岡山医学会雑誌　第129巻　April 2017, pp. 9-15

総　説

水素水は怪しい水でしょうか？

中 尾 篤 典

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　救急医学

キーワード：水素水，抗酸化作用，抗炎症作用，臨床応用，疑似科学

Does hydrogen-rich water really work?

Atsunori Nakao

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

空前の健康ブームである．市場には健康食品や飲料があふれ，テレビショッピングでは常に健康食品の宣伝を目にする．その中には当然医学的な裏づけがないものも多くあると聞くが，今盛んにアンチエイジングとして販売されている水素水はどうであろうか．

水素水は多くの企業によってすでに販売され，一般の市場には広く流通している．水素は，法律では「食品添加物」に分類されるのでもちろん医薬品ではなく，その効能効果を宣伝することは医薬品医療機器法に違反する．現実に，水素水は芸能人やスポーツ選手を使った宣伝が盛んに行われているようであるが，その効果が科学的に証明される前に商業主義の波にのり市場にでたため，「あやしい水」として水素の研究そのものが科学の欺瞞と評価され，水素の研究をする研究者も怪しい目でみられてきた現実がある．一方で，水素を真剣に研究し，学問的にその医学的意義を探求してきた研究者は，基礎研究では着実に成果をあげ，もはや水素の効果については疑う余地がないところまできている．しかし，商業ベースに広まった水素水については信頼できる臨床データは少なく，有効と報告されているといってもあくまで医療機関が疾病患者に行った予備的研究であり，いまだエピソードの類である．

本稿では，水素の研究の歴史と最近の知見，今後の展望などにつき，これまで治療的医学ガスの研究を続けてきた一研究者として概説し，水素水に対する理解を深めていただくことを目的としたい[1,2]．

私と治療的医学ガスとの出会い

私はまだ日本の臓器移植が黎明期であったころ折田外科に入局し，当時庄原赤十字病院院長で腎移植の権威であった阪上賢一先生に師事したため，自然と臓器移植の道に足を踏み入れるようになった．1998年に，当時岡山大学第一外科教授田中紀章先生に，「小腸移植を成功させるための研究をしなさい」というテーマをいただき，当時研究グループのチーフであった肝胆膵外科八木教授の御指導を受けた．まだモデルが未完成であったため自治医科大学の臓器置換研究部まで通ってラットの移植を習得した[3,4]が，研究をより発展させるため，2000年からピッツバーグ大学の Starzl 移植研究所に留学させていただくことになった．Starzl 先生

平成28年12月27日受理
〒700-8558　岡山市北区鹿田町 2－5－1
電話：086-235-7426　FAX：086-235-7427
E-mail：99-nakao@okayama-u.ac.jp

◆ プロフィール ◆

平成 4 年 3 月　岡山大学医学部卒業
平成 4 年 4 月　岡山大学医学部 第一外科
平成12年 1 月　University of Pittsburgh, Department of Surgery, Research fellow
平成15年 7 月　University of Pittsburgh, Department of Surgery, Research Assistant Professor
平成19年 7 月　University of Pittsburgh, Department of Surgery, Associate Professor
平成24年 7 月　兵庫医科大学 救急災害医学 講師
平成26年12月　兵庫医科大学 救急災害医学 教授
平成28年 4 月　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 救急医学 教授

に頂いたテーマは，小腸移植によってレシピエントに流れ込むpassenger leukocyteをanti-lymphocyte serumで除去し，その代わりにドナーの骨髄細胞を投与することで未熟な細胞によるキメリズムを誘導し，免疫寛容を得よ，というものであった[5]．この論文が掲載されたころから，エール大学からピッツバーグ大学の集中治療医学に招かれた一酸化炭素研究の第一人者であるAugustine Choi先生 Leo Otterbein先生と一緒に働く機会を得た．彼らは，少量の一酸化炭素を吸入することで，細胞保護効果があることを報告してきたが[6,7]，私はそれを臓器移植の虚血再潅流障害に使ってみたいと考え，少量の一酸化炭素吸入がさまざまな臓器の虚血再潅流障害を予防するのに，効果があることを見出した[8-13]．

私の水素の研究の出発

ピッツバーグ大学では，一酸化炭素を使用した臓器移植後の虚血再潅流障害の予防というテーマでいくつか研究費を獲得していたが，一酸化炭素の臨床応用には大きな壁があった．実際に大動物を使って実験すると一定の効果がみられるものの[14]，健康な人間にLPSを投与し，一酸化炭素を少量吸入させその抗炎症効果をみた実験では，一酸化炭素の効果はまったくみられなかった[15]．これには，さまざまな理由が考えられるが，一酸化炭素とヘモグロビンの結合力がラットなどの実験動物とヒトとの間で大きく異なるためで，ヒトでは結合が強いため，一酸化炭素が末梢組織で遊離しないからではないかと推測した．いずれにしても，一酸化炭素の臨床応用は頓挫し思ったように進まなくなったため，他の治療的医学ガスを模索するようになったのである．

丁度そのころ，日本医科大学から「水素には強い抗酸化作用があり，ラットの脳虚血を軽減する」という論文が発表された．この論文では，ラットの中大脳動脈を外科的に90分遮断し，その後再潅流して脳虚血に対する水素の効果をみているが，２％から４％までの水素ガスを吸入した群では虚血範囲が有意に現象することを報告している[16]．これまでの実験装置，モデルを利用してより実践的な治療ガスはないかと考えていた私はすぐさまピッツバーグ大学に研究申請書を出し，水素の研究にとりかかった．その当時，私の研究室に留学に来ていた岡山大学第二外科の杉本龍士郎先生に，水素のことは告げずに彼の肺移植実験モデルで試していただいたのだが，水素を含んだガスを吸入させたラットでは，劇的なグラフトの虚血再潅流の軽減がみられた[17-20]．その効果に，杉本先生が驚いて，「いったい何が入っているのですか」と私のオフィスに聞きに来たほどであった．

水素の治療効果とそのメカニズム

水素がターゲットにする分子については，まだ不明な点が多くあり，十分に解明されていないが，これまでの水素を使った実験結果を総括すると，水素が酸化ストレスを減少させる結果が共通にみられ，水素の直接的あるいは間接的な抗酸化作用は疑う余地はない[2,21,22]．水素は*in vitro*の実験では，選択的にヒドロキシラジカルを消去することが示されているが，これは非現実的な濃度の水素に暴露してはじめて得られる結果であり，*in vivo*で同じ現象が起きているとは考えにくい．水素は酸化力が強い悪玉ラジカルを「選択的」に除去する，と唱えられているが，それは水素そのものの抗酸化作用は，あまり強くないことを反映しているともいえる．水素の作用は，他の活性酸素や一酸化窒素（NO）には作用せず，それゆえにNOを介したシグナル伝達によって調節される炎症やアポトーシスの誘導には影響しないと考えられている．我々は，水素は，抗酸化作用をもつNrf2シグナルを介してheme oxygenase-１という酵素を誘導することを示した[23]．つまり，水素は「直接」ではなく，「間接的に」作用することが示されたわけである．

一方で，水素は我々の体内にすでに多く存在している．日内変動があるものの，水素は腸管内で日に４～12Lもつくられている．あくまで一般的な条件ではあるが，糖質１ｇを腸内細菌が消化・醗酵すると200～250mlのガスを産生し約50mlの水素ガスが発生するといわれている[24]．水素の水への溶解度は飽和しても約1.6ppmほどであり，一般的に発売されている水素水の形で体内に取りこむ水素は，濃度が１ppmとすると１Ｌの水に１㎎の量，つまり１/2,000×22,400ml＝11.2mlの水素分子が溶けていることを意味する．逆に言うと，水素水１Ｌには，水素は11.4mlしか溶けていないことになり，腸管内で産生される水素の量よりはるかに少ないのである．このようなことを考えると，水素水で体内に取り込む水素の量は非常にわずかであるのに，その薬理作用が認められるのは説明が難しく，今後の更なる検討が待たれる．最近多くの生活習慣病と

腸内細菌の関連性が多く議論されているが，水素ガスを産生する腸内細菌フローラの観点からも議論されるべきであろう．

水素の安全性

医療現場で使用する以上，水素の安全性を確認することは不可欠である．水素は引火性が強いため，特にその扱いに注意すべきであるが，おおむね４％以下の濃度であれば，純酸素と混合しても安全とされている[25]．また，ダイバー用のボンベには，潜水病や窒素酔いの予防のために水素が混入されており，たとえ高濃度の水素をある程度長時間吸入しても，肺胞の障害を含めたその毒性については今のところ報告されていない．つまり，濃度管理さえしっかりすれば水素ガスは安全に使用できることになる（図１）．

水素水の作成

水溶液の作成には，水素ガスをバブルして溶かす方法，電気分解による方法，マグネシウムと水との化学反応を用いて水素を発生させる方法などが用いられている（図２）．水素の溶解度は約1.6ppm であるが，一般に販売されている水素水の濃度はさまざまで，ペットボトルに入っているものでは水素ガスが抜けてしまうので，アルミニウムの缶に入っているのが普通である．

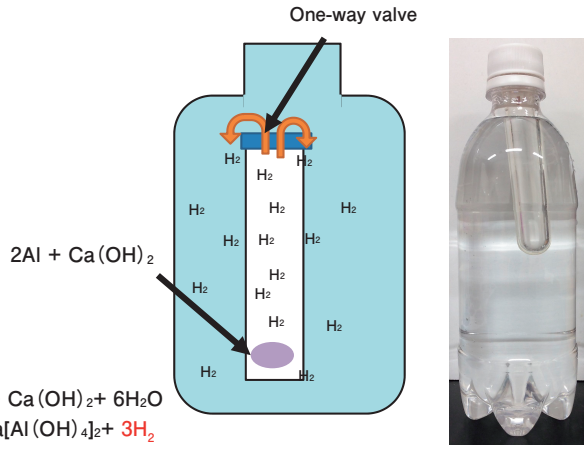

図２　水素豊富生理食塩水の作成
我々は，水素豊富水を作成する際には耐圧式容器内で水素ガスを発生させることで作成している．滅菌された一方弁付きの試験管内に市販の水素発生剤を入れ，そこに水を加え反応させると試験管内に水素ガスが発生する．この反応が起こっている試験管を生理食塩水の入った耐圧式容器内にいれることで，容器内が加圧され，容器内を撹拌することにより水素水が作成される．

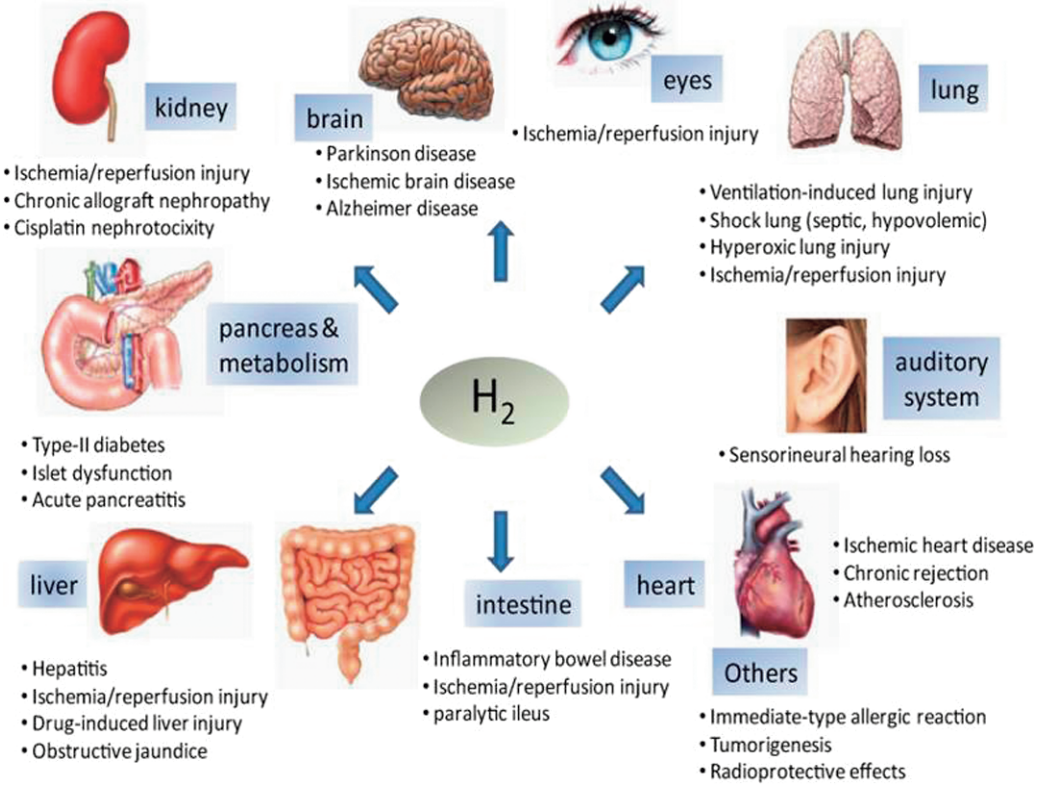

図１　水素の有効性が示されている各種疾患モデル

水素水を使った基礎研究

1．経口投与

水素水を経口的に摂取することは，もっとも生理的で日常の生活にも応用しやすいため，多くの基礎研究が行われている．我々の研究室では，ラット心臓移植慢性拒絶モデル[26]，ラット静脈バイパスモデル[27]，ラット腎移植後慢性拒絶モデル[28]で水素水の効果を証明しているが，これらの疾病モデルはいずれも慢性炎症が関与しており，Kajiya らも同様に，水素水の飲用により，マウスの薬剤誘発性の大腸炎が軽快することを示した[29]．九州大学のグループは，水素水を与えたマウスを用いて，薬剤性に誘発した Parkinson 病の病態が軽減することを示している[30]．岡山大学からも重要な論文が Hepatology に掲載されており，水素水を飲用させたマウスには非アルコール性脂肪肝炎に伴う肝臓癌の発生が抑制されることを報告している[31]．

2．臓器保存液

臓器移植の際には，移植するグラフトを潅流し，保存しておく必要があるが，その潅流保存液に水素を多く含ませる試みがなされている．大阪大学では，水素を飽和させた UW 液にラット腎臓を24時間から48時間保存し，移植後の腎機能が改善することを示した[32]．我々の研究室でも，水素を多く含んだ保存液はラット小腸移植，心臓移植において検討し，いずれも臓器移植後の虚血再潅流障害を軽減することを証明した[33,34]．

3．腹腔内洗浄

開腹術の術中操作や空気への腸管の暴露によって腸管の運動は低下し麻痺性イレウスがおきる．我々のグループは，ラットおよびマウスを開腹し，腸管を綿棒でこすって刺激することで麻痺性イレウスのモデルをつくり，閉腹前に水素豊富生理食塩水を腹腔内注入することにより腸管の炎症改善，消化管運動麻痺改善が得られることを示した[35]．水素豊富生理食塩水の腹腔内投与は，ラットの外傷による膵損傷モデルでも効果が示されている[36]．

4．歯科，眼科領域

水素水は，歯科領域でも大きな効果が期待できる．実験的にラットに歯周炎をつくり水素水を飲用することで，歯周炎の改善[37]また歯周炎によって惹起される動脈硬化が抑制されることが示されている[38]．これらの研究は，岡山大学大学院医歯薬学総合研究科予防歯科学分野の森田学教授の指導でなされており，世界ではじめて水素水の歯科領域での効果を証明した点で高く評価されている．Oharazawa らは，ラットの眼圧をあげることによる網膜の虚血を誘導し，これに水素を豊富に含んだ点眼液を投与すると，網膜を保護できることを見出した[39,40]．

水素水を使った臨床研究

水素水飲用はパイロット試験ではあるけれども，いくつか実際のヒトで使用経験が報告されている．我々は筑波大学との共同研究で，水素水飲用によりサッカー選手の筋疲労の軽減や乳酸値の減少がもたらされることを報告した[41]．また，筆者を中心にカナダでメタボリック症候群予備群の患者10人に水素水を飲用させ，血液中や尿中の酸化ストレスマーカーが減少するなど一定の効果を示している[42]．韓国では，肝臓悪性腫瘍の放射線治療後の患者50人に，水素水とプラセボ水を飲ませて比較したところ，放射線治療後の嘔気などの副作用が減少し，患者の QOL が改善した[43]．本邦では20人のリウマチ関節炎の患者に高濃度（4～5 ppm）の水素水を毎日530ml飲用させたところ，C-reactive protein（CRP）減少など病態の改善を認めている[44]．また，週3回の人工透析を行っている21名の透析患者に水素を豊富に含んだ透析液を6ヵ月間使用したところ，血圧のコントロールが良好になり，血液中の monocyte chemoattractant protein 1 や myeloperoxidase の値が有意に減少することも報告されている[45]．このように，確かに小規模のエピソードとしては有効性が示されているが，有効とされているのはあくまで特定の医療機関が疾病患者に対し行った予備的研究であり，大規模臨床試験は行われておらず，行われる予定もない．

最近，松本らは，慢性膀胱痛症候群の患者28人に水素水を飲用させ，対象群と比較したが，有意な差を認めなかったと報告している[46]．

水素吸入の臨床応用

水素ガスは安全な濃度であれば，人工呼吸器回路などをとおして使用することが可能である．水素濃度を感知するモニターも安価で市販されているため，その管理は困難ではないと思われる．事実，しかし，臨床で用いられる呼吸器回路に与える影響，他のガスとの化学反応の有無など臨床応用にいたるにはいくつかの壁がある．水素ガス吸入はすでに一部の施設では倫理

委員会の承認をえて臨床応用がすすんでいる．大阪大学呼吸器外科では，肺移植患者に1.3％の水素を吸入させ，肺のコンプライアンスが改善することを示している．慶応大学循環器内科のチームでは心筋梗塞に対する水素吸入の臨床試験も開始されたことから，今後臨床応用に向けて急速に研究が進むことが予想される．

研究費の獲得

水素研究がいかに認められるかは，研究費の獲得に懸かっている．2010年には水素吸入の肺虚血再潅流障害にNIHグラントを獲得（HL102528-01，Application of hydrogen gas inhalation for prevention of lung ischemia/reperfusion injury）し成果を挙げることが出来た．最近数年でも，科研費には水素関連の研究課題が多く採用されており，水素の社会的な認知度，研究の重要性は認められてきたことの証であると考えられる（表１）．

水素水をとりまく問題

国民生活センターは水素水に関する相談が増え続けていることを受け，広告についても触れ，特定保健用食品や機能性表示食品として許可，届出されたものは，現在のところ無いにも関わらず，「老化から守ります」「様々な病気の原因といわれる悪玉活性酸素を無害化する」「アトピーに痒い部分に水素水をつけて下さい」「血液サラサラ」など健康保持増進効果等と受け取れる記載があり，これは医薬品医療機器等法や健康増進法，景品表示法に抵触するおそれがあるとした．

このように，これだけ研究がすすみ，水素の治療効果が科学的に解明される一方で，その研究に障害となる問題点が不幸にも多く存在する．水素水販売業者は研究者を宣伝に利用し，他社の水素水をお互いに攻撃し，さらに特許などの問題でその利益を独占しようとする動きもあり，水素の研究，臨床応用には驚くような困難が多数存在する．

商業ベースでこれまで研究の成果が発表されても，水素の医学的効果を証明するには不十分な少数のエピソードにとどまり，安全性や効能を含めた大規模な前向き試験は当然のことながら行われていない．水素水を用いて治療行為を行っているクリニックも存在する．自費診療で行う限りコメントする立場にはないが，私は保険診療を行う医師であるから，たとえ自分の使用経験が水素の医学的効果を確信しても，私個人は効果を裏付ける客観的データと安全性の確認なしに，自らが診療する患者に勧めてはいない．一部の販売員や科学者が，十分な根拠もなく，劇的な効果がある，と宣伝し，ビジネスや売名行為を行うのとは状況が異なるのである．

一方で，研究費の成果をみても，時代は確実に水素の研究に向かっており，今後研究がすすみ，その効果のメカニズムが解明されることを切に望んでいる．我々医学者の義務は，水素が科学の欺瞞として一蹴されることがないように，誠実に水素に関する科学的根拠のあるデータを蓄積していくことであろう．

表１　近年の水素関連の科研費取得状況

2016	中部大学	水素分子の生体内生理活性機序の解明
2016	熊本大学	肝移植における虚血再灌流障害に対する水素水の効果と細胞動態イメージング評価
2016	慶応大学	水素吸入療法の分子メカニズムの解明：代謝解剖学的アプローチを用いて
2016	浜松医科大学	36℃低体温法の心筋虚血再灌流障害保護作用：水素によるさらなるROSの制御
2016	慶応大学	ラット出血性ショックモデルにおける水素ガス吸入による生存率改善効果について
2016	岡山大学	水素豊富生理食塩水の腹腔内投与による術後イレウスの予防
2016	京都大学	水素を用いた肝境界グラフト臓器保存戦略－肝再生と障害の観点から
2015	順天堂大学	水素水飲水によるパーキンソン病に対する多施設共同無作為化２重盲検試験
2014	日本大学	水素水による口内炎抑制・軽減効果の検討
2014	中部大学	水素の経口投与を基盤とした非アルコール性脂肪肝炎の病態制御及び発癌の予防法の開発
2014	千葉大学	分子状水素によるグレリン産生亢進に関与する交感神経受容体シグナル活性化機構の解明
2013	兵庫医科大学	ラット出血性ショック蘇生後肺障害モデルにおける水素吸入療法の効果

文　献

1）Iida A, Nosaka N, Yumoto T, Knaup E, Naito H, Nishiyama C, Yamakawa Y, Tsukahara K, Terado M, Sato K, Ugawa T, Nakao A：The clinical application of hydrogen as a medical treatment. Acta Med Okayama (2016) 70, 331–337.

2）Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A：Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. Free Radic Res (2010) 44, 971–982.

3）Nakao A, Ogino Y, Tahara K, Uchida H, Kobayashi E：Orthotopic intestinal transplantation using the cuff method in rats：A histopathological evaluation of the anastomosis. Microsurgery (2001) 21, 12–15.

4）Nakao A, Tahara K, Inoue S, Tanaka N, Kobayashi E：Experimental models of small intestinal transplantation in rats：Orthotopic versus heterotopic model. Acta Med Okayama (2002) 56, 69–74.

5）Nakao A, Nalesnik MA, Ishikawa T, Azhipa O, Demetris AJ, Murase N：Chimerism and tolerance in rat recipients of intestinal allografts from als-treated donors with and without adjunct naive-donor-strain bone-marrow cells. Transplantation (2003) 75, 1575–1581.

6）Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AM：Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. Nat Med (2000) 6, 422–428.

7）Otterbein LE, Zuckerbraun BS, Haga M, Liu F, Song R, Usheva A, Stachulak C, Bodyak N, Smith RN, Csizmadia E, Tyagi S, Akamatsu Y, et al.：Carbon monoxide suppresses arteriosclerotic lesions associated with chronic graft rejection and with balloon injury. Nat Med (2003) 9, 183–190.

8）Nakao A, Kimizuka K, Stolz DB, Neto JS, Kaizu T, Choi AM, Uchiyama T, Zuckerbraun BS, Nalesnik MA, Otterbein LE, Murase N：Carbon monoxide inhalation protects rat intestinal grafts from ischemia/reperfusion injury. Am J Pathol (2003) 163, 1587–1598.

9）Nakao A, Kimizuka K, Stolz DB, Neto JS, Kaizu T, Choi AM, Uchiyama T, Zuckerbraun BS, Bauer AJ, Nalesnik MA, Otterbein LE, Geller DA, et al.：Protective effect of carbon monoxide inhalation for cold-preserved small intestinal grafts. Surgery (2003) 134, 285–292.

10）Nakao A, Moore BA, Murase N, Liu F, Zuckerbraun BS, Bach FH, Choi AM, Nalesnik MA, Otterbein LE, Bauer AJ：Immunomodulatory effects of inhaled carbon monoxide on rat syngeneic small bowel graft motility. Gut (2003) 52, 1278–1285.

11）Nakao A, Sugimoto R, Billiar TR, McCurry KR：Therapeutic antioxidant medical gas. J Clin Biochem Nutr (2009) 44, 1–13.

12）Nakao A, Choi AM, Murase N：Protective effect of carbon monoxide in transplantation. J Cell Mol Med (2006) 10, 650–671.

13）Nakao A, Yamada T, Kohama K, Yoshie N, Fujisaki N, Kotani J：Application of carbon monoxide for treatment of acute kidney injury. Acute Medicine and Surgery (2014) 1, 127–134.

14）Moore BA, Overhaus M, Whitcomb J, Ifedigbo E, Choi AM, Otterbein LE, Bauer AJ：Brief inhalation of low-dose carbon monoxide protects rodents and swine from postoperative ileus. Crit Care Med (2005) 33, 1317–1326.

15）Mayr FB, Spiel A, Leitner J, Marsik C, Germann P, Ullrich R, Wagner O, Jilma B：Effects of carbon monoxide inhalation during experimental endotoxemia in humans. Am J Respir Crit Care Med (2005) 171, 354–360.

16）Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S：Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat Med (2007) 13, 688–694.

17）Kawamura T, Huang CS, Tochigi N, Lee S, Shigemura N, Billiar TR, Okumura M, Nakao A, Toyoda Y：Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. Transplantation (2010) 90, 1344–1351.

18）Sugimoto R, Nakao A, Nagahiro I, Kohmoto J, Sugimoto S, Okazaki M, Yamane M, Inokawa H, Oto T, Tahara K, Zhan J, Sano Y, et al.：Experimental orthotopic lung transplantation model in rats with cold storage. Surg Today (2009) 39, 641–645.

19）Kawamura T, Huang CS, Peng X, Masutani K, Shigemura N, Billiar TR, Okumura M, Toyoda Y, Nakao A：The effect of donor treatment with hydrogen on lung allograft function in rats. Surgery (2011) 150, 240–249.

20）Tanaka Y, Shigemura N, Kawamura T, Noda K, Isse K, Stolz DB, Billiar TR, Toyoda Y, Bermudez CA, Lyons-Weiler J, Nakao A：Profiling molecular changes induced by hydrogen treatment of lung allografts prior to procurement. Biochem Biophys Res Commun (2012) 425, 873–879.

21）Huang CS, Kawamura T, Lee S, Tochigi N, Shigemura N, Buchholz BM, Kloke JD, Billiar TR, Toyoda Y, Nakao A：Hydrogen inhalation ameliorates ventilator-induced lung injury. Crit Care (2010) 14, R234.

22）Ohta S：Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas：Initiation, development and potential of hydrogen medicine. Pharmacol Ther (2014) 144, 1–11.

23）Kawamura T, Wakabayashi N, Shigemura N, Huang CS, Masutani K, Tanaka Y, Noda K, Peng X, Takahashi T, Billiar TR, Okumura M, Toyoda Y, et al.：Hydrogen gas reduces hyperoxic lung injury via the nrf2 pathway in vivo. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol (2013) 304, L646–656.

24）Strocchi A, Levitt MD：Maintaining intestinal h2 balance：Credit the colonic bacteria. Gastroenterology (1992) 102, 1424–1426.

25）NASA：Safety standard for hydrogen and hydrogen systems. National aeronautics and space administration, Washington, DC (2005).
26）Noda K, Tanaka Y, Shigemura N, Kawamura T, Wang Y, Masutani K, Sun X, Toyoda Y, Bermudez CA, Nakao A：Hydrogen-supplemented drinking water protects cardiac allografts from inflammation-associated deterioration. Transpl Int (2012) 25, 1213-1222.
27）Sun Q, Kawamura T, Masutani K, Peng X, Stolz DB, Pribis JP, Billiar TR, Sun X, Bermudez CA, Toyoda Y, Nakao A：Oral intake of hydrogen-rich water inhibits intimal hyperplasia in arterialized vein grafts in rats. Cardiovasc Res (2012) 94, 144-153.
28）Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, Billiar TR, Nakao A：Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats. Kidney Int (2010) 77, 101-109.
29）Kajiya M, Silva MJ, Sato K, Ouhara K, Kawai T：Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate. Biochem Biophys Res Commun (2009) 386, 11-15.
30）Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, Sakumi K, Yamakawa Y, Kido MA, Takaki A, Katafuchi T, Tanaka Y, et al.：Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of parkinson's disease. PLoS One (2009) 4, e7247.
31）Kawai D, Takaki A, Nakatsuka A, Wada J, Tamaki N, Yasunaka T, Koike K, Tsuzaki R, Matsumoto K, Miyake Y, Shiraha H, Morita M, et al.：Hydrogen-rich water prevents progression of nonalcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice. Hepatology (2012) 56, 912-921.
32）Abe T, Li XK, Yazawa K, Hatayama N, Xie L, Sato B, Kakuta Y, Tsutahara K, Okumi M, Tsuda H, Kaimori JY, Isaka Y, et al.：Hydrogen-rich university of wisconsin solution attenuates renal cold ischemia-reperfusion injury. Transplantation (2012) 94, 14-21.
33）Buchholz BM, Masutani K, Kawamura T, Peng X, Toyoda Y, Billiar TR, Bauer AJ, Nakao A：Hydrogen-enriched preservation protects the isogeneic intestinal graft and amends recipient gastric function during transplantation. Transplantation (2011) 92, 985-992.
34）Noda K, Shigemura N, Tanaka Y, Kawamura T, Hyun Lim S, Kokubo K, Billiar TR, Bermudez CA, Kobayashi H, Nakao A：A novel method of preserving cardiac grafts using a hydrogen-rich water bath. J Heart Lung Transplant (2013) 32, 241-250.
35）Okamoto A, Kohama K, Aoyama-Ishikawa M, Yamashita H, Fujisaki N, Yamada T, Yumoto T, Nosaka N, Naito H, Tsukahara K, Iida A, Sato K, et al.：Intraperitoneally administered, hydrogen-rich physiologic solution protects against postoperative ileus and is associated with reduced nitric oxide production. Surgery (2016) 160, 623-631.
36）Ren J, Luo Z, Tian F, Wang Q, Li K, Wang C：Hydrogen-rich saline reduces the oxidative stress and relieves the severity of trauma-induced acute pancreatitis in rats. J Trauma Acute Care Surg (2012) 72, 1555-1561.
37）Kasuyama K, Tomofuji T, Ekuni D, Tamaki N, Azuma T, Irie K, Endo Y, Morita M：Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model. J Clin Periodontol (2011) 38, 1085-1090.
38）Ekuni D, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Mizutani S, Kojima A, Morita M：Hydrogen-rich water prevents lipid deposition in the descending aorta in a rat periodontitis model. Arch Oral Biol (2012) 57, 1615-1622.
39）Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T, Fujii H, Suzuki H, Machide M, Takahashi H, Ohta S, Ohsawa I：Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen：Administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. Invest Ophthalmol Vis Sci (2010) 51, 487-492.
40）Yokota T, Kamimura N, Igarashi T, Takahashi H, Ohta S, Oharazawa H：Protective effect of molecular hydrogen against oxidative stress caused by peroxynitrite derived from nitric oxide in rat retina. Clin Exp Ophthalmol (2015) 43, 568-577.
41）Aoki K, Nakao A, Adachi T, Matsui Y, Miyakawa S：Pilot study：Effects of drinking hydrogen-rich water on muscle fatigue caused by acute exercise in elite athletes. Med Gas Res (2012) 2, 12.
42）Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N：Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome-an open label pilot study. J Clin Biochem Nutr (2010) 46, 140-149.
43）Kang KM, Kang YN, Choi IB, Gu Y, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A：Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. Med Gas Res (2011) 1, 11.
44）Ishibashi T, Sato B, Rikitake M, Seo T, Kurokawa R, Hara Y, Naritomi Y, Hara H, Nagao T：Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces oxidative stress and disease activity in patients with rheumatoid arthritis：An open-label pilot study. Med Gas Res (2012) 2, 27.
45）Nakayama M, Nakano H, Hamada H, Itami N, Nakazawa R, Ito S：A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (h2) produced by water electrolysis：A clinical trial. Nephrol Dial Transplant (2010) 25, 3026-3033.
46）Matsumoto S, Ueda T, Kakizaki H：Effect of supplementation with hydrogen-rich water in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology (2013) 81, 226-230.