新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

CREST

シリコン製剤による体内水素発生と酸化ストレス性疾患の予防･治療

大阪大学　産業科学研究所
半導体材料・プロセス研究分野
教授　小林　光

2019年11月6日

活性酸素とヒドロキシルラジカル

定義: 通常の酸素分子よりも高い酸化力を持つ酸素と関連物質

ヒドロキシルラジカル(•OH), スーパーオキシド (O_2^-),
過酸化水素(H_2O_2),一重項酸素($^1O_2$)
⇒強力な酸化力から(•OH)が狭義の意味での活性酸素

$$O_2 \xrightarrow{\text{電子}} O_2^- \xrightarrow{\text{電子}} H_2O_2 \xrightarrow{\text{電子}} \cdot OH$$

酸化力

過酸化水素等の活性酸素は免疫機能などの生理作用を持つ。
一方ヒドロキシルラジカルは生理機能を持たない悪玉活性酸素

- ヒドロキシルラジカルは、活性酸素中最も強い酸化力を持つ。

⇩

DNA・タンパク質・脂質等を酸化させる。

⇩

種々の疾患を誘発する。

ヒドロキシルラジカルの発生源:
(体内) 代謝、血流の変化, 遷移金属イオン(Fe^{2+}, Cu^+)
(対外) 紫外線 (UV), 喫煙, 飲酒, 大気汚染, ストレス, 栄養失調

⇨ ヒドロキシルラジカルは、体内で常時発生する。

酸化ストレス性疾患を副作用なしで防止するには

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

①多量の還元剤を体内に存在させる（シリコン製剤では、～800mL/g以上の水素が発生）

←ヒドロキシルラジカルは、反応性が高く、すぐに細胞を酸化させる。

②常時還元剤を体内に存在させる （シリコン製剤では、24時間以上水素発生が持続）

←ヒドロキシルラジカルは、代謝により常時生成される。

③活性酸素中ヒドロキシルラジカルのみを消去 （水素の性質）

←他の活性酸素は、免疫機能などの生理機能を有している。

- **水素水：**
  飽和水素水1L中の含有水素量：18mL（気体換算）
  さらに、各器官の水素量は、1時間以内で元の値に戻る。
- **ビタミンC，ビタミンE：ヒドロキシルラジカル以外の活性酸素も消滅させる。これらを持続的に多量体内に存在させることは困難。**

→ シリコン製剤は上記3つの条件を満たしている。

活性酸素とヒドロキシルラジカル

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

シリコン製剤：太陽電池やLSIに用いられているシリコンウェーハの原料であるポリシリコン粉末から創製する無機物質の安価な製薬。

シリコン製剤の特徴

①経口摂取すれば腸内で水分と反応して水素が24時間以上持続して発生する。

②発生水素量は、1gのシリコン製剤から800mL以上と多量。

③シリコン製剤と水が反応して生成する水素のみが吸収され、シリコン製剤は吸収されない。⇨ 副作用がない。

シリコン製剤の医薬効果

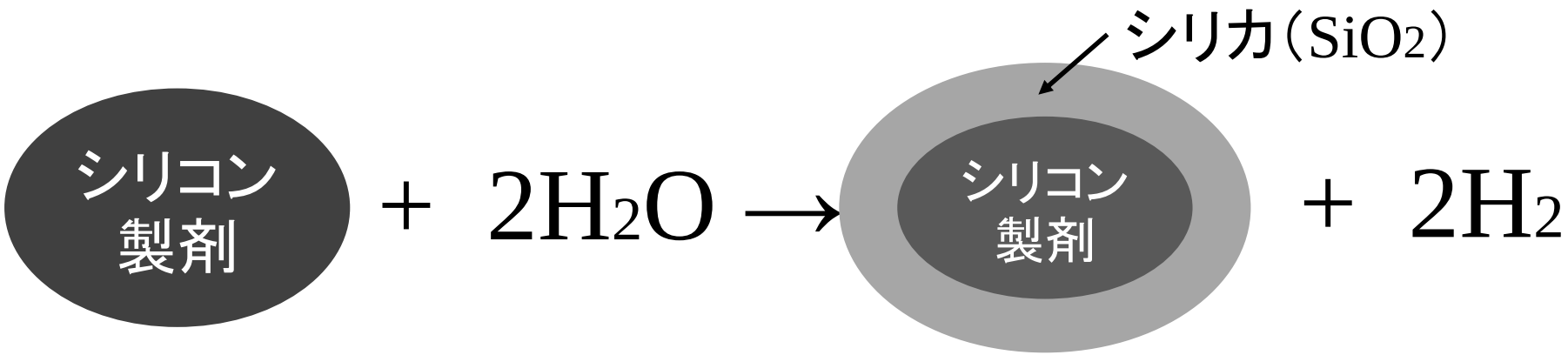
①国内だけで1,300万人もの患者がいる慢性腎臓病を抑制

②根本的な治療法がない難治性疾患であるパーキンソン病を抑制

シリコン製剤と水との反応による水素発生

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

- シリコンも水との反応の生成物であるシリカも無毒 ⇨ 経口摂取が可能



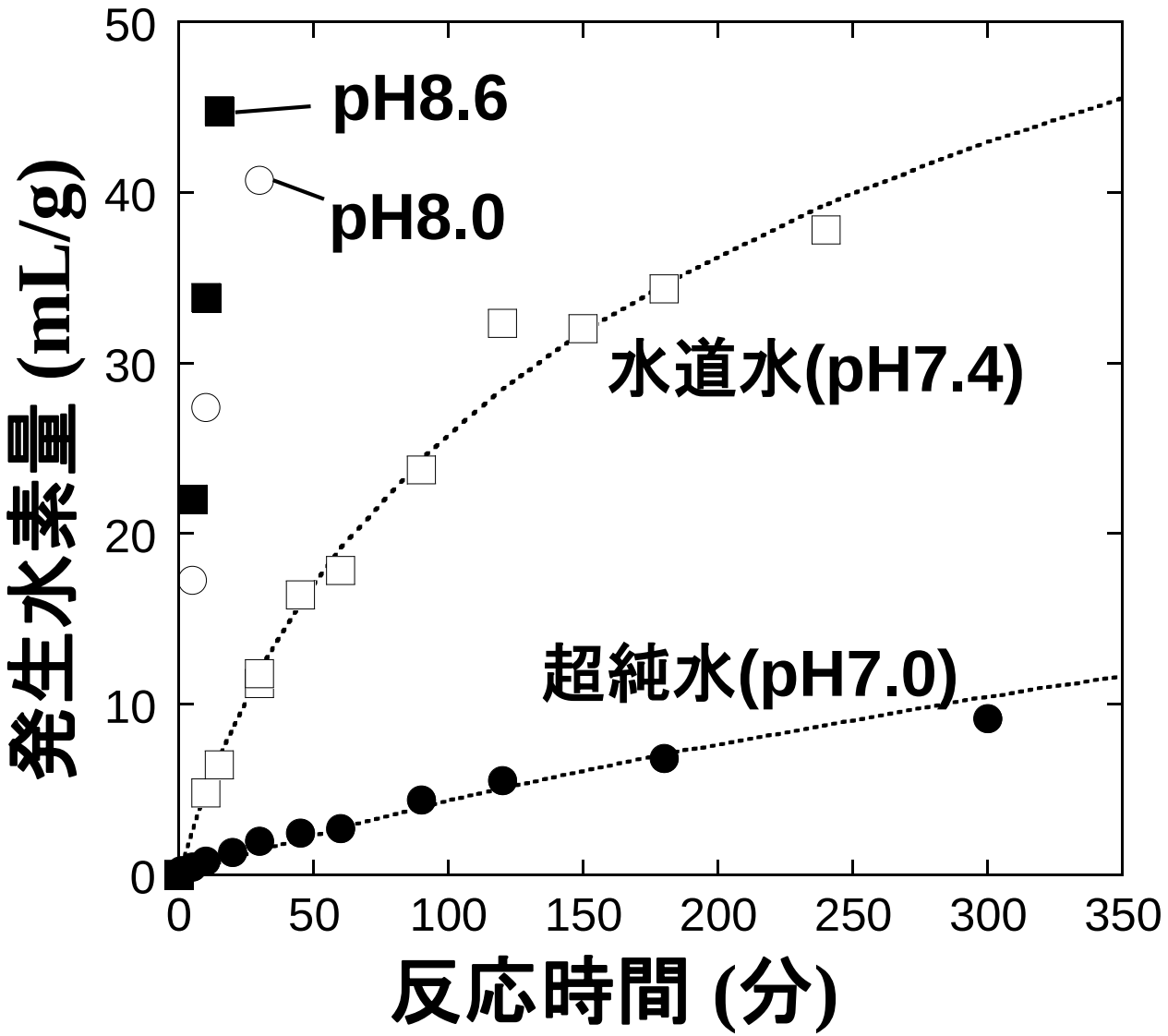
・発生した水素のみが吸収され、シリコン製剤は吸収されない。

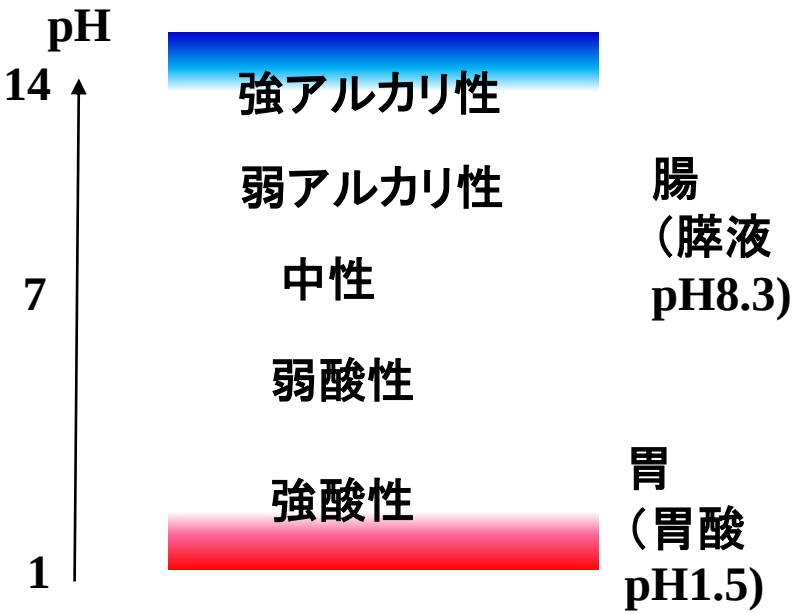
⇩

副作用なし

（一般的な医薬品は体内での吸収により薬用効果と共に副作用が発現する）

シリコン製剤による水素発生：pH依存性





シリコン製剤の経口摂取

⇩

胃酸のため酸性環境である胃では反応せず

⇩

pH~8.3の膵液が分泌される腸内で水と反応して水素が発生

⇩

腸から効率よく吸収され全身に循環して、ヒドロキシルラジカルと反応して消滅させる。

・pH5以下の酸性環境では、水素発生は起こらない。
・水素発生反応前後でpHはほとんど変化しない。

水素発生反応のメカニズム

実験事実:

1) 水素発生速度は、pHの増加に伴い大きく加速
2) 反応前後で溶液のpHは変化しない。

$$Si + 2OH^- \rightarrow SiO_2 + 2H + 2e \quad (1)$$ ⇨ 遅い反応

$$2H_2O + 2e \rightarrow 2OH^- + 2H \quad (2)$$

$$Si + 2H_2O \rightarrow SiO_2 + 4H \quad (3)$$

↓

- 反応(1):シリコンがOH^-イオンと反応し、SiO_2が生成し水素が発生する。
  SiO_2の伝導帯に電子が生成する。
- 反応(2):水分子が電子を受け取り分解して、OH^-イオンと水素が生成する。

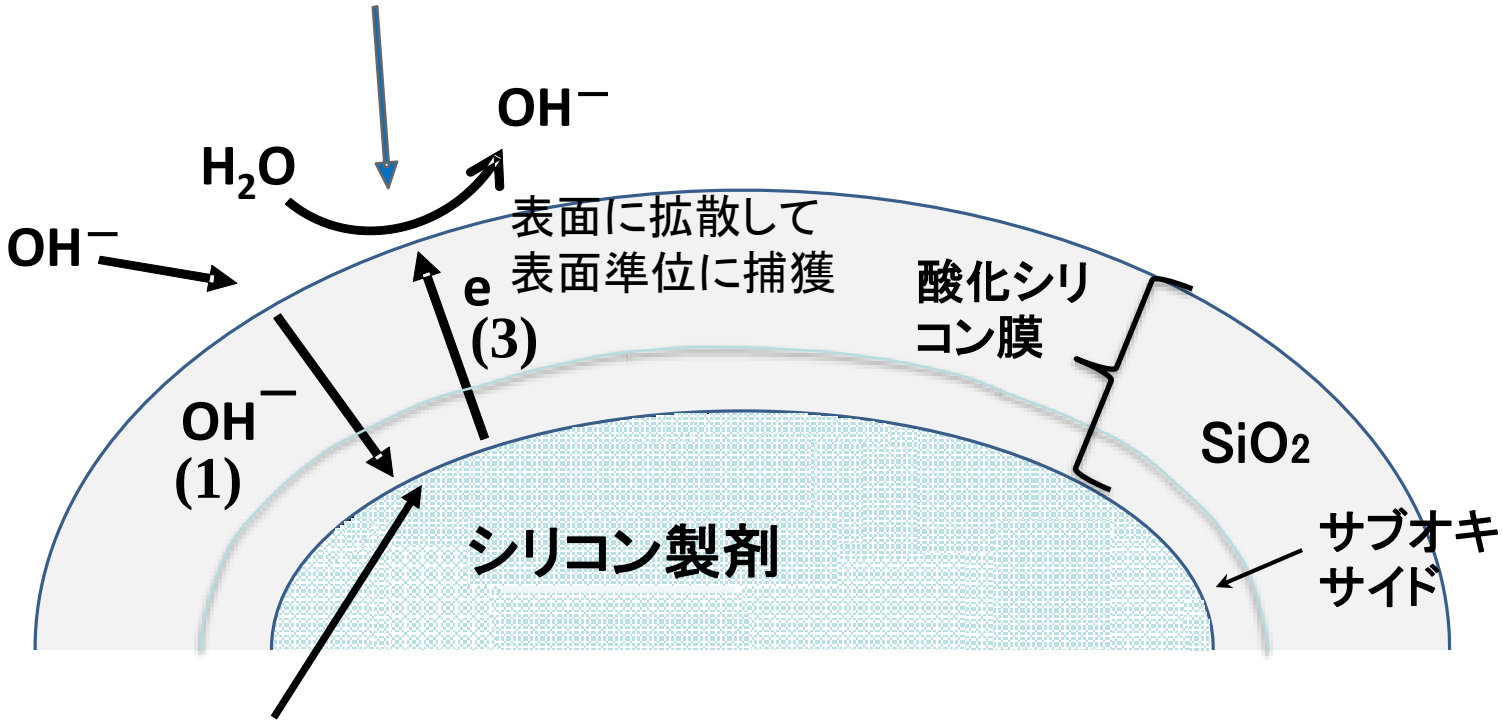
- 反応(1)でOH^-が消費されるが、反応(2)でOH^-が生成する結果、溶液のpHが変化しない。
- 反応(1)が律速反応であるため、OH^-イオンの濃度、すなわちpHが増加すると顕著に反応速度が増加する。

シリコン製剤と水との反応による水素発生のメカニズム

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

(4) 表面反応

$H_2O + 2e \rightarrow 2OH^- + 2H$



(2) 界面領域での反応

$Si + 2OH^- \rightarrow SiO_2 + 2H + 2e$

$2Si + OH^- \rightarrow Si_2O + H + e$

$Si_2O + OH^- \rightarrow 2SiO + H + e$

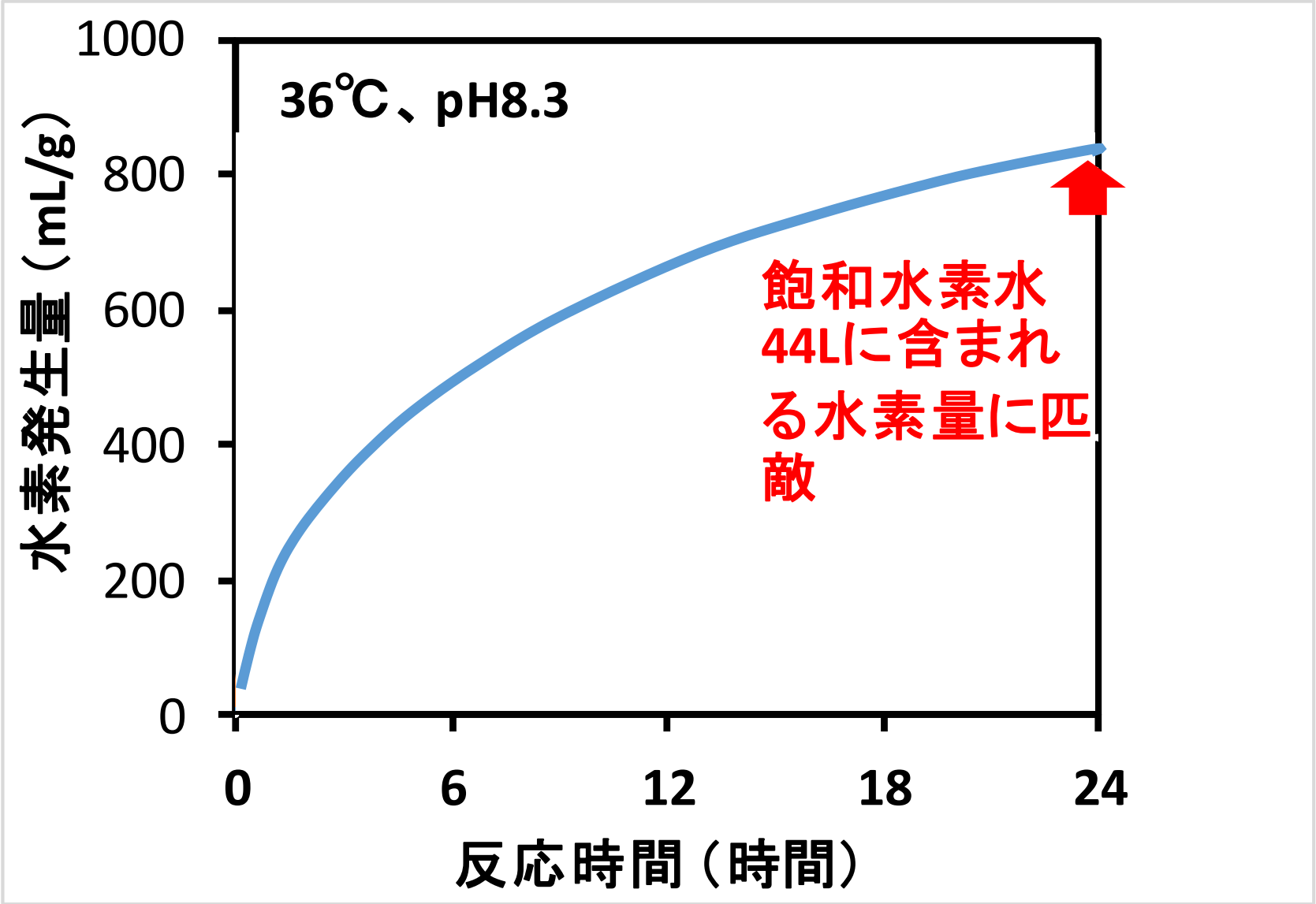
$2SiO + OH^- \rightarrow Si_2O_3 + H + e$

$Si_2O_3 + OH^- \rightarrow 2SiO_2 + H + e$

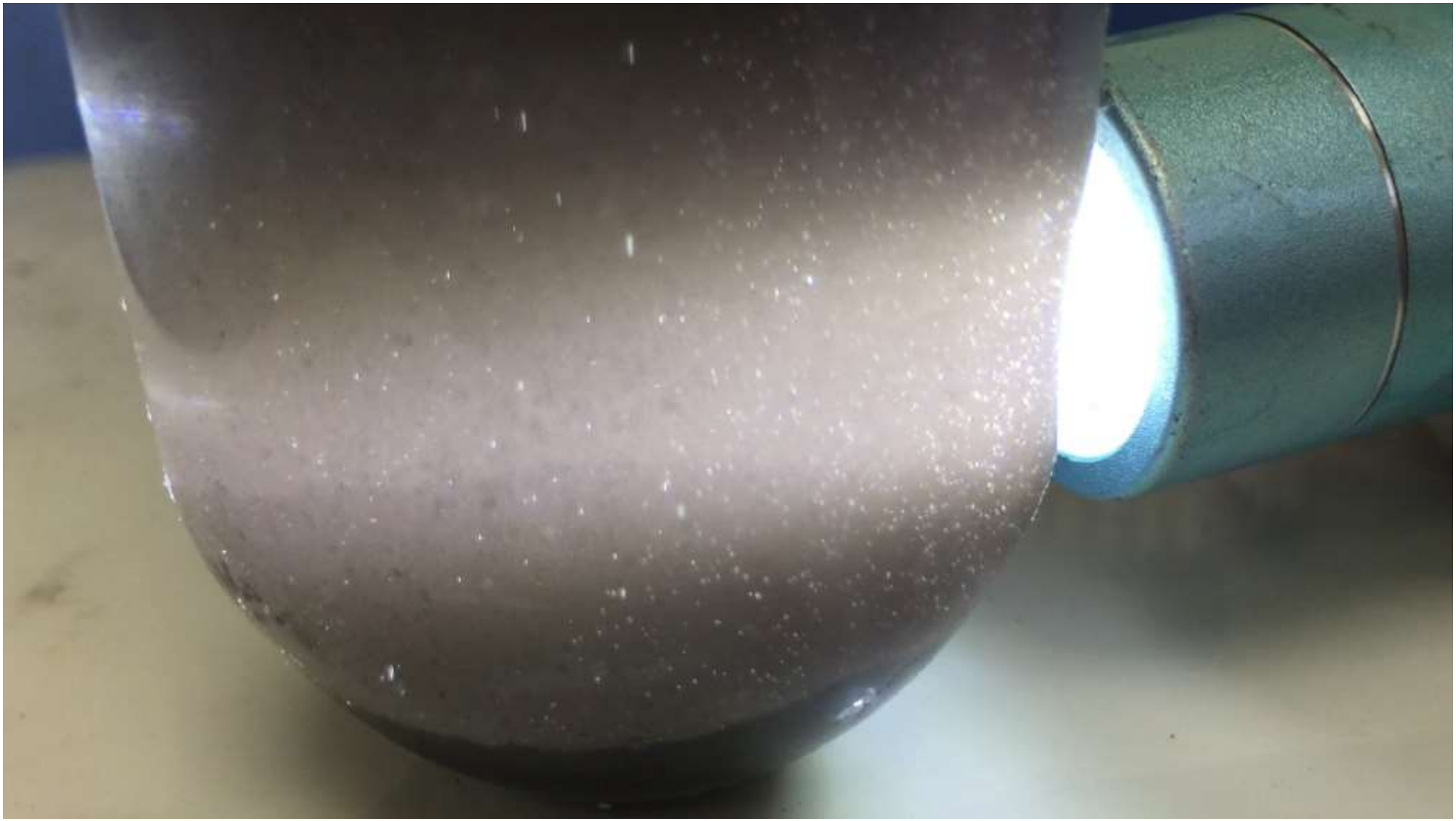
シリコン製剤による水素発生(腸内類似環境)

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

シリコン製剤1gからの水素発生量



シリコン製剤による水素発生

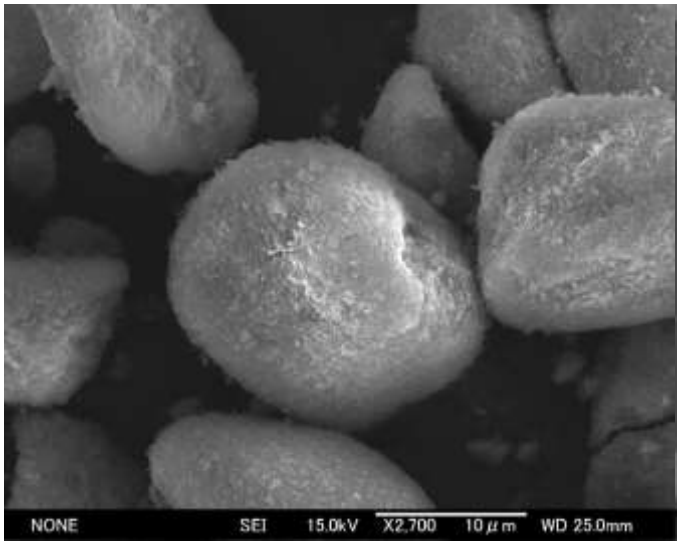


pH8.3で36℃の腸内の類似環境下で、シリコン製剤と水が反応して水素が発生

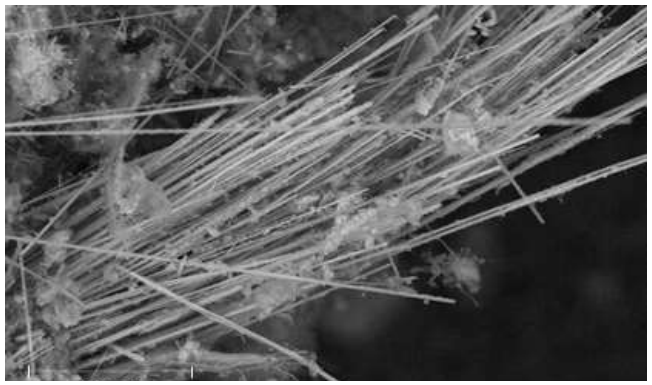
シリコン製剤の形状と安全性

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

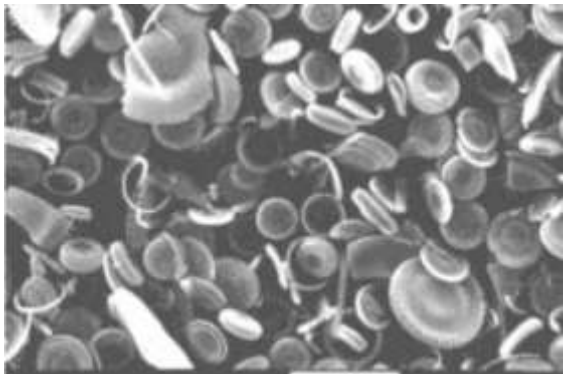
シリコン製剤



アスベスト



珪藻土



シリコン製剤は、細胞に突き刺さって高い毒性を示すアスベストのような針状構造ではなく、食品添加物として認可されている珪藻土のように、角がなく球状に近い構造に加工している。

⇩

高い安全性

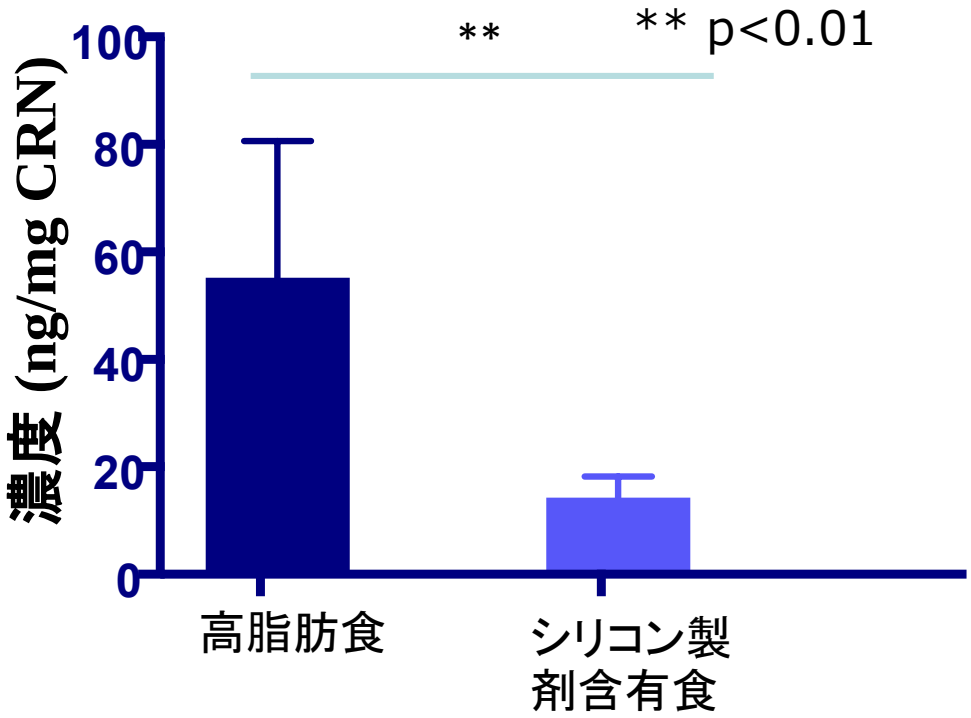
- **91日間反復投与毒性試験（2,000mg/kg･日）** ⇐ 人の摂取量の約100倍
  死亡例･･･いずれの群の雌雄ともになし
  一般状態･･･異常なし
  体重、摂餌量及び剖検･･･シリコン製剤の投与に起因する変化は認められず
- **染色体異常試験･･･異常なし**
- **復帰突然変異試験･･･異常なし**

シリコン製剤による水素の発生機構とヒドロキシルラジカルの消滅機構

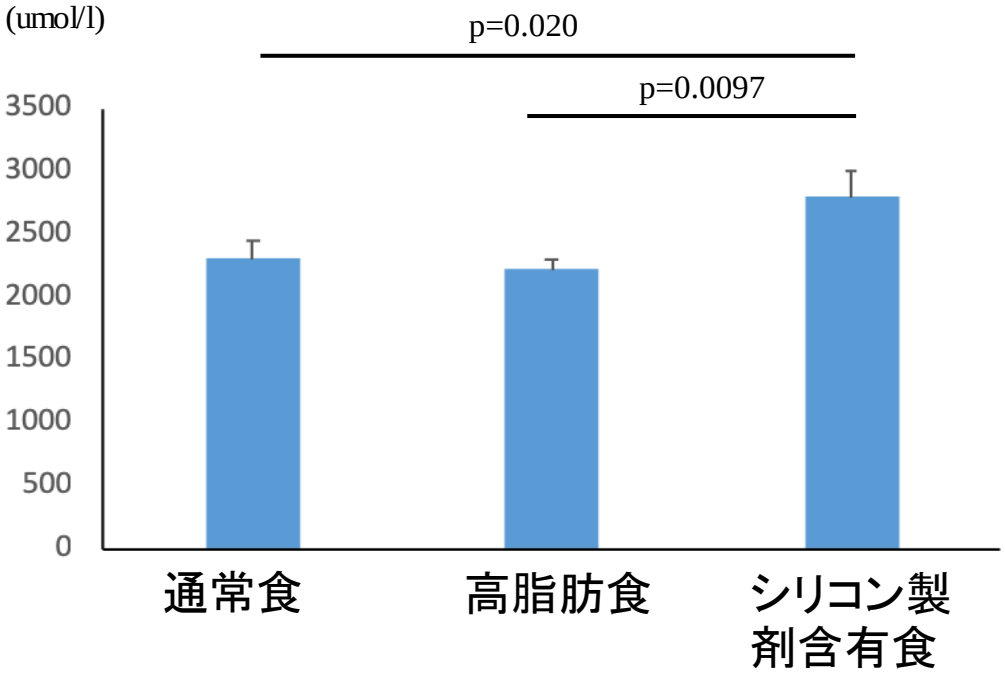
酸化ストレスと抗酸化力の評価

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

尿中8-OHdG（DNAが活性酸素により酸化された結果生成する老廃物）



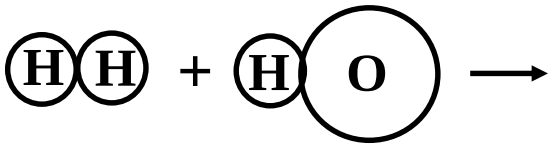
BAPテスト（血中の抗酸化力テスト）



シリコン製剤の摂取によって8OHdGが顕著に低減することは、活性酸素、特にヒドロキシルラジカルが低減して酸化ストレスが低減していることを示す。

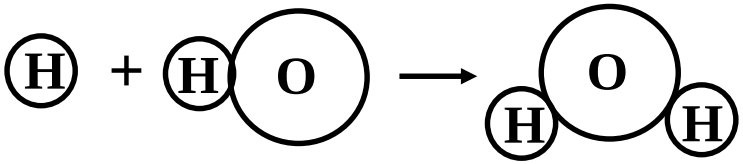
シリコン製剤は、ヒドロキシルラジカルを消滅させる。

水素分子との反応

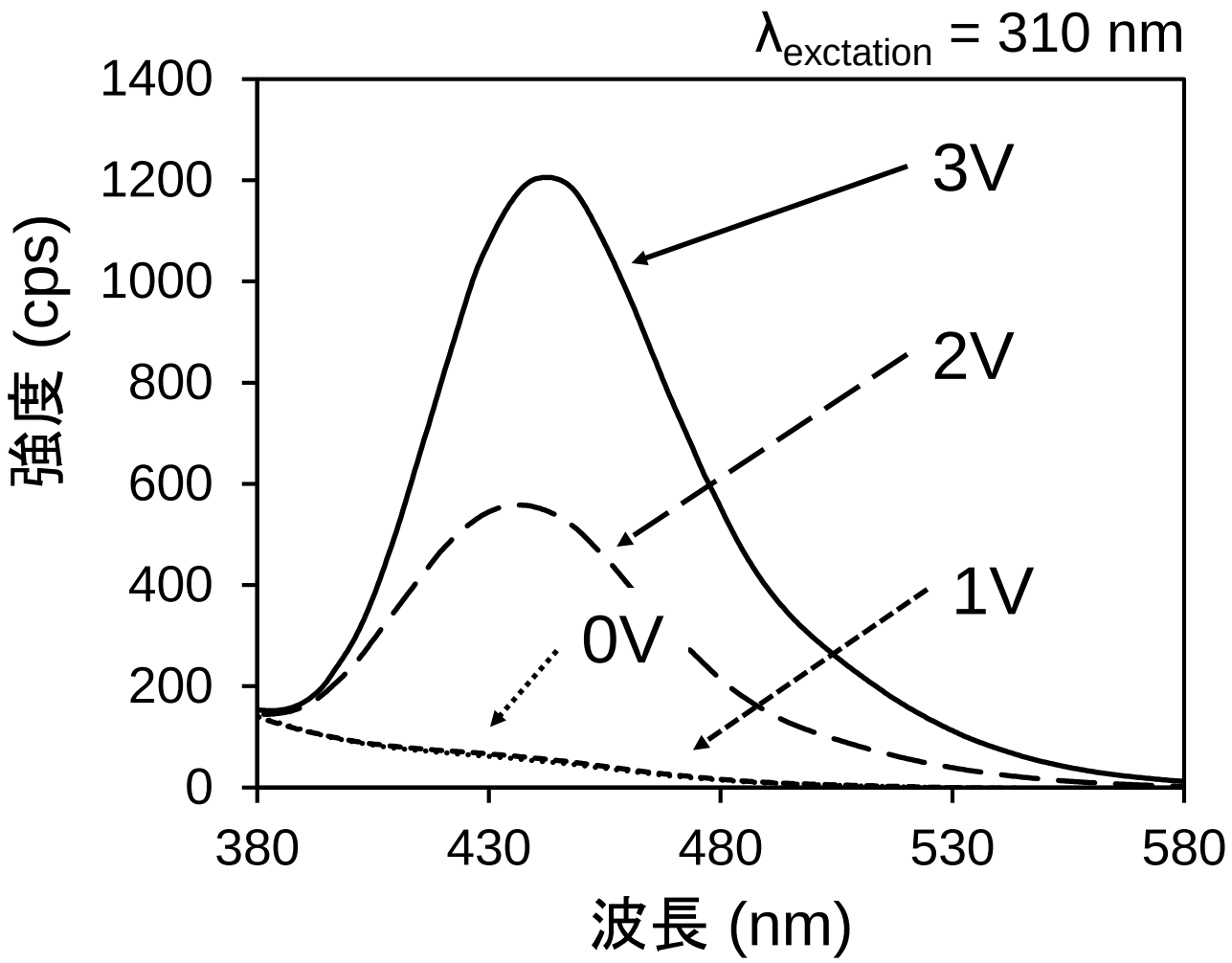


→ ほとんど反応せず（H-H結合は、4.5eVの結合エネルギーを持つ強固な結合）

水素原子との反応　容易に反応



水の電気分解中におけるヒドロキシルラジカルの生成



水素分子の濃度：1ppm以上（0.5mM以上）
テレフタル酸の濃度：0.1mM

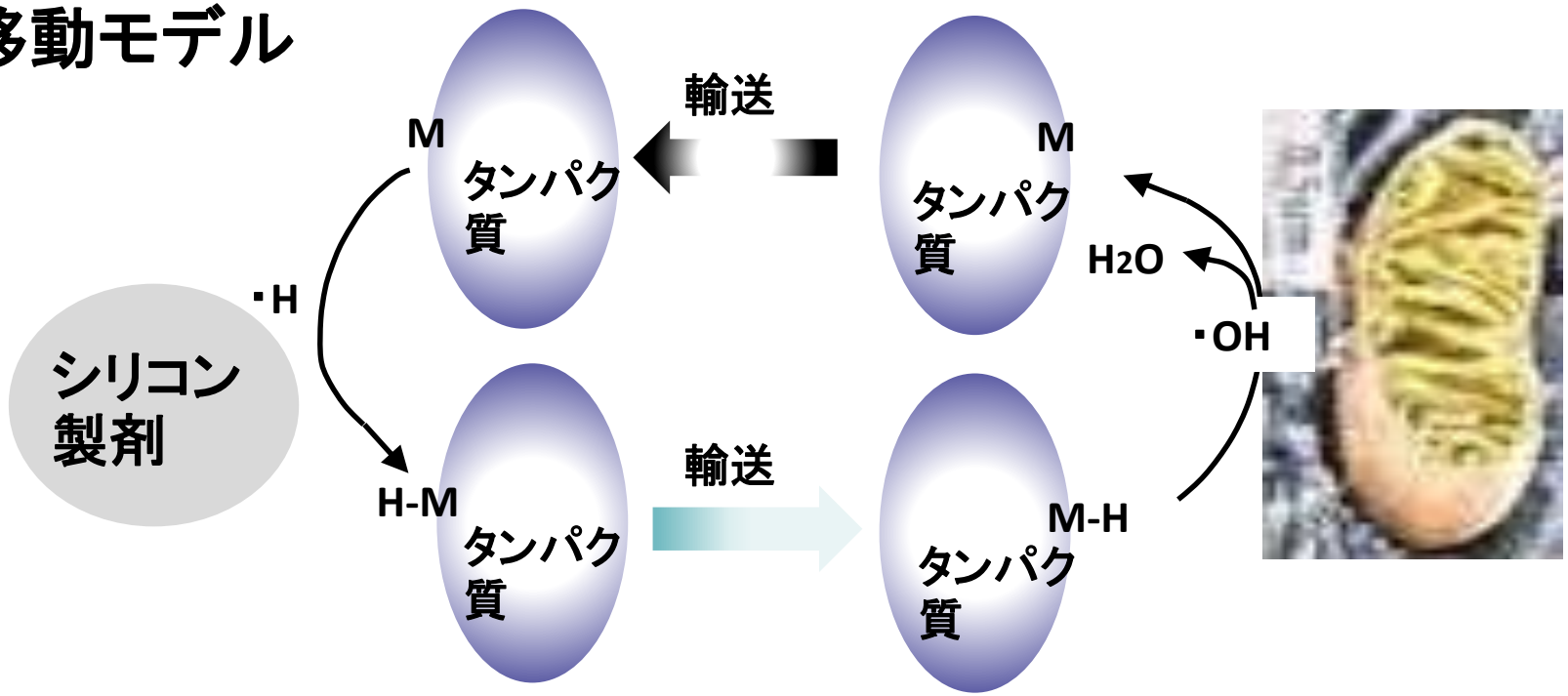
水素分子の濃度がテレフタル酸の濃度の5倍以上であるにもかかわらず、ヒドロキシルラジカルはテレフタル酸と反応して蛍光を発するヒドロキシテレフタル酸となる。

2本の白金電極に2V 以上の電圧を印加して水を電気分解した場合、負極から水素が、正極から酸素が発生する。水素が発生している状態にもかかわらず、ヒドロキシルラジカルが生成することが分かった。

ヒドロキシルラジカルと水素分子の反応確率は低い。

シリコン製剤によるヒドロキシルラジカルラジカルの消滅機構

水素原子移動モデル



シリコン製剤と水素水の比較

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

	シリコン製剤	水素水
水素量	1gから～800mL以上発生（飽和水素水44L、通常の水素水400L以上に相当）	飽和水素水1L中に気体換算で18mL
体内水素の存在時間	24時間以上	1時間程度
体内での水素の状態	水素原子（？）	水素分子
空気中での安定性	安定（数年放置しても水素発生能の変化なし）	空気中の放置によって、水素濃度が著しく低減

慢性腎不全モデルに対するシリコン製剤の効果

大阪大学大学院医学研究科
泌尿器科学講座
今村亮一

慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease,CKD)の重要性

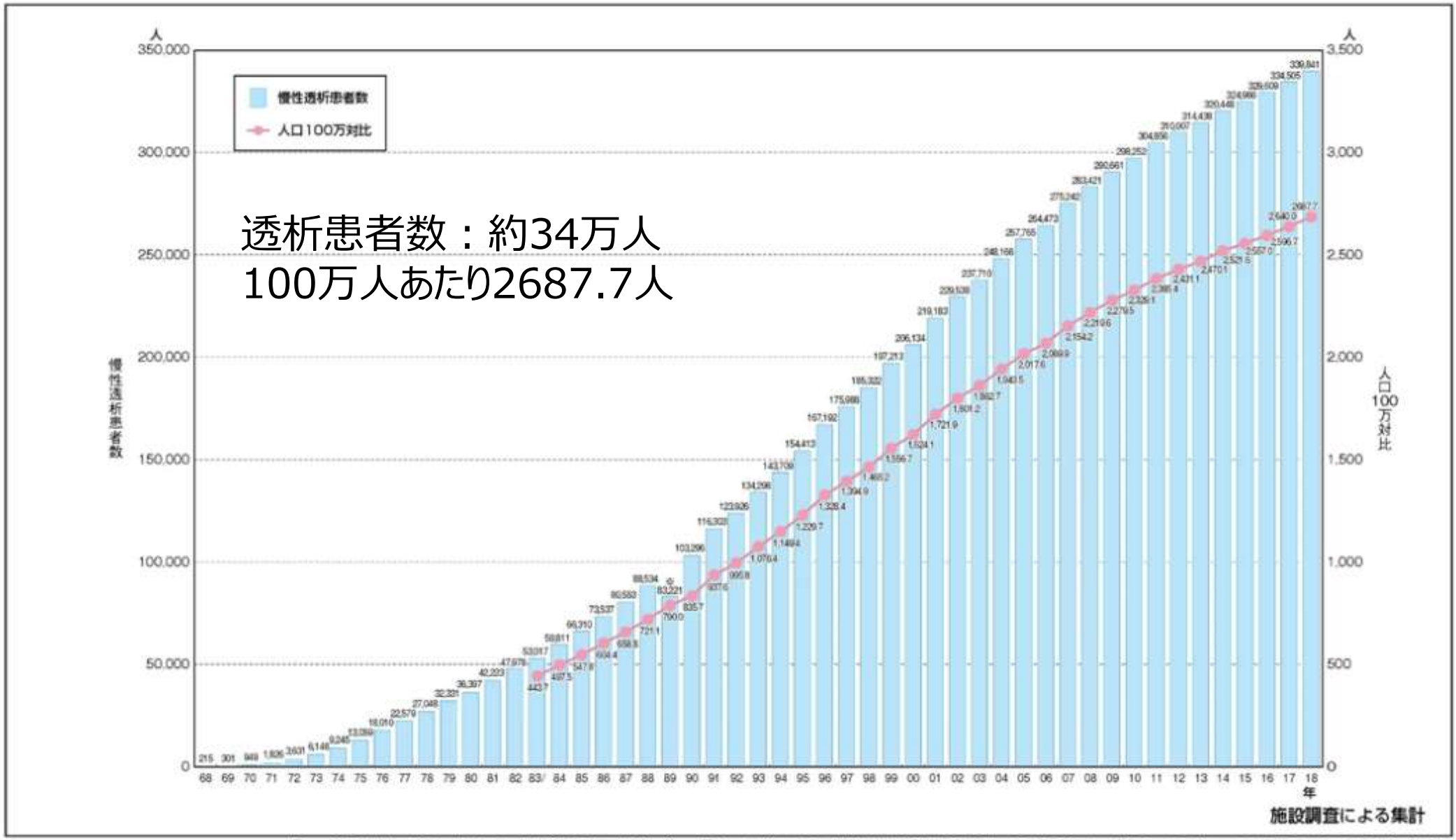
新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

- 世界的に末期腎不全(end-stage kidney disease:ESKD)による透析患者が増加しており，医療経済上も大きな問題である.
- 日本の成人人口の約13%，1,330万人がCKD患者である.

  糖尿病，高血圧などの生活習慣病が背景因子となって発症するCKDが多い.
- CKDは，ESKD・心血管疾患(cardiovascular disease:CVD)のリスクが高く，国民の健康を脅かしている.

(CKD診療ガイド2012)

日本における透析療法の年次推移と有病率（人口100万人比）

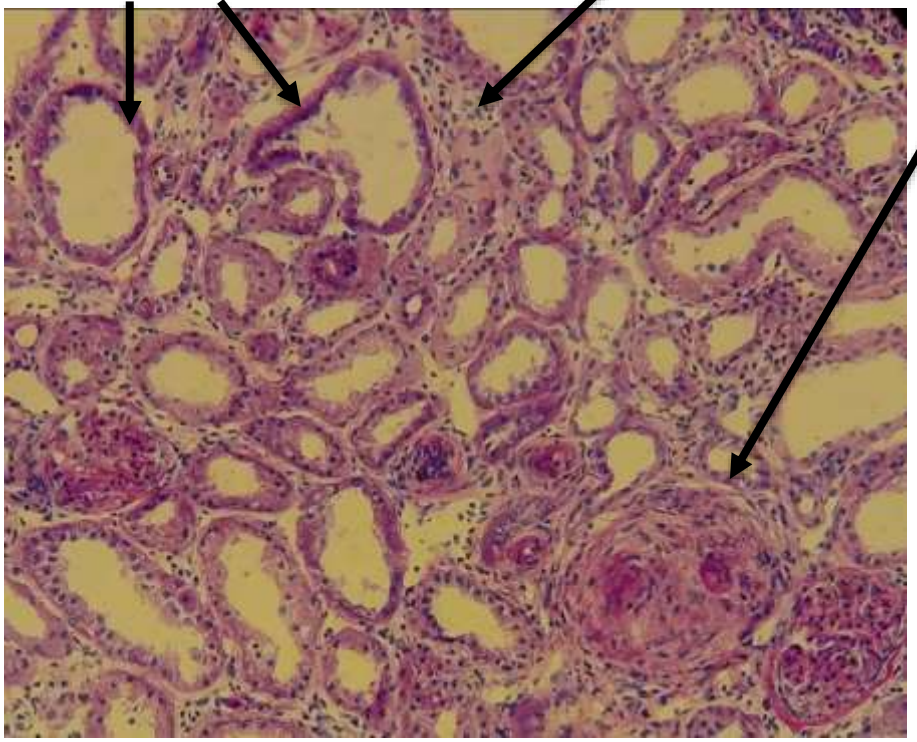


『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2018年12月31日現在）」』

慢性腎不全モデルラットに対する シリコン製剤予防投与の効果

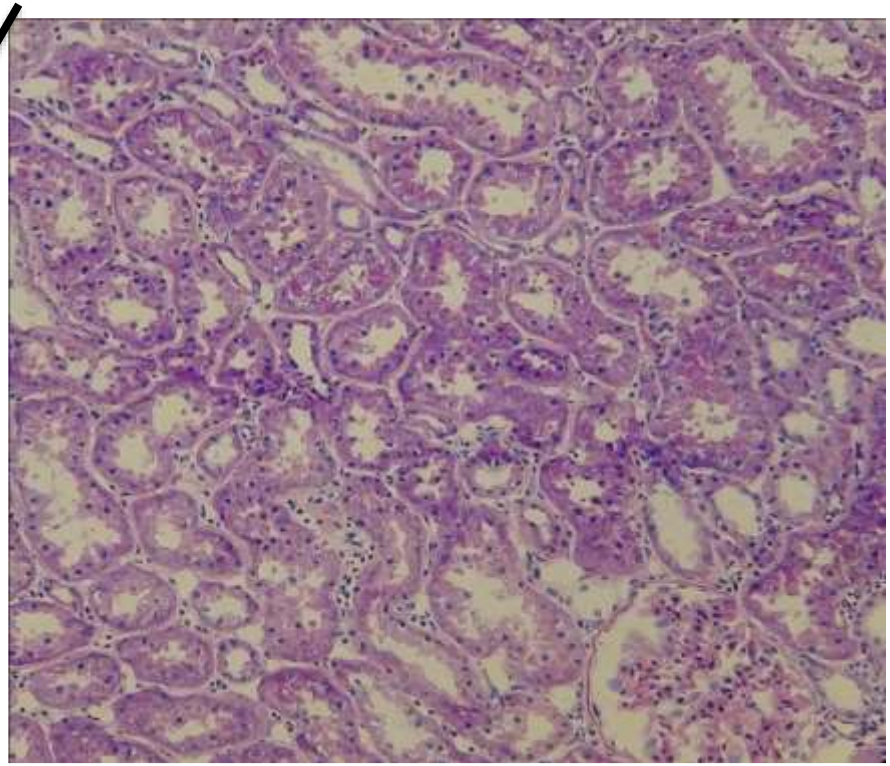
慢性腎不全モデル（5/6腎摘モデル）の作成方法：

1） 一方の腎臓に血液を供給する3本の血管（分枝）のうち、2本を遮断
2） 他方の腎臓を摘出



慢性腎不全モデル作成４W後
(通常食)

慢性腎不全を発症



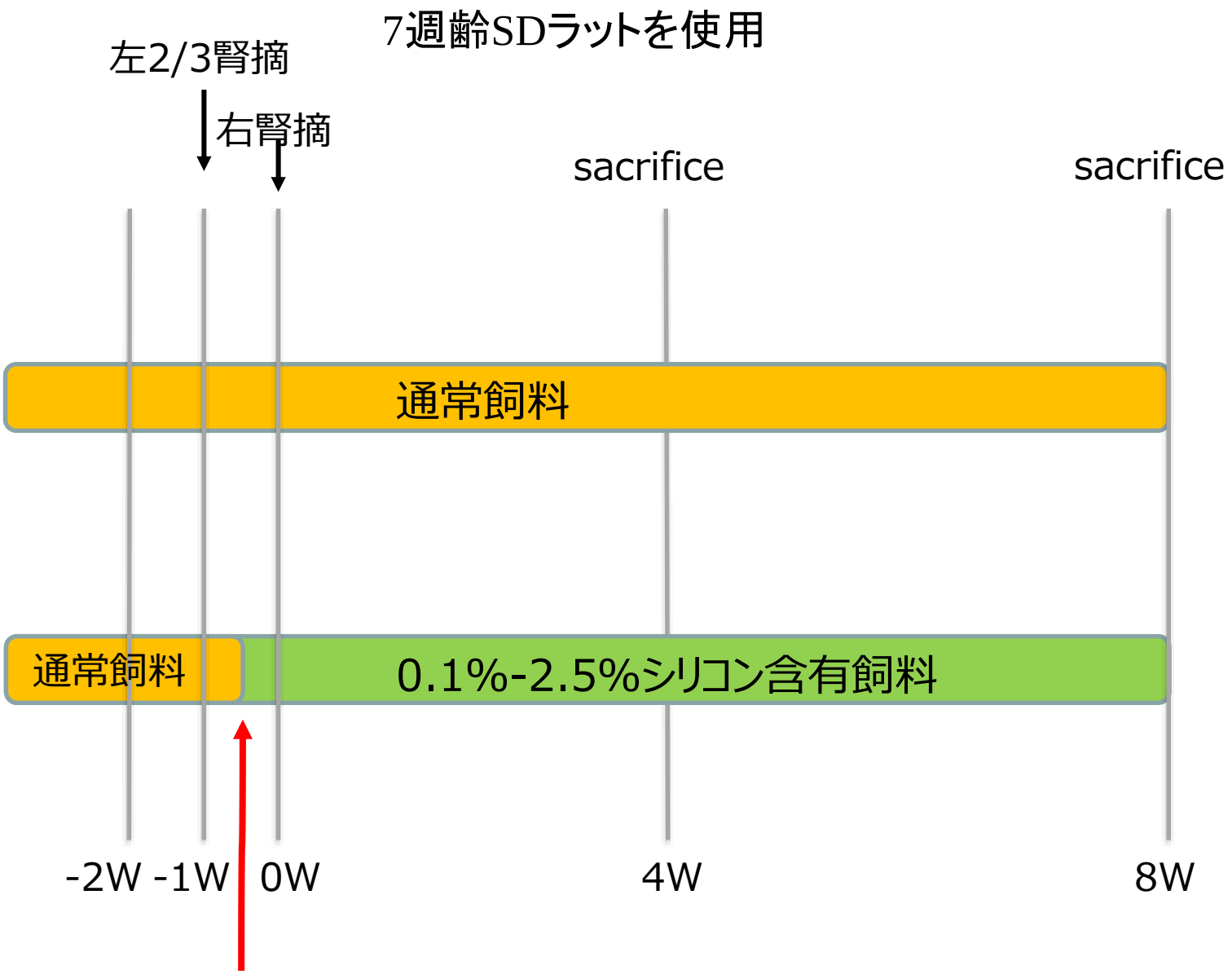
慢性腎不全モデル作成４W後
(2.5%シリコン製剤含有食)

慢性腎不全の増悪が抑制された

慢性腎不全発症後ラットに対するシリコン製剤の効果

コントロール群

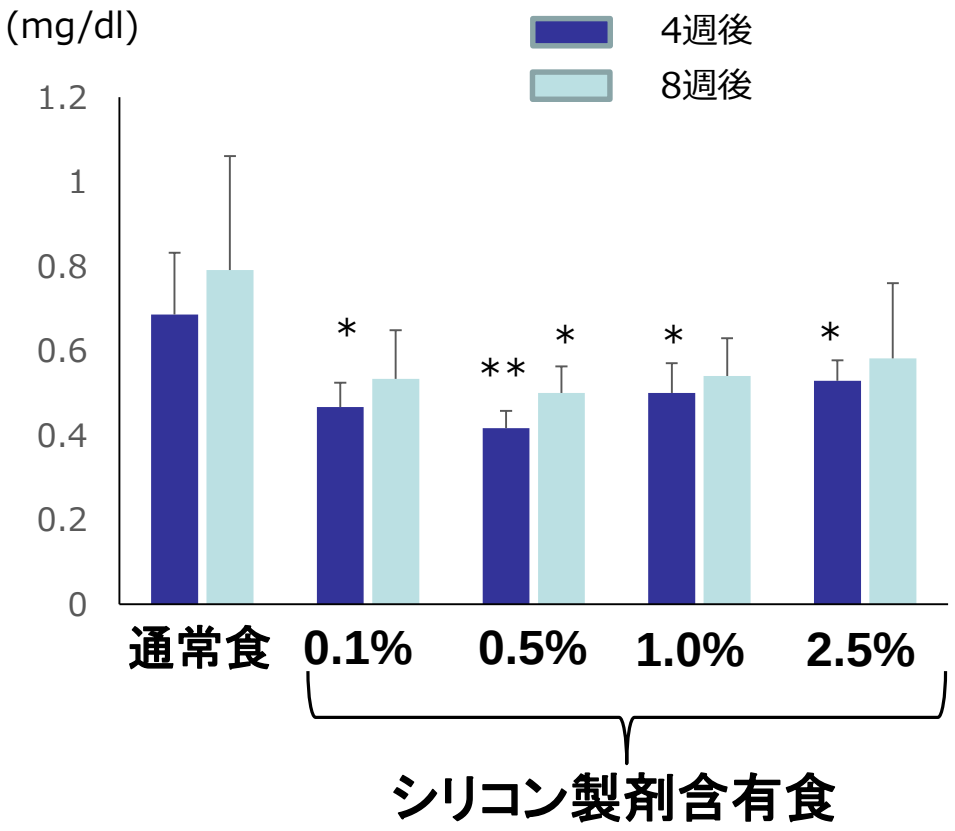
シリコン成分剤
予防投与群



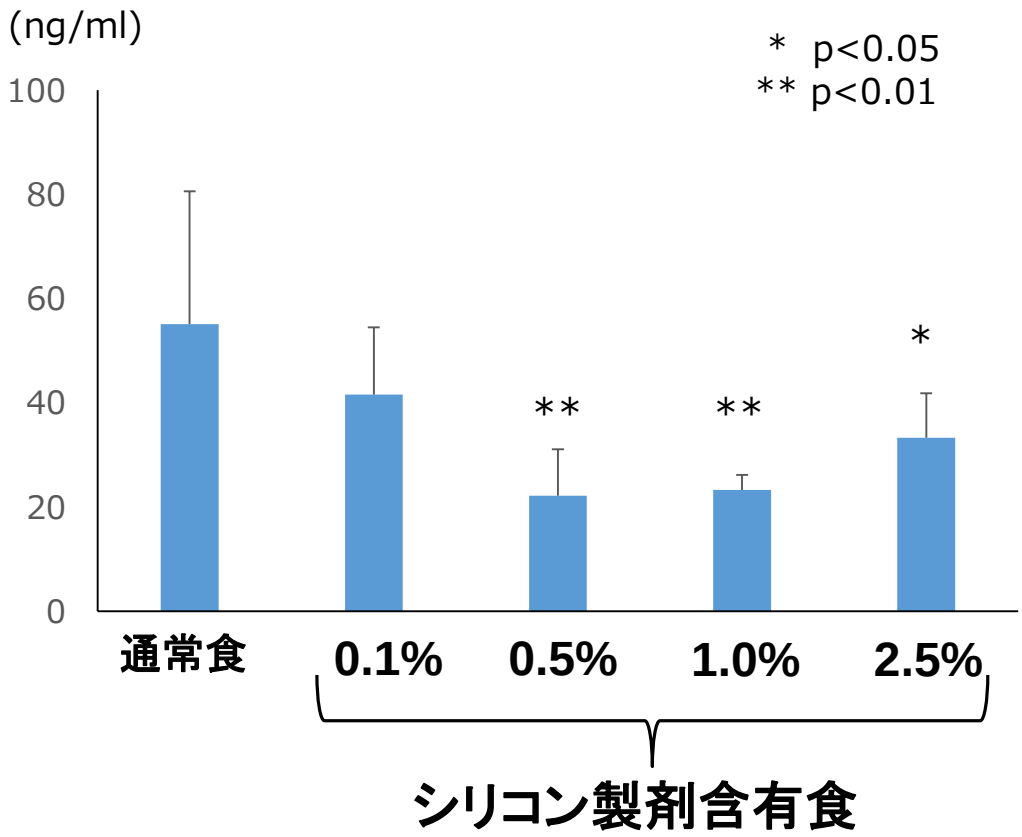
慢性腎不全発症後ラットにおけるシリコン製剤の効果

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

血清クレアチニン値



尿中8-OHdG（8週後）



慢性腎不全発症後でも、シリコン製剤の早期投与により
増悪を抑制できる可能性が示唆された

パーキンソン病モデルに対するシリコン製剤の効果

大阪大学大学院医学研究科
神経細胞生物学講座
島田昌一

片側パーキンソン病モデルマウスの作製

＜モデル作製方法＞

- C57Bl6/Jマウス　♂9-10週齢(体重26-30g)/日本SLC
- 0.2% 6-hydroxydopamine塩酸塩 (6-OHDA:シグマ)

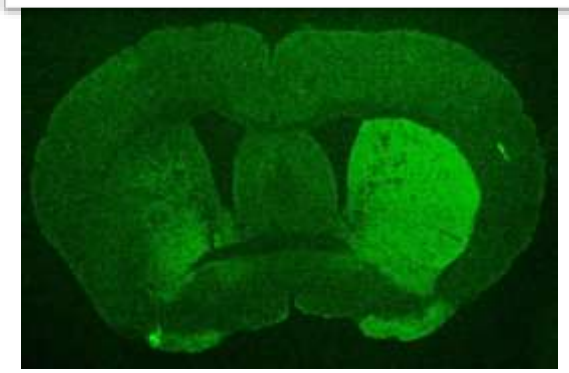
上記を0.2%L(+)-アスコルビン酸(和光純薬)入り生理食塩水(大塚製薬)にて懸濁

- 左側線条体(黒質-線条体路:下記)にハミルトンシリンジにて6-OHDAを3μl(6μg)注入(片側パーキンソン病モデル)
- 術後マウスを2群に分け、一方にシリコン製剤含有餌を与え他方にコントロール餌を与える

6-OH DAを
片側の線条体に
注入

4週間後

チロシン水酸化酵素を染色



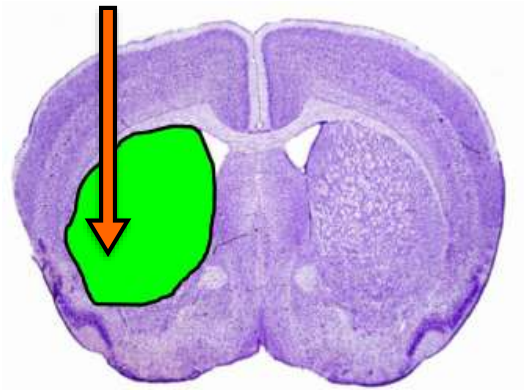
ドーパミン神経系
黒質線条体路の変性

片側パーキンソン病
モデル

線条体のチロシン水酸化酵素（TH）の免疫染色

片側パーキンソン病モデルマウス

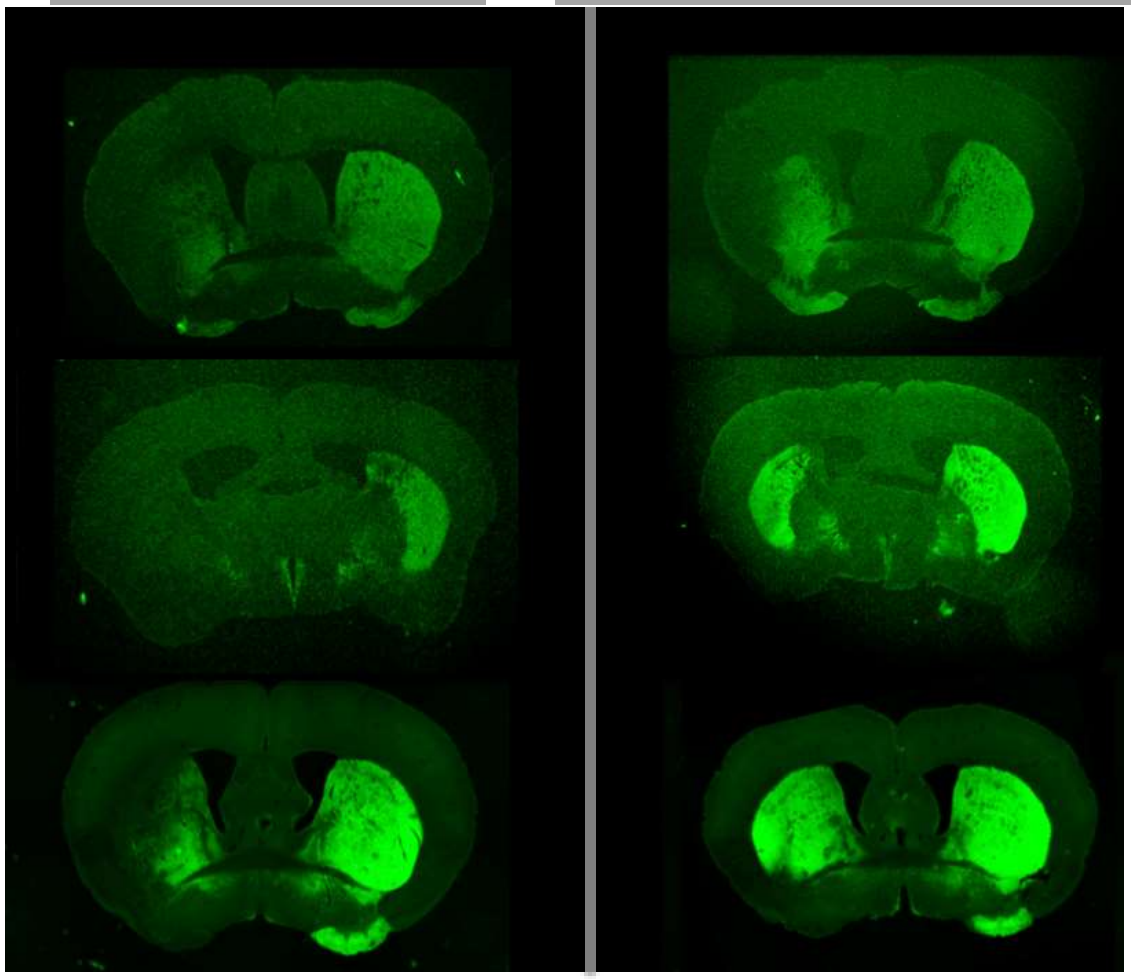
- 6-OH DAを片側の線条体に0.2mg/kg注入した。



形態解析(術後5週目)

- 凍結切片作製時、肉眼観察によって6-OHDAの注入部位を確認する。
- チロシン水酸化酵素(Tyrosine hydroxylase:ドーパミン産生細胞マーカー)の抗体を用いた蛍光免疫染色法によって、線条体及び黒質のドーパミン産生ニューロンの状態を観察する。

コントロール群　　シリコン製剤投与群

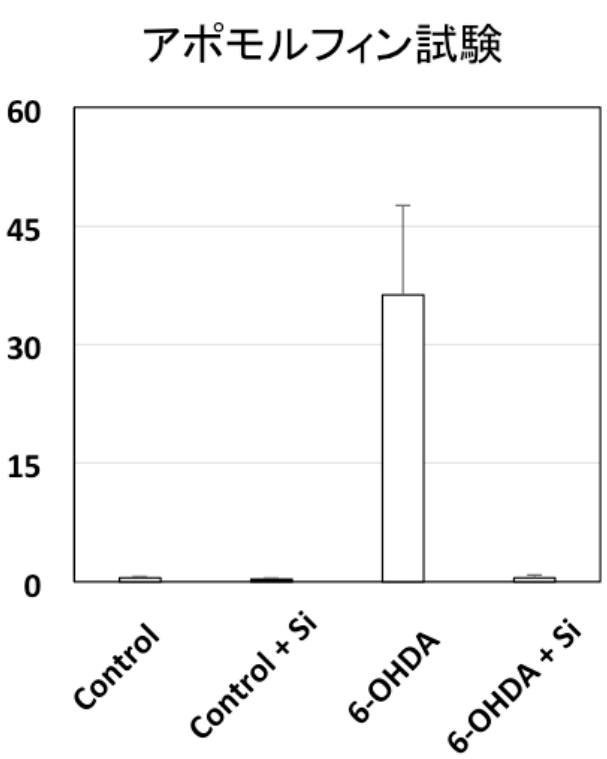


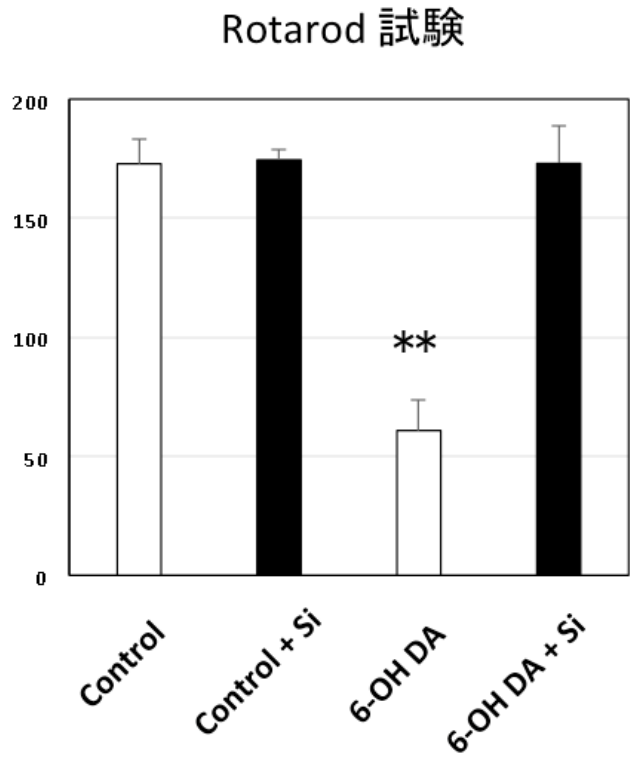
損傷側　健常側　　損傷側　健常側

チロシン水酸化酵素:ドーパミン合成の律速酵素

行動試験結果

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!





- アポモルフィン(ドーパミン受容体D1/D2アゴニスト)投与による回転運動試験（術後5週目）

  ⇒投与後、除神経感受性増大によって健常側に回転　(投与5分後、10分間計測)

- Rotarod test：協調運動＆運動学習を測定　（最大300秒、滞在時間計測)（術後4週目）
- Supermex: 自発運動量を測定　(10分間計測)〔術後4週目）

シリコン製剤の犬、猫への適用

犬への適用例（アトピー性皮膚炎）

犬症例	柴犬(13才・オス)

給与前

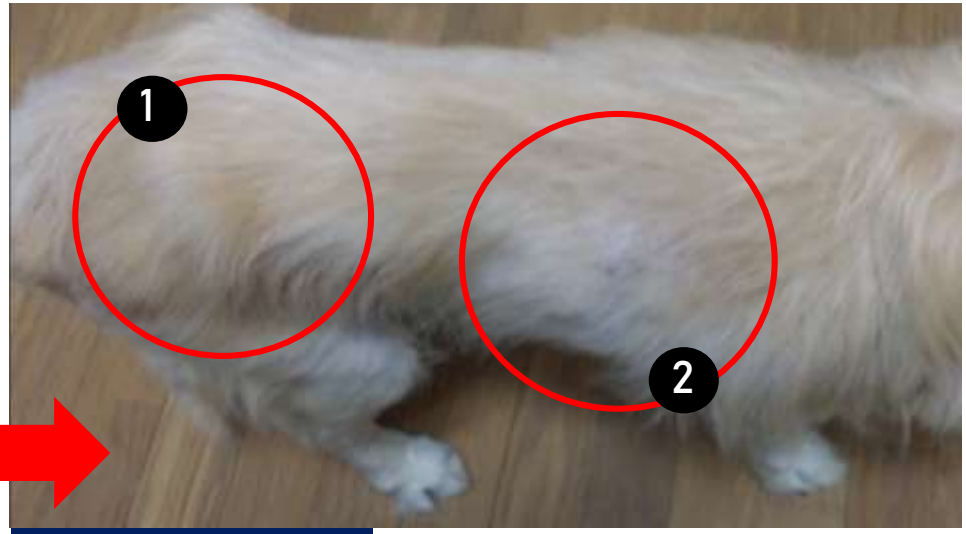
給与45日前後

アトピー性皮膚炎のために10年間投与していたステロイドをやめた。
45日間の投与によってかゆみはなくなり、脱毛していた背中部が増毛した。

犬への適用例（アトピー性皮膚炎）

犬症例①　ゴールデンレトリバー（13才）

給与前



給与14日後

アトピー性皮膚炎を患っており、足で頻繁に掻きむしるため、毛が抜けている。薬を飲んでも改善されない状態が続く。
（尻尾が薄毛状態）

足で体を掻くこともなくなり、症状も大幅に改善した。（尻尾も増毛した）

猫への適用例（糖尿病）

給与前

給与40日後

投与前：糖尿病のため、食欲もなく、元気のない表情。

投与後：19日の投与で血糖値が正常になった。食欲が出て、体全体が増毛した。

検査項目	基準値	検査結果		
		検査初日	19日後	40日後
GLU	76-145	235	110	125
	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
		HI	正常値	正常値

猫への適用例（脱毛治療）

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

猫症例④　雑種？（？才）

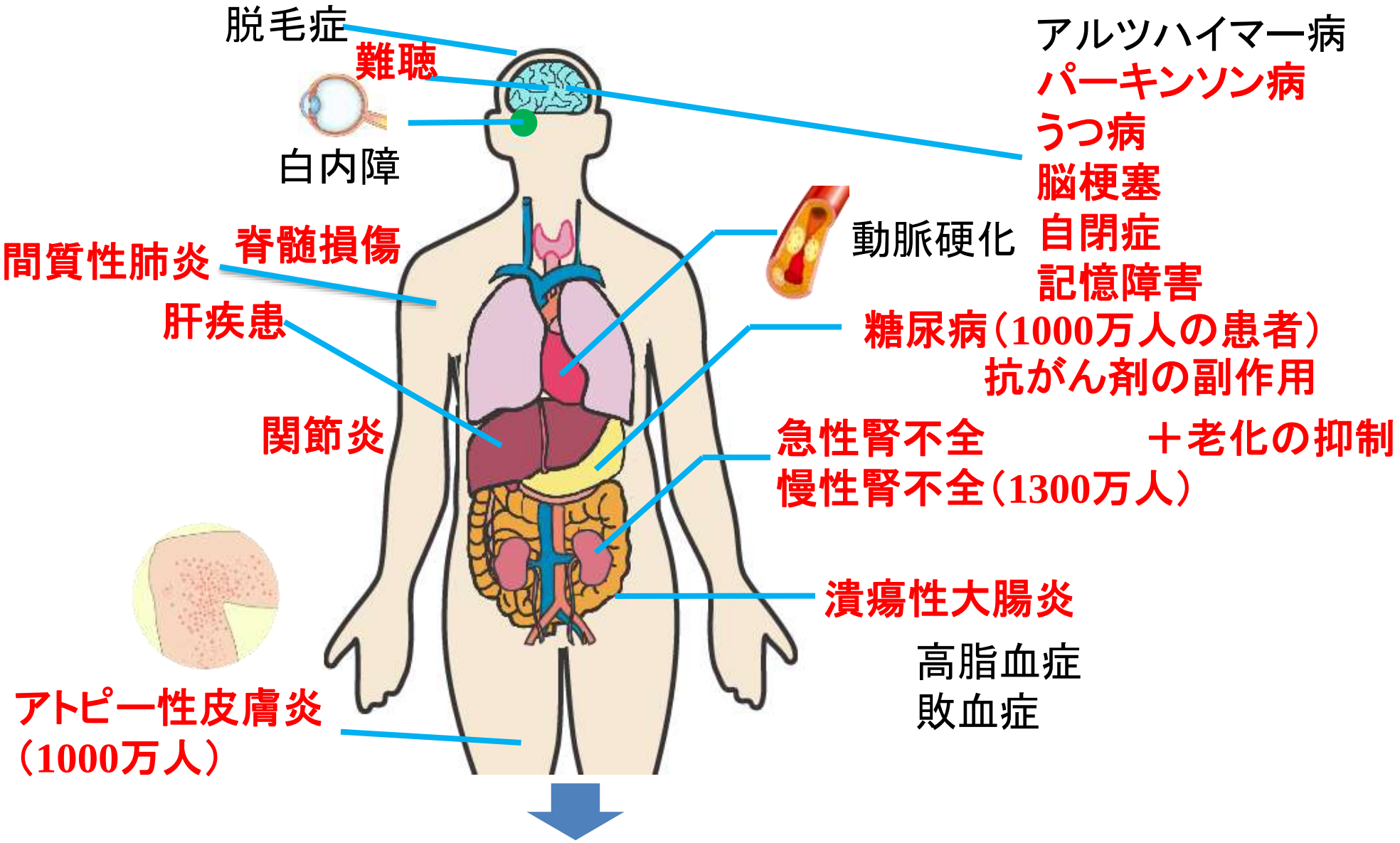
給与前

給与28日後

背中の幅2cm×長さ20cmくらいの脱毛が完治。

酸化ストレスで起こる種々の疾病と老化

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!



＊赤色文字は、阪大医学部や獣医による動物実験等でシリコン製剤の医薬効果が確認された疾患

シリコン製剤の現状と今後の方向性

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

- ペット用シリコン製剤（ペット用サプリメント）：2019年10月から販売が開始された。
- 人用サプリメント：2020年6月から販売が開始された。
- 小規模臨床試験が2020年11月から開始される予定。

- 製薬メーカーの参入を希望
- 食品メーカー、畜産関連企業、化粧品メーカーの参入も可能

本技術に関する知的財産権

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

物質特許

・小林　光、小林悠輝、固形製剤、固形製剤の製造方法及び水素発生方法、国際出願PCT/JP2017/000749（出願日2017年1月12日）登録6467071号（登録日2019年1月18日）他2件

製法特許

・小林　光、小林悠輝、シリコン微細粒子の製造方法及び/又はその凝集体及び生体用水素発生材及びその製造方法並びに水素水とその製造方法造装置、特願2016－162520（出願日2016年8月23日）、他2件

用途特許

・小林　光、小林悠輝、今村亮一、野々村祝夫、特願2017-145030（出願日2017年7月27日）薬剤及びその製造方法

・島田昌一、小山佳久、近藤　誠、小林　光、小林悠輝、パーキンソン病の予防又は治療剤、特願2018－212715（出願日2018年11月13日）、他23件

企業への期待

- シリコン製剤を用いて、①医薬、②サプリメント、健康食品、③化粧品を製造する企業
- シリコン製剤を製造する企業
- 上の実現を目指して、小林研究室または島田教授、今村准教授と共同研究を行う企業

  ①医薬の実現を目指す共同研究

  ②医薬用シリコン製剤の製造に関する共同研究

お問い合わせ先

大阪大学 共創機構
産学官連携オフィス

TEL　　06-6879-4875
e-mail　contact@uic.osaka-u.ac.jp