

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08903

研究課題名（和文）高気圧水素療法による二次性脳損傷抑制効果の検討

研究課題名（英文）The effect of hyperbaric hydrogen therapy on secondary brain injury

研究代表者

戸村 哲（TOMURA, Satoshi）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・防衛医学研究センター 外傷研究部門・准教授

研究者番号：00365636

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：CCI（Controlled cortical impact）によるマウス中等症頭部外傷モデルに対して、受傷30分後より90分間、2気圧の高気圧水素投与をおこなった。その結果、非投与群と比較して有意な血液脳関門破綻の抑制および脳浮腫の軽減、海馬における神経細胞数減少の抑制、および行動実験における多動抑制効果がみられた。高気圧水素治療により、頭部外傷後の二次性脳損傷抑制効果がえられ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

涉猟しうる限りにおいて、高気圧下に水素ガスを生体に投与する際の影響について報告した論文はこれまでに見当たらない。今回の我々の研究の結果、多くの病態においてきわめて重要な役割を果たしている酸化ストレスの引き金である活性酸素に対して、非常に強力な抗酸化作用を持つ水素分子を高気圧下に投与することによって、効率よく作用させることが可能で、結果として顕著な臓器保護作用を示すことがあきらかになった。さらなる検証を重ねることで、重症頭部外傷をはじめとした多くの難治性疾患の病態において、新たな治療法のひとつとなりうる可能性があり、社会的にもその意義は大きいと思われる。

研究成果の概要（英文）：Mice were subjected to moderate traumatic brain injury induced by controlled cortical impact and received hyperbaric hydrogen therapy at 2 atmospheres for 90 minutes, at 30 minutes after TBI. The TBI+ hyperbaric hydrogen therapy group showed significantly reduced blood brain barrier disruption and brain edema, significantly more numerous residual hippocampal neurons and significantly reduced hyperactivity in behavioral test, comparing the non-treatment TBI group. Hyperbaric hydrogen therapy may be effective for posttraumatic secondary brain injury.

研究分野：頭部外傷

キーワード：高気圧水素 頭部外傷 二次性脳損傷 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

頭部外傷では、受傷直後に生じる頭蓋骨骨折や脳挫傷などの一次性損傷に、種々の全身的ならびに頭蓋内要因による二次性損傷が続発して病態が完成する。頭部外傷の治療では、この二次性損傷をいかに抑制するかが重要なポイントとなる。二次性損傷の原因や増悪因子のひとつに活性酸素があげられる。きわめて強力な抗酸化作用を持つ水素分子は、活性酸素の作用を抑制し、さまざまな病態において治療効果を発揮する可能性が昨今指摘されているが、臨床的にその有用性が確認されたという報告はほとんど見当たらない状況である。その原因として、大気圧下における水素ガス吸入や水素ガス含有水の飲用あるいは経静脈内投与という従来の方法では、生体内で十分な作用を発揮できるだけの水素投与方法としては不十分であった可能性が考えられた。

2. 研究の目的

水素の強力な抗酸化作用による臓器保護作用の可能性が注目されているものの、その臨床における効果については未だあきらかな科学的根拠がないのが実情である。一方で酸素の場合、大気圧下では血中ヘモグロビンと結合した結合型酸素として各臓器に運ばれるのが主であるが、高気圧下ではヘンリーの法則に従い、ヘモグロビンに依存しない溶解型酸素が増えることで末梢組織に多量の酸素が届けられて組織の低酸素状態を改善することができる。したがって、人工的に高気圧環境を作り上げ、そこで100%濃度の酸素を投与することで溶存酸素を増加させ、低酸素状態に起因するさまざまな病態に対する治療として高気圧酸素療法 (Hyperbaric Oxygen Therapy; HBO) が確立され、健康保険適用下に現在も多くの施設で治療が行われている。今回はこの原理を応用し、水素ガスを高気圧条件下に投与することによってより効率よく生体組織に作用させ、本来水素が保有している強力な抗酸化作用による臓器保護効果がより顕著にあらわれるという仮説を検証するために、頭部外傷モデルにおける二次性脳損傷に与える効果について評価・検討をおこなった。

3. 研究の方法

確立された実験的頭部外傷モデルである Controlled Cortical Impact (CCI) 装置を用いてマウスの中等症頭部外傷モデルを作成した。受傷30分後より、動物実験用高圧タンク内で2気圧水素ガスに90分間暴露した。受傷24時間後に脳を摘出し、乾燥重量法により脳浮腫の程度を評価した。病理学的検討として、アルブミン免疫蛍光染色により受傷24時間後の脳血液関門の破綻を評価したほか、受傷7日目、28日目にニッスル染色により海馬の神経細胞数の変化を評価した。また、高次脳機能障害の評価として、受傷14日目、28日目にオープンフィールドテストおよびY迷路試験をおこなった。これらの結果について、sham群 (頭部外傷なし、治療なし) および頭部外傷後非治療群 (頭部外傷あり、治療なし) と比較検討をおこなった。

4. 研究成果

頭部外傷後非治療群では、sham群と比較して、受傷24時間後に有意な血液脳関門破綻および脳浮腫の増悪を認めた。しかし頭部外傷後の高気圧水素治療により、これらの所見はどちらも有意に抑制されていた。また、頭部外傷後非治療群では、sham群と比較して、受傷7日目、28日目とも海馬における神経細胞数が有意に減少した。しかし頭部外傷後高気圧水素治療群では受傷28日目の神経細胞数の減少が有意に抑制されていた。行動実験では、受傷14日目、28日目のオープンフィールド試験において、頭部外傷後非治療群で有意に多動がみられた。しかし頭部外傷後の高気圧水素治療により、受傷14日目は有意に多動が抑制され、受傷28日目もsham群との比較で有意な差を認めなかった。また受傷14日目、28日目のY迷路試験において、頭部外傷後非治療群ではsham群と比較して有意に空間記憶能が低下していたが、頭部外傷後高気圧水素治療群では、sham群との間に有意差を認めなかった。以上をまとめると、頭部外傷後に高気圧水素を投与した群では非投与群と比較して有意な血液脳関門破綻の抑制および脳浮腫の軽減、海馬における神経細胞数減少の抑制、および行動実験における多動抑制効果がみられた。高気圧水素治療により、頭部外傷後の二次性脳損傷抑制効果がえられる可能性が示唆された。

以上の結果について英文学術雑誌に投稿し、2023年6月1日に受理された。

Yohei Otsuka, Satoshi Tomura, Terushige Toyooka, Satoru Takeuchi, Arata Tomiyama, Tomoko Omura, Daizoh Saitoh, Kojiro Wada: Hyperbaric hydrogen therapy improves

secondary brain injury after head trauma. Undersea and Hyperbaric Medicine Journal.
2023. (in press)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yohei Otsuka, Satoshi Tomura, Terushige Toyooka, Satoru Takeuchi, Arata Tomiyama, Tomoko Omura, Daizoh Saitoh, Kojiro Wada	4. 巻 in press
2. 論文標題 Hyperbaric hydrogen therapy improves secondary brain injury after head trauma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Undersea and Hyperbaric Medicine Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 大塚陽平、戸村哲、大村朋子、竹内誠、富山新太、豊岡輝繁、和田孝次郎	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 頭部外傷に対する急性期水素ガス吸入効果の検証	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurosurgical Emergency	6. 最初と最後の頁 314-314
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 戸村 哲、齋藤 大蔵	4. 巻 35
2. 論文標題 軽症頭部外傷の診療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本外傷学会雑誌	6. 最初と最後の頁 21～28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11382/jjast.35.2_01	査読の有無 無
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 Wada Kojiro, Toyooka Terushige, Otsuka Yohei, Tomiyama Arata, Tomura Satoshi, Takeuchi Satoru, Mishima Yumiko	4. 巻 30
2. 論文標題 Diagnosis and Treatment of Adolescent Mild Traumatic Brain Injury : Based on 4th Edition Guidelines for Diagnosis and Treatment of Traumatic Brain Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 706～711
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7887/jcns.30.706	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 戸村 哲	4. 巻 29
2. 論文標題 テロによる多数傷病者への医療対応 事態対処医療における脳神経外科の可能性 -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経外科ジャーナル	6. 最初と最後の頁 366-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7887/jcns.29.366	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 Tomura Satoshi, Seno Soichiro, Kawauchi Satoko, Miyazaki Hiromi, Sato Shunichi, Kobayashi Yasushi, Saitoh Daizoh	4. 巻 721
2. 論文標題 A novel mouse model of mild traumatic brain injury using laser-induced shock waves	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134827 ~ 134827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.134827	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 Seno Soichiro, Tomura Satoshi, Ono Kenichiro, Tanaka Yoshihiro, Ikeuchi Hisashi, Saitoh Daizoh	4. 巻 67
2. 論文標題 Poor prognostic factors in elderly patients aged 75?years old or older with mild traumatic brain injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 124 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.06.007	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17件(うち招待講演 3件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 大塚陽平、戸村哲、大村朋子、竹内誠、富山新太、豊岡輝繁、和田孝次郎
2. 発表標題 頭部外傷に対する急性期水素ガス吸入効果の検証
3. 学会等名 第27回日本脳神経外科救急学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚陽平、戸村哲、竹内誠、豊岡輝繁、中川政弥、吉浦徹、大村朋子、富山新太、瀬野宗一郎、齋藤大蔵、和田孝次郎
2. 発表標題 頭部外傷後高次脳機能障害に対する急性期水素ガス吸入の有効性に関する基礎的研究
3. 学会等名 第46回日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 戸村 哲、島田美奈子、須藤有希、川内聡子、佐藤俊一、齋藤大蔵 .
2. 発表標題 軽症頭部爆傷と軽症鈍的頭部外傷の比較
3. 学会等名 令和3年度防衛医学研究センター研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚陽平、戸村哲、大村朋子、竹内誠、富山新太、豊岡輝繁、和田孝次郎
2. 発表標題 頭部外傷に対する水素治療の有効性の検証
3. 学会等名 第45回日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸村哲、齋藤大蔵
2. 発表標題 軽症頭部爆傷の特徴
3. 学会等名 第45回日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸村哲、島田美奈子、須藤有希、川内聡子、宮崎裕美、佐藤俊一、齋藤大蔵.
2. 発表標題 軽症鈍的頭部外傷と軽症頭部爆傷の比較基礎研究
3. 学会等名 令和2年度防衛医学研究センター研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸村哲、島田美奈子、須藤有希、川内聡子、宮崎裕美、佐藤俊一、齋藤大蔵.
2. 発表標題 軽症頭部外傷の基礎研究
3. 学会等名 令和2年度防衛医学研究センター研究発表会（オンデマンド）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和田孝次郎、豊岡輝繁、竹内誠、大塚陽平、戸村哲、富山新太、三島有美子
2. 発表標題 頭部外傷における一酸化窒素の役割
3. 学会等名 第44回日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚陽平、戸村哲、豊岡輝繁、竹内誠、富山新太、三島有美子、和田孝次郎
2. 発表標題 マウス頭部外傷に対する高気圧水素治療による脳浮腫軽減効果の検証
3. 学会等名 第44回日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬野宗一郎、Raymond C Koehler、戸村哲、宮崎裕美、齋藤大蔵
2. 発表標題 脳外科救急領域に有効な脳保護作用を有する人口赤血球製剤の開発
3. 学会等名 第25回日本脳神経外科救急学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸村哲、齋藤大蔵
2. 発表標題 軽症鈍的頭部外傷と軽症頭部爆傷の比較
3. 学会等名 第25回日本脳神経外科救急学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戸村哲、齋藤大蔵
2. 発表標題 軽症頭部爆傷と軽症頭部外傷の比較基礎研究
3. 学会等名 爆傷フォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸村哲
2. 発表標題 軽症頭部外傷と軽症頭部爆傷の基礎研究
3. 学会等名 第3回日本医大ニューロサイエンスカンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸村哲、関根康雅、齋藤大蔵
2. 発表標題 軽症頭部外傷と軽症頭部爆傷
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸村哲
2. 発表標題 テロ災害の外傷救護～爆傷の特徴～
3. 学会等名 第28回千駄木プレホスピタル研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸村哲
2. 発表標題 テロによる多数傷病者への医療対応～事態対処医療における脳神経外科の可能性～
3. 学会等名 第39回日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Tomura、Satoko Kawauchi、Shunichi Sato、Daizoh Saitoh
2. 発表標題 Experimental focal blast vs non-blast traumatic brain injury research: a comparison between laser-induced shock wave model and CCI model.
3. 学会等名 4th International Forum on Blast Injury Countermeasures（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原聡、塩川芳昭 編	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医薬社	5. 総ページ数 368
3. 書名 Annual Review 神経 2020	

1. 著者名 一般社団法人 日本脳神経外科学会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 240
3. 書名 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版	

〔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
研究分担者	齋藤 大蔵 (Saitoh Daizoh) (90531632)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・防衛医学研究センター 外傷研究部門・教授) (82406)	

	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
研究協力者	大塚 陽平 (Otsuka Yohei)		

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