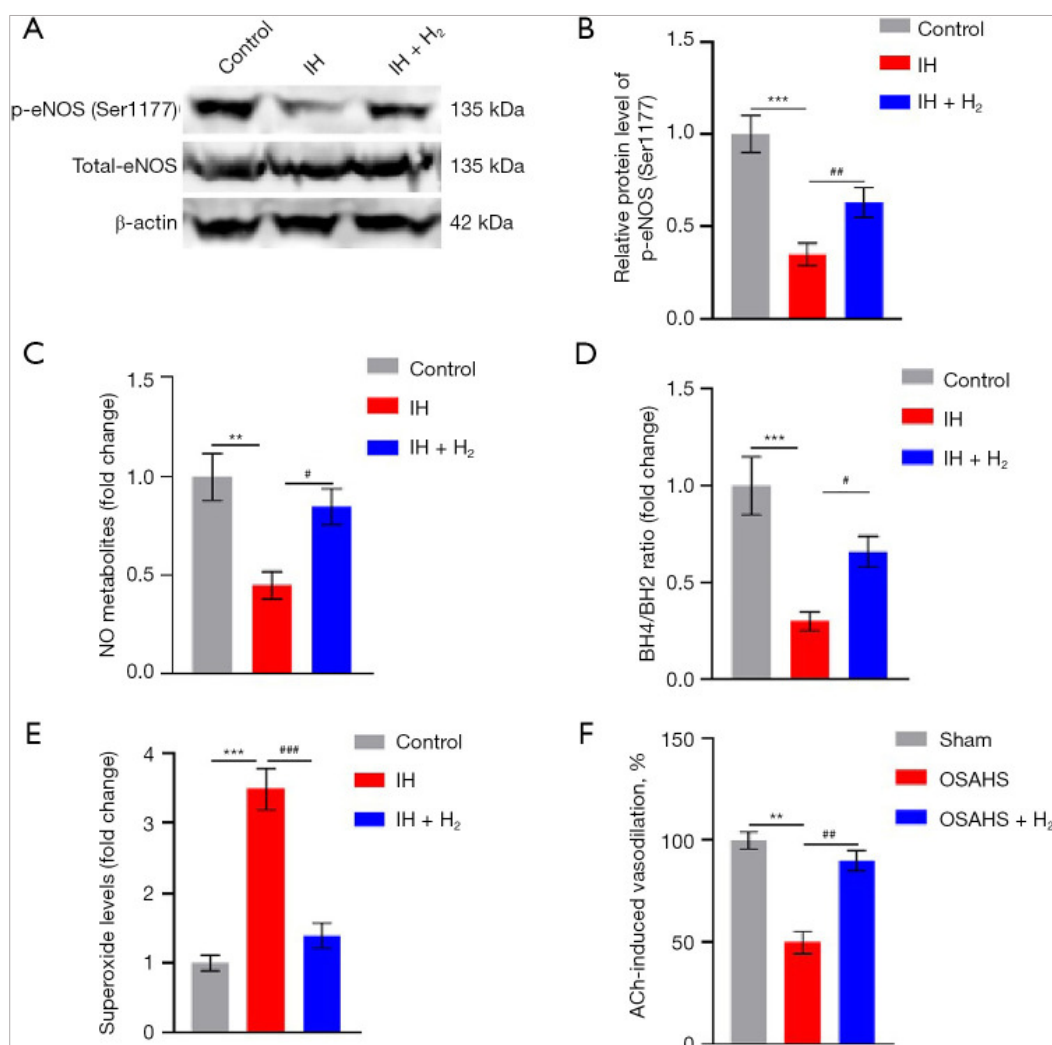


引用元 URL	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41376930/		
学術雑誌	Journal of Thoracic Disease	掲載年	2025
研究施設	成都医学院 (Chengdu Medical College) 他	研究国	中国
題名	Hydrogen rescues vascular endothelial cells in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome by modulating nitric oxide		

1分で読める研究のポイント

水素は、睡眠時無呼吸症で壊れた血管を「機能・構造の両面」から回復させる

- 👉 睡眠時無呼吸症の悪循環「IH→ ROS 増加→ BH4 消失→ eNOS uncoupling → NO 低下」を、水素が根本から修復することを、細胞実験とラットモデルで初めて実証した研究（他の抗酸化剤では困難）。
- 👉 水素により、血管内皮の NO 産生（血管拡張→酸素供給の働き）が回復し、血管のアセチルコリン依存性血管拡張が約 40% 改善した（＝血管が実際によく開くようになった）。
- 👉 水素は多面的に血管を保護した：
 - ・酸化ストレス — 細胞で 60%減、ラットで 45%減
 - ・炎症 — 細胞で 50%減、ラットで 40%減
 - ・内皮アポトーシス — ラットで 55%減



▶水素は eNOS を再カップリングし、NO 産生を回復させる。

- ・IH で低下した eNOS リン酸化 (Ser1177) と NO 産生が、水素で回復
- ・BH₄/BH₂ 比を維持し、eNOS アンカップリングとスーパーオキシド産生を抑制
- ・その結果、アセチルコリン依存性血管拡張が改善（機能的回復を実証）

Abstract (原文と翻訳)

Background: Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a highly prevalent disorder characterized by chronic intermittent hypoxia (IH), which induces severe vascular endothelial dysfunction via oxidative stress and disruption of nitric oxide (NO) homeostasis, thereby elevating cardiovascular risk. Molecular hydrogen (H₂) has emerged as a selective antioxidant with therapeutic potential, but its protective mechanisms against OSAHS-induced endothelial injury remain largely unexplored. This study aimed to investigate whether H₂ preserves endothelial function in the context of OSAHS by restoring NO bioavailability and to elucidate the underlying molecular pathways.

【背景】閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群（OSAHS）は、慢性的な間欠的低酸素（IH）を特徴とする有病率の高い疾患であり、このIHは酸化ストレスおよび一酸化窒素（NO）恒常性の破綻を介して重篤な血管内皮機能障害を引き起こし、その結果、心血管リスクを増大させる。分子水素（H₂）は選択的抗酸化物質として治療の可能性が注目されているが、OSAHSにより引き起こされる内皮障害に対する保護機構はいまだ十分に解明されていない。本研究の目的は、H₂がNOの生体利用能を回復させることでOSAHS状況下で内皮機能を維持できるかどうかを検討し、その分子機構を明らかにすることである。

Methods: We employed a translational approach using both in vitro and in vivo models of IH. Human umbilical vein endothelial cells were subjected to IH cycles (1% O₂ for 5 min/21% O₂ for 10 min) for 24 hours with or without H₂-rich medium (0.6 mM). In parallel, a rat model of OSAHS was established by exposing animals to IH (8% O₂ for 5 min/21% O₂ for 5 min, 8 hours/day) for 4 weeks, with a treatment group receiving daily 2% H₂ inhalation for 1 hour. We comprehensively assessed vascular pathology, oxidative stress markers [reactive oxygen species (ROS)/malondialdehyde (MDA)], key elements of the NO pathway [endothelial nitric oxide synthase (eNOS) phosphorylation, tetrahydrobiopterin (BH₄) and its oxidized form BH₂], inflammation [tumor necrosis factor- α (TNF- α), intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1)], and apoptosis.

【方法】本研究では、in vitro および in vivo のIHモデルを用いたトランスレーショナル研究手法を採用した。ヒト臍帯静脈内皮細胞を、IHサイクル（1% O₂で5分/21% O₂で10分）に24時間曝露し、H₂含有培地（0.6 mM）の有無で比較した。並行して、ラットにIH（8% O₂で5分/21% O₂で5分、1日8時間）を4週間負荷することでOSAHSモデルを作製し、治療群には1日1時間、2% H₂吸入を行った。血管病理、酸化ストレス指標〔活性酸素種（ROS）／マロンジアルデヒド（MDA）〕、NO経路の主要因子〔内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）のリン酸化、テトラヒドロビオプテリン（BH₄）およびその酸化体BH₂〕、炎症〔腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）、細胞間接着分子-1（ICAM-1）〕、およびアポトーシスを包括的に評価した。

Results: Our findings demonstrate that H₂ treatment significantly mitigated IH-induced oxidative stress, reducing ROS and MDA levels both in cells and aortic tissues. Crucially, H₂ restored NO bioavailability by enhancing eNOS phosphorylation at Ser1177 and preserving the critical BH₄/BH₂ ratio, thereby preventing eNOS uncoupling and superoxide overproduction. This was functionally confirmed by a marked improvement in endothelium-dependent vasodilation in H₂-treated OSAHS rats. Furthermore, H₂ administration attenuated vascular remodeling, reducing medial thickening and collagen deposition, and suppressed the inflammatory response by downregulating TNF- α and ICAM-1 expression. Finally, H₂ significantly reduced endothelial apoptosis in aortic tissues.

【結果】H₂治療はIHによって誘発される酸化ストレスを有意に抑制し、細胞および大動脈組織の双方でROSおよびMDAレベルを低下させた。重要な点として、H₂はeNOSのSer1177部位でのリン酸化を促進し、かつBH₄/BH₂比を保持することでNOの生体利用能を回復させ、eNOSのアンカップリングおよびスーパーオキシド過剰産生を防いだ。この効果は、H₂治療を受けたOSAHSラットにおける内皮依存性血管拡張の顕著な改善によって機能的にも確認された。さらに、H₂投与は血管リモデリングを抑制し、中膜肥厚およびコラーゲン沈着を減少させ、TNF- α およびICAM-1発現を低下させることで炎症反応を抑制した。最終的に、H₂は大動脈組織における内皮アポトーシスを有意に減少させた。

Conclusions: H₂ effectively alleviates OSAHS-related endothelial dysfunction by modulating redox homeostasis, recoupling eNOS to enhance NO production, and concurrently inhibiting inflammatory activation and apoptosis. These multifaceted protective effects highlight the significant therapeutic potential of H₂ as a novel adjunctive strategy for mitigating cardiovascular complications in patients with OSAHS.

【結論】H₂は、酸化還元恒常性を調節し、eNOSを再カップリングしてNO産生を増強すると同時に、炎症活性化およびアポトーシスを抑制することで、OSAHS関連の内皮機能障害を効果的に改善する。これらの多面的な保護作用は、OSAHS患者における心血管合併症を軽減するための新たな補助治療戦略としてのH₂の大きな治療的可能性を示している。

Conflict of interest statement: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://jtd.amegroups.com/article/view/10.21037/jtd-2025-1345/coif>). The authors have no conflicts of interest to declare.

【利益相反】なし

英語	日本語	説明
OSAHS	閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群	寝ている間に空気の通り道がふさがり、呼吸が止まったり浅くなったりして、体が何度も酸素不足になる病気。これの一番の問題点はIH。
IH	間欠的低酸素	酸素が少ない状態と元に戻る状態が、短い間隔で何度もくり返されること。
Vascular endothelium / endothelial cells	血管内皮	血管のいちばん内側をおおっている細胞で、血管を広げたり炎症を防いだりする重要な役割をもつ。
Nitric oxide (NO)	一酸化窒素	血管を広げて血流を良くする気体の物質。血管の健康を保つカギ。
Oxidative stress	酸化ストレス	体に有害な物質（活性酸素）が増えすぎて、細胞が傷つく状態。
ROS	活性酸素種	酸素からできる反応性の高い物質で、増えすぎると細胞や血管をこわす。
eNOS	内皮型一酸化窒素合成酵素	血管内皮でNOを作るための酵素。正常に働くとう血管を守る。
eNOS uncoupling	eNOS アンカップリング	本来NOを作るはずのeNOSが、逆に有害な活性酸素を出してしまう異常状態。
BH ₄	テトラヒドロビオプテリン	eNOSが正しくNOを作るために必要な補助物質。減るとeNOSが壊れる。
BH ₂	ジヒドロビオプテリン	BH ₄ が酸化されてできた形で、eNOSの働きを助けられない。
BH ₄ /BH ₂ ratio	BH ₄ /BH ₂ 比	eNOSが正常に働いているかどうかを示す指標。高いほど健康。
Endothelium-dependent vasodilation	内皮依存性血管拡張	血管内皮がNOを出して、血管がきちんと広がる反応。内皮の健康テスト。
Acetylcholine (ACh)	アセチルコリン	血管内皮を刺激してNOを出させる物質。血管機能の評価に使われる。
TNF- α	腫瘍壊死因子 α	炎症を強く引き起こす物質。多いと血管に悪影響。
ICAM-1	細胞間接着分子-1	炎症時に白血球を血管に集める分子。血管炎症の目印。
Apoptosis	アポトーシス	細胞が自らプログラムに従って死ぬ仕組み。過剰だと組織が壊れる。
Vascular remodeling	血管リモデリング	血管の壁が厚くなったり硬くなったりする、悪い方向への構造変化。
Medial thickening	中膜肥厚	血管の真ん中の層が厚くなり、血管が硬くなる状態。