

令和元年6月27日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03267

研究課題名(和文) 分子状水素による抗炎症メカニズムの解明とその臨床応用のための基盤研究

研究課題名(英文) Basic research for molecular mechanisms underlying antiinflammatory and antioxidative effects of molecular hydrogen

研究代表者

大澤 郁朗 (Ikuroh, Ohsawa)

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：多様な疾患防御機能を示す水素分子の作用機序にはミトホルミシス効果による酸化ストレス障害防御システムの誘導があることを細胞実験で突き止めた。これは従来の水素分子による活性酸素種還元とは異なる。敗血症モデル動物においても水素水の飲用は予防的に働いた。さらに水素水による抗酸化、抗炎症効果により抗がん剤副作用で増悪された急性肺障害が抑制されること、高脂肪による血管老化が抑制されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水素分子の効果的な摂取は老化と疾患の要因となる酸化ストレスと炎症を効果的に軽減することを動物モデルで示すことで、健康増進に向けた適用可能領域を広げた。すでに市場に出回っている水素水などの関連製品を効果的に用いるには、水素分子の作用機序解明が必要である。今回、水素分子の摂取で酸化ストレスと炎症に対する生体防御機構が活性化されることを突き止めた。この知見は、疾患予防への応用といった水素分子医学の新たな展開を可能にした。

研究成果の概要(英文)：We found that molecular hydrogen protects against oxidative stress-induced SH-SY5Y neuroblastoma cell death through the process of mitohormesis. Indeed, preadministration of hydrogen-rich water to mice was enough to protect against lipopolysaccharide-induced sepsis and attenuate liver injury. Furthermore, we found that molecular hydrogen attenuates gefitinib-induced exacerbation of acute lung injury in mice through a reduction in oxidative stress and inflammation. Hydrogen-rich water administration also prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice.

研究分野：基礎老化

キーワード：水素分子 ミトホルミシス 酸化ストレス 炎症 動物モデル 老化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、老化と疾患の要因となる酸化ストレスを効果的に軽減する方法について研究を進め、分子状水素 ( $H_2$ ) が生体内で活性酸素種 (ROS) を還元し、酸化ストレスの軽減による疾患治療に応用できることを最初に報告した<sup>1</sup>。以来、わずか 10 年間に 800 報以上の関連論文が発表されている。水素ガスの吸引は、脳梗塞、心筋梗塞、臓器移植などの虚血再灌流障害によるダメージを効果的に抑制する。同様に  $H_2$  含有生食液の点眼や腹腔内投与などによる高濃度  $H_2$  の一過的投与は、急性酸化ストレス障害を抑制することが多数の疾患モデルによって確認された。これは障害で発生するヒドロキシルラジカルなどの反応性の高い ROS を  $H_2$  が還元することによると考えられる。一方、動物モデルやヒトの臨床研究において、 $H_2$  を高濃度に溶存させた水 (水素水) の飲用により、糖尿病、パーキンソン病、放射線障害などの病態が改善されることが多数報告されている。しかし、 $H_2$  の反応性は低く、その効果を ROS の還元だけで説明することは難しい。また、水素水で顕著な病態改善を示したラットのパーキンソン病モデルを 2% 水素ガス下で飼育しても全く治療効果がない。投与方法で大きく効果が変わる理由もまた不明である。水素水は、アレルギー性疾患などのモデル動物で IL-6 や CCL2 などの炎症メディエーターの増大やマクロファージの活性化を抑制するなど顕著な抗炎症効果が観察され、過剰な免疫反応を抑制する分子レベルの変化が免疫系に生じるものと考えられることができる。

$H_2$  は最小分子であり、その物理化学的性質から特定の受容体が存在している可能性はない。 $H_2$  を投与した動物モデルではヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) やスーパーオキシドデスムターゼ (SOD)、カタラーゼ、ミエロペルオキシダーゼなどの抗酸化系が誘導される。Nrf2 は HO-1 を含む多くの抗酸化遺伝子を誘導する転写因子で、その欠損マウスに水素ガスを吸引させても HO-1 の低下に伴う過酸化肺損傷は改善されなかった。水素ガスの肺障害抑制効果は Nrf2 依存性である。一方、研究分担者の伊藤らは、ヒト肝がん細胞である HepG2 において  $H_2$  が脂肪酸トランスロカーゼ CD36 を発現抑制し、脂肪酸の取り込みと脂質の蓄積が抑制されることを明らかにした。CD36 の低下は TLR4 の活性化を抑制する。そこで  $H_2$  が免疫系を制御する細胞内シグナルについてはミトコンドリア制御を含む抗酸化ストレス系 (経路 1) と TLR シグナルに作用する抗炎症系 (経路 2) が存在し、単独にあるいはクロストークをしながら作用しているという仮説を立てている。

### 2. 研究の目的

本研究では培養細胞や動物モデルを用いて、 $H_2$  の作用にはミトコンドリア制御を含む抗酸化ストレスと抗炎症の両経路が存在し、これらが独立あるいは相互に作用していること、さらに両経路上流に  $H_2$  標的分子となる特定分子が存在することを突き止める。また、動物モデルを用いて水素水飲用による顕著な抗炎症効果の応用と分子機構の解明を進め、ヒトでの臨床応用につながるデータを構築する。具体的には (1)  $H_2$  分子によるミトホルミシス効果により神経芽細胞 SH-SY5Y の酸化ストレス障害が予防されること、(2) 敗血症モデル動物においても水素水の飲用が予防的に働くこと、(3) 動物モデルで水素水の飲用により血管老化が抑制されること、(4) 抗がん剤によって増悪された急性肺障害の抑制に水素水が有効であることを示す。

### 3. 研究の方法

#### (1) $H_2$ 分子によるミトホルミシス効果の検証

$H_2$  存在下での細胞培養法と酸化ストレスによる細胞死の測定：本研究ではヒト神経芽細胞 SH-SY5Y を用いた。 $H_2$  ガス存在下 (50%) で細胞を培養する為に図 1 に示す水素実験システムを用意した。酸化ストレス付与には過酸化水素を用い、生細胞の定量には WST-1 による比色法を用いた。

ミトコンドリア活性：ミトコンドリア膜電位は蛍光色素 JC-1 で、呼吸活性 (state 2) は高感度酸素電極で、ATP 産生はルシフェラーゼ法で測定した。酸化ストレスの定量：ミトコンドリアチオール基の定量は MitoTracker Red で、グルタチオンは発光法で、スーパーオキシドは MitoSOX、ヒドロキシルラジカルは HPF、過酸化水素は DCFDH の各蛍光色素で測定した。酸化ストレス防御機構の定量：Nrf2 の活性化については、抗 Nrf2 抗体で染色して核移行を観察した。遺伝子発現は TaqMan プローブを用いた qPCR 法で、タンパク質発現量はウエスタンブロッティング法で行った。

#### (2) 敗血症モデル動物における水素水の予防的効果検証

水素水は限外濾過した水に 4 気圧の水素ガスを充填し、1 気圧で飽和の 80% (0.64 mM) にあたる  $H_2$  を可溶化した。コントロールには水素水から  $H_2$  をパーズした水を用いた。敗血症は、C57/BL6J マウス (♂) にリポポリサッカライド (LPS, O127:B8) を 30 mg/kg 腹腔投与することにより発症させ、前後 3 日間にコントロール水または水素水を自由飲水させた。マウスは

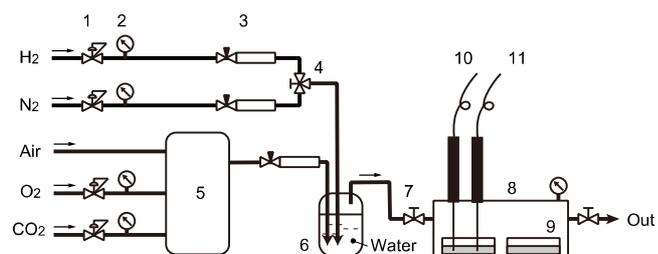


図 1 水素ガス下細胞培養装置 . 1. 減圧弁、2. 圧力計、3. 流量計、4. 三方弁、5. ガスコントローラー、6. 混合容器、7. 仕切弁、8. アクリルボックス、9. 培養細胞、10. 水素センサー、11. 酸素センサー

採血後に解剖して、肝臓を採取した。血清中の TNF と IL-6 は ELISA 法で、肝機能は ALT、AST、LDH を比色法で測定した。パラフィン包埋した肝組織切片を抗 8-OHdG 抗体と抗 4-HNE 抗体で免疫染色して酸化ストレスを評価した。また、TUNEL 法によりアポトーシス細胞数をカウントした。さらに HO-1 の発現は抗 HO-1 抗体を用いて半定量した。

### (3) 水素水の飲用による血管老化の抑制

水素水の作製は(2)の方法に準じ、これを Ldlr<sup>-/-</sup> マウスに自由飲水させた。動脈硬化の誘導には高脂肪食(カロリー36%脂肪食)を与えた。10週齢の Ldlr<sup>-/-</sup> マウス30匹を5群に分け、以下の条件で13週間飼育した。普通食とコントロール水投与群、普通食と水素水投与群、高脂肪食とコントロール水投与群、高脂肪食と水素水投与群、高脂肪食とコントロール水投与で ABT-263 を経口投与した群。麻酔下で安楽死させ、採血後に大動脈を採取した。血清中の脂質量は比色法で測定した。大動脈は4%パラホルムアルデヒドで固定し、凍結切片を Oil Red O で染色した。また、老化細胞マーカーは免疫染色で検出した。

### (4) 抗がん剤によって増悪された急性肺障害に対する水素水の有効性

水素水の作製は(2)の方法に準じ、マウスに自由飲水させた。急性肺障害は C57/BL6J マウス(♂)にナフタレンを腹腔投与することで惹起した。抗がん剤ゲフィチニブは 200 mg/kg で 1 日 1 回経口投与し、7 もしくは 14 日後に採血と気管支肺胞洗浄液(BALF)の回収後、肺組織を採取した。BALF 中の細胞はギムザ染色し、サイトカインやケモカインは ELISA 法で、グルタチオン総量とマロンジアルデヒド(MDA)量は比色定量法で測定した。パラフィン包埋した肺組織切片を H&E 染色して、病変を Ashcroft スケールで半定量した。また、組織は抗 CD3 抗体、抗 F4/80 抗体、抗 CCL2/MCP-1 抗体、抗 Clara cell secretory protein (CCSP) 抗体、抗 IL-6 抗体、抗 4-HNE 抗体で免疫染色した。採取した肺の一部は凍結して RNA を抽出し、qPCR によって発現定量した。H<sub>2</sub> のゲフィチニブによる抗がん作用への影響については肺がん細胞である A549 と H1975 を用いた。H<sub>2</sub> (50% 水素ガス) 存在下での培養は(1)で述べた方法に準じ、その前後でゲフィチニブを添加した。生存細胞は WST-1 による比色法で定量した。また、ルシフェラーゼを発現する A549 細胞(A549-luc2)をヌードマウス(BALB/c-nu)の背部に移植し、200 mg/kg のゲフィチニブを連日経口投与して、腫瘍の大きさを計測した。

## 4. 研究成果

### (1) H<sub>2</sub> 分子によるミトホルミシス効果の検証

SH-SY5Y 細胞に過酸化水素を添加して 50% の H<sub>2</sub> 存在下で培養しても細胞死を抑制することはなかった

(図 2a)。一方、50% の H<sub>2</sub> 存在下で 24 時間培養後、過酸化水素を添加した場合には細胞死の抑制効果が認められた(図 2b)。この H<sub>2</sub> 前処置による細胞死抑制効果は用量依存的で 1% の H<sub>2</sub> でも有意な効果を示し、3 時間の処置で効果が確認できた。また、H<sub>2</sub> 除去 3 時間後でも効果が認められたが、6 時間後には消失した。以上の結果は、H<sub>2</sub> による活性酸素種の直接的な還元ではなく、H<sub>2</sub> 存在下で培養することによる酸化ストレス防御能の一過的上昇が細胞死を抑制している可能性を強く示唆している。

次いで、H<sub>2</sub> 前処置によるミトコンドリア機能変化を調べた。50% の H<sub>2</sub> で前処置した細胞のミトコンドリア膜電位は有意に上昇し、細胞あたりの ATP 量と酸素消費の増加が認められ、ミトコンドリア機能の亢進が認められた。このとき、ミトコンドリア DNA のコピー数は増加していない。また、H<sub>2</sub> 前処置によりチオール減少が認められ、グルタチオンが減少していた。この時、スーパーオキシドの増加が確認されたことから、H<sub>2</sub> 処置はミトコンドリア機能の亢進と共に ROS の増加を引き起こすことが明らかとなった。

そこで、H<sub>2</sub> 処置により酸化ストレス防御系が誘導されるか調べた。すると Nrf2 の核移行が認められ(図 2c)、下流の酸化ストレス防御関連遺伝子の発現が増加していることを qPCR で確認した。また、タンパク質レベルでの Nrf-2 や HO-1 の上昇も確認することができた。以上の結果は、H<sub>2</sub> 処置によるミトコンドリア機能亢進で生じた軽度の ROS が Nrf-2 経路を活性化するミトホルミシス効果で、酸化ストレスに対して耐性を獲得したことを示している。

### (2) 敗血症モデル動物における水素水の予防的効果検証

実験のタイムテーブルを図 3a に示す。LPS を投与した Ctl 群マウスの 3 日後生存率は 26.9% であった。LPS 投与前後に水素水を飲ませた HW 群では生存率が 57.7% に回復し、LPS 投与前のみ飲ませた preHW 群でも 50.0% まで回復した(図 3b)。一方、水素水を LPS 投与後のみ飲ませた postHW 群の生存率は 28.6% で、Ctl 群と差がない。以上の結果は、LPS 投与によるシ

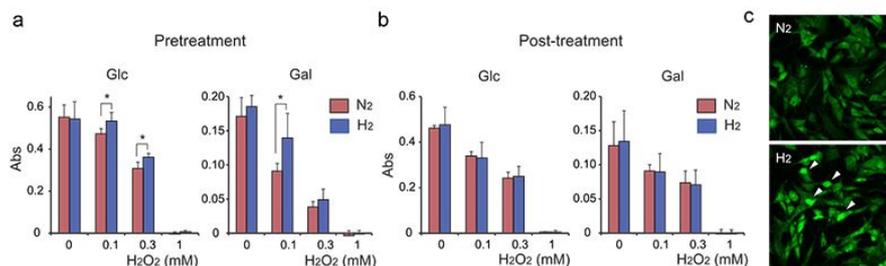


図 2. H<sub>2</sub> の過酸化水素による細胞死の抑制. a) 50% H<sub>2</sub> 下で 24 時間前培養後に H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加, b) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加後に 50% H<sub>2</sub> 下で 24 時間培養, c) Nrf-2 の核移行(矢頭)

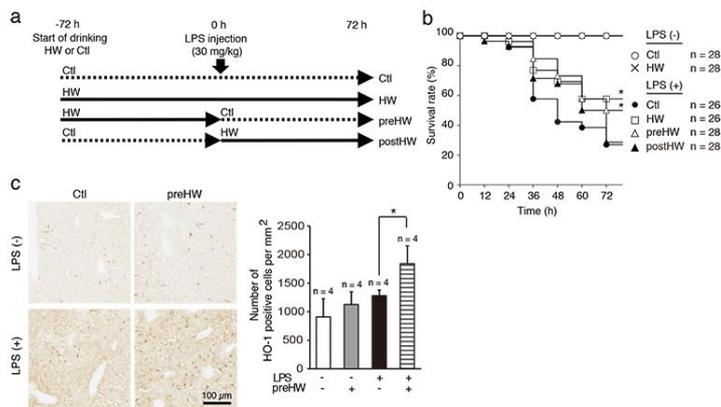


図 3. 敗血症モデル動物における水素水の予防的効果. a) タイムテーブル、b) LPS 投与後生存率、c) 肝組織 HO-1 の水素水による発現促進

肝機能の悪化で上昇した AST、ALT、LDH も水素水の事前飲用が抑制した。この時、8-OHdG と 4-HNE を指標とする LPS による肝臓での酸化ストレス上昇が水素水の事前飲用で抑制されていた。そこで、HO システムは酸化ストレスに対する中心的制御系であることから、HO-1 の発現を免疫染色とウエスタンブロッティングで評価したところ、LPS 投与は HO-1 を上昇させるが、水素水の事前飲用で HO-1 の発現がさらに上昇していた (図 3c)。以上の結果は、水素水の飲用が酸化ストレス防御系の発現を増強した結果、LPS による酸化ストレス障害が軽減され、水素水による予防効果もたらされたことを示唆している。これがミトホルミシス効果によるものか検証が必要である。

### (3) 水素水の飲用による血管老化の抑制

Ldlr<sup>-/-</sup>マウスに高脂肪食を与えると大動脈に老化細胞マーカーである p16<sup>INK4a</sup> と p21 の陽性細胞が出現した。これらの細胞は CD31 陽性の内皮細胞であり、MOMA-2 陽性のマクロファージや SMA 陽性の平滑筋ではほとんど認められなかった。高脂肪食で増加した p16<sup>INK4a</sup> と p21 陽性細胞は水素水の投与により抑制された (図 4a)。同様に老化細胞除去薬として知られる Bcl-2 阻害剤の ABT-263 投与群でも陽性細胞が減少した。こうした結果は、qPCR による遺伝子発現の定量でも確認された。

水素水の飲用で肝脂肪や血中脂質の蓄積が抑制されることが報告されている。しかし、本研究では肝臓及び血中の脂質はいずれも水素水によって抑制されることは無かった。一方、水素水による抗炎症効果も多数報告されてきた。そこで、大動脈をマクロファージのマーカーである MOMA-2 で染色したところ高脂肪食で陽性細胞の増加が認められ、水素水の飲用はこれを抑制した。さらに qPCR で Tnfa 遺伝子の発現を解析したところ、高脂肪食で増加が水素水で有意に抑制された。これらの結果は水素水の飲用が単球・マクロファージの大動脈での浸潤を抑制していることを示している。さらに酸化型 LDL によって誘導される CD36 の発現が顕著に抑制されていた (図 4b)。水素水の飲用によるマクロファージなどでの CD36 発現抑制がその活性化を抑制し、さらには血管老化を抑制した可能性が考えられる。

### (4) 抗がん剤によって増悪された急性肺障害に対する水素水の有効性

ナフトレンで急性肺障害を惹起されたマウスの体重は一過的に減少するが 1 週間程度で回復した。しかし、ナフトレンに続いてゲフィチニブを投与されたマウスでは体重低下が継続する。水素水の飲用はこれを抑制した (図 5)。また、ナフトレンに続いてゲフィチニブを投与されたマウスでは 30%程度が 14 日目までに死亡したが、水素水の飲用はこれを有意に抑制した。BALF 中の好中球、マクロファージ、白血球の数が顕著に増大し、CCL2 や IL-6 が蓄積しており、ゲフ

ヨックを緩和するには、水素水の事前投与が予防的に働くことを示している。

水素水の事前飲用が全身の炎症を抑制した可能性を考え、血清中の LPS 投与により上昇する炎症性サイトカインを測定したが、水素水がこれを抑制することは無かった。そこで、水素水飲用の H<sub>2</sub> 体内動態から H<sub>2</sub> が高濃度に存在する肝臓での水素水の事前投与効果を解析した。LPS 投与により肝臓では核の凝集、断片化、うっ血、アポトーシスによる細胞死などが認められるが、水素水の事前飲用はこれを抑制した。LPS による

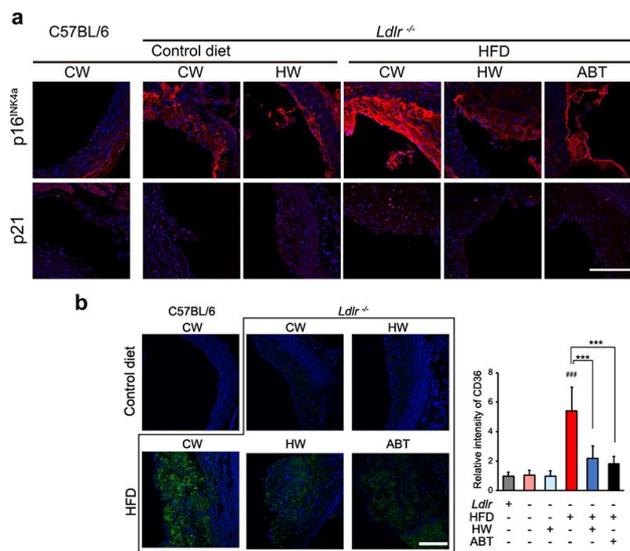


図 4. 高脂肪食による大動脈の老化促進と水素水による抑制. a) 大動脈内皮における老化マーカーの発現、b) 大動脈内皮における CD36 の発現

イチニブによる肺障害の増悪を示している。水素水の飲用はこれらを有意に抑制した。また、マウスから採取した肺組織をH&E染色して病理像を解析すると、ナフタレンに続いてゲフィチニブを投与されたマウスでは7日目に気管支壁に炎症性細胞の浸潤が見られ、水素水の飲用はこれを抑制した。14日目には炎症性細胞数が増大して肺胞に達していたが、水素水の飲用はこれも抑制していた。次に肺組織を免疫染色した。ナフタレンに続いてゲフィチニブを投与されたマウスではF4/80陽性のマクロファージとCD3陽性の白血球の浸潤が見られ、CCSP陽性のクララ細胞が減少していた。これらの変動は水素水の飲用により抑制された。CCL2及びIL-6の肺組織での蓄積も水素水が抑制していた。同様の傾向はqPCRによる遺伝子発現解析でも認められた。抗酸化酵素遺伝子群のqPCRによる発現解析では、ナフタレン投与により増大したHO-1とGsrの発現が水素水の飲用で抑制される傾向にあったが、顕著なものでは無かった。しかし、ナフタレンに続いてゲフィチニブを投与されたマウスのBALF中における総グルタチオン量の低下とMDAの増加は水素水の飲用により抑制される傾向にあった。また、脂質過酸化のマーカーである4-HNE陽性細胞の増加もまた水素水の飲用により抑制されていた。

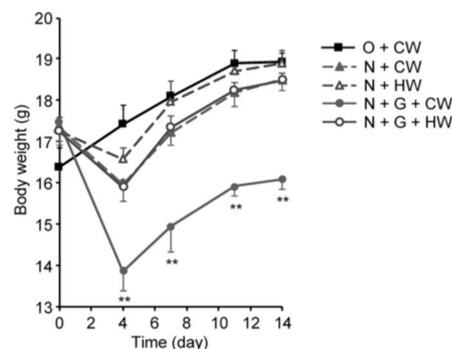


図 5. ナフタレンに続いてゲフィチニブを投与されたマウスの体重低下と水素水による回復

次いで、H<sub>2</sub>がゲフィチニブの抗がん作用を阻害することが無いか確認した。まず、肺がん細胞であるA549とH1975を50%水素ガス存在下で3時間培養後にゲフィチニブを投与して細胞生存率を測定した。この事前投与が酸化ストレスに対する細胞生存維持効果を示すことは(1)で前述した。しかし、H<sub>2</sub>前投与は全く、ゲフィチニブによる細胞死の誘導に影響を与えなかった。また、ゲフィチニブ添加後に50%水素ガス存在下で培養したH<sub>2</sub>後投与の場合でもゲフィチニブによる細胞死の誘導に影響を与えなかった。次いで、ルシフェラーゼを発現させたA549細胞をヌードマウスの背部皮下に移植し、腫瘍の大きさを計測した。ゲフィチニブを投与しないマウスでは腫瘍体積が1ヶ月間で約3倍に達した。ゲフィチニブを投与すると一過的な体重低下が見られたが腫瘍の増殖は抑制された。ゲフィチニブの投与に並行して水素水を飲用した群との差は全く認められなかった。以上の結果は、水素水の飲用が薬効に影響すること無くゲフィチニブによって増悪した肺の炎症を効果的に抑制していることが示された。水素水は抗がん剤治療だけでなく、多くの疾患治療で、副作用の改善に寄与できる可能性が示唆された。

以上の研究から、H<sub>2</sub>によるミトホルミシス効果が細胞障害を抑制することが示され、これが水素水飲用による予防効果に関する分子機構の一端であることが示唆された。水素水は敗血症や抗がん剤副作用のような炎症による重篤な疾患を緩和できる可能性を示すことができた。また、今回の研究から血管老化の抑制効果を示すことができたが、これも炎症の抑制が作用機序の中心にあると考えられる。今回の研究では当初計画に組み込んでいたH<sub>2</sub>が直接作用する生体分子の同定には至らなかった。さらなる研究が必要である。

#### <引用文献>

Ohsawa I 他, *Nat Med.* 13:688, 2007.

#### 5. 主な発表論文等

##### [雑誌論文](計 8 件)

Terasaki Y, Suzuki T, Tonaki K, Terasaki M, Kuwahara N, Ohsiro J, Iketani M, Takahashi M, Hamanoue M, Kajimoto Y, Hattori S, Kawaguchi H, Shimizu A, Ohsawa I.

Molecular hydrogen attenuates gefitinib-induced exacerbation of acute lung injury through a reduction in oxidative stress and inflammation. *Lab Invest.* 99(6):793-806, 2018. doi:

10.1038/s41374-019-0187-z. 査読有

Iketani M, Sekimoto K, Igarashi T, Takahashi M, Komatsu M, Sakane I, Takahashi H, Kawaguchi H, Ohtani-Kaneko R, Ohsawa I. Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice. *Sci Rep* 8:16822, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-35239-0. 査読有

Nishimaki K, Asada T, Ohsawa I, Nakajima E, Ikejima C, Yokota T, Kamimura N, Ohta S. Effects of molecular hydrogen assessed by an animal model and a randomized clinical study on mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res.* 15:482-492, 2018. doi:

10.2174/1567205014666171106145017. 査読有

Murakami Y, Ito M, Ohsawa I. Molecular hydrogen protects against oxidative stress-induced SH-SY5Y neuroblastoma cell death through the process of mitohormesis. *PLoS One.* 12(5):e0176992, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0176992. 査読有

Iketani M, Ohsawa I. Molecular Hydrogen as a Neuroprotective Agent. *Curr Neuropharmacol*. 15(2):324-331. 2017. PubMed PMID: 27281176. 査読有  
Igarashi T, Ohsawa I, Kobayashi M, Igarashi T, Suzuki H, Iketani M, Takahashi H. Hydrogen prevents corneal endothelial damage in phacoemulsification cataract surgery. *Sci Rep*. 6:31190, 2016. doi: 10.1038/srep31190. 査読有  
Iketani M, Ohshiro J, Urushibara T, Takahashi M, Arai T, Kawaguchi H, Ohsawa I. Preadministration of Hydrogen-Rich Water Protects Against Lipopolysaccharide-Induced Sepsis and Attenuates Liver injury. *Shock*. 48(1):85-93, 2016. doi: 10.1097/SHK.0000000000000810. 査読有  
Shimada S, Wakayama K, Fukai M, Shimamura T, Ishikawa T, Fukumori D, Shibata M, Yamashita K, Kimura T, Todo S, Ohsawa I, Taketomi A. Hydrogen Gas Ameliorates Hepatic Reperfusion Injury After Prolonged Cold Preservation in Isolated Perfused Rat Liver. *Artif Organs*. 40:1128-1136, 2016. doi: 10.1111/aor.12710. 査読有

〔学会発表〕(計 5 件)

Yoshihiro Noda, Taeko Nemoto-Miyauchi, Kumiko Nakata, Tamao Endo, Naoki Yamashita, Ikuroh Ohsawa. Molecular hydrogen improves the oxidative stress-induced low motility of mouse sperm. 2018 National AALAS Meeting. Baltimore, USA, 2018.10.13-10.17  
Masumi Iketani, Ikuroh Ohsawa. 招待講演. Drinking hydrogen-rich water prevents vascular senescence of the aorta in LDL receptor-deficient mice. Congress of International Society for Hydrogen Medicine and Hydrogen Biology. Beijing, China, 2018. 10.12-14  
大澤郁朗. 教育講演. 分子状水素の疾患予防効果. 第7回日本分子状水素医学生物学会年会. 名古屋, 2017.10.29-30.  
Ikuroh OHSAWA. 招待講演. Molecular hydrogen functions as a mitohormetic effector against oxidative stress. The molecular hydrogen 10<sup>th</sup> year anniversary conference. Guangzhou, China, 2017.9.15.  
Iketani M, Urushibara T, Ohshiro J, Takahashi M, Kawaguchi H, Ohsawa I. Drinking of water saturated with hydrogen prevented lipopolysaccharide -induced acute injury of the liver in mice. The 12th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), Lisbon, Portugal, 2016.10.5-7.

〔図書〕(計 1 件)

新開省二、大澤郁朗、石神昭人、伊藤雅史、金憲経、青柳幸利、清野諭、横山友里. パンフレット: 健康食品やサプリメントの利用の目安 (社会保険出版社) 2017, 4p.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.tmgig.jp/research/team/roukaseigyo/seitachouseitsukinou/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 伊藤 雅史

ローマ字氏名: (ITOU, masafumi)

所属研究機関名: 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)

部局名: 東京都健康長寿医療センター研究所

職名: 研究部長

研究者番号(8桁): 80393114

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。