

# がんと水素療法

## 複合免疫療法と水素吸入療法

### 「免疫と水素の時代」の幕開け

藤田成晴

銘煌C-ITクリニック院長



#### 一 水素の還元作用

脱炭素社会が叫ばれ、これから「水素の時代」が到来すると言われていますが、ここで水素とは何かについて考えてみたいと思います。

中学や高校の化学ではまず「酸化」について学びます。ピカピカの10円玉が古くなるとだんだん空気中の酸素( $O_2$ )に侵されて錆びつき黒くなくなっていきます。実験室では先をコ

イル状に巻いた銅線をバーナーで加熱することで同じ現象が観察できます。ピカピカの銅( $Cu$ )は、炎で燃

やされると空気中の酸素( $O_2$ )と結びつき真っ黒な酸化銅( $CuO$ )になります(図1左)。このように物質が酸素と結びついて錆びついてしまふような反応を「酸化反応」と呼ぶのでした。

そして次に「還元」について学びます。錆びついた酸化銅を、元のピ

カピカの銅には戻せないのでしょうか？ 軽い気体である水素( $H_2$ )を、逃げないように逆さまに固定した試験管に封じ込め、この中にバーナーで燃やして黒くなった銅線を入れる

と一瞬でピカピカに戻ります。酸化銅( $CuO$ )に水素( $H_2$ )が反応して酸素( $O_2$ )を取り除き、銅( $Cu$ )に戻してくれたのです(図1右)。この時に試験管の中が曇るのですが、これは水素が酸素と結びついて

水( $H_2O$ )が生じ、水蒸気となったためです。このように酸素と結びついた物質に水素が作用してピカピカに戻るような反応を「還元反応」と呼ぶのでした。

最も基本的な概念として、「酸化反応」を起こすのは酸素( $O_2$ )であり、その逆の「還元反応」を起こすのは水素( $H_2$ )であるといえます。この銅を用いた実験は、水素が持つ素晴らしい還元力を端的に表してい

## ミトコンドリアはどこから来たのか

るのです。

高校の生物学では、細胞の中に「細胞内小器官（オルガネラ）」と呼ばれるさまざまな構造物があり、中でもエネルギー産生で重要な「ミトコンドリア」があることを習います。このミトコンドリアの起源について、生物学者のマーギュリスが1970年に「細胞内共生説」という興味深い仮説を唱えています（図2）<sup>(1)</sup>。46億年前に地球が誕生し、そして38億年前に生命が誕生しましたが、当時の地球の大気はほとんどが二酸化炭素（CO<sub>2</sub>）でした。その後、

光合成ができる「シアノバクテリア（藍藻）」が登場し、大気中に酸素（O<sub>2</sub>）が増えていきました。酸素は化学的活性が強く、酸化反応によって生物をも傷つける危険な分子です。しかし、その酸素を逆にうまく利用してエネルギーを生み出す反応を行える「好気性細菌」が登場しました。マーギュリスは、太古の原核生物（古細菌）は、ある時に好気性細菌を自らの中に取り込んで共生するようになり、これがミトコンドリアの起源となり、我々の祖先となる真核生物が誕生したのではないかと考えたのです。また、光合成ができるシアノバクテリアを原核生物が同じように取り込んで共生し、これが葉緑体の

起源となったと考えました。現にミトコンドリアと葉緑体は、細胞の核のDNAとは異なる独自のDNAを持ち、自律増殖できることが知られており、元々は独立した生命体であったと考えるこの仮説を強く裏付けているのです。

## ミトコンドリアの電子伝達系

細胞がブドウ糖を分解してエネルギー

を取り出す反応は「呼吸」と呼ばれ、3つの過程からなっています（図3）。1番目は細胞質で行われる「解糖系」で、ブドウ糖（C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>）が分解されてピルビン酸（C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>）が作られます。2番目はミトコンドリアのマトリックスで行われる「クエン酸回路（別名TCAサイクル）」で、ピルビン酸（C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>）が二酸化炭素（CO<sub>2</sub>）にまで分解されます。3番目はミトコンドリアの内膜で行われる「電子伝達系」で、酸素を用いてエネルギーが生み出されます。生物のエネルギーは「ATP」という物質に蓄えられますが、「解糖系」では2ATP、「クエン酸回路」では2ATPなのにに対し、「電子伝達系」では桁違いの34ATPという膨大なエネルギーが生み出されます。

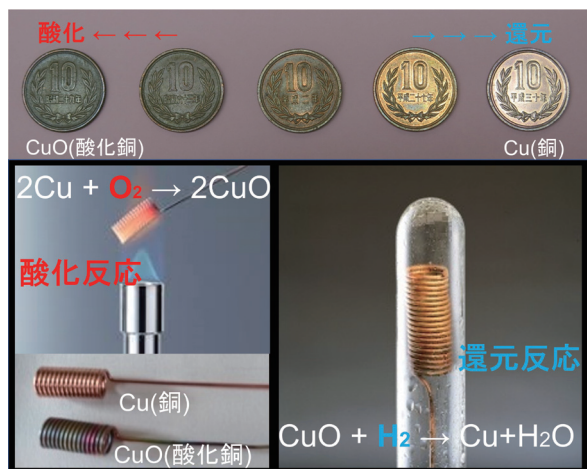


図1

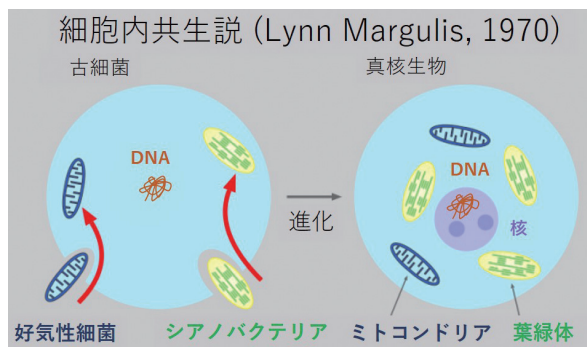


図2

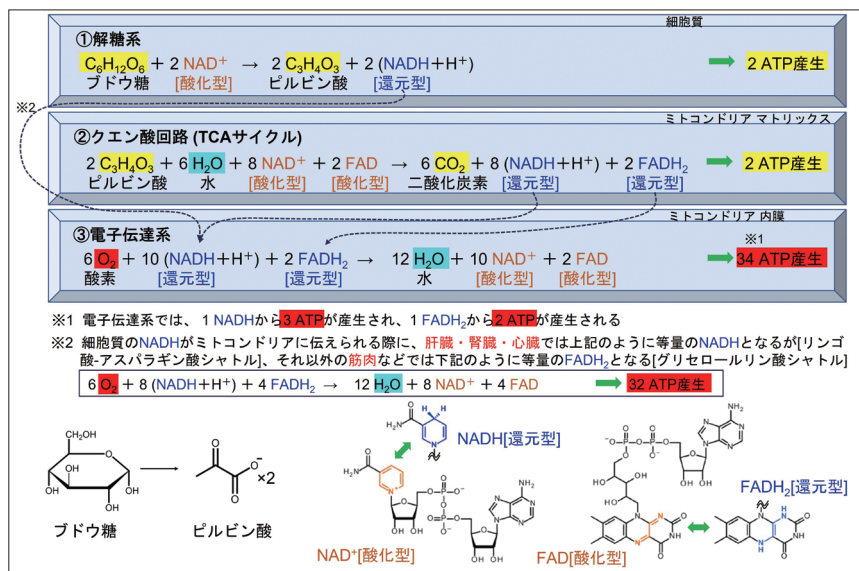


図3

電子伝達系では、解糖系とクエン酸回路で得られた「NADH」と「FADH<sub>2</sub>」という分子が保持し

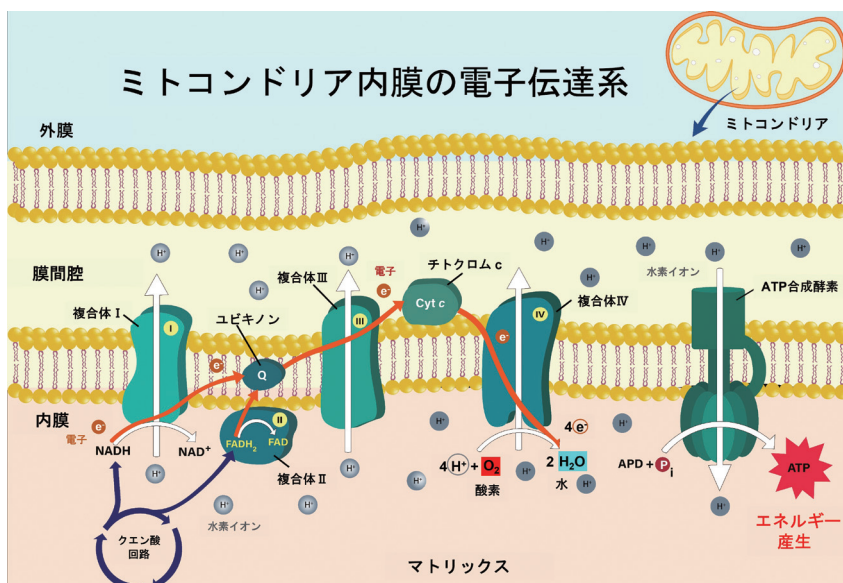


図4

の膜間腔側から低濃度のマトリックス側へと「ATP合成酵素」のところを通って滝のように流れ込み、水力発電所でタービンが回されるような原理でATPのエネルギーが生み出されます。

このようなミトコンドリアの高度なエネルギー生産の仕組みで役立つ酸素は、実は諸刃の剣でもあって、電子伝達系で漏れ出した電子と中途半端に結びつく酸素種(Reactive Oxygen Species: ROS)が2%程度発生してしまうのです(図5上)。ミトコンドリアで1つの酸素分子( $O_2$ )が1つの電子と半端に結びついてしまうと「スーパーオキシドアニオンラジカル( $\cdot O_2^-$ )」という活性酸素種が最初に発生します。「スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)」という酵素がスーパーオキシドアニオンラジカル同士を反応させ、1つの電

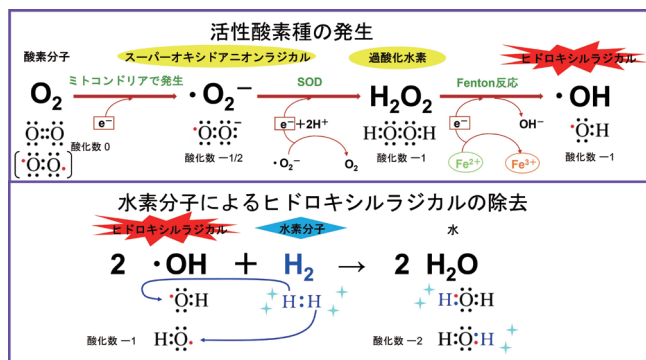


図5

## なぜ今、水素治療なのか

この「ヒドロキシルラジカル( $\cdot OH$ )」が最も危険な活性酸素種な

子をもらったほうが「過酸化水素( $H_2O_2$ )」という活性酸素種に変化し、1つの電子を渡したほうが酸素分子( $O_2$ )に戻ります(不均化反応)。そしてこの過酸化水素が「Fenton反応」と呼ばれる反応で鉄イオン( $Fe^{2+}$ )から1つの電子を半端にもらうと分解反応が起こり、生体を傷害する酸化力が桁違いに強い「ヒドロキシルラジカル( $\cdot OH$ )」という有害な活性酸素種が発生してしまいます。

のですが、水素分子( $H_2$ )が直接反応してこれを見事に消去してくれます(図5下)。酸素原子( $O$ )の周りの点で表わした電子の数に注目すると、ヒドロキシルラジカル( $\cdot OH$ )は電子が7つで、1つ孤立した電子(不対電子)があつて非常に不安定な化学種なのですが、水素原子と反応して水( $H_2O$ )になると、8つの電子に囲まれた「オクテット(八隅子)構造となり安定化します。また、原子の酸化・還元の数合いをプラス・マイナスで示した「酸化数」に着目すると、酸素原子( $O$ )に関して「酸素分子( $O$ ) ↓ スーパーオキシドアニオンラジカル(マイナス1/2) ↓ 過酸化水素(マイナス1) ↓ ヒドロキシルラジカル(マイナス1) ↓ 水(マイナス2)」と最後は水素のパワーで最大限まで還元されて安定化したことがわかります。

このように、ミトコンドリアは電子伝達系によって生体内に存在する9割以上の酸素を利用して莫大なエネルギーを産生できる反面、活性酸素種による傷害に常に脅かされる宿命を背負ってしまいました。電子伝達系の複合体の遺伝情報を含むミトコンドリア独自のDNAは「ヒストン」という蛋白で守られておらず、活性酸素種による傷害に脆弱で、遺

ている電子( $e^-$ )を受け取りリリースのように伝えていきます(図4)。この電子の伝達に従い「複合体」のところで水素イオン( $H^+$ )がマトリックス側から膜間腔側へと汲み出されます(能動輸送)。最後に1つの酸素分子( $O_2$ )に対して4つの電子( $e^-$ )が結び付き、4つの水素イオン( $H^+$ )も伴って、2つの水分子( $H_2O$ )が生成されて反応が終了します。水素イオン( $H^+$ )は、高濃度





図6

伝子変異が起こりやすいことが知られています。そうしてミトコンドリアの機能障害が引き起こされると、心不全・がんなどの疾患や生体の老化へと繋がっていつてしまうのです。

水素研究の第一人者である太田成男先生は、脳虚血ラットにおいて、水素（ $H_2$ ）がヒドロキシルラジカル（ $\cdot OH$ ）を消去して脳を酸化ストレスのダメージから守ることを証明されました<sup>(2)</sup>。水素の臨床効果が明らかにするにつれて、身近な生活でも「水素水」が登場しましたが、水素は密封が難しく溶存濃度の限界もあるためごく僅かの量しか摂取ができませんでした。

しかし、最近の水の電気分解で酸素と水素を発生させる優れた「水素吸入器」が開発され、大量の水素を直接吸入できるようになりました。「セレンリニック名古屋」で小林正学院長が以前から導入されていたヘ

リックスジャパン社の「ハイセルベーター」という水素吸入器を、弊院も念願叶って2020年5月から導入できました（図6）。ハイセルベーターを用いた水素吸入療法の実際の効果については、米国在住の大腸がんステージ3の女性の患者さんが、手術後に抗がん剤（5-FU）の副作用で体調不良と色素沈着があ



水素吸入療法開始 14日後 50日後



水素吸入療法開始前 11か月後

図7

りましたが、ご自宅で毎日水素吸入を行ったところ、2日後に食欲が回復し、14日後に体調が大幅に改善し、50日後には普段通りの生活ができるようになり、娘さんが涙を流し喜ばれていました（図7右）。また、私の母親は、健康増進のためにと実家で水素吸入を毎日続けたところ肌の潤いが戻り黒髪も少しずつ増えました。腸の調子も良くなり、毎年苦しんだヘルペスの皮疹も出なくなり、不眠症も改善し、体も柔軟になり庭仕事も元気にできるようになったと喜んでいました（図7左）。

水素は生命のエネルギーの源であるミトコンドリアを元気にし、人間をもピカピカに戻してくれるのです。

### 複合免疫療法と水素吸入療法

私は東大医科研病院でがんの樹状細胞ワクチン療法の臨床試験を指揮されていた山下直秀先生の下に2001年に研修医として配属となりました。その後、理研横浜研究所で佐藤克明先生に樹状細胞研究、東大医科研病院で長山人三先生にTリンパ球研究のご指導を受けました。お2人は臨床試験を主導されていた先生方であり、私の樹状細胞ワクチン療

法にかける思いは、特別なものがあります<sup>(3)</sup>。

樹状細胞は強力な抗原提示能力をもつ免疫の司令塔であり、その指示を受けて活性化されたTリンパ球が腫瘍細胞と戦います。樹状細胞培養技術のテラ社が立ち上がり、樹状細胞ワクチン療法を自由診療で提供するセレンクリニックグループが設立され、私は「セレンクリニック東京」で副院長を務めた後、2018年に独立して「銘煌CI-Tクリニック」を設立しました。以前は、香港大学病理学教室の研究助理教授で免疫学の研究を行っていた家内と力を合わせ、がんの樹状細胞ワクチン療法を中心とする複合免疫療法（Combination Immunotherapy：CI-T）に、人生をかけて取り組んでおります。

水素吸入療法の第一人者である赤木純児先生は、水素ガス吸入によって、腫瘍との戦いで疲弊したTリンパ球のミトコンドリアが活性化され、大腸がんステージ4の患者様の生存率が改善することを報告されました<sup>(4)</sup>。私共のクリニックでも、Tリンパ球の強力な抗腫瘍免疫力の維持のために、複合免疫療法に加えてさらに水素吸入療法を積極的に取り入れました（図8）。

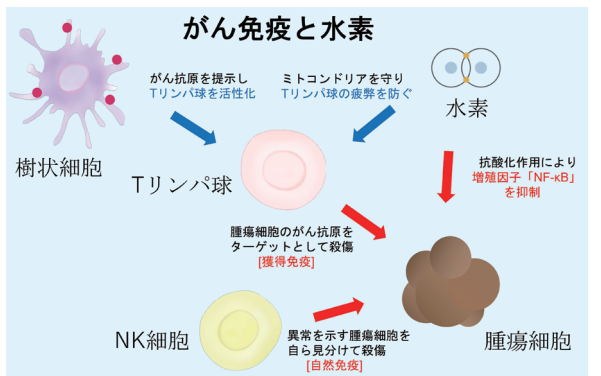


図8

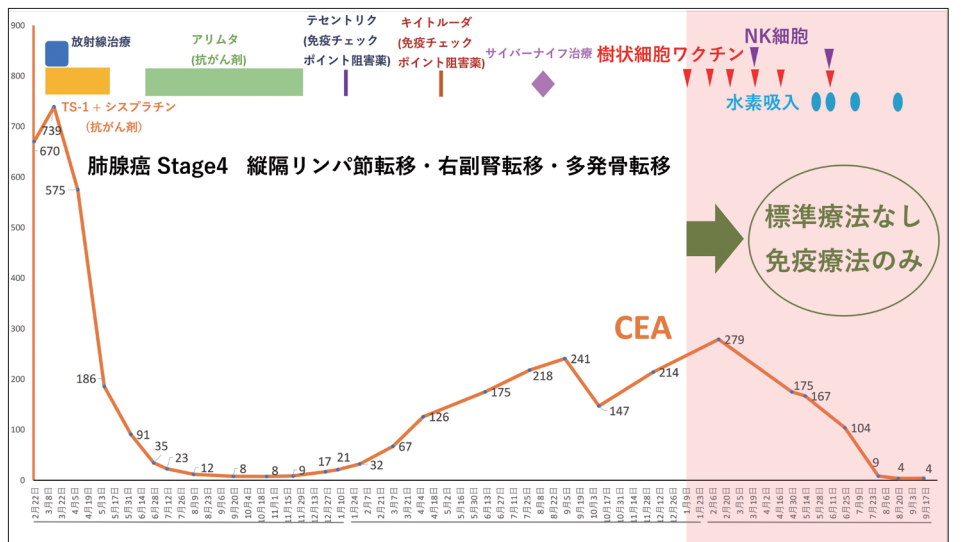


図9

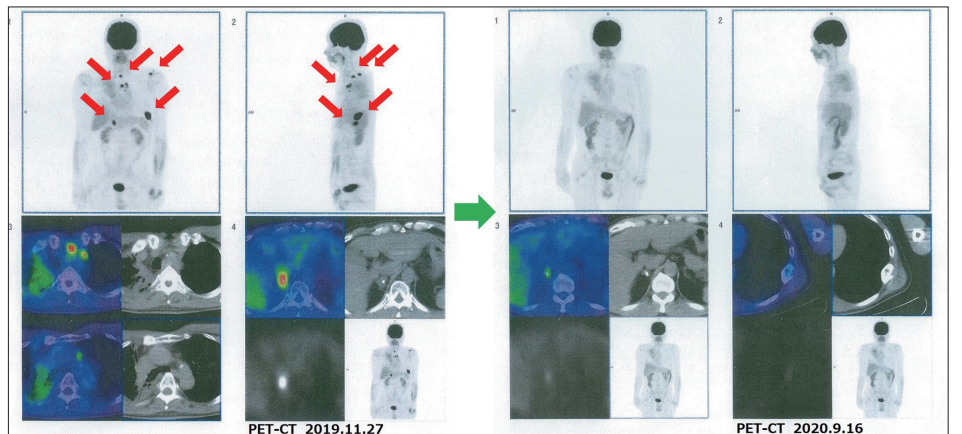


図10

み合わせることによってTリンパ球の免疫力が増強されて効果がさらに高まることが期待できます。まさに今、「免疫と水素の時代」が幕を開けたのです。

#### 参考文献

- (1) Lynn Margulis, Origin of eukaryotic cells...1970;Yale Univ Press.
- (2) Ikuroh Ohsawa,Shigeo Ohta et al.Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant...Nat Med.2007; 13(6):688-694.
- (3) Hitomi Nagayama, Katsuaki

を認めました(図10)。ステージ4の肺がん再発で標準療法が全く無しで免疫細胞療法の単独治療が完全奏功したことが証明されたのです。

「これからは免疫療法の時代となるであろう」

オプジーボの開発者である本庶佑先生がノーベル賞受賞講演でそう話されましたが、ここに水素療法を組

2018年1月に肺腺がんステージ4と診断された60代の男性の患者さんですが、放射線治療と抗がん剤治療(TS-1、シスプラチン、アリムタ)と放射線治療により腫瘍が縮小しましたが、その後、多発骨転移、縦隔リンパ節転移、右副腎転移がみられました。免疫チェックポイント阻害薬(テセントリク、キートルーダ)が試されるも間質性肺炎が生じて中止となり、サイバーナイフ治療でも病勢は抑えられず、「もう可能な標準療法はない」との見通しとなりました。

2019年11月に当院初診、アフエーシス(成分採血)を行い、WT1クラスI/クラスII、CEA、

MUC1のがん抗原ペプチドをバルスした樹状細胞ワクチンを作製し、2020年1月から投与開始しました。さらにNK細胞も2回併用し、水素吸入も導入したところ、腫瘍マーカーCEAが著減しました(図9)。同年9月のPET-CT検査では全身の転移腫瘍病巣が消失し完全奏功(Complete Response:CR)

- Sato, Naohide Yamashita et al. Results of a phase I clinical study... Melanoma Res. 2003; 13(5):521-530.
- (4) Junji Akagi. Immunological effect of hydrogen gas. J Clin Oncol. 2018; 36(15-suppl):e15546.