

## パーキンソン病モデルマウスにおける水素含有飲用水の効用

藤田 慶大

九州大学薬学府病態生理学分野

この度、第 19 回日本病態生理学会大会におきまして、奨励賞を受賞いたしました。審査に携わった先生方、並びにこれまで私の研究に多大なご尽力を賜りました多くの先生方に、この場をお借りいたしまして深く感謝いたします。

私の研究テーマは、「脳内酸化ストレスに対する水素分子の神経保護作用の検討」です。水素分子に関する研究は、ごく最近注目され始めたため、あまり馴染みのない方も多いかと存じます。遡ること 2 年前の 2007 年、日本医科大学の太田成男教授の研究グループが「水素分子は選択的に細胞障害性ラジカルを消去することで抗酸化作用を示す」ことを、Nature Medicine にて報告されました。この論文では、水素分子を添加した細胞培養液によって、活性酸素消去による細胞障害抑制効果を発見しただけでなく、ラット中大脳動脈における虚血・再灌流モデルに対して 2%水素ガスを吸入させると脳梗塞巣の拡大が著明に抑制され、活性酸素産生も抑制されることを報告しました。さらに、水素分子は数ある活性酸素のうち、ヒドロキシルラジカルを選択的に除去することを見出しました。この報告以降、水素分子の抗酸化作用に関する論文が立て続けに発表され、近年注目されている大変興味深い分子です。

酸化ストレスの原因として最も問題とされているのが、活性酸素による細胞障害です。活性酸素は、生体内で絶えず産生されるもので、たとえばミトコンドリアで ATP を作り出す際に、電子伝達系で生成されるだけでなく、マクロファージのような貪食細胞が異物消化のために使用することもあります。さらに活性酸素がシグナル伝達にも影響することがあり、生体にとって必須であるとも言えます。しかし、活性酸素も大量に産生されればかえって細胞障害性を示すようになり、さまざまな疾患時に活性酸素が細胞障害性に働くことがしばしば問題となっています。

活性酸素が原因による疾患のうち、脳においては脳梗塞のほか、神経変性疾患のひとつであるパーキンソン病もその代表的な疾患として認知されるようになりました。パーキンソン病は固縮・振戦・無動・姿勢反射障害といった行動障害を主症状とする疾患であり、病理学的所見としては、黒質線条体経路に分布しているドパミン神経が脱落することが主な特徴です。これまでパーキンソン病患者の死後脳を調査した結果、黒質線条体の神経変性が起こっているだけでなく、活性酸素産生が亢進していたことを示す様々な結果が報告されてきました。パーキンソン病は大別すると、孤発性（90%）と家族性（10%）に分けられますが、原因遺伝子のある家族性疾患の研究と異なり、孤発性疾患の場合は研究ツールとして黒質線条体のドパミン神経の脱落を促す薬剤がこれまで使用されてきました。薬剤

としては、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) や rotenone, 6-hydroxydopamine (6-OHDA), paraquat などが挙げられます。このうち最も汎用されている薬物は MPTP です。この薬剤はもともと合成麻薬の副産物として発見された化合物であり、30 年ほど前、アメリカで麻薬使用者にパーキンソン病様症状が現れたことから、黒質線条体のドパミン神経を脱落させる薬物であることが判明しました。

さて、MPTP による黒質線条体のドパミン神経脱落は、ミトコンドリア complex I を阻害することに起因していますが、この障害は大量の活性酸素の産生を促します。また、細胞死が始まると、脳内のマクロファージ様免疫担当細胞であるミクログリアが活性化し、更に活性酸素を放出することで、黒質線条体における活性酸素量が顕著に増加します。このような活性酸素産生により、神経細胞はますます脱落していきます。

私たちは、この活性酸素産生による神経細胞死に注目し、活性酸素消去による神経変性を抑制する抗酸化物質の探索と検証を始めました。

研究を開始した当初は、水素分子の抗酸化作用を検証していた訳ではありませんでした。「アルカリ電解水」が低い酸化還元電位 (oxidative reductive potential) を示すことに注目していた私たちは、この飲用水をマウスに飲ませて、MPTP 障害を抑制しようと考え、研究を始めました。その後、この飲用水には水素分子が溶存していること、および水素分子がドパミン神経細胞の脱落を抑制することを突き止め、活性酸素が原因とされる神経変性に対して水素分子が神経保護作用を示すことを示しました。

水素分子を抗酸化物質として利用することは、いくつかの利点があります。たとえば、水素分子が本当にラジカルスカベンジャーとしてヒドロキルラジカルを選択的に消去するのであれば、先に述べたように通常必要とされる活性酸素を減少させることはないだけでなく、水素分子の移行性を考慮しても非常に有用なツールであると言えます。水素分子をガスとして吸入することには、水素の爆発性を気にして抵抗感があるかもしれませんが、太田教授らの研究結果から、水素ガスの爆発危険濃度である 4.7% を下回る、2% で十分な効果が示されています。飲水した場合は、例えば飽和濃度の水素水をラット胃内に投与すると、わずか 3 分で血液中に水素を検出できることも判明しています。さらに私たちの研究を含めたいくつかの研究結果より、水素分子を溶解させた飲用水を用いれば、大変安全に飲用でき、有効な結果を得られることが大いに期待できます。すでに臨床応用が始まっているだけでなく、例えば潜水病に水素ガス吸入が有効であることが知られているなど、実際に水素分子による治療、水素医学が注目を受け、認められるようになっていきます。

私たちは科学者として、水素分子の抗酸化効果を科学的なアプローチで証明することを命題として研究をしています。そして将来、病院やさまざまな医療現場において水素分子が活躍することを期待しています。

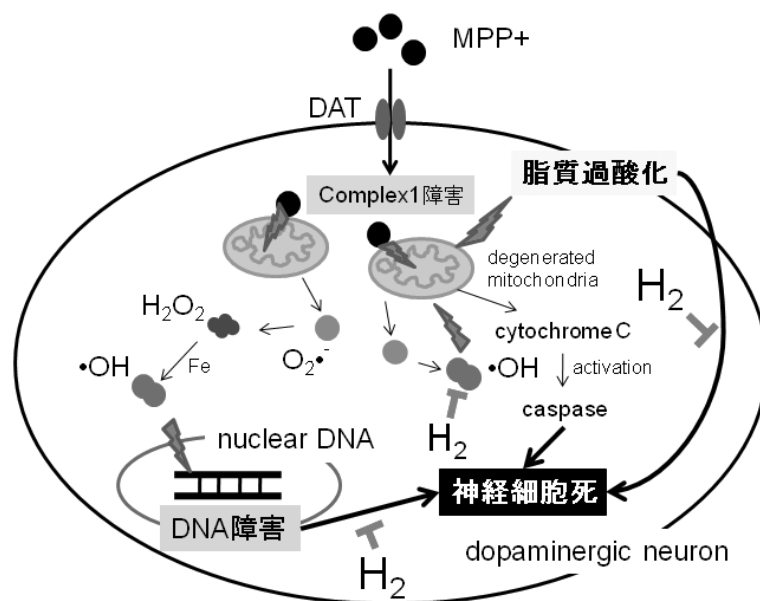


図 MPTP による細胞死と水素分子の抗酸化作用による神経保護効果