

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11690

研究課題名(和文) 脂質変化とエンドソーム変化を介する水素投与によるストレス耐性獲得機構の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of acquiring stress tolerance through hydrogen administration: Effects on lipid and endosomal changes

研究代表者

池谷 真澄 (Iketani, Masumi)

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

研究者番号：60644359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：水素分子(H₂)には抗酸化・抗炎症効果があるが、その作用機序は不明な点が多い。本研究の目的は、H₂の最適な投与方法確立のために、作用機序を解明することにある。以前の研究で、H₂が細胞内輸送に関するエンドソームの変化を引き起こすことを示していた。今回、H₂を細胞に投与すると、脂質構成や脂質ラフトの局在が変化し、脂質の拡散速度も変わることが観察された。また、動物モデルでは、麻酔薬セボフルランによる神経細胞死がH₂の同時吸引で抑制され、細胞死を引き起こすシグナルや酸化ストレスの抑制が見られた。さらに、微小管関連タンパク質のリン酸化亢進が観察され、H₂が細胞内輸送に影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の社会的意義は、H₂の健康効果を解明し、医療に応用することで人々の健康と福祉を向上させることにある。特に、H₂が抗酸化・抗炎症効果を持ち、脳のダメージを軽減する可能性が示されたことは、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経疾患の予防や治療に新たな道を開くかもしれない。また、セボフルランなどの麻酔薬の副作用を減らす手段としても期待される。これにより、手術や治療の安全性が高まり、患者の負担が軽減されることが期待される。H₂の適切な利用方法を確立することで、医療分野に大きな貢献ができる。

研究成果の概要(英文)：Hydrogen molecules (H₂) have antioxidant and anti-inflammatory effects. However, their mechanisms remain largely unknown. This study aims to elucidate the mechanisms of H₂ to establish optimal administration methods. Previous research has shown that H₂ induces changes in endosomes involved in intracellular transport. In this study, we observed that the administration of H₂ to cells caused changes in lipid composition, lipid raft localization, and lipid diffusion rates. In animal models, H₂ co-administration inhibited neuronal cell death induced by the anesthetic sevoflurane, along with the suppression of signals and oxidative stress leading to cell death. Furthermore, increased phosphorylation of microtubule-associated proteins was observed, suggesting that H₂ may influence intracellular transport.

研究分野：水素医学

キーワード：水素 脂質 エンドソーム 麻酔薬 セボフルラン アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

水素分子(H₂)はヒドロキシラジカルなどの反応性が高い活性酸素種(ROS)を選択的に還元するということが報告されて以来(Ohsawa, et al., 2007)、H₂を摂取する方法として、H₂含有ガス吸入、水素水(飽和濃度に近いH₂を含む水)飲用、水素生理食塩水(飽和濃度に近いH₂を含む生理食塩水)点滴など多様な投与方法が開発され、これらの方法でH₂を摂取することによる疾患改善効果・予防効果が基礎研究と臨床研究で多数示されてきた(Ichihara, et al., 2015)。しかし、H₂の還元作用のみで多様な生理作用、特に疾患予防効果を説明することは困難である。当研究室において、H₂投与がミトコンドリアにおける軽度のROS発生を促し、抗酸化酵素群の転写を司るNrf2の核移行や抗酸化酵素HO-1などが発現上昇することがヒト神経芽細胞SH-SY5Yを使った実験で見出された(Murakami, et al., 2017)。このことから、細胞がH₂投与によってストレス耐性を獲得するホルミシス効果を発揮していることが示唆された。更に、H₂無投与(0時間)、1時間、6時間連続でH₂存在下で培養したSH-SY5Y細胞から抽出した116種類の代謝産物のメタボローム解析を比較したところ、1時間のH₂曝露において解糖系、クエン酸回路、アミノ酸代謝などに関わる様々な代謝産物が減少していたが、6時間のH₂曝露では0時間と差が見られない代謝産物が多かった。パーキンソン病モデルラットに対するH₂ガスの継続投与は効果が無いが、間欠投与や水素水投与で疾患改善効果を発揮することから(Ito, et al., 2012)、一過的なH₂濃度上昇が重要である可能性が考えられた。H₂は非極性分子であることからタンパク質受容体分子の存在を予見できない。吸入麻酔薬はH₂と同じく作用機序未解明のガス分子であり、疎水性相互作用により直接細胞膜脂質に溶解し膜構造を変化させ、チャネル開閉等に影響を与えるとという作用機序の仮説がある。吸入麻酔薬のセボフルランの副作用がH₂ガスとの同時吸引により軽減されることから(Yonamine, et al., 2013)、作用点が近い可能性が示唆される。またH₂曝露1時間の脂質をLC/MS解析によって調べたところホスファチジルセリン(PS)とホスファチジルイノシトール(PI)の増加、またホスファチジルイノシトールリン酸(PIP)の顕著な増加が見られた。しかし、H₂曝露6時間の脂質構成は0時間とほぼ変わらなかった。PSとPIはエンドソームを構成し機能する。そこで、エンドソームを調べたところ、Rab5(初期エンドソームマーカー)とRab11(リサイクリングエンドソームマーカー)の小胞サイズ拡大が見られ、Rab7(後期エンドソームマーカー)においてはサイズ縮小が見られた。またコレラ毒素(CTxB)はエンドサイトーシスで取り込まれ初期エンドソームからリサイクリングエンドソームに輸送されるが、H₂曝露によってCTxBの輸送が遅れるということを見出した。また1%~50%までH₂濃度をふって実験した所、わずか2%濃度で十分に効果を発揮することが分かった。

2. 研究の目的

H₂投与が生体に起こす脂質変化・エンドソーム変化・疾患改善効果の分子メカニズムの関係性について明らかにすることが本研究の目的である。H₂の短時間投与による脂質構成変化・エンドソーム変化と疾患改善効果の関係がつながることと、H₂の作用点が明らかになれば、分子生物学的な疑問解明にとどまらず、個体の生理作用に関する理解が進み、作用機序から最適な投与方法や対象疾患を考案し易くなり、臨床展開を円滑に進める一助となる。

3. 研究の方法

(1) 細胞実験

・脂質ラフトの超解像顕微鏡観察培養

C2C12細胞の培養液を50%水素混合ガスを吹き込んだ培養液に置換し10分間37°Cで5%CO₂インキュベーター内で静置し、3%PFAグルタルデヒドで固定した後に脂質ラフトマーカーCTxBを添加し、再固定を行った。その後に超解像顕微鏡G-STEDにて観察を行った。

・脂質の拡散速度の計測

C2C12細胞をDiO₁₈(カルボシアニン色素)で脂質の染色を行い、4%PFAで固定した後に、50%水素ガス含有PBSを添加し、光褪色後蛍光回復法(FRAP)を用いて、脂質の拡散速度の計測を行った。

(2) 動物実験

生後6日目にマウスの仔マウスを母体ケージから取り出し、直ちに37°Cに予熱した湿度の高いアクリルチャンバー(内容積6.8L)に入れた。チャンバーあたりの仔マウスの数は3~6匹であった。蓋を閉めて密閉した後、常圧下で20分間、1.0L/分の流速で混合麻酔ガスを充填し、37°Cのインキュベーター内に3時間置いた。H₂を含まない混合麻酔ガスに3時間曝露(Sevo群)、H₂を2%含む混合麻酔ガスに3時間曝露(Sevo+H₂群)、H₂を含まない混合麻酔ガスに3時間曝露し、さらに空気に3時間曝露(Sevo/Air群)、H₂を2%含む混合麻酔ガスに3時間曝露し、さらに空気に3時間曝露(Sevo/Air+H₂群)。その後、これらのマウスから脳を摘出し、免疫組織化学染色、ウェスタンブロット、定量RT-PCR、リン酸化プロテオーム解析を行った。

4. 研究成果

(1) H₂ガスは脂質変化を誘導する

近年、吸入麻酔薬のイソフルランやキセノン等を細胞に投与することにより、脂質ドメインの一種である脂質ラフト面積が増大し、ホスホリパーゼ D や TREK-1 チャネルが活性化されることが、脂質ラフトを構成する GM1 に結合する蛍光標識 CTxB と超解像顕微鏡を使った実験等で示された (Pavel, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2020)。また、麻酔薬が脂質の拡散速度に影響を与えることが、FRAP を用いて報告され (Ono, et al., *FEBS Open Bio*, 2018)、それぞれの変化は麻酔による脂質膜攪乱に起因し、細胞内のシグナル伝達を変化させていると考えられている。申請者は、それらを参考に H₂ 投与 10 分後の筋芽細胞株 C2C12 の脂質ラフトを CTxB で可視化し、STED 超解像顕微鏡を用いて観察したところ、近接して集合している CTxB が増加し、離れた位置の CTxB が減少したことから、脂質ラフトが集まり、大きなドメインを作っている可能性が示唆された。また、吸入麻酔薬のセボフルランでも同じ現象が見られた (図 1) H₂ が脂質の拡散速度に影響を与えるか、FRAP を用いて調べた所、H₂ 存在下において、脂質拡散速度が速くなることを見出した (図 2)。これより H₂ が脂質に作用して炎症・酸化ストレスに関わるシグナル伝達の変化を誘導する可能性が考えられた。

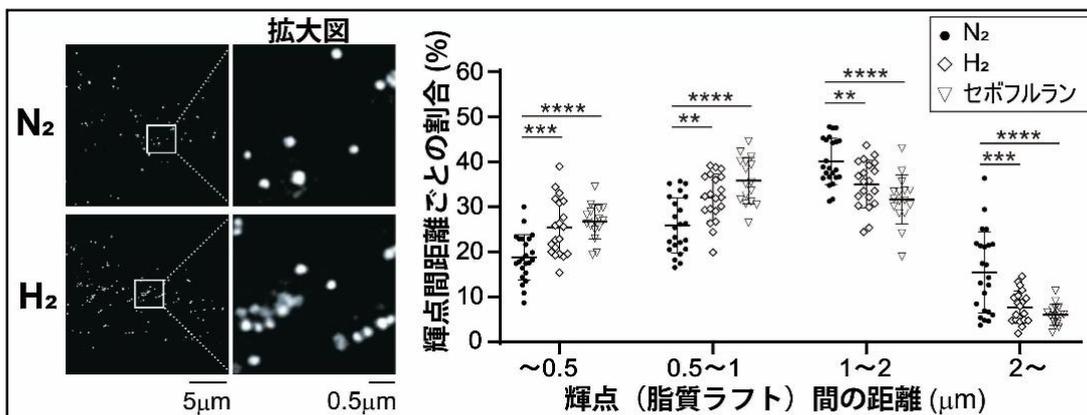


図 1 左：CTxB による脂質ラフトの超解像染色像。N₂はコントロールガス投与細胞、H₂は水素混合ガス投与細胞。**右：**輝点ピークを直線で結んだドローネー図を imageJ で作成し、距離を算出した。輝点間距離を 0.5μm 以下から 2μm 以上まで分けてカウントし、各細胞の輝点間距離ごとの割合を算出した。細胞あたりの輝点間距離が近い 0.5μm 以下、0.5 ~ 1μm は N₂群に対し H₂群が有意に多く、輝点間距離が遠い 1 ~ 2μm, 2μm 以上は N₂群に対して H₂群は少なかった。セボフルラン群は H₂群と同じ傾向だった。
一元配置分散分析 チューキー検定 **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001

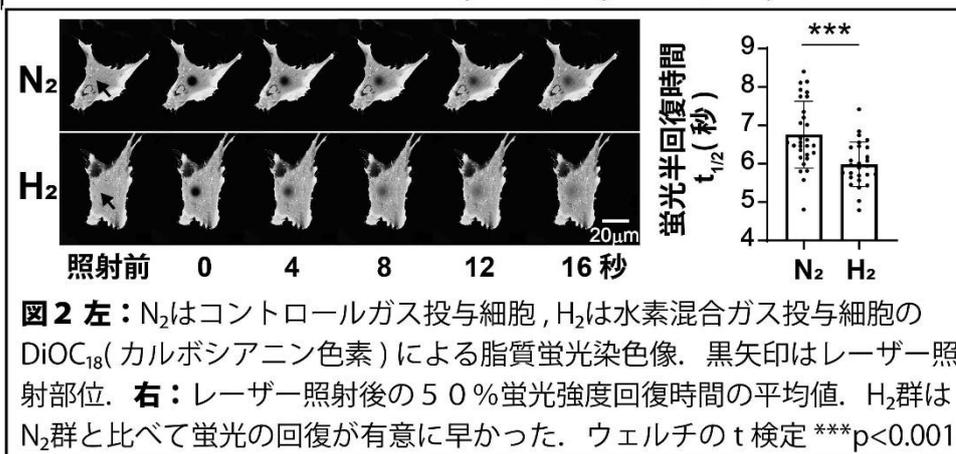


図 2 左：N₂はコントロールガス投与細胞、H₂は水素混合ガス投与細胞の DiOC₁₈(カルボシアニン色素)による脂質蛍光染色像。黒矢印はレーザー照射部位。**右：**レーザー照射後の 50% 蛍光強度回復時間の平均値。H₂群は N₂群と比べて蛍光の回復が有意に早かった。ウェルチの t 検定 ***p<0.001

(2) セボフルラン誘導アポトーシスに対する H₂ ガスの神経保護効果

脂質に作用することが知られている麻酔薬との関係性を調べるために動物にセボフルランと H₂ を同時に投与する実験を行った。セボフルラン誘導アポトーシスに対する H₂ ガスの保護効果を評価するため、新生児マウスに 3%のセボフルランと 2%の H₂ ガスを 3 時間併用投与した (それぞれ Sevo 群、Sevo + H₂ 群)。免疫染色により、H₂ はセボフルランによって誘発された cleaved caspase-3 (CC3) 陽性細胞を抑制する傾向があることが示された (図 3a, b)。アポトーシス細胞の区別を容易にするため、マウスをさらに通常の空气中に 3 時間置き、脳内でアポトーシスが発現するようにした (Sevo/Air 群および Sevo + H₂/Air 群)。その結果、Sevo/Air 群では、Sevo 群よりも約 2 倍多くのセボフルラン誘導 CC3 陽性細胞が観察された (図 3a, b)。これらの実験条件下で、2%H₂ ガスを使用した場合、Sevo + H₂/Air 群では Sevo/Air 群よりも CC3 陽性細胞が有意に少なかった (図)。TUNEL 法やウェスタンブロット解析の結果においても、セボフルランによ

て誘発された後の大脳皮質における CC3 の増加は、2% H_2 ガスによって抑制された。さらに、アポトーシス神経前駆細胞の数が、2% H_2 ガス投与により大脳皮質で減少することを確認した。次に、神経前駆細胞をセボフルラン誘導アポトーシスから保護するのに最も効果的な H_2 ガスの濃度を Sevo/Air 群で調べた。 H_2 ガスの投与は、 H_2 濃度とアポトーシス細胞数の間に非線形 U 字型の関連を示した。抗 CC3 抗体による染色では、1~8%の H_2 ガスが CC3 陽性細胞数を有意に減少させたが、16%の H_2 ガスでは減少しなかった (図 3c)。これらの結果から、セボフルラン誘発脳損傷および虚血再灌流実験では、1~8%の H_2 ガスが最も神経保護作用を発揮することが示唆された。

(3) H_2 ガスはセボフルランによって活性化される c-Jun 経路に対して抑制効果を示す

セボフルラン誘発アポトーシスに対する H_2 の保護効果の根底にある分子メカニズムを解明するために、まず qPCR によって大脳皮質における遺伝子発現の変化を調べた。セボフルラン添加後、Fas、Fas1、Ddit3、Ppp1r15a、Hmox1、Jun の転写は有意に増加し、Bcl2 と Egr1 の転写は有意に減少した。Sevo/Air 群では、 H_2 ガスは Fas、Ddit3、Hmox1、Jun の転写上昇と Bcl2 の転写低下を有意に抑制した。これらの遺伝子は c-Jun によって制御されており、c-Jun は c-Fos と結合して AP-1 初期応答転写因子を形成している (Hess, et al., 2004; Li, et al., 2015; Sharp, et al., 2013)。c-Jun の活性化は、さらに c-Jun 自体の発現を誘導する (Angel, et al., 1988)。実際、セボフルラン添加後、ネスチン陽性神経前駆細胞は部分的に c-Jun 陽性であり、このタンパク質の発現は H_2 によって抑制された。さらに c-Jun のリン酸化を調べた。イムノブロットングの結果、セボフルランによって誘導された大脳皮質における c-Jun のリン酸化とタンパク質量の増加は、 H_2 によって減少する傾向があることが示された。

(4) H_2 ガスはセボフルラン誘導酸化ストレスを抑制する

c-Jun N 末端キナーゼ (JNK) モジュールはアポトーシスに重要な役割を果たし、酸化ストレスによって活性化される (Shen & Liu, 2006)。さらに、セボフルランの神経毒性は、酸化ストレスの増加によって部分的に誘導される (Kudo et al., 2001)。我々は、セボフルラン曝露 (3 時間) によって、新生児の脳において脂質過酸化 (4-HNE) と酸化的 DNA 損傷 (8-OHdG) の両方が増加することを観察した (図 4)。4-HNE および 8-OHdG 陽性細胞数の増加は H_2 によって有意に減少したことから、 H_2 による c-Jun 経路活性化の抑制は、少なくとも部分的には酸化ストレスの減少によって説明できることが示された。

(5) H_2 ガスによるセボフルラン修飾リン酸化プロテオームの変化

全身麻酔によって脳内の多くのタンパク質が急速にリン酸化されることから (Tang et al., 2014)、新生児マウスの脳では、麻酔と細胞アポトーシスの両方のメカニズムにタンパク質リン酸化が関与している可能性がある。図 3 および図 4 に示すように、3 時間のセボフルラン曝露はアポトーシスと酸化ストレスを誘発する傾向があり、 H_2 投与によって部分的に抑制された。アポトーシスにつながるリン酸化変化に対する H_2 の影響を明らかにするため、次に、3%セボフルランに 3 時間曝露し、2% H_2 ガスを添加した場合と添加しなかった場合のリン酸化変化を調べ、未処理の対照脳と比較した。大脳皮質のタンパク質を抽出し、nano-LC-MS/MS で処理した。統計解

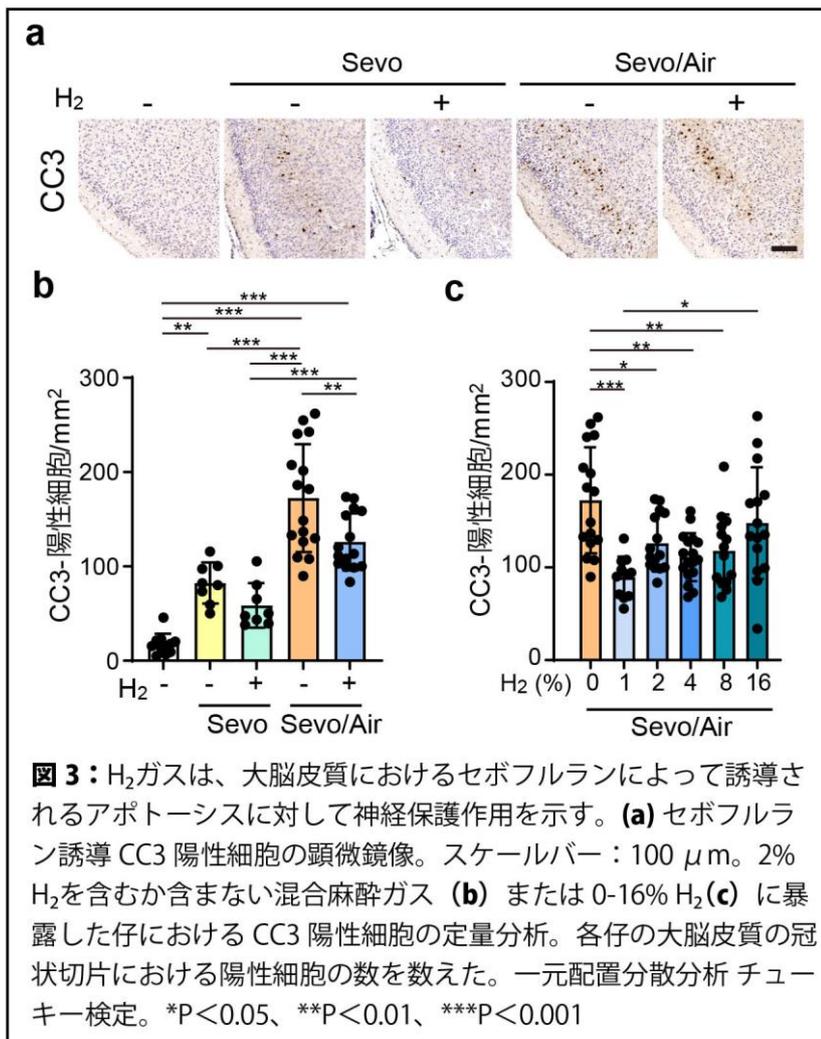


図 3: H_2 ガスは、大脳皮質におけるセボフルランによって誘導されるアポトーシスに対して神経保護作用を示す。(a) セボフルラン誘導 CC3 陽性細胞の顕微鏡像。スケールバー: 100 μ m。2% H_2 を含むか含まない混合麻酔ガス (b) または 0-16% H_2 (c) に暴露した仔における CC3 陽性細胞の定量分析。各仔の大脳皮質の冠状切片における陽性細胞の数を数えた。一元配置分散分析 チューキー検定。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$

析の前に、5,808 個のリン酸化ペプチドを含むデータは、全サンプルで検出されたペプチドのみが解析に含まれるようにフィルタリングされた。その結果、1,962 個のタンパク質に対応する 5,789 個のリン酸化修飾部位が同定された。Sevo 群では、318 個のタンパク質がセボフルランに反応してリン酸化が変化し、257 個のリン酸化亢進イベントと 241 個のリン酸化低下イベントを含む合計 498 個のリン酸化変化イベントが見られた (FDR < 0.2)。Sevo + H₂ 群では、353 個のタンパク質がセボフルランに反応してリン酸化が変化し、301 個のリン酸化亢進イベントと 287 個のリン酸化低下イベントを含む、合計 588 個のリン酸化変化イベントが見られた。さらに、Sevo 群と Sevo + H₂ 群では、それぞれ 131 個と 166 個のタンパク質が特異的にリン酸化され、187 個のタンパク質は両群でリン酸化された。リン酸化が異なるタンパク質を Metascape (Zhou et al., 2019) を用いてアノテーションし、その機能をさらに調べた。両グループに共通するリン酸化差のあるタンパク質から上位に濃縮されたクラスターには、神経細胞の発生、シナプスシグナル伝達、細胞極性が含まれる。これらの結果は、成体ラット脳におけるイソフルラン麻酔時のタンパク質リン酸化について報告された結果と類似している (Barez-Lopez et al.) Sevo 群と Sevo + H₂ 群のみから得られたリン酸化の異なるタンパク質をさらにアノテーションすると、上位に濃縮されたクラスターには細胞輸送と細胞膜制御が含まれることが明らかになった。さらに、個々のタンパク質の全体的なリン酸化状態の変化 (Δ Ps) の単一値の計算を可能にするリン酸化の変化を定量化した。Sevo 群および Sevo + H₂ 群では、それぞれ 26 および 18 のタンパク質が有意にリン酸化亢進し、37 および 23 のタンパク質が有意にリン酸化低下した ($|\Delta$ Ps| < 1.23 および 1.62)。両群でリン酸化が進んだタンパク質は、microtubule-associated protein (MAP) 1B, serine/arginine repetitive matrix 2, doublecortin-like kinase 1, synapsin III であった。低リン酸化タンパク質には、MAP2, centrosomal protein 170, neuron navigator 1, calmodulin regulated spectrin associated protein family member 2 が含まれた。これらのタンパク質のいくつかは細胞骨格タンパク質の結合やシナプス形成に関与している。興味深いことに、MAP1A は Sevo 群ではリン酸化が低下し、Sevo + H₂ 群ではリン酸化が亢進していた。さらに、MAP1B は Sevo + H₂ 群で Sevo 群よりはるかにリン酸化されていた。H₂ による MAP1A と MAP1B のリン酸化亢進は、Phos-tag アガロースを用いて大脳皮質のリン酸化タンパク質を選択的に濃縮した後、リン酸化された MAP1A と MAP1B タンパク質のウェスタンブロッティングで確認した。逆に、微小管関連タンパク質である Tau は、Sevo + H₂ 群でのみリン酸化が低下していた。

以上より、申請者らは、H₂ が脂質に作用して細胞変化を引き起こす可能性を示した。また、麻酔中の H₂ 投与が微小管の過リン酸化を介して細胞輸送を制御する可能性を示した。このリン酸化変化が、活性酸素の産生を抑制し、神経前駆細胞のアポトーシスを緩和した可能性がある。今後、更に H₂ と麻酔の関係性を調べて行けば H₂ の作用機序の全貌が明らかになる可能性がある。臨床応用において、高濃度 (4%以上) の H₂ は可燃性があることを考慮しなければならない。しかし、1~4%の H₂ ガスを投与すれば、麻酔薬による脳のアポトーシスを簡便かつ安全に緩和でき、現在の全身麻酔プロトコルの安全性向上が期待できる。

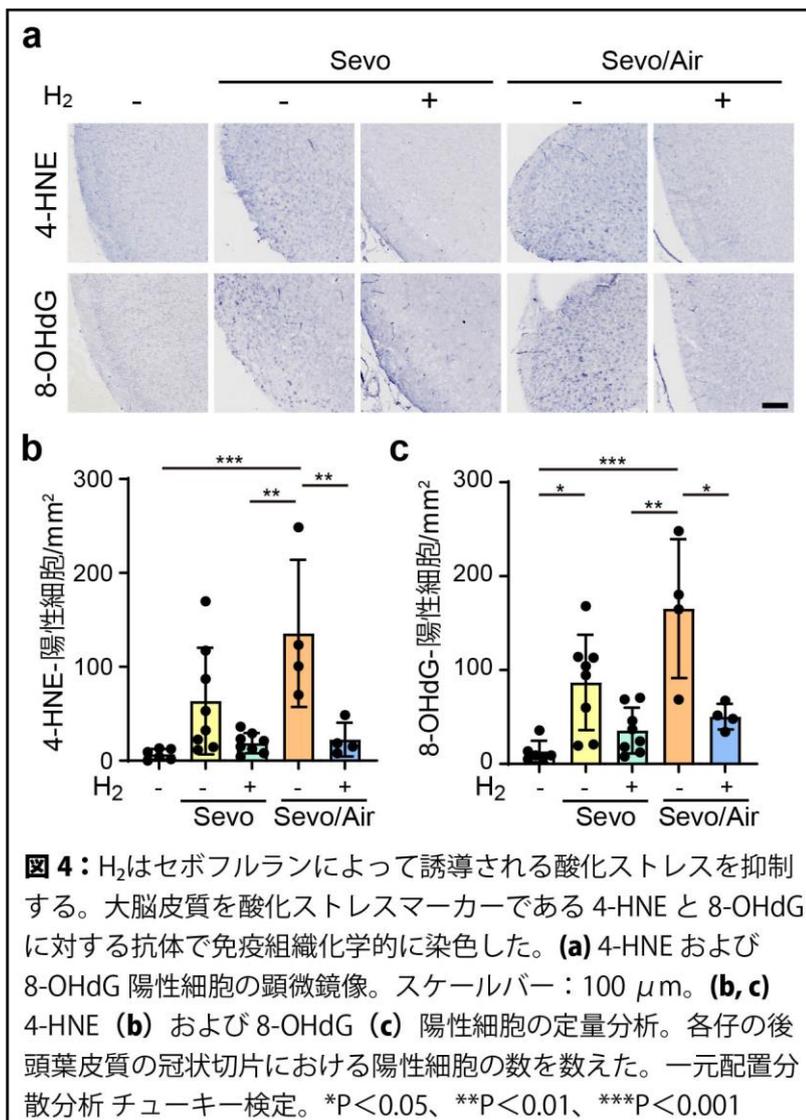


図4：H₂はセボフルランによって誘導される酸化ストレスを抑制する。大脳皮質を酸化ストレスマーカーである4-HNEと8-OHdGに対する抗体で免疫組織化学的に染色した。(a)4-HNEおよび8-OHdG陽性細胞の顕微鏡像。スケールバー：100 μm。(b,c)4-HNE (b)および8-OHdG (c)陽性細胞の定量分析。各仔の後頭葉皮質の冠状切片における陽性細胞の数を数えた。一元配置分散分析 チューキー検定。*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Aokage Toshiyuki, Iketani Masumi, Seya Mizuki, Meng Ying, Ageta Kohei, Naito Hiromichi, Nakao Atsunori, Ohsawa Ikuroh	4. 巻 180
2. 論文標題 Attenuation of pulmonary damage in aged lipopolysaccharide-induced inflammation mice through continuous 2% hydrogen gas inhalation: A potential therapeutic strategy for geriatric inflammation and survival	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 112270 ~ 112270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2023.112270	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 Iketani Masumi, Hatomi Mai, Fujita Yasunori, Watanabe Nobuhiro, Ito Masafumi, Kawaguchi Hideo, Ohsawa Ikuroh	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Inhalation of hydrogen gas mitigates sevoflurane induced neuronal apoptosis in the neonatal cortex and is associated with changes in protein phosphorylation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.16142	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, 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 -
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 Iketani Masumi, Sakane Iwao, Fujita Yasunori, Ito Masafumi, Ohsawa Ikuroh	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 無
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34件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 池谷真澄, 青景聡之, 河田光弘, 藤田泰典, 伊藤雅史, 大澤郁朗
2. 発表標題 水素ガス吸引はマウスにおいて大動脈解離の進行を抑制する
3. 学会等名 第12回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横山茜, 上田優依, 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 水素水による小腸パイエル板での食物アレルギー取り込み抑制はアナフィラキシー症状を軽減する
3. 学会等名 第12回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上田優依, 横山茜, 濱美里, 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 水素水投与が消化管ムチン層及びムチン分解菌に及ぼす影響
3. 学会等名 第12回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 立花麻恵、三木悠未、池谷真澄、藤田泰典、渡辺信博、堀田晴美、山田憲彦、川口英夫、大澤郁朗
2. 発表標題 脳梗塞血栓溶解 (rt-PA) 療法時の脳出血に対する水素ガス吸入効果検証
3. 学会等名 第12回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤田泰典、池谷真澄、田中雅嗣、伊藤雅史、大澤郁朗
2. 発表標題 ヒト胎児線維芽細胞の複製老化過程に生ずるエネルギー代謝変容
3. 学会等名 第46回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池谷真澄、青景聡之、河田光弘、藤田泰典、大澤郁朗
2. 発表標題 大動脈解離モデルマウスでの水素ガス投与による抗炎症効果検証
3. 学会等名 第46回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasunori Fujita, Masumi Iketani, Masafumi Ito, Ikuroh Ohsawa.
2. 発表標題 Inhibition of mitochondrial translation extends replicative lifespan in human fetal lung fibroblasts.
3. 学会等名 IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masumi Iketani, Masaki Komatsu, Yasunori Fujita, Hideo Kawaguchi, Ikuroh Ohsawa.
2. 発表標題 Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in models of mouse atherosclerosis.
3. 学会等名 IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akane Yokoyama, Masaki Komatsu, Masumi Iketani, Yasunori Fujita, Masafumi Ito, Hideo Kawaguchi, Ikuroh Ohsawa.
2. 発表標題 Hydrogen-rich water-induced suppression of antigen transport into Peyer's patches of the small intestine.
3. 学会等名 IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023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 統合ストレス応答を介したミトコンドリア翻訳抑制の細胞老化抑制効果
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池谷真澄, 青景聡之, 河田光弘, 藤田泰典, 伊藤雅史, 大澤郁朗.
2. 発表標題 分子状水素はMMP-9上昇を抑制し大動脈解離の進行を抑制する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横山茜, 上田優依, 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 高濃度水素水による小腸パイエル板での食物アレルギー取り込み抑制とアナフィラキシー症状の緩和
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上田優依, 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 水素水投与による消化管ムチン層の薄層化とムチン分解菌の活性化
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 立花麻恵, 三木悠未, 池谷真澄, 藤田泰典, 渡辺信博, 堀田晴美, 山田憲彦, 川口英夫, 大澤郁朗
2. 発表標題 水素ガス吸入による脳梗塞血栓溶解 (rt-PA) 療法時の出血領域の縮小
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池谷真澄, 青景聡之, 河田光弘, 藤田泰典, 伊藤雅史, 大澤郁朗.
2. 発表標題 水素ガス吸引はマウスにおいて大動脈解離の進行を抑制する
3. 学会等名 第12回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横山茜, 上田優依, 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 水素水による小腸パイエル板での食物アレルギー取り込み抑制はアナフィラキシー症状を軽減する
3. 学会等名 第12回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上田優依, 横山茜, 濱美里, 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 水素水投与が消化管ムチン層及びムチン分解菌に及ぼす影響.
3. 学会等名 第12回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 立花麻恵, 三木悠未, 池谷真澄, 藤田泰典, 渡辺信博, 堀田晴美, 山田憲彦, 川口英夫, 大澤郁朗
2. 発表標題 脳梗塞血栓溶解 (rt-PA) 療法時の脳出血に対する水素ガス吸入効果検証
3. 学会等名 第12回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤田泰典, 池谷真澄, 田中雅嗣, 伊藤雅史, 大澤郁朗
2. 発表標題 ヒト胎児線維芽細胞の複製老化過程に生ずるエネルギー代謝変容
3. 学会等名 第46回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池谷真澄, 青景聡之, 河田光弘, 藤田泰典, 大澤郁朗
2. 発表標題 大動脈解離モデルマウスでの水素ガス投与による抗炎症効果検証
3. 学会等名 第46回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2023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 横山茜, 上田優依, 濱美里, 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11回日本分子状水素医学生物学会年会
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年会
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 Iketani Masumi, Hatomi Mai, Fujita Yasunori, Watanabe Nobuhiro, Hotta Harumi, Ito Masafumi, Kawaguchi Hideo, Ohsawa Ikuroh.
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 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 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 丸山悦子, 池谷真澄, 藤田泰典, 大澤郁朗
2. 発表標題 酸化ストレスによって得られる培養神経細胞の外液中heavy mitochondria画分の8-OHdG複合体の解析.
3. 学会等名 第3回量子生命科学学会大会
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 Iketani Masumi, Sakane Iwao, Fujita Yasunori, Ito Masafumi, Ohsawa Ikuroh
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

水素医学研究はどこまで進んでいるのか https://www.youtube.com/watch?v=72s9B8t rawQ&t=7s

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