Shimizu A, Takahashi H	4. 巻 13
2. 論文標題 Hydrogen promotes the activation of Cu, Zn superoxide dismutase in a rat corneal alkali-burn model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18240/ijo.2020.08.01	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oba Kazuhito, Ishikawa Joji, Tamura Yoshiaki, Fujita Yasunori, Ito Masafumi, Iizuka Ai, Fujiwara Yoshinori, Kodera Remi, Toba Ayumi, Toyoshima Kenji, Chiba Yuko, Mori Seijiro, Tanaka Masashi, Ito Hideki, Harada Kazumasa, Araki Atsushi	4. 巻 20
2. 論文標題 Serum growth differentiation factor 15 level is associated with muscle strength and lower extremity function in older patients with cardiometabolic disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 980 ~ 987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohsawa Ikuroh	4. 巻 27
2. 論文標題 Biological Responses to Hydrogen Molecule and its Preventive Effects on Inflammatory Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 659 ~ 666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612826666200925123510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Yasunori、Ito Masafumi、Ohsawa Ikuroh	4. 巻 696
2. 論文標題 Mitochondrial stress and GDF15 in the pathophysiology of sepsis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108668 ~ 108668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2020.108668	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukutani Yosuke、Nakamura Yuko、Muto Nonoko、Miyana Shunta、Kanemaki Reina、Ikegami Kentaro、Noguchi Keiichi、Ohsawa Ikuroh、Matsunami Hiroaki、Yohda Masafumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Hot Spot Mutagenesis Improves the Functional Expression of Unique Mammalian Odorant Receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 277 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohsawa Ikuroh、Iketani Masumi、Sakane Iwao、Fujita Yasunori、Ito Masafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 H ₂ -induced transient upregulation of phospholipids with suppression of energy metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Gas Research	6. 最初と最後の頁 133 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/2045-9912.344973	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoneda Mayu, Aklima Jannatul, Ohsawa Ikuroh, Ohta Yoshihiro	4. 巻 720
2. 論文標題 Effects of proton pumping on the structural rigidity of cristae in mitochondria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 109172 ~ 109172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2022.109172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Igarashi Tsutomu, Ohsawa Ikuroh, Kobayashi Maika, Miyazaki Kai, Igarashi Toru, Kameya Shuhei, Shiozawa Asaka Lee, Ikeda Yasuhiro, Miyagawa Yoshitaka, Sakai Mashito, Okada Takashi, Sakane Iwao, Takahashi Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Drinking hydrogen water improves photoreceptor structure and function in retinal degeneration 6 mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17903-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Yasunori, Iketani Masumi, Ito Masafumi, Ohsawa Ikuroh	4. 巻 165
2. 論文標題 Temporal changes in mitochondrial function and reactive oxygen species generation during the development of replicative senescence in human fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 111866 ~ 111866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2022.111866	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 池谷真澄、坂根巖、藤田泰典、伊藤雅史、大澤郁朗
2. 発表標題 Delayed endosomal transport with lipid compositional change in molecular hydrogen-treated neuroblastoma
3. 学会等名 第44回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田泰典、池谷真澄、伊藤雅史、大澤郁朗
2. 発表標題 Mitochondrial dysfunction is not a key initiator of replicative senescence
3. 学会等名 第44回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重本和宏、福永大地、森秀一、大村卓也、野田義博、藤田泰典、大澤郁朗
2. 発表標題 Muscle fiber type specific alterations of mitochondrial respiratory function and morphology
3. 学会等名 第44回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大澤郁朗
2. 発表標題 分子状水素の作用機序についての考察
3. 学会等名 第10回日本分子状水素医学生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池谷真澄、坂根巖、藤田泰典、伊藤雅史、大澤郁朗
2. 発表標題 分子状水素による一過的なリン脂質増加とエネルギー代謝抑制
3. 学会等名 第10回日本分子状水素医学生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重本和宏、福永大地、森秀一、大村卓也、野田義博、藤田泰典、大澤郁朗
2. 発表標題 加齢マウスにおける筋線維タイプ別のミトコンドリア呼吸機能および形態の変化
3. 学会等名 第94回日本生化学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大澤郁朗
2. 発表標題 分子状水素の作用メカニズムを考える
3. 学会等名 日本ビタミン学会第73回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山茜、小松真希、池谷真澄、藤田泰典、川口英夫、大澤郁朗
2. 発表標題 水素水飲用はDSSによる小腸パイエル板制御性T細胞障害を抑制する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池谷真澄、坂根巖、藤田泰典、伊藤雅史、大澤郁朗
2. 発表標題 分子状水素は一過的なリン脂質増加とエネルギー代謝抑制を誘導する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田泰典、池谷真澄、伊藤雅史、大澤郁朗
2. 発表標題 ミトコンドリア機能障害は複製老化初期プロセスの主要な因子ではない
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大澤郁朗
2. 発表標題 分子状水素による老化制御の可能性
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasunori Fujita, Masumi Iketani, Masafumi Ito, and Ikuroh Ohsawa.
2. 発表標題 Mitochondrial dysfunction is not involved in the initiation of replicative senescence
3. 学会等名 第43回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaki Komatsu, Masumi Iketani, Yasunori Fujita, Hideo Kawaguchi, Ikuroh Ohsawa
2. 発表標題 Effect of drinking hydrogen water on intestinal immunity in colitis mouse model
3. 学会等名 第43回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iketani M, Sakane I, Fujita Y, Ito M, Ohsawa I
2. 発表標題 Molecular hydrogen administration promotes lipids change and endosomal vesicles increase
3. 学会等名 第43回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masumi Iketani, Iwao Sakane, Yasunori Fujita, Masafumi Ito, Ikuroh Ohsawa
2. 発表標題 培養細胞への分子状水素投与はホスファチジルセリン増加を伴いエンドソーム輸送を抑制する
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaki Komatsu, Masumi Iketani, Yasunori Fujita, Hideo Kawaguchi, Ikuroh Ohsawa
2. 発表標題 Suppression of DSS-induced Treg activation by drinking of hydrogen-rich water in small intestinal Peyer ' s patches
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Joji Ishikawa, Yasunori Fujita, Yoshiaki Tamura, Ayumi Toba, Masafumi Ito, Yoshinori Fujiwara, Masashi Tanaka, Atsushi Araki, Kazumasa Harada
2. 発表標題 Masked hypertensive effect and Growth differentiation factor 15
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shuhei Kameya, Tsutomu Igarashi, Ikuroh Ohsawa, Maika Kobayashi, Kai Miyazaki, Toru Igarashi, Asaka Lee Shiozawa, Yasuhiro Ikeda, Yoshitaka Miyagawa, Mashito Sakai, Takashi Okada, Iwao Sakane, Hiroshi Takahashi
2. 発表標題 Drinking hydrogen water improves photoreceptor structure and function in retinal degeneration 6 mice
3. 学会等名 The 60th ISCEV symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kyojiro Kawakami, Naoki EDDo, Koji Morita, Toshio Ishikawa, Hiroyuki Onose, Tatsuya Fukumori, Hiroki Tsumoto, Keitaro Umezawa, Yuri Miura, Yasunori Fujita, Ikuroh Ohsawa, Masafumi Ito
2. 発表標題 Proteomic analysis of serum extracellular vesicles derived from follicular thyroid cancer patients
3. 学会等名 第45回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masumi Iketani, Mai Hatomi, Yasunori Fujita, Nobuhiro Watanabe, Harumi Hotta, Masasumi Ito, Hideo Kawaguchi, Ikuroh Ohsawa
2. 発表標題 Optimal concentration of hydrogen gas attenuates sevoflurane-induced brain cell death in juvenile mice
3. 学会等名 第45回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasunori Fujita, Masumi Iketani, Masasumi Ito, Ikuroh Ohsawa
2. 発表標題 Doxycycline extends replicative lifespan in human fibroblast TIG-1
3. 学会等名 第45回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大澤郁朗
2. 発表標題 教育講演 分子状水素医学の過去・現在・未来
3. 学会等名 第11回日本分子状水素医学生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池谷真澄、羽富舞、藤田泰典、渡辺信博、堀田晴美、伊藤雅史、川口英夫、大澤郁朗
2. 発表標題 水素ガスはc-Jun抑制を介してセボフルランによる新生仔マウスの脳細胞死を抑制する
3. 学会等名 第11回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林舞香, 五十嵐勉, 大澤郁朗, 宮崎海, 五十嵐徹, 亀谷修平, 塩澤(李)朝香, 池田康博, 宮川世志幸, 酒井真志人, 岡田尚巳, 坂根巖, 高橋
2. 発表標題 網膜色素変性モデルマウスに対する水素水飲用による視細胞保護効果の検討
3. 学会等名 第11回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青景聡之, 池谷真澄, 瀬谷海月, 大澤郁朗, 内藤宏道, 中尾篤典
2. 発表標題 老齢・リポ多糖 (LPS) 投与マウスへの水素ガス吸入が肺・肝に与える影響
3. 学会等名 第50回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤田泰典、池谷真澄、伊藤雅史、大澤郁朗
2. 発表標題 ヒト胎児線維芽細胞の分裂寿命に対するミトコンドリア呼吸鎖阻害の効果
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山茜, 池谷真澄, 藤田泰典, 伊藤雅史, 川口英夫, 大澤郁朗
2. 発表標題 高濃度水素水投与による小腸パイエル板での卵白アルブミン取り込み抑制
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池谷真澄, 羽富舞, 藤田泰典, 渡辺信博, 堀田晴美, 伊藤雅史, 川口英夫, 大澤郁朗
2. 発表標題 水素ガス投与はセボフルランによって誘導される新生仔マウス脳のc-Jun活性化とアポトーシスを抑制する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ミトコンドリア翻訳阻害によるヒト胎児線維芽細胞の分裂寿命延伸
2. 発表標題 藤田泰典, 池谷真澄, 伊藤雅史, 大澤郁朗
3. 学会等名 第21回日本ミトコンドリア学会年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ミトコンドリアと水素の世界 https://www.youtube.com/watch?v=SSInX_pCL_4 生体調節機能研究 https://www.tmhig.jp/research/team/roukaseigyo/seitachousetsukinou/

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
研究分担者	藤田 泰典 (Fujita Yasunori) (30515888)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員 (82674)	
研究分担者	池谷 真澄 (Iketani Masumi) (60644359)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員 (82674)	
研究分担者	伊藤 雅史 (Ito Masafumi) (80393114)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員 (82674)	

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
---------	---------