

## 特別講演1 高気圧酸素治療の生物学的効果と安全性

四ノ宮成祥

防衛医科大学校  
防衛医学研究センター／分子生体制御学講座

高気圧酸素治療 (Hyperbaric Oxygen Therapy: HBOT) は、高分圧の酸素を吸入することにより循環血液中の溶解型酸素を増加させ、ひいては周囲組織の酸素化を図る治療法である。これは酸素供給の乏しい組織に酸素化をもたらす有効な手段であり、創傷治癒促進効果や血管新生作用を誘導する。しかし、その背景にあるのは単なる組織の酸素化による細胞の生存率改善や活性化に留まらず、その酸素ストレスがもとになって産生される活性酸素が多彩な役割を發揮している。

我々は、研究当初は海上自衛隊潜水医学実験隊のプロジェクトとして深海飽和潜水の医学的諸問題に取り組んでおり、高圧潜水ストレスが生体に及ぼす作用を観察していた。その中で、高圧ストレスが免疫系の細胞変化、特にT細胞の減少、とりわけCD4<sup>+</sup> T細胞サブセットの減少を引き起こすことを発見した<sup>1)</sup>。さらに、潜水ストレスがHsp72/73やHsp27などの熱ショック蛋白応答に関わっていることを見出した<sup>2)</sup>。この熱ショック蛋白応答に影響を及ぼすのは潜水深度ではなく潜水時に吸入する酸素分圧が上昇することによるものだと考えられた。実際、*in vitro*における酸素ストレスにより末梢血リンパ球の熱ショック蛋白応答が刺激されることが分かった<sup>3)</sup>。熱ショック蛋白応答は虚血再灌流傷害モデルにおける神経細胞保護と密接に関わっており、最近になってHBOTによる酸素ストレスがこの応答に働いていることが分かってきた。

また、HBOTによる酸素ストレスは炎症部位における細胞間接着分子の発現に関わっており<sup>4)</sup>、過度のストレスは傷害を惹起するが、適度のストレスは一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) 産生を介して白血球の接着を抑制し炎症を収束に向かわせるとともに、血管内皮細胞の元になる幹細胞をrecruitすることが分かってきている。

HBOTはまた、このような組織修復の面ばかりでな

く、腫瘍組織内の酸素濃度を上昇させ放射線治療における酸素増感効果にも役立つと考えられる。酸素増感を模擬した*in vitro*モデルにより、放射線増感効果によりアポトーシスが誘導されること<sup>5)</sup>、また細胞内で起きている遺伝子発現についても、酸素ストレスの除去や細胞周期進行に関わる遺伝子に変化が起きることが分かった<sup>6)</sup>。

一酸化炭素 (Carbon Monoxide: CO) 中毒はHBOTの救急的適応疾患と考えられているが、単なる組織の酸素化だけでなくCOそのものの除去が神経細胞障害の予防に重要であると考えている。このような仮説に対し、酸素環境下でCO曝露した神経細胞の細胞内シグナル分子機構について、MAP kinaseの活性化を例に取りその根拠となるデータを示した<sup>7)</sup>。

併せて本講演では、種々の事故事例や研究結果をもとにHBOTに伴うリスクについて考え、安全なHBOTの施行のために重要な要素とは何かについても論じた。

### 参考文献

- 1) Shinomiya N, et al. Effects of deep saturation diving on the lymphocyte subsets of healthy divers. *Undersea Hyperb Med* 1994; 21 (3):277-86.
- 2) Matsuo H, et al. Hyperbaric stress during saturation diving induces lymphocyte subset changes and heat shock protein expression. *Undersea Hyperb Med* 2000; 27 (1):37-41.
- 3) Shinkai M, et al. Oxygen stress effects on proliferation rates and heat shock proteins in lymphocytes. *Aviat Space Environ Med* 2004; 75 (2):109-13.
- 4) Shinomiya N, et al. Effect of hyperbaric oxygen on intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in murine lung. *Aviat Space Environ Med* 1998; 69 (1):1-7.
- 5) Kuno Y, and Shinomiya N. PR-000350, a novel hypoxic radiosensitizer, enhances tumor cell killing by promoting apoptosis preferentially in the S-phase fraction. *Apoptosis* 2000; 5 (1):69-77.
- 6) Shinomiya N. New concepts in radiation-induced apoptosis: 'premitotic apoptosis' and 'postmitotic apoptosis'. *J Cell Mol Med* 2001; 5 (3):240-53.
- 7) Shinomiya N. Carbon monoxide as a signal transducer: The 3rd Conference U.S.-Japan Panel on Aerospace, Diving Physiology & Technology and Hyperbaric Medicine, Japanese Society of Hyperbaric and Undersea Medicine, 2009.