

令和 3 年 6 月 29 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11092

研究課題名（和文）膜脂質をメディエーターとする水素分子の酸化ストレス応答機構解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of oxidative stress response of molecular hydrogen mediated by membrane lipids

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） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：水素分子（H₂）は体内に取り込むと抗酸化・抗炎症作用を発揮することが知られているが、作用機序は不明な部分が多い。今回の研究で、細胞にわずか1時間H₂を曝露するだけで細胞膜を構成するリン脂質が変化することが明らかになった。細胞小器官のミトコンドリアやエンドソームで機能することが知られるリン脂質の増加が見られた。それぞれ、疾患との関係が密接な細胞小器官である。ミトコンドリアが関係する代謝に変化が無いかわ調べた所、多くの代謝産物がH₂曝露1時間で低下しており、一過的な酸化ストレスが誘導されていた。またエンドソームを調べたところエンドソーム輸送の遅滞が起こることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

H₂による治療効果の研究は動物実験や臨床試験など盛んに行われているが、作用機序を解明しようという研究は少ない。また、エンドソームに注目した水素医学研究は報告が無く学術的意義が大きい。炎症や酸化ストレスは多くの疾患に関わっており、H₂の臨床応用拡大が急がれるが、作用機序が不明であることがH₂の投与方法確立と普及の妨げとなっており作用機序の一端が解明できたことは意義深い。今回1時間という短時間のH₂投与で脂質構成変化とエンドソームの変化が見られ、わずか2%濃度のH₂でエンドソーム輸送が変化したことから、考えられているより少ない投与時間と量で十分な可能性があり、臨床応用にも大きく貢献できると考えられる

研究成果の概要（英文）：Molecular hydrogen (H₂) is known to act as an antioxidant and anti-inflammatory agent in the body, however, the mechanism of action remains unclear. In this study, we found that exposure of cells to H₂ for only one hour changed the phospholipids that constitute the cell membrane. The phospholipids, which are known to function in the cellular organelles mitochondria and endosomes, were found to increase. Each of these is a cell organelle that is closely related to disease. We examined for changes in mitochondria-related metabolism, and found that many metabolites decreased within 1 hour of exposure to H₂, indicating that transient oxidative stress was induced. We also examined endosomes and found that endosomal transport was delayed.

研究分野：水素医学

キーワード：水素 脂質 エンドソーム 酸化ストレス 炎症 Rab ミトコンドリア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ストレスは多くの疾患の原因とされるが、生体は軽度のストレス刺激に過度なストレスに対する耐性を獲得する。これをホルミシスと呼び、疾患の予防に有効である (Calabrese & Mattson, *NPJ Aging Mech. Dis.*, 2017)。ホルミシス効果を担う因子としては、生体内の抗酸化酵素群の発現を制御する nuclear factor-erythroid-2-related factor 2 (Nrf-2) や熱ショックタンパク質などが知られている。ミトコンドリアは活性酸素種 (ROS) の主要産生源であるが、低酸素状態、カロリー制限、運動、化学物質などの影響によりミトコンドリアから軽度の ROS が発生すると、Nrf-2 などが活性化され、寿命延長や疾患予防などの効果をもたらす (Ristow, et al., *Nat. Med.*, 2014)。

水素分子 (H_2) はヒドロキシラジカルなどの反応性が高い 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., *Nat. Med.*, 2007)、 H_2 を容易に摂取する方法として飽和濃度に近い H_2 を含む水 (水素水) などが開発され、 H_2 摂取による疾患改善報告が基礎研究と臨床研究で多数示されてきた (Ichihara, et al., *Med. Gas Res.*, 2015, Iketani, et al., *Curr. Neuropharmacol.*, 2017)。しかし、 H_2 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。我々の研究グループは、数日で死に至る量のリポ多糖 (LPS) を投与したマウスで、LPS 投与前に水素水を飲用させると肝傷害が予防され、死亡率が低下することを見出した。そのマウスの肝臓では Nrf-2 によって転写制御を受ける抗酸化酵素 heme oxygenase-1 (HO-1) の発現が亢進されていた (Iketani, et al., *Shock*, 2017)。また、ヒト神経芽細胞 SH-SY5Y を使った実験においても、 H_2 曝露によるミトコンドリアでの軽度の ROS 発生、Nrf-2 の核内移行、HO-1 の発現上昇を確認した (Murakami, et al., *PLoS One*, 2017)。これらの知見から、 H_2 の疾患予防効果がストレスに対するホルミシス効果と分子機構が類似している。 H_2 の分子機構を知るには、 H_2 が直接作用する分子の存在を突き止める必要がある。しかし、物性データからは H_2 が直接作用するタンパク質受容体分子の存在を予見できない。ここで、 H_2 と同じように生体に影響を及ぼすガス分子として吸入麻酔薬がある。吸入麻酔薬の作用機序も未だ不明な点が多いが、膜タンパク質受容体説と、受容体を介さず疎水性相互作用により細胞膜脂質に溶解し膜構造を変化させるという Meyer-Overton の法則に基づく説がある。吸入麻酔薬のセボフルランは副作用として発達期の脳障害を引き起こすが H_2 ガスとの同時吸引によりその副作用が軽減されることから (Yonamine, et al., *Anesthesiol*, 2013)、その作用点が近い可能性が示唆された。また、 H_2 は水中よりも脂質中に多く溶解する性質をもつ。この為、 H_2 も吸入麻酔薬に類似した脂質への作用を予見することができる。

我々は、マウス筋芽細胞 C2C12 に H_2 含有培養液を添加し、脂質を抽出して液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS) で解析をしたところ、 H_2 添加で多くの脂質が変動することが分かった。

2. 研究の目的

本研究は H_2 による脂質変動を介した酸化ストレスに対する適応応答の分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。 H_2 の疾患モデル動物や臨床での応用研究が盛んに行われているが、作用機序を解明しようという挑戦的な研究はわずかであり、ここに焦点を絞った本研究の独自性がある。老年疾患には酸化ストレスが深く関わることが知られており、 H_2 の積極的な活用が急がれるが、作用機序が不明であることが疾患に対する適切な H_2 の投与方法確立とその普及の妨げとなっている。細胞内シグナルの解析を中心に H_2 の作用機序解明が試みられてきたが、脂質変動を介した適応応答効果が疾患改善効果を発揮するという視点からの研究は創造性の高い研究である。水素水は既に市場に流通している為、研究成果は即座に健康長寿に向けた応用が可能で、薬などに比べても安価な為、医療経済的にも貢献することができる。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

SH-SY5Y 細胞 (ATCC CRL-2266) を 10% ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) で培養した。コントロールとして使用した N_2 混合ガスは、20% の O_2 、5% の CO_2 、75% の N_2 を含んでおり、アクリリアミドボックス内では従来の CO_2 インキュベーター内とほぼ同じ条件を再現した。 H_2 混合ガスは、20% の O_2 、5% の CO_2 、1-50% の H_2 を含み、残りは N_2 であった。培養直後、培養液中の H_2 と O_2 の濃度を水素電極 (Unisense) を用いてモニターした。50% H_2 混合ガス下では、 H_2 濃度は $365 \pm 5 \mu M$ 、 O_2 濃度は $245 \pm 5 \mu M$ に維持された。 N_2 混合ガス下では、 H_2 濃度は検出されず、 O_2 濃度は $250 \pm 5 \mu M$ に維持された。

(2) LC-MS

混合ガス雰囲気下で細胞を培養し PBS で洗浄した後、200 μL のメタノール、600 μL のクロロホルムで処理した。細胞抽出液を採取して -80 で保存し、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いて主要な脂質成分を調べた。脂質の LC-MS/MS 分析には液体クロマトグラフィーシステム (UltiMate 3000 Rapid Separation LC; ThermoFisher Scientific) を使用した。分離には Acquity UPLC Peptide BEH C18 カラム (50 mm \times 2.1

mm; 1.7 μ m; 130 \AA ; Waters) を用いた。ThermoFisher Scientific の Lipid Search ソフトウェア version 4.2 と MASS LIST に基づくデータベースを用いて、脂質の同定と定量を行った。物質候補は、個々のデータファイルから ± 5 ppm の誤差範囲で測定された脂質プレカーサーイオンと MS/MS フラグメントイオンを用いて推定し、同時に得られたピーク面積を用いて予測物質比を推定した。

(3) メタボローム解析

H₂ 処理を行った培養細胞を 5% マンニトール溶液で 2 回洗浄した。細胞を 800 μ L のメタノールで処理し、30 秒間放置して酵素を失活させた。その後、細胞抽出液を内部標準物質 (H3304-1002; Human Metabolome Technologies (HMT)) を含む 550 μ L の Milli-Q 水で処理し、さらに 30 秒間放置した。抽出液を遠心分離 (2,300 \times g、4、5 分) した後、上水層 800 μ L をミリポア社製 5kDa カットオフフィルター (UltrafreeMC-PLHCC、HMT) で遠心濾過 (9,100 \times g、4、120 分) して高分子を除去した。濾液を遠心分離で濃縮し、50 μ L の超純水に再懸濁した。得られたサンプルを HMT に送り、キャピラリー電気泳動の飛行時間型質量分析計で分析した。

(4) 免疫細胞化学染色

細胞は、4% パラホルムアルデヒド (PFA) を含む PBS で固定し、0.2% Triton X-100 で透過させ、3% BSA でブロックした後、以下の一次抗体と反応させた: 抗 Rab5 抗体 (1:200; Cell Signaling), 抗 Rab7 抗体 (1:200; Cell Signaling), 抗 GM130 抗体 (1:200; Abcam)。洗浄後、さらに二次抗体を用いて、室温で 60 分間反応させた。染色後、Hoechst 33342 (1:1000、Nacalai) で細胞核を染色し、共焦点レーザー顕微鏡 (TCS SP8; Leica) を用いて画像を撮影した。Rab11 の染色には、細胞を 4% PFA で 15 分、10% トリクロロ酢酸で 4、15 分固定し、0.2% Triton X-100 で透過処理し、3% BSA でブロックした後、抗 Rab11 抗体 (1:200、Cell Signaling) で反応させた。洗浄後、上述の方法で細胞を処理した。小胞の面積を定量化するために、ImageJ を用いて小胞の数と大きさを定量化した。

(5) コレラトキシン B の取り込み

96 ウェルプレート内の細胞を適切な混合ガスに曝露した直後、培養液を 37 に温めた 312.5ng/mL の Alexa Fluor 555 結合コレラトキシン B (CTxB) (ThermoFisher Scientific) を含む DMEM に交換した。さらに、従来の 5% CO₂ インキュベーターを用いて 37 で 5 分または 10 分静置した後、4% PFA で固定した。

4. 研究成果

(1) 短時間の H₂ 曝露が細胞の脂質組成に及ぼす影響

SH-SY5Y 細胞を 37 で 50% の H₂ ガスに 1 時間および 6 時間曝露した後、細胞脂質をメタノールとクロロホルムで抽出した。主な脂質成分の変化を明らかにするために、LC-MS/MS を使用した。リン脂質、ガングリオシド、ジアシルグリセロール (DAG) を含む 15 種類の脂質を、細胞数で規格化して同時に定量した。主成分分析により、H₂ 処理した細胞とコントロール細胞では、脂質種のクラスタリングが見られた (図 1A)。ローディング値に基づいて、ホスファチジルエタノールアミン (PE) (-0.398)、カルジオリピン (CL) (-0.383)、ホスファチジルイノシトール (PI) (-0.372)、ホスファチジルセリン (PS) (-0.361)、ジアシルグリセロール (DAG) (-0.384) が成分 1(PC1) の主な寄与因子であり、ホスファチジルグリセロール (PG) -0.470、ホスファチジルコリン (PC) (-0.423)、スフィンゴミエリン (SM、-0.396) が成分 2(PC2) の主な寄与因子であった。PE、CL、PI の濃度は、H₂-1 時間処理細胞が対照細胞および H₂-6 時間処理細胞よりも有意に高かったが (図 1B)、細胞あたりの全脂質量には差がなかった。また、H₂ 処理した細胞では、PS のレベルが一

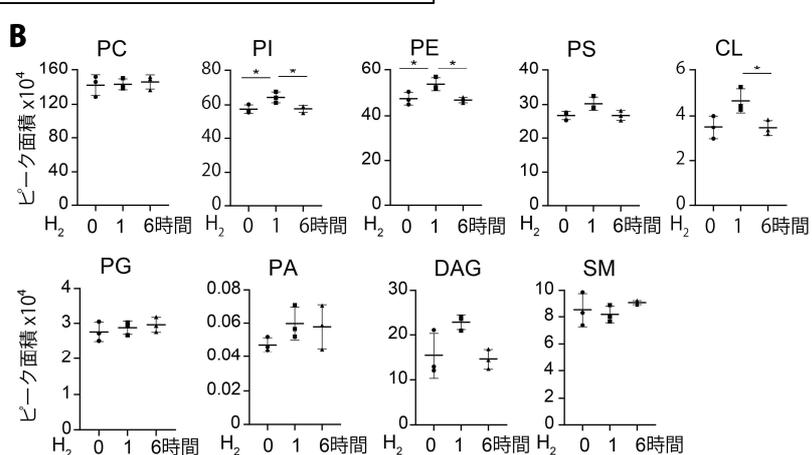
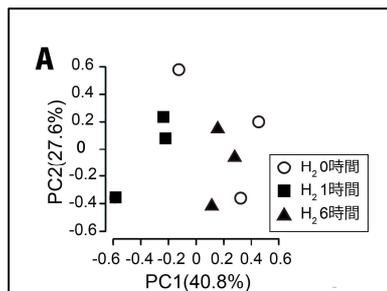


図 1: H₂ によって引き起こされる脂質組成の変化

(A) PCA の結果に基づいて主成分 1 (PC1) と主成分 2 (PC2) をプロットしたものの。括弧内のパーセンテージは各主成分の寄与率を示す。(B) 主要なリン脂質と DAG の濃度。データは平均 \pm SD。*P < 0.05。

有意に高かったが (図 1B)、細胞あたりの全脂質量には差がなかった。また、H₂ 処理した細胞では、PS のレベルが一

時的に上昇する傾向が見られた。しかし、 H_2 処理した細胞では、最も豊富なリン脂質である PC の割合は変化しなかった。また、遊離脂肪酸やトリグリセリドについては、両群間で有意な差は見られなかった。CL は、ミトコンドリアで独自に合成され、主にミトコンドリア内膜 (IMM) に局在し、PE と協力してミトコンドリアの活動を維持している。 H_2 処理細胞では、PA の脱リン酸化によって生成され、PC と PE の合成に利用される DAG (図 1B) が増加する傾向にあった。

(2) H_2 曝露によるメタボローム変化

ミトコンドリア内の CL と PE の組成は、呼吸鎖の機能に影響を与え、エネルギー代謝を変化させる。実際、我々は以前、 H_2 にさらされると、ミトコンドリアの膜電位や細胞内の酸素消費量が大きく変化し、それに伴ってグルタチオンが減少することを確認している (Murakami, et al., 2017)。 H_2 による初期の変化を調べるため、 H_2 存在下で 1 時間および 6 時間培養した SH-SY5Y 細胞をメタボロミクス解析した。解糖系、ペントースリン酸経路、クエン酸回路、尿素回路、ポリアミン・クレアチン代謝経路、プリン代謝経路、グルタチオン代謝経路、ニコチンアミド代謝経路、コリン代謝経路、各種アミノ酸代謝経路に寄与する 116 種類の代謝物 (52 陽イオン、64 陰イオン) を選択した。全体のメタボロミクスプロファイルと比較した主成分分析では、コントロール細胞と H_2 で 1 時間および 6 時間処理した細胞のメタボロミクスの変化に顕著なクラスタリングが見られ、 H_2 への曝露が異なる代謝プロファイルをもたらすことが明らかになった (図 2A)。図 2B は、階層的クラスタリングによって分析したメタボロームプロファイルのヒートマップである。 H_2 曝露細胞では、いくつかの特徴的な変化が見られた。 H_2 に 1 時間さらされると、大部分の代謝物のレベルが低下した。それには解糖系代謝物 (フルクトース 6 リン酸、フルクトース 1,6-ビスリン酸、グリセルアルデヒド 3 リン酸、ジヒドロキシアセトンリン酸、グリセロール 3 リン酸、3-ホスホグリセリン酸、2-ホスホグリセリン酸、ピルビン酸、乳酸)、クエン酸回路代謝物 (クエン酸、2-オキソグルタル酸、コハク酸、リンゴ酸)、一部のアミノ酸 (Gly, Met, Tyr, Val) などが含まれる (図 2C)。フルクトース 1,6-二リン酸は、アルドラーゼによってジヒドロキシアセトンリン酸とグリセルアルデヒド 3 リン酸に代謝されるが、これら 3 つの代謝物のレベルは著しく低下していた。 H_2 に 1 時間さらされた細胞では、NADH レベルが著しく低下し、ATP レベルも低下する傾向が見られた (図 2C)。6 時間後、NADH と ATP を含むこれら低下した代謝物の多くのレベルはコントロール細胞のレベルに回復したが、ピルビン酸と TCA サイクル代謝物のレベルは低下したままであった (図 2C)。NADH/NAD+比は H_2 に 1 時間または 6 時間さらされても変化しなかったが (図 2C)、乳酸/ピルビン酸比とリンゴ酸/Asp 比は有意に低下した。これらの結果から、 H_2 は一過性に全体の代謝を阻害するものの、ミトコンドリアのエネルギー代謝を継続的に阻害することがわかった。

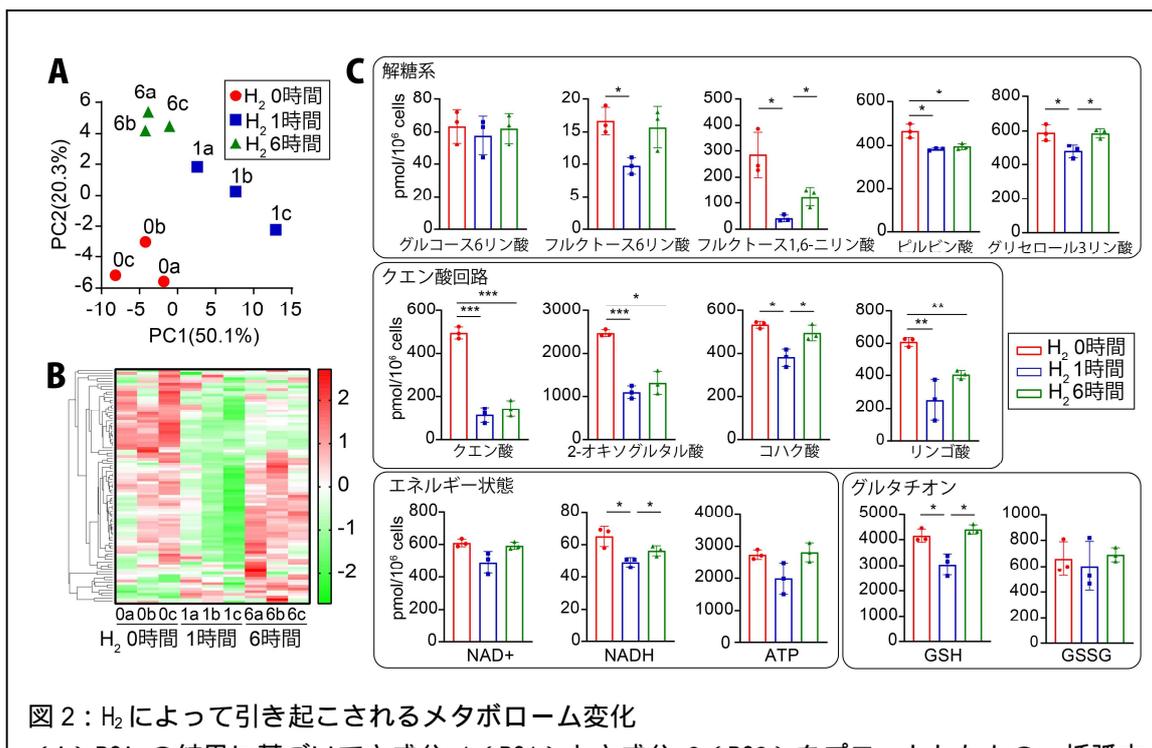


図 2 : H_2 によって引き起こされるメタボローム変化

(A) PCA の結果に基づいて主成分 1 (PC1) と主成分 2 (PC2) をプロットしたもの。括弧内のパーセンテージは各主成分の寄与度を示す。それぞれ 50% H_2 ガスで 0、1、6 時間インキュベートした細胞を示す。(B) 階層的クラスタリングによって分析されたメタボロームプロファイルのヒートマップ。樹形図はピーク間の相関関係を表す。濃い緑は平均値よりも低く、濃い赤は平均値よりも高いことを示す。(C) 0、1、6 時間の H_2 曝露によって誘発された解糖系、クエン酸回路、エネルギー状態、グルタチオンの代謝変化。データは平均 \pm SD。* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001。

(3) H₂がグルタチオンレベルに及ぼす影響

メタボローム解析の結果、H₂に1時間さらされた後、グルタチオンレベルが見られたことで、H₂の存在下で1時間細胞を培養すれば酸化ストレスが誘発されることが示唆された(図2C)。しかし、H₂を6時間照射してもグルタチオンレベルは低下しなかったことから、H₂は一時的に酸化ストレスを誘導することがわかった。

(4) エンドサイトーシスとエンドソーム輸送に対するH₂の短時間曝露の影響

PIのリン酸化体であるホスホイノシチドは、脂質シグナル、細胞シグナル、膜輸送などに重要な役割を果たしている。PSは、合成されるERよりも細胞膜やエンドソームに多く存在し、エンドサイトーシスを促進する。そこで我々は、H₂処理がエンドサイトーシスや小胞輸送に影響を与えているのではないかと推測した。まず、H₂に1時間さらされたSH-SY5Y細胞のエンドソームの形態を観察した。固定した細胞をエンドソームマーカーに対する抗体で免疫染色し、共焦点顕微鏡で観察したところ、初期エンドソーム(EE)マーカーのRab5とリサイクリングエンドソーム(RE)マーカーのRab11が陽性の領域は、H₂にさらされた細胞では対照細胞に比べて有意に大きく、一方、後期エンドソーム(LE)マーカーのRab7が陽性の領域は有意に小さかった(図3)。

エンドサイトーシスに対するH₂の影響を調べるために、CTxBの細胞内への取り込みを調べた。蛍光標識したCTxBを添加した5分後および10分後に、これら2つのタンパク質の取り込みは、H₂に1時間さらされた細胞では影響を受けなかったが、エンドサイトーシス阻害剤であるメチル-β-D-シクロデキストリンおよびワートマニンで処理した細胞では抑制された。次に、小胞輸送に対するH₂の影響を調べた。CTxBは、細胞膜からEE、RE、ゴルジ体へと順次輸送される。添加後5分で、蛍光標識したCTxBの細胞内での局在を調べた(図4A)。一方、対照細胞では、CTxBの一部がゴルジ体周辺のRab11陽性REとコロケーションしていたが、H₂曝露細胞ではこの局在が有意に減少した。ゴルジ体周辺に局在するCTxBの割合は、50% H₂曝露細胞では、CTxB添加後5分でコントロール細胞よりも有意に低下したが、10分では低下しなかった(図4B)。これらの結果は、H₂曝露がエンドソーム輸送を遅らせることを強く示唆している。注目すべきはH₂によるエンドソーム輸送の遅延は用量依存的であり、ゴルジ体周辺のCTxBの蓄積を減少させるには2%のH₂への曝露で十分であったことである。約2%のH₂ガスを吸入することで病気を治すのに有効かつ十分であることが多くの動物モデルやヒトの臨床試験で知られており、今回の結果と一致している。

以上の結果から、短時間のH₂曝露がもたらす脂質組成変化がエンドソームの輸送とエネルギー産生を抑制し、それに伴い一過的な酸化ストレスが誘発されることがホルミシス効果を引き起こすことが推測された。

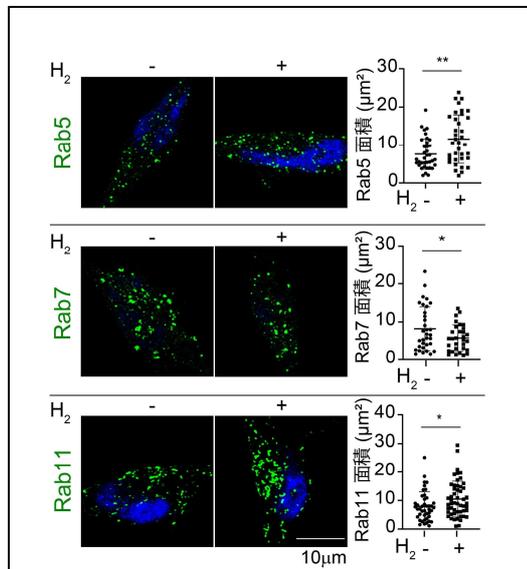
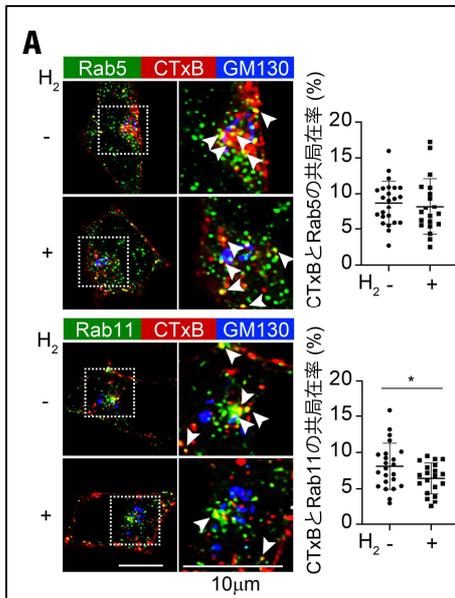


図3: H₂によるエンドソーム変化

細胞はEEマーカーのRab5、LEマーカーのRab7、REマーカーのRab11(E、F)に対する抗体(緑)で染色し、Hoechst 33342(青)で核染色を行った。グラフは細胞あたりの各マーカーの陽性領域を示す。データは平均±SD。*p<0.05, **p<0.01。

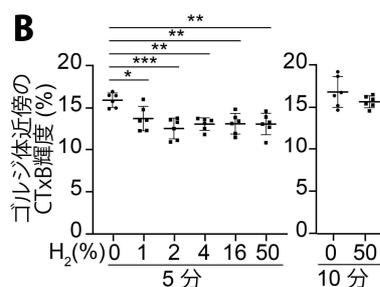


図4: H₂によるエンドソーム輸送遅延

(A) CTxBのエンドソームへの蓄積の違い。CTxBはEEおよびREと部分的に共局在していた(矢頭)。各細胞でRab5陽性領域またはRab11陽性領域と共局在したCTxBの面積を定量した。(B)異なる濃度のH₂で処理した細胞におけるゴルジ体周辺のCTxBの相対的な蛍光強度を定量的に解析した。CTxB添加後、5分10分で細胞を固定した。各ドットはウェル内10-16個の細胞の平均値である。データは平均±SD。*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Iketani Masumi, Sekimoto Kanako, Igarashi Tsutomu, Takahashi Mayumi, Komatsu Masaki, Sakane Iwao, Takahashi Hiroshi, Kawaguchi Hideo, Ohtani-Kaneko Ritsuko, Ohsawa Ikuroh	4. 巻 8
2. 論文標題 Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-018-35239-0	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 Terasaki Yasuhiro, Suzuki Tetsuya, Tonaki Kozue, Terasaki Mika, Kuwahara Naomi, Ohsiro Jumi, Iketani Masumi, Takahashi Mayumi, Hamanoue Makoto, Kajimoto Yusuke, Hattori Seisuke, Kawaguchi Hideo, Shimizu Akira, Ohsawa Ikuroh	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular hydrogen attenuates gefitinib-induced exacerbation of naphthalene-evoked acute lung injury through a reduction in oxidative stress and inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	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） 10.1038/s41374-019-0187-z	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13件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小松真希、池谷真澄、羽富舞、藤田泰典、伊藤雅史、川口英夫、大澤郁朗
2. 発表標題 分子状水素の免疫機能恒常性維持によるAPOE遺伝子欠損マウス動脈硬化症抑制
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池谷真澄、小松真希、藤田泰典、川口英夫、伊藤雅史、大澤郁朗。
2. 発表標題 CD36を介したマクロファージの制御による分子状水素の血管老化制御。
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大澤郁朗、池谷真澄
2. 発表標題 生体内環境応答と分子状水素
3. 学会等名 第9回日本分子状水素医学生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青景聡之、瀬谷海月、池谷真澄、寺崎泰弘、石川倫子、大澤郁朗、中尾篤典.
2. 発表標題 間質性肺炎急性期における間欠的・連日の水素吸入は肺間質の炎症と肥厚を抑制する.
3. 学会等名 第9回日本分子状水素医学生物学会年会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池谷真澄、小松真希、羽富舞、坂根巖、藤田泰典、伊藤雅史、川口英夫、大澤郁朗.
2. 発表標題 水素水飲用は免疫細胞の制御を介して大動脈の血管老化を制御する.
3. 学会等名 第9回日本分子状水素医学生物学会年会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松真希、池谷真澄、高橋眞由美、羽富舞、川口英夫、大澤郁朗.
2. 発表標題 水素水飲用によるApoE遺伝子欠損マウスのアテローム形成抑制と脾臓テロメアに与える影響
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池谷真澄、関本香奈子、小松真希、高橋真由美、金子（大谷）律子、川口英夫、大澤郁朗。
2. 発表標題 水素水はアテローム形成に伴う炎症反応の抑制を介し大動脈内皮細胞の老化を制御する。
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iketani M, Ohsawa I.
2. 発表標題 Drinking hydrogen-rich water prevents vascular senescence of the aorta in LDL receptor-deficient mice
3. 学会等名 Congress of International Society for Hydrogen Medicine and Biology (ISHMB) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松真希、池谷真澄、関本香奈子、高橋真由美、川口英夫、金子（大谷）律子、大澤郁朗。
2. 発表標題 水素水はアテローム性動脈硬化症モデルマウスの大動脈血管老化を防ぐ
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池谷真澄、関本香奈子、小松真希、高橋真由美、川口英夫、金子（大谷）律子、大澤郁朗。
2. 発表標題 水素水はLDL受容体遺伝子欠損マウスの大動脈における血管老化を防ぐ
3. 学会等名 第8回日本分子状水素医学生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺崎泰弘、鈴木徹也、渡名喜梢、寺崎美佳、桑原尚美、大城樹実、池谷真澄、高橋真由美、梶本雄介、服部成介、川口英夫、清水章、大澤郁朗
2. 発表標題 ゲフィチニブにより惹起された急性肺障害の水素水投与による抑制
3. 学会等名 第8回日本分子状水素医学生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本田修二、本田陽子、池谷真澄、筒井和義、田中雅嗣、大澤郁朗。
2. 発表標題 線虫C. elegansのミトコンドリア局在Mn-スーパーオキシドディスムターゼ遺伝子欠損変異体における酸化ストレスと水素の影響
3. 学会等名 第8回日本分子状水素医学生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masumi Iketani, Kanako Sekimoto, Masaki Komatsu, Mayumi Takahashi, Hideo Kawaguchi, Ritsuko Kaneko-Ohtani, Ikuroh Ohsawa.
2. 発表標題 Administration of H ₂ -water prevents vascular aging at arch of aorta in LDL receptor-deficient mice
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 p16INK4aおよび/又はp21の発現抑制剤	発明者 坂根巖、大澤郁朗、 池谷真澄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-205555	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	大澤 郁朗 (Ohsawa Ikuroh) (30343586)	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 (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