

引用元 URL	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40040521/		
学 術 雑 誌	Free Radical Research	掲 載 年	2025
研 究 施 設	ハルビン医科大学付属第四病院、青島大学医学部付属病院	研 究 国	中国
題 名	Hydrogen alleviates myocardial infarction by impeding apoptosis via ROS-mediated mitochondrial endogenous pathway		

1分で読める研究のポイント

水素吸入は心筋梗塞のダメージを軽減する

- 👉 急性心筋梗塞における水素吸入の治療効果とそのメカニズムを、ラットで調査した研究。
- 👉 ラットの心筋梗塞モデルに 2%水素を 1 日 2 回（各 3 時間）吸入させ、心筋梗塞サイズの評価、ミトコンドリア機能評価、酸化ストレス・アポトーシス関連タンパク質の解析を行なった。
- 👉 水素吸入群では、梗塞サイズの縮小、ミトコンドリアの損傷軽減、酸化ストレスマーカーの低減、細胞を守る側のアポトーシス関連タンパク質の増加を確認した。

Abstract（原文と翻訳）

Background: Acute myocardial infarction (AMI) is a deadly cardiovascular disease with no effective solution except for percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. Inflammation and apoptosis of the injured myocardium after revascularization seriously affect the prognosis. Hydrogen possesses anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-apoptotic effects and may become a new treatment for AMI. This study explored the specific mechanism by which hydrogen operates during AMI treatment.

【目的】急性心筋梗塞（AMI）は、経皮的冠動脈インターベンションと冠動脈バイパス移植を除いて有効な解決策のない致死的な心血管疾患である。血行再開後の損傷を受けた心筋の炎症とアポトーシスは予後に深刻な影響を及ぼす。水素には抗炎症、抗酸化、抗アポトーシス作用があり、AMI に対する新たな治療法となる可能性がある。本研究は、AMI 治療中における水素の具体的な作用機構を検討した。

Methods: Thirty Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: control, myocardial infarction (MI), and myocardial infarction + hydrogen (MI+H₂), each containing 10 rats. The MI rat model was established by ligation of the left anterior descending branch. The MI+H₂ group received 2% hydrogen inhalation treatment for 3 h/Bid.

【方法】30 匹の Sprague-Dawley ラットを、対照群、心筋梗塞（MI）群、水素吸入を伴う心筋梗塞（MI+H₂）群の 3 群に無作為に分け、各群 10 匹とした。MI モデルは左前下行枝の結紮により作成した。MI+H₂群には 2%の水素吸入を 1 日 2 回、各 3 時間行った。

Results: Myocardial infarct size was evaluated using triphenyl tetrazolium chloride staining. Transmission electron microscopy showed reduced mitochondrial damage compared with the MI group. JC-1 staining, which indicates mitochondrial membrane potential, showed a low red/green fluorescence intensity ratio in the MI group compared to that in the control group, indicating mitochondrial membrane potential loss. After hydrogen inhalation, this ratio increased, suggesting partial recovery of membrane potential. In addition, mitochondrial ATP content, mitochondrial complex I, and mitochondrial complex III activity were significantly decreased in the MI group, which was improved after hydrogen administration. Western blotting analysis showed decreased Cyt-c protein levels in the myocardial mitochondria and increased levels in the cytoplasm of MI rats. Following hydrogen inhalation, the levels of ROS, 8-OHdG, and MDA that could represent oxidative stress injury significantly decreased. Besides, the expression of Cyt-C, Bax, cleaved-caspase-9, and cleaved-caspase-3 in MI group significantly increased, while the Bcl-2, TRX2, SOD2 expression decreased. The expression of these proteins in MI+H₂ group was improved compared with the MI group.

【結果】心筋梗塞サイズはトリフェニルテトラゾリウムクロリド染色を用いて評価した。透過型電子顕微鏡により、MI 群と比較してミトコンドリア損傷が軽減されていることが示された。ミトコンドリア膜電位を示す JC-1 染色では、MI 群において対照群と比較して赤/緑蛍光強度比が低下し、ミトコンドリア膜電位の喪失を示した。水素吸入後この比率は増加し、膜電位の部分的な回復が示唆された。さらに、ミトコンドリア ATP 含有量、ミトコンドリア複合体 I と III の活性は MI 群において有意に低下していたが、水素投与後に改善が見られた。ウェスタンブロッティング解析では、MI ラットの心筋ミトコンドリアにおける Cyt-c タンパク質レベルが減少し、細胞質でのレベルが増加していた。水素吸入後、酸化ストレス障害を示す可能性のある ROS、8-OHdG、MDA の値が有意に減少した。加えて、MI 群では Cyt-c、Bax、cleaved-caspase-9、cleaved-caspase-3 の発現が有意に増加し、Bcl-2、TRX2、SOD2 の発現が減少した。MI+H₂群では、これらのタンパク質の発現が MI 群と比較して改善された。

Conclusion: Overall, hydrogen inhalation reduces myocardial infarct size, improves mitochondrial dysfunction, and modulates the levels of apoptosis-related substances. Importantly, Hydrogen reduces acute myocardial infarction damage by downregulating ROS and upregulating antioxidant proteins.

【結論】総じて、水素吸入は心筋梗塞サイズを減少させ、ミトコンドリア機能障害を改善し、アポトーシス関連物質のレベルを調節する。重要なことに、水素は ROS をダウンレギュレートし、抗酸化タンパク質をアップレギュレートすることで急性心筋梗塞の損傷を軽減する。

英語	日本名	説明
Acute myocardial infarction (AMI)	急性心筋梗塞	冠動脈が閉塞し心筋への血流（酸素）が遮断されることで生じる組織壊死。
percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション	カテーテルで狭窄・閉塞した冠動脈を拡げる治療法。
coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術	狭窄部を迂回して血流を回復させる外科手術。
ROS	活性酸素種	ミトコンドリアなどで発生し、細胞障害やアポトーシスの原因となる。
apoptosis	アポトーシス	細胞の計画的な死で、AMI後の心筋細胞死に関与。
8-OHdG	8-OHdG	DNA酸化損傷のマーカー。酸化ストレスによるDNA損傷を示す指標。
MDA	MDA	脂質過酸化の産物。酸化ストレスの程度を反映する。
mitochondria	ミトコンドリア	エネルギー産生とアポトーシスの制御に関与。AMIで機能障害を起こす。
JC-1 staining	JC-1 染色	ミトコンドリア膜電位を評価する蛍光染色法。膜電位が低下すると色が変化する。
mitochondrial membrane potential	ミトコンドリア膜電位	ミトコンドリアの機能指標で、低下は機能不全を示す。
mitochondrial ATP content	ミトコンドリア産生 ATP	エネルギー代謝の指標
mitochondrial complex I/III	ミトコンドリア複合体 I / III	電子伝達系の酵素複合体。ATP産生やROS生成に関与。機能障害は心筋損傷に関連。
triphenyl tetrazolium chloride staining	TTC 染色	壊死組織を白く染め、心筋梗塞の範囲を可視化する染色法。
Transmission electron microscopy	透過型電子顕微鏡	ミトコンドリアの構造変化など細胞内微細構造を観察可能。
Western blotting analysis	ウェスタンブロッティング解析	タンパク質の発現量を検出する方法。細胞死や酸化関連タンパクの解析に用いられる。
Cyt-c	シトクロム c	ミトコンドリアから細胞質に漏れ出すとアポトーシスを誘導。
Bax	Bax	アポトーシス促進性タンパク。ミトコンドリア膜透過性を高める。
cleaved-caspase-9, cleaved-caspase-3	活性化型カスパーゼ 9 / カスパーゼ 3	アポトーシス実行段階で活性化されるカスパーゼ（アポトーシスの中心的な酵素）。細胞死のマーカー。
Bcl-2	Bcl-2	アポトーシス抑制タンパク。ミトコンドリアの膜透過性を保ち、細胞死を防ぐ。
TRX2	チオレドキシン 2	ミトコンドリア内の酸化還元タンパク。ROSを抑える。
SOD2	スーパーオキシジスムターゼ 2	ミトコンドリア内でスーパーオキシドを無害化する酵素。酸化ストレス防御に重要。

水素吸入がラットの心機能と心筋梗塞の大きさに与える影響

(A)実験設計図、(B)ラットの心エコー図、(C)拍出分画 LVEF、(D)収縮率 FS、(E)TTC 染色、(F)心筋梗塞面積 (G)群血清 c-TnI レベル、(H)群別血清 BNP レベル
n=3/群、データは平均±SD で表示、*p < 0.05 vs MI

