

## 実験的研究

## 皮膚からの水素吸収の直接的証拠-ブタによる研究

岩井里美<sup>1,2</sup>、小林翔<sup>3</sup>、小林英治<sup>2,3,4</sup>、菅井和久<sup>5</sup>、袴田洋二<sup>4,5</sup>、白川晃祐<sup>4,6</sup>、勝俣吉則<sup>4,6</sup>、佐野元昭<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>青森県十和田市、北里大学獣医学部小動物外科学第二研究室

<sup>2</sup>北里大学獣医学部ミニブタ研究推進講座（青森県十和田市）

<sup>3</sup>合同会社小林再生研究所<sup>4</sup>慶應義塾大学分子状水素医学研究センター（東京都港区）<sup>5</sup>

日本獣医生命科学大学（東京都武蔵野市）獣医看護技術学部基礎科学科

<sup>6</sup>慶應義塾大学医学部循環器内科（東京都新宿区）

共著者小林英治 小林再

生研究所

LLC.和歌山県和歌山

市

Eメール: eijkoba@jikei.ac.jp

提出: 2023年4月3日

受理される2023年5月8日

Arch Med Sci Civil Dis 2023; 8: e9-e17

DOI: <https://doi.org/10.5114/amscd.2023.129194>

Copyright © 2023 Termedia & Banach

佐野 元昭 慶應義

塾大学医学部

東京都新宿区 E-mail:

msano@a8.keio.jp

## 要旨

はじめに水素ガス ( $H_2$ ) が、水素豊富な温水浴によって皮膚から体内に吸収されるかどうかは、実験的に証明されていない。

材料と方法本研究では、皮膚がヒトに酷似しているヘアレスミニブタを水素 ( $H_2$ ) 含有温水で入浴させ、皮膚からの  $H_2$  の吸収を評価した。  $H_2$ -リッチ温水生成ラインを開発し、80リットルの浴槽に温水を循環させることで、  $H_2$  を高濃度に維持した。毛のないミニブタ2頭 (14.2±1.4kg、生後60日、オス1頭、メス1頭) をまず  $H_2$  が溶解した浴槽に入れた。洗い流し時間の後、1頭は  $H_2$  を溶かした浴槽で、もう1頭は  $H_2$  を含まない浴槽で20分間入浴させた。実験中、ブタの頸静脈、頸動脈、下大静脈 (IVC)、門脈から血液を採取し、血中  $H_2$  濃度を測定した。

結果  $H_2$  溶解浴中のブタのIVCにおける  $H_2$  濃度は、2分後に0.733±0.636 ppb (w/w) から16.9±4.46 ppb (w/w) に上昇した、

10分後には37.2 ±13.8 ppb (w/w)、20分後には45.7 ±7.73 ppb (w/w) ( $H_2$  飽和レベル: 3%) となった。  $H_2$  以外の浴槽でのブタの血中  $H_2$  濃度レベルは、検出限界の0.3 ppb未満を維持した。

結論高濃度のヒドロゲンが溶解した水への入浴は、皮膚組織とそれ以外への  $H_2$  の供給に効果的な手段であると考えられた。

キーワード: 皮膚炎、皮膚、薬物動態、ヘアレスミニブタ、水素リッチ温水浴、水素発生装置。

水素には抗酸化作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗アポトーシス作用があり、さまざまな疾患に対する保護機能を示す[1, 2]。H<sub>2</sub>の最大の利点のひとつは、H<sub>2</sub>ガスの吸入など、幅広い投与方法があることである [3-7]、



$H_2$ -溶解水の飲用 [8, 9]、 $H_2$ -溶解食塩水の注入 [10]、 $H_2$ -濃厚湯浴 [11]。さらに、 $H_2$ の重要な特徴は、その強力な融解能力である。分子量が最小の非極性分子であるため、ハイドロフィリック領域でも疎水性領域でも素早く拡散することができる。さらに、ほとんどの薬剤の作用は血流によって到達する領域に限定されるが、動物実験では、 $H_2$ が血流に依存しない方法で虚血組織や摘出臓器に速やかに拡散することが報告されている [4, 12-14]。このような利点が期待されることから、 $H_2$ を豊富に含む温水での入浴は、大きな熱意をもって医療分野に導入されている。しかし、 $H_2$ を溶解した温水入浴中に $H_2$ が皮膚から吸収されるかどうかを検証した研究はない。

皮膚は、表面の表皮、中間の真皮、そして高真皮の3層からなる。表皮の最表面にある角質層は、角質細胞と呼ばれる死んだ細胞が数層から数十層重なったラメラ構造をしている。この層は外界とのバリアとして重要な役割を果たしている。真皮は、基底膜に縁取られた表皮の内側の組織で、約80%が水分、残りがコラーゲン線維、エラスチン線維、ヒアルロン酸などのムコ多糖類、線維芽細胞で構成されている。真皮には血管、リンパ管、神経、皮脂腺や汗腺などの補助器官がある。血管は真皮全体に分布し、皮下組織の動脈と静脈につながっている。皮膚は体外の水分の侵入を防ぎ、体内の水分の蒸発を防ぐ。したがって、 $H_2$ を溶解した温水浴に浸漬しても、 $H_2$ が真皮の血管系や、さらに体内の循環系に到達するかどうかは不明である。

ヒトの皮膚は、解剖学的構造、免疫学的特質、その他ヒトとは異なる特徴を持っている [15-19]。したがって、ヒトを対象とした経皮吸収メカニズムには、ヒト皮膚を用いた*in vitro*実験とヒトでの薬物動態の検証が必要であるが、倫

理的な制約がある。薬物の経皮吸収に関する実験には、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ヒト以外の霊長類がサロゲートとして用いられてきたが、これらの動物の無毛の皮膚種でさえ、ヒトの皮膚とは異なることが知られている [20-24]。手のひらと足の裏を除いて、これらの種は表皮が著しく薄く、基底細胞の不均一性がなく、真皮と表皮の界面は比較的平坦で、表皮の突起の間に囲まれた真皮領域がない [25]。真皮の組織結合も緩く、血管組織も未発達である [26, 27]。霊長類でさえ、真皮の皮膚は

手のひらと足の裏は人間の皮膚に似ていると報告されている [28, 29]。

以前の研究で、ヘアレスミニブタの皮膚の性質はヒトの皮膚に酷似しており、医薬品の経皮吸収に関する研究に適していることが実証された [30]。ヘアレスミニブタの皮膚には毛が極めて少ないため、医療訓練、消毒剤やワクチンの評価試験、皮膚損傷の評価試験などに利用されている [31]。従って、ヘアレスミニブタは、倫理的にヒトを使用することができない  $H_2$  の皮膚からの吸収性を測定する実験に使用する実験動物として最適である。

本研究では、ヘアレスミニブタの皮膚からの  $H_2$  吸収動態を解析した。まず、浴槽内の温水を  $H_2$  で飽和させることができる  $H_2$ -リッチ水生成ラインを開発し、次に、 $H_2$ -リッチ温水浸漬中に皮膚から吸収される  $H_2$  の動態を詳細に分析するための採血システムを作成した。

## 材料と方法

### 研究デザインと

### 方法 実験動物

本研究では、体重  $42.2 \pm 1.4$  kg の 60 匹のヘアレスミニブタ（全農ヘアレス W、茨城県全農畜産中央研究所）2 頭（雄 1 頭、雌 1 頭）を用いた。本研究は北里大学の承認（承認番号 21-087）を受け、実験動物ガイドラインおよび実験動物飼育管理マニュアルに従って実施した。1 回目の実験では、2 頭とも  $H_2$  を溶解した温水で入浴させた。洗浄期間の後、2 回目の実験が行われ、1 匹のブタは  $H_2$  を溶かした浴槽で、もう 1 匹のブタは  $H_2$  を溶かさなぬ温水で入浴させた。

### 実験プロトコル

ブタを挿管し、全身麻酔をかけた。その後、腹部内側を切開し、採血用のカテーテルを内頸動脈、胸部頸静脈、下大静脈、門脈に既述のように留置した [32]。

### 麻酔の手順

手術は全身麻酔下で行われた。ブタはメドミジン（ $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）、ミッドアゾラム（ $0.2 \text{mg}/\text{kg}$ ）、ブトルファノール（ $0.2 \text{mg}/\text{kg}$ ）の混合溶液を臀筋に注射することにより鎮静された。十分な鎮静後

を誘導し、イソフルラン3.0%をマスク吸入し、咽頭反射が消失するまで麻酔を誘導した。耳中心静脈に24G留置カテーテルを挿入し、乳酸リンゲル液を5ml/kg/hで投与した。注入速度は麻酔モニタリングに従って適宜変更した。その後、5.5Frの気管チューブを導入し、イソフルラン2.0%で麻酔を維持した。すべてのブタに術前からセファゾリンナトリウム水和物（30mg/kg、1日2回静脈内投与）とブプレノルフィン（鎮痛薬、20μg/kg、1日2回静脈内投与）を投与した。

#### カニューレシヨンの準備

入浴中に血液を採取するため、4本のカテーテルが経皮的に留置された（図1）。

#### 子宮頸部処置

頸部右正中線より約1.5cm外側を縦に皮膚切開（約4cm）し、左内側頸動脈（CA）と内頸静脈（JV）を露出させた。まず、内頸動脈の外表面にタバコパウチ縫合を施し、16G（外径1.5mm）の中心静脈カテーテルを大動脈弓の側約5cmにカニューレシヨンをし、結紮・縫合した。内頸静脈にも同様にタバコパウチ吻合を行い、16Gの中心静脈カテーテルを頭側方向に5cm挿入して固定した。

#### 腹部処置

剣状突起下から臍にかけて正中切開を行い、尾大静脈（IVC）を露出させた。直径約5mmのタバコ袋縫合糸を5-0ナイロンで縫合し、サテンスキー血管を切除した。

クランプで止血した。タバコ縫合部の中央を眼科用はさみで切開し、下側から16G（外径1.5mm）の中心静脈カテーテルを挿入・固定した。次に門脈（PV）に流入する臍頭静脈を露出し、分岐部を切開した。16G（外径1.5mm

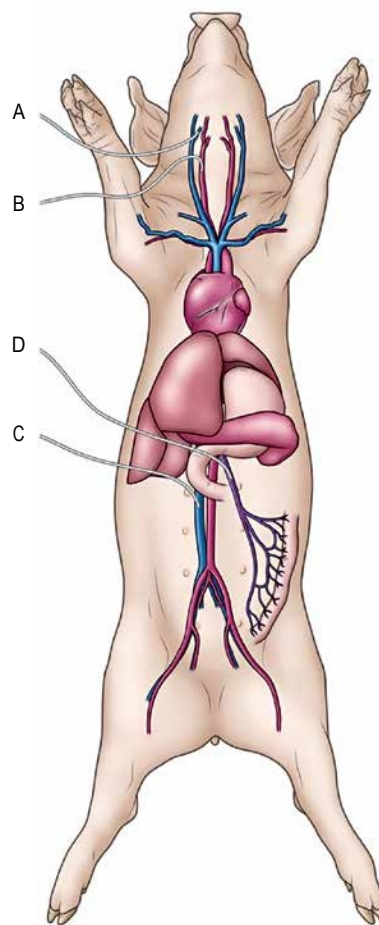


図1.採血ポートの位置。H<sub>2</sub>、またはH<sub>2</sub>を含まないお湯での入浴中の血中H<sub>2</sub>濃度を以下の4箇所測定した。A. 頸動脈。B. 頸静脈。C. 下大静脈。D. 門脈

循環能力1.5 l/minのポンプを通したter生成ライン（図2）。

小児用バスタブに水道水を入れ、37~38℃に加温した。その後、H<sub>2</sub>。

(H2J1[33])を使用し、100%を連続的に供給した。

)の中心静脈カテーテルを門脈に約2.5cm挿入した。切開した部位をしっかりと縫合した後、縫合糸やカテーテルを留置した皮膚部分が浸水しないように、専用の切開用ドレーブを皮膚に装着した。

## H<sub>2</sub> リッチウォーター生成ライン

80 リットル浴槽のH<sub>2</sub> 濃度は、H<sub>2</sub>-リッチ・ウェーブを循環させることで徐々に高めた。

円筒状の透過膜の直接接続された6000本のH<sub>2</sub>透過膜に、0.15 Mpaの圧力でH<sub>2</sub>を注入した[33]。H<sub>2</sub>透過膜内を水が流れることによって生じる水圧とH<sub>2</sub>の圧力差により、H<sub>2</sub>は超微細気泡の形で安定した濃度で水中に溶解した（フラッシュ・バブリング・システム：株式会社ドクターズマン、神奈川県）。

## H<sub>2</sub>-リッチ・ホット・ウォーター・バス

短時間で大量の高濃度H<sub>2</sub> 浴槽水を生成するため、H<sub>2</sub> 気体透過膜に2×2の配置を考案した。注入口と排出口は、内径約4mmのチューブホースを通して循環させた。

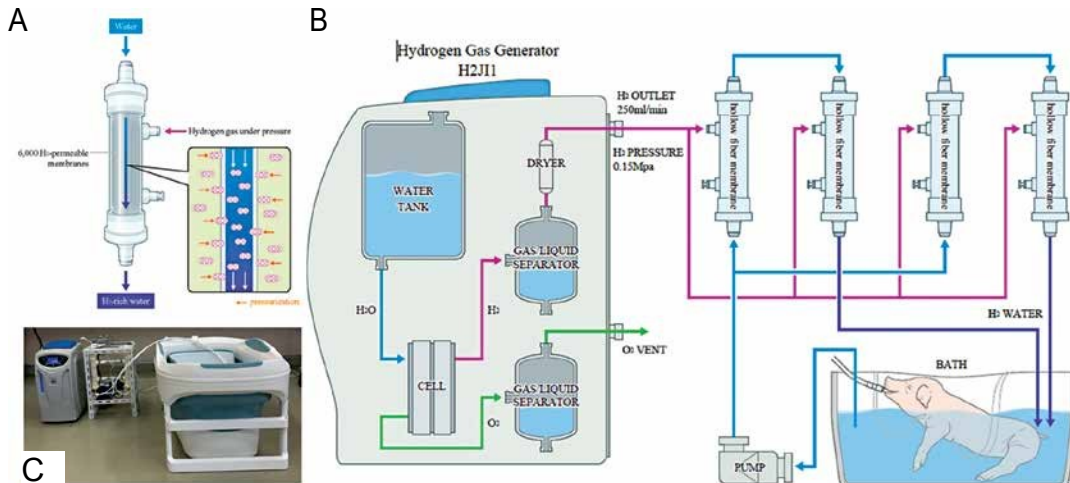


図2. H<sub>2</sub>-濃厚水生成ライン。A - H<sub>2</sub>を溶解するH2J11フラッシュバブリングシステム。バブリングシステムは高濃度のH<sub>2</sub>で浴を満たす。B - H<sub>2</sub>充填回路。この回路は浴槽内の温水を循環させ、浴槽内の溶解H<sub>2</sub>の濃度を高める。C - H2J11バブリングシステムと浴槽。バブリングシステムと浴槽を示す。



図3. 入浴中のブタからの採血。ブタは両腕で抱きかかえられ、頭が水に入らないように20分間入浴させた。入浴中、ブタは挿管され、以下のものを装着した。

2の吸入を防ぐために、人工呼吸器を使っている。

水から評価した。H<sub>2</sub>濃度を測定する。

血液と浴槽水を4つのポートと浴槽から同時に採取した。

対流は、手で浴槽を攪拌することで発生させた。H<sub>2</sub>-濃厚水生成ラインの循環を開始してから30分後にブタを浴槽に入れた。ブタの頭部が水中に潜らないように、両腕でブタを抱え、20分間入浴させた（図3）。

この観察期間中、ブタは挿管され、水から蒸発したH<sub>2</sub>を吸い込まないように人工呼吸器

血液サンプルは、ブタを浴槽から出して20分後に採取した。水も同じ時間に浴槽から採取した。

#### 術後管理

感染予防としてセフォキシナトリウム（8 mg/kg；コンベニア注射液、ゾエティス・ジャパン株式会社、東京）を術後筋肉内投与した。鎮痛薬として塩酸ブプレノルフィン（20µg/kg；レパタン、大塚製薬株式会社、東京、日本）を1日2回、3日間筋肉内投与した。

#### 血中および浴槽水のH<sub>2</sub>濃度の測定

血液中のH<sub>2</sub>濃度を測定した。

にかけられた。

#### 採血

血液サンプルは入浴直前と入浴2、10、20分後にIJV、ICA、IVC、PVから採取した。さらに



は、以前に記述された方法 [10, 32]を用いて確認した。簡単に言うと、1mlの血液を10mlの密閉バイアルに、100 $\mu$ lの水を100mlの密閉バイアルに採取した。血液および浴水中のH<sub>2</sub>は、密閉バイアルに保管すると気相中に放出されるため、血液中のH<sub>2</sub>濃度は、バイアル内の空気のガスクロマトグラフィー（TRIllyzer mBA-3000、太陽株式会社）を用いて推定した。H<sub>2</sub>濃度が0（窒素ガス）、5、50、130ppmの検量線を作成した。血液が入っていないバイアル内の空気のH<sub>2</sub>ガス濃度も測定し、これらの値を各血液サンプルの測定値から差し引いた。

#### 統計分析

データは平均値 $\pm$ 平均値の標準誤差で示した。反復測定変量分析（ANOVA）（混合効果モデル）または一元配置分析。

ANOVAに続いてTukeyの多重比較検定を行った。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。すべての統計解析は、GraphPad Prism, version 9.5.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA)を用いて行った。

## 結果

### H<sub>2</sub> 実験中のバスシステム内の濃度

H<sub>2</sub>-濃縮水生成ラインを開始してから30分後、浴槽のH<sub>2</sub>濃度は約1600ppbであった。1.6 mgのH<sub>2</sub>が1 lの水に吸収される最大量であるため、浴槽水には可能な限り最大量のH<sub>2</sub>が含まれていた。実験中、浴槽水のH<sub>2</sub>濃度に有意差は認められなかった(図4 A)。浴槽水のH<sub>2</sub>濃度は、各試験で有意な差は見られなかった(図4 B)。H<sub>2</sub>-濃縮水生成ラインを使用しなかった場合、浴槽水のH<sub>2</sub>濃度は常に検出限界の0.3 ppb以下であった。

### H<sub>2</sub>リッチ温浴中のH<sub>2</sub>薬物動態

すべての採血地点で、血中H<sub>2</sub>濃度は入浴開始2分後に上昇し、10分後にはほぼピークに達した(図5 A, B)。ブタを浴槽から出してから20分後、すべての採血地点の血中H<sub>2</sub>濃度は、ブタを浴槽に入れる前に測定した濃度と有意差のないレベルまで低下した。

採血部位別に比較すると、血液中のH<sub>2</sub>濃度はIVCで最も高かった( $n = 3$ )。血液中のH<sub>2</sub>濃度は、入浴20分後にIVCとPV、IVCとICAで有意な差がみられた。

(図5 A)。IVCにおける血中H<sub>2</sub>濃度は、入浴前は $0.733 \pm 0.636$ ppb (w/w)、2分後は $16.9 \pm 4.46$ ppb (w/w)、10分後は $37.2 \pm 13.8$ ppb (w/w)、20分後は $45.7 \pm 7.73$ ppb (w/w)であった。すなわち、入浴20分後、IVCの血中H<sub>2</sub>飽和度は3%にまで上昇した。 $n (3)$ と少数であったため、H<sub>2</sub>-リッチ温水入浴中のIVCにおける血中H<sub>2</sub>濃度の経時変化は、分散分析では統計的有意性には達しなかった( $p = 0.0529$ ) (図5 B)。しかし、post-hoc検定では、2分後と20分後のIVCの血液中のH<sub>2</sub>濃度に有意差が認められた。IVC採血部位以外の部位では、post-hoc検定では、採血時間間の血中H<sub>2</sub>濃度について統計的有意差には達しなかった。

血中H<sub>2</sub>濃度は、豚をH<sub>2</sub>以外の浴槽で入浴させた場合、すべての採血口一セッションおよび時間帯で、検出限界である0.3 ppb未満であった。この結果は、湯船に浸かっても腸内細菌が刺激されてH<sub>2</sub>の産生が増加することはないことを示唆している。

## ディスカッション

本研究では、ヘアレスミニブタをH<sub>2</sub>を飽和状態で溶解した温水で20分間入浴させたところ、IVCの血中H<sub>2</sub>濃度が $45.7 \pm 7.73$ ppb (w/w) (H<sub>2</sub>飽和度: 3%)まで上昇することを見出した。この結果は、浴湯に溶解したH<sub>2</sub>が表皮を越えて真皮まで浸透し、さらに血管に入り込んで全身循環系にかなりの濃度で到達していることを意味する。

H<sub>2</sub>は確かに拡散性に優れているが、この特徴は過大評価されている。H<sub>2</sub>が肺から吸入されると、血流を介して全身に供給される。肺胞上皮はガス交換のために特別に設計されているため、気体のH<sub>2</sub>は血流に効率よく取り込まれる。さらに

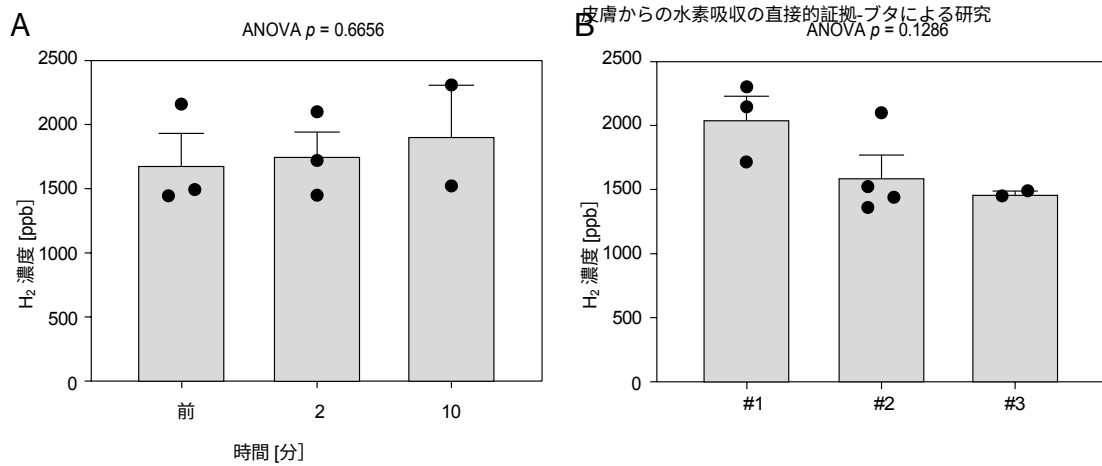


図4.H<sub>2</sub>-リッチ温水浴槽内のH<sub>2</sub>濃度。A - 浴槽内のH<sub>2</sub>濃度は、入浴期間を通じて安定していた。B - 浴槽内のH<sub>2</sub>濃度は、3回の実験すべてにおいて安定していた。

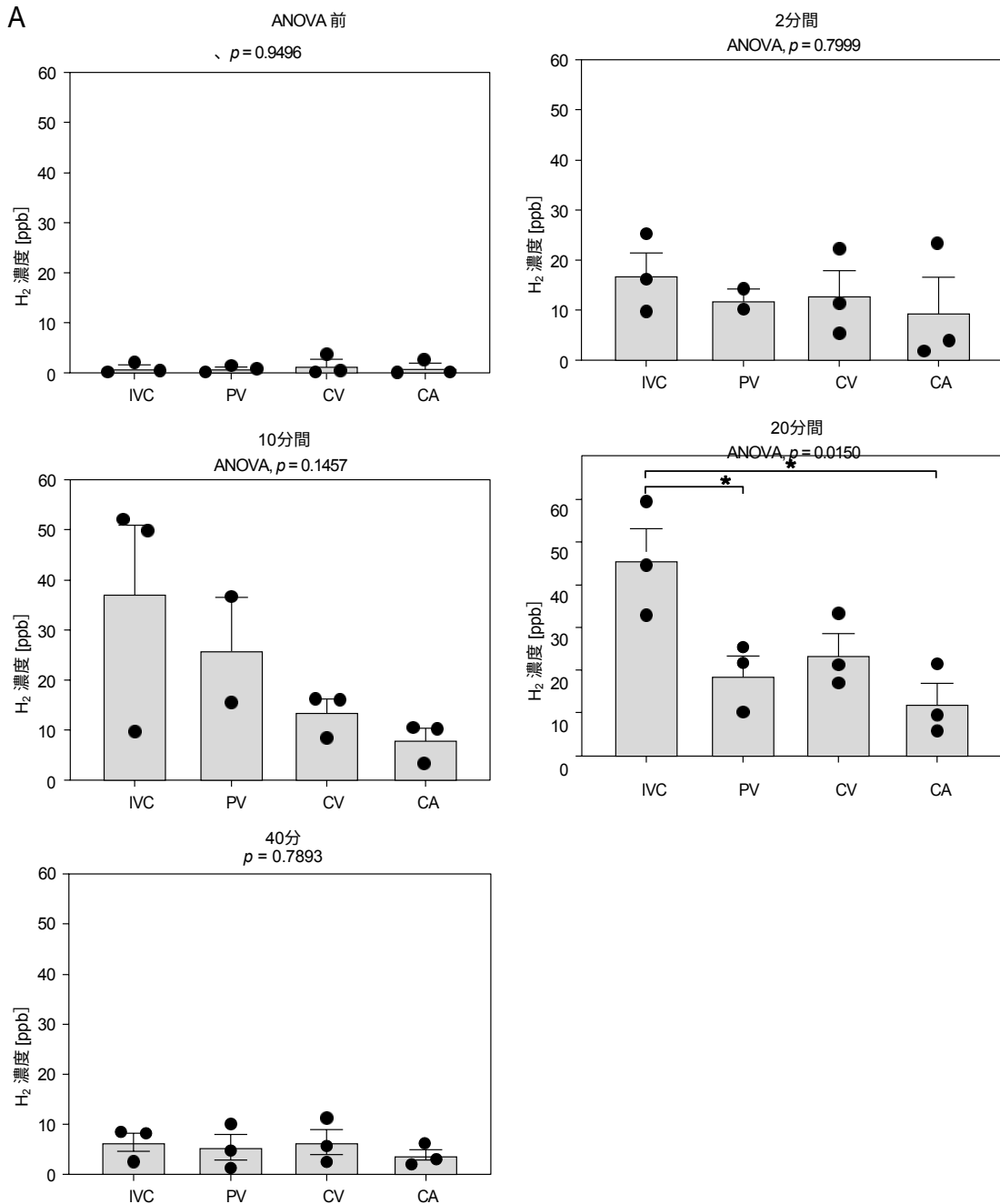


図5.H<sub>2</sub>-リッチ温水入浴時のH<sub>2</sub>の薬物動態。A - 入浴開始20分後、下大静脈のH<sub>2</sub>濃度は、内頸動脈および門脈のそれよりも有意に高い ( $p < 0.05$ ,  $n = 3$ )。

222一方、肺以外の組織から血液中にH<sub>2</sub>を取り込むには、圧力をかけるなどしてH<sub>2</sub>を溶液に溶かしてから接触させる必要がある。

例えば、H<sub>2</sub>を気体のまま腸内に注入しても、ほとんど吸収されない。一方、外圧下でH<sub>2</sub>を水に溶解して調製したH<sub>2</sub>を豊富に含む水を腸内に注入すると、ほとんど吸収されない。

を小腸に注入すると、H<sub>2</sub>は効率よく血液中に吸収される。ミニチュアブタを用いて、H<sub>2</sub>-濃縮水を小腸に注入すると、H<sub>2</sub>は空腸静脈から門脈、そして肝臓へと輸送されることを確認した。5.42mg/l (5.42ppm)の濃度でH<sub>2</sub>を含む水を2分間かけて空腸に直接注入すると、門脈のH<sub>2</sub>濃度は次のように維持された。

0.05mg/l (H<sub>2</sub>飽和レベル、~3%)を30分間投

与したが、IVC内のH<sub>2</sub>濃度はその1/3のレベルであった[32]。今回の研究結果

皮膚からの水素吸収の直接的証拠-ブタによる研究

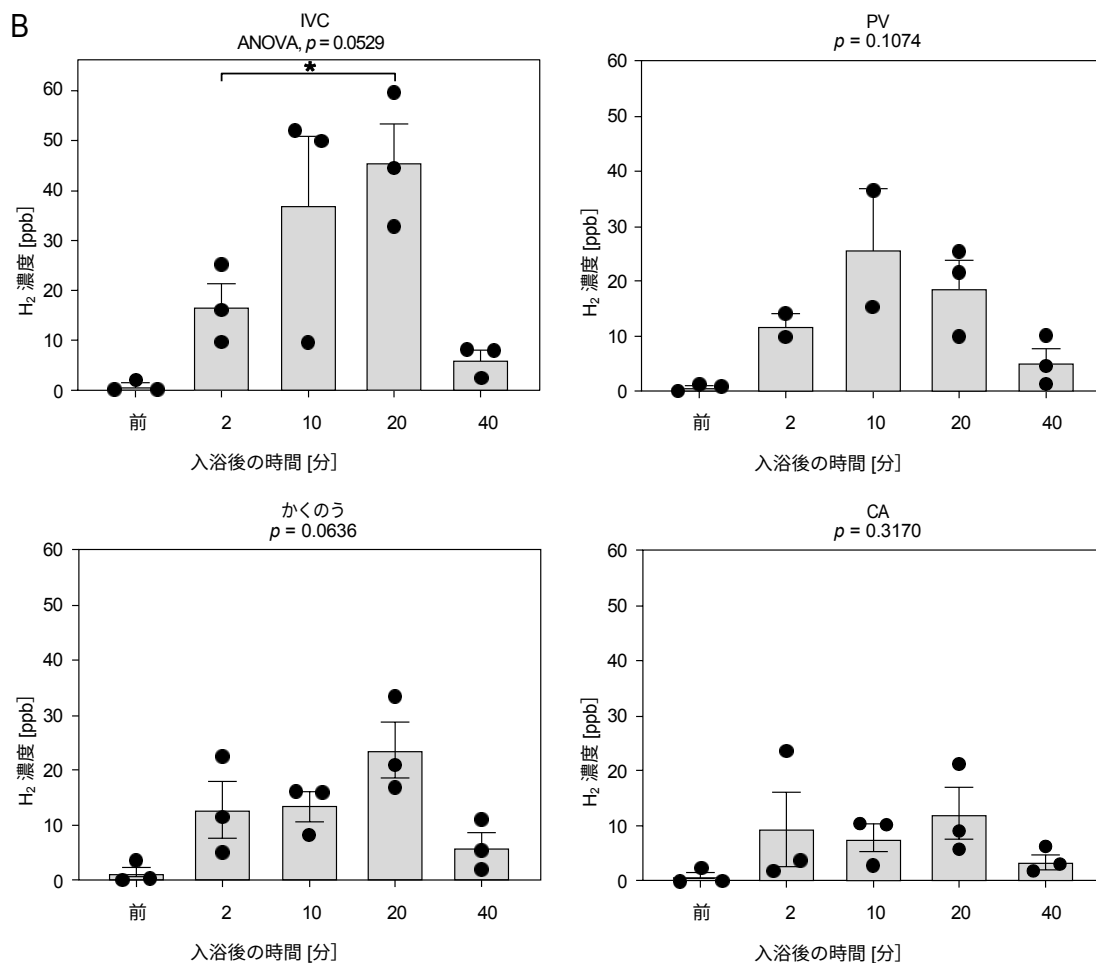


図5.Cont.B - 飽和水素浴中の各部位における水素濃度の変化を示す。IVC における H<sub>2</sub> 濃度は、2 分後よりも 20 分後の方が有意に高かった ( $p < 0.05$ ,  $n = 3$ )。

を豊富に含むH温水浴をすることで、皮膚からH<sub>2</sub>を体内循環に導入すると、H<sub>2</sub>をH<sub>2</sub>の飲水によって門脈循環に導入した場合と同等かそれ以上のレベルまで、体内のH<sub>2</sub>レベルが上昇することが示唆された。

乾癬、アトピー性皮膚炎、日光曝露による皮膚老化、発がんなど、いくつかの皮膚疾患は酸化ストレスによって引き起こされるため、抗酸化物質であるH<sub>2</sub>を飽和含有する湯への入浴は、これらの疾患を予防または治療するための効果的な治療手段となりうる[34]。皮膚疾患に対するH<sub>2</sub>含有温水入浴の効果に関する研究が1件発表されている[11]。この研究では、乾癬患者が38~42°CのH<sub>2</sub>-入浴を週2回(3日間隔)

行った。H<sub>2</sub>-浴は10~15分間で、溶存H<sub>2</sub>濃度は1.0ppmであった。健康な対照群は週に2回以上水道水で入浴した。8週間後、H<sub>2</sub>-濃縮水入浴群は、皮疹の重症度を示す乾癬面積・重症度指数で対照群より有意に高いスコアを示した。H<sub>2</sub>入浴はまた、視覚的アナログ尺度を用いて測定したかゆみも有意に改善した。

しかし、この研究に限界がないわけではない。第一に、その差は統計学的に有意ではなかったが、ICA中の $H_2$ 濃度は、 $H_2$ -濃厚水浴中にわずかに上昇した。皮膚から吸収された $H_2$ は、肺に到達するとほぼすべて吐き出される。したがって、理論的には、皮膚から吸収された $H_2$ はCAには到達しない。浴槽から蒸発した $H_2$ の吸入を防ぐため、ブタは挿管され、人工呼吸器を装着された。しかし、浴槽から蒸発した $H_2$ が実験室に拡散し、空気が $H_2$ で汚染された可能性がある。第二に、PV中の $H_2$ 濃度は $H_2$ -リッチ湯浴中に上昇した。ブタが首まで浸かっている間に、 $H_2$ -リッチな浴槽水を誤って摂取してしまっ◆◆可能性がある。 $H_2$ が皮膚以外から体内に侵入した可能性も残るが、IVCの濃度がCAとPVの2倍以上であったという事実は、Hの主な原因であることを示唆している。

IVCの $H_2$ の多くは、皮膚から吸収された $H_2$ に由来する。同様に、JVの $H_2$ は頸部の皮膚に由来すると考えられていた。

と後頭部。

結論として、様々な疾患に対するH<sub>2</sub>の有効性を検討する動物実験や臨床研究は数多く行われているが、H<sub>2</sub>に関する薬物動態学的な研究はほとんど行われておらず、その結果をヒトに外挿することはできない。<sup>2</sup>そこで、我々の研究グループは、H<sub>2</sub>の単回および連続吸入 [33, 35]、H-リッチ水の飲用 (H-リッチ水の経カテーテル注入<sup>2</sup>水を空腸に注入する) [32]、H<sub>2</sub>-濃厚食塩水を腹腔内に注入する [10]。

さらに本研究では、H<sub>2</sub>を豊富に含む湯に入浴した場合のH<sub>2</sub>の薬物動態を明らかにした。

高濃度のH<sub>2</sub>が溶解した水への入浴は、H<sub>2</sub>を効率のかつ継続的に皮膚組織内外に供給する有効な手段である。本研究で使用したH<sub>2</sub>入浴システムは、H<sub>2</sub>濃度を飽和レベルに維持できるため、皮膚からのH<sub>2</sub>吸収量が大きく、効果的な健康器具である。

## 謝辞

ミニブタ実験に協力してくれた北里大学獣医学部6年生の木内智之、大塚正博、角正明各氏に感謝する。

資金源：株式会社ドクターズマン、日本。

## 利益相反

小林英二、小林翔および佐野元昭は、潜在的な競合利益とみなされる可能性のある金銭的利益／個人的な関係を申告している。その他の著者は申告することはない。

## 参考文献

1. 水素分子は、フリーラジカル連鎖反応に依存した酸化ホスホリピドメディエーターの生成を修飾することにより、遺伝子発現を制御する。Sci Rep 2016; 6: 18971.
2. H<sub>2</sub>は好中球細胞外トラップの形成を抑制する。JACC Ba- sic Transl Sci 2022; 7: 146-61.

6. 水素は、細胞毒性の酸素ラジカルを選択的に還元し、治療用抗酸化物質として作用する。Nat Med 2007; 13: 688-94.
7. 高血圧モデルラットにおけるヒドロゲンガスの日常吸入による血圧低下効果。Sci Rep 2020; 10: 20173.
8. 水素水の摂取はアポリポ蛋白Eノックアウトマウスの動脈硬化を予防する。Biochem Biophys Res Commun 2008; 377: 1195-8.
9. 水素が豊富であることで、水素の吸収が促進される。
3. 正常酸素蘇生中の水素吸入は、体温管理とは無関係に心停止ラットの神経学的転帰を改善する。Circulation 2014; 130: 2173-80.
4. ヒドロゲンガスの吸入は心筋虚血再灌流傷害のラットモデルにおいて梗塞サイズを縮小させた。Biochem Biophys Res Commun 2008; 373: 30-5.
5. 水素ガスインハレーションはラット重症出血後のショックの "不可逆的 "段階への進行を抑制する。J Trauma Acute Care Surg 2017; 83: 469-75.



- マウスにおけるうつ様行動に対する水。Sci Rep 2016; 6: 23742.
10. 水素リッチ生理食塩水として腹腔内投与した水素の薬物動態とスナネズミの脳虚血神経細胞死に対する効果。PLoS One 2022; 17: e0279410.
11. Zhu Q, Wu Y, Li Y, et al. Psoriasis and parapsoriasis en plaques patientsにおける水素ワテル入浴のポジティブな効果。Sci Rep 2018; 8: 8051.
12. 水素吸蔵合金キャニスターからの溶存水素ガスを含む臓器保存液は、ミニチュアブタにおける移植虚血腎臓の機能を改善する。PLoS One 2019; 14: e0222863.
13. ミニチュアブタモデルにおける水素ガス含有保存液と適切な免疫抑制による辺縁移植腎の慢性拒絶反応の予防。Front Immunol 2021; 11: 626295.
14. 水素の急速拡散による網膜の保護：網膜虚血再灌流障害における水素含有眼薬の投与。Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 487-92.
15. Braverman IM. 正常および病理学的状態における皮膚微小血管系の超微細構造と組織。J Invest Dermatol 1989; 93 (2 Suppl): 2S-9S.
16. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome [published correction appears in Nat Rev Microbiol. Nat Rev Microbiol 2011; 9: 244-53].
17. Higgins JC, Eady RA. ヒト真皮微小血管系：その分節分化。光および電子顕微鏡による研究。Br J Dermatol 1981; 104: 117-29.
18. Lavker RM, Kwong F, Kligman AM. 加齢に伴う皮膚表面の水素吸収の直接的証拠。Arch Med Sci Civil Dis 2023; 35: 348-54.
19. 皮膚常在細菌と皮膚免疫。Semin Immunopathol 2015; 37: 73-80.
20. 試験管内における表皮細胞の表現型発現：総説。J Invest Dermatol 1983; 81 (1 Suppl): 11s-24s.
21. クリグマンLH、エイキンFJ、クリグマンAM。ヘアレスマウスにおけるUVAとUVBの結合組織障害への寄与。J Invest Dermatol 1985; 84: 272-6.
22. Kligman LH, Kligman AM. 角化および滲出液分泌に影響を及ぼす薬剤のサイマウスの皮膚への影響。J Invest Dermatol 1979; 73: 354-8.
23. 毛の少ないマウスの皮膚。囊胞の形成と脂質の分布。J Invest Dermatol 1952; 19: 83-94.
24. 末木秀樹、Gammal C、工藤和彦、Kligman AM. 毛のないモルモット皮膚：皮膚生物学研究のための解剖学的基礎。Eur J Dermatol 2000; 10: 357-64.
25. マッケンジーIC。表皮の秩序構造。J Invest Dermatol 1975; 65: 45-51.
26. Bohling MW, Henderson RA, Swaim SF, Kincaid SA, Wright JC. 皮下注射の役割の比較

- 犬と猫の皮膚創傷治癒における組織。Vet Surg 2006; 35: 3-14.
27. メトカーフDD、カリナーM、ドンロンMA。肥満細胞。Crit Rev Immunol 1981; 3: 23-74.
28. Lavker RM, Sun TT.表皮基底細胞における不均一性：形態学および機能的相関。Science 1982; 215: 1239-41.
29. Lavker RM, Sun TT.表皮幹細胞。J Invest Dermatol 1983; 81 (1 Suppl): 121s-7s.
30. ケトプロフェンのメキシカンヘアレスブタにおけるパッチ適用後のin vivo薬物動態.Biopharm Drug Dispos 2009; 30: 204-8.
31. Lavker RM, Dong G, Zheng PS, Murphy GF.無毛のミクロプス皮膚。皮膚生物学研究のための新しいモデル。Am J Pathol 1991; 138: 687-97.
32. 水素リッチ溶液摂取後の水素の薬物動態：ブタを用いた検討。Heliyon 2021; 7: e08359.
33. 低流量鼻カニューレ水素療法.J Clin Med Res 2020; 12: 674-80.
34. Bajgai J, Lee KJ, Rahman MH, Fadriqela A, Kim CS.皮膚疾患における水素分子の役割と美容への影響。Curr Pharm Des 2021; 27: 737-46.
35. 水素ガスをブタに単回吸入させたときの薬物動態.PLoS One 2020; 15: e0234626.