

電解還元水研究報告

～2011年の研究結果～

1. 慢性腎臓病 (CKD)
2. 末期腎不全 (血液透析治療)
3. 基礎研究 (九州大学)
4. 今後の研究展開

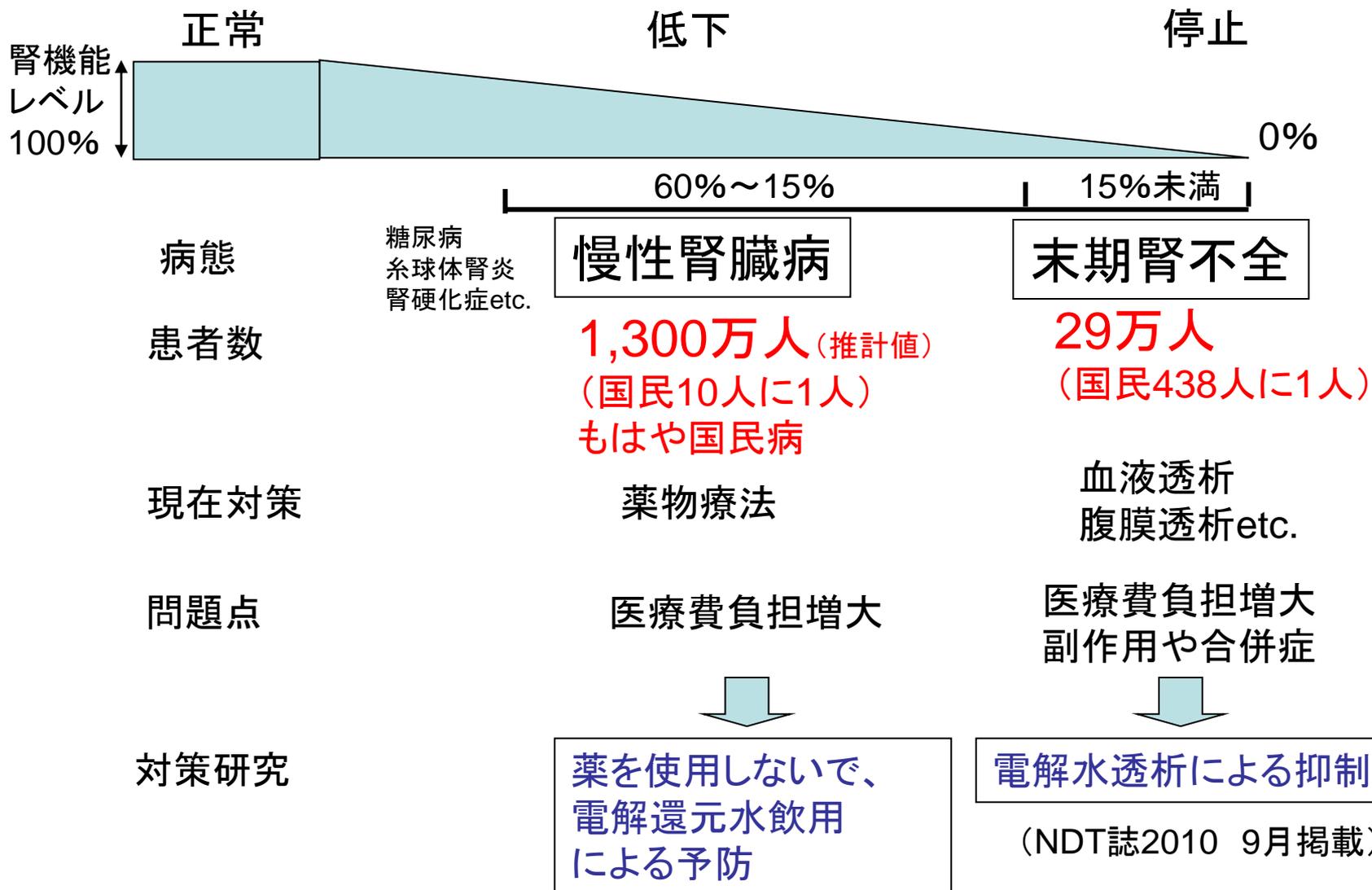
学会・研究会発表11演題。論文5報。

2012年1月

2011論文・学会研究会発表一覧

研究名	学会名・共同研究者
還元水の健康効果に関する先端研究	Trends in Food Science and Technology 電子版 白畑實隆等
電解還元水と分子状水素とPtナノ粒子を含むそのモデル水の神経保護効果	BMC Proceedings 2011, 5(Suppl 8):P69 Hanxu Yan等
水素分子とPtナノ粒子を含む水の抗糖尿病効果	BMC Proceedings 2011, 5(Suppl 8):P18 白畑實隆等
Dahl 食塩感受性ラットの加齢に伴う心腎連関障害における高濃度水素含有電解水の保護効果	アメリカ腎臓学会 Kidney Week 2011 朱万君等
水素含有電解水の飲用は慢性腎不全の加齢に伴う心腎連関障害を抑制する	第13回日中高血圧シンポジウム 朱万君等
水素分子又は白金ナノコロイド粒子含有水による抗酸化効果の機構解析	第10回日本機能水学会学術大会 金城智也等
電解還元水モデル水によるヒト白血病由来HL-60細胞死誘導効果の解析	第10回日本機能水学会学術大会 濱崎武記等
水素含有電解水素水の飲用は慢性腎不全の加齢に伴う心腎連関障害を抑制する	第10回日本機能水学会学術大会 朱万君等
電解水透析 —多人数用水処理システム— 一体型の開発—	第20回日本次世代人工腎臓研究会 樺山繁等
電解還元水による線虫の寿命延長機構	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 75 (7), 110072-1-5, 2011(日本農芸化学会学術誌) Hankxu Yan等
電解水透析における血圧変動の検討	第56回日本透析医学会学術集会 森淑江等
電解水透析における栄養評価	第56回日本透析医学会学術集会 植村進等
水素含有腹膜透析液	第56回日本透析医学会学術集会 樺山繁等
電解水透析液の溶存水素濃度の検討	第56回日本透析医学会学術集会 清水洋一等
電気分解による高濃度水素水の飲用は慢性腎臓病(CKD)ラットの虚血再還流による心腎連関障害を抑制する	第54回日本腎臓学会学術総会 朱万君等
水素含有電解水の飲用は慢性腎不全の加齢に伴う心腎連関障害を抑制する	第11回日本抗加齢医学会総会 朱万君等
電気分解によって生成した高濃度水素水の飲用は、Dahl塩感受性ラットの虚血再還流誘導による心腎連関障害を抑制する	Nephrology Dialysis Transplantation 朱万君等

腎機能レベルと対策



(NDT誌2010 12月電子版掲載)

急性腎障害に対する 短期飲用試験

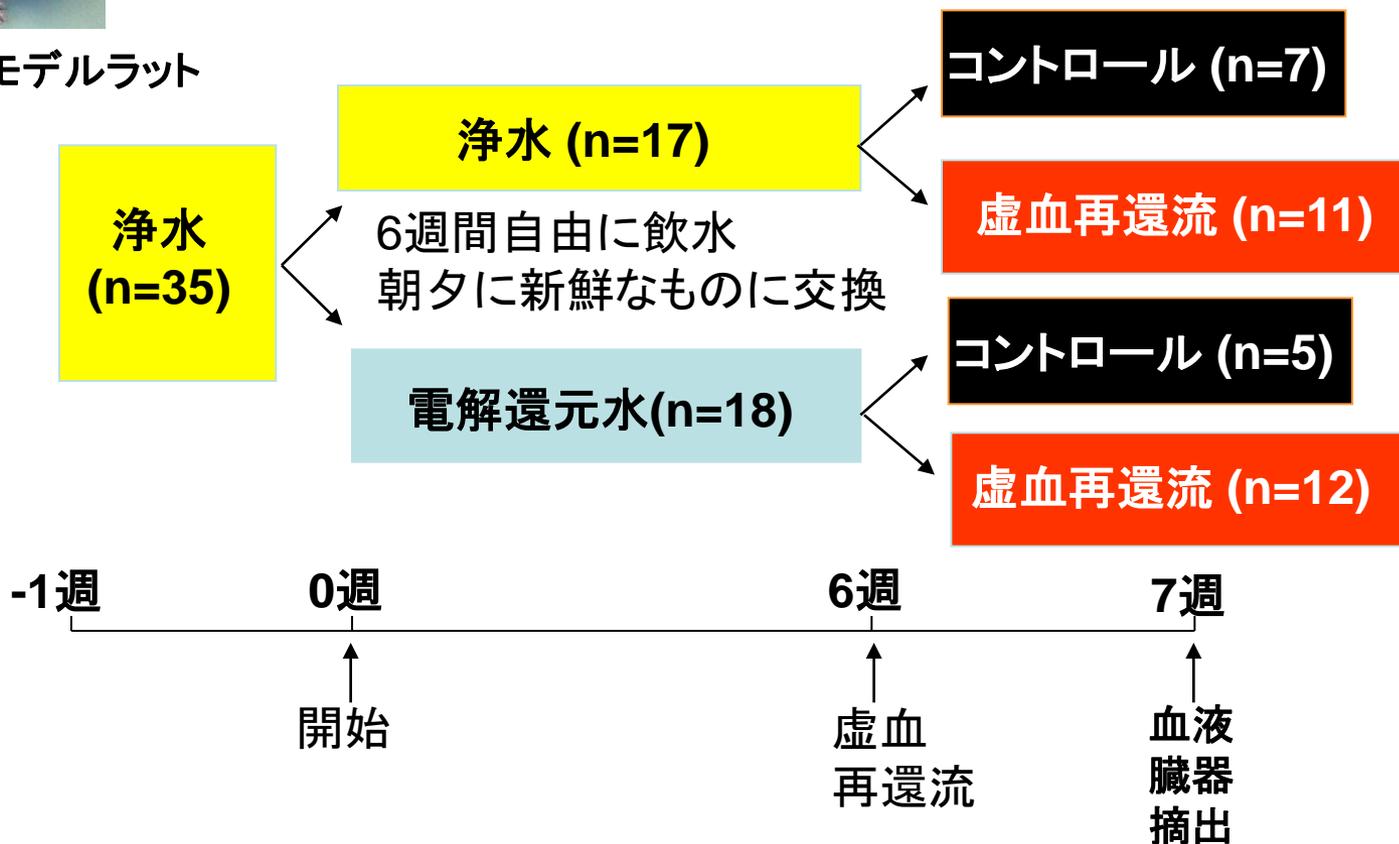
慢性腎臓病対策研究

(短期飲用 急性腎障害)

実験プロトコール



慢性腎臓病モデルラット



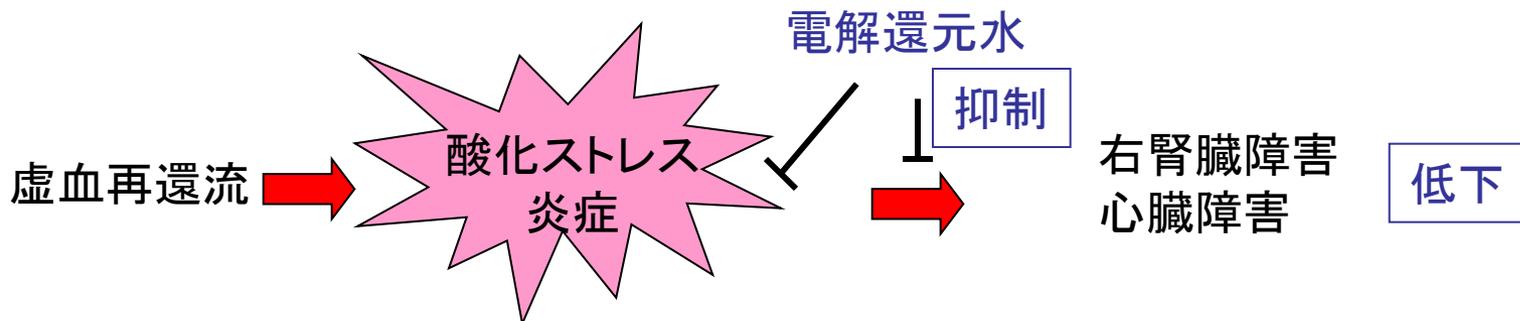
低塩食: 餌の塩化ナトリウム含量は0.5%とした。日本の多くの動物機構で一般餌として使用されている

コントロール: 刺激なし

虚血再灌流: 左側腎臓を45分間クリッピングし、その後外す

結果まとめ (短期飲用 急性腎障害)

	試験項目	左側腎への虚血再還流後の影響	電解水の効果
血液	1. 血漿MCP-1(炎症マーカー,pg/ml)	22.1が28.4へ上昇	→ 有意な上昇なし
	2. メチルグリオキサール(尿毒素,nM)	92.8が106.4へ上昇	→ 有意な上昇なし
	3. 血中尿素窒素(腎機能障害レベル,mg/dl)	19.0が23.0へ上昇	→ 有意な上昇なし
右腎臓	1. 糸球体癒着率(ろ過機能障害レベル,%)	3.6が9.2へ上昇	→ 4.7 上昇に留める
	2. 炎症細胞(ED1)数(炎症レベル,個)	64.7が75.3へ上昇傾向	→ 41.0へ逆に低下傾向
	3. ニトロチロシン(酸化ストレスレベル,%)	1.46が5.51へ上昇	→ 2.93上昇に留める
心臓	1. 心筋線維化(心組織障害レベル,%)	3.0が3.9へ上昇	→ 2.9へ逆に低下傾向
	2. 炎症細胞(ED1)数(炎症レベル,個)	60.4が99.9へ上昇	→ 40.9へ逆に低下傾向
	3. ニトロチロシン(酸化ストレスレベル,個)	41.3が70.3へ上昇	→ 30.2へ逆に低下傾向
	4. 4HNE(脂質酸化レベル,%)	46.1が63.0へ上昇	→ 47.8上昇に留める



電気分解によって生成した高濃度水素水の飲用は、Dahl塩感受性ラットの虚血再還流誘導による心腎連関障害を抑制する

欧州腎臓・透析移植学会の学会誌 (Nephrology Dialysis Transplantation) の電子版に掲載

NDT Advance Access published December 30, 2010

Nephrol Dial Transplant (2010) 0: 1-7
doi: 10.1093/ndt/gfq727

Original Article

Intake of water with high levels of dissolved hydrogen (H₂) suppresses ischemia-induced cardio-renal injury in Dahl salt-sensitive rats

Wan-Jun Zhu^{1,2}, Masaaki Nakayama^{3,4}, Takefumi Mori^{1,3}, Keisuke Nakayama¹, Junichiro Katoh¹, Yaeko Murata¹, Toshinobu Sato¹, Shigeru Kabayama^{2,3} and Sadayoshi Ito^{1,3}

¹Division of Nephrology, Endocrinology and Vascular Medicine, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan, ²Medical Device Division, Nihon Trim Co., Ltd., Osaka, Japan, ³United Centers for Advanced Research and Translational Medicine, Center for Advanced and Integrated Renal Science, Tohoku University, Sendai, Japan and ⁴Fukushima University School of Medicine, Fukushima, Japan

Correspondence and offprint requests to: Wan-Jun Zhu; E-mail: wanjun@med.tohoku.ac.jp

Abstract

Background. Hydrogen (H₂) reportedly produces an anti-oxidative effect by quenching cytotoxic oxygen radicals. We studied the biological effects of water with dissolved H₂ on ischemia-induced cardio-renal injury in a rat model of chronic kidney disease (CKD).

Methods. Dahl salt-sensitive rats (7 weeks old) were allowed *ad libitum* drinking of filtered water (FW; dissolved H₂ 0.00 ± 0.00 mg/L) or water with dissolved H₂ produced by electrolysis (EW; dissolved H₂ 0.35 ± 0.03 mg/L) for up to 6 weeks on a 0.5% salt diet. The rats then underwent ischemic reperfusion (I/R) of one kidney and were killed a week later for investigation of the contralateral kidney and the heart.

Results. In the rats given FW, unilateral kidney I/R induced significant increases in plasma monocyte chemoattractant protein-1, methylglyoxal and blood urea nitrogen. Histologically, significant increases were found in glomerular adhesion, cardiac fibrosis, number of ED-1 (CD68)-positive cells and nitrotyrosine staining in the contralateral kidney and the heart. In rats given EW, those findings were significantly ameliorated and there were significant histological differences between rats given FW and those given EW.

Conclusion. Consumption of EW by *ad libitum* drinking has the potential to ameliorate ischemia-induced cardio-renal injury in CKD model rats. This indicates a novel strategy of applying H₂ produced by water electrolysis technology for the prevention of CKD cardio-renal syndrome.

Keywords: chronic kidney disease; electrolyzed water; hydrogen water; inflammation; oxidative stress.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a leading cause of end-stage renal disease. In addition, CKD constitutes an independent risk factor for cardiac events and has thus

become a serious public health concern [1]. In those cases, the kidney injury may induce pathological burdens to the heart and this in turn further exaggerates kidney dysfunction. The same cycle could start by heart injury. A common predisposed systemic pathology may damage the two organs simultaneously. Whichever the original process is, the pathological condition constitutes a vicious cycle of damage to two organ systems, the so-called cardio-renal syndrome [2, 3]. Among the causative factors associated with organ injury, it has been pointed out that oxidative stress and inflammation play crucial roles in the pathology [4, 5]. However, clinically available means to suppress these factors have been limited [6–8].

Recently, the novel role of H₂ as an antioxidant that reduces cytotoxic oxygen radicals has been revealed. Animal studies have demonstrated that the administration of H₂ suppresses ischemic reperfusion (I/R) injury in the brain [9] and liver [10], stress-induced oxidative injury to the hippocampus [11], drug-induced chronic inflammation in the colon [12] and inflammatory injury of transplanted intestinal grafts [13]. Notably, H₂ intake by drinking water may ameliorate chronic allograft nephropathy [14].

Regarding the method of H₂ administration in those studies, H₂ was directly inhaled [13] or dissolved in water by a bubbling technique [9, 11, 14]. Another way to supply H₂ water is to use water electrolysis technology. Water electrolysis gives rise to a unique property of dissolved H₂ at high levels under nanobubble conditions in cathode-side water [15] and chemically, it is shown to suppress oxygen radical generation similar to the action of H₂ water reported elsewhere [16]. This technology does not need processed H₂ gas for producing H₂ water, and therefore, it renders good applicability for clinical use [17–22].

Here, we used water with dissolved H₂ produced by electrolysis (EW) and studied its biological effect on cardio-renal injury in a rat model of CKD.



東北大学



平成 23 年 1 月 4 日

東北大学大学院医学系研究科
株式会社日本トリム

東北大学よりプレスリリース

飲み水で腎臓病の障害を防ぐ

溶存水素を含む電解水素水がラットの慢性腎臓病の合併障害を抑制

東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センター先進統合腎臓科学コアセンター（センター長：伊藤貞嘉教授（腎臓・高血圧・内分泌学分野））は株式会社日本トリムとの産学共同研究で、水の電気分解によって得られる高濃度の溶存水素を含む電解水素水を日常的に慢性腎臓病モデルラットに飲用させると、通常の浄水を飲んだものと比べて、腎臓及び心臓の炎症や酸化ストレスなどの進行が抑えられることを明らかにしました。慢性腎臓病に対する新たな予防対策につながることを期待されます。本成果は、欧州腎臓・透析移植学会の学会誌(Nephrology Dialysis Transplantation)の電子版に掲載されました。

【研究内容】

慢性腎臓病はわが国において約1,300万人にのぼると推計されもはや国民病とされています。それは単に末期腎不全の発症のみならず心血管疾患罹患の危険因子となっており、またもとの腎臓機能低下をさらに悪化させる悪循環、いわゆる心腎連関障害を引き起こします。これには酸化ストレスと慢性炎症が関わっていることが知られているものの有効な治療手段は限られるため、新たな予防・治療対策が切望されてきました。

共同研究チームは、水素ガスが酸化ストレスを軽減することに着目し、水の電気分解によって得られる高濃度の溶存水素を含む電解水素水を慢性腎臓病モデルラットに日常的に飲用させ、片方の腎臓へ虚血再還流による酸化ストレスを与え、その後の腎臓及び心臓への影響を評価しました。対照として通常の浄水を飲用していたラットにおいては、炎症や酸化ストレスが先進し両臓器の組織学的障害が認められましたが、高濃度の溶存水素を含む電解水素水を飲用させたラットでは、それらの所見が有意に抑えられていました。このことは、水素を含む電解水素水が慢性腎臓病の心腎連関障害を予防する可能性を示しており、今後、新たな予防対策として展開することが期待されます。

【用語説明】

注：水の電気分解

水に二つの電極を差し込みイオン交換膜で隔絶し電気エネルギーを与えると、陽極側には酸素（ガス）を多量に含む水が、陰極側には水素（ガス）を含む水（水素水）が生成されます。

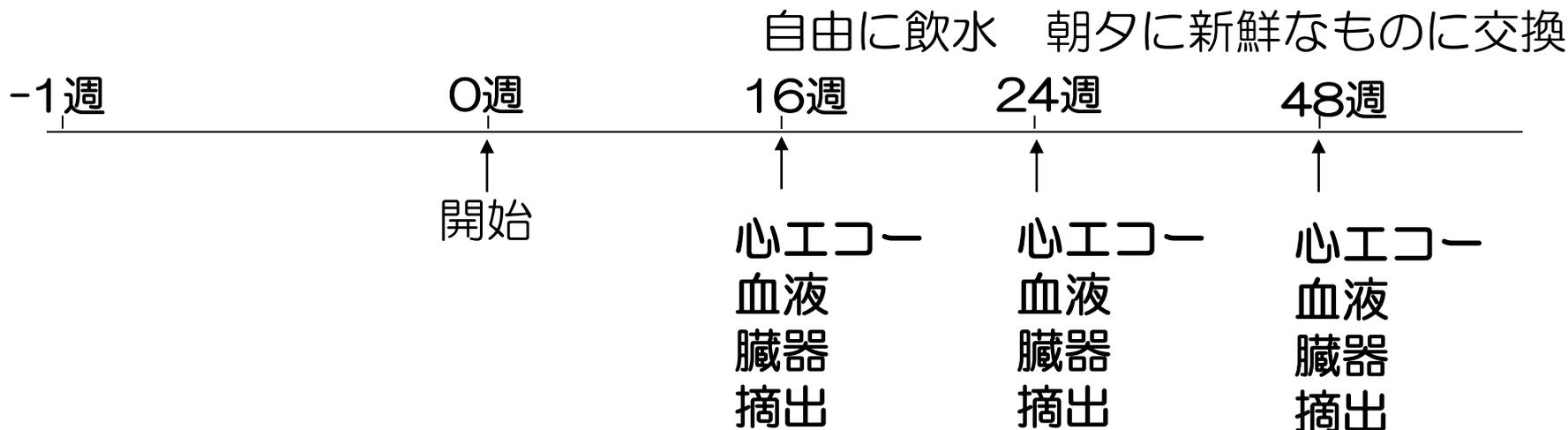
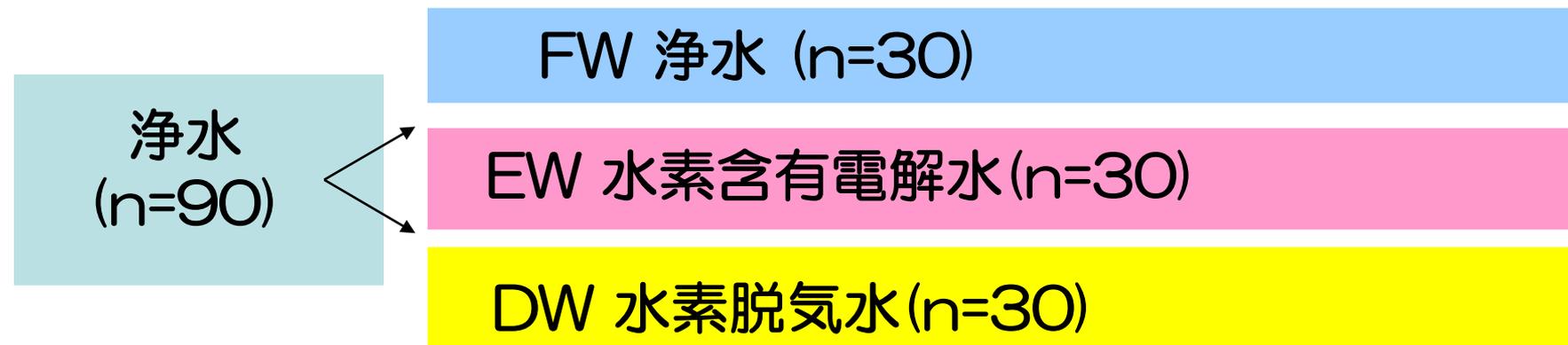
長期(慢性)腎障害に対する 長期飲用試験

慢性腎臓病対策研究 長期飲用



慢性腎臓病モデルラット

実験プロトコール



「水素含有電解水の飲用は慢性腎不全の加齢に伴う心腎連関障害を抑制する」(東北大学)



慢性腎臓病
モデルラット

48週間
電解還元水
飲用させ続けた。

浄水や水素脱気水と比較して

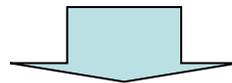
1) 心臓・腎臓組織の障害軽度

2) 血圧上昇抑制

3) 心肥大軽度

4) 炎症と酸化ストレスマーカーの抑制

5) Nrf2(抗酸化酵素誘導タンパク)の遺伝子発現上昇



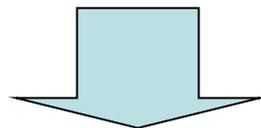
電解還元水中の溶存水素が主に効果を発揮していると考えられる

第11回日本抗加齢医学会総会
アメリカ腎臓学会2011
第13回日中高血圧シンポジウム

短期飲用と長期飲用の研究結果のポイント

1. 自由飲水で比較した点。(強制的ではない)
 ラットは健康に良いからたくさん飲もうとはしない。
 浄水と電解還元水の飲水量は同じ。
日常的に飲む水を電解還元水に替えただけで効果が出ている。

2. 溶存水素濃度 350ppb程度
TI-9000を使用し作成。特殊ではなく日常的に利用可能



日常的に飲用することで腎臓・心臓障害を予防

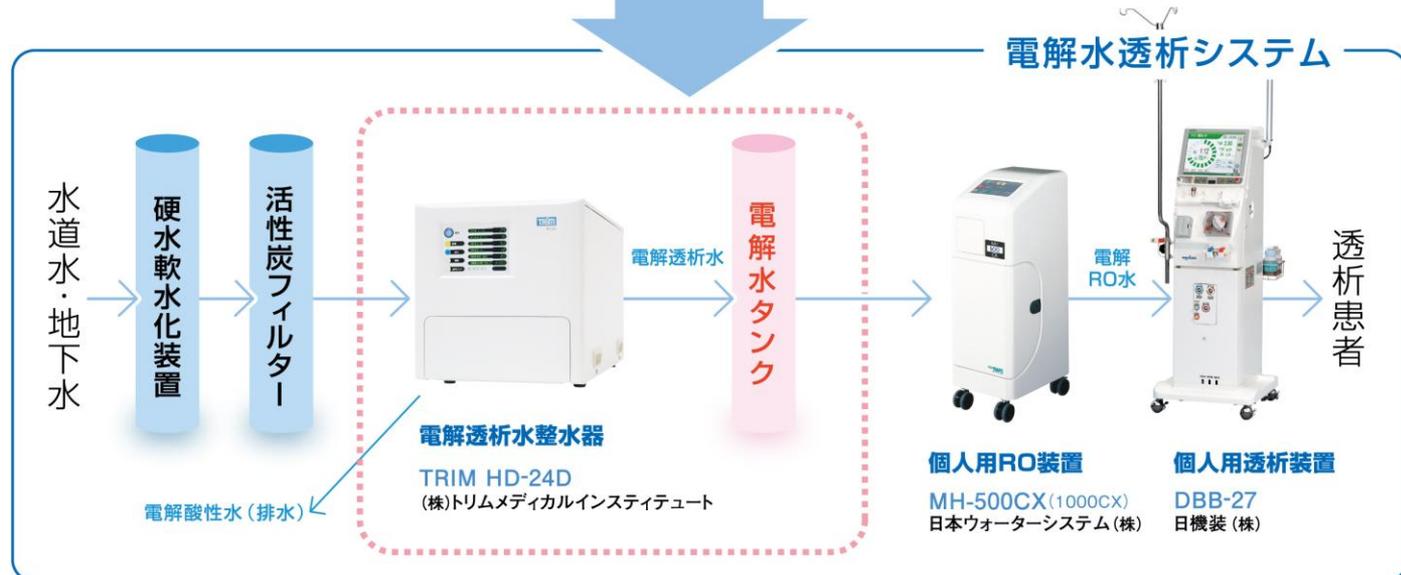
末期腎不全対策研究 ～電解水透析～

従来
システム



従来の透析システムに、
電解透析水整水器、電解水タンクを追加

電解水透析
システム



現在導入施設 11施設 同時100床

個人用設置例



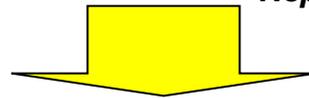
多人数用設置例



電解水透析のまとめ

1. 透析液の酸化性を低く出来る。 *Hemodialysis International 2007;11:322-327*
2. 酸化ストレスや炎症を抑える *Nephrology Dialysis Transplantation 2010:April 12,18*
3. 患者の血圧の安定化 *Nephrology Dialysis Transplantation 2010:April 12,18*
4. 副作用の軽減効果が見られる 第54回日本透析医学会(2009年)
5. 安全に安定的に且つ副作用特になし

Nephrology Dialysis Transplantation 2010:April 12,18



第56回日本透析医学会(2011年)

1. 電解水透析による**栄養改善**
 栄養取り込みがアップし理想的体重を維持しやすくなった。
2. 電解水透析による**透析中の血圧低下の改善と足の血流改善**
 透析中に血圧が異常に低下する副作用があるが、その低下を抑制し、透析中の血圧が安定した。(6例中3例、他3例は変化なし)
 また、足の血流低下を防いだ(2例)。

基礎研究(九州大学)

論文発表

1)還元水の健康効果に関する先端研究

Trends in Food Science and Technology 電子版

電解還元水の総説

細胞内の活性酸素種を消去。

酸化ストレス関連疾患(糖尿病、癌、動脈硬化、神経変性疾患、血液透析の副作用)に対して予防的また直接的効果を持つことが期待される。

還元水中の活性物質は水素(原子と分子)、ミネラルナノ粒子、ミネラルナノ粒子水素化物であると示唆されている。

2)電解還元水と分子状水素とPtナノ粒子を含むそのモデル水の神経保護効果

BMC Proceedings 2011, 5(Suppl 8):P69

神経細胞(培養細胞)の活性酸素(過酸化水素)による細胞死を抑制

アルツハイマー病やパーキンソン病等に効果が期待される。

3)水素分子とPtナノ粒子を含む水の抗糖尿病効果

BMC Proceedings 2011, 5(Suppl 8):P18

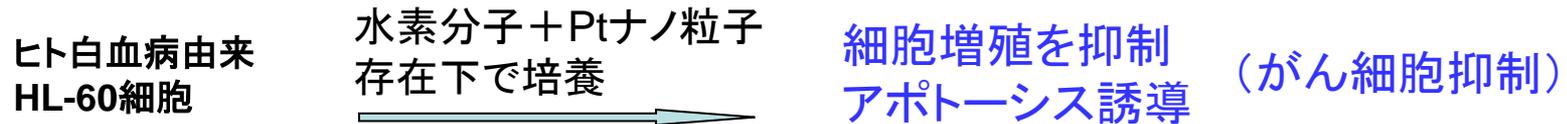
糖尿病モデルラットに水素ガスと白金ナノコロイドが入っている水を6週間の飲ませ続けたところ、空腹時の血糖値が下がり、また糖の取り込み能力が上昇しました。

糖尿病になりにくくする効果が期待される。

基礎研究(九州大学)

第10回日本機能水学会報告

1)「電解還元水モデル水によるヒト白血病由来HL-60細胞死誘導効果の解析」



2)「水素分子又は白金ナノコロイド粒子含有水による抗酸化効果の機構解析」



基礎研究(カロリンスカ研究所)

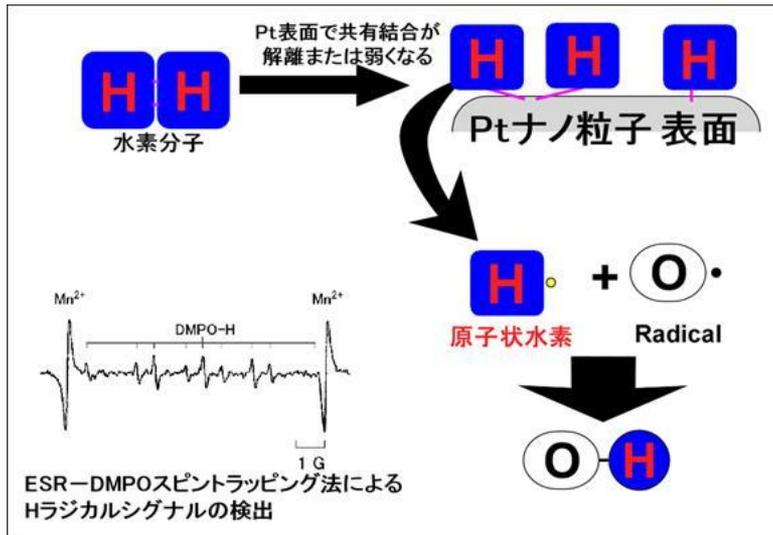
細胞毒性学教室で共同研究中

電解還元水の抗酸化性

— 活性酸素種を減らし、酸化ストレスを軽減 —

直接的な作用

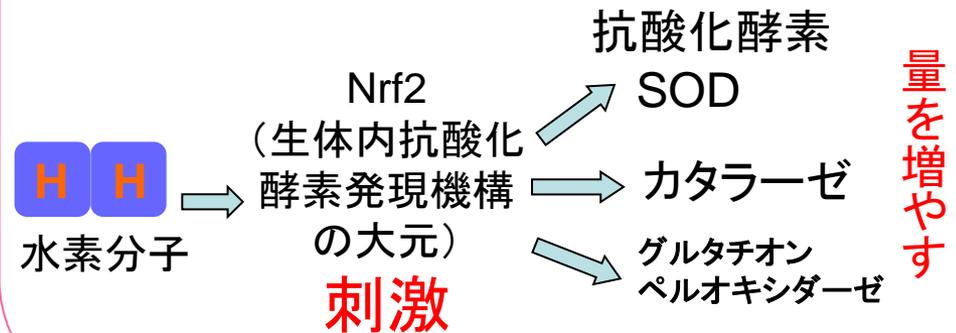
水素分子とPtナノ粒子 → 原子状水素
→ 活性酸素種と結合 → 最終的に水



新しく分かった機構

間接的な作用

水素分子 → 生体内抗酸化酵素発現機構刺激
→ 抗酸化酵素の量を増やす →
活性酸素種が最終的に水



電解還元水は直接的且つ間接的に活性酸素種を減らし、
酸化ストレスを軽減していると考えられる。