

## SL1 水素医学の展開：基礎医学から臨床実施へ



日本医科大学大学院加齢科学系専攻細胞生物学分野

太田 成男

分子状水素 (H<sub>2</sub>, 以下、「水素」) には、生体内において抗酸化作用があり、様々な疾患の予防や治療に用いられうることを、2007年に *Nature Medicine* に発表した<sup>(1)</sup>。その後、6年間で各地から水素の医学的効用について研究され、年々発表論文数が増加し、現在では300に及ぶ論文が発表されている<sup>(2)</sup>。

虚血再灌流の際に活性酸素が発生し酸化ストレス障害が生じるが、従来の薬剤は血流によって患部へ到達するので、発生した後に活性酸素を有効に消去できない。それに対し、水素は拡散性にすぐれているので、血流によらず患部に到達できるという特徴がある。また、水素は水にも油にも溶けるので、膜を通過して細胞内へ速やかに拡散できる。

また、水素は、ヒドロキシルラジカル (・OH) やペルオキシナイトライト (ONOO<sup>-</sup>) のような酸化力が強力な活性酸素種を選択的に消去し、生体内でシグナルとして機能する活性酸素種は除去しないので代謝を乱さず、副作用の心配が少ない<sup>(1)</sup>。

当初は、水素による抗酸化作用を中心に考えていたが、多くのモデル動物への効果から、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が水素にはあることが明らかにされた。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明らかにされているが、その分子機構は解明されていない。

水素は、水素ガスの吸引 (肺から)、水素を溶解した水 (水素水) を飲む (胃腸から)、水素を溶解した点滴液の点滴あるいは腹腔注射 (直接注入)、点眼 (目から)、溶存水素お風呂への入浴 (皮膚から)、水素発生クリーム (皮膚から) など多様な方法で摂取できる。水素水を飲むと40%の水素は体内で消費されることが明らかにされている。

最近、臨床試験もすすみ、患者に対しての効果も明らかにされている。すでに、水素水の効果は、ミトコンドリア病、放射線治療の副作用、軽度糖尿病、関節リウマチ、運動による疲労、パーキンソン病などへの改善効果が論文として発表された。とりわけ、パーキンソン病への改善効果は、二重盲検によって有意な改善効果を認めている<sup>(3)</sup>。

水素ガスを吸わせることで、脳梗塞<sup>(1)</sup>、心筋梗塞モデルラット<sup>(4)</sup>において顕著な効果が示されている。その結果を踏まえて、慶應義塾大学病院を中心に臨床試験が進められており、その結果が期待される。ラットを用いて心室細動による心肺停止モデルを作成し、5分間の心停止状態の後に胸骨圧迫や人工呼吸を行う心肺蘇生を行ない、心肺蘇生開始時から蘇生後2時間まで2%水素ガスの吸入を行うと、脳機能スコア・心機能および生存率は対照グループと比較して著しく改善した。この効果は、低体温療法のみを行ったグループとほぼ同等であり、さらに水素ガス吸入と低体温療法を併用したグループで最も高い改善効果を認めた。また、水素ガス吸入により、蘇生後の全身性炎症反応物質 (サイトカイン) の上昇も抑制した<sup>(5)</sup>。サイトカインの持続的な上昇は重症患者における病態増悪因子と考えられているので、この抑制効果は、低体温療法には見られない水素ガス吸入に特徴的な利点と考えられる。

このように、水素ガスを吸引させると、炎症性サイトカインの上昇を抑制するので、敗血症モデル動物に有効であることが示されている<sup>(6)</sup>。また、発達期における麻酔 (セボフルラン) による神経死も抑制されることが、動物実験で示させている。

なお、マイナス水素イオン、プラズマ水素、固体水素、水素吸蔵サンゴ、活性水素と表記された商品と本研究は無関係であることを明記したい。

(1) Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Ohsawa I, et al. *Nat Med*. 2007; 13: 688-694.

(2) Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. Ohta S. *Curr Pharm Des*. 2011;17:2241-2252.

(3) Pilot study of H<sub>2</sub> therapy in Parkinson's disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Yoritaka A, et al., *Mov Disord*. 2013; 28: 836-839.

(4) Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. Hayashida K, et al., *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 373 :30-35.

(5) H<sub>2</sub> gas improves functional outcome after cardiac arrest to an extent comparable to therapeutic hypothermia in a rat model. Hayashida K, et al., *J Am Heart Assoc*. 2012; 1: e003459.

## SL2 急速に変貌しつつある侵襲性肺炎球菌およびレンサ球菌感染症



特別講演

北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室  
生方 公子

肺炎球菌あるいは $\beta$ 溶血性レンサ球菌感染症は、劇症型レンサ球菌感染症（STSS）を除き、主に小児で問題となる感染症と捉えられてきた。しかし、先進諸国においては高齢者人口の相対的増加、医療の進歩、医療制度の変化、経済活動の活発化に伴い、市中において発症する侵襲性感染症も著しく変貌してきている。わが国においても、2000年以降原因菌は次第に変化してきたが、当時注目されたのは従来病原性がほとんどないとされていたC、G群レンサ球菌（正式名は*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE))である。本菌がA群溶血性レンサ球菌（GAS）と同様の壊死性筋膜炎等を惹起し、死亡例も認めたことが注目されたのである。

これを契機にH19年度（2007年）から、厚生労働科学研究費補助金事業「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」の研究テーマのひとつとして“肺炎球菌と $\beta$ 溶血性レンサ球菌に起因する侵襲性感染症に関する研究”が採択され、2期6年にわたって細菌と発症例の背景因子に関する疫学解析、ゲノム解析等を通じて病原性が比較研究されてきた。それらの中から、救急医療に携わる方々に関連する成績について述べたい。

疫学研究には、全国340医療機関に所属する細菌検査室に協力を頂いた。後半3年間に3,000株を超える膨大な菌株の送付を受けた。収集菌株は、i)肺炎球菌が1,317株（43.8%:成人由来が714株）、ii) GASが336株（11.2%、成人由来は275株）、iii) SDSEが695株（23.1%、成人由来689株）、iv) B群レンサ球菌（GBS）が582株（19.4%、成人由来442株）、v) その他レンサ球菌76株（2.5%）、という割合であった。これらの菌株については、遺伝子レベルでの耐性解析、病原性と関わる莢膜（肺炎球菌とGBS）と、菌体表層に存在するMタンパク（GASとSDSE）を解析した。また、発症例の背景因子と予後に関わるリスクファクターについて、それぞれの菌種ごとに統計解析がなされた。SDSEのゲノム解析は、私どもによってヒト由来が2株、ブタ由来株が1株行われ、GASと比較されている。

多くの症例が時間外受診を含めて救急外来を受診していることが注目され、しかも肺炎球菌とGAS感染症例では入院後28日以内の死亡例と重篤な後遺症を残した例を含めると25%以上に達している。しかも急速な転帰をとる例が多い。IPD由来の肺炎球菌の莢膜型は現在93種と極めて多彩であるが、小児に対する7価結合型ワクチン（PCV7）の導入に伴い、成人由来株の莢膜型も大きく変化し、菌のreplacementが生じつつある。このような変化は、莢膜をコードする遺伝子領域の両側に耐性に関わる遺伝子が存在し、この領域が遺伝子組み換えを起こす（capsular switching）ことによる。肺炎球菌に限らず、レンサ球菌においても、抗菌薬とワクチンの選択圧によって菌の耐性化や病原性が変化してきている。菌は棲息環境に適応し進化し続けている。

ゲノム解析はGASとSDSEが極めて近縁の菌、すなわち多数ある病原因子の多くが共通していることを明らかにした。このことが両菌における疾患として、化膿性疾患の多いことと関連しているのであるが、GASにはSDSEにはない重要な病原因子が存在していることが、病態の違いに反映されていると考えている。

それぞれの菌種ごとの発症例について、後遺症なく救命しえた症例群と入院28日以内の死亡例群に分け、入院時における患者の年齢や基礎疾患の有無、血液検査所見等を統計解析し、予後不良に関わる因子を明らかにしている。これらについても述べたいと考えている。

## SL3 宇宙と医学 —安全な暮らしを支える宇宙開発—



宇宙航空研究開発機構（JAXA）有人宇宙環境利用ミッション本部宇宙医学研究センター  
向井 千秋

宇宙でも地球でも安全・安心な生活を確立するうえで、医学や医療技術は大きな役割を担っています。また、宇宙開発は有人・無人の探査を通じて人の生活圏の拡大や科学・技術の発展を目指しています。

**1) 有人宇宙探査（Human Space Exploration）を支える医学・医療技術：**

1961年にYuri Gagarinが人類初の宇宙飛行をしてから50年余りが経ちます。人類はこの間に重力を振り切り宇宙飛行をするロケット技術、地球周回軌道に長期滞在する技術、地球帰還技術等の有人宇宙技術を獲得してきました。日本でも1985年には宇宙飛行士が訓練を開始し、これまでに9人の日本人が16回の宇宙飛行（初のソユーズ商業利用で飛行した日本人ジャーナリストを含む）を行い、人類の活動圏を地球から宇宙にまで広げてきています。今や「宇宙で生活し仕事をする」ことが日常茶飯事になりました。当初は米ソの国威発揚が原動力で推進された宇宙開発も現在では国際協力が必要不可欠で、この国際協力の象徴的なプロジェクトが国際宇宙ステーション（International Space Station, ISS）計画です。地球の低軌道を周回するISSは、既存の重力レベルが微小重力環境というユニークな多目的施設で、材料科学、生命科学、技術開発、天体や地球の観測、そして、教育等に利用されています。日本人宇宙飛行士も2年に3人程度の頻度で、6ヶ月程度の宇宙滞在を行っています。

宇宙飛行を健康で安全に行うために医学が果たす役割は非常に大きく、そのチャレンジの多くは、地球低軌道より遠い月や火星に人類の活動を展開（Exploration）するための医療技術を開発し、その技術を地上に還元することです。さらに、職業飛行士だけではなく、一般の老若男女が宇宙旅行を楽しめるようにするための医療技術を開発していくことも大事なことです。また、この分野を支える研究は、重力や上下の空間識が人や生物に果たす役割を究明していくものです。宇宙航空研究開発機構（JAXA）は日本人宇宙飛行士の健康管理技術をより確実なものにするために、2007年4月に宇宙医学生物学的研究室（JAXA Space Biomedical Research Office, J-SBRO）を、そして、2012年には宇宙医学研究センター（JAXA Center for Applied Space Medicine and Human Research）を設立しました。JAXAは宇宙飛行の医学的リスクの軽減、健康管理技術の向上、基礎医学研究、研究コミュニティの連携強化、成果の地上社会への貢献等を目的に、生理的対策、精神心理支援、宇宙放射線被ばく管理、宇宙船内環境整備、遠隔医療技術開発を推進しています。また、「宇宙医学は究極の予防医学」、そして、「社会に役立つ宇宙医学」をモットーに、その成果を宇宙飛行士のみならず社会に還元すべく研究を行っています。

**2) 宇宙基盤技術の人間生活への応用：**

多くの宇宙開発技術が地上に還元されていますが、とくに人工衛星を利用した通信技術や地球環境の観測技術は、人間生活の安全保障に不可欠です。宇宙飛行士にとっても究極の遠隔地である宇宙と地球を結ぶ手段として遠隔通信は必須で、これは宇宙飛行士の健康管理（遠隔医療）をはじめ、遠隔教育、機材の遠隔操作等に使われていて有人宇宙飛行を支える大きな基盤技術となっています。また、様々な人工衛星から地球を観測するとオゾン層の破壊、火山活動、台風・降雨状況、流水分布、海面温度や植物性プランクトン生息、植生分布などが監視でき、天気予報、災害防止、地球温暖化防止、海洋汚染防止、森林破壊防止、砂漠化防止などに役立っています。

今後、宇宙開発は宇宙商業利用の促進はもとより、一般人の宇宙旅行がそう遠からぬ未来に実現可能となる時代を迎えようとしています。そして、宇宙開発は、“人類のための宇宙開発（Space for Humanity）”を合言葉に、開発技術を地上に還元していくことが強く求められています。このような時代に医学が宇宙開発に果たす役割は非常に大きいのです。