

環境と健康

リスク評価と健康増進の科学

Vol.2 No.5,6

November,

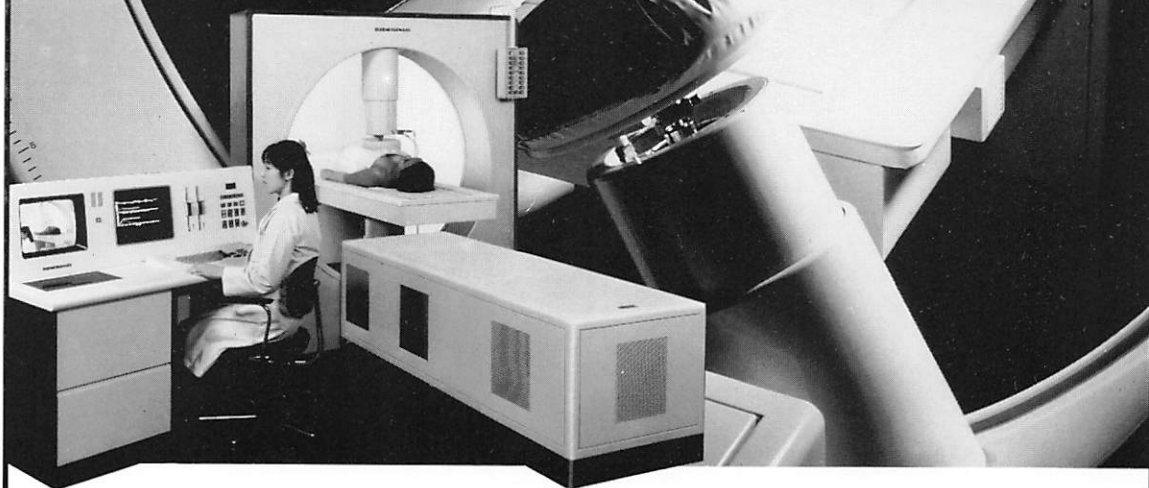
1989

Environment and Health
Scientific Approaches to Risk Estimation and Wellness

科学技術庁長官賞受賞

サーモロン-RF8 THERMOTRON-RF8

Most Advanced Hyperthermia System for Cancer Therapy



癌治療に対するHEARTがHARD(装置)に…

1 表在性腫瘍・浅在性腫瘍・深部腫瘍それぞれの病巣を的確に加温するための専用回路を内臓。

2 巨大コイルを構成する円形ガントリーの中心に電極を配置。偏りのない均一な電波で身体の中心部までの確に加温。

3 大型フレキシブルボラス^{*}(Overlay Bolus)を採用したダブルボラスシステムにより疼痛や表層脂肪の発熱を大幅にコントロール。

4 温度測定点における局所血流量の推定ソフト^{*}を内臓。治療効果の判定、化学療法^{*}の計画等の参考に。

5 リニア・アレー温度センサー^{*}、温度測定値のチャート表示^{*}、ボラスと皮膚面を密着させるTECHシート^{*}、特殊電極^{*}、専用ダイナミックファントム^{*}、BGM装置^{*}等々治療を適切にすすめるための魅力あるオプション群。
* = 注文仕様

販売



山之内メディカル株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町2-3-11 TEL 03(244)3019

製造



山本ビニター株式会社

〒543 大阪市天王寺区上汐6-3-12 TEL 06(771)0605

環境と健康
-- リスク評価と健康増進の科学 --
Vol. 2 No. 5, 6合併号 November, 1989

目 次

(1) 国際会議	 1
	「エネルギー生産における放射線リスクと 先端技術のリスク評価」	
	第1セッション 放射線リスク査定の現状 2
	第2セッション 広島・長崎の線量とリスクの再評価 6
	第3セッション リスク評価における最近の進歩 12
	第4セッション エネルギー開発と新技術のリスク 14
	第5セッション エネルギー生産の発展における リスクの解析 17
(2) Bio-update	 20
	癌細胞を自殺させる 21
	オゾン減少と皮膚DNAの損傷 24
	ストレスを解消するメカニズム 30
	癌細胞はひがみっ子 34
	高等植物の研究に関する話題 37
(3) 食品適合不全という奇病	 39

(1) 国際会議

「エネルギー生産における放射線リスクと先端技術のリスク評価」

於 : 京都グランドホテル 1988年4月26,27日
主 催 : 放射線リスク検討会 並びに (財)体質研究会
共 催 : 日本晩発効果研究グループ

<Proceedings 要旨紹介>

本会議の記録は英文で「環境と健康」の補遺(Supplement)として1989年11月に発行の予定である。本誌では前にその印象記を紹介したが(池淵 誠 Vol. 1 No.4: 41-45, 1988)、今回は英文プロシーディングスと併行して、より詳細な内容紹介を行うことにした。放射線リスク検討会のメンバーが分担して行ったもので、第1、2、3、4及び5セッションをそれぞれ、藤田正一郎、岩崎民子、二階堂修、秋田康一及び阪上正信が分担した。そのためセッションによって紹介の仕方に多少違いがあることを了承されたい。

- 第1セッション “放射線リスク査定の現状”
- 第2セッション “広島・長崎の線量とリスクの再評価”
- 第3セッション “リスク評価における最近の進歩”
- 第4セッション “エネルギー開発と新技術のリスク”
- 第5セッション “エネルギー生産の発展におけるリスクの解析”

第1セッション “放射線リスク査定の現状”

レポーター 藤田 正一郎（放射線影響研究所）

1. 「低線量放射線反復被曝集団の放射線のリスク」

青山 喬（滋賀医科大学）

原爆被曝者の様な1回の比較的大線量の全身被曝ではなく、低線量反復被曝が一般大衆の被曝様式である。そこで、2つの職業被曝集団についての調査結果が報告された。

- (1) 日本の診療放射線技師に関して第1回（1969～1982年、9,179名）と第2回（1983～1986年、4,052名）の調査を行った。平均蓄積線量は440mGyである。観察死亡数は全死因については1975年の生命表からの期待死亡数より有意の増加はなかったが、がんによる死亡については増加がみられ、特に脳神経腫瘍と大腸がんが増加がみられた。全死因による死亡、全がん、胃がんの相対リスクは線量と共に増加している。
- (2) 中国医学科学院放射医学研究所による中国の医用X線作業従事者に関する調査（1950～80年、27,011名、対照群として25,782名の医療関係従事者）の結果、がんの相対リスクは1.5（即ち対照群に比べてリスクが50%高い）、白血病のリスクは3.5であった。年平均蓄積線量は45mGyであった。
- (3) 1987年に中国放射線作業従事者の被曝線量の再評価と日中のがんのリスクの比較について日中共同研究が行われた。日本では、がんのリスクは $5.9 \times 10^{-4} / \text{Gy} \cdot \text{year}$ であるが、中国では作業開始年が、1947年以前、1950～59年、1960～69年、1970年以降についてそれぞれ 3.2、9.4、29.4、24.8 ($\times 10^{-4} / \text{Gy} \cdot \text{year}$) となっている。原爆被曝者のデータは、 $10.1 \times 10^{-4} / \text{Gy} \cdot \text{year}$ である。中国のデータは、リスクが高く被曝線量が低く再評価が計画されている。

2. 「中国における医用・職業および事故被曝による健康影響」

X. Xu（中国公衆衛生省工業衛生実験所）

中国において、放射線被曝のリスク推定を行うに適するヒトのデータは殆どなく、リスク評価を健康影響と変更する。内容については予備的なもので、人数も少なく調査続行中であり、結論的なものではないとの前置きのもとに事故も含め

て次の5つの調査例を報告した。

- (1) 中国28省における10,599人の医用X線作業従事者と対照群（医療関係従事者）の調査により放射線の影響として染色体異常頻度と小核数の増加を認めた。
- (2) 中国24省における27,011人のX線作業従事者と25,783人の対照群に対する癌のリスク調査（1950～80年）によると、全癌において50%のリスクの増加が見られ、相対リスクの増加は、白血病と、甲状腺、乳房、胃、肝、皮膚などの部位のがんに見られた。
- (3) 1963～1977年間に胎内で被曝した439人の子供（調査時5～19才、被曝線量10～30mGy、92.8%は妊娠37週以上）についての調査を1983年に行ったが、臨床上何らの異常も認められなかった。
- (4) 175人の頭部白癩患者（105人はX線治療、70人は対照）についての調査の結果、耳鳴り・難聴や甲状腺肥大・眼球混濁などが被曝群に多く見られた。病院記録や身体検査により、良性腫瘍（脳下垂体・口蓋など）が認められた。
- (5) 放射線源の粉失、操作ミス、機械の異常などによる事故被曝者165人（12～2,450mGy、殆ど γ -線被曝）について、臨床上は健康であったと報告している。認められた異常は、眼球混濁、染色体異常頻度や小核数の増加があり、45人の父親の54人の子供のうち2名の精神遅滞者が認められた。

3. 「屋内ラドンの測定とリスク評価」

小林 定喜（放射線医学総合研究所）

屋内ラドンの濃度の測定調査が、放医研によって全国規模で実施されている。1985年に開始して1988年に終了予定で、約7,000家屋に及ぶ。1987年末までの中間報告として、以下の結果が報告された。濃度分布は対数正規であり、中央値は $39\text{Bq}/\text{m}^3$ となっていて、ヨーロッパ各国・米国・カナダの値 $20\sim 60\text{Bq}/\text{m}^3$ と似通っている。高い値の建物はコンクリート製より木造家屋に多い。最高値は $513\text{Bq}/\text{m}^3$ で木造家屋内に見られた。

低濃度の屋内ラドンの害については殆ど判っていないが、ウランなどの鉱山労働者の疫学調査のデータを利用して得られた相対リスク係数の値が紹介された。これによるとラドン娘核種の慢性被曝による肺がんリスクは、生涯リスクとして自然発生の約10%と推定される。鉱山労働者には喫煙者が多く、リスク因子としての喫煙とラドンとの関係は複雑であるが、相乗的效果関係があると考えられ、従ってリスク係数は喫煙者と非喫煙者とに分けて推定される。肺がんの発生率は

10^5 人中、年間スウェーデンで29人、米国で46人、日本で21人となっていて、 10^{-4} のオーダーである。従って、ラドンによる肺癌リスクは 10^{-5} のオーダーであると推定されている。

4. 「染色体分析による低線量被曝の人体への影響の評価」

佐々木正夫（京都大学放射線生物研究センター）

ヒトのリンパ球の核の直径を $5\mu\text{m}$ とすると、荷電粒子1個が通過することによって受ける平均線量は、 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線では $2.3\mu\text{Gy}$ 、 $5\text{MeV}\alpha$ 線では 0.69Gy となる。それゆえ、低線量域では、生物学的影響は、細胞核での1個の放射線による事象の結果であって、線量率は細胞への線量を変えず、単に粒子が通過する細胞の数を変えるだけである。従って、マイクロドジメトリ的な考え方が、低線量照射のより良い理解のため必要となってくる。線質の違う低線量放射線に被曝した集団における生体内リンパ球染色体異常について、この考え方を適用した結果が報告された。

トロトラスト注入患者のリンパ球は、トリウム(^{232}Th)からの α 線の連続照射を受けている。リンパ球集団での染色体異常の割合は、単位時間に通過する α 線粒子の数(A)、リンパ球の生存日数(平均 $1/\lambda$)、1個の α -粒子通過後の生存率(S)、異常誘発効率定数(a)などの因子の修飾を受ける。不安定型異常の集団平均 μ と、 r 個の異常を持つ細胞の頻度 $P(r)$ は次の式で近似される。

$$\mu = \frac{A a S}{A + \lambda - A S}, \quad P(r) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{a}{a + \mu} \left(\frac{\mu}{a + \mu} \right)^k \frac{(ka)^r}{r!} e^{-ka}$$

63例のトロトラスト患者の染色体データに当てはめると、 $A=1.5$ （リンパ球当り年間1.5個の α -粒子が通過）、即ち $0.87\text{Gy}/\text{リンパ球}/\text{年}$ が得られ、 α 粒子1個が通過すると、2動原体染色体及び環状染色体異常が0.8個誘発されることになる。

この近似は、光子による低線量被曝にも適用でき、生存率 S は1に近くなる。低線量X線の繰り返し照射を受けた646例の放射線技師（職業被曝）の場合、異常頻度 μ は累積線量と共に増加し、プラトーに達する（レベル： aA/λ ）。この結果は、単に1個の荷電粒子しか関与しない様な低線量域でも、染色体異常は同じ様に誘発されることを示している。

5. 「遺伝的リスク推定のための動物データからヒトへの外挿に関する問題点
～サル精原細胞における放射線誘発転座について～」

中井 斌（横浜市立大学木原生物学研究所）

電離放射線による遺伝的リスクの推定のために、UNSCEAR 報告(1986)ではマウスなどの動物実験のデータを用いているが、一方、広島・長崎の原爆被爆者の子供のデータはこの UNSCEAR報告の遺伝的リスクの推定値が高すぎることを示唆している。動物データをヒトに外挿するときに必要な定量的情報を得るために、マウスとヒトに最も近縁種であるサルの遺伝的リスクについて種間の比較を行った結果が報告された。

カニクイザル精原細胞に対する γ 線誘発の染色体異常（転座）に関する報告者らの研究をマウスのデータと比較した結果が次のように要約されている：

- (1) 0～1 Gyの低線量域では、線量反応曲線の形はサルもマウスも直線的であり、傾きにもかわりがなく、サルとマウスの間で転座誘発率に違いがない。
- (2) 1 Gyより上の高線量域では、サルもマウスも線量反応曲線の形がある点から下へ折れ曲がるが、そのピークに対する線量はサルで2 Gyとマウスの6 Gyより低くなっている。従って、1 Gy以上の高線量域での平均転座誘発率はサルの方がマウスよりも低くなる。
- (3) 最近の研究によるガンマ線の低線量率効果もまたサルとマウスの間でほとんど同一である。

以上の結果から、動物データに基づく現行の遺伝的リスク推定値は、少なくとも低線量・低線量率の条件のもとでは妥当なものとは結論しても良いのではと結んでいる。

第2セッション ” 広島・長崎の線量とリスクの再評価”

レポート 岩崎 民子 (放射線医学総合研究所)

6. 「原爆胎内被曝児の脳障害の放射線リスクとしきい値について」

大竹正徳、W. J. Schull、吉丸博志 (放射線影響研究所)

ヒトの脳は種々な器官の中で最も複雑だが、その発生と機能は非常に組織だっており、これが乱れると脳障害の原因となる。本論文は三つの目的がある。第一は新線量D S 86を用いて胎内被曝を受けた胚子および胎児の脳のリスクを評価すること、第二はそれらと従来のT 65D Rで求められたリスクとの比較を行うこと、第三は二つの線量体系の下での低線量域における臨床的重度精神遅滞 (S M R) のしきい値に関する検討である。

対象とした集団はT 65D Rで調査された 1,598名の中、D S 86の求められた 1,544 名についてであって、この中にS M Rが30名見出された。I Q標本については、T 65D Rの推定された 1,673名の中、D S 86が利用可能な対象者は 1,202名で、この中8例のS M Rが含まれていた。学業成績集団はT 65D R集団 1,090名の中、929 名がD S 86推定が可能で、S M Rは14名であった (長崎は含まれていない)。

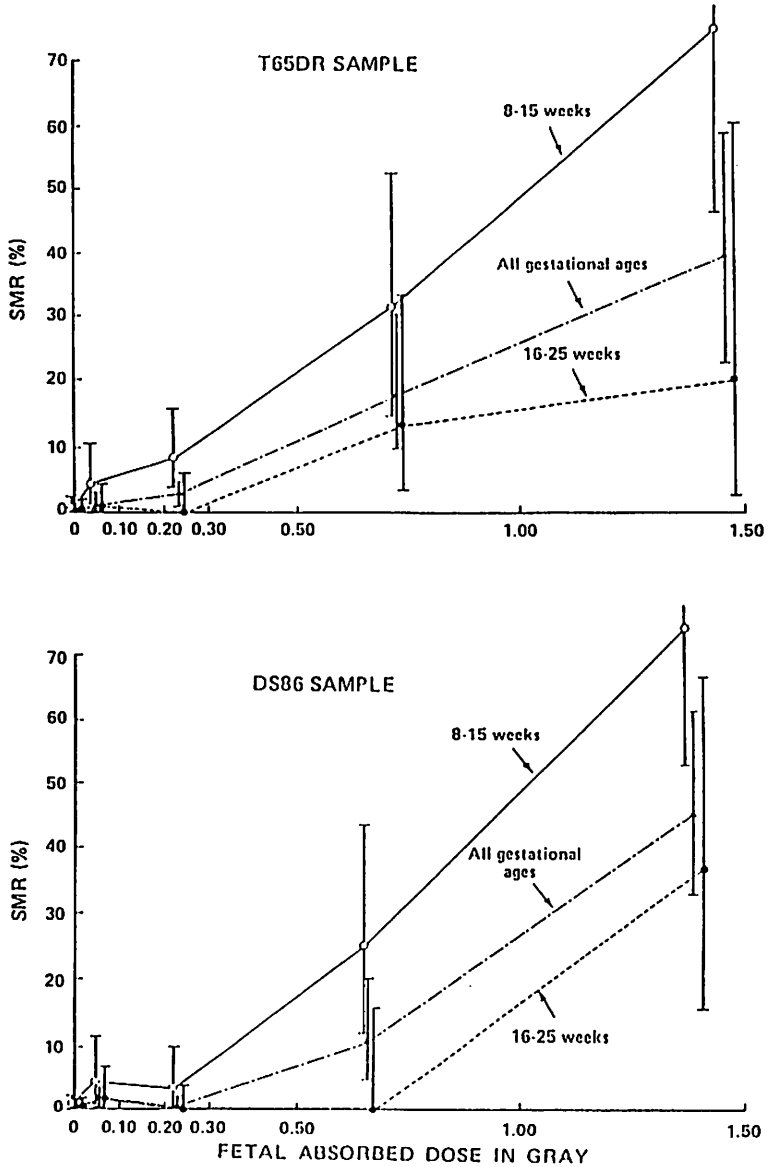
S M R、I Qおよび学業成績についての評価はいずれも被曝時の脳の発達時期と密接な関係があり、受胎8～15週および16～25週に限られていた。これはT 65D RでもD S 86でも同様であった。8～15週で観察されたS M Rの頻度は、D S 86の子宮吸収線量による低線量域でのしきい値を示唆している様に思われるが、T 65D R胎児吸収線量ではそれらは明かではなかった。しかしながら、受胎後8～15週でのしきい値の存在に関しては、D S 86子宮吸収線量を用いて統計的に示すことは困難であった。受胎後8～15週で被曝した19例のS M Rの中からおそらく被曝に関係がないと考えられる二例のダウン症を除くと、低線量域でのしきい値の存在がはっきりする。D T 65D RもD S 86も16～25週に関してはしきい値の存在は明かで、おそらく0.25～0.70G yにあるようである。I Qと学業成績の回帰分析では、T 65D R線量よりD S 86の方が直線性が大きい、低線量域における平均I Qスコアや学業成績の変化は 0.1G y以下の線量では対象群の変化と同じであった。

最後に、しきい値に関しては統計的に8～15週についてはあるようであるが、統計的に明確にあるとは断言できず、したがって防護の立場からは消極的に考えた方がよいのではないかということであった。これらの微妙な点はもっと動物実

験データを考慮して検討した方がよいであろう。(図1参照)

図 1

THE FREQUENCY OF SEVERE MENTAL RETARDATION AMONG THOSE EXPOSED IN UTERO BY DOSE AND GESTATIONAL AGE, BOTH CITIES COMBINED
胎内被爆者の重度精神遅滞頻度、線量別及び胎内週齢別、両市合計



The vertical lines indicate the 90% confidence intervals.
縦線は90%信頼限界を示す。

7. 「原爆被曝生存者の線量再評価と発がんリスク」

加藤 寛夫（放射線影響研究所）

1986年3月に原爆線量について総合的な再評価が行われた結果、個人線量推定のための新しい方法（DS86）が導入された。従来のT65DRとこのDS86との相異を要約すると、(1) 空中ガンマ線量は広島ではDS86の方が若干増加するが、長崎では減少する。ところが中性子線量は両市とも減少し、広島ではT65DRの値の約10%、長崎では30%になることがわかった。また新線量の下では体の各臓器の平均透過係数は一般に増加するが、家屋に対する係数は小さくなる。

この被曝線量の再評価は放射線によるがんのリスクを変えるものではない。T65DRを用いたときに白血病の線量効果関係は広島と長崎で異なっていたが、DS86線量では両市間に有意な差はみられなくなった。

器官吸収線量を用い、線量-効果関係が直線関係にあると仮定すると、T65DRおよびDS86線量に基づくリスク係数は非常に近い値を示すが、遮蔽カーマによるリスク係数はDS86の方が約40%高い。

RBEに関してはまだ中性子の線質係数がはっきり決まっていないので、中性子のRBEを1、10、20と仮定すると中性子線量はT65DRの方がはるかに高いため、RBEの大きい方が両線量を比較した場合大きくなる。中性子のRBEを10とした場合の 10^4 人・年・Svあたりのがんによる死亡数はDS86では結腸癌では12%しか増加しないのに、乳癌では133%も増加した。（図2および3参照）

図 2

SHIELDED KERMA AND ORGAN-ABSORBED DOSE-RESPONSE CURVES FOR MORTALITY FROM LEUKEMIA BY CITY AND DOSIMETRY SYSTEM

白血病死亡率の遮蔽kerma及び臓器吸収線量反応曲線；都市及び線量推定方式別

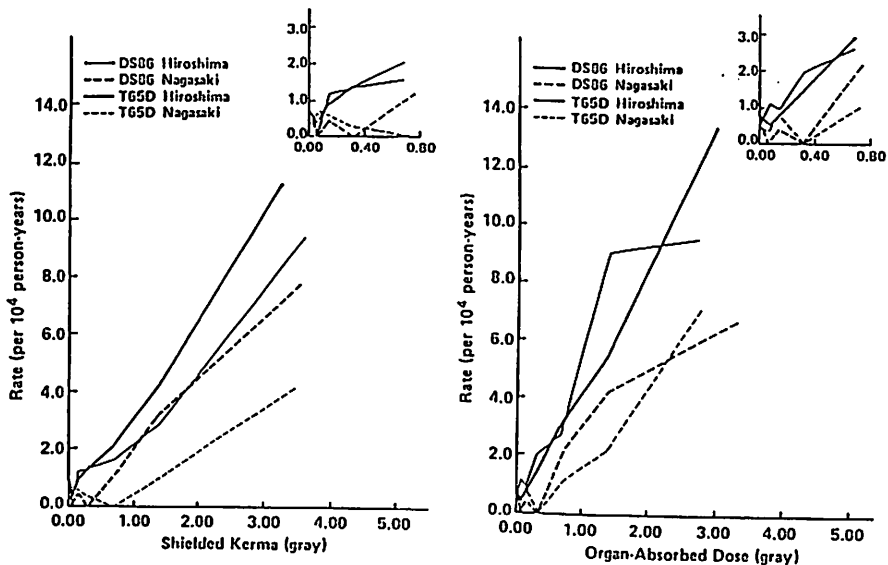
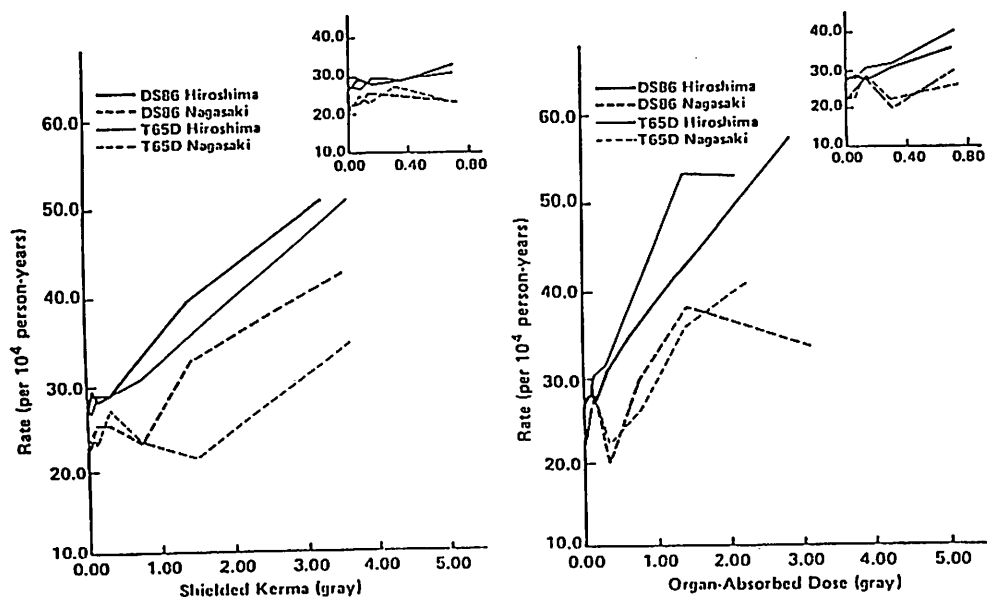


図 3

SHIELDED KERMA AND ORGAN-ABSORBED DOSE-RESPONSE CURVES FOR MORTALITY FROM ALL CANCER EXCEPT LEUKEMIA BY CITY AND DOSIMETRY SYSTEM

白血病以外のすべての癌による死亡率の遮蔽 kerma 及び臓器吸収線量
反応曲線：都市及び線量推定方式別



8. 「原爆被曝生存者にみられる染色体異常と線量効果関係」

阿波 章夫 (放射線影響研究所)

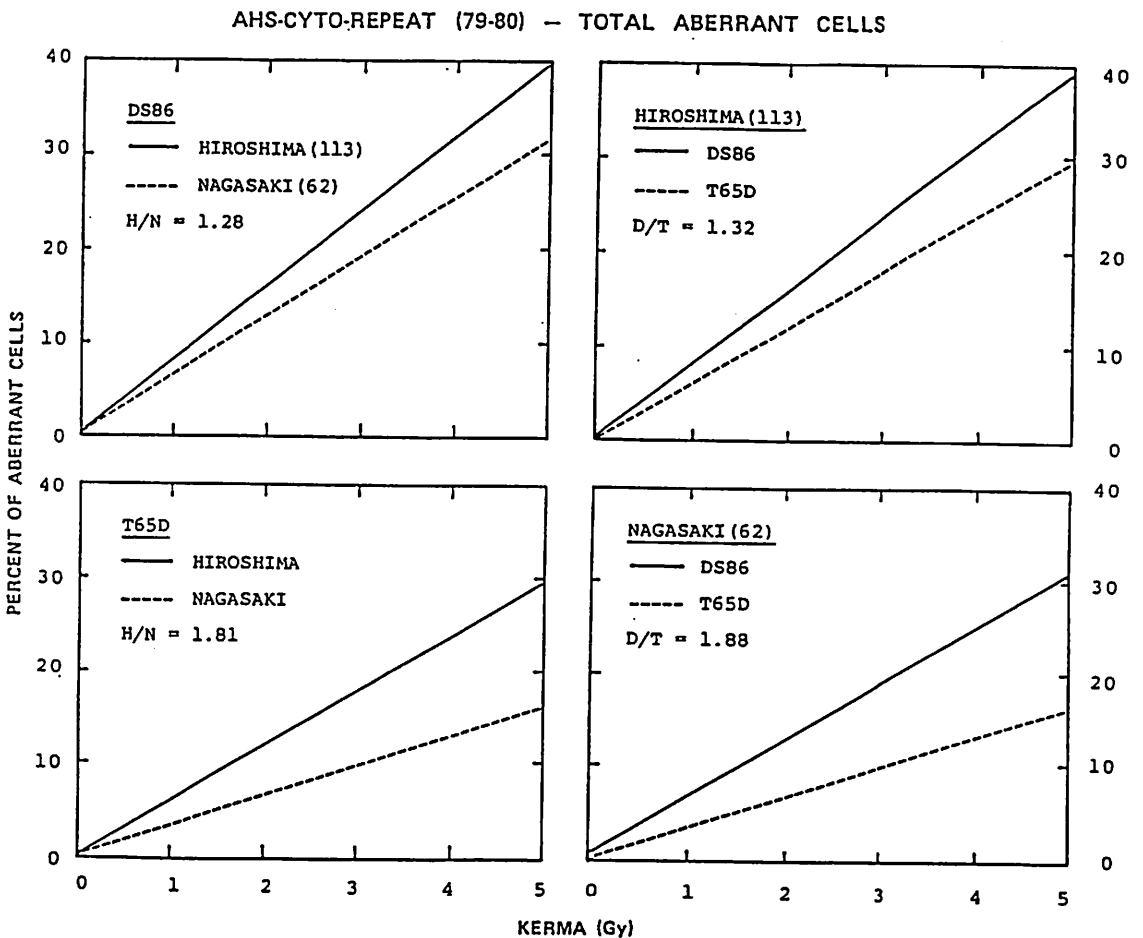
放射線誘発染色体異常が原爆被曝生存者の体細胞に持続されていることはよく知られているが、その異常の頻度はよい線量効果関係を示す。従来の T65DR では広島の方が長崎の被曝者の染色体異常に比べ、直線回帰係数は2倍も高かった。しかし新しい DS86ではこの関係がそれ程顕著でなくなった。しかしながらまだ広島の方が1.3倍高い。

染色体異常の大部分を占めるのは安定型の相互転座や逆位であり、線量効果関係に大きく寄与するが、不安定型の二動原体やリングはごく少なく5%を占めるにすぎない。しかしながら、線量が増加すると不安定型異常が増加する。このことは、二動原体やリングをもった細胞の大部分は *in vivo* のリンパ球から分裂に

よって除かれてゆくが、このような異常をもったごくわずかの細胞は血流中にあり、分裂をしていないため数十年も存在していることを示している。かなりの線量を被曝した人の間で安定型の核型異常をもつ細胞から成るクローンの存在は全身被曝によっても増殖能の損なわれることなしにリンパ球の幹細胞に染色体異常を生じうることを示している。

放射線でも生じた染色体異常をもつ細胞の生物学的また臨床的意味についてはまだ不明の点が多い。異常頻度の増加とある臨床的症狀の間にははっきりとした関係はまだ認められていないが、染色体交換における切断の特異的箇所と障害を受けた細胞中にみられる切断箇所やその近くにある発がん遺伝子の活性化との間に強い関係がある様で、これが体細胞の悪性化へのひきがねになっているのかも知れない。(図4参照)

図 4



9. 「原爆被曝生存者に関する研究 — 概観と見通し」

D. A. Pierce (放射線影響研究所)

すでに上記三題の演者によって詳しく原爆生存者の主な研究が発表されているが、本稿ではとくに線量測定の見直しと影響を両市の差、中性子の生物学的効果比、リスク係数の再検討を中心に述べ、どのような不確かさがあるか、次の十年間にはどのような研究が必要であるかをスコープした。

新線量に基づく癌のリスクを線量群別に示し、さらにこれは性別、被曝時年齢、がんの種類によっても変わることを年齢を例にとって示した。また UNSCEAR、BEIRⅢ、Ⅳ、RERFの間で生涯リスク推定に用いたモデルにより大幅にそれらの値が異なる（お互いの間で極端な場合は10倍の開きがある）ことを示し、如何に種々な不確かさが介在するかをまざまざと示した。これら考える原因としては①低線量への外挿、②子供として被曝した場合の影響、③単純化、④サンプリングの仕方、⑤線量推定エラー、⑥死亡診断書の報告が実際より少ない、⑦リスクの転換性（例えば国によって感受性のバックグラウンドが違う場合に、ある国で得られた値をそのまま横滑りさせて用いてよいか）、ということなどが今後検討されねばならない点であろう。

このような不確かさが相当に寄与することから、たとえリスク値が2倍違ったとしても必ずしもすぐそれを防護基準に反映させるのは疑問と思われる。

第3セッション “リスク評価における最近の進歩”

レポーター 二階堂 修 (金沢大学、薬学部)

10. 「原爆被爆による赤血球体細胞突然変異」

京泉 誠之、中村 典、秋山 実利 (放射線影響研究所)

赤血球のグリコフォリンA遺伝子座の放射線による突然変異をCell Sorter という新しい武器を用いて解析したものである。原爆被曝者について解析を行ったところ、300rad以下の低線量域の被曝者においても線量(DS86)-効果関係が明確に認められた。しかも、被曝者の染色体異常の発生頻度と、グリコフォリンA遺伝子座の突然変異誘発はよい相関を示したことから、近い将来に本法は、放射線による突然変異誘発、ひいては発がんの予知技術の開発に資すると思われる。

11. 「異常な放射線感受性をもつヒト集団のスクリーニング」

A. M. Marko, N. E. Gentner, D. P. Morrison (カナダ原子力公社)

カナダの原子力公社所属の、チャークリバー研究所のリスク研究への取り組み方について講演をした。その中で、ヒトの放射線感受性の分布についての分析結果について言及した。彼らの行ったヒト細胞の放射線感受性の測定は、ヒト末梢血中のBリンパ球をEBウイルスで形質転換し、無限増殖系を樹立した系を用いている。この細胞の放射線照射後の増殖動態の解析に基づいたものである。これまでに世界で発表されている研究結果に比べ、感受性集団のヒト集団中での割合が極めて高い(30%)という特徴がある。これががん登録と連結されたとしても、将来のリスク推定にどの程度役立つのかは些か疑問である。

12. 「マウス放射線誘発がんにおける発がん遺伝子」

丹羽 太真、横路 謙次郎 (広島大学原爆放射能医学研究所)

マウスにおける実験的発がんを分子レベルで追求した研究である。187個のがんを抽出し、そこにおけるがん遺伝子の活性化をmRNAのノーザンプロット法で解析したところ、c-mycは38%、eblは10.2%、fesは僅かに10.7%のがんにしか、がん遺伝子の転写高進は観察されなかった。c-mycの転写高進は化学発がん

剤によって生じたがんに特徴的に認められた。またビタミンEによって発がんした場合には、c-myc がん遺伝子の増幅が特徴的である。しかし、放射線によって発がんした場合、遺伝子増幅は全く観察されなかった。現時点までに得られた結果から、放射線によって誘発されたがんと他の要因によって誘発されたそれを分子生物学的に区別することは難しいと思われる。

1 3. 「原爆被爆者のがん研究におけるがん登録制度の役割」

D. E. Tompson (放射線影響研究所)

RERFの前身であるABCCの時代から、広島と長崎のがん登録制度が整備された。その結果、現在12万人の資料が揃い、コンピューターで解析されている。しかしながら、得られたデータの正確度を高めることが必要であり、これまでに集められたデータのうち、不正確なものも混じっていることを残念ながら認めざるを得ない。即ち、死後解剖の無い死亡診断書の例が16%もある。小さな病院でがん登録に加入していない所があったり、広島、長崎両市から他の地方への転出等がデータの正確さを損なっている。

1 4. 「カナダにおける放射線従事者の登録と疫学的追跡」

M. M. Werner, D. K. Myers (カナダ原子力公社)

チョークリバー原子力研究所(CRNL)には全カナダの原子力産業従業員の健康調査登録、及び死亡登録が残されている。しかし、途中で退職したりするとその調査の網からこぼれる恐れがある。もう一つの調査登録では、全カナダ人の死亡原因調査を戸籍のような形で全国レベルで追求できるので、最初の調査の網からこぼれたヒトでも、個々人を同定することが可能である。

CRNLに登録された原子力産業従事者の死亡率を分析すると、非従業員集団とがん死亡率には差は認められないが、全死因による死亡率は低い。特に、25rad以上被曝した集団においては、非従業員集団に比べ癌死亡、その他の原因の死亡率共に低い。その中で特記すべきことは、オンタリオ州のウラン鉱山鉱夫のみが正常人集団に比べ、標準死亡率が有意に高いことである。 α 粒子を肺に吸入していた年月にその発生頻度は依存することが明らかである。生涯のリスクは 3×10^4 /WLMであって、アメリカ、チェコスロバキアののそれと同じレベルにあった。

第4セッション ” エネルギー開発と新技術のリスク”

レポーター 秋田 康一

15. 「科学技術の予測的観点に基づく近代高度技術のリスク評価」

城阪 俊吉 (金沢工業大学経営科学研究所)

科学技術の予測的観点に基づく近代高度技術のリスク評価について、科学技術史の研究から得られた結論として次の3点を指摘した。(1) 科学技術には何か止めて止まらぬ必然性がある。(2) それは偶然によって飛躍し、必然によって完成する。(3) 科学技術は、人類に対し善悪両面の影響を与えるが、それは科学技術を利用する人間の本性に基づくものである。

歴史の流れを知り、歴史観を身につけることは、科学技術の未来を予測するためにも、リスクの事前評価にとっても効果的手段である。それと同時に今日現在の横断的・俯瞰的な見方をもつことが重要であり、未来予測を構築した後にも、その後の変化に応じて敏速に補修対処する柔軟性が必要である。それによって人間が本来持っている限界を補填することが出来る。

16. 「我国の核融合研究プログラムにおけるトリチウム水に関する最近の研究」

岡田 重文 (京都大学放射線生物研究センター)

1975年来、文部省科研費のエネルギー特別研究(核融合)の中で推進されてきたトリチウム水に関する研究成果をきわめて要領よく示したが、紙面の関係上、これまでに実施された主要研究を列挙するにとどめる。まず、トリチウムの環境動態に関しては、国内各地の大気・雨水・河川水・土壌等のHTO濃度と大気中のHT濃度の測定のほか、人体や食品中のトリチウム濃度について分析が実施されている。トリチウムの生物影響に関しては、飲料水中のHTO及び空気中のHTの体内取り込み、体内におけるトリチウムの代謝、体外への排出等の研究と哺乳類・人の細胞を中心とするトリチウムのRBEの研究が進められている。このほか、抹消血、骨髓を用いて人間におけるトリチウムのモニター系を開発する研究が進行中である。

17. 「科学技術に対する日本社会の態度ーリスクと利益評価」

木下 富雄 (京都大学・心理学)

大阪市及び府下の住民 493人から得られた科学技術に対する態度に関するアンケート調査の結果を報告した。この調査では、12の科学技術（医療・運輸・工業関係のそれぞれ4技術）について、各技術に対する知識の程度・有用性・安全性・危惧感・受容度について回答を求めた。その結果、安全で有用な技術としては胸部X線撮影・新幹線・タクシー・盲腸手術などが挙げられ、これらの技術に対しては回答者の60%以上が受容し得る技術としている。一方、心臓移植・遺伝子治療・原子力発電・金属圧縮機・石油コンビナートは、危険だが有用性もある技術としているが、受容しがたいとするものは回答者の10%以下であった。（但し原子力発電に関しては not acceptable, never accept を合計すると10%）。

このほか、これら技術に対する回答者の事故による推定死亡者数、許容し得る事故死亡者数についても調査しているが、回答者の推定したリスクも、許容し得る年間死亡者数も、自動車の場合を除くと実際におきた事故による年間死亡数よりも、かなり高い値になっている。

18. 「原子力発電の費用効率解析における心理学的リスク評価」

藤元 憲三、小林 定喜 (放射線医学総合研究所)

費用効率解析は設定限度以下にリスクが制御された条件下で更にリスクを合理的で可能な限り低減するための一手段であり、わが国においても放射線防護の最適化のため利用されている。しかし、一般住民が関与して来る現実のリスク低減問題においては最適化ではなく最小化が行なわれ、費用効率解析が適用されず多額の費用がそのために費やされている。これはリスクを与える側が判断する最適化領域とリスクを受ける住民側のリスク容認領域の間に共通部分が存在しないため、費用効果解析を適用し求めた最適なオプションを採用しても社会的に容認されるものとならないからである。すなわち、リスクが住民側の容認領域にまで減少していないためである。これを解決するための1つとして、リスク評価がリスクを与える側とリスクを受ける側とで異なっていることを認識する必要がある。リスクを与える側の認識ではリスクは他人のものであるが、リスクを受ける側では己のリスクである。己のリスクとしてとらえる場合には、リスクは単に客観的な健康リスクだけでなく、心理的なリスクをも斟酌したものを考慮し、リスクの

低減において心理的リスクも含めた総合リスクの低減を計らなければならない。この心理的リスクの定量化のため一方法として、リスクの相互比較法による一般住民の認識調査が利用でき、これによって原子力発電がどの程度の客観的リスクと等価なものと認識されているか調べることができる。このようにして心理的リスクを定量化し全体のリスクを求めることが出来れば、リスクを与える側の最適化領域とリスクを受ける側の容認領域に共通集合が生まれ、費用効率解析を適用して効果的なオプションを選択することが可能となろう。

19. 「生物医学的研究とエネルギー生産の健康影響」

D. K. Myers, M. M. Werner (カナダの原子力公社)

生物医学的研究とエネルギー生産の健康影響と関する研究のレビューを行なった。まず世界各国での人間の平均寿命を1700年から現代にかけて総括すると昔の40才以下から最近では80才近くとなり、カナダ、アメリカとソ連、中国の比較もした。また、日本については1900年からの平均寿命のほか、10才の時の余命のグラフも示し、1940年頃までは幼児死亡が多かったこと、また最近では幼児死亡は著しく少なくなり、しかも10才余命が急激に増加していることを具体的に述べた。そして死因は伝染病、呼吸器病が減少し（とくに前者激減）、心臓疾患が約半分、ガンが2割である。一方このような健康影響は、GNPに占める医療や生物関連研究費の増加によることを、その年次変化と、心臓疾患やガンによる死亡率自身の減少とも比較して示した。さらに、カナダ国民の収入レベルを5グループに分け、各グループの平均寿命や、喫煙および医療にたよる回数を比較した図を示した。イギリスについてはガン部位による傾向のちがいを提出した。そして米国におけるガン死因の割合では食物や喫煙によるものがそれぞれ3割近くを占めると推定し、人間の作った殺虫剤等の薬品や、自然食品の毒性の比較も、チェルノブイリ事故の英国、フィンランド、日本、米国、カナダへの影響比較とともに提示した。そしてエネルギー生産手段としての石炭、石油、太陽電池、風力、水力、原子力、天然ガスについてGWe・年あたりのリスクをFatality（死者）で比較し（ほぼ数10～1/10）、石炭、石油の方が原子力、天然ガスよりリスクは多いと述べた。このほか、Benefit と Cost 比、実効線量当量に寄与する原因の比較等も述べ、UNSCEAR としては100億人(10^{10})に1KW/人の原子力エネルギー生産が対応すると0.02mSv/年と推定しているなど、具体的なデータもふまえて興味ある評価を、自己の見解もまじえて述べた。

20. 「日本における放射線およびその他によるリスクの評価と比較」

松平 寛通 (放射線医学総合研究所)

まず世界各国のガン死亡率を男女別に比較し、 10^5 人あたりチェコで 217、米国 162、日本148 等が男子、女子ではウルガイ132、スウェーデン113、米国 109、日本92等のデータを示すと共に、年齢別男女比較(1975、1970年)のデータも示した。つぎにBEIRⅢでは白血病につき $0.99 \times 10^{-4} \text{Sv}^{-1}$ になるなど、放射線被曝のリスクの問題も論じ、医療被曝における荷重係数のICRPと橋詰モデルの相異、年齢にともなう比較、日米における肺および胃のガン発生確率の年齢による解析等を、日本人の「標準人」についての課題とともに述べられた。一方、エネルギー生産における原子力発電の寄与が日本では1960年の37KWh から1981年の168GWh(全電力の10%)、さらに最近は全電力の25%となるまでに増大していることも述べ、登録された放射線関連労働者についての平均被曝線量推定とそれによるリスクを、一般労働者のリスクと比較するなどの総括が行われた。

21. 「将来のスウェーデンのエネルギー：展望と課題」

L. Halldahl (スウェーデン大使館)

原子力発電の21世紀における廃止を国会がとりきめたスウェーデンからの発表として東京のスウェーデン大使館の科学技術担当のL. Halldahl氏が「将来のスウェーデンのエネルギー …展望と課題…」と題しての講演を行った。演題のテーマに直接はいる前に、スウェーデンにおける原子力発電の現況、また原子力安全さらに廃棄物処理、処分などリスク低減の面では、国際的にも注目される努力をしており、廃棄物地層処分に関しては日本との共同研究も行われていることに言及した。原子力発電所は4ヵ所にあり、スウェーデン自身の開発したBWR9基を主にPWR3基を加え12基あるが、ともかく1995年までにはその中の2基を停止する計画とのことである。また、原子炉内の放射能が外部にもれることを少なくするよう努め、大事故時でもその0.1%以上の放出とならぬよう、特殊フィルター系の設置を行うなどしているとのことである。

一方リスク評価の面ではラドン問題が放射線被曝の点でスウェーデンでは重大な関心事で、室内ラドン濃度 $100 \text{Bq}/\text{m}^3$ 以上が10%、 $400 \text{Bq}/\text{m}^3$ に達するものも1%あるとのこと、その平均値も全世界では $15 \text{Bq}/\text{m}^3$ であるが、スウェーデンでは $53 \text{Bq}/\text{m}^3$ になり、それによる被曝について $0.076 \text{mSv}/(\text{Bq}/\text{m}^3) \cdot \text{年}$ をもとに

リスク評価を行っている。なお喫煙とくに受動喫煙によるPoの問題、換気や、紫外線や、超音波など新しい放射線に関する問題も指摘した。

さらに1986年4月28日(月)朝、世界にさきがけてスウェーデンで検出されたチェルノブイリ事故の影響についてもデータを提示し、それによる線量評価の値(例えば全体1~16 μ Sv、cloud 0.1~1 μ Sv、吸入Pu 0.5~5 μ Sv、Hot Particle 0.1~2 μ Sv等々から、推定積算線量値など)についてもそれぞれ提示した。

ついで、Rnを低下させるなどリスクとその減少対策に関する費用などについての言及もあったが、演題にあるような点に関しては、発表後の質疑のなかで電力生産必要量(133TWh、1/3は原子力)のうち、暖房25TWhなどの値とともに節約12~15TWh、2つの発電所の停止で6~8TWhが失われるなどの数値が示されるとともに、天然ガス(デンマーク、ノルウェー、ソ連からも)、石炭新技術、水力発電所をどうするか、風力、太陽、生物(biomass)等の利用を、将来として考えているなど、具体的な対応についてはまだ未知の要素のあることを感じさせた。

2.2. 「健康、エネルギー生産と高度技術」

L. D. Hamilton (ブルックヘブン米国立研究所)

本講演は人間福祉のためのエネルギー生産、高度技術の発展に伴う健康影響の問題を世界的視点からみようとしたもので、リスク評価の問題においても、環境に放出される毒性物質らによる影響から、重大事故発生の確率解析をEvent TreeやFault Treeの方法で行うまでの諸課題を含むことを提示した。石炭、石油によるエネルギー生産にも健康影響を含み、電力生産 GWe年あたりのリスクの比較についても言及するとともに、種々の新技術に伴う化学物質による危害の問題についても、いろいろな具体例をあげ、放射線のみならず、ほかの新技術によるリスク解析も総合的に、種々の領域の専門家の共同研究により実施していかなければならないと述べた。質疑の中では、ラドン問題および開発途上国に対する開発国の役割が論ぜられた。

* * * * *

最後に2日間にわたるまとめが広大原医研の横路謙次郎氏が、国際協力の必要性を訴えるとともに、集会無事終了に感謝して行われた。

(2) Bio-update

本誌の内容充実をかねて、読者へのサービスの為に、バイオに関するトピックスとその解説の欄を Bio-update として発足することになった。これは役に立つ新知識であるといったトピックスをとりあげ、分かり易く解説しようというのが編者の意図で以下のような老練、若手の混成で同人を組織し、次々と投稿してもらうことにした。読者からも本欄に対する希望、意見などをおよせ頂き、一緒に本欄の発展に御協力頂ければ幸である。勿論自ら進んで同人の仲間入りを申し込まれる研究者があれば大歓迎である。

Bio-update 同人 (平成元年11月現在)

イメリタスクラブ会員	野津 敬一	Kei
	金子 一郎	Ichiro
	菅原 努	Tom
会 員 外	丹羽 太貫 (廣大原医研)	Ochan
	渡辺 正己 (横浜市大医)	Nabe
	佐守 友博 (日臨研究所)	Tono

誌上では氏名のあとに書いたニックネームで現れます。よろしく。

癌細胞を自殺させる

一般に細胞死には2つのタイプがある。普通にいろいろのもので障害を受けた細胞は細胞膜の透過性が増して細胞は大きく膨れ上がり、パッと破裂して死亡する。もう一つのタイプは Apoptosis とかプログラム死と言われるもので、発生や変態の過程で見られるもので、これによって扇のような手の原器から指のある手が出来、おたまじゃくしの尾が消えて蛙になるのである。この時の死に方は細胞が小さくかたまり、細胞膜から泡が出たようになり、細胞核は断片状になって死んでいく。

さて最近の淋巴球の増殖調節の知見によると、細胞表面に成長促進因子(cytokines)に対するレセプターがあり、これを通じて細胞増殖がコントロールされている。そこでこのレセプターをブロックするか、それについて刺激すべき増殖因子(cytokines)を除くと増殖は止まり、ついには apoptosis を起こす。このレセプターにつくモノクローナル抗体を作って、レセプターをブロックすることにより apoptosis を起させることに成功した。それは試験管内だけではなくヌードマウスに移植したヒトの B cell tumor でも、腫瘍の縮退を説明した。これは癌細胞を自殺させて癌を治療しようという新しい原理を提称したものと言えよう。

著者らはモノクローナル抗体(MAbs)のなかの一つ anti-APO-1 というのが、特異的に増殖調節のレセプターをブロックし、増殖を止め apoptosis を起させることを見出した。図1は T cell line の CCRF-CEM52 に左は MAb のなかで、この作用のないコントロールとしての MAb13B1 を、右は anti-APO-1 を2時間作用させた時の写真で核のフラグメンテーションが見られ、apoptosis であることを示している。

図 1

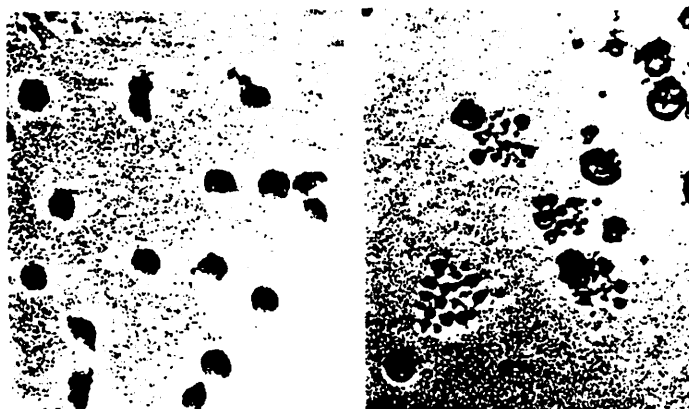


図 2

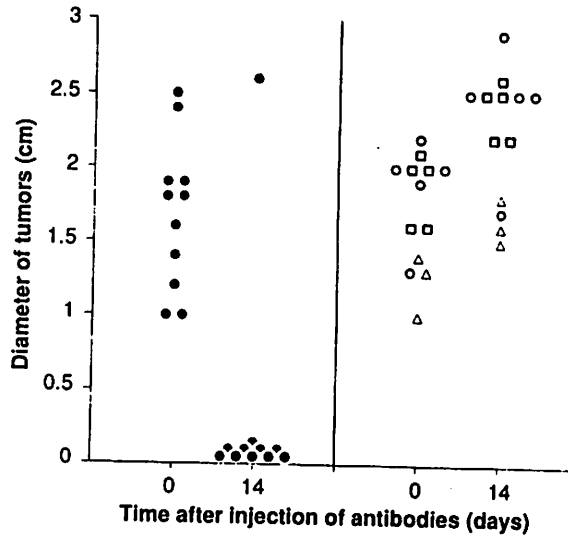


図2は実験腫瘍についての効果を示している。ヌードマウスにEBV陰性パーキット様淋巴腫BJABを移植し、5週に500 μ gのMABを尾静脈から注射した時の、0日および14日の腫瘍の大きさを示している。●はanti-APO-1, □, ○, △は何れもコントロールのMABである。anti-APO-1では1例を除き、明かな腫瘍の縮退が見られる。

このanti-APO-1をヒト、ギボン猿、マウスのT細胞に試みたところヒトにのみ有効で、種特異性があった。また、ヒトのcell lineのほかに、患者から骨髓穿刺して得た白血病細胞についてもanti-APO-1は有効であった。これらをまとめて表1に示す。

表1 anti-APO-1 の種々の細胞に対する効果

Cells*		Cells positive for APO-1 (%)†	Relative fluorescence intensity (anti-APO-1/control)	Effects of MAbs on [³ H]thymidine uptake (10 ³ cpm)‡	
Type	Designation			Control	Anti-APO-1
<i>Malignant cell lines</i>					
Hu B cells	SKW6.4	98	11.1	30.0	0.02
	CESS	95	12.0	23.0	0.1
	BJAB	80	2.1	70.0	7.0
	OCI.LY1	0	1	14.5	15.8
Hu T cells	Jurkat	83	2.3	20.3	8.1
	Molt	91	2.4	35.7	0.6
	CCRF-CEM	64	1.9	16.2	0.5
Hu myeloid cells	U937	5	0.97	62.2	60.5
Gibbon T cells	MLA 144	0	0.96	34.3	35.0
Mouse T cells	EL4	0	1	44.8	45.3
<i>Leukemic cells from patients§</i>					
Pre T-ALL	B.M.	54	4.4		
T-ALL	D.A.	53	3.2		
Common ALL	W.N.	72	5.0		
<i>Normal human lymphocytes</i>					
T cells	Resting	3	1.36		
	Activated	89	7.4	22.4	0.23
B cells¶	Resting	0	0.9		
	Activated	91	1.1		

* Hu ヒト、ALL 急性淋巴性白血病

+ 培養細胞系での生存率

‡ 細胞を24時間培養後³H-TdR2時間処理後のカウント数

§ 患者から骨髓穿刺によって得た細胞で95%以上が母細胞

|| 健康人の末梢血より分離 (フィコール法)

¶ // (ロゼット法)

出典

B. C. Tranth, C. Klas, A. M. J. Peters, S. Matzku, P. Moller, W. Falk, K-M, Debatin, P. H. Krammer (Cancer Research Center, Heidelberg, West Germany): Monoclonal anti-body mediated tumor regression by induction of apoptosis. Science 245, 301-305, 1989

(Tom)

オゾン減少と皮膚DNAの損傷

太陽紫外線はヒト皮膚癌の主因で、その標的物質は皮膚細胞DNAと信じられている。近來、特に地球成層圏オゾン減少の問題と併せ、太陽紫外線（主に300～400nm波長の光で、そのうち300～320nmの光をUVB、320～400nmの光をUVAと分類されている）によるヒト皮膚の障害、つまり皮膚紅斑、色素沈着、皺やタルミの生成などの皮膚光老化、更には皮膚癌誘発など、太陽紫外線はヒトの健康と環境との係わり合いの中で大変注目されるようになって来た。この問題をもう少し掘り下げて考えてみるためには、ヒト皮膚細胞のDNA損傷をもたらす太陽光の作用スペクトル(action spectrum)を、オゾン層のあり方と対応させて考えることも、必要な検討事項の一つである。

先ずオゾン層の話から入ろう。ご承知のように、地球成層圏オゾン層の厚みは通常0.32cmとされる。このオゾン層が極めて有害な300nm以下の波長の紫外線の地球表面への到達を防いでくれるのだが、北極上空には殆どみられないオゾンホールが南極上空成層圏に冬から春にかけて著しく発達する。オゾンホールでのオゾン層の厚みは地球中緯度成層圏オゾン層の半分、0.16cmとされている。南極上空のこのオゾンの少ない空気が地球中緯度帯に運ばれることにより、中緯度地帯でのオゾン層の減少をもたらされると考えられている。¹⁾ 南極オゾンホールは年々拡大を続けている。オーストラリア各地での11月中旬より12月末までのオゾン量の減少を図1に示す。¹⁾ では、何故春にかけてオゾンが、どのような機作で減少して行き、遂にオゾンホールにまで到るのか。その詳細は未だ不明で種々の説があるらしいが、冬の南極上空に必ず現れる濃度の濃い成層圏雲(Polar Stratospheric Cloud: PSC)と呼ばれるある種のアεροゾル(主にClONO₂と氷で出来ているとされる)中での極短波長紫外線による光化学反応によるオゾン破壊が起こるとされている。²⁾

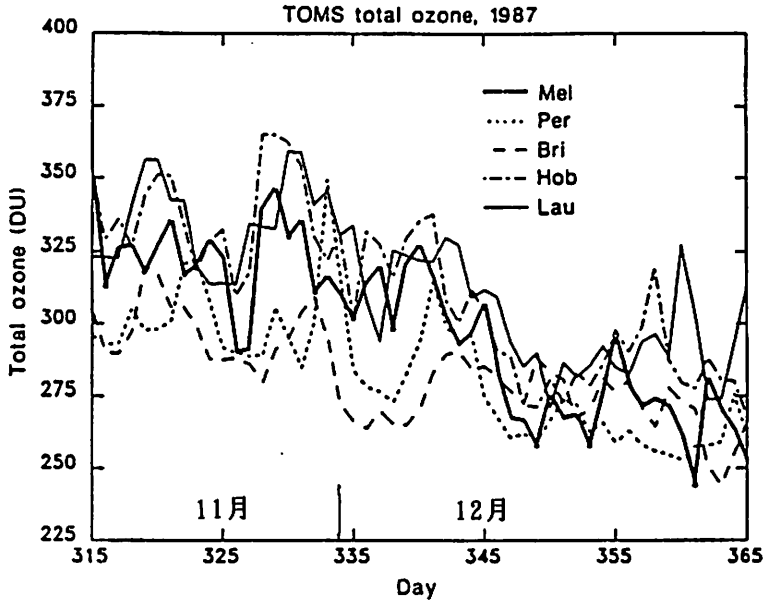
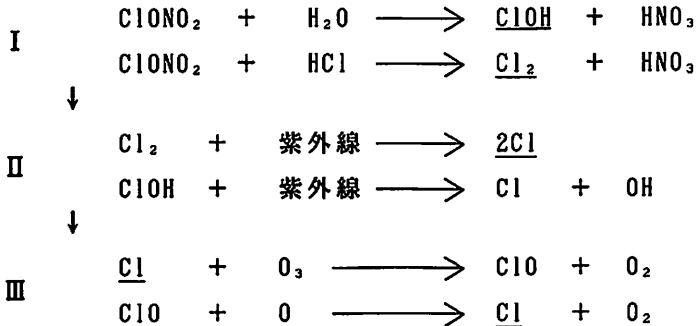


図 1

オーストラリア各地点とニュージーランドでの、1987年11月下旬より12月一杯にかけての成層圏オゾン量の変化。TOMS: Total Ozone Mapping Spectrometerの略で、オゾンゾンデやラジオゾンデによる測定値(Dobson Unit)。

Mel:メルボルン(38°S, 145°E) Per:パース(32°S, 116°E)
 Bri:ブリスベン(27°S, 153°E) Hob:ホバート(43°S, 147°E)
 Lau:ニュージーランドのラウダー(45°S, 169°E)



I 種の硝酸は大気中の NO_x から生成するとされる。III 種の O は O_2 の紫外線による解離により生成された酸素原子である。何れにしても、この Cl が繰り返し何度も O_3 を破壊し続けるわけで、これを ClO_x サイクル説という。最近、フロンがオゾン破壊の極悪人になっているが、この場合は、フロン(CFCsと略すが、例えばフロン11は CCl_3F 、フロン12は CCl_2F_2 、フロン113は $\text{CCl}_2\text{F}-\text{CClF}_2$)が、210nmの紫外線で光分解し、 Cl を発生し O_3 を繰り返し破壊し続けることによる。

では次に、オゾン量変動と地球表面にとどく太陽紫外線量との関係を図2に示す。³⁾ 図2から、オゾンの増減が太陽紫外線量の増減とよく逆比例して対応していることが分かる。また、NASAで報告された1969年から1986年までの地球各緯度地帯でのオゾン減少と、太陽紫外線増加%を表1に示す。³⁾

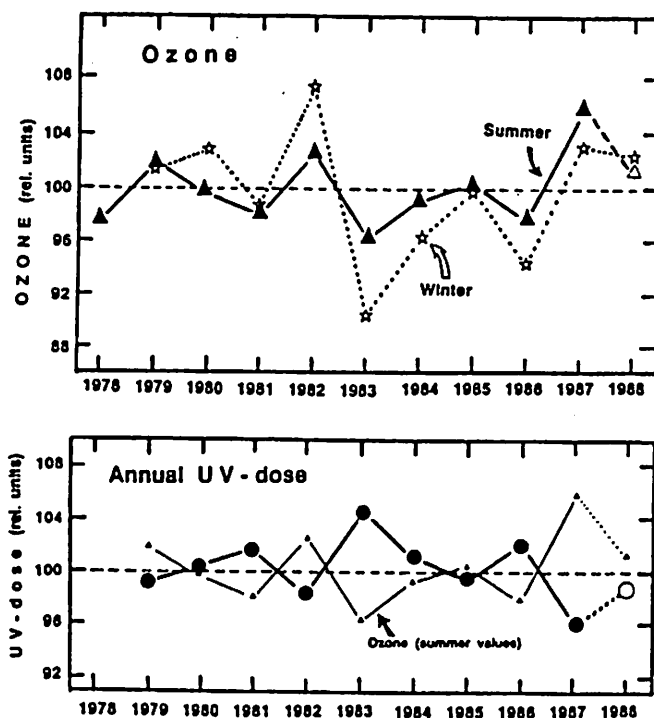


図 2

ノルウェー、オスロ(60°N)での、1978年より1988年に亘るオゾンと紫外線量の相対的変化同志の比較。10年間の平均値を100にした。実線は夏、点線は冬の値。 Δ と \circ は予想値である。

表 1

NASAで報告された地球北半球の各緯度帯での、1960から1986年までのオゾン層の変化と、それより計算される紫外線線量の変動

Period for the ozone changes	Region 53-64° N	Region 40-52° N	Region 30-39° N
Annual average	- 2.3±0.7	- 3.0±0.8	- 1.7±0.7
Winter values	- 6.2±1.5	- 4.7±1.5	- 2.3±1.3
Summer values	+ 0.4±0.8	- 2.1±0.7	- 1.9±0.8
Annual UV-dose	+ 0.5%	+ 3.1%	+ 2.0%

一方、太陽紫外線量は緯度1°当たり概ね4%異なる²⁾。つまり高緯度の方が太陽紫外線量が低緯度地帯のそれより少ない。これは太陽光の入射角に依存している。また太陽紫外線線量の日変化は正午頃に最高になること、また季節により変化することも当然である³⁾が、いま、太陽光入射角が約40°であるシャトル(47°N)で、もし50%のオゾン減少(0.16cm)があるとするれば、白人男性で非メラノーマ皮膚癌が7.5~8倍に増える計算になるそうだ。この場合の皮膚細胞DNAでのピリミジンダイマー(PyPy)生成量は通常の2.5倍になること、その時のaction spectrumのピークは、通常オゾン量(0.32cm)の時のピーク313nmから302nmに移動することを、白人男性臀部の皮膚細胞を、分光した各種紫外線波長で照射して調べた実験結果を次に示す⁴⁾。その前に、紫外線の強さを表す指標の一つに皮膚紅斑線量という表現があるが、上記ヒト臀部皮膚の直径1cm範囲を紫外線照射し、24時間後にそこがピンク色に変わるに必要な最少照射平均時間(分)を、各波長について調べた結果にふれておく⁴⁾。275nmで6.7分、282nmで2.7分、290nmで1.7分、296nmで1.24分、304nmで1.42分、313nmで11.15分、334nmで44.8分、365nmで58.5分で、300nm附近に皮膚紅斑線量のピークがあることが分かる。さて、PyPyの測定実験は、紫外線照射後、少量の皮膚を切り出し(biopsy)、トリプシン処理などいろいろしてから表皮細胞のみを集め、DNAを抽出、生成PyPy量をオゾン層0.32cmの時と0.16cmの時のaction spectrumの形でみた実験結果が図3である⁴⁾。図3の上図はオゾン層が50%減の0.16cmの時のPyPy生成のaction spectrum。下図はオゾン層0.32cmの時のaction spectrumである。オゾン層が0.32cmの時のaction spectrumのピークは313nm附近にあり、PyPy生成量も、上図に比べるとかなり少ない。ところが、オゾン層0.16cmの時のaction spectrumのピークは302nm附近に移行し、PyPy生成量は2.5倍に増えることが分かる。こ

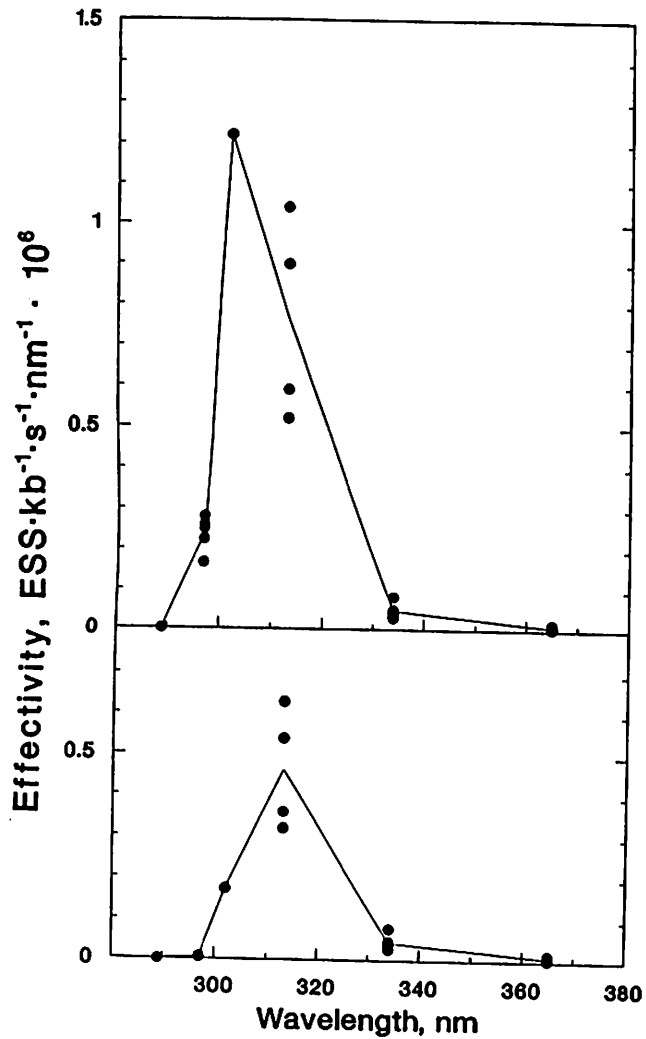


図 3

太陽光入射角 40° として、成層圏オゾン層が、 0.16cm (上図) の時と、 0.32cm (下図) の時に、ヒト皮膚細胞DNAに生成されるピリミジンダイマー(PyPy)量の太陽紫外線域の各波長に対する変化(action spectrum)。縦軸はDNAに生成されたPyPy部位のDNA鎖を特異的に切断する酵素作用により得られる切断数(Enzyme sensitive site: ESS)をDNA分子の一定の大きさ、この場合は $1,000$ 塩基当たりで表したものである。横軸は使用した紫外線波長。●は実測値。

の結果が、先にふれたように、シャトルで7.5~8倍の発癌増につながると考察されている。何れにしろ、オゾンは極めて怖い280~300nmの太陽紫外線を効率よく吸収して、我々地球人類を守ってくれているわけである。

出典

- 1) Atkinson, R. J., Matthews, W. A., Newman, P. A. and Plumb, R. A.: Evidence of the mid-latitude impact of Antarctic ozone depletion. *Nature*, 340, 290-294, 1989.
- 2) 環境庁「オゾン層保護検討会」編：オゾン層を守る、NHKブックス 576, 日本放送出版協会発行、平成元年7月発行
- 3) Dahlback, A., Henriksen, T., Larsen, S. H. H. and Stamnes, K.: Biological UV-dose and the effect of an ozone layer depletion. *Photochemistry and Photobiology*, 49(5), 621-625, 1989.
- 4) Freeman, S. E., Hacham, H., Gange, R. W., Maytum, D. J., Sutherland, J. C. and Sutherland, B. M.: Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated in situ with ultraviolet light. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 5605-5609, 1989.

(Kei)

ストレスを解消するメカニズム

SOS反応とか適応反応(Adaptive response)という言葉をご存知ですか。生物が自分に都合の悪い外からの刺激に反応して、その刺激の影響を軽減するように働く何等かの機構を発現する現象で、大腸菌を始めとする原核細胞ではかなりよく知られた現象です。たとえば、大腸菌では、DNAが傷つけられると、その傷が引金になって一連の損傷誘発遺伝子群(damage-inducible genes)が活性化されることが知られており、すでにそれぞれの遺伝子が同定され遺伝子産物の働きもかなり明確にわかっています。そうした遺伝子は、DNA修復に関与するばかりでなく、突然変異や遺伝的組替え現象にも密接に関与しており、もし動物細胞にこの機構が存在するとしたら、突然変異や発がんの機構解析に役立つばかりか、放射線や化学物質の治療効果に対する考え方に新しい局面を展開すると予想されています。¹⁻⁴⁾ 最近、動物細胞についてもこうした現象に関する報告がめだつようになってきました。

Fornaceら⁵⁾ は、紫外線照射されたチャイニーズハムスター細胞でバクテリアのSOS反応に類似した損傷誘発性のRNA合成が見られることを報告しました。彼らは、紫外線照射によって増加した polyA RNAを分離し、それをもとにcDNAライブラリーを作成し解析した結果からDNA損傷のタイプによってRNA合成促進動態の異なる3つのグループに分けられること、こうした反応が紫外線ばかりでなく熱処理や化学発がん物質でも誘導されることを報告しました。この研究では、まだ実際に産生されるタンパクを捕まえてはいませんが、外界の刺激に対して細胞が何等かの機能タンパクを産生する現象は、最近特に注目を浴びようになっています。こうしたタンパクは、ストレスタンパクと総称され、DNA修復、DNA複製、物質の膜移動、骨格タンパク移行など細胞内の重要な反応に関わり、生物全般に種を越えてよく保存されていることとあわせ生命現象を制御する重要なタンパクである可能性は高いようです。今年になってBoothmanら⁶⁾ は、X線照射されたヒト細胞でも分子量126kDaから275kDaの8種のタンパク合成が照射によって促進されることを報告しました。この報告で興味深い事実は、それらのタンパク(X-ray-induced polypeptids; XIP)の一つXPI269の誘導量が、それぞれの細胞の致死損傷修復能力(PLDR)と明らかに密接な相関($r=0.88$)があることです(図1)。この結果は、前もって低い線量のX線を照射されたヒトのリンパ球は、引き続く

X線照射による染色体異常が起こりにくいとする Wolffら⁷⁾の提唱する“適応反応”に関する一連の結果と共通したものでしょう。Boothmanらの研究で注目すべきもう一つの結果は、がん素質を持つ患者由来の細胞では、X線により誘導されるタンパクが正常人の細胞と全く異なり、分子量が 50kDa以下のタンパクのみしか誘導されないことにあります(表1)。がん素質のある細胞では、ストレスに充分対応できるだけの緊急防御システムが完備していないのでしょうか。

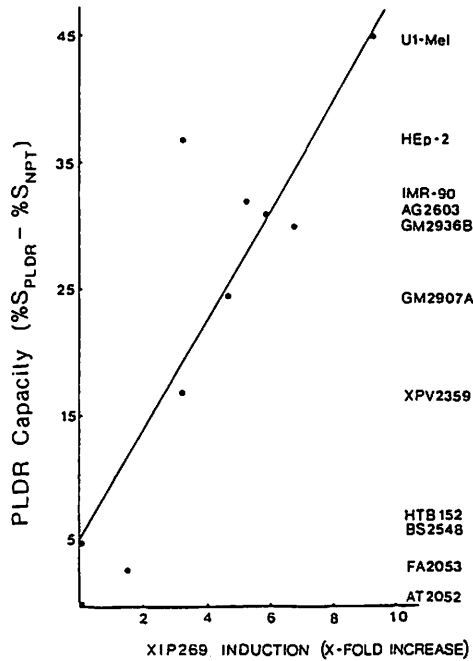


図 1 X線誘導タンパクXIP269の誘導量とPLDR能力の相関性。
PLDR能力は表1に示した線量を照射された細胞での結果。

- IMR-90: 正常胎児繊維芽細胞
- GM2907, GM2936B: 正常繊維芽細胞
- AG2603: 正常肺繊維芽細胞
- U1-Mel: ヒト悪性メラノーマ細胞
- HEP-2: ヒト上皮性咽頭癌細胞
- HTB152: 転移性ヒト肺繊維肉腫
- XPV2359: XPバリエント繊維芽細胞
- AT2052: アタキシアテランジクタシア繊維芽細胞
- FA2053: ファンコニーアネミア繊維芽細胞
- BS2548: ブルーム繊維芽細胞

Cell type ^a	Equitoxic X-ray dose ^b (cGy)	XIP269 induction ^c (-fold increase)	Other induced proteins ^d
Normal			
IMR-90	350	5.2	<i>XIP126</i>
GM2907A	300	4.3	<i>XIP145</i> + other high MW XIPs ^e
GM2936B	290	6.7	<i>XIP275</i> , <i>XIP145</i> + other high MW XIPs ^e
AG2603	300	5.9	<i>XIP275</i> , <i>XIP145</i> , <i>XIP126</i> + other high MW XIPs ^e
Neoplastic			
HTB 152	400	0	<i>XIP126</i>
HEp-2	400	2.6	<i>XIP275</i> , <i>XIP145</i> , <i>XIP138</i> + other high MW XIPs ^e
UI-Mel	450	8.6	XIPs 275, 269, 145, 141, 138, & <i>XIP126</i>
Cancer-prone			
FA2053	200	1.7	<i>XIP145</i> , <i>XIP126</i> , <i>XIP135</i> + many low MW XIPs ^f
BS2548	250	0	Only low MW XIPs ^f
AT2052	100	0	Only low MW XIPs ^f
XPV2359	300	2.6	Only low MW XIPs ^f

表 1 各種細胞におけるXIP269の誘導量

- a) 細胞名の略名は図1と同じ
- b) 生存率10%を与える線量
- c) 非照射細胞におけるXIP269産生量に対する照射細胞における相対誘導量
- d) XIP269以外の誘導タンパク
- e) 110kDa以上の分子量を持つタンパク
- f) 50kDa以下の分子量のタンパク

文 献

- 1) Little, J. W. and Mount, D. W.: The SOS regulatory system of *Escherichia coli*. *Cell*, 29, 11-22, 1982.
- 2) Walker, G. C.: Inducible DNA repair systems. *Annu. Rev. Biochem.*, 54, 425-457, 1985.
- 3) Lindquist, S.: The heat shock response. *Annu. Rev. Biochem.*, 55, 1151-1191, 1986.
- 4) Morgan, R. W., Christman, M. F., Jacobson, F. S., Stroz, G. and Ames, B. N.: Hydrogen peroxide-inducible proteins in *Salmonella typhimurium* overlap with heat shock and other stress proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 8059-8063, 1986.
- 5) Fornace, A. J. Jr., Alamo, I. Jr. and Hollander, C.: DNA damage-inducible transcripts in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 8800-8804, 1988.
- 6) Boothman, D. A., Bouvard, I. and Hughes, N.: Identification and characterization of X-ray-induced proteins in human cells. *Cancer Res.*, 49, 2871-2878, 1989.
- 7) Wolff, S., Afzal, V., Weincke, J. K., Olivieri, G. and Michaeli, A.: Human lymphocytes exposed to low doses of ionizing radiation become refractory to high doses of radiation as well as to chemical mutagens that induce single-strand breaks in DNA. *Int. J. Radiat. Biol., Relat. Stud. Phys. Chem. Med.*, 53, 39-48, 1988.

(Nabe)

癌細胞はひがみっ子

癌細胞の持つ性質で何といっても我々人間にとって一番困るのは、その変わりやすさであろう。抗癌剤でたたけば耐性を獲得するし、抗体でたたけば細胞表面の抗原を引っ込めてしまう。おまけに悪性度はどんどんあがり、ついには転移して人をたおすことになる。癌に関する研究で癌遺伝子や劣性癌遺伝子については、いろいろのことが明らかになってきた。しかしながら、なぜ癌細胞が変わりやすいかについては、ほとんど判っていない。一つの癌についてみても、それを構成する癌細胞はけっして均一なものではない。染色体異常のパターンや、表面抗原の発現、薬剤耐性、転移能、そのほかのいろいろな形質で異なった細胞群からなっている。では癌細胞はなぜ変化するのであろうか。

癌細胞の変化のしやすさについては、外因と内因が考えられる。外因としての一つに癌にたいする治療がある。抗癌剤にはDNAに傷を与えるものが多く、さらには、DNA合成を阻害するものも多い。DNAの傷は突然変異の原因になるし、DNA合成の阻害は染色体異常や遺伝子増幅の原因になる。¹⁾しかしながら、癌細胞の変化のしやすさには、外因ではまったく説明できない面がある。抗癌剤で叩かれていなくても、もともと癌細胞では点突然変異で見た自然突然変異率が高く、さらに誘発突然変異率も高い。^{2,3)}そのうえ、癌化した細胞では欠失突然変異率も高い。⁴⁾高い変異率が何に由来するかは不明である。しかしこれにたいする一つの説明として、癌細胞のストレスにたいする特異な応答がある。

癌細胞がさらされているストレスの一つに低酸素圧ストレスがある。腫瘍中では血管の周囲の細胞には栄養や酸素が行きわたっているが、それより外れた部分では、常に低酸素圧ストレスにさらされている。低酸素圧下の癌細胞は放射線やいろいろな抗癌剤に抵抗性で、治療する側にとっては大変こまりものである。それはともかく、細胞を低酸素圧に曝すと、DNA合成が阻害されその結果として遺伝子増幅がもたらされることが明かにされている。⁵⁾すでに癌化した細胞を低酸素圧にしてやると、DNAの増幅に付随して転移能が上昇する。⁶⁾このように、ストレスとそれにたいする応答は癌の増悪をもたらす一つの因子である。さらに困ったことには、癌細胞によってはストレスがない状況でもあたかもストレスにさ

らされているかのような行動をとることが知られている。

癌細胞の持つ代謝系がTCAサイクルではなく、無酸素呼吸下で機能する解糖系に依存していることは Warburgが1924年においてすでに指摘している。これは癌細胞が用もないのに低酸素圧ストレスに適応していることを意味している。また生体において、低酸素圧は線維芽細胞にとって生理的な条件の一つであり、傷の治癒段階で一過性に低酸素圧状態にさらされることがすでに1941年にRousらによって示されている。この状況での線維芽細胞は癌細胞と似通った部分がある。すなわち、細胞の浸潤性が増加し、蛋白消化酵素をだし、低酸素圧ストレス蛋白がつくられ、解糖系によるエネルギー代謝がおこなわれる。さらに、理由は不明であるが、ラットやマウスの細胞では、核内遺伝子に眠っているVL30というレトロトランスポゾンも低酸素圧ストレスにより発現される。⁷⁾ 癌細胞では普通の状態でもVL30が発現されている。これらの一連の遺伝子発現は癌細胞と低酸素圧下の線維芽細胞で共通の転写調節因子が核内で働いていることを示している。さらに、アデノウイルスのもつ発癌遺伝子であるE1Aで癌化した細胞では、常温でも熱ショック蛋白が発現している。⁸⁾ すなわち、癌細胞は見方によってはストレス応答が持続的に生じている細胞といえる。このような不必要なストレス応答が癌細胞においてのDNA合成の異常、さらには高い突然変異率の原因となっていることが考えられる。また、レトロトランスポゾンの発現はゲノム内での遺伝子のトランスポジションを引き起こし、欠失や転座をもたらしている可能性がある。

DNA損傷やDNA合成阻害といったいわば細胞にたいするイジメが原因で発生した癌は、ストレスがなくてもそれにたいする不必要な応答のみは持ち続けている。これは人間でも、いじめられっ子がひがんだ末に突然過激な行動をとるのとなにに似ているところがあるように思えるのだが。

文 献

- 1) Schimke, R. T., Sherwood, S. W., Hill, A. B. and Johnston, R. N.: Overreplication and recombination of DNA in higher eukaryotes: Potential consequences and biological implications. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 2157-2161, 1986.
- 2) Cifone, M. A. and Fidler, I. J.: Increasing metastatic potential is associated with increasing genetic instability of clones isolated from murine neoplasms. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 6949-6952, 1981.
- 3) Yamanishi, E. and Heppner, G.: Correlation of frequency of induced mutation and metastatic potential in tumor cell lines from a single mouse mammary tumor. Cancer Res. 45, 4015-4019, 1985.
- 4) Kaden, D. A., Bardwell, L. and Newmark, P. et al.: High frequency of large spontaneous deletions of DNA in tumor-derived CHEF cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 2306-2310, 1989.
- 5) Rice, G. C., Ling, V. and Schimke, R. T.: Frequencies of independent and simultaneous selection of Chinese hamster cells for methotrexate and doxorubicin(adriamycin) resistance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 9261-9264, 1987.
- 6) Young, S. D., Marshall, R. S. and Hill, R. P.: Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 9533-9537, 1988.
- 7) Anderson, G. R., Stoler, D. L. and Scarcello, L. A.: Normal fibroblasts responding to anoxia exhibit features of the malignant phenotype. J. Biol. Chem. Sept. issue, 1989. (in press)
- 8) Nevins, J. R.: Induction of the synthesis of a 70,000 dalton mammalian heat shock protein by the adenovirus E1A gene product. Cell 29, 913-919, 1982.

(Ochan)

高等植物の研究に関する話題

細菌～主として大腸菌～を用いた分子生物学の発展に続いた哺乳類細胞を中心とした真核細胞分子生物学の発展はめざましく、原核生物を材料として得られた「分子生物学」的知見の多くが、原核生物界の特殊事情であることも明らかになってきた。真核生物を対称とした場合には、新しい問題の設定のし直しや、新しい解決を見いだされなければならなくなった。哺乳類細胞、酵母などの真核細胞に続いて、高等植物を材料とした分子生物学的研究およびバイオテクノロジーの進歩は、ここ10年めざましいものがある。それは、高等植物の組織培養技術の進歩と遺伝子操作を始めとする遺伝子生化学的研究が結びついた結果と云えよう。

話題1：トラスジェニックマウスについては、イタリアの Corrado Spadafora からのマウスの精子に外来のDNAを混ぜて受精させることによって容易にトランスジェニックマウスを作ることができたという報告をめぐって熱い論議がかわされている (Science, 245, 590-591, 1989)。高等植物でも遺伝子導入した細胞から植物個体の再分化が成功し、導入した遺伝子によって形質の変えられたダイズ (Plant Physiol., 87, 671-674, 1988)、トウモロコシ (Science, 240, 204-207, 1988) が作られた。すなわちトラスジェニック植物(作物)が得られた。実際にこの方法による作物の品種改良による食糧の増産には多くの技術的問題が残されているが、いづれにしても高等植物分野でもトランスジェニック植物ができるようになった。

話題2：高等植物の組織(葉、根、茎など)のそれぞれで特異的に遺伝子発現を制御するDNA結合タンパク(DNA-binding-protein)が見出され、それらがDNA-binding-protein のドメインの一つとして知られるいわゆる“leucine zipper” (Science, 240, 1759-1764, 1988) 部位も含む、CREB, GCN4, C-Jun などヒトを含む動物、酵母細胞内に見出されるものと同じ部位をもっていることがわかった (Nature, 340, 727-731, 1989)。これらは植物(カリフラワー、タバコなどを材料とした研究)の根、葉などの発生の制御に関与している。また、この事実は、この種のDNA-binding-protein ドメインの一部が、15億年前の動物界と植物界が系統発生の過程で分かれる以前に起源を求めることができることを示唆している。

話題3：いわゆる植物ホルモン (phyto-hormone) の一種であるオーキシシン (indole-3-acetic acid) は、高等植物の生長を促進する強力なホルモンであって、50年前に同定された。しかし、その作用機作は殆どわかっていなかった。動物ホルモンと同じようにホルモンが標的細胞に働くには、その第一段階は標的細胞のリセプターとの結合であろうと考えられていた。オレゴンのグループは、オーキシシンを産生はするが、オーキシシンに反応しない形態的にも植物生理的にも異常なトマトの変異株 *diageotropica* には、対照の野生株との比較から茎の細胞膜由来のオーキシシンのリセプタータンパク二種 (40Kdalton, 42Kdalton) が、欠損しているが根の細胞では欠損していないことを見出した (*Science*, 245, 52-54, 1989)。これで、50年来の課題であった高等植物の重要な生長ホルモン～オーキシシン～の分子レベルでの作用機作の研究が進展し、近い将来それらのレセプター遺伝子のクローニング化などから、作物の増収などへの道も拓かれよう。

(Ichiro)

(3) 食品適合不全という奇病

今世紀後半の急速な科学技術の進歩は人類の生活に急激な変化をもたらし、便益と共に生存を脅かす弊害を地球規模で生み出すに到った。人類の「進歩と調和」を謳った Expo.'70 から20年、調和は乱れて空気・水・食品中に検出される化学物質が生命を圧迫し始めている。ニュー・サイエンティスト誌の記事から……

§ I. 食品適合不全とは

衰弱性で慢性の症状の中に、日常の食品が原因であるケースが殖えていると言う。しかし、確立された医学はこれに否定的で、積極的に取り上げようとしない。

<ダーウィンの憂鬱>

チャールズ・ダーウィンは論争を好まなかったが、「種の起源」を出版した時から彼はビクトリア朝の英国で最たる論客となった。死後一世紀を経た今、ダーウィンは再び議論の中心に居る。焦点はその理論については無く、医学的に見た彼の状態に関してである。

40年に亙り、ダーウィンは悪心・嘔吐・頭痛・疲労・動悸・湿疹などの慢性症状に悩んでいた。その原因は中毒説（彼は砒素や水銀を含む薬を飲んでいて）からピーグル号での航海中に南米でかかったウイルス感染・シャーガス病（ブラジル地方の疾病で主として小児を侵すトリパノゾーマ病）説に及んでいる。しかし、権威筋は彼の症候群を、ストレスによる心身症だと結論した。

最近の論争では、彼の病気は「食品適合不全」（或は仮面食品アレルギー）だと言う。これは口が腫れる程度から死に到るアナフィラキシーショックに及ぶ、即時反応性の食物アレルギーと異なり、発症までに長期間を経過し、多様な症状を伴う。原因とみられる食物が、穀物やミルクの様な主食である事が多く、症状とのかかわりが判りにくいのである。

ダーウィンが悩んだような症候を食品適合不全と呼んでいる。喘息や湿疹や他の古典的アレルギー症と同じく日毎に変化し不安を増大させるのである。

この病態は治療に当たった医師達が「分厚いカルテ症候群」に悩む患者と根気よく付き合い、そのことがこの病態を浮き彫りにすることとなった。多様な症状を抱えてせつせと医者に通うので、カルテは電話帳のようになるが特に器質的異

常が見出せず、ダーウィンと同じく「心身症」のラベルが貼られる。

慢性的疾患や軽症患者の多くに明らかな関連がみられる事が多いのに、心身症であるとする医師が多い。この分野で10年以上の経験を持つ英国の医師ジョン・マンズフィールドは「私の患者の少なくとも1/3は、心身症だと言われて来た。今、彼らは食餌療法によく反応し引続き改善されている。」と言う。

医学の権威は食品適合不全という病態に、承服できない部分があることを指摘する。問題は症候が沢山ありそれが患者毎に異なる多様性にある。専門医は40以上の、頭痛に始まり鬱病・喘息・便秘・口内炎の頻発から関節痛・水分貯溜・胃潰瘍・鼻漏に到る症状を報告している。1年以上もこれらの症状に悩む患者が多いと言われる。

頭痛や疲労などの軽いものから、重い場合には仕事や普通の生活すら出来なくなり、専門医は食品やいろいろな抗原特に花粉、排煙、塩素や溶剤等に対する感受性を疑うことになる。

反応がすぐ現れず、患者が毎日摂っている牛乳、穀類或はとうもろこしがその原因とされるので、食品と発症の関係の特定が容易でない。またその食品を摂るとむしろ調子が良くなる場合が多く、結果として患者は問題となる食品やそれを含むものを好んで食べることになる。

<食餌による診断と治療>

原因となる食品を取り去った食餌にすると大抵の場合調子が悪くなり、愁訴が増悪することが多い。この段階で、原因食品を摂らせるとその症状が抑えられ調子を取り戻すのである。しかしそのまま不摂取を続けると、2～3日で離脱症状も従来の愁訴も消失し、同時にその食品を食べたがることも無くなる。この食餌療法を診断の手法として応用すると、反応が現れるのは早くも2週、長くても8週の間で、2ヶ月後に反応は峠を越す。以後殆どの患者はその食品に対するある種の耐性を得、以後たまたま食べることがあっても問題は起きない。このことはいわゆる「食品アレルギーの定型」が、生涯にわたって続き20年後に同じ食品の少量を摂取しても破壊的な反応を引き起こすのと極めて対照的な相違点である。

診断の基本は「消去食餌法」即ち全部或は殆どの食品を取り去って、疑いのある食品を一回に一種宛食べさせる方法である。米英豪その他でこの方法が採用されている。この方法を用いたときに見られる一連の現象が、消去食の中身が多様であるに拘らず同じであることは注目に値する。方法としては5日間の絶食をさせることや、特定の食品だけを与えたり、或は蛋白の様な大分子を避けて遊離ア

ミノ酸と基礎栄養素で調整された「人工基礎食」で始める。又経験から割り出された「低危険食」が用いられることもある。

どの方法でも反応は驚くほど単一で、最初の4～5日で離脱症状を経験し、続いて快復が著しいと言う。通常6～7日で効果が現れる。

<懐疑的科学家>

この手の臨床観察は興味深いけれども、医学研究の立場からはあまり重視されない。過去7年間に消去食餌法の比較試験が度々実施されている。エプソム地区病院のリュウマチ専門医ゲール・ダーリントンもジョン・マンズフィールドの協力を得てそんな試験を行った。リュウマチ性神経痛の患者50人を二群に分け治療群が消去食餌法を、対照群はカプセル入りの偽薬プラシボを投与された。治療群は対照群に比して症状が著明に改善した。

こんな成績を得たがダーリントンは「私は極く普通のリュウマチ専門医だ。この経過はプラシボ効果か免疫機構の特殊な作用で、薬剤AとBが科学的に検討されるのと同じ種類のものだと思う。1981年以前には、英国では私を含め、食品適合不全はリュウマチと同じだとして顧みなかった。しかし私は私の患者が同じ食餌を他の人々に勧めたその結果に興味を持った。8年間の研究の後、私は或患者では食餌が特別に関係のあることを信じるようになった。まともに歩けない程の急性関節炎が完全に快復しその後3年半に互り正常である若者を始め、33人の患者を治療した。」と言い、特に食品適合不全をアピールすることもなかった。

リュウマチ医はこんなケースを自然な寛解としがちである。リュウマチは特にプラシボ効果に敏感なので、医師の熱意が心因性の改善をもたらしたと解されるのだ。ダーリントンは「そんな例は極く少数で、患者の全てが食餌療法を開始した途端に自然寛解を起こしたとは思えない。プラシボ効果のあったことも事実だが、患者の全てに起きたとは評価し難い。さらに、対照群がその後消去食餌法を行うと治療群と同様に反応する。」と言う。

別の試験はダーリントンの成績を裏付ける結果となった。ケンブリッジのアデンプルック病院で胃腸科医のジョン・ハンターは、腸に慢性の炎症を伴うクローン病で比較試験を行った。全患者に先ず基礎食か消化管非経由の食餌を与え、症状が一旦消失すると、対照群は一般にクローン病によいとされる高繊維食に切り替えられ、治療群には消去食餌法が適用された。対照群の全てが6ヶ月内に再発したが、治療群の70%には異常が見られなかった。より多数の患者を対象にした試験では83%が消去食餌法によく反応し、8%だけが2年後に再発すると言う成績を得た。

<過敏性腸症候群 IBS (Irritable Bowel Syndrome) の場合>

それほど重症ではないが良くみられる過敏性腸症候群で同様の試験をしたところ、アデンプルックでの成功率は70%であった。この結果に基づいて、ハンターは過敏性腸症候の11名の患者に原因食品の2種を与え、二重盲検法により試験した。この場合、食品を抜くか他の何かに換えると味が変わる為、試験のデザインが難しい。食餌を胃へチューブで直接入れる方法は欠点はあるが解決法の一つである。この方法で88%に正確に発症原因である食品を特定できることが判った。成功率は100%。同時に口からの吸収が発症につながる事も判った。

<偏頭痛の場合>

二重盲検試験の結果、偏頭痛も食餌に因ることが明かになった。ロンドンのミッドルセックス病院のジョナサン・プロストフとリスター病院のジーン・モンロウは、偏頭痛患者の70%が消去食餌法によく反応し、二重盲検試験の成績と一致した。ひどい偏頭痛に悩む小児の場合、結果はさらに良かった。ロンドンのグレートオーモンド病院でジョン・スーシルらは患児の93%が消去食餌法で快復することを発見した。非原因食品を用いて二重盲検による再試験をしたら、小児の87.5%が反応し対照群では反応しなかった。5人の研究者の内4人までが疑いながら始めたが試験が終わると完全に認識が変わった。偏頭痛と共に、下痢・活動過多・肋間痛それに僅かだがてんかん様発作の消失に印象づけられた。

<よい成績ばかりではない>

ミッドルセックスのノースウィックパーク病院でリュウマチ神経痛の18人の患者に普通の試験を行ったところ、全く改善が得られなかった。除外すべき穀類が除かれていなかった為である。

過敏性腸症状の患者についても同様に、マンチェスター大学のデビッド・ピアソンが大学病院のステファン・ベントリーの協力を得て行った試験の欠点の一つは、消去食餌法が正しく行われなかったことである。10年の経験を持つマイケル・ラドクリフによれば「殆どの患者が一種以上の食品に敏感でこれらを全て除去した時だけすぐに改善がみられる。」と言う。

ピアソンが許可した食品中に穀類とオレンジがあった。ハンターによると過敏性腸症候患者の60%は穀類が原因であると言うから、この試験の低い成功率は当然かも知れない。ピアソンらの二重盲検再試験にはさらに問題があった。それは極少量の食品を含んだゼラチンカプセルを一つだけ使用したからである。この程

度の量であれば1ダースでも茶匙一杯に過ぎない。こんな微量は真のアレルギー応答を起こすから、食品適合不全の場合には適しない。再現性反応を起こした3人の被験者は喘息・湿疹・じんま疹・枯草熱の様な古典的アレルギー症患者であった。マンチェスターグループは免疫グロブリンE(IgE)が関与するアレルギーを念頭に置いて試験計画を立てたので、それなりの結果が出たのだと思われる。

<間違った試験法？>

食品適合不全であると自分で思い込み、いろんな症状を訴える患者を対象に、同じグループが別の一般的な試験を行ったところ、23人中4人だけが原因食品に反応した。過敏性腸症候での試験と同じく、この4人は古典的アレルギー症であった。

リックスはこれらの患者を心身症として扱い、高度の神経的抑鬱・他の神経症・人格障害と診断した。彼は頭痛・腸障害・疲労の様な症状を心因性のものであると結論した。この知見からピアソンは「臨床環境衛生医やアレルギー専門医のもとへ行く大多数の人々は、軽い心理的問題を持った人連である」と信じている。アラバマのモウビルで臨床環境衛生学の仕事をする医師ジョセフ・ミラーは経験から「基本的に神経症的ではないが、症状が判断を誤らせ正しい治療がされず、患者は医師から医師へ渡り歩き、単なる神経性の症状だと繰り返し言われると、自信は消え不安が募り希望を失い、二次的に抑鬱を起こす。」と言う。

<注意を要するケース>

少数例ながら、胆石・胃ガンの様な深刻な病気を食物適合不全と間違えることがある。これはピアソンらが懸念していたことで、注意喚起の必要に迫られることとなった。

ピアソンらの努力にも拘らず食品適合不全について関心を持たぬ医師が多く、基本的治療の無いままに患者は専門医を訪れず状態を長引かせている。

医学的見解はいま徐々に変わっている。食品が元来考えられた以上に多くの症状の原因となり得ることが判り、診断に消去食餌法を応用するケースが出始めた。しかし、この程度の変化では、救われる患者は僅かである。枯草熱の様な症状が出ないと専門医のもとへ行かないからだ。

一部ではあるが開業医も食品適合不全と真剣に取り組み始めている。中央ロンドンの開業医ロナルド・ウィリアムはその一人である。「この治療法が患者の人生を完全に変えたのを見た。多症候性の患者で他のあらゆる事を試みお手上げ状

態であった。消去食餌法を応用したら効果は抜群であった。」ウィリアムは重ねて言う「偏頭痛やリュウマチ関節炎の原因が判り、こんな治療法があるなら薬は要らない。」(Linda Gamlin: New Scientist, 8 July 1989)

§ II. どうして起こるのか？ そのメカニズムは？

英国では食品適合不全に対する関心が高まり、1976年に出版されたりチャード・マッカーニス著の「心の中が全てじゃ無い」が読み返されている。ベイキングストーク地区病院の精神病医であったマッカーニスは50年以上も以前に食品適合不全の概念を広める地味な努力を続けたのであった。

この著書の中に彼の古い友人である精神科医についての記述がある。マッカーニスの講義中に、その友人は自分の重く表現し難い疲労が何か関係ありそうに思った。マッカーニスによれば疲労は食品適合不全の症候で、特定の食品が原因だろうと言う。その友人が好んで食べたのはベーコンで、暫くの間ベーコンとポークの類を止めてみた。結果はびっくりする程素晴らしかった。はじめに症状の悪化が見られたが、一週内に疲労は完全に消え精気を取り戻した。彼が仲間に治癒に到る経過を語ったとき、仲間達は全く信用しなかった。何か他の原因によるに違いないとして、納得させた上で昼食のステーキパイに細かく刻んだベーコンを混ぜて食べさせた。被験者となった友人は仲間が見守る中でためらう事なくパイを詰め込んだ。驚いた事に、食事半ばにして彼は皿を脇へやりテーブルに頭を置き、いびきをかいて寝込んでしまった。マッカーニスは「居合わせたた医師達は印象づけられ、潜行性食品アレルギーの何かがあるらしいと認めた。」と言う。

10年を経て、食品適合不全説はより広く認められようになったが、二重盲検比較試験による印象的成績にもかかわらず正統医学は尚疑問を持ち、権威筋の多くは機作の解明が不足しているとして容認に乗り気でなかった。この世界でベーコンが人を眠らせるなんて事があり得るか？ 如何にして穀物・ミルク・卵のような普通の食品が偏頭痛・頭痛・関節痛・下痢・運動過多・疲労・喘息・湿疹・鼻漏の原因たり得るか？ 更に、何故異なる症状の一群が全部の患者に発症したのか？ 専門医は機作の解明に努力をすることになる。

<免疫機構との関わり>

食品適合不全の研究は、歴史的にはアレルギーの研究につながり、最近では機

作の解明は免疫系を中心に為されている。古典的或は真のアレルギーの原因は攻撃分子即ち抗原に対する IgE抗体の産生にある。IgE は肥満細胞と結合し抗原、例えば食物の蛋白と結びつくことで架橋を形成すると、肥満細胞から媒介物質即ち化学伝達物質が放出される。媒介物質にはヒスタミン・セロトニン・プロスタグランディン等が有り劇的な影響を及ぼす。少量でも局所炎症を起こし、大量では循環系に入り毛細血管を拡張し、透過性が高まり血圧の急激な低下が起きる。アナフィラキシーショックとして知られる反応である。

アレルギー体質では実験的に、IgE の総量は特定の抗原に対する IgE量と同様に高値を示す。しかし食品適合不全と較べると、IgE の関与は両者間に決定的な相違がある。或実験によると偏頭痛の患者では原因食品に対する IgEに僅かの増加がみられたが、食品適合不全の殆どの症例に共通する決定的原因とは決め難い。

<免疫グロブリン E IgE>

IgE が関与する場所は腸壁と推定される。クロモグリックソーダは肥満細胞から媒介物質が放出されるのを抑える作用がある。食品適合不全患者の治療の過程で一旦除外した食品を再び食べると再発症するが、予めクロモグリックソーダを飲んで置くと応答しない。ロンドンのミドゥルセックス病院のジョナサン・プロストフはクロモグリックソーダを患者に試み、腸壁における IgEと肥満細胞の反応に、食品適合不全の基礎的な何かがあるだろうと結論している。問題食品を摂取すると腸壁で IgE抗体と結合し、局所に炎症を引き起こす。存在する IgE総量は極く少量だから真の食物アレルギーの特徴である急激な反応は起きない。しかし、炎症は腸壁の透過性を高め、より多くの消化されない食品分子を通過させ様々な症状の原因となる。

食品適合不全の患者は、一般に健常人に較べて腸の透過性が亢進している事が判ってきた。血中の完全な食品分子量が常人よりも少ない患者が見られる。この場合、分子は腸壁において抗体で免疫複合体と結合し限局された炎症を起こすことになる。

<循環免疫複合体 CICs (Circulating Immune Complexes)>

完全な食品分子が血液中に入ると抗体と共に循環免疫複合体(CICs)を形成する。この複合体形成は健常者でも見られる。健常人でも微量の不完全に消化された食品分子を吸収するからだ。免疫複合体の形成は食細胞がこれらの分子を排除するのに必要な準備行為である。食品適合不全患者の場合は健常人に比してCICsは分子的にも量的にも大きい傾向にある。更に、これに関係する抗体は健常人のそれ

と同じではない。細部についての意見は分かれるが、健常人のCICsでは IgG と IgA が優勢で、一方食物適合不全患者では IgAが少なく、より多くの IgGと若干の IgEが存在する。

この相違はCICsの炎症作用を促進するので重要である。IgE は肥腫細胞の化学伝達物質放出の引金となるが、非炎症性の IgAにはこの作用は少ない。

<全身性エリテマトーシス SLE (Systemic Lupus Erythematosus)>

異常なCICsが食品適合不全の原因であるとする確証は現時点で得られていない。血管壁の炎症に先立ち血管内に蓄積が起きる。自己免疫障害である SLEはこんな様相に基づく疾患である。SLE 患者は自分の蛋白に対する抗体を形成し、食細胞の処理能力を超える大量の免疫複合体が生じる。蓄積は腎臓・関節・皮膚・肺周辺の微小血管の存在する処に起き、発疹・関節痛・発熱を来す。

SLE は食品適合不全と平行関係にあるとも言われ、抗体は食物分子と結び付く場合を除いて、非常に緩いが同様の反応を起こすと考えられる。このことは或種の関節痛に対して説明的であり、脳血管とのかかわりが推定されるので偏頭痛に対しても同じ事が言える。しかし、現在のところまだ立証はされていない。

<リンフォカイン>

IgE とCICsの他にも推定される別の機作は、免疫機構の異なる細胞間に伝達結合を形成するホルモン様ペプチド、リンフォカインまたはサイトカインを介するものである。リンフォカインの一種インタフェロンがB型肝炎の治療に使われたとき、その副作用は頭痛・嗜眠・めまいに始まり腹部の不快感・腸障害・嘔気・関節痛と部位も症状も多様であった。リンフォカインの放出自体が、インフルエンザや他の感染の場合の全身的病感の大きな原因と推定される。食品適合不全のケースに見られる食品分子に対する異常な免疫応答は、リンフォカインの放出を促しそれが不快症候をもたらすと考えられる。世界のいくつかの研究グループがこのことを立証しようとしている。

免疫機構は食品適合不全に深く関与すると考えられ、それが全てであるかも知れない。患者のほぼ半数にその症候の原因となる食品を好んで摂取する addictive eating の嗜癖がある。この現象を免疫機構と関連付けるのは困難であるが、この種の食品は穀類やミルクであることが多く、無意識に摂られている。或者は毎食卵を求め、ロイヤル・リバプール病院のロナルド・フィンが見つけた例では毎日生の馬鈴薯を食べたと言う。

<内因性阿片様物質>

食品蛋白の不完全な消化は体内のペプチドホルモンに類似したある種のペプチドを創り出す。このペプチドの或物は脳内の内因性阿片様物質エンドルフィンと結合し、エキソルフィンと成ることが判った。穀類・とうもろこし・ミルクの不完全消化はこの様なエキソルフィンを創り出す。エキソルフィンが体内でその受容体と結合する過程はまだ明かではないが、これまでに解明された事実はその過程を示唆している。

関係するエキソルフィンの総量はうんと少ないから、穀類やミルクでは影響がないように見えるが、これらの食品は食品適合不全を疑われる患者には快感をもたらす可能性がある。しかしそれらが脳内で阿片の様に作用し addictive eating を含むいろんな症候の原因と結論するには、尚検討の余地がある。

<酵素の欠損>

食品が一部の人で阿片様物質やホルモン様ペプチドを創り出す機構について、確証はないが腸の大きい透過性、より多くのペプチドが腸壁を通して血流に入ること及び酵素の部分的欠乏が要因として考えられる。

エキソルフィンの一連の作用と酵素の関係は、推定の段階であるが酵素欠乏も食品適合不全との関係を疑われる。フェノール硫酸転移酵素 (PST) はフェノールの分解の第一段階に関与する。食品由来の偏頭痛を持つ人達は PST の一型である PST-p の欠乏がみられる。フェノールが偏頭痛を起こす機作は不明であるがハブテンとして、つまり蛋白と結合することで抗原として働くのである。

フェノールは又小児の活動過多の原因でもある。フェノール化合物、p-クレゾールの大量が患児の糞便中に検出される。腸内の細菌がこれを造るが、PST-p で分解される。活動過多の小児にはこの酵素が欠乏している。これに関してロンドンのクィーン・シャロツテ病院のセリア・ギブは或種の人工食品着色剤がイン・ビトロ試験で PST-p の強い阻害作用を持つことを確認した。強度に着色した駄菓子(junk foods)などの影響が疑われる。

酵素欠損の第二型は、タイラミンやフェニルエチラミンの様な、アミノ基転移酵素モノアミノキシダーゼに関連するものである。偏頭痛患者はこれらの酵素を欠くことが多い。アミンは脳血管を収縮させ、次いで反跳反応の結果血管が過剰に拡張し偏頭痛と共に視力障害を起こす。偏頭痛を誘引し易い食品として、チーズ・柑橘類・チョコレート・赤ワイン等は特に血管作用性アミンに富む。しかし、これらの食品に影響される人達は、偏頭痛に悩む人達に比してモノアミノキシダーゼの欠損がある訳でもないのが全てではない。

酵素欠損の第三型は硫化物の酸化に関連するもので、一連の酵素はこの反応を触媒し、臨床ではその効率をカルボキシメチルシステインを与えて硫化物/酸化硫黄比として測っている。全体の約20%にこの値の低下が見られ、食品適合不全患者ではこの数字は80%に達する。食物と塩素・天然ガス・排気・溶剤など普通の合成ケミカルに感受性を示す患者のみを対象にすると硫黄酸化能の十分でないケースは90%に達する。

<ケミカル感受性>

食品適合不全研究の先駆者である米国のサロン・ランドルフは1951年に初めてケミカル感受性患者を発見し、その後この発見が裏付けられることになる。

酵素欠損は、食物適合不全とケミカル感受性とのつながりを説明するべく現れた。こうした酵素は、元来の機能が細菌産生物や食品中の或物質特に植物性食品に含まれるものを分解する。至適酵素に若干の機能低下があれば、ケミカルが大量に取り込まれる前に、その影響が症状に出る筈である。この負荷が増大するに連れて酵素欠損は明かとなり、食物中の天然毒物への対応能力も、外部のケミカルが分解能を超えて取り込まれた場合と同様に抑制を受ける。もし感受性を示すケミカルを除外し得るなら、問題食品についても充分対応が可能と思われる。

<関連する生態機構>

食品適合不全に関わる生体機構の範囲は、腸の炎症・CICsの蓄積・リンフォカイン・エキソルフィンと酵素欠損等が推定される。これらの多様な作用機作がいろんな経路に共存し干渉し合い、或異常を別の増悪へ移行させると考えられ、少なくとも二つの欠陥プラス或環境因子が、症状発現の要因と推測される。この多因子複合説は食品適合不全の逆説の一つを解消し得るので魅力的である。同じ症状を持つ患者が二人といないという事から、それぞれの原因は単一なものでなく、多様な因子の複雑な組合せであろうと考えざるを得ない。

<腸内菌叢の変化>

前述の複雑な構図に加えて、新たな作用機作が浮上してきた。ハンターが過敏性腸症候（IBS）の患者について、胃腸炎の発症と抗菌剤の使用経過を観察したところ、IBSの発症は特に子宮摘出後に集中していることに気付いた。この手術に際しては大量の抗生物質が予防投与される。子宮摘出患者での二重盲検比較試験では、術前に抗生物質を使用しなかった患者はIBSの発症が殆ど無かった。

抗生物質と胃腸炎に伴う急性の下痢は腸内菌の減少、構成の変化、菌叢の再編

成を来す。IBS 患者の腸内常在菌は、健常人のそれと異なることが判っている。

ハンターは或食品だけで生育する特定の細菌種が、腸内菌叢中で圧倒的な数になる為ではないかと考えた。攻撃性細菌によるホルモン様ペプチドと他の物質の毒性産物が症候につながるが、発症はその細菌が必要とする特定の食品を食べた時だけに限られる。この筋書きを裏付けるための腸内菌叢の代謝に関する資料は極めて少ないが、この仮説の検証作業がアデンプルックで進められている。

<カンディダ>

ハンターの研究計画から浮上した一つの微生物は、論争を生むこととなったカンディダ *Candida albicans* というイーストである。ハンターらはそれが若干の関係があるとし、食品適合不全の根本原因は恐らくこれであろうと考える研究者もいる。後者のグループによればカンディダは腸内で、特に糖に富む食餌や抗生物質の投与により繁殖する。避妊のピルも同様にその成長を助けるとも言われる。或条件下でイーストは通常の単細胞型から腸壁に侵入し微穿孔を造る菌糸体に変化すると言われる。理論的には、この事が腸の透過性を一層高め、カンディダ毒素が一般に免疫機構を抑制し問題を悪化させるのである。

カンディダは時に爆発的に繁殖することがあり、下痢・膨満・腹部痛・乾癬・抑鬱等の重い症候の原因となると推定されるがまだ議論の余地が残っている。

食品適合不全に関する最大の疑問は、特に近年にその症例が増加してきたことで、今のところ全貌を解明することは不可能に近い。専門医によると衰弱性慢性症状の10ないし30%と推定されるが、疑わしいものを含めると推定範囲は90%迄拡大する。食品適合不全を早い時点で推定する機会は殆どゼロであるにも拘らず患者は殖えつつあると言う。アフリカでの疫学的研究は食品適合不全につながると思われる疾患クローン病は、近代都市生活の特徴であることを示している。

食品適合不全の成因についての考察の内、今世紀後期の流行であるとする考えは説得性がある。1940年代以来、広く使われるようになった抗生物質は腸内菌叢を阻害しカンディダの増殖につながり、合成食品着色料の中には酵素を阻害するものがある。食品・水・空気の中に様々なケミカルが検出される近年の環境は、酵素欠損の個体の問題を益々増幅するだろう。早期離乳に伴う人工栄養が食品に対する過剰免疫応答を導いたことは疑い無い。食品適合不全は我々自身が創り出した様々な環境に対して、人体は全てを受け入れられるものではないと言うことの単純な証であろう。(Linda Gamlin: New Scientist, 15 July 1989)

< エピローグ >

現代医療が病気の治療に重点が置かれているのは出来高払いの健康保険制度のためかも知れない。体質の改善となれば民間療法的色彩が強く感じられる。専門家による医学的説明は何処までされているのだろうか？

断食や食養という療法に医学の盲点が有りそうに思える。この食品適合不全とそれらを重ね合わせると、何か手がかりが掴めないであろうか。

体質はそれぞれ相異っており、健康への道は皆一様でなく、改造するにはその人の体質に合った方法を採用しなければならない。

各人各様の虚弱体質を改造する方法は複雑多岐に見えるが、その裏に貫かれている法則とでも言うべきものを要約すると、「体質改造の決め手は、常識から考えて合理的なものの中には見出されない。むしろ非合理的と思われるものの中にある。」と言える。

科学の発達が人類に繁栄と福祉をもたらすと信じて営々と重ねた努力は、今や正しかったかどうかを反省する重大な時期である。近い将来、自然食をはじめとする「自然との調和生活」礼賛が起こって来ると予想される。この時虚弱化した現代人を自然生活へ戻す架け橋として健康体への改造が必要である。

肉体の改造は、セリエのストレス学説に基づけば、

「生体の適応能力を上手に応用して、体質改造へ導いてゆくこと」であり、ストレッサーが適応能力の限度内であれば、生体は徐々に体質を変えながら環境の変化に適応してゆく。（甲田光雄：断食療法の科学・春秋社）

(Yo)

環境と健康 -リスク評価と健康増進の科学-
Vol.2 No.5,6 (合併号) 1989年11月20日発行

編集・発行 財団法人 体質研究会
編集人 菅原 努
発行所 〒606 京都市左京区田中門前町103-5
バスターールビル5F
財団法人体質研究会
TEL (075)702-1141 FAX (075)702-2141

* * * * *
* 技術と経験に基づいた *
* 精度の高い各種検査を行います *
* * * * *

【臨床検査】

血清学的、血液学的、病理学的、寄生虫学的、
生化学的、微生物学的、生理学的・・・各検査

【公害検査】

水質、土壌、食品、底質、汚泥、体液、大気・・・

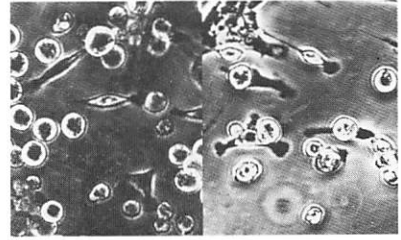
株式会社 血液研究所
(財)体質研究会 血液研究所

〒606 京都市左京区一乗寺大新開町26

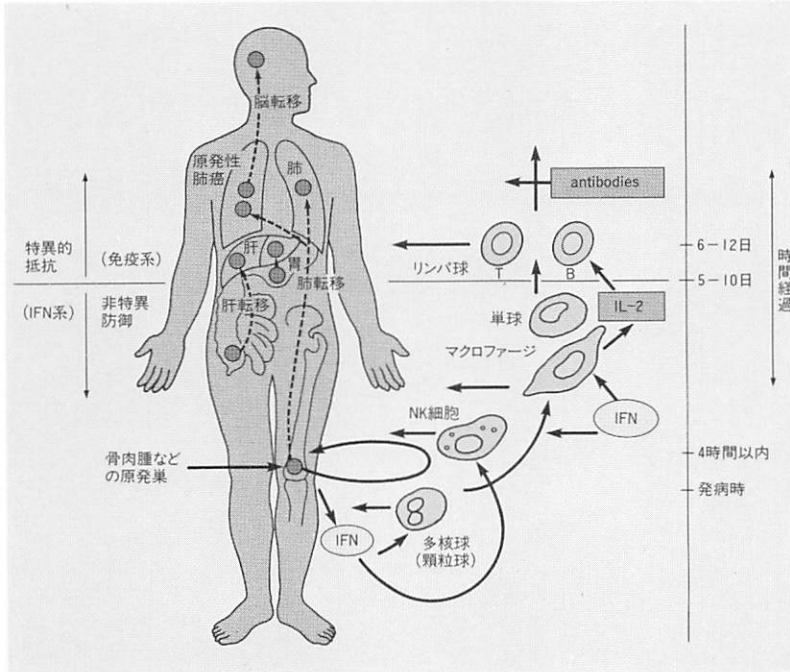
TEL (075) 781 - 7118 (代)

ボンナリネ

BON-NARINE



インターフェロン産生能を高めるボンナリネ



発病(腫瘍・ウイルス病など)後時間経過と生体内防御機構に活躍する諸細胞と諸因子との関連性
 出典: 岸田 綱太郎: Interferon、日本医師会雑誌93-8、付録、臨床医のための免疫科学

人間の体には元来、できたばかりの癌やウイルス感染症といち早く戦う生まれながらの仕組みが備わっていることが判ってきました。この仕組みが正常に働いて、癌、ウイルス感染症、成人病などを自然に治せた人は幸運ですが、この仕組みが正常に働かない場合に癌などが進行して行くのです。

この仕組みによって造り出され、種々の病気と戦うのがインターフェロン(IFN)という物質です。しかしこのインターフェロンという物質を体の中で造り出す能力には個人差があります。ボンナリネはこの能力を高めます。

研究指導 財団法人 京都パストゥール研究所
 発売元 財団法人 体質研究会



(財)京都パストゥール研究所では「ナリネ菌」と健康の関わりを解明する研究が進められています。
 (財)体質研究会では、健康増進を目指し、種々の研究活動を行っています。

財団法人 体質研究会
Health Research Foundation