

SMHTA (Society of Molecular Hydrogen Technology and Application)

水素分子応用技術研究会(SMHTA) の活動概要

2016年8月29日

水素分子応用技術研究会マスタープラン

1. 目的

水素分子はエネルギー源としてその将来が期待されているが、一方で医学や健康、農業、牧畜、水産など、多方面に渡り大きな変革を及ぼす可能性がある。当研究会では水素分子の幅広い応用分野に注目し、会員相互の共創活動と産官学の連携を基軸として水素分子応用技術のすそ野を更に広げ、新たな産業創生・振興に取り組んでいく。

2. 実施計画

水素分子の研究開発を効率的に推進するため、プロジェクト志向の産学官連携体制の構築を目指す。具体的には、先ず水素分子の植物への応用について取り組む。この研究分野はまだ未知の領域であり、有効性のメカニズムも確立していない。当研究会では、

第1段階では産学連携の**研究プロジェクトを発足**させ、科研費、関連する民間や公的な助成金等を得ながら基礎的な研究を推進する。

第2段階として幅広く研究メンバー、企業を結集し、**農業全般への適用**を更に発展させていく。

第3段階として水素分子の**応用範囲の拡大**を目指し、医療・農業・家畜・水産等の分野の研究推進と参加企業の共創による事業創生を目指す。

全体計画(案)

	第1期(2016/1~2017/3)	第2期(2017/4~2018/3)	第3期(2018/4~2019/3)	第4期(2019/4~)
研究体制 (産学連携)	<u>大阪府大を核とする研究クラスターの形成</u> を目指す	<u>研究クラスターをさらに広げて</u> 研究の範囲・対象の拡大を目指す	応用範囲毎の <u>プラットフォーム</u> 研究体制の構築	研究クラスターとして海外大学・研究機関等との <u>幅広い連携</u> を目指す
研究内容	<ul style="list-style-type: none"> 植物に対する水素の効果について<u>基礎データ</u>を得る 	<ul style="list-style-type: none"> <u>本格実験</u> 1st. stepとして、各種データ取得 効果とインパクトを基にして<u>応用を絞り込む</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 応用範囲を<u>植物以外</u>(家畜・水産等)へ広げること検討する 応用範囲を<u>プラットフォーム</u>とし、それぞれの範疇で研究テーマを設定し研究・開発を進める 	<ul style="list-style-type: none"> <u>適用範囲の可能性を見極めながらさらなる拡大を目指す</u>(医療, 健康?) 水素分子応用技術の<u>派生的な技術</u>を探索
研究資金	<ul style="list-style-type: none"> <u>科研費等</u>の研究助成金を得る <u>研究支援各種財団</u>の資金を得る 	研究助成として <u>民間財団助成、経産省NEDO、農水省等</u> の研究助成の獲得を目指す	<u>経産省・農水省の支援の下にプロジェクト</u> を構成する	
備考				

平成28年度の活動方針

1. 今年度の目標

産学連携により**研究体制を確立し**、水素分子の植物への応用に関する基礎実験によりデータを取得する。

2. 具体的な活動内容

1. 産学連携による研究体制を構築し、植物に対する水素分子の効果を確認すると共に**基礎実験によりデータ**を取得する。
2. 研究資金の獲得のため、**科研費への応募、各種研究助成制度への応募**を行う。

7月に実験計画を作成し研究活動を開始。8月に研究会を開催し、研究活動の全体像を説明するとともに会員各社のご意見を元に活動計画を策定する。今年度下期から本格的な実験及びデータの取得、データ解析を開始する予定。随時、研究会を開催し情報提供とディスカッションを行う。

説明資料

植物・農業への分子水素の適用可能性

2016年8月29日

水素分子技術の植物への応用紹介内容の概要

1. 生体・医学における分子状水素の研究状況

- 歴史から見た分子状水素の生体への効果
- 分子状水素の生体への効果・メカニズム
- 生体・医学の分野での適用例(虚血再灌流・動脈硬化)

2. 植物への適用

- 植物・農業への分子水素応用の可能性
- 干ばつ耐性
- 農薬耐性(パラコート)
- アントシアニン合成への寄与
- 果実の保存(キウイフルーツを例として)
- 水素分子応用技術に対する期待と検証実験

歴史的に見た分子状水素の生体への効果

1. 2007年に大澤等はH₂が細胞中のヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)やペルオキシナイトライド(ONOO^-)などの酸化力が強い活性酸素種と活性窒素種を消去すること、ならびにH₂が酸化ストレスに対して細胞防御機能を有することを示した。
Ohsawa et.al.; *Nat. Med.*, **13**, 688–694(2007)
2. それ以来、主にモデル動物を用いて、水素の治療効果や予防効果が調べられ、350を超える論文が発表されている。これらの論文では、ほぼすべての臓器で直接的あるいは間接的に酸化ストレスが関与する疾患モデルに対して水素の効果があることが示された。
3. さらに、水素には抗炎症作用や抗アポトーシス作用、抗アレルギー作用などの多くの機能があることや、エネルギー代謝を活性化することが明らかになった。
4. また、モデル実験に関する論文に加え、10報を超える臨床試験に関する論文がこれまでに発表されている。

Ohta, S. (2011) *Curr. Pharm. Des.*, **17**, 2241–2252.

Ohta, S. (2012) *Biochim. Biophys. Acta*, **1820**, 586–594.

Ohta, S. (2014) *Pharmacol. Ther.*, **144**, 1–11.

活性酸素とその生成メカニズム

活性酸素種

スーパーオキシドアニオンラジカル $O_2^{\cdot-}$

過酸化水素 H_2O_2

ヒドロキシルラジカル $\cdot OH$

活性窒素種RNS (Reactive nitrogen species) $ONOO^-$

生成メカニズム

$O_2^{\cdot-}$ の生成 (殆どはミトコンドリアの電子伝達系から漏れた電子によって産生)

$O_2^{\cdot-} \rightarrow$ SODの酵素作用 $\Rightarrow H_2O_2 \Rightarrow$ 代謝 $\Rightarrow H_2O$

$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \cdot OH$

$O_2^{\cdot-} + NO \rightarrow ONOO^-$
 生体に必要な活性酸素種

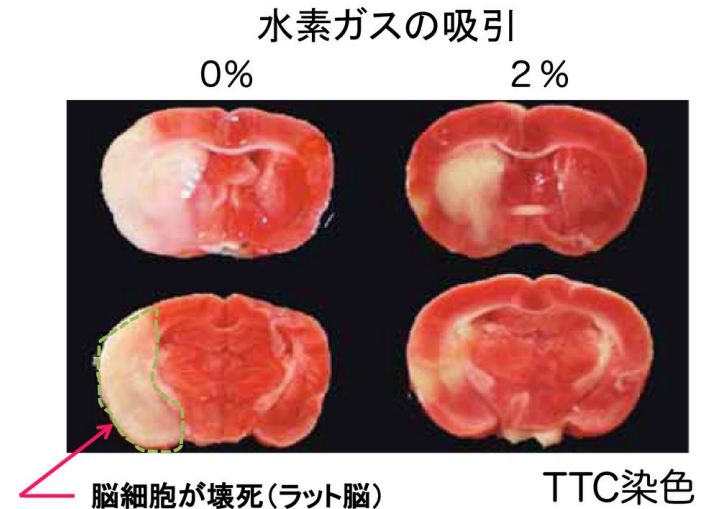
極めて活性な活性酸素種

SOD ; スーパーオキシドジスムターゼ

分子水素の虚血再灌流障害に対する防御効果

心肺停止後の蘇生後障害は、脳や心臓を含むさまざまな臓器中の虚血再灌流損傷に起因するものである。

1. 疾患モデル動物に水素ガスを吸引させると、脳梗塞や心筋梗塞の際の虚血再灌流障害が改善された。
2. 水素生理食塩水を腹腔投与すると、腎臓を虚血再灌流損傷から保護した。
3. 水素ガスを吸引させることで、ラットモデルでの心停止後症候群の生存率や神経障害は大きく改善された。



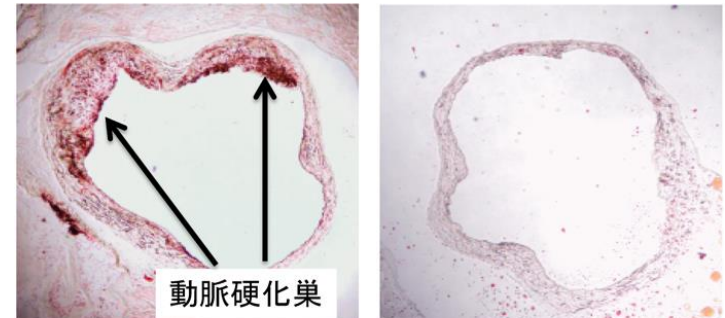
ラット脳梗塞に対する水素ガス吸引効果

ラット脳中動脈を梗塞し、再灌流時に水素ガス(2%)を吸わせた。1日後に、2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) 染色により壊死した領域を検出した。

その他の臨床試験における水素分子の効果

1. 神経変性に対する防御効果
 認知症・パーキンソン病に対する改善効果
2. エネルギー代謝及びメタボリック症候群に対する防御効果
 水素水の飲用によりエネルギー代謝が賦活化される。体脂肪や体重の低減、動脈硬化の低減
3. 運動に対する効果
 運動による血中乳酸レベルの上昇を抑制できる。
4. 炎症の抑制効果

大動脈



対照水
(脱気水)

水素水

大動脈の動脈硬化への効果

動脈硬化モデルのapoE(-/-)マウスに水素水を4か月飲ませ、大動脈をOil Red Oにて染色した図

太田, 生化学 第87 巻第1 号, pp. 82-90 (2015)

水素の体内への摂取手段と方法について

1. 吸引

短時間で体内に取り込まれる⇒急性の酸化ストレスに対する防御に適す。水素濃度;動物実験で1-4%で効果を認める。臨床試験では3~4%で安全性と水素の動態を確認済み

2. 水素水の飲用

室温・大気圧下では、0.8mM(1.6mg/l)溶解する。動物実験では、80μMでも効果確認(但し、アルミ容器で密閉する必要あり)

3. 水素-生理食塩水として注入

臨床試験で安全性が確認されている。

4. 拡散による直接取り込み

入浴、点眼

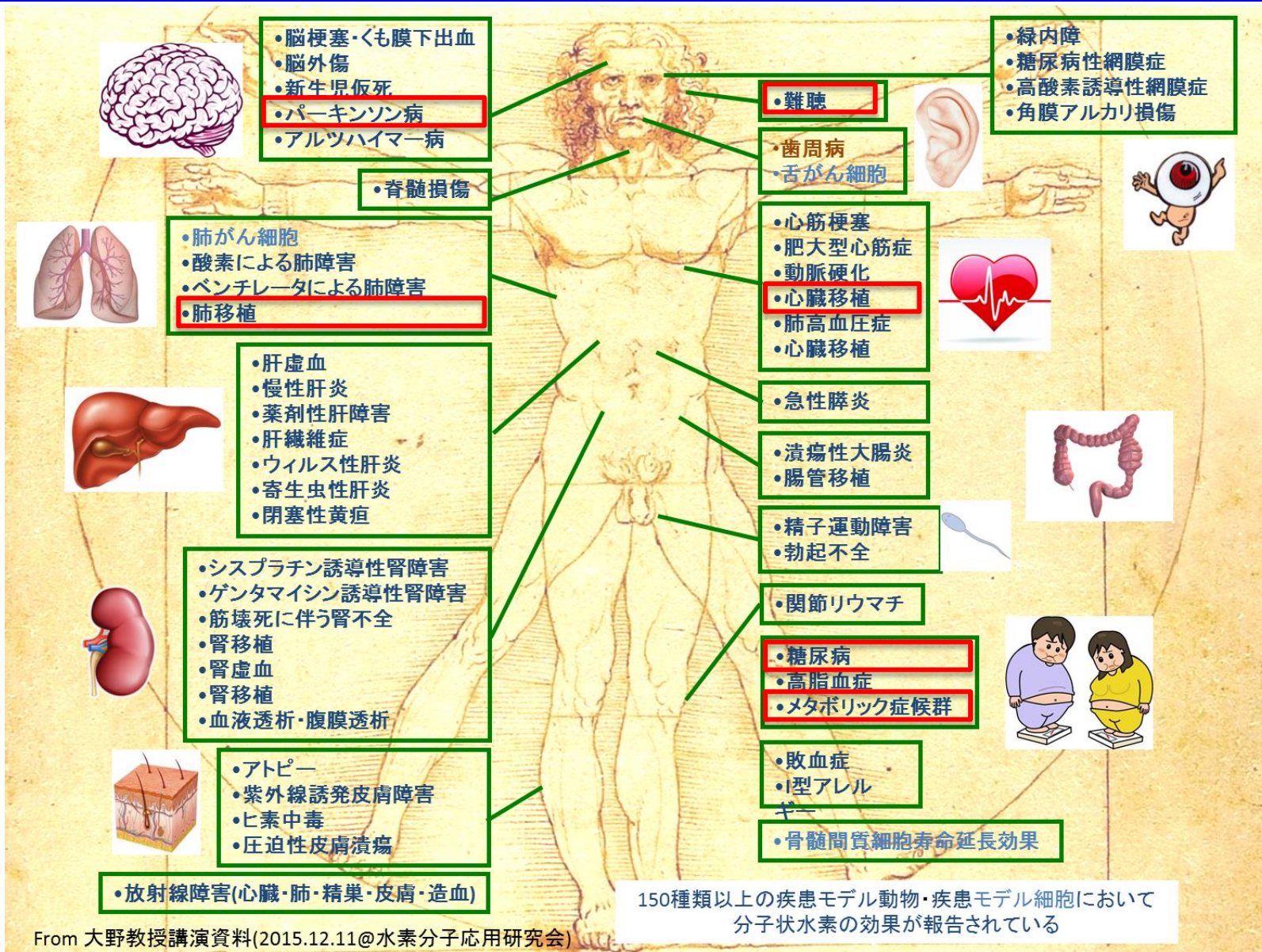
5. 摂取方法について

間欠投与の効果が大きいとの結果が名古屋大学から報告されている。

⇒水素分子は体内のシグナル応答を制御している

(水素水としての投与は間欠投与となっている)

太田, 生化学 第87 巻第1 号, pp. 82-90 (2015)
Ito et al. Medical Gas Research 2012, 2:15



150種類以上の疾患モデル動物・疾患モデル細胞において分子状水素の効果が報告されている

From 大野教授講演資料(2015.12.11@水素分子応用研究会)

水素水の植物への適用の可能性

1. 発芽・開花のコントロール
 - 発芽時期の制御
 - 成長の制御
2. ストレス耐性の向上
 - 干ばつ耐性
 - 塩害耐性
 - 有毒物(Cd, Al)耐性
 - 農薬(パラコート)耐性
 - 紫外線・強い光に対する耐久性
3. 作物の品質向上
 - 高糖度果実
 - クロロフィル、アントシアニン等の補てん
4. 収穫物の保存
 - 果実、切り花、レタス等の収穫後保存
 - 低温障害(バナナ等)

Zeng et al., "Progress in the study of biological effects of hydrogen on higher plants and its promising application in agriculture", Medical Gas Research 4,15(2014)

Ichihara et al., "Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen - comprehensive review of 321 original articles -", Medical Gas Research (2015) 5:12

水素の基礎特性

1. 基礎物性

化学式	H ₂	比重	0.07 (空気=1)
分子量	2.02	沸点	-252.9 °C (1atm)
外観／物性	無色・無臭／可燃性	融点	-259.2 °C (1atm)

2. 水への溶解度

- ・0.012L/L(0°C)
- ・0.97mM/L(0°C), 0.88mM/L(20°C)
- ・1.8ppm(20°C)

3. 安全性

- ・酸素(空気)と混合物は小さなエネルギーで着火・爆発を起こす
爆発範囲; (空気中)4.1～74.2% , 発火点; 527°C
- ・素早く拡散する(開放空間では爆発の可能性は高くない)
- ・毒性はない

4. 法規制

高圧ガス保安法で特定高圧ガスとして規制されている。

水素の供給方法について

1. 水素水の作成

室温・大気圧下では、0.8mM(1.6mg/ℓ)溶解する。

加圧することにより更に高濃度の水素水も作成可能。

文献では、バブリングを30分～1時間程度行う事が多い。

水素発生器を用いる方法もある。

2. 水素水の与え方

水素水を灌水に用いる。

スプレーで散布する。

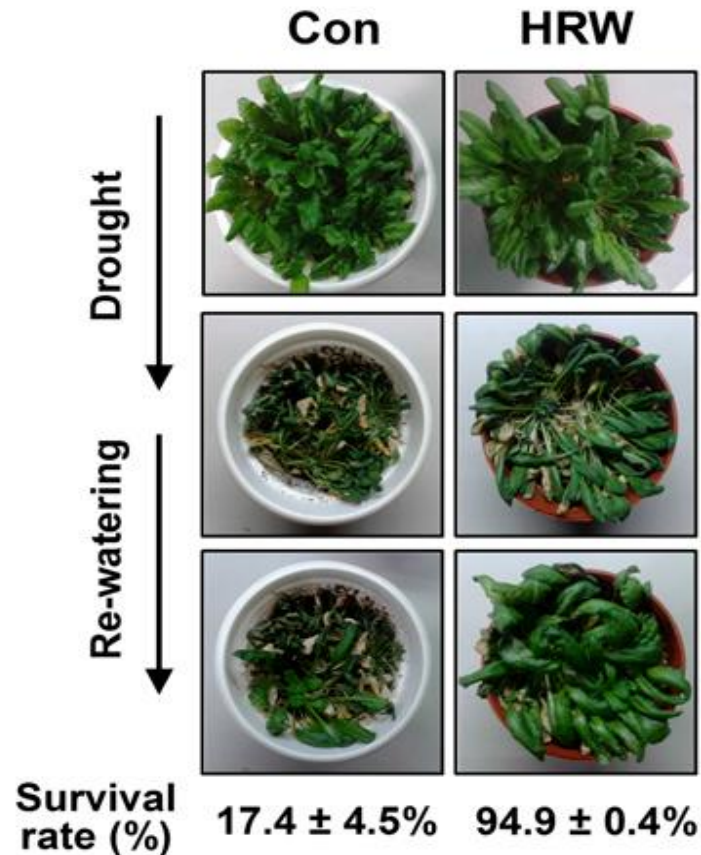
5. 摂取方法について

間欠投与の効果が大きいとの結果が名古屋大学から報告されている。

⇒水素分子は体内のシグナル応答を制御している

(水素水としての投与は間欠投与となっている)

干ばつ耐性; シロイヌナズナの乾燥耐性

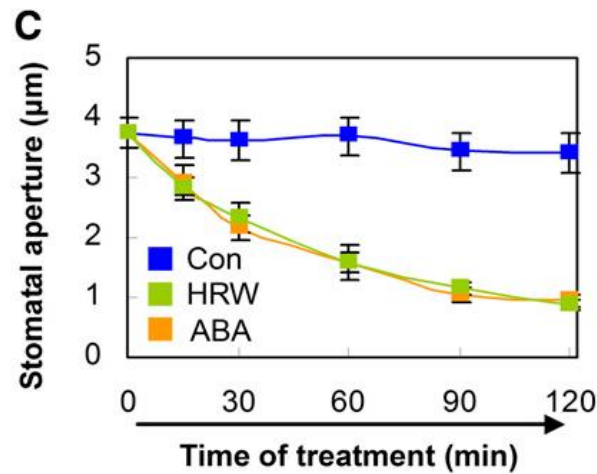
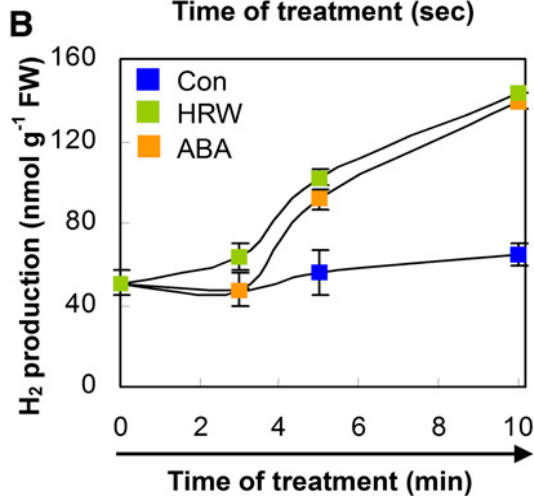
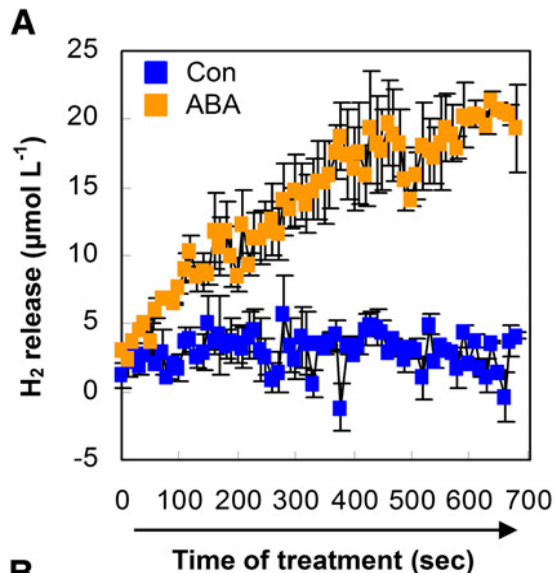


乾燥耐性の評価

- (1)シロイヌナズナを、
 - ・通常の条件と
 - ・飽和水素量を溶解した水を用いてポット中7日間栽培
- (2)その後15日間灌水を停止。
- (3)再灌水、7日後の生存率を測定。

飽和水素水を用いて灌水したものでは、高い生存率を示した。

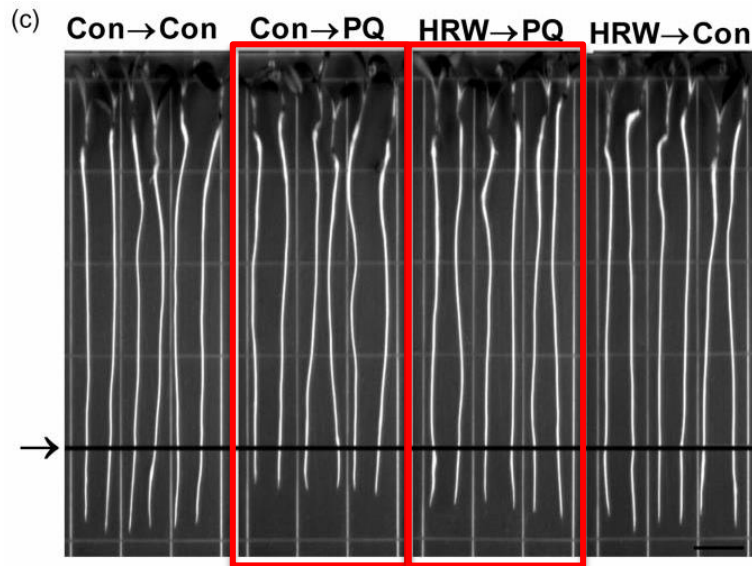
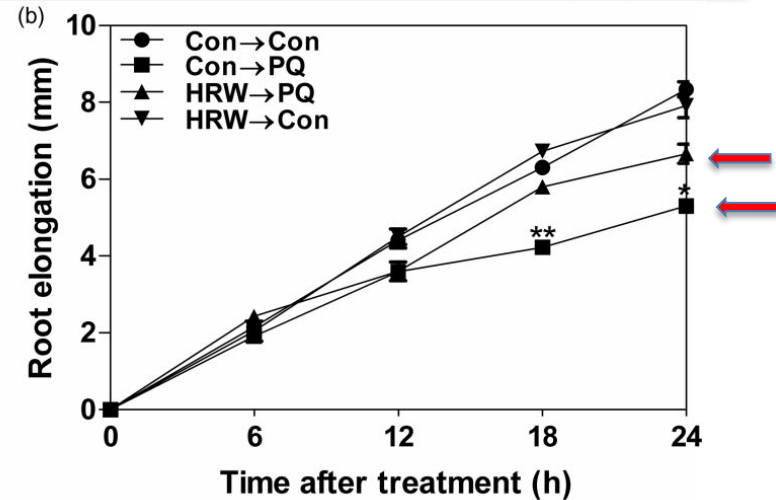
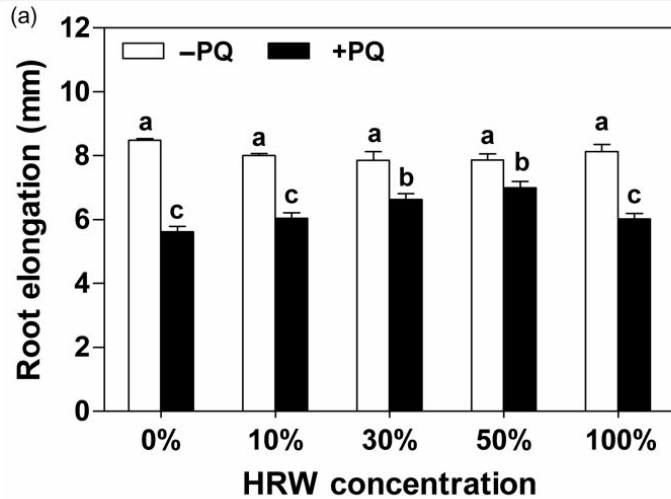
植物に対する耐環境性の評価(ABAとHRWの比較)



シロイヌナズナを用いて実験

- ・植物ホルモン;ABA(アブシシン酸)は、休眠、成長抑制、気孔の閉鎖を誘導する。
- ・飽和水素水にて灌水したものはABAと同様の効果をもたらす。

農薬耐性; アルファルファのパラコートによる成長阻害



- (a) 根の伸長(24 h後の)水素水濃度依存性
- (b) 50%水素水で12時間処理後にパラコート処理をした場合の根の伸長のパラコート処理時間依存性
- (c) 36時間後の代表的な根の伸長
図中の→はパラコート処理前

水素水のアントシアニン合成への寄与

[評価植物]

LA; 低アントシアニンの苗

HA; 高アントシアニン苗

[UV処理], 24hrs

UVA; UV処理, W; 白光

[水素水]

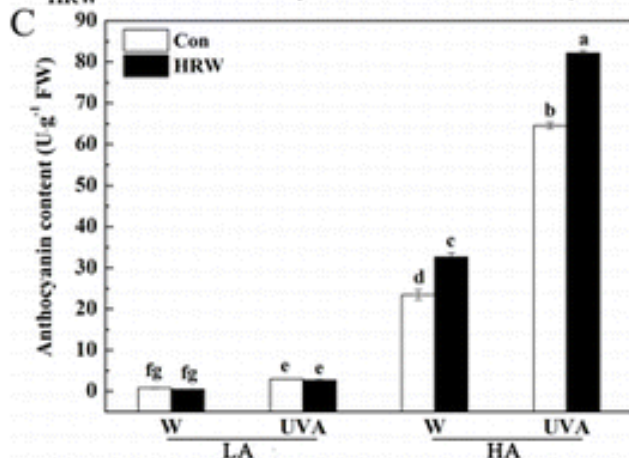
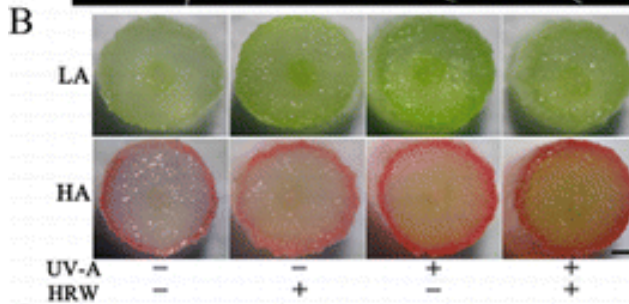
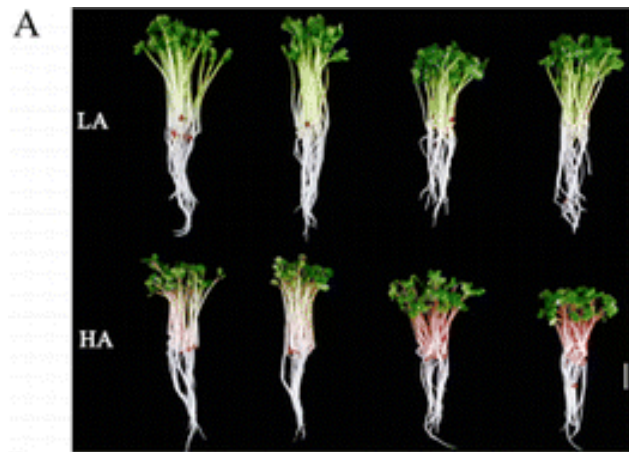
飽和水素水;HRW(純水中に1hrパブリング; 0.22mM)
 成育に水素水HRW or 通常水Conを用いている
 2日間育成後にUVA/W処理

[結果]

アントシアニンの分析結果から

- ・UV-A処理によりアントシアニンは増加する
- ・HAの場合、水素水処理によってアントシアニンの蓄積量はより増加される

Su N, Wu Q, Liu Y, Cai J, Shen W, Xia K, et al. Hydrogen-rich water reestablishes ROS homeostasis but exerts differential effects on anthocyanin synthesis in two varieties of radish sprouts under UV-A irradiation. J Agric Food Chem. 2014;62(27):6454–62.



果実の保存; キウイフルーツの保存時間の延長

実験方法

1. HRW(Hydrogen Rich Water)の作成

高純度水素ガスを10ℓの純水中に200mℓ/min、3hバブルする。これを100%のHRWとし、所定の濃度に希釈する。(以下のデータは80%に希釈したもの)

2. HRW処理

果実をプラスチック製の箱に入れたHRW中に5分間浸漬する。その後、20℃、1時間乾燥空気中で乾燥する。

3. 保存

果実は、1cmφの穴を2か所明けた21ℓの密閉容器(Lock & Lock)に入れ、温度; 20±0.2℃、湿度; 90-95%の恒温容器の中で16日間置く。

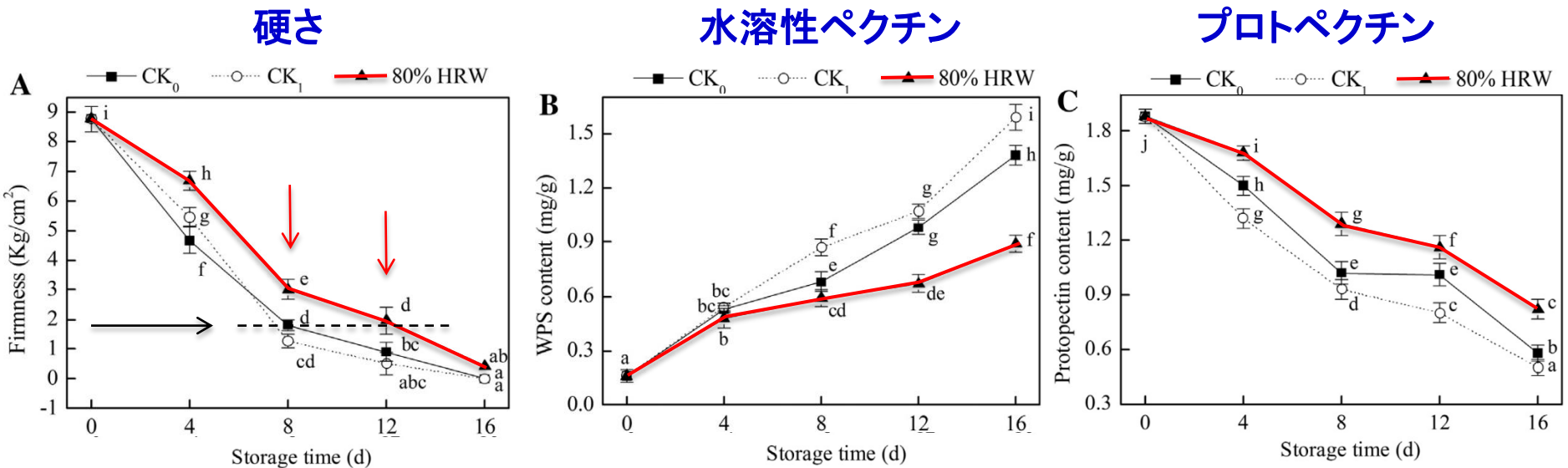
4. レファレンス

- ・水処理を行わないもの(CK₀)
- ・水素を含まない純水中に浸漬したもの(CK₁)

Hu H, Li P, Wang Y, Gu R, Food Chem.,156,100-109(2014)

キウイフルーツの保存に対する水素分子の効果(1)

- ・硬さ; 1.0 cm probe (Model 53205, Made in Italy)を果実中に刺し、硬さを測定
- ・水溶性ペクチン/プロトペクチン; 95% alcoholで抽出し、抽出物を乾燥後、無水alcoholの不溶物を0.05M, NaOHと沸騰水に溶解し、抽出し定量化



HRW処理した果実は12日後でもCK8日後と同程度以上の硬さを保っており、腐敗を遅らせることが出来る。水溶性ペクチンの増加とプロトペクチンの減少量も上記の結果を裏付けている。

Hu H, Li P, Wang Y, Gu R, Food Chem.,156,100–109(2014)

水素水の植物への適用可能性の検証実験

1. 発芽・開花のコントロール
 - 発芽時期の制御
 - 成長の制御
2. ストレス耐性の向上
 - **干ばつ耐性**
 - 塩害耐性
 - 有毒物(Cd, Al)耐性
 - 農薬(パラコート)耐性
 - **紫外線・強い光に対する耐久性**
3. 作物の品質向上
 - 高糖度果実
 - **クロロフィル、アントシアニン等の補てん**
4. 収穫物の保存
 - **果実・切り花レタス等の収穫後保存**
 - **野菜の黄化防止**
 - **低温障害(バナナ等)**

赤字部は基礎実験項目

赤字部が実験を検討している項目