

水素は危険物質か —水素を用いた新しい抗酸化療法の可能性—

Clinical application of hydrogen gas

市 原 正 智

Masatoshi ICHIHARA

要 旨

地球環境への影響の少ないクリーンエネルギーとして、水素社会の実現を目指した技術開発が行われている。これまで水素は生体に対して、害も益もない不活性のガスとして考えられていた。しかし水素と生体は密接な関係がある。人の体の中では腸内細菌から多量の水素ガスが産生され、一部は肺から排出されているという事実はあまり知られていない。昨年日本医大・太田成男氏らの研究により、水素を抗酸化剤として用いる新規治療法が示された。水素を低濃度で吸入することで、活性酸素のうちヒドロキシラジカルが選択的に消去され、その結果循環遮断にともなう組織障害が抑えられると報告された。また水素を飽和させた水素水も、糖代謝改善など、活性酸素の発生に伴う組織障害を抑制することが示された。著者も中部大学において、水素ガス、水素水を用いて生活習慣病に対する予防という観点から研究を進めている。

キーワード：水素、活性酸素、フェントン反応、酸化ストレス

はじめに

地球温暖化が現実の環境変化と認識され、毎日の報道に地球温暖化関連の記事が掲載されないことが珍しい昨今である。地球環境への影響の少ないクリーンエネルギーの開発・利用が話題になるなか、燃やしても水しかできない水素の利用が以前に増して注目されている。現在、水素はほとんど化石燃料から作られており、本当の意味で環境にやさしいエネルギーとしての利用には、いまだ多くの技術革新が必要とされるのが現状である。水素はこれまでに、ヘリウムガスとともに潜函病の発症予防に使われてきた歴史があり¹⁾、人体には無害のガスと考えられていた。昨年日本医大・太田成男氏らの研究により、水素を抗酸化剤として用いる新規治療法の可能性が示された²⁾。本総説では、エネルギー源としての水素利用の現状を

少し触れた後、生体と水素の関係、水素を用いた治療法の可能性について紹介する。

水素の物性および産業界での利用の現状

水素は危険な爆発物であるというイメージがある。おそらくこのイメージは、大型飛行船の衰退の原因となった、ヒンデンブルク号爆発事故に起因するところがあるのではと思われる。ヒンデンブルク号は乗客・乗員97人をのせて1937年5月6日に大西洋横断後アメリカ・ニュージャージー州で着陸時に突然爆発し大炎上した。この様子は映像として記録され、現在YouTube等で閲覧することも可能である³⁾。事故原因は当時浮揚ガスとして用いられていた水素ガスの爆発とされ、水素イコール危険のイメージが流布されることになった。しかし、1997年に当時の映像解析、実物の外

皮の分析などより、実際の事故の原因は船体外皮の酸化鉄・アルミニウム混合塗料が静電気で発火・炎上したものとの説が有力視されている⁴⁾。一方身近なところでは小中学校の化学実験で、水素を発生させた容器が爆発し、容器のガラスが飛び散り、けがをしたといった報道を時々見かける。しかしこうした事故は、実験操作上の安全管理の不備もあるとされ、安全に注意した水素実験を推奨している報告もある⁵⁾。表1に水素物性のまとめを示す。水素の燃焼域は4-75%と比較的広く、安全管理を怠ると爆発事故につながりうるが、ガソリンと比べてより危険な物質というわけではなく、また軽く拡散が早いことより、プロパンガスのように漏れた後に貯溜して爆発を起こすこともない。適切な管理により、安全に扱える気体であるようだ。

表1 水素の特徴

- 1) 無色、無臭である
- 2) 自然発火しにくい（発火点：ガソリン 500℃に対し水素 570℃）
- 3) 最も軽い気体である
- 4) 液体水素は-253℃と超低温である
- 5) 燃焼温度が 3000℃と高い
- 6) 火炎が見えない
- 7) 燃えても炭酸ガス、イオウ酸化物などが出ずクリーン

http://www.ena.or.jp/WE-NET/suiso/suiso1_j.html より改変引用

産業界においては、水素社会の実現を目指して、「WE-NET」プロジェクト⁶⁾、これに続く「水素安全利用等基盤技術開発」プロジェクトが国家プロジェクトとして企画され、現在も研究が行われている。これらのプロジェクトでは水素製造、水素輸送・貯蔵技術、大規模利用技術など多岐にわたる技術開発をその目標として掲げている。水素をエネルギーの基盤とする未来の水素社会では、水素を二酸化炭素排出のないクリーンなエネルギー源として利用出来ることが求められる。しかし現状ではコストの面から、水素製造には多量の化石燃料を要し、その結果多量の二酸化炭素排出を伴うとされる。図1で、この点を比較した⁷⁾。身近に水素が普及する社会への移行には、まだ多くの技術革新が必要とされるようである。

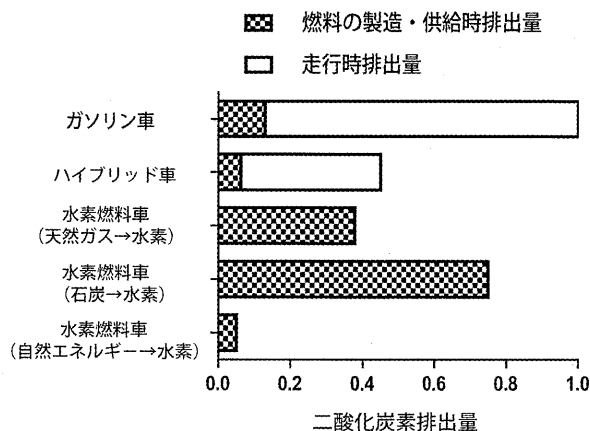


図1 二酸化炭素排出量から見たガソリン自動車と水素燃料車の比較

同一距離を走行した場合の二酸化炭素排出量について、ガソリン車を1として水素燃料車と比較した。水素燃料車は走行時の二酸化炭素の排出は無いが、化石燃料から水素を生産した場合には、産生時に比較的多量の二酸化炭素が発生するため、最終的な二酸化炭素排出量はハイブリッド車と同等レベルにとどまる。自然エネルギーによる水の電気分解などで水素を生産する技術が求められる。

(National Geography 日本版2005 8月号p72より改変引用)

人体と水素の関係

人と水素には密接な関係がある事実は、意外に知られていない。人体では、腸管内でメタンガスと同程度に一日300~1000mlの水素が産生されているとされる⁸⁾。その結果、屁（おなら）の0.5-40%は水素ガスが成分であると報告されている。ほとんど全ての水素は、摂取された発酵性の原料（炭水化物、アミノ酸）の細菌代謝により、結腸内で産生されている。腸管内における水素の産生は、食事との関連で増減し、個体差も大きいとされる。絶食が続いた後や、ほぼ完全に小腸で吸収される食後には水素の濃度は減少する。一方消化されない炭水化物を含む果物や野菜（ある種の豆など）を摂取した後には水素は大量に産生される。対照的にメタンは結腸内の内因性物質の細菌代謝により産生されるとされ、生産率は食物摂取による影響は少ないようである。腸管より産生された水素の一部は吸収され15%程度は肺より排出されると言われている（10-40ppm程度で呼気に観察される）。臨床的には吸収不良症候群の患者、二糖類分解酵素欠損（乳糖不耐症など）の患者において、結腸内に二糖類が多量に到達し、これらが

発酵して多量の水素の生産が見られるという。かつては呼気の水素を定量することで、慢性膵炎など消化不良、吸収不良をきたす疾患の診断に使われていた時期があったが、現在臨床の現場で呼気の水素ガス分析を見ることはほとんど無い。一方研究の場に置いては、対象とする食物などの消化管下部への到達を証明するために呼気水素ガスの分析が行われる場合がある⁹⁾。

酸化ストレスと疾患

表題のように、水素は新しい抗酸化物質として注目されている。ビタミンC、ワインに含まれるポリフェノールなど抗酸化作用（酸化を抑える作用）のあるサプリメントの摂取は、体内で産生される活性酸素を消去することで、体の健康維持に役に立つと言われている。動物は呼吸により空気中の酸素を取り入れて栄養素を酸化し、ATPと言う形でエネルギーを産生し生命活動を維持している。我々が呼吸して得る酸素の95%以上は還元されて最終的には水になるか、薬物の水酸化反応によって還元される¹⁰⁾。しかし残りの数%の酸素は、ミトコンドリアやミクロソームの電子伝達系などにより、完全に還元されていない形の活性酸素になる。図2に活性酸素の生成・消去を示す。

通常、発生した活性酸素は、生体内の制御（消去）機構（抗酸化システム）により消去される。しかし消去機構が正常に働かない場合もあり、その結果、活性酸素は蓄積し細胞に悪影響を与える

ことになる。すなわち酸化ストレスとは生体内で生成する活性酸素の酸化損傷力と、生体内の抗酸化システムの抗酸化能との差として定義される。過剰な活性酸素が産生される、または活性酸素が消去されないまま蓄積するなど、酸化ストレスが亢進した状態にあると、過剰な活性酸素が生体の構造や機能を担っている脂質、蛋白質・酵素や、遺伝情報を担う遺伝子DNAを酸化・損傷し、生体の構造や機能を乱し、病気を引き起こす。その結果老化が早まり、癌や、生活習慣病になりやすくなるといわれる。現在活性酸素がその成因に係わっていると考えられている疾患は多岐にわたる（表2）¹¹⁾。さまざまな疾患病態における活性酸素の係わる分子機構を詳細に解明し、その分子機構に基づき活性酸素を制御する技術を開発することは、新規な疾患の予防、治療法に直結すると考えられる。

表2 活性酸素の関与が指摘されている疾患群

臓器	疾患名
消化器	ヘリコバクターピロリ胃炎、炎症性腸疾患、ウイルス性肝炎、肝硬変、非アルコール性脂肪肝炎、膵炎 など
循環器	急性冠動脈症候群、川崎病、心筋炎、心不全、動脈硬化症 など
呼吸器	急性肺障害（成人呼吸窮迫症候群など）、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、インフルエンザウイルス性肺炎 など
代謝	糖尿病 など
神経	脳梗塞、アルツハイマー病、パーキンソン病 など
腎臓	糸球体腎炎、腎不全、糖尿病性腎症 など
その他	老化、癌、臓器移植、放射線障害、紫外線皮膚障害、アトピー性皮膚炎、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、白内障、加齢黄斑変性 など

水素を用いた新規抗酸化療法の取り組み

水素はこれまでに、潜函病の発症予防に使われてきたことがあるが基本的には人体には無害で不活性なガスと考えられていた。昨年5月、日本医大・太田成男氏らにより、水素をもちいて活性酸素を効率よく除去する新規治療法が報告された（Nature Medicine 13, 688-694 (2007), ref 2）。彼らは脳の血液の流れを一時的に止めて作成した脳梗塞モデルラットに水素を吸入させることで、脳の炎症域が劇的に減少することを示した。その結果、水素を吸入したラットでは6匹のうち4匹が両足を動かせるようになった一方で、水素を吸わせていないラットでは6匹全例で症状が悪化している。彼らの研究によれば、水素は活性酸素のうち細胞障害性が強いヒドロキシラジカルのみを選択的に消去させるという。水素は燃焼域下限以下の4%、2%で空気に添加しており用量依存性

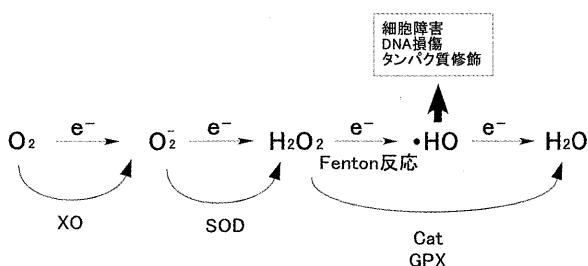


図2 活性酸素の生成・消失

活性酸素の生成・消失系の一部をしめす。このうちH₂O₂よりFenton反応によって生じる・OH（ヒドロキシラジカル）は活性酸素の中で最も反応性が高く、細胞障害、DNA損傷、タンパク質修飾などを引き起こし疾患原因分子となる。

O₂: スーパーオキシド、・OH: ヒドロキシラジカル、H₂O₂: 過酸化水素、XO: キサンチンオキシダーゼ、SOD: スーパーオキシドジスムターゼ、Cat: カタラーゼ、GPX: グルタチオンペルオキシダーゼ

の効果を認めているが、安全性も考えて水素の2%の空気添加により十分な臨床効果が得られるとしている。その後肝血流の一時的遮断に伴う肝障害モデルを用いて、水素吸入を行った場合に肝障害を抑制出来るという同様の結果を報告している¹²⁾。太田氏は動脈血、静脈血における溶存水素濃度を測定し、水素の2%添加空気の吸入により、正常の2000倍以上の水素の溶存が動脈血中に確認され、さらに毛細血管を経たのちに静脈血では水素濃度が低下しており、臨床効果が得られたのは水素が末梢組織で吸収・利用された結果としている。

著者は共同研究者である名古屋大学の研究者と、昨年8月に太田氏の研究室を見学させて頂く機会を得た。水素吸入実験は1ケージ約30万円で特注したアクリル性の箱を10個ほど用意しその中でラットを水素添加下で飼育し研究を行ったという。また爆発性がある気体を扱う上での工夫の数々を披露していただけた。

水素を用いた新規抗酸化療法で、対象とされる疾患は前述のように多岐にわたる事と、本研究テーマは中部大学・生命健康科学部の目指す研究方向に合致すると思われたため、現在、著者は中部大学生命健康科学研究所・学長裁量研究費（特別課題07-11）の著者配分額の一部を用いて、本学で水素を用いた研究を行うために準備を進めている。各部局での承認の手続きは終了し、来年度に動物実験施設において安全に水素を用いた研究が可能となるように工事を着工する予定である。

水素飽和水による抗酸化療法

生体内への水素の投与法は、気体としての吸入以外に、水に水素を飽和量まで溶存させて水素水として飲むことでも生理的活性が期待出来るという。太田氏によれば、水に水素を飽和量まで溶存させた水素水を飲用させた場合にも、とくに慢性疾患に対する影響を検討した場合は、気体としての吸入と同等かそれ以上の臨床効果が得られるとのことであった。実際太田氏らの研究グループでは水素水を用いた研究に現在シフトしている。2007年12月に横浜で開催された日本分子生物学会・日本生化学会・合同大会（BMB2007）において、彼らは経口投与した水素水をもちいて、脂質代謝改善効果、抗癌剤シスプラチンの副作用の軽減効

果、拘束モデルマウスにおける認知機能の改善効果について報告している¹³⁾⁻¹⁵⁾。興味深いことに水素水の投与により、高脂肪食を投与したマウスの、肝臓における脂質の沈着が30%程度低下し、また動脈硬化症モデルマウスでは4ヶ月の水素水の投与により動脈壁の脂質沈着が半分以下に減少していたことを示している。

一方2007年12月に大阪で行われた第6回日本機能水学会では飲用アルカリ性電解水（アルカリイオン水）の効能の一部は電解時に陰極に発生する水素の溶存によるものであるとした報告が相次いだ。アルカリイオン水は1965年に業界団体がアルカリイオン水を製造するための電気分解水機器を「医療用物質生成器」として認めさせることに成功したことより薬事法のもとで認可された存在となった。認可された効能は「慢性下痢・胃酸過多・制酸・消化不良・胃腸内異常醗酵」である。しかし実際にアルカリイオン水がそうした効果効能を持つことが臨床的に証明されているわけではなかったとのことである。その後松下電工株式会社など大手企業も多数参入し、日本のみでアルカリイオン整水器の市場が形成される状況の中、1990年代にこれらの項目の臨床検証が行われ、統計的有意差があるとして効果が検証されたといわれる。現在アルカリイオン水関連の市場規模は500億円程度とされる¹⁶⁾。昨年の日本機能水学会のアルカリイオン水のセッションの中で、京都府立医大の内藤裕二氏らがアルカリイオン水と水素水の代謝障害に対する効果を、メタボリック症候群マウスを用いて検討した結果が大変興味深い。この報告では8週間の両者の投与により軽度の耐糖能改善、体脂肪蓄積軽減が見られたとしている。観察された変化は水素水により高く見られ、アルカリイオン水はコントロールとの中間の変化であったが、8週間の検討ではその変化は軽度としている。太田氏の報告と実験の条件が異なるため、同様に比較は出来ないが、両者の差については今後さらなる検証が必要であろう。

著者はセラミックを扱う企業（X社）と共同研究を行い、この企業が開発中の水素水製造器を用いて同様の検討を予定している。図3はこの機器を用いて作成した水素水の溶存水素をガラスビンで保存した場合の経時的変動を示す。B社の水素水は太田氏らが実際に研究に利用しているものであり、著者が今後の検討を予定している水素水は、

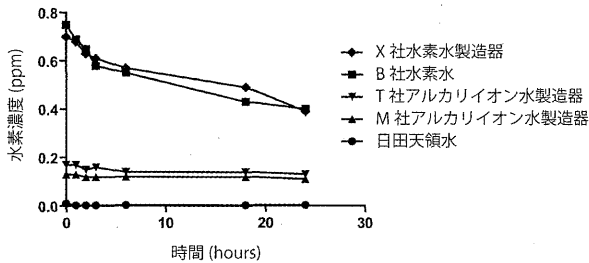


図3 アルカリイオン水、各種水素水の溶存水素の経時的変化

各社アルカリイオン水製造器、水素水製造器および市販水素水の製造時または開封時溶存水素量と、開封後密閉ガラス容器に移した後の経時的変化を示す。太田氏らが飽和水素水として研究に用いているB社製水素水と、著者が使用を予定しているX社製水素水製造器とは同程度の溶存水素を含む。一方アルカリイオン水製造器は溶存水素を含むが、濃度は低い。一方水素を多量に含む天然水として販売されている日田天領水は今回の検討では、溶存水素量は低濃度にとどまった。

これと同等の水素を含む。なおガラスビンを開封して置いた場合には、約6時間かけて急速に水素濃度が減少することが確認出来た。果たして本当に水素が新規抗酸化療法剤として、臨床の場に應用される時代が来るのか、来年度にかけて著者の目で確かめていきたい。

おわりに

水素を取り巻く最近の話題を、著者の今後の研究方向も含めて概説した。水素研究は当面は太田氏らの研究結果の再現性の検討が、マウスモデルを用いて多くの施設で行われると思われる。その結果により、ヒトの疾患を対象とした臨床研究が急速に進むものと推察される。活性酸素が関係した疾患は多岐にわたり、またその関与も複雑を極めている。水素を用いた治療法が真に確立されるまでには、今後多大な創意工夫が必要となると思われる。

引用文献

(インターネットサイトは2008年1月31日にアクセスした情報に基づく)

- 1) <http://mmh.banyu.co.jp/mmhe2j/sec24/ch295/ch295c.html>
- 2) Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y,

- Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* 2007; 13: 688-694
- 3) <http://jp.youtube.com/watch?v=YDU2MWJwJDc>
- 4) <http://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%92%E3%83%B3%E3%83%87%E3%83%B3%E3%83%96%E3%83%AB%E3%82%AF%E5%8F%B7%E7%88%86%E7%99%BA%E4%BA%8B%E6%95%85>
- 5) <http://edu.chemistry.or.jp/teibanjikken/jhigh/pdf/1-6.pdf>
- 6) http://www.ena.or.jp/WE-NET/contents_j.html
- 7) 芳尾太郎、走り出す次世代車「水素社会」はいつくるのか?、*National Geography 日本版*、2005; 11: 72-75
- 8) Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med.* 1969; 281: 122-127
- 9) http://www.healthist.jp/special/150_07/07_05.html
- 10) 谷口直之、淀井淳司 編、酸化ストレス・レドックスの生化学、2000年、共立出版、p1-11
- 11) Toyokuni S, Akatsuka S. Pathological investigation of oxidative stress in the post-genomic era. *Pathol Int.* 2007; 57: 461-473
- 12) Fukuda K, Asoh S, Ishikawa M, Yamamoto Y, Ohsawa I, Ohta S. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia / reperfusion through reducing oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 361: 670-674
- 13) 山縣久美, 西槇貴代美, 石川正洋, 大澤郁朗, 太田成男, 水素分子の脂質代謝改善効果 (3P-1046), *BMB2007*, 横浜, 2007, 12月
- 14) 上村尚美, 西槇貴代美, 大澤郁朗, 麻生定光, 太田成男, 水素分子による抗癌剤シスプラチンの副作用の軽減 (3P-1047), *BMB2007*, 横浜, 2007, 12月
- 15) 永田和史, 三上俊夫, 大澤郁朗, 太田成男, 水素水が拘束モデルマウスの認知機能に及ぼす影響 (3P-1048), *BMB 2007*, 横浜, 2007, 12月
- 16) <https://www.fuji-keizai.co.jp/market/04010.html>

著 者

市原正智 (Masatoshi ICHIHARA)

中部大学生命健康科学部生命医科学科、教授。
1983年、名古屋大学医学部医学科卒業、平成4年、
名古屋大学大学院医学研究科を修了、博士（医学、
名古屋大学）。平成11年名古屋大学助手（病理病
態学講座腫瘍病理、神経機能病理）。同大講師、平
成16年名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専
攻基礎検査学講座助教授を経て平成19年1月より
現職。専門分野は実験病理学。主な研究テーマは、
チロシンキナーゼRETを中心としたシグナル伝
達機構と誘導遺伝子の解析など。平成19年の本学
への着任を機に、本学部の設立趣旨に合った新規
テーマとして水素の研究を行うべく準備を進めて
いる。