



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和4年2月17日

岡山大学

## 急性呼吸促迫症候群への長期的な水素ガス吸入は、 肺内の炎症を軽減し、慢性期の呼吸機能低下を緩和する

### ◆発表のポイント

- ・ 本研究成果は、急性呼吸促迫症候群(ARDS)<sup>用語1</sup>への長期的な水素ガス吸入が、慢性期の呼吸機能低下を緩和する可能性を示唆するものです。
- ・ 小動物実験で、ARDSを模したブレオマイシン肺傷害への水素ガス吸入が、肺の免疫細胞である肺胞マクロファージの炎症物質の産生を抑制し、肺の器質化を軽減しました。
- ・ 今後研究が進むことで、ARDSの後遺症軽減に役立つ新たな治療法として期待されます

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）救命救急・災害医学の青景聡之助教、内藤宏道准教授、中尾篤典教授の研究チームは、長期的な水素ガス吸入を小動物の急性呼吸促迫症候群(ARDS)を模したブレオマイシン肺傷害に対して行うことで、慢性期の肺の器質化(線維化<sup>用語2</sup>)と呼吸機能低下が緩和することを示しました。

これらの研究結果は、令和3年10月31日の英国の呼吸器内科雑誌「*BMC Pulmonary Medicine*」の Research article として掲載されました。

ARDSは過剰な炎症に起因することがわかっていますが、炎症自体が収まった後も肺の器質的な障害(線維化)が残存し、長期的な後遺症に苦しむ患者さんがいます。水素には活性酸素を還元し無毒化する効果が知られていますが、私たちは水素にはさらに炎症を緩和させる効果があることを報告してきました。ARDSの原因となる過剰な炎症を長期的な水素ガス吸入によって抑制することで、慢性期の呼吸苦の後遺症を緩和できると考えられます。

本研究成果は、ARDSの後遺症に苦しむ数多くの患者を救う新たな治療法となる可能性があり、新型コロナウイルス感染症のような呼吸器感染症にも応用できる可能性があります。

### ◆研究者からのひとこと

私たちの研究室では、水素ガスや一酸化炭素ガスなどの気体を用いた治療開発の研究を行っています。基礎研究から臨床研究まで、肺炎や臓器移植、クラッシュ症候群、肺挫傷、ECMOなど様々な病態の研究も行っています。興味のある方はぜひご連絡ください。



青景助教



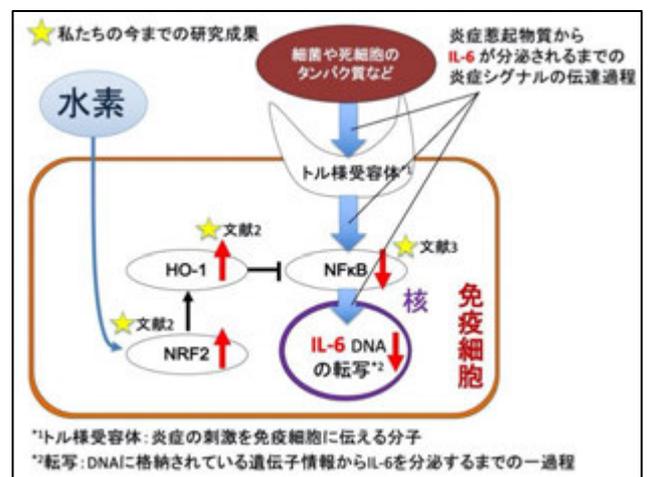
## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

急性呼吸促迫症候群(略語 ARDS)は肺炎、敗血症などによって生じる全身性炎症が肺に波及することで生じる急性呼吸不全です。日本では年間約 8000 人の患者さんが罹患し、死亡率は 20%以上であり大変重篤な病気です。最近では新型コロナウイルス感染症の重症化の原因として注目されています。酸素療法、人工呼吸器、ECMO を用いた呼吸の補助療法が治療の中心であり、効果が証明された薬剤はありません。また ARDS から回復しても、元どおりの呼吸状態に回復せず、後遺症に苦しんでいる方もいます。

水素ガスは、有害なヒドロキシラジカルという活性酸素を還元させ、無害化することが権威ある科学雑誌 Nature Medicine に報告されています<sup>文献1</sup>。その効果はさらに生体の様々な分子やタンパク質に影響与えるものと考えられています。私たちはこれまでに、肺炎や肺傷害を模した小動物実験から、水素ガスの吸入が炎症を抑制する分子 NRF2 や炎症を促進する分子 NFκβ に働きかけ、インターロイキン 6(IL-6)<sup>用語3</sup>などの炎症物質の産生を抑制することを報告してきました(図1)<sup>文献2,3</sup>。しかし、患者さんにとって最も重要な効果指標である呼吸機能の改善効果ははまだ証明されておらず、水素ガス吸入が症状や後遺症の緩和に有効であるかどうかは、今までわかっていませんでした。



【図1】水素ガスによる抗炎症作用のメカニズムと私たちのこれまでの研究成果

#### <研究成果の内容>

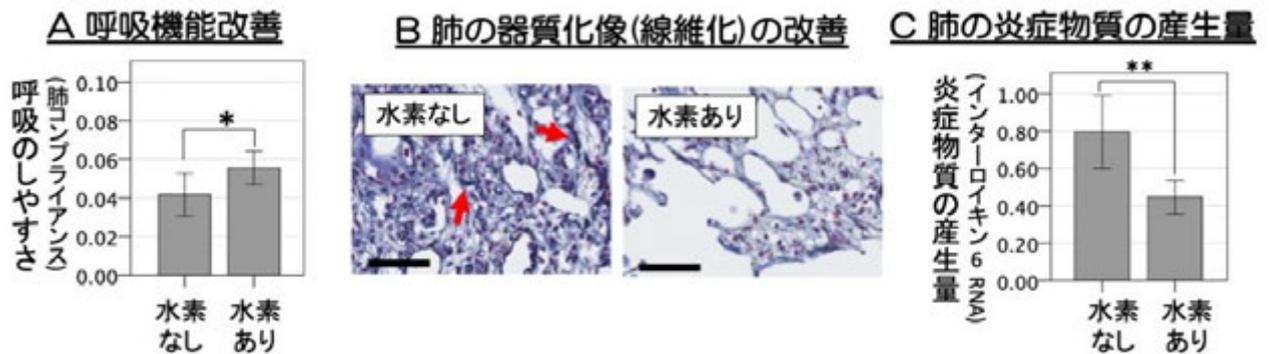
私たち岡山大学学術研究院医歯薬学域(医)救命救急・災害医学の青景助教・内藤准教授・中尾教授の研究チームは、ARDSに対する長期的な水素ガス吸入に慢性期の呼吸機能低下の緩和作用があることを報告しました(図2)。

ARDSでは、炎症が持続することで、肺のダメージが強くなり、肺の器質化(線維化)が生じることがわかっています。本研究成果は、ARDSを模したブレオマイシン誘発肺傷害モデルに対して、水素濃度3.2%、3週間、1日6時間の水素ガス吸入を行うことで肺内の炎症性サイトカイン(インターロイキン6、インターロイキン4、インターロイキン13)の発現を抑制し、結果的に慢性期の肺の器質化(線維化)が軽減されることを示しました。また、肺の中の組織変化(顕微鏡による観察)だけでなく、呼吸機能の悪化(肺の膨らみやすさを示す指標:肺泡コンプライアンスの低下、肺の縮まろうとする力を示す:肺泡エラストランスの上昇)が緩和されることを世界で初めて証明しました。さらに器質化(線維化)抑制の機序として、肺内の免疫細胞である肺泡マクロファージにおけるインターロイキン6の産生低下と、肺の線維化に機能する免疫細胞(M2様マクロファージ)の出現率の低下、線維化を誘発する分子(TGFβ)を分泌する細胞の減少が関与することが示唆され



PRESS RELEASE

ました。



【図 2】水素ガス吸入の評価。水素なし：肺傷害後に水素吸入を行わなかった動物。水素あり：肺傷害後に水素吸入を行った動物。

- A) 呼吸機能の評価。水素ありの方が呼吸のしやすさが改善している。
- B) 青紫の強さが肺の線維化の強さを表している。水素ありの方が肺の線維化が少ない。
- C) 肺内の炎症物質（インターロイキン6 RNA）の産生量は、水素ありの方が少ない。

<社会的な意義>

今回、私たちの研究成果は、水素ガスの吸入が ARDS の症状や後遺症の緩和に有効な治療となる可能性を示唆しています。今後、臨床研究にて ARDS 患者への有効性と安全性を確立し、医療現場に水素ガス吸入療法という新たな治療を提供できるように研究を進めていきたいと思いをします。

■論文情報

論文名：The effects of inhaling hydrogen gas on macrophage polarization, fibrosis, and lung function in mice with bleomycin-induced lung injury

掲載紙：BMC Pulmonary Medicine 21:339 (1-15), 2021

著者：青景聡之、瀬谷海月、平山隆浩、野島 剛、池谷真澄、石川倫子、寺崎泰弘、谷口暁彦、宮原信明、中尾篤典、大澤郁朗、内藤宏道

DOI：10.1186/s12890-021-01712-2

URL：https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-021-01712-2



■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤 C・19K09416，研究代表：青景聡之）（19K09416）および帝人ファーマ助成金(TJNS20190415006)の支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明・文献

用語 1: 急性呼吸促進症候群(略語 ARDS)とは、肺炎、敗血症などを起因とした全身性炎症が肺に波及することで生じる急性呼吸不全です。新型コロナウイルス感染症では重症化の原因とされています。



## PRESS RELEASE

用語 2: 線維化: たとえば皮膚に傷がついたときに、その傷を修復するために新しい組織で覆われます。ただその傷は元どおりならず、分厚くて頑丈な組織ができます。その別の分厚くて頑丈な組織に置き換わる過程を“線維化”といいます。これは皮膚に限らず、肺を含めさまざまな臓器で生じます。この別の組織に置き換わることによって、組織は硬くなりますが、臓器の機能は元どおりならず、傷つく前より低下することが知られています。この“線維化”の状態が重大であればあるほど、患者には後遺症として症状が持続することになります。

用語 3: インターロイキン6 とは様々な刺激によって免疫細胞から産生されるタンパク質で、他の免疫細胞の働き（菌の除去や菌への攻撃など）を強めます。しかし、インターロイキン6の産生が過剰になると一部の免疫細胞は、自分の組織（肺、肝臓など）を攻撃することで、様々な臓器の傷害を引き起こすことが知られています。

文献 1: Ohsawa, I., Ishikawa, M., Takahashi, K., Watanabe, M., Nishimaki, K., Yamagata, K., Katsura, K., Katayama, Y., Asoh, S. & Ohta, S. (2007) Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, *Nat Med.* 13, 688-94.

文献 2: Kawamura, T., Wakabayashi, N., Shigemura, N., Huang, C. S., Masutani, K., Tanaka, Y., Noda, K., Peng, X., Takahashi, T., Billiar, T. R., Okumura, M., Toyoda, Y., Kensler, T. W. & Nakao, A. (2013) Hydrogen gas reduces hyperoxic lung injury via the Nrf2 pathway in vivo, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 304, L646-56.

文献 3: Kohama, K., Yamashita, H., Aoyama-Ishikawa, M., Takahashi, T., Billiar, T. R., Nishimura, T., Kotani, J. & Nakao, A. (2015) Hydrogen inhalation protects against acute lung injury induced by hemorrhagic shock and resuscitation, *Surgery.* 158, 399-407

### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）

救命救急・災害医学

助教 青景 聡之

（電話番号）086-235-7427（FAX）086-235-7427



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。