

# 酸素ナノバブルの抗炎症作用

-Anti-inflammatory property of oxygen nano-bubbles-

北條行弘<sup>(1)</sup>、高橋正好<sup>(2)</sup>、千葉金夫<sup>(3)</sup>、都留利恵<sup>(1)</sup>、蒲幸<sup>(1)</sup>、  
市田勝<sup>(1)</sup>、去川睦子<sup>(1)</sup>、山本啓二<sup>(1)</sup>、島田和幸<sup>(1)</sup>

(1): 自治医科大学循環器内科

(2): 産業技術総合研究所

(3): REO研究所

# 背景

動脈硬化の形成には血管内皮の障害やマクロファージの活性化が重要な役割を果たしている。活性化したマクロファージが血管内皮に接着し、動脈硬化巣の形成が始まるといわれている。

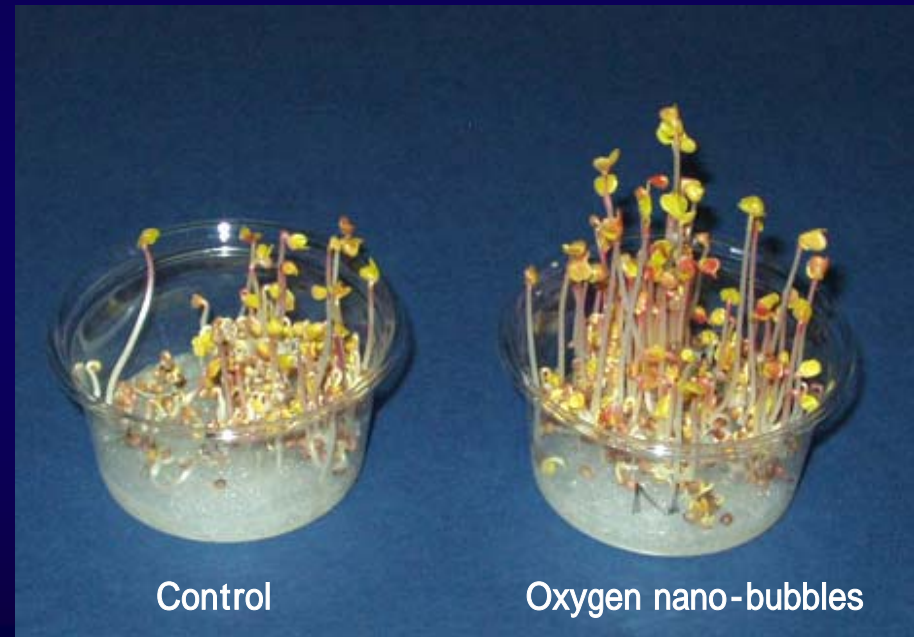
近年、ユニークな生物活性作用を有する酸素ナノバブルの安定化が成功した。酸素ナノバブルには動植物の成長促進作用や抵抗性増加作用などが知られており、すでに産業応用が進行している。

# 酸素ナノバブル水中の淡水魚と海水魚の共存



塩分濃度1.0%

# 酸素ナノバブルの植物に対する作用

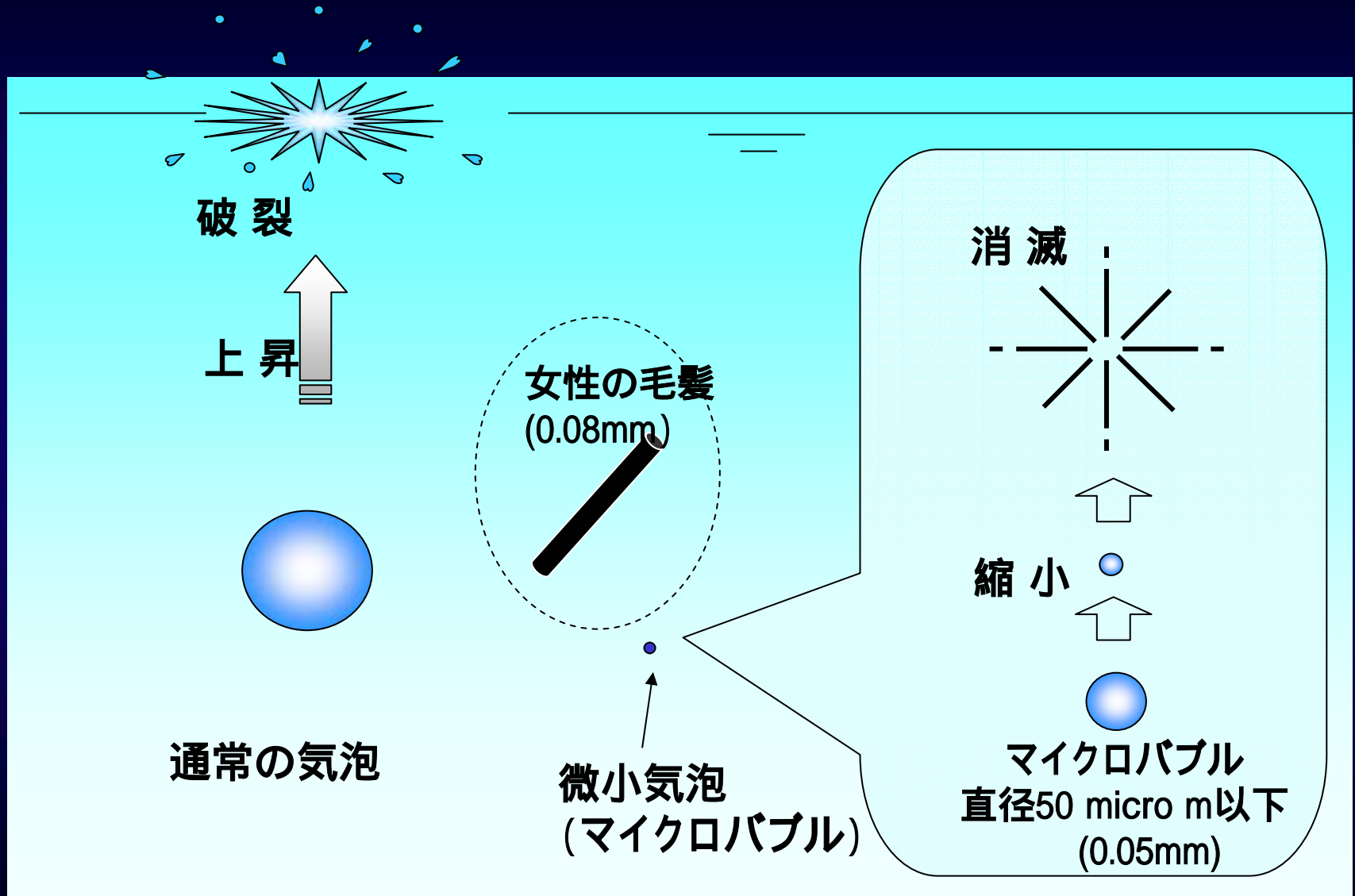




# マイクロバブル発生の様子

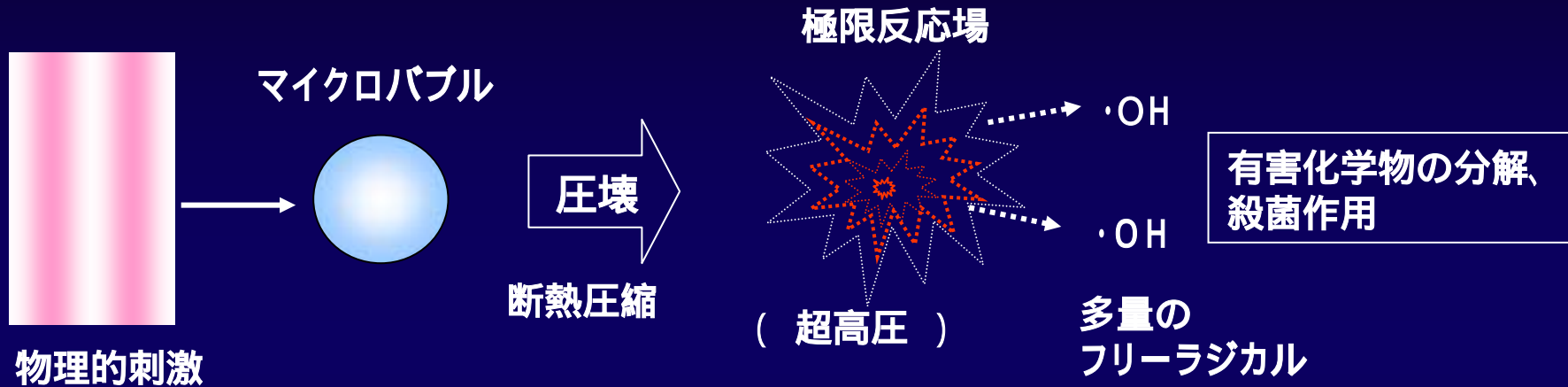


# マイクロバブルの特徴



# マイクロバブルの圧壊によるナノバブルの生成

通常の下



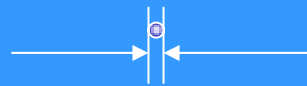
水に多少の電解質を添加



# マイクロバブルとナノバブルの 大きさの違い



マイクロバブル 10 ~ 30 micro m

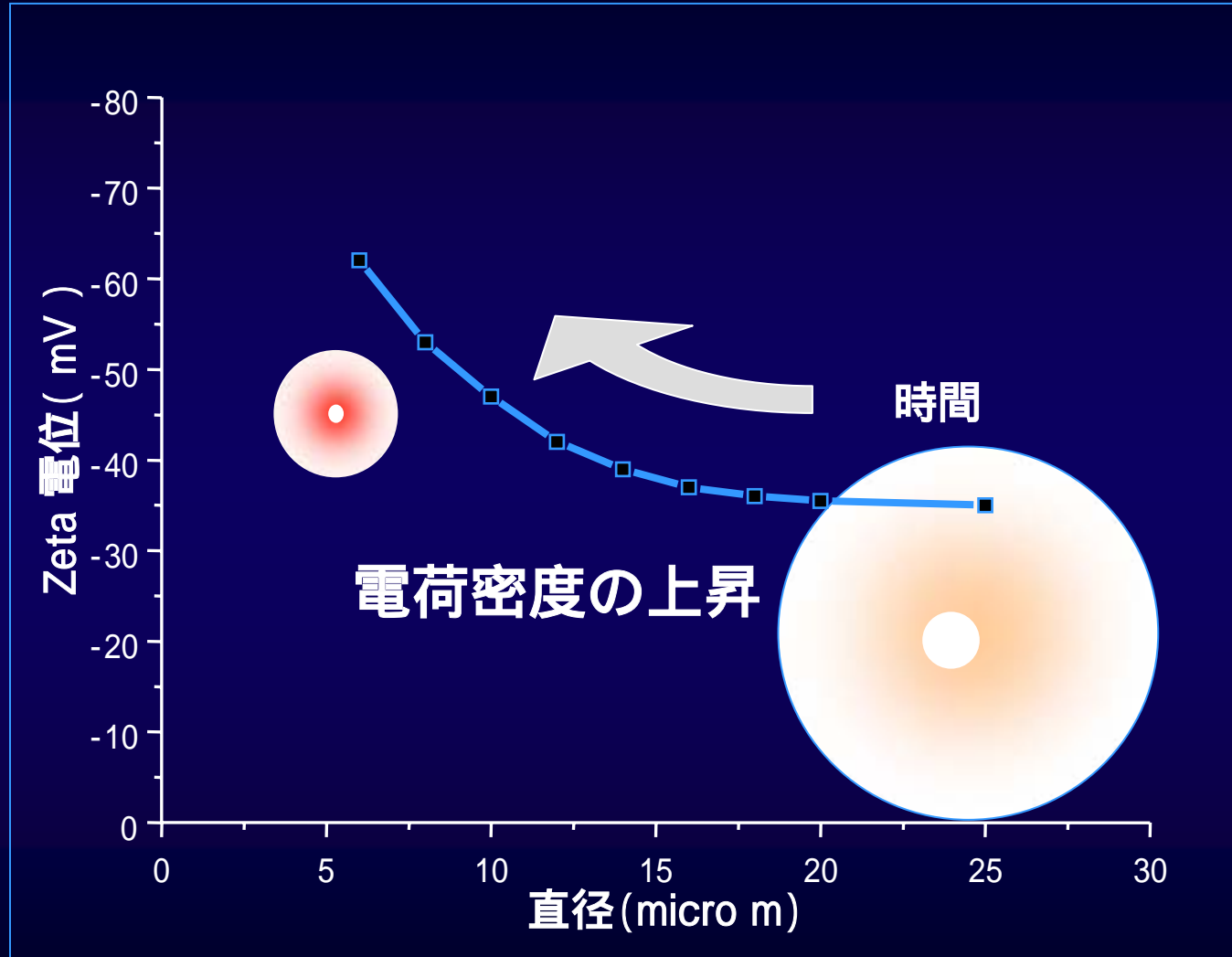


ナノバブル

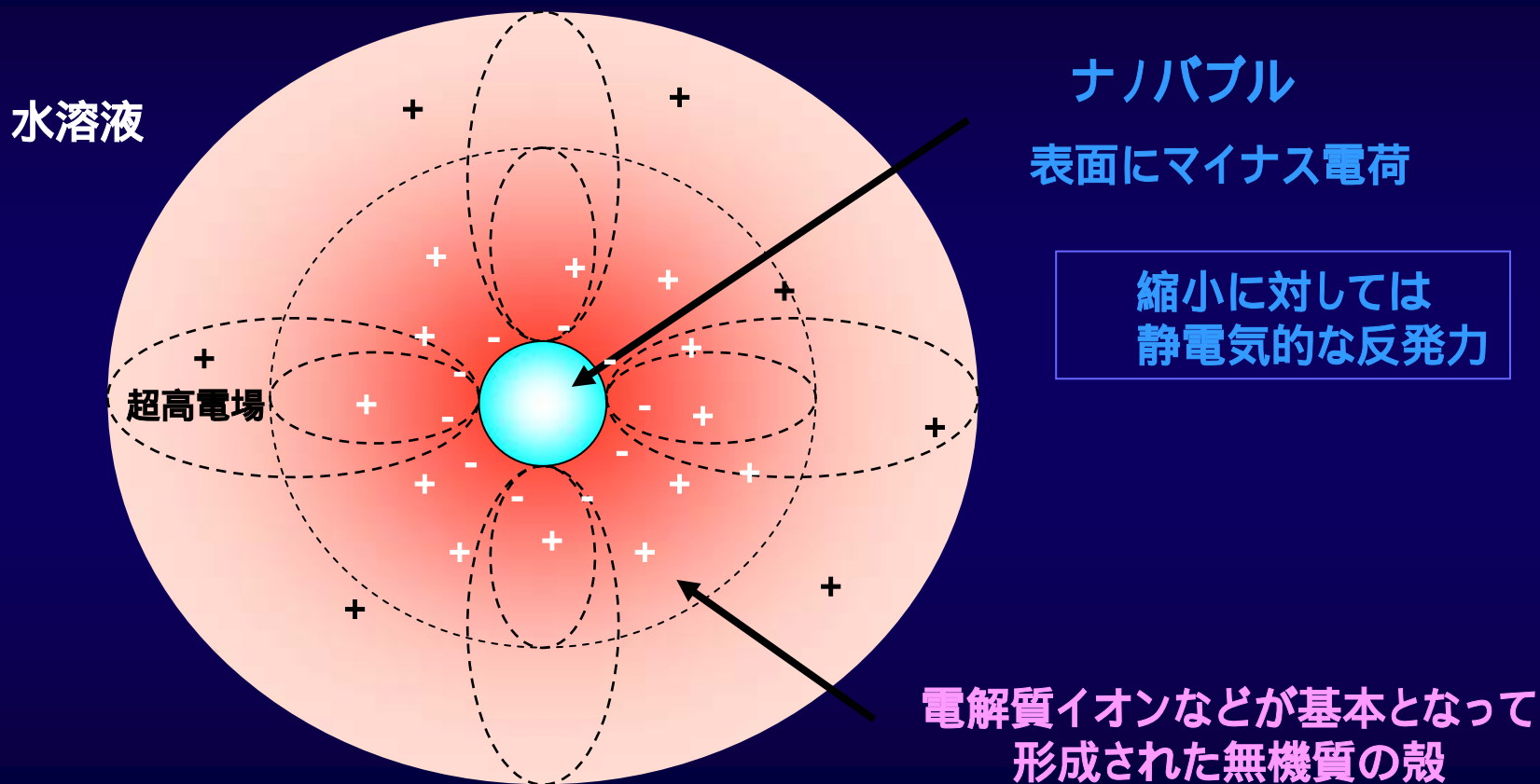
100 ~ 200nm ( 0.1 ~ 0.2 micro m )



# 一つの気泡が収縮するときの表面電位の変化



# ナノバブルの安定化メカニズム (イメージ)



# 目的

酸素ナノバブルが血管内皮細胞の活性化を抑制し、動脈硬化形成を予防する可能性があるかどうかを検討する。

# 方法

## (1) 接着分子(ICAM-1、VCAM-1)の蛋白発現

培養ラット大動脈内皮細胞(RAOEC)  
コンフルエント後、酸素ナノバブルを含む培地で24時間培養  
サイトカイン刺激(TNF alpha 20 ng/mL)24時間後回収  
ウエスタンブロット法

## (2) 接着分子(ICAM-1、VCAM-1)のmRNA発現

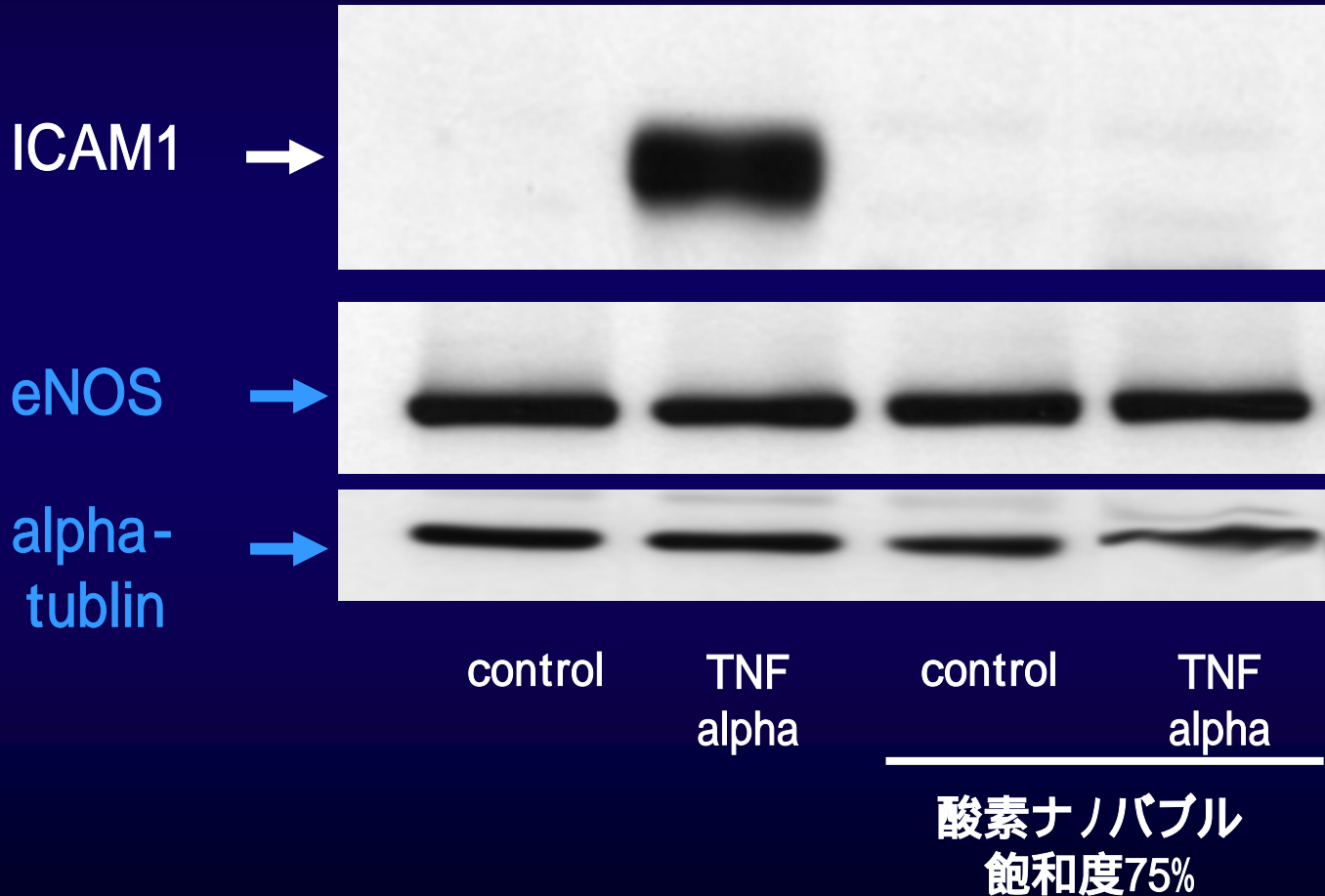
サイトカイン刺激(TNF alpha )6時間後回収  
ノーザンブロット法

## (3) マクロファージの内皮細胞への接着

ラット肺胞マクロファージ(NR8383):LPS刺激  
TNF alphaで24時間刺激したRAOECと共培養しNR8383の接着を検討

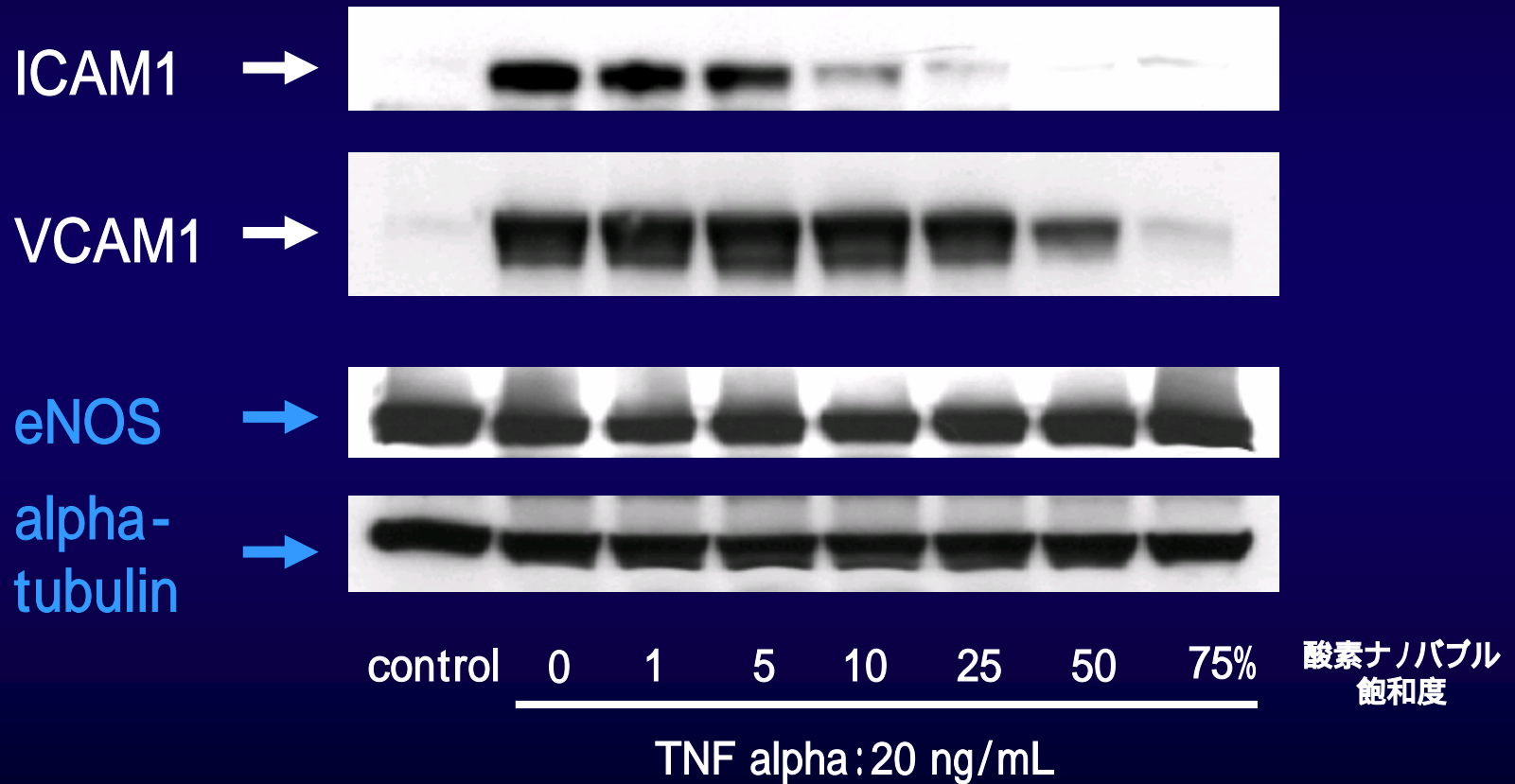
# 結果 1

酸素ナノバブルは内皮細胞のICAM-1発現を抑制する



## 結果2

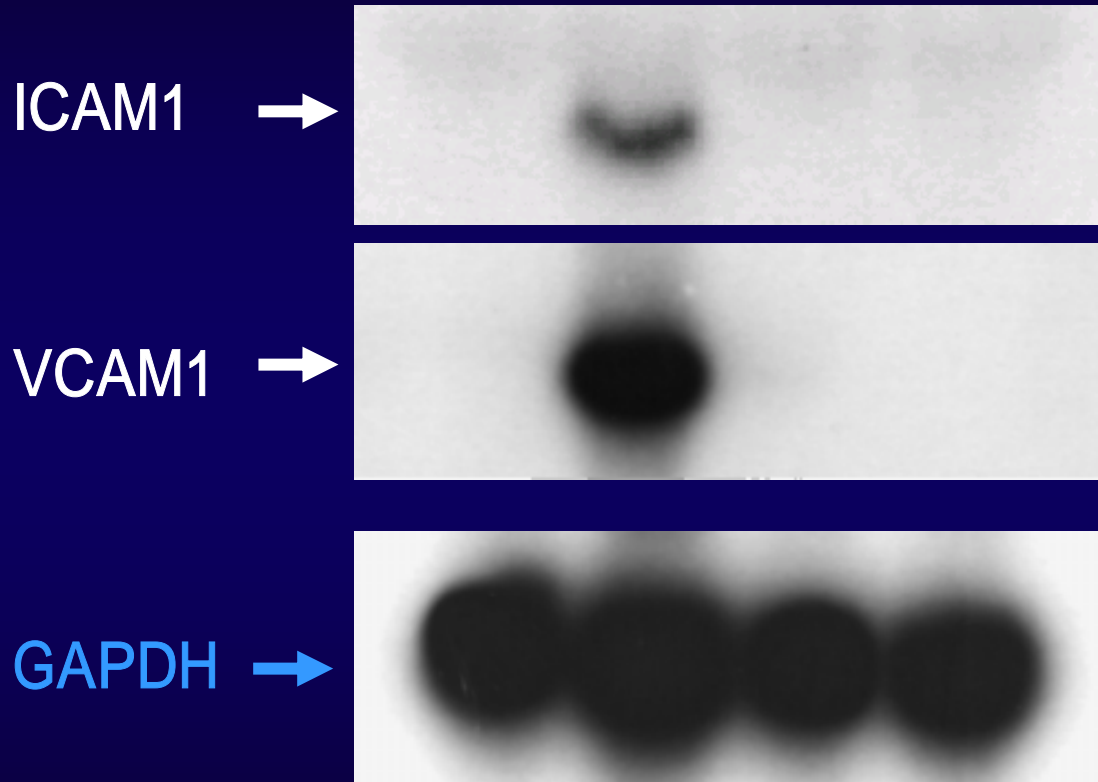
酸素ナノバブルは接着分子発現を用量依存性に抑制する。





# 結果3

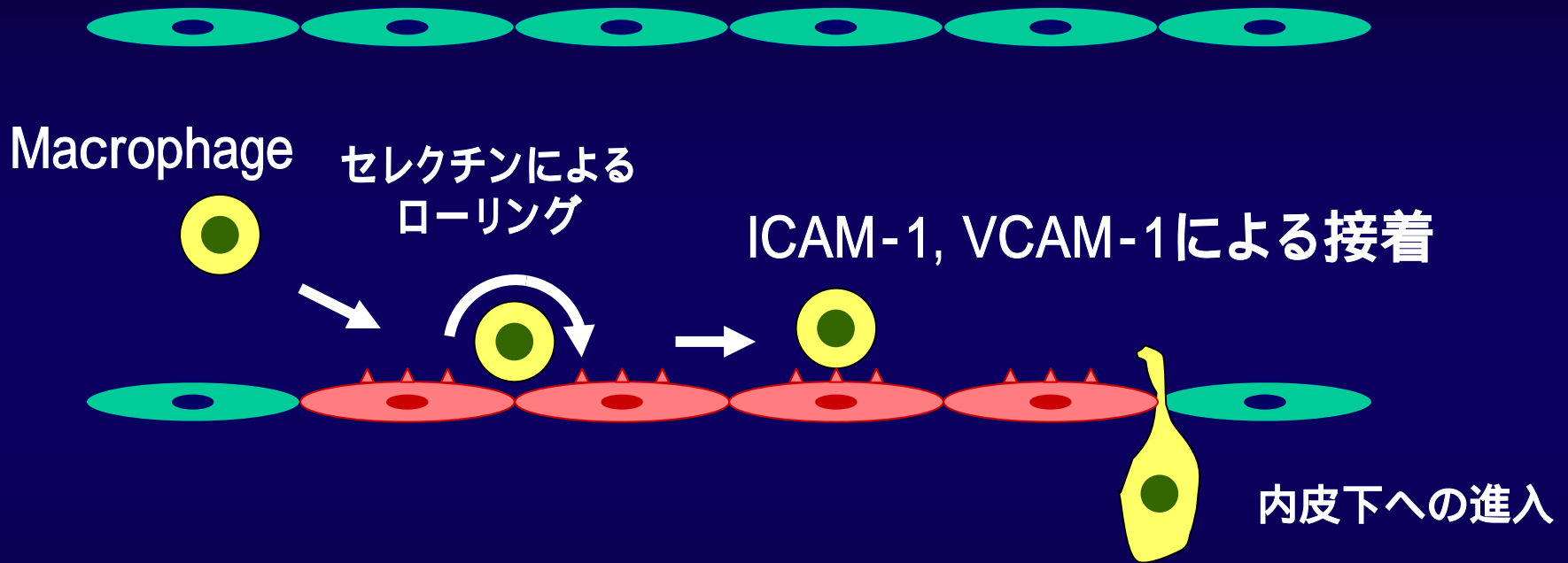
酸素ナノバブルは接着分子mRNA発現を抑制する



control    TNF alpha    control    TNF alpha

酸素ナノバブル  
飽和度 75%

# 動脈硬化巣の形成

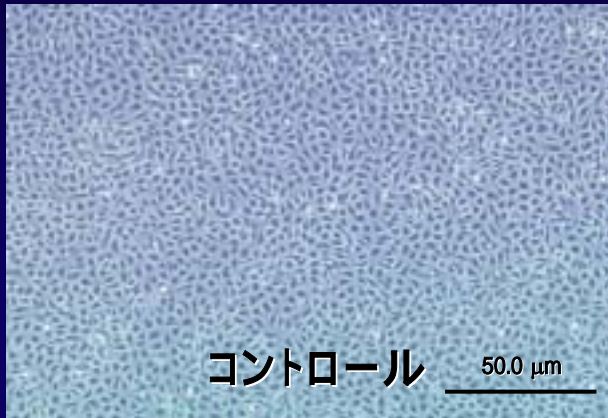


血管内皮細胞が活性化すると表面にICAM-1、VCAM-1などの接着分子が発現し、活性化した単球が内皮に接着する。ついで内皮下に進入し動脈硬化巣の形成が始まる。

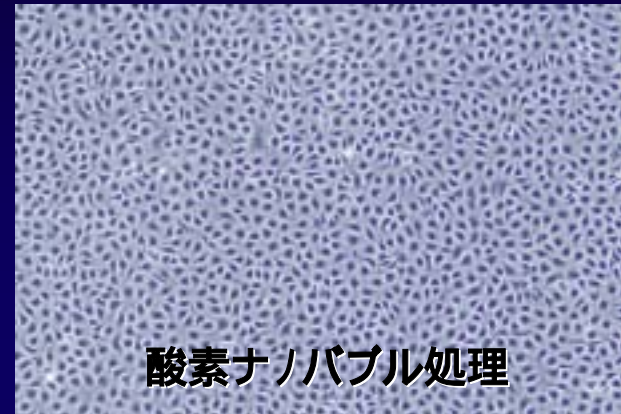
# 結果4

酸素ナノバブルはマクロファージの内皮細胞への接着を抑制する

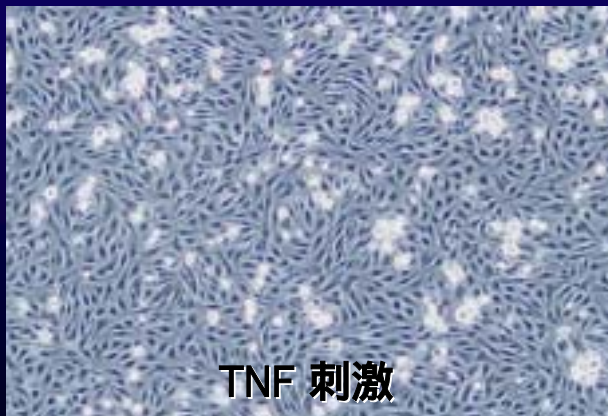
A



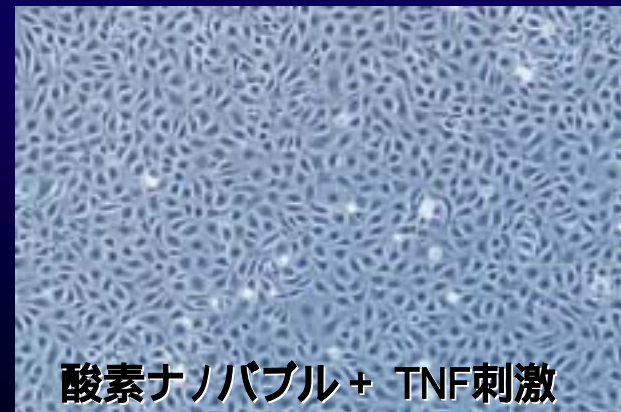
B



C



D



# まとめ

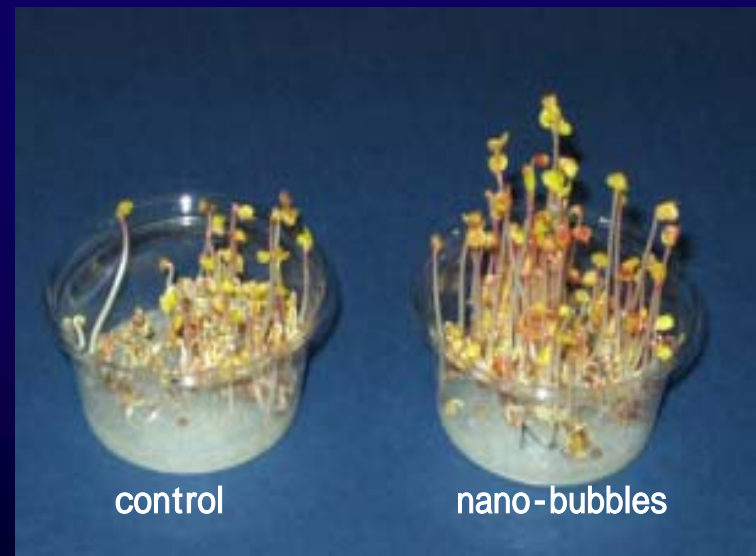
- (1) 血管内皮細胞において酸素ナノバブルは炎症性サイトカインによる接着分子の蛋白発現誘導を抑制した。
- (2) 酸素ナノバブルによりサイトカインによる接着分子mRNAレベルの発現誘導の抑制が認められ、de novo synthesisの低下が炎症性反応低下の機序のひとつ考えられた。
- (3) 酸素ナノバブルは活性化したマクロファージの内皮細胞への接着を抑制し、動脈硬化巣形成を抑制する可能性が示唆された。

# 結論

酸素ナノバブルは動脈硬化病変形成を抑制する新たな治療方法となる可能性がある。

# 謝辞

酸素ナノバブル技術に関し、ご指導いただいた産業技術総合研究所 高橋正好氏および酸素ナノバブル水を御提供くださったREO研究所 千葉金夫氏に感謝いたします。





# 補足スライド

酸素ナノバブルはTNF alpha 刺激によるIKB degradationに  
影響を与えない。

