



総説

## 活性酸素種と水素療法

渡辺正仁<sup>1\*</sup>, 由留木裕子<sup>2</sup>, 有末伊織<sup>2</sup>, 藤田浩之<sup>3</sup>, 出田めぐみ<sup>4</sup>, 西井正樹<sup>4</sup>, 築山邦男<sup>5</sup>, 渡辺克哉<sup>6</sup><sup>1</sup>フィットメディカル研究所<sup>2</sup>関西福祉科学大学保健医療学部リハビリテーション学科<sup>3</sup>大和大学 保健医療学部 総合リハビリテーション学科<sup>4</sup>白鳳短期大学 リハビリテーション学専攻<sup>5</sup>(株) ジャストリンク<sup>6</sup>医療法人社団日翔会

## 要旨

今日、一般に「酸化ストレス」と言われる活性酸素種による障害が種々の疾患に関与することが明らかになってきている。生理学的に酸素を使う中で、活性酸素種は発生する。他方、これまで生体にとって不活性で機能を持たないと考えられてきた分子状水素がヒドロキシラジカルやペルオキシナイトライトなど、特定の活性酸素種と反応することが発見されて以来、多くの研究成果が蓄積されつつある。本稿では活性酸素種と水素療法に関するこれまでの知見を概観し、水素療法理解の基礎としたい。

受付日 2019年11月6日

採択日 2020年4月24日

## \*責任著者

渡辺正仁

フィットメディカル研究所

E-mail:

phytomedicalwatanabe@gmail.com

## キーワード

水素, 療法, 活性酸素種

## 1. はじめに

水素ガス吸入療法が厚生労働省の先進医療 B として 2016 年に承認された (jRCT 登録 ID 番号: jRCTs031180352)。これは心停止した患者の蘇生後に 2% の水素ガスを吸入させることで、特に脳機能の回復を目指す治療法である。この療法は、脳の虚血—再灌流時に生成する活性酸素種を水素によって除去することで脳組織のダメージを極力抑え、脳機能の回復につなげるというものである。

今日、活性酸素種が種々の疾患に関与することが明らかになってきている。活性酸素種による障害は一般に「酸化ストレス」と言われる。酸化ストレスの定義は「生体の酸化反応と抗酸化反応のバランスが崩れ、前者に傾いた状態」とされている<sup>1)</sup>。例外はあるが、酸化反応が優位になった状態は基本的に生体にとっては好ましくない状態と言える。我々が生きていくために酸素は必須の成分であり、生理学的に酸素を使う中で活性酸素種は発生する。他方、水素療法

は 2007 年に Ohsawa らによって開発されたこれまでの医薬品による療法とは異なった概念を持つ療法で<sup>2)</sup>、特定の活性酸素種除去により、さまざまな疾病の予防や治療に役立つことが期待されている。本稿では活性酸素種と水素療法について概説する。

## 2. 生命維持に必要な酸素

人間は生命を維持するために酸素 O<sub>2</sub> を必要とする。我々の多くが生活している地表付近の大気には窒素が約 78%、酸素が約 21% 含まれている。その他、アルゴンや二酸化炭素、ネオンなどの微量成分が残りの 1% を占める。呼吸によって酸素は肺の内部にまで吸い込まれる。気管や気管支を通して肺に入った酸素は、最終的に肺胞という薄い膜 (肺胞上皮) でできた小部屋に入る。肺胞の壁である肺胞上皮は、肺に静脈血を運んできた肺動脈が分岐した毛細血管の薄い膜 (内皮) と接している。ここで血液中の二酸化炭素と肺胞内の酸素が肺胞上皮と毛細血管の内皮を通り抜けることで

交換される。

血液中に入った酸素は赤血球に含まれるヘモグロビンと結合して全身に運ばれる。全身に運ばれた酸素は、毛細血管から出て細胞周囲の液（細胞外液）の中に溶け込み、細胞膜を通過して細胞内に入る。細胞内で酸素はミトコンドリアに運ばれ、そこでブドウ糖（グルコース）の分解に関与してエネルギーを取り出し、水と二酸化炭素になって細胞外に排出される。このように、酸素は生命維持に必要なエネルギー産生に必要である。

### 3. 活性酸素種

酸素  $O_2$  は生命維持に必要なエネルギー産生に必要であるが、体内の酸素の 1~3%程度はさまざまな条件（エネ

ギー代謝、紫外線暴露、放射線暴露、公害、感染、運動、ストレス等）によって「活性酸素種」と呼ばれる化合物に変化する。活性酸素種には Table 1 のようなものがある。

活性酸素種はラジカルと非ラジカルに分けられる (Table 1)。ラジカルとは不対電子を持つ化学種を指す。

酸素原子は K 軌道に 2 個の電子、8 個入る L 軌道に 6 個の電子を持っている (Fig. 1)。酸素分子は  $O_2$  なので L 軌道の電子を示すと Fig. 2 のようになる。酸素分子 (Fig. 2-a) の L 軌道に電子が 1 つ加わると 1 つの不対電子が出来ることになる。これが酸素ラジカル（スーパーオキシド・ $O_2\cdot$ ）

(Fig. 2-b) である。ヒドロキシラジカルは  $\cdot OH$  で、安定した水分子に比べて水素原子が 1 つ少ないので不対電子が出来る。

Table 1. Major reactive oxygen species

Radicals	Nonradicals
Superoxide	Hydrogen peroxide
Hydroxyl radical	Singlet oxygen
Nitric oxide	Peroxynitrite
Alkoxy radical	Ozone

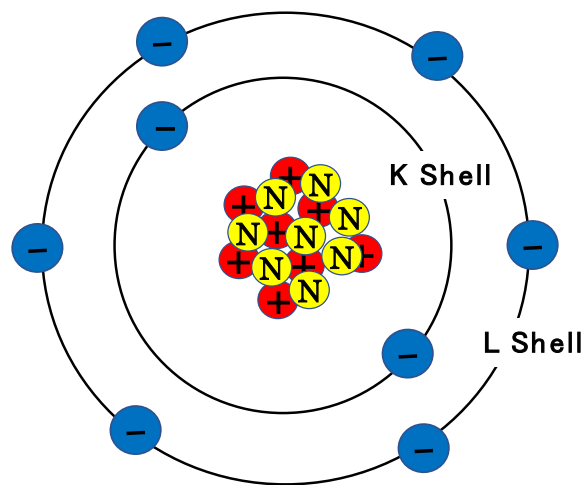


Fig. 1. Oxygen atom Bohr model with protons (red balls), neutrons (yellow balls) and electrons (blue balls). An oxygen atom has eight protons and eight neutrons in its nucleus, two electrons in the K-shell and six electrons in the L-shell.

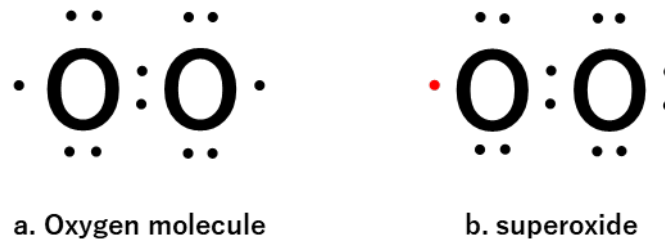


Fig. 2. Oxygen molecule (a) and superoxide (b). Superoxide is produced by the one electron reduction of molecular oxygen, and has one unpaired electron.

#### 4. 主な活性酸素種

1) スーパーオキシド:  $\cdot\text{O}_2$  で示されるように通常の酸素分子に電子が 1 個取り込まれることで、1 個の未対電子を持ったラジカルである。スーパーオキシドは生体内で恒常的に産生されている活性酸素種で、ほとんどはミトコンドリアの電子伝達系により産生される。

2) 過酸化水素:  $\text{H}_2\text{O}_2$  で示されるように水分子よりも酸素原子が 1 つ多い化合物である。未対電子がないためラジカルではないが、生体内の細胞外液では鉄イオン  $\text{Fe}^{3+}$  の存在下でスーパーオキシド  $\cdot\text{O}_2$  と反応してヒドロキシラジカル  $\cdot\text{OH}$  を生成する。また、細胞内では  $\text{H}_2\text{O}_2$  が  $\text{Fe}^{2+}$  と反応してヒドロキシラジカル  $\cdot\text{OH}$  を生成する。

3) ヒドロキシラジカル:  $\cdot\text{OH}$  で示されるヒドロキシラジカルは活性酸素の中でも最も反応性が高いため、細胞に与える影響は大きい。上記に示したように、スーパーオキシドと過酸化水素の反応によって生成する。

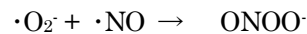
4) 一重項酸素: 酸素分子  $\text{O}_2$  には未対電子が 2 つあるが、普通の状態では安定している (基底状態)。この酸素を三重項酸素という。一重項とか三重項というのは電子の状態を示す用語で、三重項酸素よりも一重項酸素の方がエネルギーの高い状態 (励起された状態) にある。励起された状態は不安定で、エネルギーを放出して安定な状態 (基底状態) に戻ろうとするため反応性が高い。特に紫外線が当たる皮膚や眼で生成される。

5) 一酸化窒素 NO: 生体内で作られるラジカル種の活性酸素。血管の内面で産生される NO は血管拡張作用や血管平滑筋細胞の増殖抑制作用がある。また、神経細胞で産生される NO には情報を伝達する作用があり、また細胞内ではシグナル伝達にも関与するなど、多くの生理作用を有している。

6) オゾン  $\text{O}_3$ : オゾンは酸素原子が 3 つ結合した気体で

ある。オゾンは強力な酸化作用を持つため、脱臭や殺菌に用いられる。オゾンは相手を酸化すると酸素分子に戻るため、クリーンな殺菌剤と言えるが、高濃度 (0.1ppm: 1ppm は百万分の 1) では独特のオゾン臭を感じ、人体に有害となる。

7) ペルオキシナイトライト: スーパーオキシドと一酸化窒素が反応して生成する。



二酸化炭素の存在下でさらに反応が強くなり、タンパク質・核酸・脂質を酸化したり色々な酵素の働きを変化させたりすることで病気や老化を引き起こす活性酸素である。窒素を含むので活性窒素種に分類されることもある。

#### 5. 活性酸素種の体内での有益な働き

活性酸素種は生体にとって悪いというイメージがあるが、体内で重要な働きを持っている。

1) 免疫: 細菌や腫瘍細胞などから体を守る働きを担っているのが免疫系で、ヒトにはないものが体内に侵入してくると白血球の間であるマクロファージ、樹状細胞、好中球、NK 細胞などが攻撃・排除する。マクロファージ、樹状細胞、好中球は、異物を食べて消化してしまう食作用で攻撃する。NK 細胞は異物を認識すると補体やサイトカインと呼ばれる武器を使って相手を攻撃する。

好中球は食作用で異物を自分の体内に取り込み、消化してしまうことで異物を処理するが、もう一つの手段として好中球は活性酸素 (スーパーオキシド  $\cdot\text{O}_2$ ) を産生して細菌や腫瘍細胞を攻撃する。

2) シグナル伝達: 神経細胞や内分泌細胞は他の細胞の働きを変化させるために特別な化学物質を使うが、これをシグナル伝達と呼ぶ。活性酸素種の一つである過酸化水素  $\text{H}_2\text{O}_2$  はホルモンであるインスリンの作用に関与しており<sup>3)</sup>、一酸化窒素 NO も血管拡張作用や血管平滑筋細胞の増殖抑

制作用がある<sup>4)</sup>。また、神経細胞で産生される NO には情報を伝達する作用があり、また細胞内ではシグナル伝達にも関与している<sup>5)</sup>。

神経の伝達や細胞内のシグナル伝達など、活性酸素種の哺乳動物における重要な働きについては現在研究が進行中であるが、微量の活性酸素種が生体にとって重要な働きをしているようである。しかしながら、これらに関しても産生量が過剰になると人体に害を及ぼす。

## 6. 活性酸素種の体内での有害な働き

好中球で生成される活性酸素のスーパーオキシドは異物処理に効果がある一方で、様々な正常組織を傷害することが明らかになっている。好中球によって生成された過剰なスーパーオキシドは、虚血再灌流障害、自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎、急性胃粘膜病変、ベーチェット病などに関与していることが知られている<sup>6)</sup>。

このほか、体内の細胞や組織で様々な活性酸素種が産生されており、多くの疾患や老化を早める原因となっている。Table 2 に活性酸素種が原因とされる疾患を示す<sup>7)</sup>。これ以外の疾患もあり、病気の約 90% が活性酸素種によると考えられている。

## 7. 活性酸素種による障害の原因

活性酸素種は次のような作用によって正常な細胞や組織に障害を与える。

### 1) 細胞膜の破壊

ヒトの体を作っている生命的な最小単位は細胞である。細胞は細胞膜で包まれている。細胞膜は脂質で作られていて、その脂質には多くのタンパク質などが埋め込まれている。活性酸素種によって細胞膜が破壊されると細胞は死に至る。また、活性酸素種によって脂質が酸化されると細胞内シグナル伝達が障害され、細胞の働きがおかしくなる。

### 2) タンパク質の変性<sup>7)</sup>

活性酸素種の中でも、ヒドロキシラジカルが生成すると、タンパク質を変性させることが知られている。体内での様々な物質代謝に必要な酵素もタンパク質である。

### 3) DNA の損傷

DNA は細胞の中にあつて、タンパク質を作る設計図となっている。DNA は放射線、紫外線、化学物質などによっても損傷されるが、活性酸素種も損傷の原因となる。DNA が損傷されると癌をはじめとした様々な病気が引き起こされる。

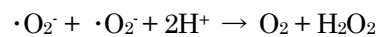
### 4) 炎症<sup>8)</sup>

炎症は本来、傷や感染などを治すために起こる生体防御反応であるが、慢性の炎症は、例えば関節リウマチのような疾病の原因ともなる。炎症は免疫細胞が産生・分泌するサイトカインが関与するが、免疫細胞(好中球やマクロファージ)が産生する活性酸素種も炎症を引き起こす。

## 8. 活性酸素種の体内での除去

活性酸素種が生成して様々な障害を生じる前に、すぐにその場で活性酸素種を消去するシステムが体内に備わっている。

1) スーパーオキシドディスムターゼ (SOD) : SOD はスーパーオキシドに水素を反応させることで過酸化水素と酸素分子に変える酵素である。



過酸化水素も活性酸素種の仲間であるが、スーパーオキシドよりもずっと反応性が低い。ヒトの SOD は SOD1, SOD2, SOD3 の三種があり、それぞれ細胞質、ミトコンドリア、細胞外に存在する。しかし、SOD の産生量は加齢により減少し、特に 35 歳くらいから急激に減少する。

2) カタラーゼ : カタラーゼは過酸化水素を酸素と水に変える酵素である。

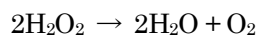


Table 2. Major diseases caused by reactive oxygen species.

Myocardial infarction	Cerebral infarction	Cancer	Arteriosclerosis
Heart failure	Alzheimer's disease	Rheumatoid arthritis	Hay fever
Emphysema	Parkinson' disease	Collagen disease	Cataract
Bronchial asthma	Reflux esophagitis	Stomatitis	Dermatitis
Kidney failure	Stomach ulcer	Inflammatory bowel disease	
Glomerulonephritis	Alcoholic liver disease	Nonalcoholic fatty liver disease	



3) **グルタチオンペルオキシダーゼ**: 心臓ではカタラーゼ活性が低いいため、グルタチオンペルオキシダーゼが活性酸素種を除去する主な酵素となっている。この酵素は微量元素のセレンを含んでおり、セレンの欠乏はこの酵素の活性を低下させることになり、心筋障害を引き起こすと考えられている<sup>9)</sup>。

## 9. 活性酸素種の除去: 抗酸化物質

活性酸素種を消去する物質には食事やサプリメントとして摂取できる様々なものがある。

1) **ビタミンC**: ビタミンC (アスコルビン酸) は多様な働きをする重要なビタミンであるが、我々の体はビタミンCを作れない。強力な活性酸素種除去能力はビタミンCの重要な働きの1つである。

2) **ビタミンE**: ビタミンE ( $\alpha$ -トコフェロール) の抗酸化作用は、これに含まれる水素原子の活性による。この水素原子が活性酸素種を捕捉する。

3)  **$\beta$ -カロチン**: カロテノイドの一種である $\beta$ -カロチンは、特に一重項酸素を無害な三重項酸素に変える働きがある。

4) **ポリフェノール**: ポリフェノールはベンゼン環に-OH基(ヒドロキシル基)が2個以上結合した化合物の総称で、フラボノイド類、アントシアニン類、タンニン類などが含まれる。ポリフェノールは活性酸素種を除去する効果もあるが、反対に活性酸素種を生成する作用もある<sup>10)</sup>。

食品に含まれる抗酸化物質の安全性に関しては問題ないが、最近の研究によれば、これらをサプリメントとして摂取しても心血管系の疾患や、癌、白内障などの予防効果はない

ことが報告されている<sup>11)</sup>。むしろ、 $\beta$ -カロチンやビタミンEなどの多量摂取はある種の病気のリスクを高めることが知られている<sup>12)</sup>。ビタミンCに関しては毒性が低く高容量を摂取しても問題ないと考えられているが、腎障害患者では腎結石の原因と考えられているシュウ酸の尿中への排泄量を増加させる可能性が報告されており<sup>13)</sup>、また遺伝性ヘモクロマトーシス患者ではビタミンCの慢性的な高摂取によって鉄過剰症が悪化し、組織損傷を引き起こす可能性が指摘されている<sup>14)</sup>。

## 10. 水素ガスとは

水素 hydrogen は原子番号1で、原子核は+電荷を持つ1つの陽子だけで構成され、その周囲を一電荷を持つ1つの電子が周回している (Fig. 3)。

水素原子の電子が周回するK軌道は電子が2個で安定するので、水素は水素分子 $H_2$ として安定した状態となる (Fig. 4)。水素分子は無色・無臭である。水素は水素分子の状態で存在することはほとんどなく、水のように酸素と結合して、あるいは他の元素と結合して、化合物として大量に存在する。体内でも水をはじめ、タンパク質、脂質、炭水化物は水素原子を含み、またその他、体内のほとんどの化合物は水素原子を含んでいる。水素原子の原子核は、1つの陽子からできているが、ごく一部、陽子のほかに中性子を1個持つもの(重水素)や中性子を2個持つもの(三重水素)も存在する。これらの化学的性質は原子核の周りを周回する電子によって決まるため同じであるが、原子核の構造が異なるため物理的な性質は異なる。

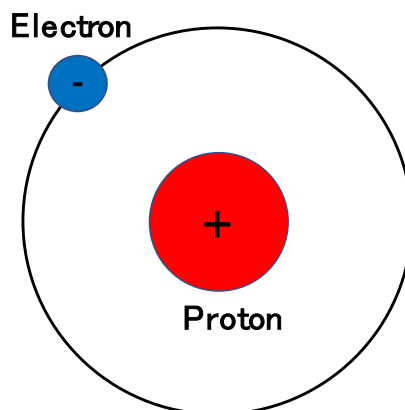


Fig. 3. Hydrogen atom Bohr model with one proton and one electron.

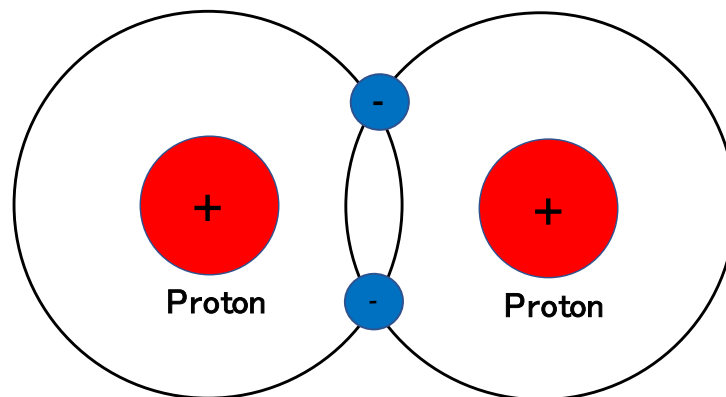
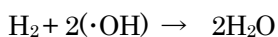


Fig. 4. Hydrogen molecule. In a hydrogen molecule, two electrons are sheared between two nuclei.

水素ガスは天然には非常に少なく、他の元素と結合して存在するが、水を電気分解したり、亜鉛と塩酸を混ぜたりすると水素ガスが発生する。水素はよく燃える性質がある。燃えるというのは酸素と結合することで、水素と酸素の混合気体に点火すると爆発的に燃える。水素ガスは酸素と結合しやすいという性質がある。これが水素ガスを医療目的に使用する理由となっている。

## 11. 水素療法

活性酸素種の中でも非常に強い酸化力を持つものは、細胞や組織を傷害することで様々な病気の原因となる。特にヒドロキシラジカル・OH とペルオキシナイトライト (ONOO<sup>-</sup>) は悪玉活性酸素といっても過言ではない。水素分子 H<sub>2</sub> はヒドロキシルラジカルと反応して水に変える。



またスーパーオキシドと一酸化窒素が反応して生成するペルオキシナイトライトは、タンパク質と反応して、アポトーシスやネクローシスを引き起こし、細胞を死に至らしめることが知られている<sup>5)</sup>。

水素はこれらヒドロキシルラジカルとペルオキシナイトライトを選択的に除去するとされているが、水素療法として水素を摂取する方法には次の4つがある。

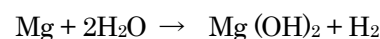
### 1. 水素ガスとして吸入する

水の電気分解によって水素ガスを発生させる水素ガス発生装置からの吸引 (1-4%) によって肺から血中に取り込める。水素ガス吸引は特に作用が速く現れるため緊急の酸化ストレスに際しては最も有効な方法とされている<sup>2)</sup>。水素ガス発生吸引装置は、安全で優良な製品が市販されるよう

になっているが、まだ高価である。

### 2. 水素水として飲む<sup>15,16)</sup>

水素は普通の状態では水に溶け込む。ガラス容器やプラスチックの容器では水素は抜けてしまうが、アルミ製の容器であれば長期間保てる。水素は皮膚からも吸収されるので、入浴時や化粧水としても摂取が可能である。ただし、水素の水に対する溶解度は常温・常圧で約 1.57ppm であるので、数%濃度の水素ガス吸引に比べると摂取できる水素量は格段に低い。水素水の作成機は多種類が市販されている。次の反応で作成できる水素水作成用マグネシウムスティックも市販されている。スティックを水に浸けておくだけで水素水を作成できる。



### 3. 水素飽和生理食塩水を静脈内に点滴投与する

水素を点滴用の生理的食塩水に溶かした形で、静脈内や腹腔腔内に投与できる<sup>17,18)</sup>。また、点眼することも可能である<sup>19)</sup>。

### 4. 皮膚を水素水に浸ける

皮膚を水素水に直接浸けることで、皮膚だけでなく血流を介して全身に分布させることが出来る<sup>11,20,21,22,23)</sup>。浴槽や洗顔ボウルに浸漬して、電気分解によって水素を発生させる機器も販売されている。

## 12. 水素の体内での運搬経路

水素が体の様々な場所で活性酸素種を消去するためには、水素が体内の活性酸素種のある場所に到達しなくてはならない。これまでに知られている水素の運搬経路を Fig. 5 に示す。基本的には酸素が全身の臓器、組織、細胞に運搬され

るのと同様に、水素が血中に入ることが前提になると思われる。水素は分子が小さいために、受動拡散によって迅速に生体膜を通過し、細胞質ゾルに拡散するという物理特性がある<sup>11)</sup>。また、水素は短時間で細胞の核とミトコンドリアに到達し、核 DNA とミトコンドリアを保護する<sup>2)</sup>。このことから酸素のように拡散によって肺から血中に入り、全身に運搬され、毛細血管から拡散によって組織液中に出て、細胞内に取り込まれると思われる。酸素と違うのは赤血球内のヘモグロビンに相当する水素運搬物質が無いが、あるいは同定されていないことである。また、水素は脳血液関門を通過し、脳内に移行する<sup>11)</sup>。水素水として飲用した場合、消化管内に直接作用することや、消化管上皮から血液内に移行して全身に分布することが考えられる。大腸内では一部の細菌によって水素ガスが生成されるが、この水素は腸内ガスとして排泄されると共に、呼気からも排泄される<sup>24)</sup>。

水素ガスが拡散によって組織内に移行することは、水素水を点眼した動物の眼球硝子体内に速やかに水素が検出されることから推察されている<sup>19)</sup>。また、皮膚を水素水に浸すことで、皮膚、皮下に、また皮膚から血流を介して全身に水素が移行する<sup>11,20,21,22)</sup>。さらに、血管が梗塞され、血流が停止した心臓の患部にも拡散で到達できるとされている<sup>25)</sup>。

ヒト動脈血と静脈血の水素ガス濃度は 4%あるいは 3%水素ガスを吸引後、ガスクロマトグラフィーにより計測されている<sup>25)</sup>。水素ガス濃度は水素ガス吸引後 20 分でプラトー(10-20  $\mu\text{M/L}$ )に達する。次いで吸引停止後、動脈血では 6 分後、静脈血では 18 分後にプラトーから 10%レベルに低下したと報告されている。水素ガス吸引による血中水素ガス最高濃度に関しては、生理食塩水に溶解させた水素を静脈内に投与した場合よりも約 10 倍高かったという報告がある<sup>26)</sup>。

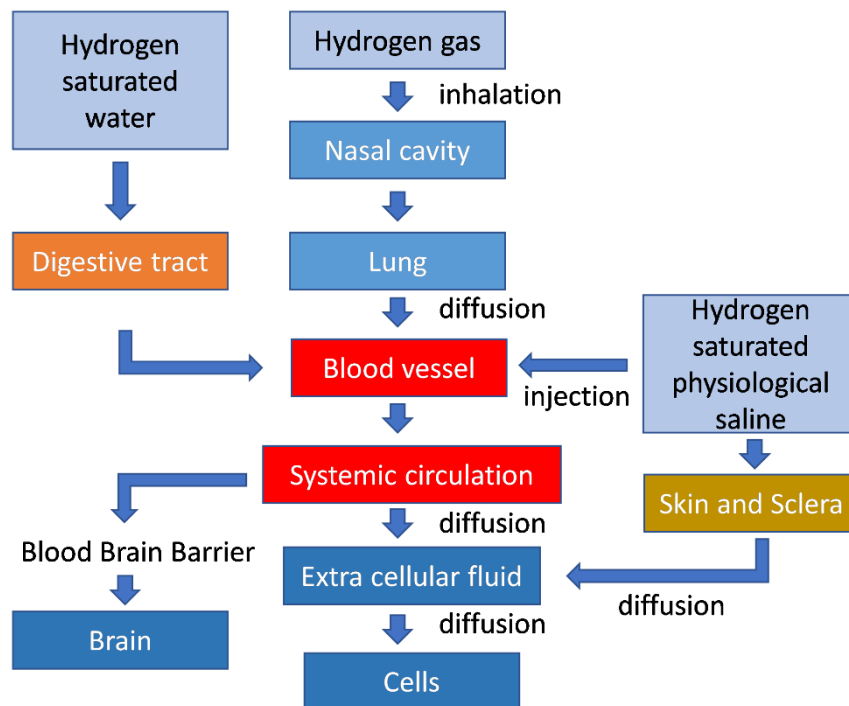


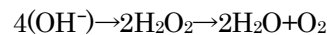
Fig. 5. Routes of hydrogen administration, and proposed hydrogen delivery in the body. Hydrogen transport from the administration sites to the calls in the whole-body primarily through the systemic circulation. Hydrogen molecules can transfer plasma membrane by passive diffusion.

水素ガス吸引によって体内に取り込まれた水素分子が、活性酸素種と出会う前にイオン化した場合、様々な生理機能に変化の生じる可能性が考えられる。しかしながら、水素分子のエネルギーはH1s軌道の重なりから作られたエネルギー順位で、2つの孤立した水素原子のエネルギーの和より低いため、水素分子は安定であるとされている<sup>27)</sup>。水素分子イオンH<sup>2+</sup>も理論的には存在するようであるが、通常の条件下では非常に不安定なため、一般には存在しないと言われている。水素分子から水素イオンH<sup>+</sup>が生成されるならば、体液のpHにも関わってくるため重要と思われるが、知る限りでは水素分子からの水素イオン生成に関する報告は見当たらない。実際、水素ガス吸引による様々な生理機能的指標の測定結果では、体温、血圧、心拍数、酸素濃度、二酸化炭素濃度、動脈血と静脈血のpHなどに変化はないとされている<sup>28)</sup>。

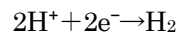
### 13. 水素ガス発生装置

今日、水素は化石燃料に代わるクリーンなエネルギー源として期待されている。大量に水素を製造するためには、炭化水素燃料から炭素と水素を分離する水蒸気改質と呼ばれる方法が用いられている。科学研究の分野では、例えばガスクロマトグラフィーなどでは水素ガスを用いるが、このた

めには水素ガスボンベが用いられている。しかし、医療目的で使用される水素は炭化水素燃料(石油や天然ガス)を原料とするのではなく、基本的に、水素の使用現場で必要量の高純度の水素を安全に生成させるために、水の電気分解法を用いた水素ガス発生装置が用いられている。電気分解法による水素発生の原理をFig. 6に示す。水は電気分解により、H<sub>2</sub>O→H<sup>+</sup>+OH<sup>-</sup>に解離し、陽極から酸素ガス(O<sub>2</sub>)、陰極から水素ガス(H<sub>2</sub>)が発生する。+の電荷をもつH<sup>+</sup>は-極に引き寄せられ、-の電荷をもつOH<sup>-</sup>は+極に引き寄せられる。+極では次の反応でO<sub>2</sub>が発生する。



-極では電極から電子(e<sup>-</sup>)が供給されるため次の反応でH<sub>2</sub>が発生する。



水の電気分解では、純水を用いると電気伝導度が非常に低いため、電気伝導度を上げるためにKOH、NaOHあるいはH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>などの塩基や酸が添加された水を用いる。水素ガス吸引装置は水の電気分解で生じた水素ガスを、導管を介して使用者の鼻腔付近、あるいは鼻腔内に導いて吸引させる。水素水の場合は、生成した水素ガスを水の中でバブリングさせることで作成する。

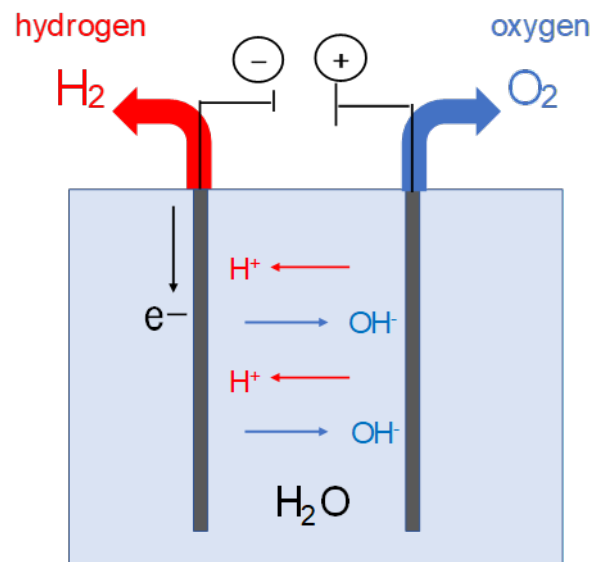


Fig. 6. Fundamental principle of hydrogen-gas generation by water electrolysis process. When a water molecule (H<sub>2</sub>O) passes through electrochemical process, water molecules split into hydrogen and oxygen gases.



#### 14. 水素ガス発生装置の安全性

現在市販されている水素水生成器や水素ガス生成器は、水を電気分解させることで水素ガスを発生させている。特に水素ガス発生吸引装置は、携帯できる小型のものから、数名が同時に吸引できる大型のものまで多くの種類が市販され、個人、病院、クリニック、整骨院、スポーツクラブ、エステサロンなどで使用されている。しかし、2019年にKurokawaら<sup>28)</sup>は多くの水素ガス吸引装置が市販されているが、水素ガスは無臭であり、引火性で爆発する危険性があるため、水素ガス吸引装置は安全性が担保されなければならないと述べている。Kurokawaらは4%、10%、15%、20%、100%の水素ガス濃度で実験を行ない、4%と10%では引火と爆発はなかったが、濃度20%は最も危険で大きな爆発が生じたと述べている。水素ガスの燃焼反応に関しては本論文だけではなく、これまでに詳細な研究が行われている。三宅によれば<sup>29)</sup>、水素ガスの爆発に関しては爆発限界があり、アメリカ鉱山局が採用した装置による値で空気中では4.0~75%とされている。Kurokawaらは、上記のアメリカ鉱山局の実験法には寄らず、詳細は記載がないため不明であるが独自の実験系により水素ガス濃度10%以下であれば安全とし、彼らの安全基準による10%濃度以下のガス吸引装置MHG-2000aを開発している。この装置は水素ガス発生部に空気を送り込み、水素ガス濃度が6~7%になるよう設計されている。しかしながら、安全をより高く見積もり、水素ガス濃度はアメリカ鉱山局による爆発限界4%を下回るのが最も適切と思われる。さらに水素ガスは無臭のため危険性が指摘されているが、装置にアロマオイルなどを添加することで都市ガスのように臭いで感知できるようにすると安全性がさらに高まると考えられる。一部の高性能水素ガス発生装置は吸引目的だけではなく、ガスクロマトグラフなどの化学分析機器に使用する水素ガス供給機としての性能を有するため、あえて純度の高い水素ガスを大量に発生させるようにしている。このような高性能の水素ガス発生装置を一般の吸引に使用するのは危険が伴うと予想される。家庭などでの個人使用を目的とした水素ガス発生吸引装置はほぼ100%の水素ガスを毎分60~80mL発生させる能力ではあるが、Kurokawaらは改善を提言している。

我々が今後研究などで使用する予定の水素ガス吸引装置は水素ガス吸引に対応するように設計されたもので、発生する水素ガス(毎分180mL)を空気によって約2%に希釈する構造となっているため、現在市販されている水素ガス吸引装置の中で最も安全性を確保している。また、水素ガスと空気との混合ガスにアロマを添加できる構造となっており、より安全性を担保できる装置となっている。

しかしながら、水素ガスを発生する装置であるため、当然のことながら通常は30分~1時間程度とされる水素ガス吸引に際して、密閉された非常に狭い空間での使用は避けるべきで、換気の整った適度に加湿された(静電気発生防止の目的)火気のない部屋での使用が望まれる。

さらに、市販されている水素水作成機器や水素ガス発生吸引装置などには、様々な効能が記載されているものがあるが、医薬品医療機器等法や健康増進法などに抵触する恐れがあることが独立行政法人国民生活センターから指摘されている。このように宣伝されている効能に惑わされずに、正確な情報を持って水素関連機器を使用することが望まれる。

#### 15. 科学的根拠

2007年にOhsawaらによってNature Medicineに発表された論文が水素療法の幕開けとなった<sup>2)</sup>。この論文でOhsawaらは、H<sub>2</sub>はスーパーオキシド、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、NOなどには作用せず、最も反応性の高い活性酸素種であるヒドロキシラジカルとペルオキシナイトライトを減少させることと、H<sub>2</sub>は細胞膜を速やかに通過し、細胞障害性の活性酸素種と反応することで酸化障害を防ぐ効果的な抗酸化治療に用いることを報告した。これ以降、水素が様々な病態に効果のあることが、主に培養実験や動物実験により報告されている。

#### 16. 臨床応用

**16-1) 認知機能と水素** : Nagataら<sup>30)</sup>は、マウスを拘束すると酸化ストレスが起こり、学習や記憶能力が低下するが、水素水を飲ませたマウスでは学習や記憶能力、空間認知機能といった認知機能障害が予防できたことを報告している。これは、水素水が拘束ストレスによって減少した海馬歯状回の神経増殖を回復させたことによるため、水素水は精神障害の改善にも有用と述べている。

**16-2) パーキンソン病** : パーキンソン病はミトコンドリアの機能障害と関連する酸化ストレスによる黒質のドパミン作動性ニューロンの消失が主な原因であると考えられている。Fuら<sup>31)</sup>は、6-Hydroxydopamineによって黒質線条体を変性させたパーキンソン病のラットモデルに水素水を飲ませると黒質線条体変性の形成と進行の両方が防止されたことを報告している。同じくパーキンソン病に関して、パーキンソン病患者に水素水を48週間投与すると、パーキンソン病の臨床指標であるUPDRSによる判定で、有意の改善効果を示したことが報告されている<sup>15)</sup>。

**16-3) 関節リウマチ (RA)** : RAは自己免疫疾患で、好中球などの免疫細胞によって炎症が引き起こされ酸化ストレ

スがかかることで増悪するが、RA患者の血中にはヒドロキシラジカルやペルオキシナイトライドなどの細胞障害性の強い活性酸素種が見出されている。Mengら<sup>32)</sup>は、RAモデルマウスで水素を投与した群と対照群で検討した結果、水素は病状の進行を抑制したことを報告している。さらにヒトの線維芽細胞様滑膜細胞を、過酸化水素を含む培養液で実験を行ったところ水素は細胞分裂を抑制したが、これらの水素の作用は細胞分裂のシグナル伝達に係わるMAPKとNF- $\kappa$ Bの活性を抑えたことによると述べている。Ishibashiら<sup>17)</sup>は関節リウマチの患者に水素を1ppm含む生理食塩水を5日間、毎日500mL静注した。水素の効果は関節リウマチのマーカーで検討した結果、水素は関節リウマチの改善に効果のあることが示されたと報告している。

**16-4) 糖尿病:** Kamimuraら<sup>33)</sup>は2型糖尿病モデルマウスを用いて水素の効果を検討した。水素水を長期飲用させると体脂肪や体重を有意に減少させたが、これは水素水が脂肪酸とブドウ糖の消費を促進させる働きがある線維芽細胞増殖因子21の発現を増加させることで酸素の消費量と二酸化炭素の排出量を増加させ、エネルギー代謝を賦活化させることで血漿中のブドウ糖レベルやインスリン、トリグリセリドレベルを低下させたことによると推察している。

**16-5) 皮膚疾患:** Yoonら<sup>34)</sup>はマウスに実験的に2,4-dinitrochlorobenzeで発症させたアトピー性皮膚炎に対する水素の効果を検討した。これによると、水素水によって症状が軽減したが、これは水素が過酸化水素を還元する酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼの活性を上昇させることで炎症性サイトカインを減少させ、喘息、花粉症、アトピー性疾患などのアレルギーを起こす抗体である血清中の免疫グロブリンEのレベルを低下させたことから、水素は免疫反応を緩和することで症状の軽減をもたらしたと述べている。Onoら<sup>26)</sup>はヒトによる研究で、水素が急性紅斑性皮膚炎の治療に有効であったことを報告している。Asadaら<sup>23)</sup>は40歳代の男女による研究で、41°Cの水素水の風呂に入ったり、水素水で洗顔したりすることで、内臓脂肪とLDL-コレステロールの減少に加え、皮膚のシミの黒ずみが小さく薄くなったと報告している。また、Katoら<sup>35)</sup>は紫外線(UVA)照射した線維芽細胞OUMS-36による培養実験で、タイプIコラーゲン産生量が水素水により約2倍増加したこと、およびケラチノサイトHaCaTによる培養実験で、水素水が紫外線照射による細胞死を抑制したことを報告している。さらにヒトによる実験で、水素水浴は皮膚の皺の改善に効果を示したことを報告している。

**16-6) 虚血再灌流:** 野田<sup>36)</sup>は脳白質のモデルとしてマウスの視神経を用い、摘出した視神経を脱酸素・脱グルコース条件下で灌流して検討したところ、あらかじめ水素水を飲

用させたマウスの視神経では複合活動電位の消失も程度が軽く、再灌流後も顕著に回復したことを認めた。これが、水素による活性酸素種除去効果によるものであることは、水素水飲用マウスのオリゴデンドロサイトにおいて酸化傷害のマーカーである8-オキシグアニンの蓄積が有意に抑制されていたことから推察している。Cardinalら<sup>37)</sup>は、臓器移植に関する水素の効果をラットの同種腎移植によって研究している。彼らはLewisラットの両側の腎臓をBrown Norwayラットに移植した後、水素水を150日まで飲用させた。その結果、水素水を飲用させたラットでは腎移植の予後が良好であったが、これは水素の抗酸化剤としての作用に加えて炎症予防作用があることによると述べている。心筋梗塞に関して動物モデルを用いた研究がある。Hayashidaら<sup>38)</sup>はラットの心臓で虚血再灌流実験を行い、水素が左心室の機能回復を促進することから、水素の吸引は冠状動脈の再疎通に伴う虚血再灌流障害に効果があると述べている。

**16-7) 血液透析:** 透析患者の死亡率は5年で39.2%、10年で64.1%であるが、その主な死因は心脳血管合併症とされている。Nakayamaら<sup>18)</sup>は国内7施設、患者309名を対象とし、水素を付加した血液透析療法「電解水透析」(161件)と通常透析(148件)の予後を比較した結果、電解水透析治療を行うことで死亡および心脳血管病(うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳卒中、虚血による下肢切断等)の発症リスクが通常透析と比べ41%抑制されたと述べている。電解水透析とは(株)日本トリムが東北大学慢性腎臓病透析治療共同研究部門との共同研究で開発した方法で、水素含有水を安定的かつ大量に作成するために水の電気分解システムを組み込んだ血液透析システムを用いる透析法である。

**16-8) 緑内障:** 緑内障での神経退行には酸化ストレスやニトロ化ストレスが重要な役割を持つと言われている。Yokotaら<sup>39)</sup>は、ラットの網膜組織を一酸化窒素供与体であるS-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP)を添加した培養条件下で水素の効果を検討した。SNAPは神経細胞層と内果粒層の細胞数を減少させたが水素の存在下では細胞数の減少は抑制された。この機序として、ペルオキシナイトライドは一酸化窒素ラジカルがスーパーオキシドと反応して産生されるが、水素がペルオキシナイトライドを除去することにより網膜細胞の酸化ストレスを防ぎ、神経保護作用を示すと考察している。

**16-9) 軟骨障害:** Hanaokaら<sup>40)</sup>はブタの中足趾関節の軟骨およびラットの膝関節半月を、一酸化窒素供与体であるSNAPを添加した培養条件下で水素の効果を検討している。SNAPによって軟骨細胞は死滅したが、水素の添加によって細胞死は抑制された。ペルオキシナイトライドは軟



骨を構成しているタンパク質を減少させ、マトリックスメタロプロテアーゼの産生を増加させるが、水素はペルオキシナイトライドの作用を抑制した。従って、水素は関節の傷害に治療効果を持つと推測している。

**16-10) 癌：**Saitoh ら<sup>41)</sup> はヒト舌癌細胞(HSC-4)・線維肉腫細胞(HT-1080)を用いた培養実験によって水素の効果を検証した。水素はヒドロキシラジカルを減少させ、HSC-4細胞の増殖を抑制した。またHT-1080細胞では水素は細胞の増殖を抑制し、細胞の変性を引き起こし、浸潤を抑制した。これらのことから、水素は腫瘍の成長や浸潤に対して抑制効果があるとしている。またAsada ら<sup>42)</sup> は、エールリツヒ腹水癌細胞を用いた培養実験によって水素は抗腫瘍効果を示すが、水素水にプラチナコロイド (0.3ppm Pt in 4% polyvinylpyrrolidone) を加えるとさらに抗腫瘍効果が増大したと報告している。プラチナコロイド添加によってプラチナに水素が結合することで抗酸化作用がより強まることKato ら<sup>43)</sup> によって示されている。また、胆嚢癌で肝臓転移をみた72歳女性で化学療法でも癌の進行を抑制できず、膵臓頭部周囲のリンパ節転移も示した患者に水素ガス療法を施行し、3か月後に腫瘍の退縮、最終的には通常の生活が出来るまでに回復したとの症例報告がある<sup>44)</sup>。Liu ら<sup>45)</sup> は膠芽腫のモデルマウスを用いて高濃度(67%)水素ガス吸引療法の効果を検証し、腫瘍の増殖抑制と生存期間の延長を認めている。

**16-11) メタボリック症候群：**予備実験の段階ではあるが、ヒトによる研究で水素の効果は報告されている<sup>16)</sup>。この報告の中で、水素水の摂取によって抗酸化酵素であるSODの有意の上昇、HDL-コレステロールの上昇と総コレステロールの減少が報告されている。

**16-12) 慢性閉塞性肺疾患：**慢性閉塞性肺疾患 COPD では肺での慢性炎症、マクロファージ、好中球、Tリンパ球および線維芽細胞の過活性化が一般に認められる。ステロイドや抗コリン薬などの吸引などの治療法があるが特効的な治療法のないのが現状である。酸化ストレスはCOPDの発症原因ではないかと考えられており、酸化ストレスのマーカであるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>やNOがCOPD患者の呼吸上皮の粘液や、呼気、尿中に見出されている。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>からヒドロキシラジカルが生成されることが知られている。また、COPD発症と高い相関があるとされるペルオキシナイトライドはNOがスーパーオキシドと反応することで生成される。分子状水素がヒドロキシラジカルやペルオキシナイトライドを消去することから、仮説としてではあるが水素療法がCOPD治療に有効であろうと推測されている<sup>46)</sup>。

## 17. あとがき

これまでに水素(H<sub>2</sub>)が主に様々な疾病由来細胞の培養実験や動物実験で効果を持つことが示され、さらに様々なヒトの疾患に対して効果を持つ可能性があることが示唆されている。水素の効果の1つは、細胞や組織を傷害する反応性の強い活性酸素種であるヒドロキシラジカルやペルオキシナイトライドを消去することにある。しかしながら、今回の総説では述べなかったが、水素の作用は活性酸素の除去だけではなく、抗炎症作用、抗アレルギー作用、エネルギー代謝促進効果など多様な効果を示すことが明らかにされつつある<sup>11)</sup>。また、遺伝子発現制御や生体内シグナルの伝達にも水素が関与していることが示されている。まだまだ動物による研究段階で、今後の詳細な水素の作用機序の解明が期待される。水素療法は多くの病気に効果が認められているが、水素のみで病気が予防できたり、治癒できたりするのではなく、あくまで補完療法と考えるべきであろうと思われる。

ネット上では水素療法について色々な情報が飛び交っている。多いのは「水素水は効果があるのか?」というものである。一時、水素水が市販されていた。ペットボトルに詰められていたが、水素はペットボトルを容易に通過するため、消費者の手元に届くころにはほとんど水素は含まれていなかった。近年では、水素水を店頭で販売しているところもある。この場合、水素を逃がさない特製のアルミ製ボトルを用いている。家庭用の水素水生成器も販売されている。大量に水素を吸引し、虚血再灌流障害の治療に使えるような水素ガス発生吸引装置も、爆発の危険性がない新しい製品が開発されている。

手軽で安全で害の無い水素が、これまでの主として培養細胞や動物実験で得られた結果に基づいて、ヒトにおいてはより多くの臨床研究の成果により人々の健康に役立てば良いと思う。

## 謝辞

本論文の英文について校正して頂いたカナダ University Saskatchewan, Department of Biology の Dr. Carlos Carvalho 博士に感謝いたします。

## 文献

- 1) 吉川敏一：フリーラジカルの医学。京府医大誌 120: 381-391, 2011.
- 2) Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K et al.: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals.

- Nat Med 13: 688-694, 2007.
- 3) 小城勝相: バイオファクター (シグナル伝達物質) としての過酸化水素. ビタミン 79: 334-337, 2005.
  - 4) 松本明郎: 一酸化窒素 (NO) による生理機能とその破綻. 基礎老化研究 38: 11c18, 2014.
  - 5) Radi R: Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. J Biol Chem 288: 26464-26472, 2013.
  - 6) 安井耕三: 好中球性炎症の病態と臨床. Inflamm Regen 25: 173-176, 2005.
  - 7) 浅田浩二: 活性酸素によるタンパク質の損傷. Nippon Nogeikagaku Kaishi 62: 1100-1104, 1988.
  - 8) 吉川敏一, 吉田憲正, 近藤元治: 炎症と活性酸素, フリーラジカル. 炎症 13: 413-421, 1993.
  - 9) 黨 康夫, 越野 健, 久保 雅子・他: セレン欠乏症によると思われる心症状を呈した慢性呼吸不全症例の検討. 日胸疾会誌 34: 1406-1410, 1996.
  - 10) 本田理沙, 増田俊哉: ポリフェノール, 化学反応を基盤とする機能性物質, 抗酸化反応から成分間反応まで. 化学と生物 53: 442-448, 2015.
  - 11) 大田成夫: 水素医学の創始, 展開, 今後の可能性: 広範な疾患に対する分子状水素の予防ならびに治療の臨床応用へ向かって. 生化学 87: 82-90, 2015.
  - 12) 厚生労働省 抗酸化物質と健康 2013.  
<https://www.ejim.ncgg.go.jp/public/overseas/c02/02.html> (閲覧日 2019. 10.18)
  - 13) National Institute of Health. Vitamin C.  
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/> (閲覧日 2019. 10.18)
  - 14) Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. Nutr Clin Care 5: 66-74, 2002.  
<http://www.ejim.ncgg.go.jp/public/overseas/c02/02.html> (閲覧日 2019. 10.18)
  - 15) Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M et al.: Pilot study of H<sub>2</sub> therapy in Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Mov Disord 28: 836-839, 2013.
  - 16) Nakao A, Toyoda Y, Sharma P et al.: Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-An open label pilot study. J Clin Biochem Nutr 46: 140-149, 2010.
  - 17) Ishibashi T, Sato B, Shibata S et al.: Therapeutic efficacy of infused molecular hydrogen in saline on rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Int Immunopharmacol 21: 468-473, 2014.
  - 18) Nakayama M, Itami N, Suzuki H et al.: Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H<sub>2</sub>)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: A prospective observation study. Sci Rep 8: 254, 2018.
  - 19) Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T et al.: Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: Administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. Invest Ophthalmol Vis Sci 51: 487-492, 2010.
  - 20) Kato S, Saitoh Y, Iwai K et al: Hydrogen-rich electrolyzed warm water represses wrinkle formation against UVA ray together with type-I collagen production and oxidative-stress diminishment in fibroblasts and cell-injury prevention in keratinocytes. J Photochem Photobiol B: Biology, 106: 24-33, 2012.
  - 21) Yu P, Wang Z, Sun X et al.: Hydrogen-rich medium protects human skin fibroblasts from high glucose or mannitol induced oxidative damage. Biochem Biophys Res Comm, 409: 350-355, 2011.
  - 22) Matei N, Camara R, Zhang JH: Emerging mechanisms and novel applications of hydrogen therapy. Med Gas Res 8: 98-102, 2018.
  - 23) Asada R, Saitoh Y and Miwa N: Effects of hydrogen-rich water bath on visceral fat and skin blotch, with boiling-resistant hydrogen bubbles. Med Gas Res 9: 68-73, 2019.





- 24) Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR et al.: Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*, 102: 1269-1277, 1992.
- 25) Ono H, Nishijima Y, Adachi N et al.: A basic study on molecular hydrogen H<sub>2</sub> inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H<sub>2</sub> level. *Med Gas Res* 2: 21, 2012.
- 26) Ono H, Nishijima Y, Adachi N et al.: Hydrogen (H<sub>2</sub>) treatment for acute erythematous skin diseases. A report of 4 patients with safety data and non-controlled feasibility study with H<sub>2</sub> concentration measurement on two volunteers. *Med Gas Res* 2: 14, 2012.
- 27) 前田史郎 : 基礎量子学, [http://acbio2.acbio.u-fukui.ac.jp/phychem/maeda/kougi/BQC/2009/MA\\_Y15.pdf](http://acbio2.acbio.u-fukui.ac.jp/phychem/maeda/kougi/BQC/2009/MA_Y15.pdf) (閲覧日 2020. 1.18)
- 28) Kurokawa R, Hirano S, Ichikawa Y et al.: Preventing explosions of hydrogen gas inhalers. *Med Gas Res* 9: 160-162, 2019.
- 29) 三宅淳巳 : 水素の爆発と安全性, エネルギーシステム 22 : 9-17, 1997.
- 30) Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T et al.: Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical resistant in mice. *Neuropsychopharmacol.* 34: 501-508, 2009.
- 31) Fu Y, Ito M, Fujita Y et al.: Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 453: 81-85, 2009.
- 32) Meng J, Yu P, Jiang H et al.: Molecular hydrogen decelerates rheumatoid arthritis progression through inhibition of oxidative stress. *Am J Transl Res* 8: 4472-4477, 2016.
- 33) Kamimura N, Nishimaki K, Ohsawa I et al.: Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity* 19: 1396-1403, 2011.
- 34) Yoon YS, Sajo ME, Ignacio RM et al.: Positive effects of hydrogen water on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Biol Pharm Bull* 37: 1480-1485, 2014.
- 35) Kato S, Saitoh Y, Iwai K et al.: Hydrogen-rich electrolyzed warm water represses wrinkle formation against UVA ray together with type-I collagen production and oxidative-stress diminishment in fibroblasts and cell-injury prevention in keratinocytes. *J Photochem Photobiol B* 106: 24-33, 2012.
- 36) 野田百美 : 虚血再灌流に対する分子状水素の保護作用. *脳循環代謝* 26: 77-81, 2015.
- 37) Cardinal JS, Zhan J, Wang Y et al.: Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int* 77: 101-109, 2010.
- 38) Hayashida K, Sano M, Ohsawa I et al.: Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 373: 30-35, 2008.
- 39) Yokota T, Kamimura N, Igarashi T et al.: Protective effect of molecular hydrogen against oxidative stress caused by peroxynitrite derived from nitric oxide in rat retina. *Clin Exp Ophthalmol* 43: 568-577, 2015.
- 40) Hanaoka T, Kamimura N, Yokota T et al.: Molecular hydrogen protects chondrocytes from oxidative stress and indirectly alters gene expressions through reducing peroxynitrite derived from nitric oxide. *Med Gas Res* 4: 18, 2011.



- 41) Saitoh Y et al.: Neutral pH hydrogen-enriched electrolyzed water achieves tumor-preferential clonal growth inhibition over normal cells and tumor invasion inhibition concurrently with intracellular oxidant repression. *Oncogene Res* 17: 247-255, 2008.
- 42) Asada R, Kageyama K, Tanaka H et al.: Antitumor effects of nano-bubble hydrogen-dissolved water are enhanced by coexistent platinum colloid and the combined hyperthermia with apoptosis-like cell death. *Oncol Rep* 24: 1463-1470, 2010.
- 43) Kato S, Hokama R, Okayasu H et al.: Colloidal platinum in hydrogen-rich water exhibits radical-scavenging activity and improves blood fluidity. *J Neurosci Nanotechnol* 12: 4019-4027, 2012.
- 44) Chen JB, Pan ZB, Du DM et al.: Hydrogen gas therapy induced shrinkage of metastatic gallbladder cancer: A case report. *World J Clin Cases* 7: 2065-2074, 2019.
- 45) Liu MY, Xie F, Zhang Y et al.: Molecular hydrogen suppresses glioblastoma growth via inducing the glioma stem-like cell differentiation. *Stem Cell Res Ther* 10: 145, 2019.
- 46) Liu SL, Liu K, Sun Q et al.: Hydrogen therapy may be a novel and effective treatment for COPD. *Front Pharmacol* 2: 19, 2011.



Review

## Reactive oxygen species and hydrogen therapy

Masahito Watanabe<sup>1,\*</sup>, Yuuko Yurugi<sup>2</sup>, Iori Arisue<sup>2</sup>, Hiroyuki Fujita<sup>2</sup>, Megumi Izuta<sup>4</sup>, Masaki Nishii<sup>4</sup>, Kunio Tsukiyama<sup>5</sup>  
Katsuya Watanabe<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Phytomedical Research Laboratory

<sup>2</sup>Department of Rehabilitation Sciences, Faculty of Allied Health Sciences, Kansai University of Welfare Sciences

<sup>3</sup>Department of Rehabilitation Sciences, Faculty of Allied Health Sciences, Yamato University

<sup>4</sup>Department of Occupational Therapy, Hakuho College

<sup>5</sup>Justlink. Co.

<sup>6</sup>Medical Corporation Nissyoukai

### ABSTRACT

#### Objective:

Recently, it has become clear that damage caused by reactive oxygen species, generally referred as “oxidative stress”, is involved in various diseases. In the cell, reactive oxygen species are generated during normal physiological use of molecular oxygen. On the other hand, several lines of research have demonstrated that molecular hydrogen, previously considered to be inert and non-functional in living organisms, reacts with specific reactive oxygen species such as hydroxyl radicals and peroxynitrite. In this review, we will give an overview of the current literature on reactive oxygen species and their interaction with hydrogen as a starting point to discuss hydrogen therapy.

**Key words:** Hydrogen, Therapy, Reactive oxygen species