

シリコン製剤による体内水素発生と医薬応用

Hydrogen generation in the body from Si-based agent and its medical application

大阪大学産業科学研究所 特任研究員 **小林 悠輝**
Yuki Kobayashi (Specially Appointed Researcher)
Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University

大阪大学産業科学研究所 教授 **小林 光**
Hikaru Kobayashi (Professor)
Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University

大阪大学医学系研究科 准教授 **今村 亮一**
Ryoichi Imamura (Associate Professor)
Osaka University Graduate School of Medicine

大阪大学医学系研究科 教授 **島田 昌一**
Shoichi Shimada (Professor)
Osaka University Graduate School of Medicine



キーワード

シリコン微粒子、酸化ストレス、ヒドロキシルラジカル

要旨

シリコンを原料として形成するシリコン製剤を開発した。シリコン製剤は、pH7~9の中性領域の水と反応して、水素が発生する。発生水素量はpHの増加と共に顕著に増加するが、水素発生反応前後でpHは変化しない。したがって、OH⁻イオンが触媒となり水素発生反応が進行している。pH8.3、36℃の腸内疑似環境で、シリコン製剤1gから400mL以上の水素が20時間以上持続的に発生する。シリコン製剤を経口摂取した場合、pHの低い胃内では反応せず、唾液や腸液でアルカリ性環境となる腸内で水素発生反応が起こる。マウス、ラット、さらに犬等を用いる動物実験において、酸化ストレスが大きな原因となって誘発される種々の疾病が防止できることがわかってきた。

01 | はじめに

体内では、呼吸、代謝、紫外線照射、環境汚染等の内的及び外的要因によって、活性酸素の一種であるヒドロキシルラジカル(OHラジカル)が常時発生している^{1),2)}。ヒドロキシルラジカルは、活性酸素中最も高い酸化力を有しており、DNA、RNA、脂質等を酸化(酸化ストレス)して、種々の酸化ストレス性の疾病の大きな原因の一つとなっている。例えば、国内だけで1300万人もの患者がいる慢性腎臓病³⁾、1000万人の患者がいる糖尿病⁴⁾、難治性疾患であるパーキンソン病⁵⁾等の大きな原因と

なっている。さらに、酸化ストレスは老化を促進させる⁶⁾。

酸化ストレス性の疾病を防止するには、還元剤を体内に多く存在させヒドロキシルラジカルを消滅させることが有効と考えられる。水素水の摂取によって、種々の酸化ストレス性の疾病が防止されるという報告が多くされている⁷⁻⁹⁾。しかし、水の飽和水素濃度は1.6ppmと低く、1Lの飽和水素水に含有される水素は気体換算で18mLに過ぎない。市販されている水素水の水素濃度は、飽和濃度よりも格段に低い。さらに、水素が吸収され各器官に輸送されたとしても、器官中の水素濃度は1時間程度で元の濃度に戻る¹⁰⁾。したがって、常に体内で発生するヒドロキシルラジカルを水素水で消滅させるには無理がある。ポリフェノール、ビタミンC、ビタミンEも抗酸化作用があるが、これらを常時多量に体内に存在させることは不可能に近い。さらに、これらは過酸化水素やスーパーオキシドアニオンラジカル等の生理作用を有する活性酸素も消滅させるため、多量に摂取すれば免疫力の低下等の弊害が起こる可能性がある。

我々が開発したシリコン製剤は、体内の水と反応して水素が多量に発生する。シリコンも水との反応で生成するシリカも物質的には無毒であるため、経口摂取できる。本稿では、シリコン製剤の水素発生能と疾病防止効果について記述する。

02 | シリコン製剤による体内水素発生

シリコンバルク、例えばシリコンウェーハは中性領域の水とはほとんど反応しない。一方、シリコン微粒子は中性領域の水

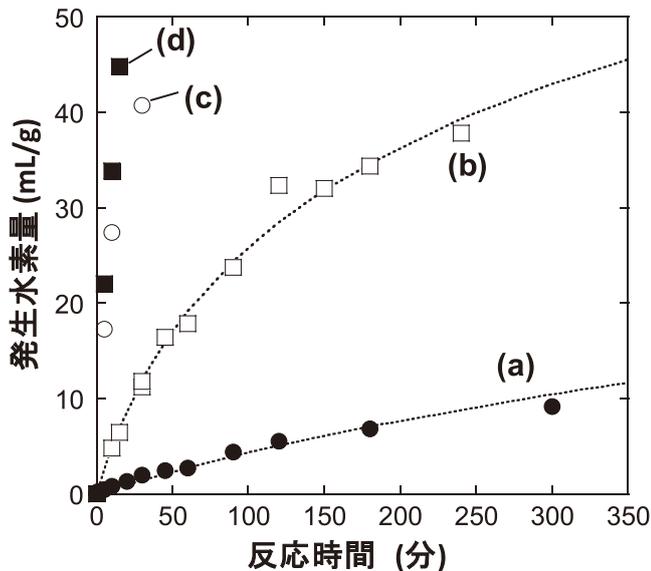
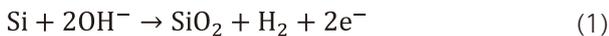
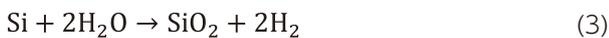


図1 シリコン微粒子と中性領域の水溶液との反応による発生水素量と反応時間の関係:(a) pH7.0の超純水との反応、(b) pH7.4の水道水との反応、(c) pH8.0のホウ酸バッファーとの反応、(d) pH8.6のホウ酸バッファーとの反応

と反応して多量の水素が発生する^{11,12)}。図1に、シリコン微粒子と中性領域の水溶液との反応で発生する水素量と反応時間の関係を示す。pH7.0の超純水とも反応して水素が発生するが、水素発生速度は極めて遅い(図1a)。pH7.4の水道水との反応では、水素発生速度がかなり増加する(図1b)。pH8.0(図1c)、pH8.6(図1d)の弱アルカリ性水溶液との反応では、水素発生速度は飛躍的に増大する。一方、水溶液のpHは、水素発生反応前後で変化しない。以上の結果から、水素発生反応は以下の反応スキームで起こると考えられる。



反応(1)の反応速度は、(2)の反応速度に比較して極めて遅い。したがって、水素発生速度は、OH⁻イオン濃度の増加、すなわちpHの増加によって著しく増加する。OH⁻イオンは反応(1)で消費されるが反応(2)で生成するため、以下の全体反応(反応(1)+反応(2))が起こればOH⁻イオンの濃度は変化しない。



以上の結果は、シリコン製剤を経口摂取した場合、胃酸(pH1.5~2.0)のために酸性となる胃内では反応せず、胆汁や腸液(pH~8.3)の分泌によってアルカリ性環境となる腸内で水と反応して水素が発生することを示している。腸内で発生した水素は効率よく吸収され、各器官に輸送され、そこで発生するヒドロキシルラジカルを消滅させると考えられる。

図2に、36℃、pH8.3の腸内擬似環境下で、シリコン製剤から発生する水素量と反応時間の関係を示す。シリコン製剤に表面処理を施さない場合、水素発生速度は遅い(図2a)。しかし、好適な表面処理を施すことによって、水素発生速度は格段に増大する(図2b)。水素発生は20時間以上持続し、発生水素量は400mL/g以上である。この発生水素量は、飽和水素水22L以上に含まれる水素量に相当している。このように、シリコン製剤

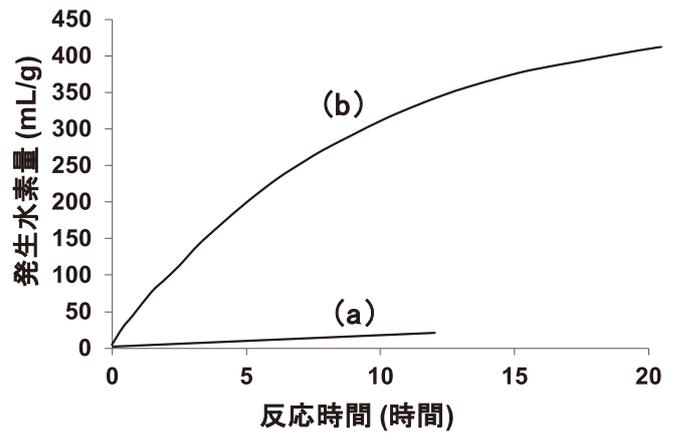


図2 腸内擬似環境におけるシリコン製剤からの発生水素量と反応時間の関係:(a) 表面処理無し、(b) 表面処理有り

では、多量の水素が持続的に発生するために、以下に示すように酸化ストレスが大きな原因となっている疾病を防止することができる。

図3では、シリコン製剤からの発生水素量と時間の関係を詳細に解析した。球形のシリコン製剤を仮定した場合、発生水素量、 V_H 、は、反応前の半径、 r_0 、と水素発生反応による半径の減少量、 Δr 、を用いて次式で与えられる。

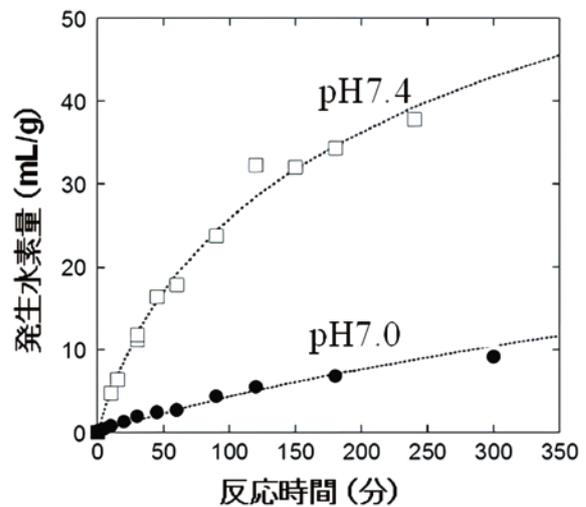


図3 発生水素量と反応時間の解析。点線は、酸化シリコン膜を陰イオンが内側に移動する過程を律速過程として計算した結果。

$$V_H = a_1[r_0^3 - \{r_0 - \Delta r(t)\}^3] \quad (4)$$

ここで、 a_1 は定数である。酸化シリコン膜の体積は元のシリコン体積の約2.2倍になることから、酸化膜厚を l_{ox} として以下の式が得られる。

$$r_0^3 - [r_0 - \Delta r(t)]^3 = 0.46[\{r_0 - \Delta r(t) + l_{ox}(t)\}^3 - \{r_0 - \Delta r(t)\}^3] \quad (5)$$

ここで、陰イオン(本研究ではOH⁻イオン)の酸化シリコン膜中の移動が律速過程である場合、酸化シリコン膜厚、 l_{ox} 、と反応

時間、 t 、の関係は、次式で与えられる¹³⁾。

$$l_{ox} = \frac{kT}{a_2} \ln \frac{a_2 a_3 (t+t_0)}{kT} - \frac{W}{a_2} \quad (6)$$

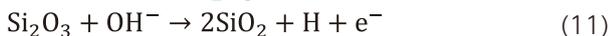
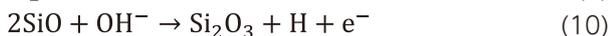
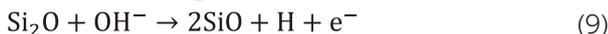
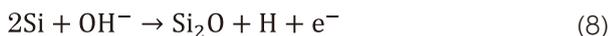
ここで、 a_2 、 a_3 は定数、 W は陰イオンの移動の活性化エネルギーで、 t_0 は以下の式で与えられる。

$$t_0 = \frac{kT}{a_2 a_3} \exp \left[\frac{a_3}{kT} \left\{ l_{ox}(0) + \frac{W}{a_3} \right\} \right] \quad (7)$$

(4)~(7)式を用いて、発生水素量、 V_H 、と反応時間、 t 、の関係を求めることができる。このように求めた関係を、図3に点線で示す。計算結果(点線)が実験結果をよく再現している。これは、酸化シリコン膜中の移動種が陰イオン、すなわちOH⁻イオンであり、その内部への移動が水素発生反応の律速過程であることを示している。

以上の結果から考察したシリコン製剤の水素発生機構を以下に示す。溶液中のOH⁻イオンが酸化シリコン膜の表面に吸着する。吸着OH⁻イオンは、酸化シリコン膜中に電界を誘起する。OH⁻イオンの内部移動はその電界によって促進され、酸化シリコン膜/シリコン製剤界面で反応(1)が起こり水素が生成すると共に、シリコン、または酸化シリコンの伝導帯に電子が生成する。酸化シリコンの伝導帯に生成した電子は、拡散によって容易に酸化シリコン膜表面に移動し、ダングリングボンド等の表面準位に捕獲される。一方、シリコン中に生成した電子はトンネル機構、または酸化シリコン中のギャップ準位を介するホッピング機構によって酸化シリコン膜の表面に移動する。水分子は、表面準位に捕獲された電子を受け取り、酸化シリコン膜表面上で反応(2)が起こる。

反応(1)は、一段階の反応ではなく、以下に示すように多段階の反応である。



反応(8)は、酸化シリコン膜/シリコン製剤界面で起こる。界面反応が進行するにつれて、反応(8)~(10)の結果生成するサブオキシド(Si₂O、SiO、Si₂O₃)は界面から徐々に遠ざかる。した

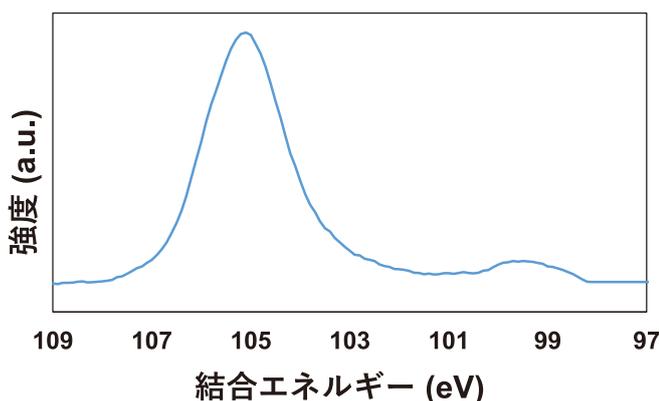


図4 シリコン製剤とpH8.2の水溶液との反応で水素発生を行い、水素発生反応が停止した後に観測したSi 2p領域のXPSスペクトル。

がって、反応(9)~(11)は界面から少し離れた位置で起こると考えられる。

図4に、水素発生反応が終了した後に観測したシリコン製剤のX線光電子分光スペクトル(XPS)を示す。光電子は、表面垂直方向で観測した。Si 2p領域のXPSスペクトルには、105.2eVに酸化シリコン膜によるピークが、99.5eVにシリコンによるピークが観測されている。これらのピークの面積強度比から^{14,15)}、酸化シリコン膜の膜厚が6.7nmと見積もられた。球形では解析的に酸化膜厚が求まらないために、半径と高さの等しい円柱形を仮定した¹⁶⁾。図4の結果は、6.7nmの酸化シリコン膜が形成されるとOH⁻イオンの酸化膜中の移動が防止されることを示している。

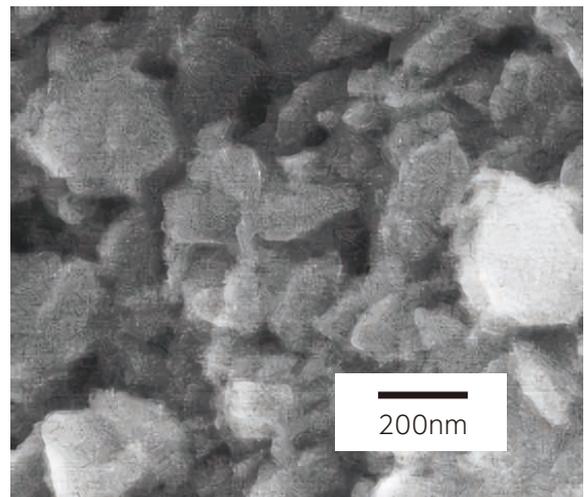


図5 シリコン製剤のSEM写真

シリコン製剤の走査電子顕微鏡(SEM)写真を図5に示す。微粒子が凝集して100nm程度の凝集体を形成していることがわかる。前述したように、シリコンも酸化シリコンも物質的には無毒であるが、それが血管に侵入して、例えば脳に輸送され

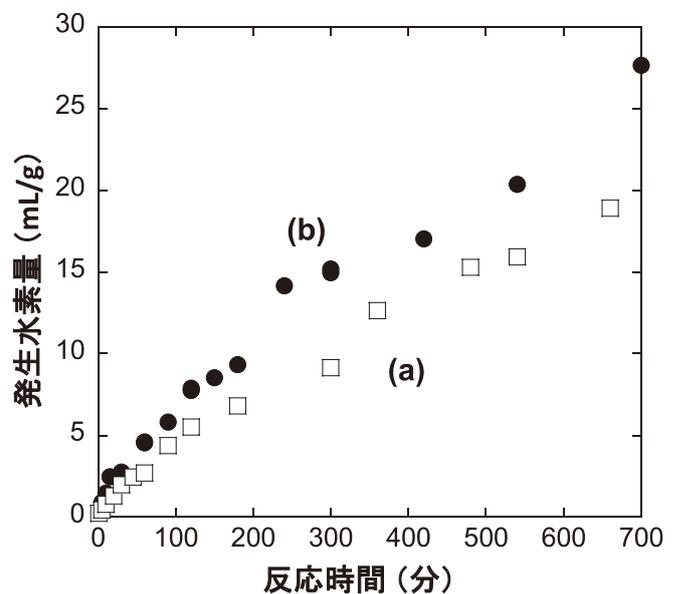


図6 シリコン微粒子とpH7の超純水との反応による発生水素量と反応時間の関係:(a) 平均結晶子径23.4 nm、(b) 平均結晶子径 13.8 nm

03 | シリコン製剤の医薬応用

ば脳梗塞の原因となる可能性がある。シリコン製剤は、凝集処理によって100nm程度のサイズになっているため、血管に侵入することはないと考えられる。28日間反復経口投与毒性試験(2,000mg/日・kg投与)、単回経口投与毒性試験、復帰突然変異試験等の安全性試験を行ったが、いずれの群の雌雄とも死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、及び剖検においてシリコン製剤の投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

図6に、二種類の結晶子径を持つシリコン微粒子と超純水との反応で生成する水素量と反応時間の関係を示す。平均結晶子径が13.8nmのシリコン微粒子の水素発生速度は、それが23.4nmのシリコン微粒子の～1.5倍であった。平均結晶子径から求めた表面積は23.4nmのシリコン微粒子で110m²/g、13.8nmのシリコン微粒子で190m²/gである。この表面積の比は1.7で、水素発生速度の比～1.5と比較的良好一致を示している。一方、凝集体サイズから求めた表面積は、二種類のシリコン微粒子について12.8m²/gと13.4m²/gであり、ほぼ同一である。これらの結果は、シリコン微粒子の水素発生速度は結晶子サイズに大きく依存するが、凝集体のサイズにはほとんど依存しないことを示している。

最近の我々の研究では、シリコン製剤のサイズを10μm程度に、その形状を球状に近い形にすることに成功している。シリコン系の材料であるアスベストは針状の形状を有しているため、吸引すれば肺に残留して、肺がん等を誘発する危険性がある。一方、同じシリコン系の材料であり円盤状の形状を有する珪藻土は、食品添加物として認可されている。シリコン製剤も球状に近い形状を有してサイズも大きい場合、上述したように毒性試験を行っても弊害は認められていない。

シリコン製剤では、20時間以上にわたり400mL/g以上の水素が腸内擬似環境で発生する。したがって、酸化ストレスが大きな原因となって誘発する疾病を効果的に防止できると期待される。シリコン製剤を経口摂取した場合、腸内で水素が発生し吸収されるが、シリコン製剤自身は吸収されないという、従来の医薬とは全く異なる機序で医薬効果を及ぼす。シリコン製剤自身は吸収されないため、我々が調べた範囲では副作用は全く観測されていない。

図7に、抗酸化力を測定するBAPテストの結果を示す。BAPテストでは、赤色のFe³⁺イオンが存在する溶液に試料を添加すると、抗酸化物質の作用で無色のFe²⁺イオンが生成し、その色の変化を光度計で観測する。通常食と比較し高脂肪食を摂取した場合、抗酸化度が低下することが知られている。BAPテストの結果、高脂肪食にシリコン製剤を含有させた飼料を摂取させると、高脂肪食のみならず通常食摂取ラットと比較しても高い抗酸化力を有していた。

大阪大学大学院医学研究科との共同実験で、種々の疾患モデルマウス、モデルラットを用いる動物実験を行った。図8に、酸化ストレスが大きな原因となって誘発される疾病を示す。この中で、根治療法がない慢性腎不全、急性腎不全、パーキンソン病等の難治性疾患にもシリコン製剤の医療効果が観測された。また、糖尿病、うつ病、難聴等、多数の患者がいる疾病にも医療効果が確認された。

図9には、犬にシリコン製剤を摂取させた効果が示してある。

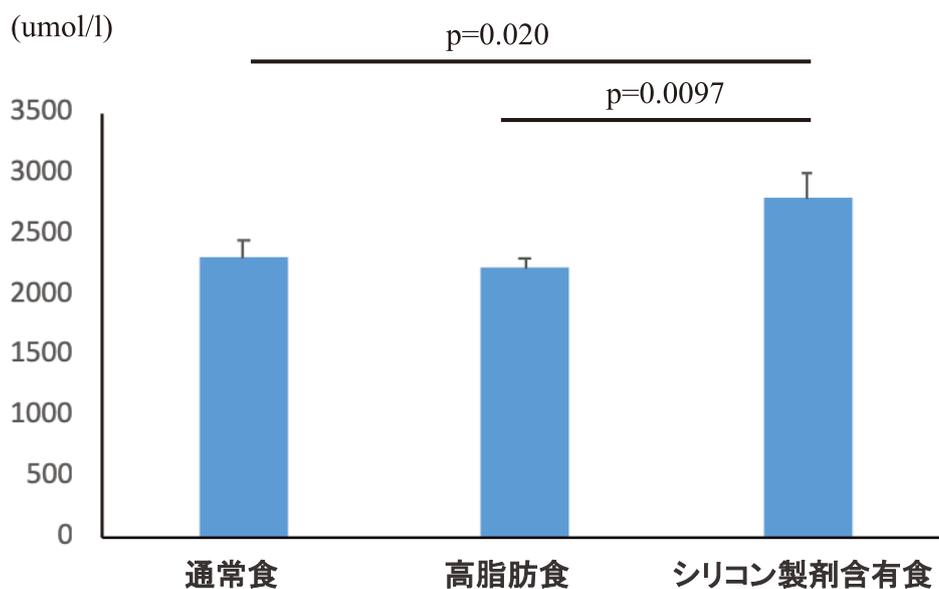


図7 抗酸化力を測定するBAPテスト:ラットを用いる動物実験

アレルギー性皮膚炎が発症している13歳のゴールデンリトリバー(体重約15kg)に、0.5~1g/日のシリコン製剤を1か月摂取させた。その結果、①抜け毛の箇所(背中とシッポ)が大幅に改善された、②アレルギーの症状(頻繁に足で体をかく)が大幅に改善され、今までアレルギーの薬を毎食与えていたが、不要になった。

図10では、外耳炎を発症しているチンチラに、1日0.5gのシリコン製剤を摂取させた。一週間後に明らかな効果が現れ、21日間摂取させた場合、外耳炎が大幅に改善した。

時間以上)発生する能力を持つ。したがって酸化ストレス性の疾病を副作用なしで防止する条件、①多量の還元剤を体内に存在させる、②常時還元剤を体内に存在させる、③活性酸素中ヒドロキシルラジカルのみを消去させる、を満たしている。マウス、ラット、さらに犬や猫を用いる動物実験によって、シリコン製剤は種々の酸化ストレス性の疾病の予防や治療効果があることがわかった。シリコン製剤1gから発生する水素は飽和水素水22L以上に含有される水素に相当するが、シリコン製剤と水素水は質的にも異なる可能性が高い。我々の実験的研究及び理論計算から、ヒドロキシルラジカルと水素分子はほとんど反応しないことがわかってきた。シリコン製剤から発生する発生期の水素(水素原子)が疾病防止に関与している可能性が高いと考えている。

シリコン製剤は、ペットフード、食品、サプリメント、医薬等、多方面に応用できる。現在、種々の用途に向けての応用研究開発が進行中である。

04 | まとめと今後の展望

シリコンを主成分とするシリコン製剤は、好適な表面処理を施すことによって、多量(400mL/g以上)の水素を長時間(20

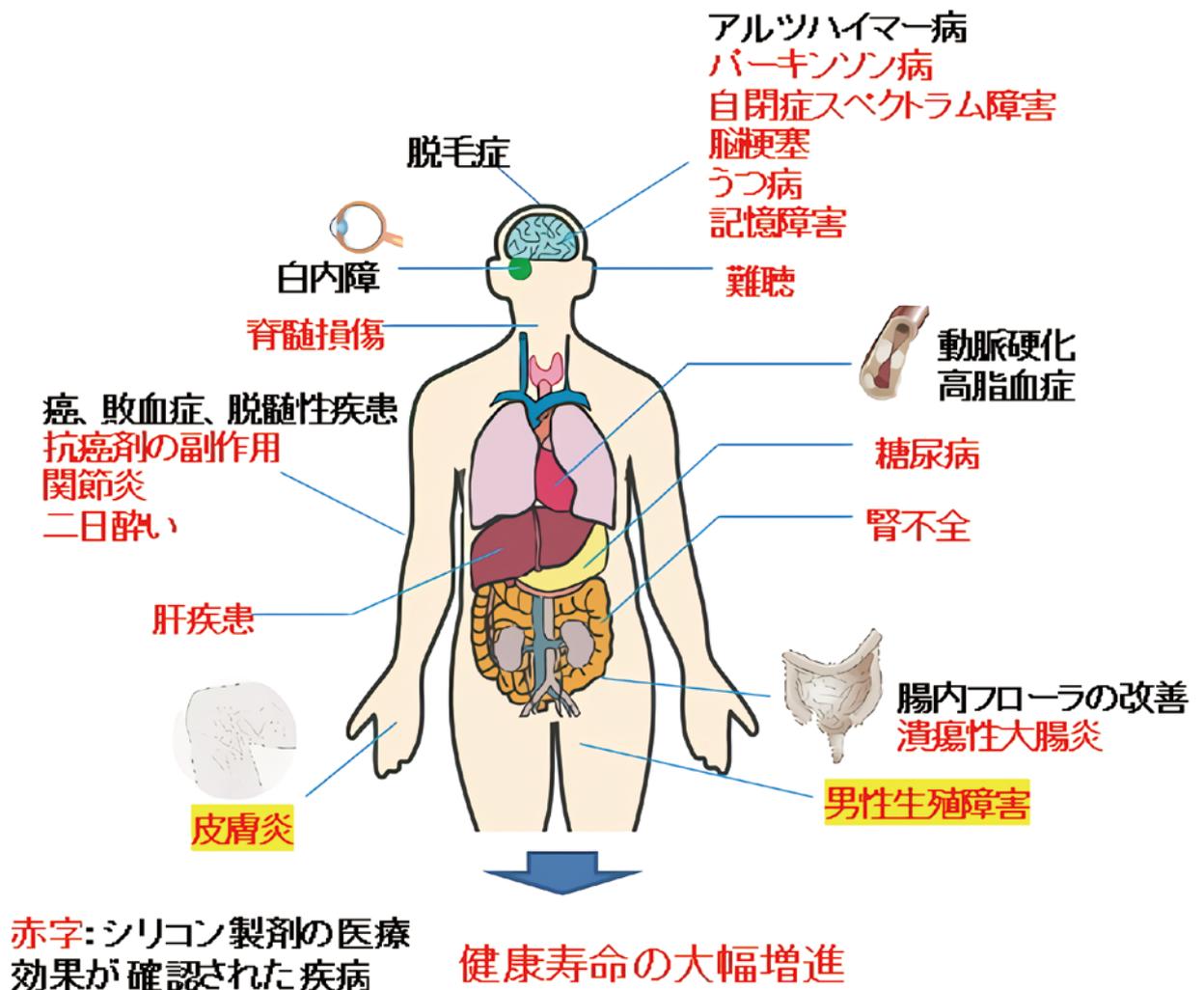


図8 酸化ストレス性の疾病とシリコン製剤の効果が観測された疾病

(a) 摂取前



(b) 摂取後



図9 シリコン製剤の摂取効果:犬のアレルギー性皮膚炎

(a) 摂取前



(b) 摂取後



図10 シリコン製剤の摂取効果:チンチラの外耳炎

参考文献

- 1) D. R. Johar, L. H. Bernstein, *Diabetes Res. Clinical Practice*, **126**, 222-229 (2017).
- 2) K. Panda, R. Chattopadhyay, M. K. Ghosh, D. J. Chattopadhyay, and I. B. Chatterjee, *Free Radic. Biol. Med.* **27**(9/10), 1064-1079 (1999).
- 3) O. Boutaud, L. J. Roberts, *Free Radic. Biol. Med.* **51**, 1062-1067 (2011).
- 4) S. Tangvarasittichai, *World J. Diabetes*, **6**(3), 456-480 (2015).
- 5) T. S. Smith, J. P. Bennett, *Brain Res.* **765**(2), 183-188 (1997).
- 6) N. Getoff, *Radiation Phys. Chem.* **76**(10), 1577-1586 (2007).
- 7) Y. Saitoh, Y. Yoshimura, K. Nakano, N. Miwa, *Exp. Oncol.* **31**(3), 156-162 (2009).
- 8) K. Nagatani, H. Nawashiro, S. Takeuchi, S. Tomura, N. Otani, H. Osada, K. Wada, H. Katoh, N. Tsuzuki, K. Mori, *Med. Gas Res.* **3**:13 (2013).
- 9) K. Fujita, T. Seike, N. Yutsudo, M. Ohno, H. Yamada, H. Yamaguchi, K. Sakumi, Y. Yamakawa, M. A. Kido, A. Takaki, T. Katafuchi, Y. Tanaka, Y. Nakabeppu, M. Noda, *PLOS ONE*, **4**(9), e7247-1-10 (2009).
- 10) C. Liu, R. Kurokawa, M. Fujino, S. Hirano, B. Sato, X. K. Li, *Sci. Rep.* **4**, 5485-1-7 (2014).
- 11) Y. Kobayashi, S. Matsuda, K. Imamura, H. Kobayashi, *J. Nanopart. Res.* **19**, 176-1-9 (2017).
- 12) K. Imamura, Y. Kobayashi, S. Matsuda, T. Akai, H. Kobayashi, *AIP Adv.* **7**, 085310-1-10 (2017).
- 13) D. D. Eley, P. R. Wilkinson, *Proc. R. Soc. London. Ser A* **254** 327-342. (1960).
- 14) F. J. Himpsel, F. R. McFeely, A. Taleb-Ibrahimi, J. A. Yarmoff, G. Hollinger, *Phys. Rev. B* **38**(9), 6084-6096 (1988).
- 15) H. Kobayashi, T. Ishida, Y. Nakato, and H. Tsubomura, *J. Appl. Phys.* **69**(3), 1736-1743 (1991).
- 16) O. Renault, R. Marlier, N. T. Barrett, E. Martinez, T. Baron, M. Gely, B. De Salvo, *Surf Interface Anal.* **38**(4), 486-488 (2006).