

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-25405

(P2018-25405A)

(43) 公開日 平成30年2月15日(2018.2.15)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	P 2 G 0 4 5
GO 1 N 33/50 (2006.01)	GO 1 N 33/50	G

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2016-155693 (P2016-155693)	(71) 出願人	513214837
(22) 出願日	平成28年8月8日 (2016.8.8)		フレンド株式会社
			福岡県北九州市小倉北区京町二丁目2番16号
		(74) 代理人	110002147
			特許業務法人酒井国際特許事務所
		(72) 発明者	池脇 香織
			宮崎県宮崎市太田1丁目2-16 グラントパレス大淀11 807
		Fターム(参考)	2G045 CB07 DA36 FB03

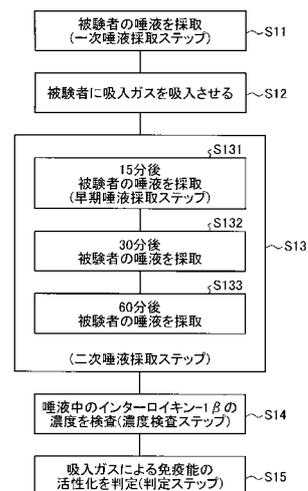
(54) 【発明の名称】 吸入ガスの効能検証方法

(57) 【要約】

【課題】吸入ガスの人体に対する効能を簡便に検証することのできる吸入ガスの効能検証方法を提供すること。

【解決手段】吸入ガスの効能検証方法は、一次唾液採取ステップと、二次唾液採取ステップと、濃度検査ステップと、判定ステップとを有する。一次唾液採取ステップは、吸入ガスを吸入させる前の被験者の唾液を採取し、二次唾液採取ステップは、吸入ガスを吸入させた後、遅くとも30分以内に被験者の唾液を採取する早期唾液採取ステップを含む。濃度検査ステップは、一次唾液採取ステップおよび二次唾液採取ステップで採取した各唾液中のインターロイキン-1の濃度を検査する。判定ステップは、一次唾液採取ステップおよび二次唾液採取ステップでそれぞれ採取した唾液における第1インターロイキン1濃度と第2インターロイキン1濃度とを比較し、比較結果に基づき吸入ガスによる免疫能の活性化を判定する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体バイオマーカーの動態を解析することにより、吸入ガスの人体への効能を検証する吸入ガスの効能検証方法であって、

前記吸入ガスを吸入させる前の被験者の唾液を採取する一次唾液採取ステップと、

前記吸入ガスを吸入させた後の前記被験者の唾液を採取する二次唾液採取ステップと、

前記一次唾液採取ステップおよび前記二次唾液採取ステップで採取した各唾液中のインターロイキン-1 の濃度を検査する濃度検査ステップと、

前記一次唾液採取ステップで採取した前記唾液における第1インターロイキン1 濃度と、前記二次唾液採取ステップで採取した前記唾液における第2インターロイキン1 濃度とを比較し、比較結果に基づき吸入ガスによる免疫能の活性化を判定する判定ステップと、

を有し、

前記二次唾液採取ステップは、前記被験者に前記吸入ガスを吸入させた後、遅くとも30分以内に実行される早期唾液採取ステップを含む

ことを特徴とする吸入ガスの効能検証方法。

【請求項 2】

前記早期唾液採取ステップは、前記被験者に前記吸入ガスを吸入させた後、10～20分の間に実行される

ことを特徴とする請求項1に記載の吸入ガスの効能検証方法。

【請求項 3】

前記吸入ガスは、

原水を加熱して発生させた過熱蒸気をさらに加熱して生成した水素ガスを含む蒸気混合ガスであり、当該蒸気混合ガスに含まれる前記水素ガスの濃度が4.2Vol%未満である

ことを特徴とする請求項1または2に記載の吸入ガスの効能検証方法。

【請求項 4】

前記水素ガスの濃度は、0.1～0.3Vol%である

ことを特徴とする請求項3に記載の吸入ガスの効能検証方法。

【請求項 5】

前記濃度検査ステップでは、酵素抗体法を用いて前記インターロイキン-1 の濃度を検査する

ことを特徴とする請求項1～4のいずれか一つに記載の吸入ガスの効能検証方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

開示の実施形態は、吸入ガスの効能検証方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

従来、水素を人体内に取り込むことは、病変や機能障害を引き起こす原因となるとされる活性酸素種を除去するのに有効であるとされていた。そこで、飽和蒸気から水素ガスを発生させ、この水素ガスを吸入ガスとして人体内に取り込むことを可能にする水素ガス発生装置が提案された（例えば、特許文献1を参照）。

【0003】

また、近年では、例えば水素ガスを含む蒸気混合ガスに対し、生体の免疫力を高めることや、動脈硬化や急性心筋梗塞の発症を抑制する効能が期待されており、その検証も行われてきている。

【0004】

検証に際しては、吸入ガスの吸入前後で生体内バイオマーカーの動態がどのように変化するかについて検査するのであるが、かかる検査に際しては、被験者から採取した血液か

10

20

30

40

50

ら分離回収した血清を用いることが一般的であった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2015/045118号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、採血に関しては、医師などの指導の下、所定の医療施設にて行う必要があるため、吸入ガスの人体に対する効能を検証するには、多くの時間と手間がかかっていた。

10

【0007】

実施形態の一態様は、上記に鑑みてなされたものであって、吸入ガスの人体に対する効能を簡便に検証することのできる吸入ガスの効能検証方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

(1)実施形態の一態様に係る吸入ガスの効能検証方法は、生体バイオマーカーの動態を解析することにより、吸入ガスの人体への効能を検証する方法であって、一次唾液採取ステップと、二次唾液採取ステップと、濃度検査ステップと、判定ステップとを有する。前記一次唾液採取ステップは、前記吸入ガスを吸入させる前の被験者の唾液を採取し、前記二次唾液採取ステップは、前記吸入ガスを吸入させた後の前記被験者の唾液を採取する。前記濃度検査ステップは、前記一次唾液採取ステップおよび前記二次唾液採取ステップで採取した各唾液中のインターロイキン-1の濃度を検査する。前記判定ステップは、前記一次唾液採取ステップで採取した前記唾液における第1インターロイキン1濃度と、前記二次唾液採取ステップで採取した前記唾液における第2インターロイキン1濃度とを比較し、比較結果に基づき吸入ガスによる免疫能の活性化を判定する。そして、前記二次唾液採取ステップは、前記被験者に前記吸入ガスを吸入させた後、遅くとも30分以内に実行される早期唾液採取ステップを含む。

20

【0009】

(2)また、実施形態の一態様に係る吸入ガスの効能検証方法は、上記(1)において、前記早期唾液採取ステップは、前記被験者に前記吸入ガスを吸入させた後、10~20分の間に実行されることを特徴とする。

30

【0010】

(3)また、実施形態の一態様に係る吸入ガスの効能検証方法は、上記(1)または(2)において、前記吸入ガスは、原水を加熱して発生させた過熱蒸気をさらに加熱して生成した水素ガスを含む蒸気混合ガスであり、当該蒸気混合ガスに含まれる前記水素ガスの濃度が4.2vol%未満であることを特徴とする。

【0011】

(4)また、実施形態の一態様に係る吸入ガスの効能検証方法は、上記(3)において、前記水素ガスの濃度は、0.1~0.3vol%であることを特徴とする。

40

【0012】

(5)また、実施形態の一態様に係る吸入ガスの効能検証方法は、上記(1)~(4)のいずれか一つの構成において、前記濃度検査ステップでは、酵素抗体法を用いて前記インターロイキン-1の濃度を検査することを特徴とする。

【発明の効果】

【0013】

実施形態の一態様によれば、規制の厳しい採血などを行うことなく、水素ガスや水素ガスが含まれる吸入ガスの人体に対する効能を簡便に検証することができる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

50

【図 1】図 1 は、実施形態に係る吸入ガスの効能検証方法の手順を示す説明図である。

【図 2】図 2 は、同上の吸入ガスの効能検証方法に用いられる水素ガス発生装置の使用状態を示す説明図である。

【図 3】図 3 は、同上の水素ガス発生装置の一構成例を示す説明図である。

【図 4】図 4 は、実施形態における吸入ガスが唾液中のインターロイキン - 1 に与える影響および期待される効能を表す説明図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下、本願の開示する吸入ガスの効能検証方法について、実施形態を通して詳細に説明する。なお、以下に示す実施形態によりこの発明が限定されるものではない。

10

【0016】

図 1 は、実施形態に係る吸入ガスの効能検証方法の手順を示す説明図である。図 2 は、同上の吸入ガスの効能検証方法に用いられる水素ガス発生装置 10 の使用状態を示す説明図、図 3 は、同上の水素ガス発生装置 10 の一構成例を示す説明図である。また、図 4 は、実施形態における吸入ガスが唾液中のインターロイキン - 1 に与える影響および期待される効能を表す説明図である。

【0017】

ところで、本実施形態における吸入ガスは、原水を加熱して発生させた過熱蒸気をさらに加熱して生成した水素ガスを含む蒸気混合ガスを指す。かかる蒸気混合ガスに含まれる水素ガスの濃度は、4.2 Vol% 未満としており、より詳しくは、水素ガスの濃度を 0.1 ~ 0.3 Vol% としている。

20

【0018】

かかる蒸気混合ガスは、図 2 および図 3 に示す水素発生装置 10 により生成することができる。

【0019】

すなわち、水素ガス発生装置 10 は、水素ガス (H_2) が含まれる蒸気混合ガスを生成し、これを適切な濃度にして人体内に取り込み可能としたものであって、図 2 に示すように、被験者を含む使用者 D は、ケーシング 11 から伸延するガス吸入管 14 の先端を鼻や口に装着して、生成された水素ガスが適切な濃度で含まれる蒸気混合ガスを吸引することができる。

30

【0020】

また、矩形箱状に形成されたケーシング 11 の一側周壁には前部点検口を覆う扉 13 が開閉自在に取付けられるとともに、底部にはキャスト 12 が取付けられている。

【0021】

また、図 3 に示すように、ケーシング 11 の内部には、給水部 2 と、過熱蒸気加熱部 3 と、ガス取出部 5 と、冷却部 6 とが設けられている。そして、給水部 2 から供給された原水を過熱蒸気加熱部 3 により加熱して蒸気を生成するとともに、その蒸気をさらに加熱して過熱蒸気を生成し、さらなる加熱によって水素ガスを含む蒸気混合ガスを生成することができる。

【0022】

40

次いで、蒸気混合ガスと過熱蒸気とを含む混合流体から気液分離し、分離された蒸気混合ガスを冷却部 6 によって人体に吸引可能な温度まで低下させてガス取出部 5 から取り出し、蒸気混合ガスに含まれる水素ガスを吸入可能としている。

【0023】

給水部 2 は、図 3 に示すように、原水を貯留する給水タンク 21 と、過熱蒸気加熱部 3 に供給される原水の液面を調整する調整タンク 22 とを備える。給水タンク 21 内には、原水の水量を検出するレベルスイッチ (不図示) が配設され、調整タンク 22 には、給水レベル計 (不図示) が設けられる。

【0024】

かかる給水タンク 21 と調整タンク 22 とを、電磁弁 23 を介して給水管 40 により連

50

通している。電磁弁 23 の開閉動作は、給水レベル計の値に応じて、ケーシング 11 内に設けられた図示しない制御ユニットにより制御される。

【0025】

過熱蒸気加熱部 3 は、調整タンク 22 からの原水が流入する加熱パイプ 31 と、その略全長に亘って周りを巻回するコイルヒータ 7 とを加熱装置として備える。すなわち、過熱蒸気加熱部 3 は、給水部 2 より連通管 50 を介して加熱パイプ 31 に供給された原水をコイルヒータ 7 で加熱して過熱蒸気を発生させ、この過熱蒸気をさらに 600 ~ 700 まで加熱して、水素ガス (H_2) が 1.2 ~ 2.3 % 程度含まれる蒸気混合ガスを生成する。なお、コイルヒータ 7 の周りは所定の厚みを有する断熱材 32 で被覆される。

【0026】

加熱パイプ 31 に供給される原水の量は、調整タンク 22 によって一定に保たれる。すなわち、調整タンク 22 における液面と加熱パイプ 31 内の液面は同レベルとなる。なお、加熱パイプ 31 内の液面よりも上部は蒸気が発生する空間であり、かかる空間内の蒸気がさらに加熱されることで過熱蒸気となり、これをさらに高温加熱することで、常圧下であっても低濃度 (例えば 1.2 ~ 2.3 %) の水素ガス (H_2) が含まれる蒸気混合ガスが発生する。したがって、加熱パイプ 31 の内部には、蒸気混合ガスと過熱蒸気とが高温状態で混在することになる。

【0027】

ガス取出部 5 は、図 3 に示すように、放熱管 80 と、ガス送出ケース 8 と、ガス吸入管 14 とを備える。すなわち、一端が加熱パイプ 31 の上部に連通する放熱管 80 の他端にガス送出ケース 8 が接続され、このガス送出ケース 8 にガス吸入管 14 が連通する。

【0028】

ガス送出ケース 8 には、送気ファン (不図示) が収納される。この送気ファンの作動により、水素ガスを含む蒸気混合ガスが、ガス吸入管 14 (例えばカニューレ) から円滑に係外へと送り出される。

【0029】

ところで、ガス取出部 5 の一部を構成する放熱管 80 は、コイル状に構成して放熱しやすくしており、冷却部 6 の一部を構成する。すなわち、冷却部 6 は、ガス取出部 5 に含まれるとも言える。かかる冷却部 6 は、放熱管 80 と、放熱管 80 に向けて送風できるように配設された冷却ファン 62 とを備える。

【0030】

上述した構成により、給水タンク 21 から過熱蒸気加熱部 3 の加熱パイプ 31 に供給された原水は、コイルヒータ 7 により加熱され、沸騰して蒸気となる。そして、かかる蒸気がコイルヒータ 7 によりさらに加熱されて過熱蒸気となり、さらに、大気圧下で温度が 600 ~ 700 に達すると、低濃度ではあるが、酸素と分離した水素ガスが含まれる蒸気混合ガスが生成される。

【0031】

こうして、水素ガスを含む蒸気混合ガスを、ガス吸入管 14 を介して人体に供給することができる (図 2 参照)。本水素ガス発生装置 10 を用いる場合、水素ガスのみならず酸素ガスも人体に取り込まれるが、蒸気混合ガスに含まれる水素ガスの濃度は、4.2 Vol % 未満である。また、蒸気混合ガスは、冷却部 6 によって、十分に冷却されているため (例えば 20 ~ 25 程度)、容易かつ安全に吸引することができる。

【0032】

上述の水素発生装置 10 により生成される本実施形態に係る吸入ガス、すなわち、濃度が 0.1 ~ 0.3 Vol % の水素ガスを含む蒸気混合ガスは、人体に対して生体免疫機能の活性化作用を奏すると考えられている。

【0033】

ところで、免疫反応に関与するサイトカインの一つ、すなわち、免疫システムの細胞から分泌されるタンパク質の一つとして、インターロイキン - 1 (以下、「IL - 1」と表記する) がある。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

I L - 1 は、主に、白血球の中で最も大きい単球や、かかる単球から分化するマクロファージ（組織球とも呼ばれる）から産出される糖タンパク質であり、分子量は約 1 7 K D a（ダルトン）である。

【 0 0 3 5 】

かかる I L - 1 による免疫反応の誘導は、自然免疫系活性化における重要な機能である。他方、I L - 1 は、獲得免疫系においても免疫原性（免疫源性）を増強するアジュバンド作用を有することが知られている。

【 0 0 3 6 】

また、I L - 1 の生理活性は極めて多彩であり、獲得免疫の中心となる T 細胞、リンパ球の 2 0 ~ 3 0 % を占める抗体産生細胞である B 細胞、また、自然免疫の主用因子として働く細胞傷害性リンパ球の一種である N K 細胞、さらには、白血球の接着・通過を制御する血管内皮細胞を活性化することが知られている。

【 0 0 3 7 】

また、I L - 1 は、白血球の一種である好中球増加、細胞接着を担う接着分子の発現促進に加え、I L - 1 ~ I L - 8、サイトカインの一種である腫瘍壊死因子（T N F : Tumor Necrosis Factor）やインターフェロン（I F N : Interferon）、および、リンパ球以外の白血球系幹細胞を刺激して成長を促進させる作用を有するコロニー刺激因子（C S F : Colony Stimulating Factor）の誘導が知られている。

【 0 0 3 8 】

さらに、I L - 1 は、白血球の一種であるマクロファージからの一酸化窒素（N O）産出の誘導なども知られている。なお、一酸化窒素は、血管内皮細胞から産出され、血管内皮機能を調節する。

【 0 0 3 9 】

特に、I L - 1 の免疫系における最も重要な機能は、B 細胞が抗体産生細胞へ分化することを補助するヘルパー T 細胞からのインターロイキン 2（以下「I L - 2」と表記する）産出の誘導であり、さらには、かかる I L - 2 を介して T 細胞の分化・増殖を促進し、生体防御能、特に感染防御能を発動させることであると言われている。

【 0 0 4 0 】

このように、I L - 1 は、自然免疫系活性化における重要な機能を有するものであり、かかる I L - 1 を生体バイオマーカーとして、その動態を解析することにより、例えば、前述した水素発生装置 1 0（図 2 および図 3 を参照）で生成される吸入ガスの効能を検証することが可能であると考えられる。なお、ここで、生体バイオマーカーとは、所定の疾病の存在や進行度をその濃度に応じて反映するタンパク質などの物質を指す。

【 0 0 4 1 】

そこで、0 . 1 ~ 0 . 3 V o l % 濃度の水素ガスを含む蒸気混合ガスからなる吸入ガスの人体に対する効能について検証することとした。

【 0 0 4 2 】

本実施形態に係る吸入ガスの効能検証方法は、生体バイオマーカーとして、I L - 1 の動態を解析することにより、水素ガスが含まれる吸入ガスの人体への効能を検証する方法であって、図 1 に示すように、一次唾液採取ステップ S 1 1 と、吸入ステップ S 1 2 と、二次唾液採取ステップ S 1 3 と、濃度検査ステップ S 1 4 と、判定ステップ S 1 5 とを有する。

【 0 0 4 3 】

すなわち、一次唾液採取ステップ S 1 1 として、先ず、吸入ガスを吸入する前の被験者の唾液を採取する。

【 0 0 4 4 】

次いで、吸入ステップ S 1 2 として、水素発生装置 1 0（図 2 および図 3 を参照）を用い、この水素発生装置 1 0 で生成される吸入ガスを吸入させる。ここでは、被験者に 6 0 分間吸入させることとした。

10

20

30

40

50

【0045】

次に、二次唾液採取ステップS13として、水素ガスを含む蒸気混合ガスである吸入ガスを吸入させた後、所定時間ごとに被験者から唾液を採取する。この二次唾液採取ステップには、吸入ガスを吸入させた後、15分後に唾液を採取する早期唾液採取ステップS131と、30分後に唾液を採取する中期唾液採取ステップS132と、60分後に唾液を採取する後期唾液採取ステップS133とが含まれる。

【0046】

二次唾液採取ステップS13の早期唾液採取ステップS131は、被験者に吸入ガスを吸入させた後、遅くとも30分以内に実行されることとしている。ここでは、ガス吸入後15分に実行した。

10

【0047】

そして、濃度検査ステップS14として、二次唾液採取ステップS13における各ステップS131、S132、S133で採取した唾液中のIL-1の濃度を検査する。ここで、濃度検査ステップS14におけるIL-1の濃度の検査は、酵素抗体法(EIA法: Enzyme Immunoassay)を用いて行うこととした。

【0048】

さらに、判定ステップS15として、早期唾液採取ステップS131、中期唾液採取ステップS132、および後期唾液採取ステップS133で採取した唾液中のIL-1の濃度の検査結果から、吸入ガスにおける免疫能の活性化を判定する。

20

【0049】

本実施形態では、上述の方法を用いて、吸入ガスの効能に関する検証を9人の被験者に対して行った。表1に、本実施形態に係る濃度検査ステップS14における検査結果を示す。

【0050】

【表1】

被験者	唾液中 IL-1 β (pg/mL)			
	吸入前	吸入15分後	吸入30分後	吸入60分後
1	69.6	82.5	106.9	115.9
2	73.9	92.7	119.1	-
3	179.9	234.7	173.4	195.5
4	92.2	114.2	109.4	119.8
5	109.2	115.1	212.5	224.1
6	233.1	265.1	292.9	260.5
7	87.1	125.9	107.6	251.9
8	145.2	155.8	163.7	524.9
9	24.1	41.1	42.2	87.5

30

40

【0051】

表1から明らかなように、0.1~0.3Vol%濃度の水素ガスを含む蒸気混合ガスである吸入ガスを吸引した場合、IL-1の濃度は、ガス吸入後は遍く増加している。しかも、吸入から15分後には、すべての被験者においてIL-1の濃度が増加していることが分かった。なお、表中、升目に「-」と記されているのは完全な検査ができず、IL-1の濃度が検出されていないことを示す。

【0052】

なお、吸引ガスを吸引後のIL-1の濃度が、吸入前に比べて有意に増加したことを

50

表す p 値は、吸入 15 分後では 0.0018 ($p < 0.01$) であり、吸入 30 分後では 0.012 ($p < 0.05$) であった。

【0053】

前述したように、IL-1 の濃度の増加は、自然免疫系、さらには獲得免疫系の活性化を意味するものである。したがって、濃度が 0.1 ~ 0.3 Vol% の水素ガスを含む蒸気混合ガスを吸入した場合、生体免疫機能の活性化作用が生起されると考えられる。

【0054】

すなわち、図 4 に示すように、本実施形態に係る吸入ガスとして、水素発生装置 10 により生成されるところの、濃度が 0.1 ~ 0.3 Vol% の水素ガスを含む蒸気混合ガスを吸入した場合、唾液中の、IL-1 の濃度が増加し、適度な局所免疫反応の誘導がなされると考えられる。

【0055】

その結果、生体免疫機能の活性化作用が生起され、生体免疫機能の調節誘導、感染防御免疫の増強、癌（腫瘍）免疫の増強が期待されると考えられる。

【0056】

しかも、本実施形態に係る吸入ガスの効能検証方法では、被験者から採取した血液を用いるのではなく、被験者から採取した唾液を用い、その唾液中の IL-1 を生体バイオマーカーとして、その濃度の動態を解析するようにしている。そのため、吸入ガスの吸入後、わずか 15 分であっても有意な濃度変化が確認された。したがって、医師などの指導の下、所定の医療施設にて行う必要がある採血を行う場合に比べ、きわめて簡便に吸入ガスの人体への効能を検証することができる。

【0057】

ここで、IL-1 をバイオマーカーとすることの優位性を確認するために、比較例として、他のバイオマーカーを用い、7 人の被験者に対して吸入ガスの効能を検証した。

【0058】

表 2 は、吸入ガスの効能検証方法において、比較例として、IL-1 に代えて唾液中の sCD44 の濃度を検査した結果を示す。

【0059】

【表 2】

被験者	唾液中 sCD44 (ng/mL)			
	吸入前	吸入15分後	吸入30分後	吸入60分後
1	3.3	3.3	3.4	3.9
2	6.1	3.3	3.1	-
3	3.6	2.1	4.1	5.1
4	5.2	3.1	3.1	3.2
5	8.5	10.9	10.9	11.1
7	12.9	10.8	10.2	11.9
8	18.9	14.7	16.5	24.1

【0060】

比較例として採用した sCD44 について、以下に簡単に説明する。

【0061】

CD44 には多数のアイソフォームが存在し、白血球、赤血球、上皮細胞、線維芽細胞など、生体の細胞に広く分布する。また、CD44 は、リンパ球・顆粒球などの造血系細胞以外にも組織マクロファージ、線維芽細胞などに発現している。

【0062】

CD44は、膜型コラーゲンとも呼ばれるタイプIVコラーゲン、巨大な糖タンパク質で細胞接着分子であるフィブロネクチン、ヒアルロン酸への接着がその基本的機能である標準型(CD44v)、上皮細胞、マクロファージ、白血病細胞、血管内皮細胞、特に炎症部位やリンパ節の内皮細胞に高発現する上皮型(CD44E)、さらには、血清・血漿および関節滑液中に認められる可溶性型(sCD44)がある。

【0063】

上述した中で、特に可溶性CD44であるsCD44は、活動期の関節リウマチ患者の滑液や悪性腫瘍患者の血清中で極めて高値を示すことがあり、炎症の強度、疾患活動性、腫瘍の悪性度・転移性に相関する。循環血中や組織液中のsCD44の動態解析は、炎症反応および炎症性病態の疾患活動性の生体バイオマーカーとなるとされている。

10

【0064】

比較例においても、まず、吸入ガスを吸入する前の被験者の唾液を採取し、次いで、水素発生装置10(図2および図3を参照)で生成される吸入ガスを吸入させ、その後、15分後、30分後、60分後に唾液を採取する。そして、ここでは、採取した唾液中のsCD44の濃度を、オリジナル構築酵素抗体法で検査した。

【0065】

表2に示すように、この例では、ガス吸入前と吸入後とで、唾液中のsCD44の濃度は有意な変化は認められない。なお、この場合のp値は、吸入15分後では0.1169であり、吸入30分後では0.2315であることから、吸引ガスの吸引前後でのsCD44の濃度の変化には有意性がないと認められる。

20

【0066】

このように、濃度が0.1~0.3Vol%の水素ガスを含む蒸気混合ガスは、これを吸引しても唾液中のsCD44の動態には特に影響を与えるものではないことが分かる。

【0067】

他の比較例として、特異的IgA抗体をバイオマーカーとして、9人の被験者に対して吸入ガスの効能を検証した。

【0068】

表3は、他の比較例として、吸入ガスの効能検証方法において唾液中の特異的IgA抗体(以下「BG-IgA」と表記する)の濃度を検査した結果を示す。

30

【0069】

【表3】

被験者	唾液中 BG-IgA ($\mu\text{g/mL}$)			
	吸入前	吸入15分後	吸入30分後	吸入60分後
1	1214.7	1877.9	2066.9	2539.4
2	763.9	537.3	606.4	680.9
3	3691.5	3617.1	3914.9	4473.4
4	1724.4	1677.8	1695.6	1946.7
5	2222.8	2633.7	2519.8	2910.9
6	2474.6	2457.6	2471.2	2688.1
7	2760.6	2186.2	2297.9	3122.3
8	1574.3	1346.5	1559.4	2306.9
9	881.7	709.9	564.9	629.8

40

【0070】

比較例として採用したBG-IgAについて、以下に簡単に説明する。

50

【0071】

ヒトや動物には、外的から身体を守るための免疫系が備わっている。特に、ウイルスや細菌など、多くの微生物の侵入口である粘膜には「粘膜免疫」が存在し、抗原特異的分泌型 I g A 抗体が誘導される。

【0072】

粘膜組織で誘導された I g A 抗体産生細胞は、共通粘膜機構 (C M I S : Common Mucosal Immune System) によって、別の粘膜組織にもホーミングすることができる。特に、分泌型 I g A 抗体産生細胞は、腸管関連リンパ組織、鼻咽頭関連リンパ組織および気管支関連リンパ組織などで誘導され、その後、腸管粘膜固有層、呼吸器粘膜固有層、乳腺、涙腺、唾液腺、泌尿生殖器にホーミングし、生体防御機能を発動する。

10

【0073】

真菌由来の細胞壁構成成分である - グルカン (B G) 特異的 I g A 抗体 (B G - I g A) の動態解析は、生体の粘膜免疫機構を把握・考察する上で、重要な情報を提供すると考えられる。特に、唾液中の B G - I g A はインフルエンザウイルスなどに対する感染防御として威力を発揮するとされている。

【0074】

本比較例においても、まず、吸入ガスを吸入する前の被験者の唾液を採取し、次いで、水素発生装置 10 (図 2 および図 3 を参照) で生成される吸入ガスを吸入させる。その後、15分後、30分後、60分後に唾液を採取し、採取した唾液中の真菌細胞壁 - グルカン (B G) 特異的 I g A 抗体 (B G - I g A) の濃度を、オリジナル構築酵素抗体法で

20

【0075】

表 3 に示すように、この例でも、ガス吸入前と吸入後とで、唾液中の B G - I g A の濃度は有意な変化は認められなかった。この場合の p 値は、吸入 15 分後では 0 . 8 1 5 であり、吸入 30 分後では 0 . 7 4 5 であることから、吸引ガスの吸引前後において、比較的短時間 (30 分以内程度) では、B G - I g A の濃度の変化には有意性がないと認められる。なお、吸入 60 分後では、p 値は 0 . 0 2 6 < 0 . 0 5 であったことから、長時間吸引すれば、B G - I g A の濃度は有意的に増加することが認められた。

【0076】

上述してきた吸入ガスの人体に対する効能の検証結果から、唾液から採取できる複数のバイオマーカーのうち、I L - 1 であれば、その濃度の動態が短時間 (例えば、ガス吸引後 10 ~ 20 分) で優位的に増加することが分かった。

30

【0077】

したがって、本実施形態に係る吸入ガスの効能検証方法であれば、採血に際しては医師などの指導の下、所定の医療施設にて行う必要がある血液を用いることなく、被験者の唾液を採取するだけでよく、しかも、唾液の採取タイミングは、ガス吸入後 15 分程度で良いため、水素ガスや水素ガスが含まれる吸入ガスの人体に対する効能を簡便に検証することができる。

【0078】

そして、唾液の採取タイミングをガス吸入後 15 分程度の短時間に設定できるため、例えば、濃度が 0 . 1 ~ 0 . 3 V o l % の水素ガスを含む蒸気混合ガスを生成可能な水素発生装置 10 (図 2 および図 3 を参照) の購入などを予定しているユーザは、当該水素発生装置 10 を試用する場合 (いわゆる「お試し利用」) 、短時間の利用でその効果をバイオマーカーの動態変化で確認することができる。

40

【0079】

また、水素ガス発生装置 10 の製造側からすれば、濃度が 0 . 1 ~ 0 . 3 V o l % の水素ガスを含む蒸気混合ガスは、短時間の吸入であっても免疫力向上に効果がある点を謳うことが可能となる。

【0080】

上述したように、濃度が 0 . 1 ~ 0 . 3 V o l % の水素ガスを含む蒸気混合ガスを吸入

50

した後、生体バイオマーカーとして、唾液中の I L - 1 、 s C D 4 4 および B G - I g A の濃度を検査した結果、ガス吸入 1 5 分後から唾液中の I L - 1 の濃度は有意な増加が認められた。他方、唾液中の s C D 4 4 および B G - I g A では、そのような短時間（例えば 1 5 分）では有意な変化は認められず、I L - 1 の特異的な動態であるという所見を得た。

【 0 0 8 1 】

このように、水素ガス発生装置 1 0 によって生成された濃度が 0 . 1 ~ 0 . 3 V o l % の水素ガスを含む蒸気混合ガスを吸入することにより、特異的に I L - 1 の濃度が短時間（1 0 ~ 2 0 分以内）で増加することが分かった。これは、濃度が 0 . 1 ~ 0 . 3 V o l % の水素ガスを含む蒸気混合ガスが、短時間で生体免疫能増強作用を発動させ、生体防護機能を誘導することを示している。したがって、かかる結果および上述してきた吸入ガスの効能検証方法は、今後、臨床応用にも大いに期待が持てると考えられる。

10

【 0 0 8 2 】

上述してきた実施形態より、以下の吸入ガスの効能検証方法が実現される。

【 0 0 8 3 】

(1) 生体バイオマーカーの動態を解析することにより、吸入ガスの人体への効能を検証する吸入ガスの効能検証方法であって、吸入ガスを吸入させる前の被験者の唾液を採取する一次唾液採取ステップ S 1 1 と、吸入ガスを吸入させた後の被験者の唾液を採取する二次唾液採取ステップ S 1 3 と、一次唾液採取ステップ S 1 1 および二次唾液採取ステップ S 1 3 で採取した各唾液中のインターロイキン - 1 の濃度を検査する濃度検査ステップ S 1 4 と、一次唾液採取ステップ S 1 1 で採取した唾液における第 1 インターロイキン 1 濃度と、二次唾液採取ステップ S 1 3 で採取した唾液における第 2 インターロイキン 1 濃度とを比較し、比較結果に基づき吸入ガスによる免疫能の活性化を判定する判定ステップ S 1 5 とを有し、二次唾液採取ステップ S 1 3 は、被験者に吸入ガスを吸入させた後、遅くとも 3 0 分以内に実行される早期唾液採取ステップ S 1 3 1 を含む吸入ガスの効能検証方法。

20

【 0 0 8 4 】

(2) 上記 (1) において、早期唾液採取ステップ S 1 3 1 は、被験者に吸入ガスを吸入させた後、1 0 ~ 2 0 分の間に実行される吸入ガスの効能検証方法。

【 0 0 8 5 】

(3) 上記 (1) または (2) において、吸入ガスは、原水を加熱して発生させた過熱蒸気をさらに加熱して生成した水素ガスを含む蒸気混合ガスであり、当該蒸気混合ガスに含まれる水素ガスの濃度が 4 . 2 V o l % 未満である吸入ガスの効能検証方法。

30

【 0 0 8 6 】

(4) 上記 (3) において、水素ガスの濃度は、0 . 1 ~ 0 . 3 V o l % である吸入ガスの効能検証方法。

【 0 0 8 7 】

(5) 上記 (1) ~ (4) において、濃度検査ステップ S 1 4 では、酵素抗体法を用いてインターロイキン - 1 の濃度を検査する吸入ガスの効能検証方法。

40

【 0 0 8 8 】

上述してきた実施形態におけるさらなる効果や変形例は、当業者によって容易に導き出すことができる。このため、本発明のより広範な態様は、以上のように表しかつ記述した特定の詳細および代表的な実施形態に限定されるものではない。したがって、添付の特許請求の範囲およびその均等物によって定義される総括的な発明の概念の精神または範囲から逸脱することなく、様々な変更が可能である。

【 符号の説明 】

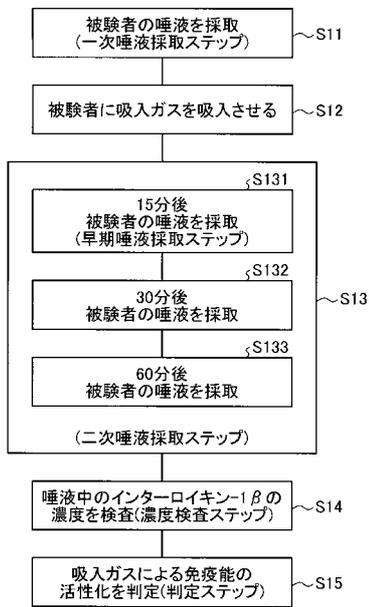
【 0 0 8 9 】

- S 1 1 一次唾液採取ステップ
- S 1 3 二次唾液採取ステップ
- S 1 4 濃度検査ステップ

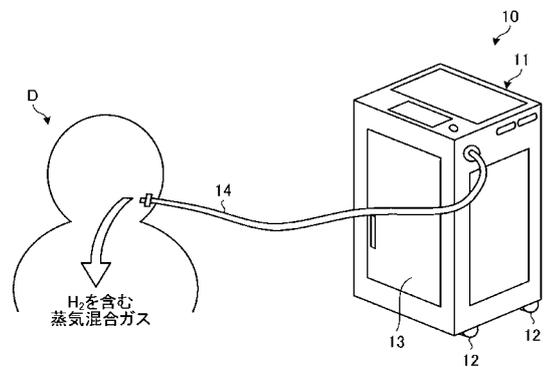
50

S 1 5 判定ステップ
1 0 水素ガス発生装置

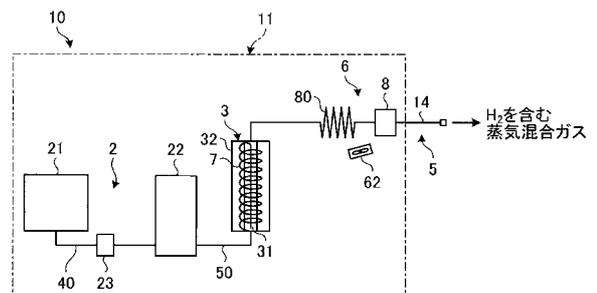
【 図 1 】



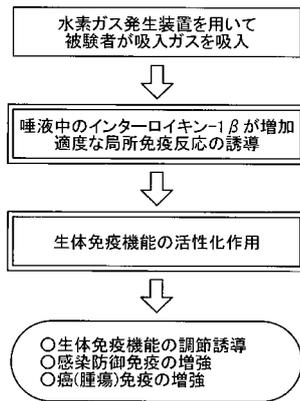
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



专利名称(译)	验证吸入气体功效的方法		
公开(公告)号	JP2018025405A	公开(公告)日	2018-02-15
申请号	JP2016155693	申请日	2016-08-08
申请(专利权)人(译)	朋友公司		
[标]发明人	池脇香織		
发明人	池脇 香織		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/50		
FI分类号	G01N33/53.P G01N33/50.G		
F-TERM分类号	2G045/CB07 2G045/DA36 2G045/FB03		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种验证吸入气体的效力的方法，该方法可以容易地验证吸入气体对人体的影响。 解决方案：用于验证吸入气体功效的方法具有初级唾液收集步骤，次级唾液收集步骤，浓度检测步骤和确定步骤。初级唾液收集步骤中，将唾液到吸入气体吸入所述受试者之前采取二次唾液采样步骤，吸入气体，持续30分钟内的最新收集唾液的受试者早期唾液收集步骤的吸入后包括。浓度测试步骤检查在初级唾液收集步骤和次级唾液收集步骤中收集的每种唾液中白细胞介素-1β的浓度。判断步骤分别比较在初级唾液收集步骤和次级唾液收集步骤中收集的唾液中的第一白细胞介素1β浓度和第二白细胞介素1β浓度，并且基于比较结果，通过吸入气体激活免疫能力。评委。

