



## 電解還元水は細胞内活性酸素種を消去し、ガン細胞の浸潤を抑制する！

### 概要

九州大学と株式会社日本トリムは共同研究を行い、分子状水素及び還元性ミネラルナノ粒子を含む電解還元水が悪性のガン細胞であるヒト線維肉腫 HT-1080 細胞内の過酸化水素を消去し、HT-1080 細胞の浸潤を抑制することを発見しました。電解還元水は関連する遺伝子発現の抑制及び、関連するタンパク質分解酵素の活性を抑制するように働きかけることにより、ガン細胞の浸潤を抑制します。電解還元水は少なくとも一部はその抗酸化作用によりガン細胞の浸潤を抑制することが示唆されました。

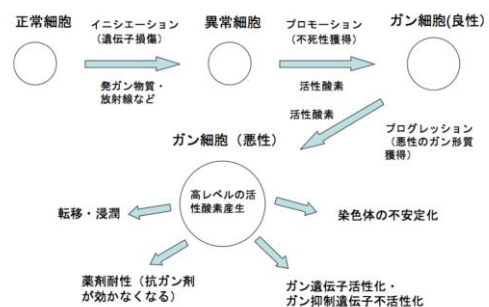
これらの研究動向を解説した総説論文「健康に良い還元水研究の進歩」は高いインパクトファクターを持つ Trends in Food Science & Technology 誌に 2011 年 11 月にオンライン出版されましたが、2012 年 3 月まで同誌において最近 90 日間で最もよく読まれた論文の第一位を占めました。

### 背景

ガンは我が国において男性 2 人に 1 人、女性の 3 人に 1 人が罹患し、3 人に 1 人がガンで亡くなっています。ガンはステージ I から IV まで分類され、それがさらに a 及び b に分けられています。ガンが転移・浸潤を始めるステージ IIIb から IV に進行すると治療が非常に難しくなります。ガンには 6 つの主な悪性の性質があります。①勝手に増殖する、②増殖を停止させることができない、③アポトーシス（自殺死）を起こさない、④血管新生を行い栄養を独り占めにする、⑤無限の寿命をもつ、⑥転移・浸潤を行い、全身に広がっていく、などです。この中でも最も厄介な性質がガン細胞が一カ所に留まらずに全身に広がる転移・浸潤で、ほとんどのガンによる死の原因になっています。悪性のガンは抗ガン剤や放射線に対する耐性を持ち、増殖速度を速めていきます。こうしたガンに対する 3 大標準療法は①外科的療法、②放射線療法、③化学療法（抗ガン剤療法）の 3 つですが、いずれもガンによる死因の大半を占める進行ガンには有効ではありません。有効な治療法が見出せないまま、ガン患者の数は増加の一途をたどっているのが我が国の現状です。

ガンの発生機構として、まず体内の正常細胞の遺伝子に変異が生じた変異細胞が発生し、さらに異常細胞が活性酸素 (ROS) を浴び続けることによりガン細胞に変化すると考えられています。ガン細胞がさらに活性酸素を浴び続けると、転移・浸潤、薬剤耐性（抗ガン剤が効かなくなる）、発ガン遺伝子活性化・ガン抑制遺伝子不活性化、染色体の不安定化などのさらに悪性の性質をもつ細胞に変化していきます（図 1）。ガンの悪性の性質を支えているのが活性酸素種であると考えられていますが、現在の 3 大療法はいずれも活性酸素を発生させて生体の免疫力や自己治癒力を低下させ、新たなガンの発生やより悪性化したガンの発生を助長する可能性がある矛盾した療法と言えます。ガン細胞内の活性酸素のレベルを適切に制御することでガン細胞の悪性の性質を良性化できる可能性があります。ビタミン C、ビタミン E、ポリフェノールやカテキンなどの抗酸化剤は活性水素（原子状水素）を放出することで活性酸素を消去することができます。しかし、活性水素を放出した抗酸化剤はつぎに活性酸素を発生させる酸化剤として働くという両刃の剣的な性質を持っているため、従来の抗酸化物質によりガンを抑制するのは容易ではありません。抗酸化力のみを示し、酸化力を示さない安定な新しい抗酸化剤が求められています。

電解還元水はアルカリイオン水とも呼ばれ、我が国では広く普及している健康に良い機能水の一つです。厚生労働省では電解還元水を胃腸症状の改善に有効な医療用の水として薬事法で認可しています。電解還元水中の活性物質として水の電解で生成する分子状水素と還元性ミネラルナノ粒子があります。



ガン細胞をガンらしくしているのは活性酸素である (仮説)

図 1. ガンの発生に及ぼす活性酸素の影響

分子状水素と還元性ミネラルナノ粒子のいずれにも活性酸素種消去作用が確認されています。分子状水素は活性酸素を直接あるいは間接的に消去して安全な水に変えてくれます。還元性ミネラルナノ粒子はSOD 酵素様活性やカタラーゼ様活性、ヒドロキシルラジカル消去活性など多面的な活性酸素種消去活性を持つ新しい抗酸化剤として注目されています。分子状水素と還元性ミネラルナノ粒子を持つ電解還元水は細胞内活性酸素消去活性を示し、マウス及び線虫の寿命延長作用、抗腫瘍効果、抗糖尿病効果、抗動脈硬化症効果、抗神経変性症効果、抗アレルギー効果、放射線防護効果、肝臓保護効果、胃粘膜障害保護効果、網膜保護効果、抗癌剤の副作用軽減効果、抗二日酔い効果など多彩な生理効果を示すことが多数の論文により示唆されており、血液透析の水に電解還元水を使用する電解水透析法では副作用が軽減されるなど医療への応用も進んでいます。

電解還元水がガン細胞の増殖抑制、血管新生抑制、白血病細胞の正常細胞への分化誘導、化学発ガン抑制などの抗腫瘍効果を持つことがすでに報告されています。この度、九州大学大学院農学研究院の白畑實隆教授と株式会社日本トリムのグループは電解還元水がガン細胞の最も悪性の性質の一つである浸潤活性を抑制することを明らかにしました。

## ■内 容

悪性腫瘍の一つであるヒト線維肉腫 HT-1080 細胞は高頻度で転移・浸潤を起こす細胞です。近年の研究でガン細胞内に蓄積する過酸化水素(活性酸素種の一つ)がMMP-2などの金属プロテアーゼ(タンパク分解酵素)の生産及び分泌を促進し、コラーゲンなどのガン細胞を取り巻く繊維状タンパク質を分解することによりガンの浸潤が促進されることが明らかになりました。ガン細胞の浸潤能はコラーゲングルの上にガン細胞をまき、ガン細胞がコラーゲンを破壊して潜り込む能力を調べるインビトロ浸潤アッセイ試験で調べることができます。最近の研究で過酸化水素がガン細胞の浸潤に直接関係していることが報告されています。NaOH 水を電解することにより作製した組成が単純な電解還元水は HT-1080 細胞内の過酸化水素を消去するとともに、浸潤能力を抑制することが明らかとなりました。特に、電解還元水は過酸化水素処理により浸潤能力が高まった細胞により抑制効果を示しました(図2)。作用機構を詳細に調べたところ、電解還元水はMMP-2の遺伝子発現を抑制し、MMP-2タンパク質の酵素活性も抑制することが明らかとなりました。MMP-2の活性化を促進するMT1-MMP遺伝子の発現も電解還元水により抑制されましたが、MMP-2の活性を阻害するTIMP遺伝子の発現は抑制されませんでした。MMP-2遺伝子発現抑制経路を調べるためにマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)の特異的阻害剤を用いて検討した結果、電解還元水はp38MAPK経路を介してMMP-2遺伝子発現を抑制していることが示唆されました(図3)。

以上のように、本論文は電解還元水が少なくとも一部はその抗酸化活性によりガン細胞の浸潤を抑制することを世界で初めて明らかにしたものです。

## ■効 果

白畑教授及び株式会社日本トリムらのグループは電解還元水の日常的飲用によりガン患者の症状が改善されたという多くの体験報告に注目し、基礎研究を開始しました。ヒトの体は約60兆個の細胞と約100兆個の腸内細菌が調和することにより統合的な機能を発揮しています。生体の個々の細胞は決してわがままではなく、全体のために滅私奉公するという原理に基づいて行動しています。こうした原理に反したわがままな細胞がガン細胞です。本来の働き(分化機能)を忘れて脱分化し、ひたすら増殖する不死性を獲得します。自分だけの繁栄を考えて他の細胞を攻撃し、転移・浸潤していきます。その悪

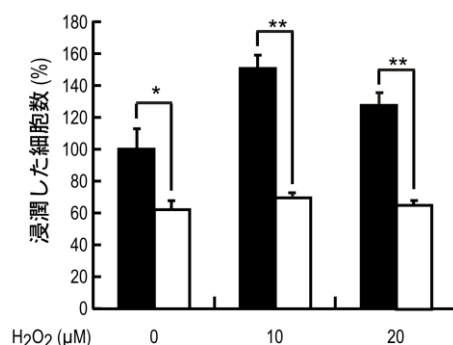


図2. 電解還元水による過酸化水素刺激ヒト線維肉腫細胞 HT-1080 細胞の浸潤抑制。24 時間処理時の浸潤細胞数を測定した。■、コントロール培地；□、電解還元水培地。

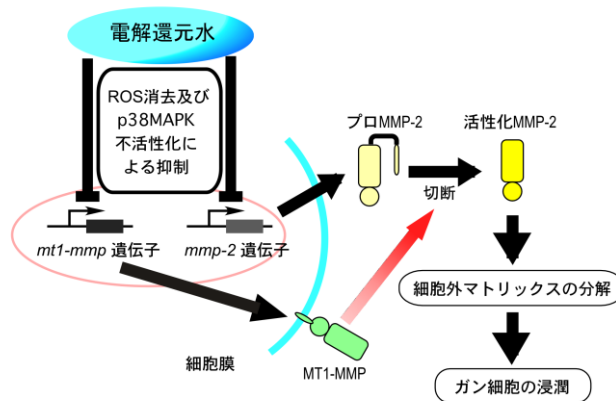


図3. 電解還元水によるガン細胞の浸潤抑制機構。

性の性質を駆動しているのが活性酸素であると考えられています。従来の治療法はガン細胞を敵とみなして活性酸素を発生させる放射線や抗ガン剤などによりガンを殺す療法ですが、逆に新たなガンの発生や薬剤耐性ガンの発生を促進する危険性を有するという矛盾した面を持っています。

電解還元水の日常的飲用により、ガン細胞内の活性酸素レベルを低下させ、ガン細胞の増殖抑制、血管新生抑制、転移・浸潤抑制を図り、ガン細胞の悪性の性質を良性化できる可能性があります。電解還元水に関する研究は生体がもつ自己治癒力及び自己免疫力を高め、ガンと闘うというよりもむしろガンの悪性の性質を緩和し、ガンとの共存を可能にする新たなガン治療法の確立に貢献することが期待されます。

## ■今後の展開

電解還元水に関するこれまでの研究成果と内外の研究動向を解説した白畑教授らの総説論文「健康に良い還元水研究の進歩」は高いインパクトファクターを持つ **Trends in Food Science & Technology** 誌に 2011 年 11 月にオンライン出版されましたが、2012 年 3 月まで同誌において最近 90 日間で最もよく読まれた論文の第一位を占めました。こうしたことから、今後、電解還元水に関する研究が世界的に活発になるものと期待されます。今後の展開として、どのようなガンに対しても抑制効果を示すのかどうかを調べるために、様々な臓器別ガン細胞に対する効果を調べる必要があります。また、腫瘍を排除する腫瘍免疫の活性化作用についても詳細に検討する必要があります。こうした基礎研究をもとに、より有効な高機能電解還元水を開発するとともに、動物実験、ヒト臨床試験を行い、低コストでガンの予防及び治療に役立つ医療補助水としての電解還元水の利用方法を確立する必要があります。

## ■発表論文

Tomoya Kinjo, Jun Ye, Takeki Hamasaki, Hidekazu Nakanishi, Kazuko Toh, Noboru Nakamichi, Shigeru Kabayama, Kiichiro Teruya, Sanetaka Shirahata: Suppressive effects of electrochemically reduced water on matrix metalloproteinase-2 activities and in vitro invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells.

Cytotechnology 64(3): 357-371 (2012)

金城智也、叶軍、濱崎武記、中西秀和、藤加珠子、中道昇、樺山繁、照屋輝一郎、白畑實隆: ヒト線維肉腫 HT1080 細胞のマトリックスプロテアーゼ-2 活性及びインビトロ浸潤に及ぼす電解還元水の抑制効果

サイトテクノロジー 64(3): 357-371 (2012)

### 【お問い合わせ】

大学院農学研究院教授 白畑 實隆

電話：092-642-3045

FAX：092-642-3052

Mail：sirahata@grt.kyushu-u.ac.jp