

# 環境と健康

リスク評価と健康増進の科学

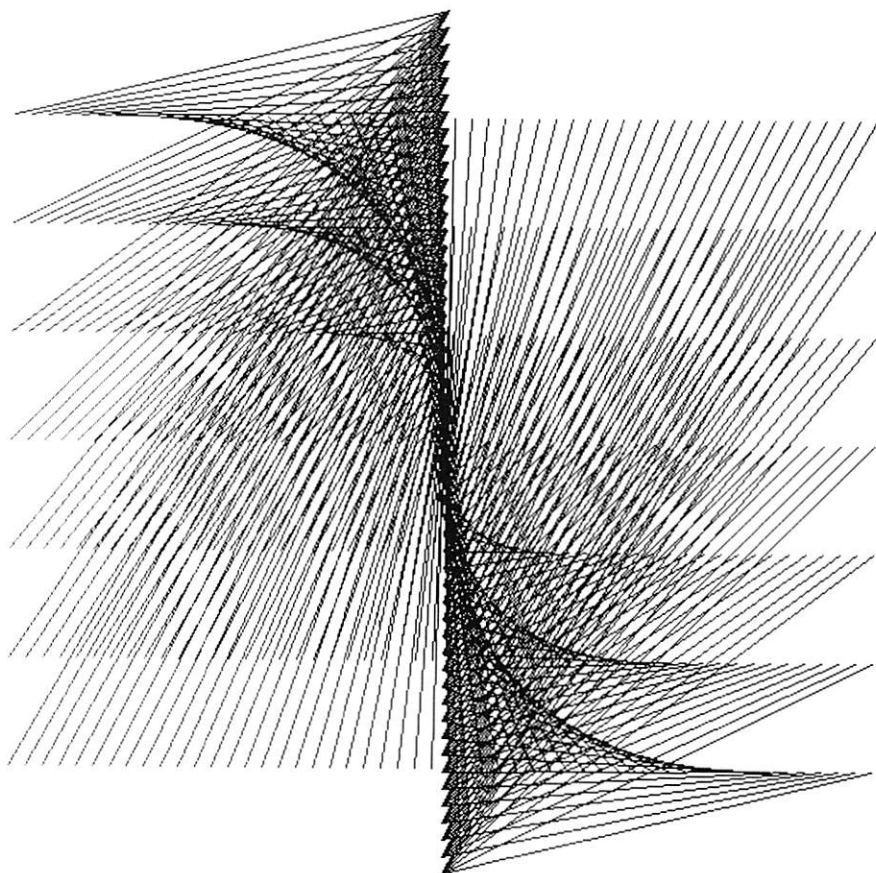
Vol.4 No.1

February,

1991

*Environment and Health*  
Scientific Approaches to Risk Estimation and Wellness

より広く、より多く、地域医療に貢献するために



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……

眼球銀行

BLOOD RESEARCH

財団法人 血液研究所  
体質研究会

本部 〒606 京都市左京区一乗寺大新開町26 TEL.075(781)7118(代)・FAX.075(722)8170  
舞鶴センター 〒625 舞鶴市字北吸1055-3 舞鶴市医師会メディカルセンター内 TEL.0773(64)0828(代)

登録番号

京都府衛生検査所登録 第3号・京都府衛生検査所登録 第17号・京都府計量証明事業登録 第1010号

**環境と健康**  
**-- リスク評価と健康増進の科学 --**  
**Vol. 4 No. 1**                      **February 1991**

**目 次**

**【 論 説 】**

現代養生訓序説 ..... 1

**【 癌 】**

癌の治療と体質の改善（その2）  
増効される放射線治療法 ..... 12

**【 研 究 】**

I. 動物細胞における  
放射線細胞がん化のメカニズム ..... 18

II. 健康リスクの予知指標に関する疫学的研究  
— 原爆被曝者の意識・実態調査 — ..... 25

**【 BIO-UPDATE 】**

カビの話 ..... 34

**【 EVENT 】**

日中放射線疫学共同研究  
Feasibility Study ..... 38

**【 サロン談義 】**

ヒトは何才まで生きられるか ..... 40

## 現代養生訓序説

菅 原 努

### 1. はじめに

現代ほどみんなが健康を志向している時代はない。昔は身体のごときは犠牲にしても立身出世とか大事業とかを目指したであろうが、今では先づ何よりも健康である。ではその健康とはどんなものかと問うと答は必ずしも簡単ではない。いつも先づ出てくるのはWHO（世界保健機構）の定義である。すなわち「健康とは単に疾病または病弱の存在しないことでないのみならず、完全な肉体的、精神的および社会的福祉の状態である。」とし、これは基本的な人間の権利であると言っている。これは1978年9月12日にWHOの主催でソ連のアルマアタ開催されたプライマリヘルスケア国際会議での宣言（いわゆるアルマアタ宣言）にある言葉である。確かにこの言葉は、医療どころか食物も十分に摂れない、あるいは人権を一方向的に抑圧されているなど、世界の様々な状況に対して目指す方向を示したのものとしては意味がある。そしてまた健康というのは単に身体的なことだけでなく精神的な面もまた社会環境も整わねばならないという点を指摘したことは大いに同感である。しかし、一応先進国の一つのリーダーにまでなった我国で、これから健康を考える時に、このお題目のような定義で実際に役立つだろうか。ことに21世紀を迎えていよいよ高齢者社会になる我国でこの青年のような定義のみでやっていけるだろうか。老化学の一端を勉強して来たものとして、現実と科学の間から、これからの健康への考え方をみようというのが私の出発点である。

もう一つ最近よく読まれているときく本に西丸震哉の「41才寿命説—情報センター出版局、1990.8」というのがある。確かに我々日本人は統計上は世界一の平均寿命を誇っているが、欲望と快楽に溺れた現代社会はむしろ短命化の方に向かっていくという指摘はある意味では当たっている。しかしそこから飛躍して昭和34年(1959年)以降日本人の生存条件は劇的に変化し、これからの寿命は41才になるのだというのは全く賛成できない。ことに科学者の立場に立てば41才という数字が出て来る以上計算の根拠がなければならない。この本では1975年当時15才未満のグループでは39~43才、つまり41才で半減すると言ってそのカーブを示しているが、その数字が何から引用されたものか明かでない。私達の持っている生命表その他からはそんなことは考えられない。

私達はもっとしっかりと現実をみて知っている。科学的に現象を分析し、健康

についてもっと科学的に考えることができる。勿論科学は万能ではないし、健康の問題は現代の分析的な科学だけでは解決できないこともよく知っている。それだからこそこに述べるのは健康科学ではなく養生訓であるのだ。しかし、みんながもっと冷静に論理的にものを考える必要がある。原子力に対して一時広瀬隆というジャーナリストが、論理的に全く飛躍だらけの話をいかにも論理的な如く見せかけて女性達の情感をゆすぶったということがあったが、健康に対しても同じことがあってはならないと考える。

## 2. 個人の健康と国民の健康

平成元年(1989年)には我国の平均寿命は男75.91才、女81.77才になり、また記録を更新したと厚生省が発表した。しかし私の周囲では未だその平均寿命に達しないのに友人が次々と死んでゆく。確かに平均寿命はあくまで平均だからそれより早く死ぬ人が居ても、他方もっと長くいきる人も居るのだからおかしくはない、と言えばそうかも知れない。この点は前述の西丸震哉の本にも書かれているように、人々には寿命の延びが実感出来ないものである。これは経済面でも同じことで日本が経済大国になったと言っても庶民の我々には全く実感がなく外国の友人の家を訪ねては我が兎小屋を思い出すというのが実際であろう。しかし戦後の物のなかった頃のことが頭にこびりついている私にはやはり日本は豊かになったのであり、中国やソ連の友人が訪ねて来て店頭品物の豊富なのに驚くのと見ると国の経済力というものを実感する。この違いは何処にあるのか、それは個人の問題と集団の問題の違いであり、科学的に言えば統計データとその中の個人との違いである。たばこは肺癌の原因になると言うが、あの人はあんなにたばこを喫っていたがあんなに長生きした、という話は正にこれの良い例である。人間は個人でもあるが、必然的に社会の一員でもあり社会を無視することは出来ない。同じようなことは、反対の場合もある、例えば発癌物質が食物の中に含まれていたとして、癌になる確率は10万人に1人ですからそんなに心配しなくてもと言うと、それで若し私とその10万人の中の1人であれば大変と心配する。これらはすべて集団と個人との問題のつかまえ方を混同しているところに原因がある。本論ではこの点を見つめながら考えていきたい。

個人として健康に留意することは結構なことである。しかしその住む環境としての社会(個人にとってはその属する集団が作るもの)の健康状態が悪くても何にもならない。衛生状態の悪い国へ旅行して、「生水は駄目、生野菜も駄目ですよ」と言われて、そこで自分だけで健康が守れると思いますか。

### 3. 健康増進

さて話を元に戻して我々の健康のことを考えよう。前のWHOの宣言でも“人々の健康を確保し増進するため”という言葉が使われており、厚生省の研究所にも健康増進部と言うのがある。一体健康は増進できるものであろうか。健康というのがWHOの定義の如くであるとすれば、これは正に理想の状態であって、それを更に増進させるとは一体どういうことか。人々は多分ジョギングをしたり、何かスポーツで鍛えて体力を増強させることが健康の増進であると考えよう。しかし、スポーツ選手が必ずしも長命ではなく、一時的に体力を増強することが本当に健康の増進と言えるだろうか。

私はもっと単純に考えている。現在を元気に楽しく生きがいをもっておくり、将来に対してはその延長としてすこやかな長寿を楽しみたい。健やかな長寿とは、若い時には自分や家族など自分の周辺が中心であった目標を次第に外に移し、それまでの知識や経験を社会のために役立てることを生きがいとし、それが出来る程度に元気でいたいということである。いずれそれも老衰に終わるであろうから、そのことを認めた上で、このような立場に立って健康増進を私なりに解釈すると、それは疾病（ことに成人病）の予知予防と生理的年齢の進行を少しでもおくらせることにある。そしてこれらは総合して老化制御という言葉におきかえることが出来る。

私の考える老化制御とその可能性については別に論じた（Vol.4.No.1,1~13）のでそれを参照して頂きたい。

もう一つ、健康増進という言葉の裏には、バイオテクノロジーの進歩に対する大きな期待がある。しかし、ルネ・デュボスが「健康という幻想一紀伊国屋書店1977.5」に述べているように、“病気から永久にのがれられるなどとは、人類の福祉のためにつくられたエデンの園の空想から生じた夢にすぎない”。もう少し彼の論を紹介するならば、“幸福と健康とは、絶対的な永続性のある価値をもちえない。”“これらの現れのすべてに生物学的な成功をおさめうるか否かは、適合性の尺度で決まる。そうして適合性をうるためには、変化しつづける環境の全体に対する、たゆまざる適応努力がいるわけである。”

これらの言葉は今でも生きている。確かにバイオテクノロジーの進歩は多くの伝染病をおさえたり、致命的な疾病に対して延命効果を発揮してきた。しかしそれは人口の爆発を生み、生命の質が問題視されるように新たな問題を生んでいる。またバイオテクノロジーの基礎になる科学そのものが、その限界と新しいパラダイムの設定をせまられている。ことに長寿社会といわれて多くの高齢者の健康問題を考えると、生物としてにさけて通れない死とそれに向かう過程としての老化

はいくらかの修飾は可能としても本質的には避けられないものと言わざるを得ない。

私自身も70才になろうとして、その割には講演や会議に走り回ったり、一日原稿を書いたり元気になっているが、高血圧を薬でコントロールし睡眠や食事には気をつけ、また老人性白内障に悩んでいるというのが実態である。しかし、私はこれでいいのだと思っている。昔から一病息災というが、今では二病か三病で息災が得られる時代である。デュボスをまつまでもなくエデンの園での永遠の幸福は得られないように人間は出来ている。生物の身体は使わなければ衰える。これは脳も心も同じである。適当な刺激がなければならない。とって刺激が強すぎれば傷害される。この動的バランスを如何にうまくとるかと言うことで人間の健康は保たれていくのであろう。

#### 4. 科学以後----トランス・サイエンスの考え方

さて長寿時代の健康のために老化をどこまで制御できるかと言うことを科学的に研究しようとする。ここで大きな問題にぶつかる。一つは当然のことであるが、これは人間についての研究であるという点である。当然のことながら人間に勝手な実験をすることは出来ない。そこで動物で実験を行って、それから推定するか、人間の集団（これはグループのことも、地域のことも、国のこともある）について比較調査をする-----これを疫学という----- かしか方法がない。前者では一般に寿命が短い実験動物と人との違いをどう考えるかという問題があり、後者では集団を統計的に比較するという疫学の限界の問題がある。疫学の限界というのは、この場合で言うところある食事成分や運動などと健康の間にある相関があることを示すことは出来ても、それは原因と結果との関係を示すものではないと言うことである。分析に使わなかった未知の因子が関係しているといった可能性を否定することは出来ない。

さてもう一つの基本的な問題は科学的研究法の限界という基本的なものである。例えばある食品が癌の予防に役立つということが、動物実験で示され、またその食品摂取量の多いのと少ないのと2つの集団の比較から疫学的に示されたとする。しかし上述のようにこれだけでは未だ人間における因果関係を示していない。すなわち科学的には未だ証明されていない。そこでこの予防効果を主張する人に社会は、あるいは国家は証拠を示せという。科学では仮説は実験によって証明されねばならない。この場合では、この食品を一定期間摂取した集団としない集団を作ってそれを長期間（癌を最初の段階でおさえると考えれば10~20年）観察しなければ結果は出ない。その時でもその集団のすべての人が指示通りその食品を取

ったか、または全く取らなかったという保証をどうして得るのか。若し有効だとしてそれが証明されてo.k.が出されるのが20年後とすれば、それは今の日々癩を心配している人々に役立たないではないか。もっと現実的にこの実験に必要な経費が何兆円にもなるとしたら一体誰がそれを負担するのか。結局科学的に自信を持って言える証明は出来ないし、時間と経済の面からも不可能である。

同じようなことは他にも沢山あって、結局は現在は多くのことが科学に基づいて計画実施されているが、厳密な意味での科学的証明のないまま、その仮説を信用して実施されているというのが実状である。一体何時の間にこんなことになったのか。ガルブレイスが現代は不確定性の時代であると言ったが、彼は経済社会や政治を示してこのように表現したが、今やこの中に科学が含まれるようになった。その代表的なものは地球温暖化の問題であろう。科学的には多くの推論があり未だそれが起こりつつあるかどうかについても異論がある。しかし、若し本当にそうなら起こってしまってからでは遅いということで、このままでは温暖化が進むという仮定のもとに急いで対策がとられようとしている。科学も正に不確定性の時代に入った。この問題を食効の立場から既に、もう少し詳しく論じたので、それを参照して頂きたい。(本誌 Vol.3.No.6.P.1~11,1990)。

さて、この不確定性の時代を科学以後と呼ぶとして、このような不確定な問題を残したまま先に進まなければならないのは健康増進の問題でも同じである。ワインバーグはこれをトランス・サイエンスと呼んだが、私はこのような意味をこめて、ここに書かれたようなことを健康科学と言わないで養生訓と名付けてみた。この点は十分注意が必要で”癌予防の12ヶ条”などと言うのも、同じ範疇に入れるべきものである。ところがこれが科学者によって出されたので、多くの人がこれは科学的事実であると誤解している恐れがある。これもやはり養生訓なのであろう。しかし養生訓こそ大切で、科学以後の時代は不確定とはいえ一番頼りになるのが、このような養生訓であるということを強調しておきたい。

## 5. 良い環境

健康増進のためには、個人として種々の配慮をすると共にその個人をとりまくものとしての環境が大切なことは言うまでもない。それには個人にとって極めて身近なところから、地域、国、さらに地球規模のものまでである。その各々をここで取り上げることとはとても出来ないが、それらを広く取り扱う一つの考え方として健康リスクをここで取り上げたい。

「虎穴に入らば虎児を得ず」と諺にもある通り、利益にリスクはつきものである。今日の科学技術の時代は、そのひづみのために前例のない規模で疾病、



外傷、死亡のリスクが生じていると多くの人が信じている。公害、航空機事故、薬物中毒、有害食品添加物、放射線障害、等々が人々の心をおびやかしている。これはまた「古き良き時代」への回帰をうながしている。しかし本当にそうだろうか。この中で人の命を危うくしているものは何か。このようなことを客観的に評価し、それへの対応のよりどころにする為にリスク評価ということが行われるようになった。

ここでリスクというのは、人の命と健康損失に関わるものである。定量的に比較するためには、いくつかの表し方が用いられるが健康影響としては

リスク = 頻度（集団について）または確率（個人について）

すなわち、ある命または健康に損失を与えるような現象がその集団でどのような頻度で起こるか、また個人としてはそれが生じる確率はどの位かであらわされるというのが適当であろう。発癌とか事故死とか言った単純に表現できないようなもの、たとえば健康を傷害されて何日か休まねばならないと言ったものでは：

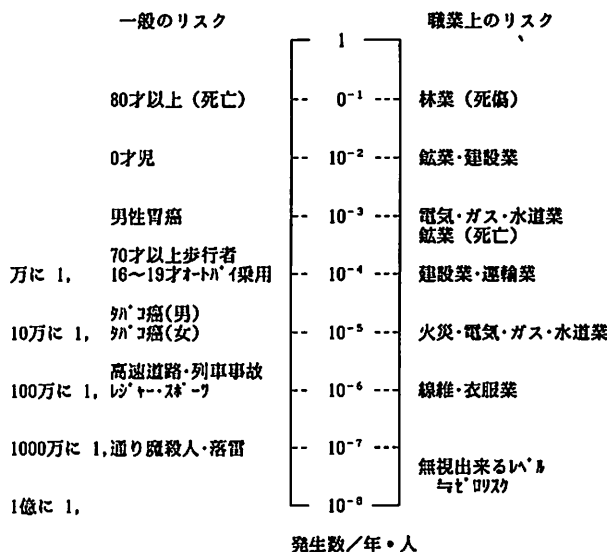
$$\text{リスク} = \sum i (s, p, x)$$

s: 何が起こるか（シナリオ）

p: どの程度起こるか（シナリオの起こる確率）

x: 結果または損害の大きさ

図 1 1 我國の最近の統計による一般のリスクと職業上のリスクの比較



とでも書けるが、未だこのような一般式を健康リスクについて論じることは一般には行われていない。

具体的に我国での死亡に至るような健康リスクを、いろいろの面から集めて比較すると図1のように並べることが出来る。この図については、さらにこれを精密にし、また精度を高めるために我々は日々資料を整えつつあるが、何か新しい問題が生じたときにそれがこのリスク一覧のどこに位置するかは対応を考える上で重要な参考になろう。表1は同じリスクはどんな場合

表 - 1

## リスク比較

次の事項により 100 万人当り 1 人死亡	
650km の航空機旅行	
100km の自動車旅行	
デンバーに 2 カ月滞在	
石造りの家に 2 カ月生活	
1 ~ 3 本の紙巻き煙草	
1.5 分の登山	
60 歳で 20 分の生活	
2 ½ 週間の経口避妊薬の使用	
1/2本のワイン	
10mrem の被曝	最大許容線量率での1/2日間の被曝（職業的） または、原子力発電所の近傍での3年間の生活

に考えられるかを比較したものである。実際にはそのように言っても人の心はリスクという一つの数字だけで、その受取り方が決まるものではない。自動車事故で毎年 1 万人以上の人々が死んでおり、それをリスクになおすと  $10^{-4}$  すなわち 1 万分の 1 で、航空機事故死の確率 100 万分の 1 より大きい、人々は航空機の方に不安を感じている。このようなことを、リスク・パー

セプションと言ひ、数字以外の人の心のあり方の問題として社会心理学の問題になっている。ここでは、そのことは承知のうえで、なお人々が健康リスクというものを理解して、その判断の資料に取り入れることを期待してさらに論を進めたい。

ただし、個々の場合の健康リスクについては多岐にわたるので、本誌の他の報告にゆずることにする。

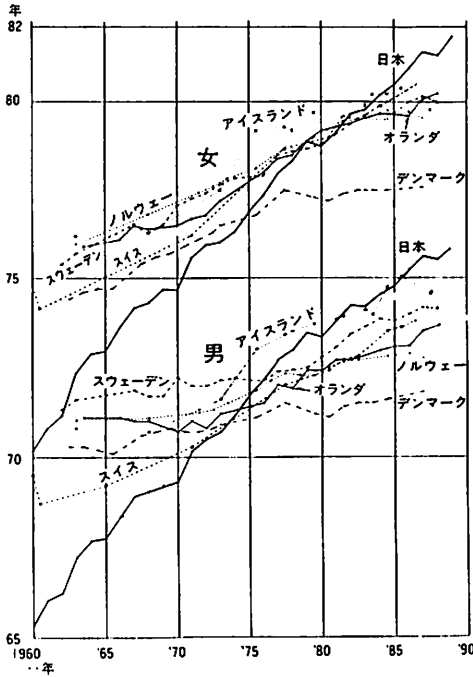
## 6. 日本人の寿命予測

日本人は今平均寿命の上では世界最高を誇っているが、これはどんな意味があるのか。西丸震哉が主張するようにこれからどんどん寿命は短くなるのか。逆にこの長寿命が本当に健康につらなるとしたらそれをもたらしたものは何か。逆に欧米諸国は同じ立場の先進国であるのに我国に負けている理由は何か。これが分かれば、輸出過剰で袋叩きにあっているのに対し、健康と長寿の秘訣を世界に輸出することによって世界から感謝されるのではないか。私はこんな夢を持ってこの問題に取り組んでいる。

現在のところ、具体的にこの秘訣を示すところまで研究が進んでいないが、日本の長寿は今のところ本物であり、これからはどう予測しうるかを示したい。

20 世紀になっての先進国での平均寿命の伸びは、乳幼児死亡の減少に負うところが多い。我国では特に平均寿命の伸びが昭和 35 年（1960 年）頃から特に著しいが、これには乳幼児死亡率の減少が大きくきいていて、決して高齢者が健康になった訳ではなかった。しかし昭和 45 年（1970 年）頃からは高齢者の死亡率も次第

図-2 平均寿命の長寿国比較



資料 U. N. "Demographic Yearbook", 等

に低下し、その平均寿命への効果も現れてきている。図2は平均寿命の年次推移の国際比較であるが、我国が1960年の先進国最下位から約20年間で先進国中位においつき、遂にこの数年前から世界の最先端にあることがわかる。ただ問題はこの数年間の推移で、やや停滞気味でようやく今年の統計で少し更なる伸びがみられたという点である。

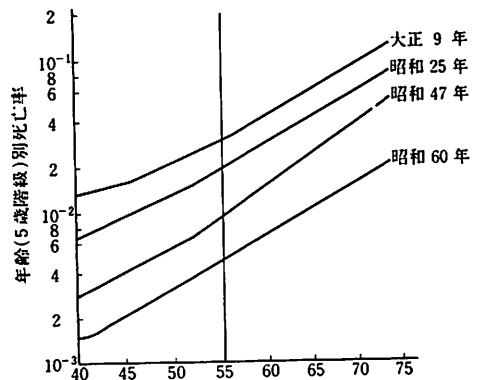
平均寿命というのは、このように乳幼児死亡などが影響し、国民の健康度を必ずしも正確に映したものとはいえない。そこで図3を見てほしい。これは各年齢毎の死亡率を対数目盛で縦軸にとってその年齢変化を表したものである。これが40才以上ではほぼ同じ直線であり、これが年々平行に下って来ていることが分かる。米国その他のデータを入れても図4に示すようにこの直線の傾きは変わらずただその高さが違うだけ

である。このような表現をゴンベルツ直線と呼び、この直線が下にあるほどその国民の健康度が高いと判定される。ここで取り扱っているのは40才以上なので、当然乳幼児死亡は問題にならない。

我国では大正9年から昭和60年にかけて着々と国民の健康度が上がっていることが分かる。そこでこれの年次推移を知るために、どの直線も互いに平行であるとして、その位置(高さ)を知るために人口10万対の55~64才までの死亡率をプロットしてみたものが図5である。我国の値は直線的に低下してきたが、1985年頃から低迷し始めて来たことが分かる。オランダ、西ドイツ、フランス、スウェーデン、米国などの

1986年と1987年の死亡率を日本のものにあてはめて、日本の何年に相当するかを

図-3



日本人男子のx歳の死亡率の推移

調べた。これによるとこれらの国では、我国に比し10年以上の遅れがあること、しかし我国の1986-87年の停滞に対し、これらの国では我国の過去と同じくらい（オランダ）あるいはその半分位の速さ（他の諸国）で向上に向かっていくことが分かる。図の右端の点線は1986年の成績から外挿した予想値であるが、現実には実線の如く予想と大きく違っている。従って平均寿命で見ると、まだ少しは延びうるが、ゴンベルツ曲線で国民の中高年の健康度を見ると頭打ちの可能性があるとということである。

図 - 5 我国の55~64才の死亡率(10万人対)の経年変化と1986年現在の各国の同死亡率の比較

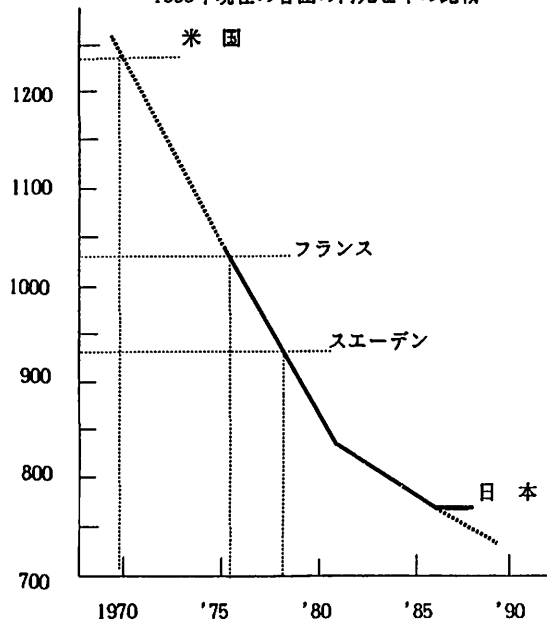
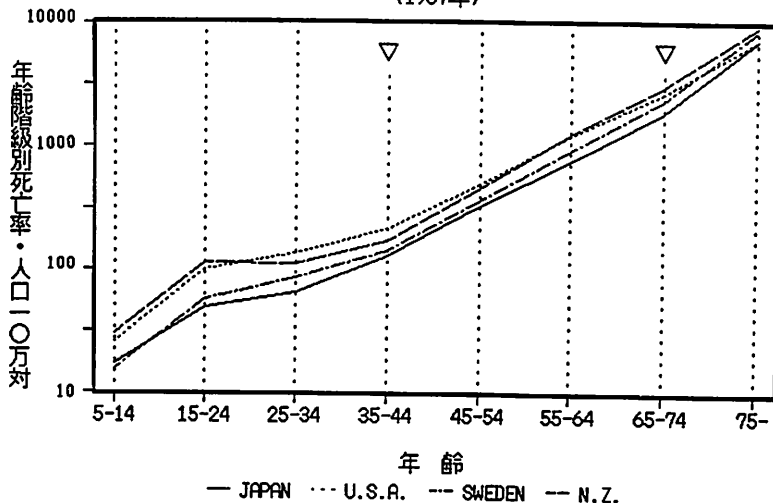


図 - 4 ゴンベルツ曲線と国際比較 (1987年)



その理由であるが、確かに食生活の欧米化は必ずしも好ましいものではない。その一例はブラジルに戦後移民した日本人についての森口幸雄の研究である（ブラジルにおける老年医学—すこやか長寿への道、家森幸男論P.20-21、保健同人社、1989.2）。そこでは肉が野菜より安く”貧乏人は肉を食え”と言われる位で肉は

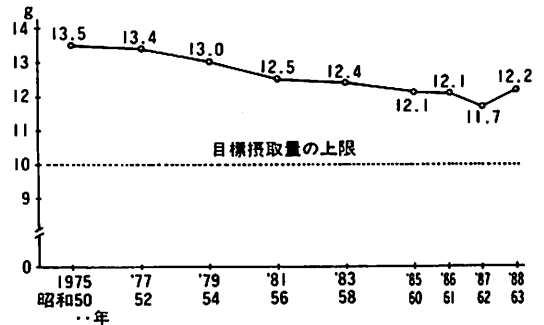
日本人の18.8倍、砂糖も3.4倍もとっている。その日本人移住者は日本に住む日本人より17年も早く死んでいた。そこで日本式食事の普及に努めたところ年々心血管疾患が減少した。また食生活の変化と短命化を論じたものに欄原村の例がある。(短命化が始まった。農文協文化部、農文協刊 1986.1)

これらの2つの日本人についての統計は、我々のライフスタイルに

対して警鐘を鳴らしている。それでは今までの日本式食生活をそのまま保てばよいであろうか。最近の疫学データは、2つのさらなる努力目標を示している。その第一は食塩である。図6は我国の食塩摂取量で確かに年々減って来ているが未だ10g/日の目標に達していない。

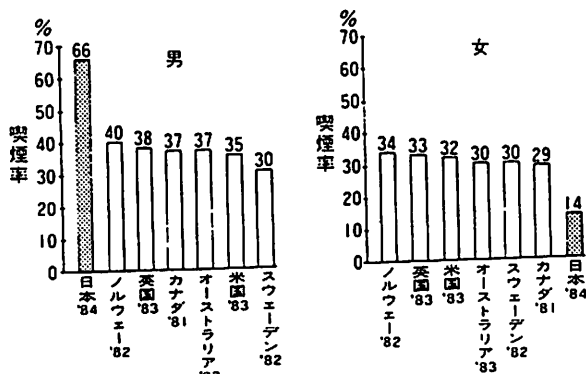
今迄の摂取量の減少で脳卒中は確かに減ったが、最近の家森らのデータでは、若し目標値を下まわって2g食塩摂取量を減らすことが出来れば、国民の寿命は1年延長すると予想している。(家森幸男：患者ゼロの社会をめざして、長命から長寿へ家森幸男・島久洋編ナカニシヤ出版、1990.3 P.37-49) また図7は我国の男女の喫煙率であるが、男は先進国のうちでダントツである。これを欧米並みに1/2にすることが出来れば、さらに寿命が延びるであろう。

図-6 1人1日当たり食塩摂取量の年次推移(全国平均)



注 昭和58年「四訂成分表」により、以前の年は再計算している。  
資料 厚生省「国民栄養調査」

図-7 世界各国の喫煙者率の比較



資料 厚生省「喫煙と健康」

厚生省は毎年痛や心筋梗塞など特定疾患が医療の進歩で死因でなくなれば、計算上どれだけの寿命が延長するかを表で示している。それが表2で、夫々1~3年の延長が予想される。しかしこれを逆に見れば医療の進歩により病気の治療はどんなに進んでも寿命にすれば数年にしかならない。他方図4に示したことは、ゴンベルツの曲線の傾きは世界中の人間にあてはまり、結

局この勾配が人の老化の早さをきめているということである。この曲線の位置をもう少し下げることが出来るであろうが、それは平均寿命としては数年で、飛躍的な伸びはこの勾配が変わらなければ期待できない。この勾配を決めている本態は何か。これこそ加齢学の最もチャレンジングな課題である。

表 - 2

死因別死亡確率及び特定死因を除去した場合の平均寿命の伸び

平成元年(1989)

	死 因 別 死 亡 確 率 (%)								特定死因を除去した場合の平均寿命の伸び(年)	
	男				女				男	女
	0 歳	20 歳	40 歳	65 歳	0 歳	20 歳	40 歳	65 歳		
悪 性 新 生 物 28-37	26.03	26.27	26.47	24.02	17.38	17.46	17.32	15.05	3.59	2.58
高 血 圧 性 疾 患 48, 49	1.08	1.10	1.11	1.25	2.08	2.10	2.12	2.25	0.07	0.13
心 疾 患 46, 51, 52, 54-56	19.97	20.15	20.30	21.30	24.14	24.30	24.45	25.40	2.07	2.28
脳 血 管 疾 患 58-60	14.63	14.79	14.98	15.73	18.94	19.09	19.23	19.79	1.41	1.72
肺 炎 ・ 気 管 支 炎 62, 63, 66	10.99	11.09	11.26	12.80	9.37	9.42	9.49	10.06	0.85	0.70
慢 性 肝 疾 患 ・ 肝 硬 変 73	1.87	1.89	1.90	1.17	1.05	1.06	1.07	0.90	0.31	0.15
腎 炎 ・ ネ フ ロ ー ゼ 症 候 群 ネ フ ロ ー ゼ 76, 77	2.12	2.13	2.16	2.32	2.39	2.40	2.41	2.48	0.19	0.21
精 神 病 の 記 載 の な い 老 衰 88	3.33	3.37	3.44	4.04	7.46	7.53	7.60	8.19	0.16	0.41
不 慮 の 事 故 ・ 有 害 作 用 E104-114	3.49	3.15	2.70	2.11	1.95	1.82	1.74	1.61	0.85	0.55
自 動 車 事 故 (再) E104	1.47	1.25	0.92	0.64	0.63	0.56	0.49	0.38	0.45	0.17
自 殺 E115	1.88	1.87	1.52	0.89	1.36	1.35	1.18	0.86	0.46	0.30

注 死因欄の数字は、人口動態統計死因簡単分類番号である。  
資料 厚生省「平成元年簡易生命表」

そこで我々の養生訓は現在の制約のなかで、国民の健康を一番良い状態に保ち、個人としても健やかな長寿を楽しむことを目標にすることになる。その具体的なことは別の機会にゆずることにする。

# 癌

## 癌の治療と体質の改善 (その2)

…… 増効される放射線治療法 ……

(財)体質研究会理事・主任研究員

京都大学名誉教授 鍵谷 勤

まえがき

前回述べたように、放射線は手術で摘出治療できない癌も治療することができる。多量の放射線を照射すると癌は治るが、正常な組織も損傷を受けるので照射する線量は制限される。

本稿では、放射線治療の原理と改良されるべき点について述べ、治療効果を増強する方法として、物理的増感法としての温熱療法および化学的増感法として修飾薬剤を用いる方法の現状について述べる。

### 1. 放射線治療法と改良点

局所の癌の治療に最も大きく役立っている外科治療法は極めて高いレベルにあり、現在の治癒率(約60%、17万人)が限界であろうと考えられている。これに次ぐ放射線治療法は長い歴史(85年以上)のある技術であり、毎年4.9万人もの患者を救っているが(北米の推定値に基づく推算)、まだまだ改良の余地がある。

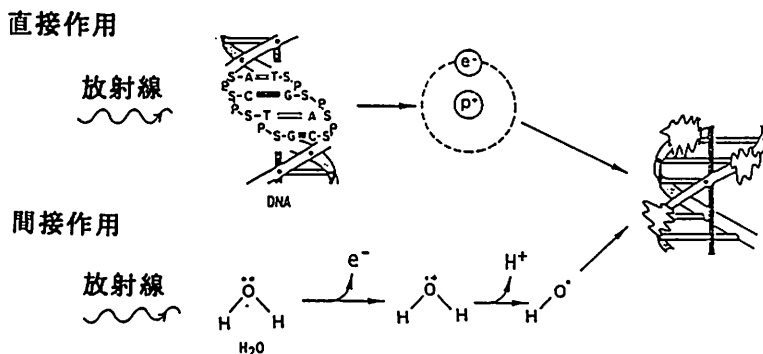


図-1 DNAに対する放射線の作用機構

放射線治療によって治る場合と治らない場合があるのはなぜか？ 小さい癌は放射線を照射すると治るが大きい癌は治りにくいからである。大きくても小さくても単位体積の癌に照射される放射線量は同じだから治っていいはずである。大きい癌は小さいものよりも放射線に対して抵抗性が高いことが原因である。放射線を照射すると、癌細胞内の DNA を傷つける直接作用と体内の水の放射線分解で生じた OH ラジカルに傷つけさせる間接作用によって癌細胞は死に至ると考えられている（図-1）。

この場合、傷ついた生体分子に酸素が作用すると細胞は死にやすく、酸素が少ないと死ににくい。細胞実験で調べると、酸素がない場合には 2.5 倍も多く照射しなければならぬことがわかっている（図-2）。小さい癌の内部には酸素が行き届いていないが、血管が十分に発達していない大きい癌の中には、いわゆる低酸素細胞が多くあり、これが治りにくい原因である。

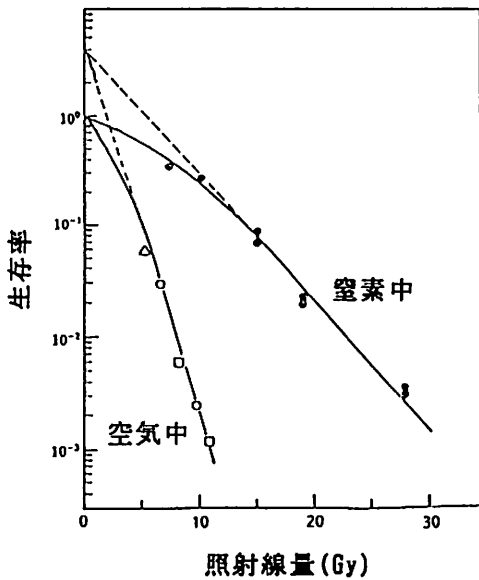


図-2 放射線による細胞死

普通の放射線治療では、毎日 2 グレイ、1 週間に 5 回（小計 10 グレイ）、6 週間継続して（合計 60 グレイ）照射が行われている。150 グレイ（普通の 2.5 倍）も照射すれば大きい癌でも治るのであるが、正常な部位も破壊されるのでそんなに多くは照射できない。少ない線量で多くの線量を照射したときと同じ効果を発揮させる工夫ができれば大きい癌でも治すことができることになる。放射線治療効果を増強する工夫（放射線増感という）の主なものに 2 つある。ひとつは物理的増感法であり、もうひとつは化学的増感法である。

## 2. 放射線治療効果を物理的に増感する温熱療法

物理的増感法として放射線治療の効果を挙げているのは温熱療法（ハイパーサーミア）である。癌細胞を体温より 6℃ ほど高い 42.5℃ 以上の温度に加温すると非常に弱くなり、放射線照射と組み合わせると約 1.5 倍照射したのと同じ効果があり、癌はよく治るようになる。

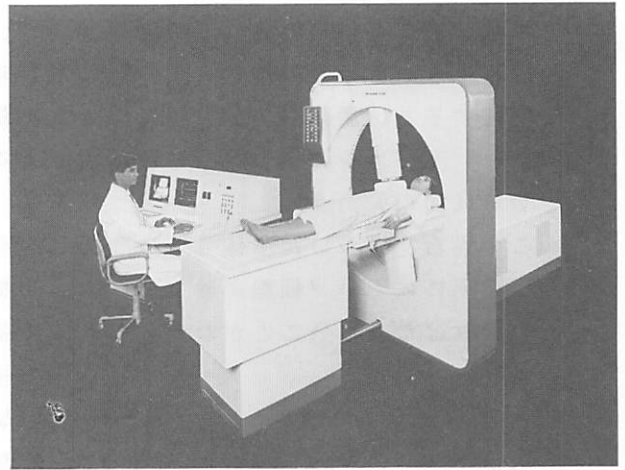
日本の加温技術は世界で最も進んでおり、体の表面に近い部位から深い部位ま



で加熱できるサーモトロン RF-8  
が京大と民間の共同研究によって  
開発された(図-3)。この装置は  
日本全国に50基設置されており、  
1990年4月からは健康保険が適用  
され、安価で治療できるようにな  
った。しかし、1基の装置が1年間  
に治療できる患者数は200~250  
人である。したがって、現在この  
治療を受けている患者は1万人程  
度であり、この装置が現在の10倍  
の5千基設置されるならば10万人  
以上の患者が治療を受けられるよ  
うになる。そうなれば数万人以上の患者の命が救われるものと期待される。一日  
も早い温熱治療器の普及が望まれる。

一時的に血流を抑えて温度を上がりやすくしたり、pHを下げると温熱効果はさら  
に向上する。このような研究は世界中で進められており、日本でも実際の治療  
において効果を挙げている。

図-3 サーマトロン RF-8  
(深部癌を治療できる温熱治療器)



### 3. 放射線治療効果を化学的に増感する化学修飾法

放射線の化学増感法というのは放射線治療効果を増強する合成あるいは天然の放射線修飾物質を使う方法である。そのもの自身に制癌作用があってもなくても良いが、大きい癌を治癒させることができたり、転移を抑えたり、寿命を延ばす役割を果たすのが放射線修飾物質である。作用原理によって、(1)照射前に投与するもの、(2)後に投与するもの、(3)前でも後でもよいものに分類される。

#### 1) 放射線照射前に投与するグルタチオン抑制剤

照射前に投与して効果を発揮する修飾物質のひとつにグルタチオン抑制剤がある。生体は外から入る有害物質を失活させるさまざまな防護物質を産生するが、そのひとつにフリーラジカルを捉えるグルタチオンという物質がある。癌細胞内にもグルタチオンがあるので、放射線を照射しても、切角生成したDNA癌細胞を攻撃するラジカルはグルタチオンによって失活してしまい、治療効果を発揮できない。従って、癌細胞の中のグルタチオンを予め抑制しておけば放射線治療効果は向上することになる。現在、いくつかの失活剤やグルタチオンの産生を抑

制する修飾剤が発見されており、これらが放射線治療効果を増強することも動物実験で確かめられている。全身のグルタチオンが少なくなると健康にどのような影響が生じるかについてはまだわかっていないので、臨床には使われていない。癌の局所に注射して効果があるならば問題は少ないであろう。グルタチオン抑制治療法が提案されるのも間近いと期待される。

## 2) 放射線照射前に投与する低酸素細胞増感剤

放射線の照射前に投与してその効果を増強するもう一つの修飾物質は低酸素細胞増感剤と呼ばれるものである。これは酸素の少ない固形癌を放射線で治りやすくする作用を持つものである。1973年に発見されたミソニダゾールという薬の臨床試験が10年前に日本でも行われた。神経に対する副作用が心配され、効果を発揮する量を投与しなかったため、効果が発現しなかった。しかし、多量に投与するとかなりよく効いている。患者の立場で考えると、強烈な副作用を伴う制癌剤が多量に使われている今日、多少の副作用を心配して少ない量しか投与しなかった当時の評価法に問題があるように思われる。

何とかして臨床に使いたい低酸素細胞増感剤の開発研究は、“少しぐらい効果が低くても副作用の少ないもの”への改良に進んだ。スタンフォード大学グループが開発したSR-2508はこの代表的なものであり、日本でも同様な性格のものが開発された。米国では3年前からSR-2508の臨床治療試験(第Ⅲ相)を行っているが、効果を犠牲にしているので強い薬効を期待するわけにはいかない。

筆者らは“どのような分子構造の化合物がなぜ放射線増感効果を発揮するか”という問題を徹底的に研究することから始めた。生物関連物質の放射線化学反応論的研究からスタートしたこの研究は、放射線生物学的研究へ、さらに放射線腫瘍学へと進んだ。民間との共同研究で発見された増感剤の一つにニトロトリアゾール系のAK-2123(図-4)がある。副作用も少なく、効果もあり、かつ比較的安価なこの化合物を15か国の40グループに供給し、国際的な協力研究を進めている。南米、ソ連、インド、中国などが中心であるが、臨床試験で優れた効果を示す写真(図-5-A, B, c)が送られてきており、ここ2~3年の成果が期待されている。

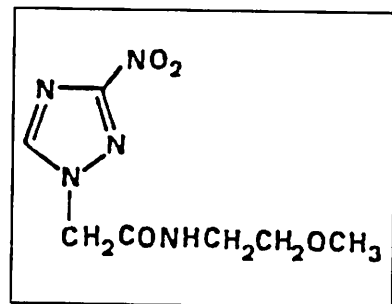


図-4 AK-2123  
(ニトロトリアゾール型低酸素細胞増感剤)

図-4-A



1989年 7月 5日  
放射線治療開始 5日目

図-4-B



1989年 7月 29日  
放射線治療41Gy(開始25日目)

図-4-C



放射線治療終了(8月11日)後3日目  
放射線量(AK-2123+3Gy)X3回=9Gy  
2GyX32回=64Gy

京大グループが開発したもう一つの低酸素細胞増感剤はフッ素で修飾したニトロイミダゾール系の KU-2285(図-5)である。このものの毒性は低く、腫瘍に取り込まれ易いので、低毒、高活性増感剤として注目されている。現在、前臨床段階にあるが、1991年から臨床試験がスタートし、5年以内に一般使用を目指す研究が精力的に行われており、その成果が世界の注目を浴びている。

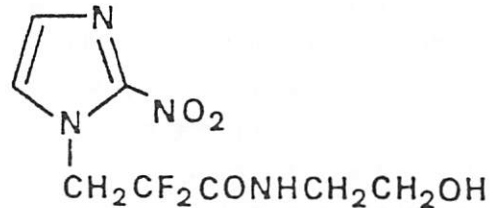


図-5 KU-2285

フッ素修飾ニトロイミダゾール型低酸素細胞増感剤

2) 放射線照射後に投与する血圧降下剤

放射線の照射後に投与して効果を増強させる修飾物質の一つに血圧降下剤がある。放射線を照射するとDNAが切断されるなどの化学変化が起こる。放射線によるDNAの変性が起こると細胞はただちに死ぬが、死に至らない程度の損傷を受けるものもある。細胞内には損傷を修飾する酵素があって、少しぐらいの損傷を約一時間以内に完全に元通りに修復する。この修復を阻害する働きをする物質(修復阻害剤)が発見されれば放射線治療効果は向上することになる。放射線照射後に投与すると効果を発揮する修復阻害剤については昔から研究されていたが、細胞実験では効果があっても臨床で効果を発現するものはなかった。最近、血流を下げることによって癌細胞に栄養や酸素を送らないようにすると、修復作業がうまく進まず、放射線治療効果が大きくなることがわかってきた。日本では動物実験の段階であるが、外国では積極的に臨床試験が行われ、成果を挙げつつある。特に難しい課題を持たないこの方法は、ここ1~2年の間に普及するものと考えられる。

### 3) 放射線治療前後に投与する生物応答修飾物質

放射線を照射する前でも後でもよいが、全身の免疫活性を向上させる作用を持つ修飾物質が注目されてきた。生体を刺激して防御物質の産生を促進したり、癌細胞に対する攻撃作用を活性化する物質は生物応答修飾物質(Biological Response Modifiers, BRMs)と呼ばれる。これらは、癌の転移や余病の併発を防いだり、放射線によって傷つき弱められた癌細胞を攻撃する作用を活性化する。この分野の研究は緒についたばかりであるが、これまでに開発されている免疫賦活剤を放射線治療時に併用すると同所治療効果が向上することがわかっており、その発展が期待される。

## △ む す び △

放射線治療法は普及性の高い治療法である。筆者は12年前から癌の放射線治療効果を向上させる方法の開発に取り組んできた。これまで述べてきたように、1) グルタチオン抑制剤、2) 低酸素細胞増感剤、3) 血流抑制剤、4) 修復阻害剤、5) 酵素や免疫の賦活剤などの各種修飾物質と温熱療法を組み合わせた方法はハイテク化放射線集学治療法である。この集学治療法は進行癌にも適用できるから、放射線治療による治癒率は飛躍的に向上し、20万人という癌死亡者のうちのかなりな数の癌患者を救うことができるものと期待される。

# 研究 - I

## 動物細胞における 放射線細胞がん化のメカニズム

横浜市立大学医学部ラジエーション・研究センター 渡辺正己

本論文は(財)体質研究会・イメリタスクラブ合同第一回ワークショップ「ヒト細胞はなぜインビトロで発がんしにくいのか?」(1990.12.7.湯河原研修センター)で発表されたものである。

### SUMMARY

The transforming phenotypes gradually express during subculturing after treatment of chemical carcinogens. However, we have a few information about radiation-induced carcinogenesis. In this study, we investigated that the dynamics of expression of transforming phenotypes in X-ray induced transformants of golden hamster embryo (GHE) cells. GHE cells expressed several transforming phenotypes after X-irradiation. Although morphological change was a transit phenotype expressed soon after X-irradiation, the only progeny of them expressed the other transforming phenotypes, such as anchorage-independent growth, immortality and tumorigenicity, during extensive subculturing in GHE cells. No transformants showed activation of any oncogenes by DNA transfection assay using NIH 3T3 cells. Numerical chromosome changes, however, may affect neoplastic progression and trisomy of chromosome 3 may play an important role in tumorigenicity. We also compared proteins of normal and transformed GHE cells with SDS-PAGE. Protein band with molecular weight of approximately 240 kDa (P240) were absent in transformed GHE cells. Thus, chromosome number and the expression of cellular proteins may be altered in radiation induced transformed cells.

### はじめに

放射線が現在の診療・医療に欠くことのできない手段となっていることは明らかである。しかし、利用が広範囲に渡っているにもかかわらず放射線の生体作用の本体は依然明らかとは言えない。これまでの研究結果は、他の化学・物理要因に比べ僅かのエネルギー付与により、大きな効果を与えることが放射線の生物影響の特徴であることを明確に示し、DNAをはじめとする遺伝物質が直接・間接に攻撃されることも知られるようになった。そのため、医療応用にあたっては、発がん原、変異原としてリスクを正確に把握し、適切な防御法の確立が必須であるとされている。こうした背景のもと、多くの研究者が放射線の遺伝学的影響についての研究に取りくんできたが残念ながら放射線による発がんのメカニズムにつ

いては十分な情報が得られているとはいえない。我々も過去放射線発がんの初期過程を解明すべく研究を続けてきたが、未だにその真髄に達することはかなわない。本稿では、我々の研究結果を中心に放射線によるがん化の機構の持つ問題点を解説してみたい。

### 細胞がん化の指標としてなにを使うか？

細胞がん化の指標として何を使えばいいか？この疑問に答えることは、極めて難しい。これは、発がんの本質を明らかにすることと同じである。これまでの研究では、がん細胞と正常細胞の性質を比較し、がん細胞にのみ特徴的な形質を細胞がん化の指標とするように計画されてきた。そして、培養されたがん細胞に共通した性質として、1)無限増殖能を持つこと、2)基質非依存性増殖能を持つこと、3)染色体変化を持つこと、あるいは4)統制されない増殖動態などがあげられている。しかし、これらの形質ががん化のどの時期に必要で、それが原因なのか？結果なのか？についてはすでに解決済みと思われがちであるが、実はほとんど明らかにされていない。

この問題に容易に結論が与えられない理由は、がんは突然変異のようにある固定した状態にとどまっているものではないことにある。生体にできたがん組織でさえ転移能を備えた悪性がんになるまでに刻々とその性質を変化していることはよく知られたことであるが、ましてひとつの細胞ががんへの道をたどりはじめた時期にその細胞の決定的変化を見極めるのは難しい。臨床的にがんが発見されるためには少なくとも直径5mmに達している必要があるといわれる。このサイズのがんですら、少なく見積って10<sup>9</sup>個細胞以上からなっており、1個の細胞がそのがんの由来とすればその細胞はすくなくとも30回近く分裂を繰り返していることになる。その間に細胞は、まさしく“段階的に”がん化の道をたどっている。がん化の最初の重要なステップを明らかにすることががんの本体を正確に理解し正確な発がんリスクの推定、ひいては制がんへのステップである。

### ゴールデンハムスター胎児(GHE)細胞の形態変化細胞は本当にがん化しているのか？

この疑問の解決に試験管内細胞がん化実験の展開が強力な手段となった。これまでに、いくつかの発がん実験系が開発されてきたが、現在細胞がん化定量系として一応の評価を受けているのはGHE細胞<sup>11)</sup>とC3Hマウス10T1/2細胞<sup>12)</sup>を用いた2つの系に過ぎない。前者では正常細胞、後者ではすでに無限増殖能を獲得した細胞を用いる点は大きく違うが、どちらも細胞が接触増殖阻止能を無くすことを指標にしている点は共通している。接触増殖阻止能を無くした細胞は、それぞれ無配列増殖と重層増殖を特徴とするコロニーやフォーカスを作りその出現頻度で発がん頻度が定量できるが、この性質が本当にがんの特徴であり遺伝的に安定したものであるかは大いに疑問とされている。まず第1の疑問は、細胞がん化の誘発頻度が通常の突然変異の誘発頻度に比べ桁違いに大きいことである。我々の結果では1Gyあたりの誘発率で実に500倍の違いがある。そこで、この形態変化コロニーをクロニングしてどの程度がん形質を発現しているかを検討した。22個のタイプBコロニーをクロニングすると19個の細胞がヌードマウスに移植可能であった。細胞はコロニー形成に10-12細胞分裂を要し、移植実験を開始するまでにさらに10数分裂をするのでX線照射後25-30細胞分裂が移植性を獲得する前に必要ということになる。この結果は、Barrettら<sup>13)</sup>あるいはNewboldら<sup>14)</sup>が化学物質で形態変化したコロニーが移植性を獲得するまでに50回以上の分裂

を必要とする報告に比べ明らかに期間が短い。放射線が発がんのイニシエーションとプロモーションの両作用を持つためだろうか。彼等は、移植性を獲得する時期にほぼ相前後して基質非依存性増殖能を獲得すると報告しているが、形態変化を起こしたコロニー由来の細胞ですでにその能力を獲得しており、この性質と移植性とはかなり密接に関係していると思われる。しかし、発現されるがん形質のうちで照射線量に依存するものは形態変化のみで、それ以外のがん形質の発現に線量依存性は見られなかった<sup>1)</sup>。

この研究を実施している間に、一つ奇妙な現象を見つけた。というのは、照射された細胞をすぐにコロニー形成させた際には、高率に形態変化コロニーが出現するにもかかわらず、集団で培養をつづけると形態変化コロニーの出現率が急速に減少し、照射後10回分裂を経ると出現率は未照射群の出現頻度( $4 \times 10^{-4}$ 以下)になってしまうことである。しかし、そのまま継代培養を続けるとその細胞集団は、軟寒天コロニー形成能を発現し、ヌードマウスに移植可能となる。こうした現象は、これまで報告されていないが、形態変化をおこした細胞はその時点では増殖に関して正常細胞より優位にはなくむしろ劣勢にあることを意味している。照射直後に細胞を分散すれば形態変化コロニーは線量に依存して生ずるので、この現象は正常細胞と接触することによって起きており、正常細胞には初期のがん細胞の増殖をコントロールする能力がそなわっているのではないだろうか。

では、形態変化したコロニー由来の細胞は、その形態変化を維持するであろうか？ 解答は間違いなく“否”である。我々は、分離した形態変化コロニー由来細胞の一部を継代培養しているが、実に80%以上の細胞で重層増殖や無方向性増殖を特徴とする形態をなくしてしまう。おそらく我々の研究に使用したGHE細胞が、全胎児由来のヘテロな細胞集団であり、かつ生体から分離して数回しか分裂していない細胞をつかっているため、単に線維芽様細胞のみが標的細胞となっていないためではないだろうか。GHE細胞をもちいたコロニーアッセイ系では、上皮性細胞様形態をもつコロニーの出現頻度は極めて低い(10%以下)ので線維芽様形態を示す細胞のみを対象にしていることになるが、その多くの細胞は実は線維芽細胞ではないのではないだろうか。因みにGHE細胞を組織特異抗体で染色すると100%ビメンチン抗体で染色されサイトケラチンでは染色されない。培養されたがん細胞でもT24細胞などはHeLa細胞やHMV1細胞とは異なり正常細胞以上に接触増殖阻止がきっちりとしている。

### 各種放射線による細胞がん化誘発動態

いくらか解決せねばならない問題は残されているが、GHE細胞のコロニー形態変化が放射線による細胞がん化の定量的指標になることがわかったので、この細胞がん化定置系を用いて各種放射線による細胞致死とがん化頻度を調べた(図1と2)<sup>9)</sup>。細胞がん化の誘発曲線は放射線の種類によらずいずれも類似している。細胞がん化は0-1.5Gyの線量域における高効率誘発部位とそれに続く高線量域(1.5Gy以上)における低効率誘発部位からなる2相性曲線を示す(図2)。生存率と細胞がん化率の関係を図3に示したが、生存率で補正してもやはり重イオン粒子線は細胞がん化誘導効果が強く、致死を引き起す原因と細胞がん化の原因は異なることを示している。37%生存率線量レベルの誘発細胞がん化率を<sup>60</sup>Coのγ線に対する相対的生物効果比(RBE)で比べると。細胞がん化に対するこれらの放射線のRBE値は細胞致死に対するRBE値とほぼ一致していた。しかし、同時にHGPRT遺伝子座における突然変異の誘発動態を調べると、誘発曲線は細胞がん化のそれと明らかに異なり、細胞がん化が

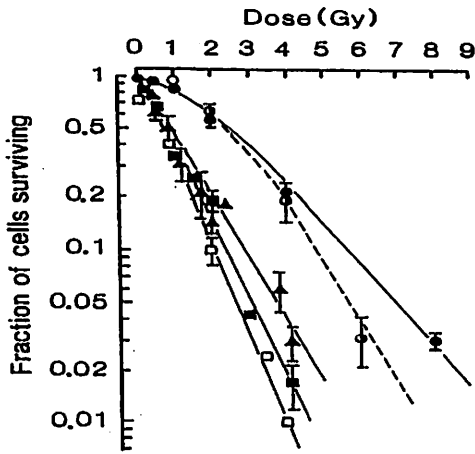


図1 各種放射線による細胞致死効果(参考文献9より転写)。(左上)

FIG. 1. Survival curves of golden hamster embryo cells following irradiation with (●)  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  rays, (▲)  $^{14}\text{N}$ -ion beams, (■)  $^4\text{He}$ -ion beams, (□)  $^4\text{He}$ -ion beams with a 100- $\mu\text{m}$  Al absorber, and (○) 182 kVp X rays. Data for X rays are taken from Ref. (5). Results presented are the means and standard errors of at least five independent determinations. The curves were fitted by eye.

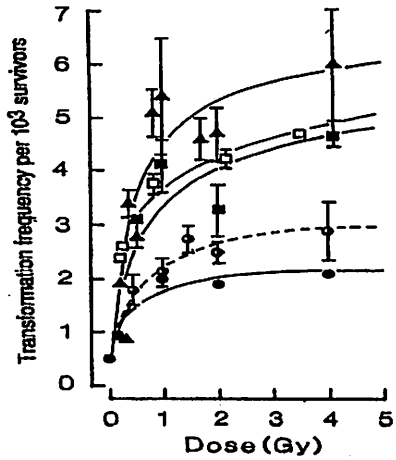


図2 各種放射線による細胞がん化誘発。(参考文献9より転写)。(右上)

FIG. 2. Dose-response curves for neoplastic cell transformation of golden hamster embryo cells by (●)  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  rays, (▲)  $^{14}\text{N}$ -ion beams, (■)  $^4\text{He}$ -ion beams, (□)  $^4\text{He}$ -ion beams with the Al absorber, and (○) 182 kVp X rays. Results presented are the mean and standard errors of at least three independent determinations. The curves were fitted by eye.

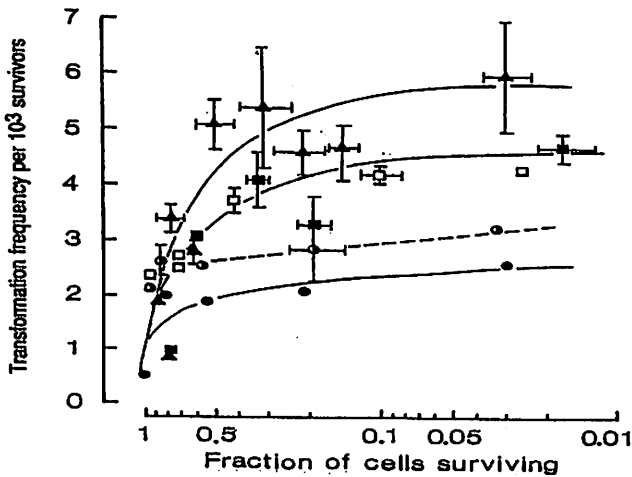


図3 細胞致死と細胞がん化頻度の関係。(参考文献9より転写)。

FIG. 3. The transformation frequency as the function of surviving fraction. Data are taken from Figs. 1 and 2. (●)  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  rays, (▲)  $^{14}\text{N}$ -ion beams, (■)  $^4\text{He}$ -ion beams, (□)  $^4\text{He}$ -ion beams with the Al absorber, (○) 182 kVp X rays. The curves were fitted by eye.



高効率で誘発される0-1.5Gyの線量域における出現率は極めて低く(10<sup>-6</sup>/Gy以下)、1.5Gy以上の線量域になって初めて急激に突然変異体の出現がみられる<sup>1)</sup>。それでも、誘発頻度はさらに、細胞がん化の単位線量当りの誘発頻度は、0-1.5Gyの線量域では突然変異の500倍近い極めて高い値が得られた。この一連の結果は、細胞がん化のメカニズムは突然変異のそれとかなり異なることを示唆している。したがって、細胞がん化が突然変異で起きるとすれば我々が今までに経験しない、とてつもなくマルチ制御能を持った遺伝子の変異であるか、細胞がん化の引金になる突然変異がとてつもなく多いことを考えなければならない。もし後者であれば我々はもっと多くのがん化形質を細胞がん化の形質として利用できて当然なのだがこれまでにせいぜい3-4種に充たないことからこの可能性はあまり受け入れられない。むしろ、前者の可能性に注目したい。最近、がん研究の主流となった発がんの重要なステップががん遺伝子や増殖制御遺伝子の突然変異によるがん遺伝子の活性化にあるとする考えは魅力的である。放射線が突然変異の引金になるとする仮定は受け入れやすい。我々は、イン・ビトロでがん化した細胞におけるがん遺伝子の増量および活性化をそれぞれサザンブロッティング法(N-myc、Ha-rasなど5種について)およびドットブロッティング法(N-myc、Ha-rasなど12種について)で調べたが、現在までこれらのことが起きているとする結果は得られていない。また、がん化細胞から抽出したDNAの移入によってもNIH3T3細胞を形質転換させることはできなかった<sup>2, 10)</sup>。

#### 細胞がん化と染色体異常頻度とは密接な関係がある

では、なにが細胞がん化の主因であろうか？我々は、染色体レベルにおける遺伝情報発現変化が細胞がん化の主因ではないかと推測している。しかし、その推測には現在かなりの落度がありすべてが明快になっているわけではない。しかし、いくつかの点はあきらかになった。たとえば、X線で誘発した形態変化コロニーを分離してその染色体解析をすると解析した9種類のすべてに11番染色体のトリソミーが、8種類に3番染色体のトリソミーがその細胞集団の70%以上の細胞に観察された<sup>2)</sup>。そのほか、19番および21番のトリソミーがいくつかの細胞にみられたがそれ以外の染色体の変化はほとんどみられない。これらの細胞を2X10<sup>6</sup>細胞づつヌードマウスに移植すると3番トリソミーを20%程度しかもたない細胞以外は、移植後20日から60日で直径1cmに増殖することができたが、3番トリソミーを20%程度しかもたない細胞は、220日を経てもがんを造らない。しかし、10<sup>7</sup>細胞を移植するとおよそ60日で直径1cmまで増殖することができた。生じたがん組織から細胞を回収して染色体構成を調べると、すべての細胞で3番のトリソミーがみられ、さらにヌードマウスで増殖の早い細胞では、19番、21番のトリソミーおよび15番のモノソミーがみられた。しかし、多くの細胞では、移植前にトリソミーであった11番染色体の1本を失ってダイソミーにもどっていた<sup>2)</sup>。

一方、軟寒天コロニーを最初の選択手段として用いると、7番染色体のトリソミーが得られ、その細胞の移植によって生じたがん組織由来の細胞では9番染色体の付加がみられるようになった<sup>10, 11)</sup>。単に、最初の選択手段をかえるだけで染色体の数的異常の組み合わせが極端に変わるわけで、染色体の数の変化はがん化の原因ではなく付随的現象である可能性も高い。しかし、我々は数の異常に加え異常のバランスが細胞における発がん形質の発現に重要であると考えたい。こうした仮定は、遠くはBloch-ShtacherとLeo Sachs<sup>12)</sup>、近

くは押村ら<sup>12)</sup>のバランス説に類似するものである。最初は放射線によってランダムな染色体数異常が起きるが、おそらく細胞の不死化に関する異常が残った細胞のみでがん形質の発現に関する特定染色体の数的異常が起きることを意味している。染色体の数の異常は遺伝情報の増減をひきおこし、遺伝情報の発現異常の原因になるという考えは極めてありそうな仮定である。細胞がん化の最も重要なステップは、染色体の安定性を支配する因子に起きる何かではないだろうか？ ヒト細胞はイン・ビトロで発がんすることは極めて難しいといわれる。同時に、ヒト細胞の染色体の数的変化はほとんど起こらない。これらのことは、がん研究の一つの方向を暗示しているのではないだろうか。

### 細胞骨格タンパクの変化

細胞のがん化の早い時期には細胞コロニーの形態に変化が見られた。これらの形態変化を起こしたコロニー由来の細胞はイン・ビトロで培養すると正常繊維芽細胞の持つ通常紡錘状の形態を失っていることが多い。この変化が細胞膜あるいは骨格タンパクの変化に由来することは想像に難くない。Leavittと

Kakunaga<sup>14)</sup>は、ヒトがん細胞では $\beta$ アクチンの突然変異によりがん化が促進することを示した。アクチンは代表的な細胞骨格タンパクであり注目されるが、残念ながら彼らの研究では、がん細胞が対象となっており段階的に進むがん化の全過程を研究対象にしておらず、得られた結果が本当にがん化に必須な変化なのか否かに対する結論は得られていない。我々は、種々の程度にがん形質を発現しているGHE細胞について細胞骨格タンパク、中間系タンパクあるいは細胞外構造タンパクの量的・質的变化を調べた<sup>15, 16)</sup>。

ファイブネクチンおよび微小管結合タンパク(MAP1)量は、コロニー形態変化を発現する時期に正常細胞にくらべ30%程度減少するが、その他のアクチン、チューブリンなどの量は変化しない。しかし、アクチンはがん化過程が進むにつれて細胞内での重合化の程度が減少し、移植性を示す段階ではまったく重合しないようになる。一方、チューブリンは、がん化の進行に伴い重合化が促進する<sup>15, 16)</sup>。さらに、GHE細胞では、形態変化に伴い240kDaのタンパクが消失する。このタンパクが何であるかは現在わかっていないが、X線で誘導した形態変化コロニー由来細胞にかぎらず、紫外線誘発、化学物質誘発あるいは自然がん化細胞でも共通して見られる変化であり細胞がん化の初期における重要なステップである可能性は高い。

### まとめ

これまでの我々の研究結果を総合するとX線によるGHE細胞のがん化は、図4のようなプロセスを経て進むと推察できる。形態変化はX線照射後最も早く発現し、照射後10細胞分裂程度で観察できる。その時期には、P240の消失が起こる。現時点ではこのP240の機能はまったくわからないがこのタンパクの消失ががん化の重要なステップであるのではないだろうか。その後、基質非依存性増殖能の獲得、無限増殖能の獲得、移植性そして転移性と次々にがん形質を発現し、悪性化の段階では従来からの推察のとおり、アクチンやチューブリンなど細胞骨格タンパクの存在形態に著しい変化がみられる。”いずれのステップを抑えることが最も効率よく発がんを抑制することにつながるか？”この疑問を解くことが我々の研究グループの当面の研究目的である。

図4 X線照射されたGHE細胞におけるがん形質の段階的発現動態。

PDL after X-irradiation	Expression of transformed phenotypes	
0		
10	1) Morphological alteration	Loss of P240
20		Decrease of fibronectin & MAP
30	2) Anchorage-independent growth	Tublin polymerization
40	3) Immortality (+11)	
50	4) Tumorigenicity(+3)	Loss of actin filaments
60	5) Metastatic ability (-15, +19, +21)	

【参考文献】

- 1) Watanabe M., Horikawa M., and Nikaido O.: *Radiat. Res.*, 98, 274-283, 1984.
- 2) Watanabe M., Suzuki, N., Sawada, S., and Nikaido O.: *Carcinogenesis*, 5, 1293-1299, 1984.
- 3) Watanabe, M., Suzuki, K., and Kodama, S.: *Cancer Res.*, 50, 760-765, 1990.
- 4) Watanabe, M., Suzuki, K., and Watanabe, K.: In "Cell Transformation and Radiation-Induced Cancer", Ed. by Chadwick et al., pp201-206, Adam Hilger, Bristol and New York, 1989.
- 5) Borek C., and Hall E.J.: *Nature*, 243, 450-453, 1973.
- 6) Mondal S., Brankow D.W., and Heidelberger, C.: *Cancer Res.*, 36, 2254-2260, 1976.
- 7) Barrett C., and Ts'o, P.O.P.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 75, 3761-3765, 1978.
- 8) Newbold, R.F., Overell, R.W., and Connell, J.R.: *Nature (London)*, 299, 633-635, 1982.
- 9) Suzuki, M., Suzuki, K., Nakano, K., Kaneko, I., and Watanabe, M.: *Radiat. Res.*, 120, 468-476, 1989.
- 10) Suzuki K., Suzuki F., Watanabe M., and Nikaido O.: *Cancer Res.*, 49, 2134-2140, 1989.
- 11) Suzuki, K., Naomi Yasuda, Fumio Suzuki, Osamu Nikaido, and Masami Watanabe: *Int. J. Cancer*, 44, 1057-1061, 1989.
- 12) Bloch-Shtacher N., and Sachs L.: *J. Cell. Physiol.*, 87, 89-100, 1975.
- 13) Oshimura M., Hesterberg T.W., and Barrett C.: *Cytogenet.*, 225-237, 1986.
- 14) Leavitt, J., and Kakunaga, T.: *J. Biol. Chem.*, 255, 1650-1661, 1980.
- 15) Suzuki, K., and Watanabe, M.: *J. Radiat. Res.*, 31, 58, 1990.
- 16) Suzuki, K., and Watanabe, M.: In "Proceedings of the 48th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association", 131, 1989.

# 研究 - II

## 健康リスクの予知指標に関する疫学的研究

### — 原爆被曝者の意識・実態調査 —

奥村 寛、 三根 真理子、 森 弘行、 近藤 久義

長崎大学 医学部

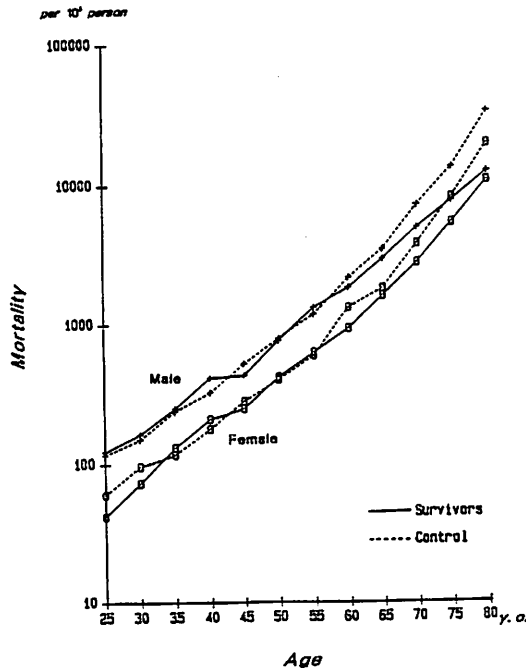
#### [目的]

長崎市在住の原爆被曝者の定期健康診断の検査成績は長崎大学原爆資料センターのデータベースに蓄積されている。健康評価は健康診断の医療データだけでなく社会的健康因子を加え、精神的な健康意識としてなされることが好ましい。原爆被曝者であることは、定期健康診断が受けられ、各種医療手当の支給があるとともに「被曝者」という意識がある。

今回、長崎市内に居住する65才以上の高齢者に対する実態・意識調査を行ったので、被曝者の健康意識を中心にまとめた。

#### [被曝者の死亡率]

1971～1976年の7年間の被曝者及び被曝者を除く長崎市民（非被曝者）の10万人当りの年齢別死亡率を下図に示す。女性より男性の死亡率が高い。また60才以上では非被曝者の死亡率が年齢とともに高くなった。これは定期健康診断を受けていることと、医療諸手当の支給（表1）を受けていることが影響していると考えられる。



[被爆者の実態・意識調査]

長崎市内に居住する65歳以上の一般高齢者（1,500名）、寝たきり老人（500名）、一人暮らし老人（500名）について調査した。調査対象は住民基本台帳より無作為抽出した。調査項目は表2に示す。

今回は一般高齢者の結果を中間報告として示す。調査対象1,500名に対して有効回収数は1,330名で回収率は88.7%であった。また下記に示すように208名は解析から除いた。

理 由	人数
年齢65歳未満	3
被爆手帳ありと回答、データーに入らな	14
被爆手帳未回答、データーに入らな	191
合 計	208

従って、最終有効数は1,122名となり、回収率は74.8% (=1,122/1,500) であった。年齢別分布を次表に示す。

年 齢	男			女		
	被爆者	非被爆者	計	被爆者	非被爆者	計
① 65 - 69	34	163	197	123	91	214
② 70 - 79	93	166	259	159	108	267
③ 80 +	34	39	73	70	42	112
計	161	368	529	352	241	593

(総計 1,122)

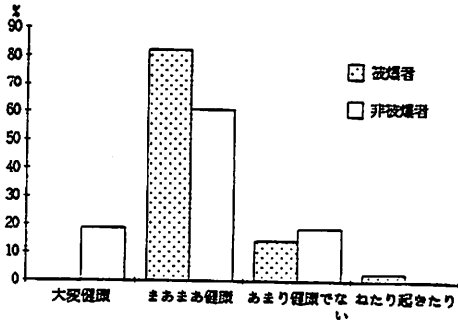
ここで、① 65～69歳は高齢者へ至る者、② 70～79歳を高齢者とした。③ 80歳以上は特別に考慮する必要のある者と考え、前2者、①と②について解析した。

(1) 健康状態意識

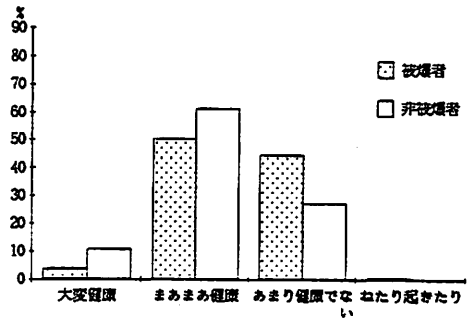
「大変健康」と答えた者は、被爆者よりも非被爆者の方が多かった。「被爆者」であることの潜在意識が健康状態意識に影響しているのではないと思われる。

図1 (a) 男性 65～69歳 (c) 女性 65～69歳  
 (b) " 70～79歳 (d) " 70～79歳

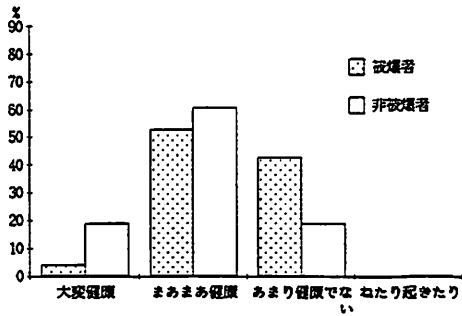
(a) 男性 65～69歳



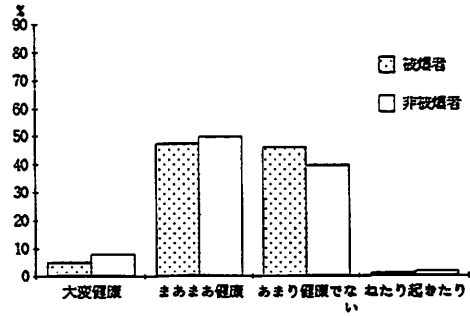
(c) 女性 65～69歳



(b) 男性 70～79歳



(d) 女性 70～79歳

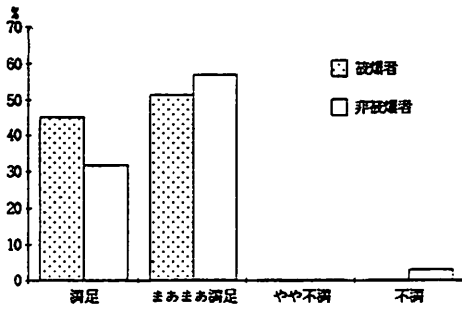


(2) 日常生活の満足度

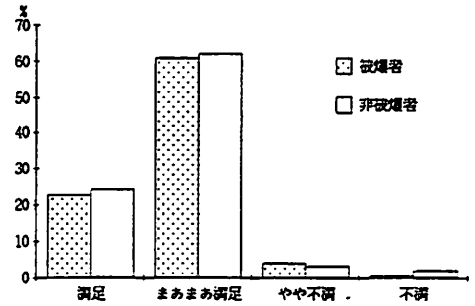
男性について「満足」と答えた者は、被爆者に多かった。女性は差がなかった。

図2 (a) 男性 65～69歳 (c) 女性 65～69歳  
 (b) " 70～79歳 (d) " 70～79歳

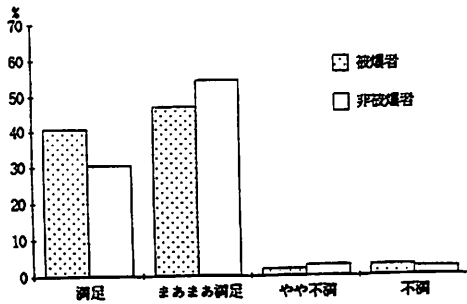
(a) 男性 65～69歳



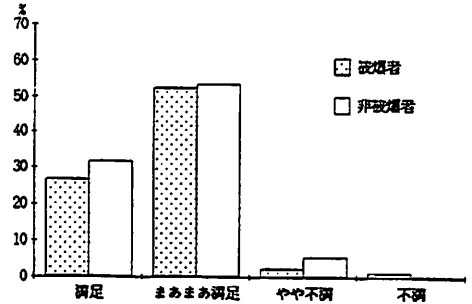
(c) 女性 65～69歳



(b) 男性 70～79歳



(d) 女性 70～79歳

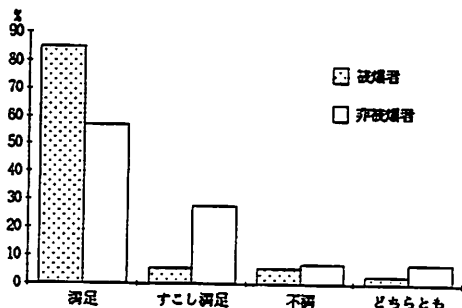


(3) 住宅の満足度

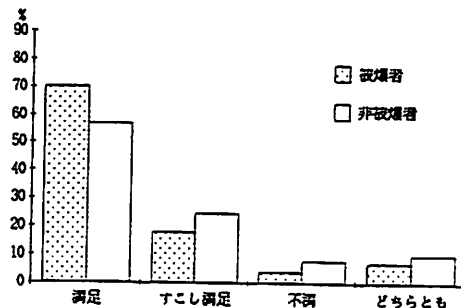
「満足」と答えた者は、被爆者に多かった。住宅の満足度が上記の日常生活の満足度に反映している可能性がある。

図3 (a) 男性 65～69歳 (c) 女性 65～69歳  
(b) " 70～79歳 (d) " 70～79歳

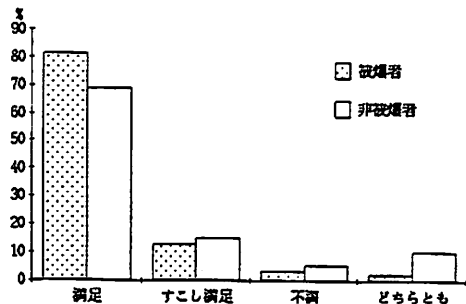
(a) 男性 65～69歳



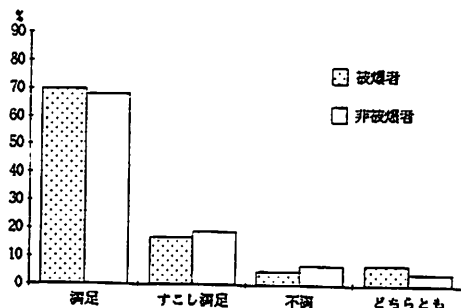
(c) 女性 65～69歳



(b) 男性 70～79歳



(d) 女性 70～79歳





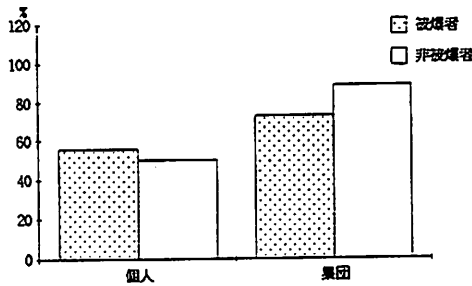
(4) 日常生活のはりあい、楽しみ(複数回答)

個人一人で楽しめるもの(テレビ、新聞)と集団で楽しめるもの(子孫の訪問、家族との団らん、友人つきあい、親戚づきあい、老人クラブ、サークル・団体活動)に分けてまとめた。回答は、複数回答を認めた。男性の被爆者は65~69歳においては集団よりも個人の楽しみが強く、70~79歳においては逆に個人よりも集団の楽しみが多かった。女性については両者の差はなかった。

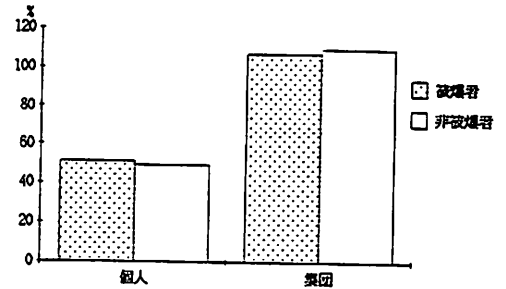
図4 (a) 男性 65~69歳 (c) 女性 65~69歳  
(b) " 70~79歳 (d) " 70~79歳

個人：テレビ、新聞  
集団：子孫の訪問、家族との団らん、友人つきあい、親戚づきあい、老人クラブ、サークル・団体活動

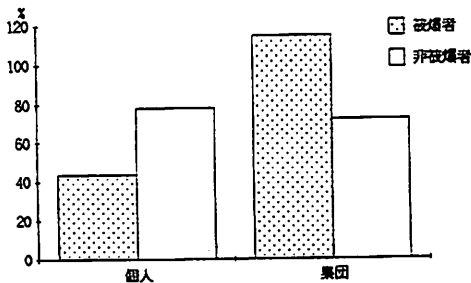
(a) 男性 65 ~ 69 歳



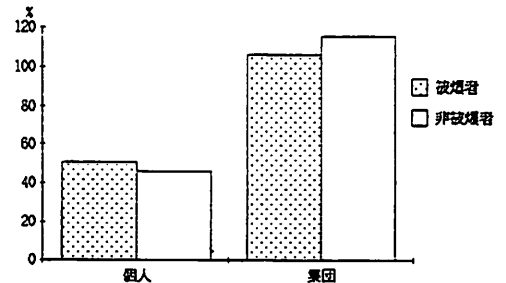
(c) 女性 65 ~ 69 歳



(b) 男性 70 ~ 79 歳



(d) 女性 70 ~ 79 歳

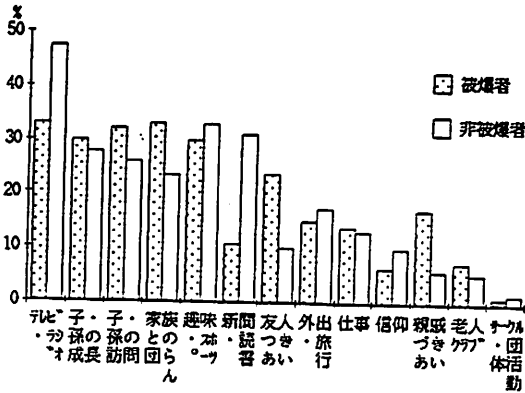


「日常生活のはりあい、楽しみ」の各調査項目について70～79歳の結果をみると、男性において、非被爆者がラジオ・テレビと新聞・読書が多いのに対して、被爆者は家族との団らんと親戚づきあいが多いたの理解できる。

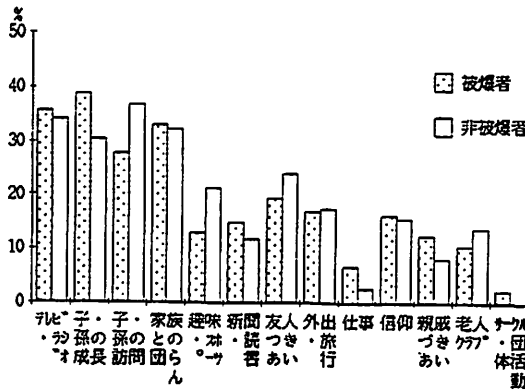
図5 (a) 男性 70～79歳  
(b) 女性 70～79歳

日常生活のはりあい、楽しみ（複数回答）

(a) 男性 70～79歳



(b) 女性 70～79歳



[考察]

被爆者の幸福意識や健康状態意識は、①「被爆者」である意識、②定期健康診断を受けていること、③住宅の満足度、④経済的満足度、⑤同居者の有無、などによって影響を受ける。今後これらの因子との多変量解析が必要である。また、これらの解析と医療情報である被爆者の定期健康診断の検査結果を含めた総合解析を行なうことにより、身体的、精神的、環境的因子を含めた総合健康リスク評価ができると思われる。

## 表1. 原爆特別措置法による各種手当の支給

(昭和61年改正)

1. 医療特別手当	月額 110,000円
原爆による負傷又は疾病の認定を受け、 現在もその負傷又は疾病にある人。	
2. 特別手当	月額 40,800円
上記認定を受けたことのある人で 治癒した人。	
3. 原子爆弾小頭症手当	月額 38,100円
4. 健康管理手当	月額 27,200円
次の11障害を持つ人。	
①造血機能障害(貧血など)	
②肝機能障害(肝硬変など)	
③細胞増殖機能障害(癌など)	
④内分泌腺機能障害(糖尿病など)	
⑤脳血管障害(脳出血など)	
⑥循環器機能障害(心疾患など)	
⑦腎機能障害(腎炎など)	
⑧視機能障害(白内障)	
⑨呼吸器機能障害(肺気腫など)	
⑩運動機能障害(変形性関節症など)	
⑪潰瘍による消化器機能障害(胃潰瘍など)	
5. 保健手当	月額 13,000円
爆心地から2km以内で被爆した人。	
(**)一定の障害のある者、又は 70才以上の一人暮らしの人。	
6. 介護手当	月額 11,550円
一定の障害があり介護を受けた時。	
(**)介護料を支払った時。	
7. 葬祭料	113,000円

表2. 被爆者の実態・意識調査項目

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>①世帯構成<br/>同居家族数<br/>子供の数、同居・別居の別</p> <p>②住宅状況<br/>専用居室の有無<br/>満足度<br/>不満足の原因</p> <p>③居住環境<br/>不便の原因</p> <p>④健康状態<br/>健康度<br/>視力<br/>聴力<br/>会話力<br/>日常の生活力（食事、洗面、<br/>着脱衣、入浴、排便、移動）</p> <p>⑤医療<br/>既往症、治療疾病<br/>診察回数<br/>かかりつけの医師の有無<br/>医療保険の種類<br/>成人病健康診断の受診の有無</p> <p>⑥就労状況<br/>就業の有無<br/>就業の目的<br/>仕事の満足度<br/>仕事の不満理由<br/>再就業のきっかけ<br/>非就業の理由<br/>求職活動の内容</p> <p>⑦経済状況<br/>収入源<br/>収入額<br/>収支のバランス<br/>小遣いの額<br/>小遣いの用途</p> | <p>⑧日常生活<br/>毎日の時間の主な使い方<br/>家事分担の内容<br/>夕食の準備状況<br/>家事で困っていること<br/>日常生活の満足度<br/>日常生活の困ったことや心配ごと<br/>日常生活での相談相手<br/>日常生活のはりあいや楽しむ内容<br/>生涯学習の必要度<br/>生涯学習の必要項目<br/>隣人とのつきあい程度<br/>団体や諸活動に参加内容<br/>老人クラブに参加していない理由<br/>社会奉仕活動の参加希望</p> <p>⑨福祉サービス<br/>知っている福祉施設名<br/>福祉施設の利用度<br/>利用したい福祉施設名<br/>知っている在宅老人福祉サービス名<br/>利用したことのある在宅老人福祉<br/>サービス名<br/>利用したい在宅老人福祉サービス名<br/>民間の老人福祉サービスの費用負担<br/>の希望<br/>有償ボランティア制度の賛否<br/>ボランティア活動のための講習会の<br/>参加希望の有無</p> <p>⑩高齢化社会の意識<br/>高齢者の年令定義<br/>老後が始まる状況<br/>高齢化社会を充実させる内容<br/>高齢者に参加が求められる活動内容<br/>老人福祉放策に対する行政への要望</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## カビの話

あなたが研究者で実験をやっている、カビが生えたりして実験がうまく行かなかったらどうしますか？ ほとんどの研究者はこのようなものは捨て、実験を新しくやり直すでしょう。私もそうします。去年の暮の Nature 誌に、新しく開発された血管増生阻害剤、AGM-1470のことが話題になっていました<sup>1)</sup>。この開発の経過は、たとえばカビが生えてもそれを無駄にすることなく、よくよく思いを凝らすと、時にはたいへんおもしろい発見が生まれることを教えてくれます。

血管の増生は腫瘍の増殖にとって重要です。たいがいの腫瘍では、血管の増生は腫瘍の増殖に追いつかず、腫瘍細胞は血管の周辺にわずか10細胞ほどの層状に存在しているに過ぎません。血管周辺にあって栄養と酸素を充分得て元気に増殖しているP細胞(proliferating cell)に対して、これから最も遠い10層目の腫瘍細胞は息も絶え絶えでほとんど増殖せず、腫瘍学者はこれをQ細胞(quiet cells)とよびならわしています<sup>2)</sup>。Q細胞は治療に最も抵抗性であり、お医者さん泣かせ、患者さん泣かせなのですが、ともあれこれより遠くにあるのは壊死層となり、癌細胞の増殖はありません。このように、腫瘍と言えども雲や霞を食べているわけではなく、その増殖は血管からの栄養と酸素の供給に依存しています。というわけで、血管にたいする増生作用は腫瘍自身の生存と増殖にとって重要な機能の1つです。FGF遺伝子ファミリーはそのような血管増生作用をもつサイトカインの1群で、塩基性FGF、酸性FGF、hst-1、int-2など多くの遺伝子があります。これらのうちでhst-1やint-2はヒトの食道癌や乳癌の多くで遺伝子増幅がみられ、臨床的な悪性度に深く関係していると思われる遺伝子です<sup>3)</sup>。また、血管増生因子は人工器官を作る上で利用されています<sup>4)</sup>。

血管増生は腫瘍の増殖にとって重要な因子の1つであり、これを腫瘍組織特異的に阻害できれば、P細胞であれQ細胞であれ全て壊死に陥るわけで、癌治療における意義は大きいわけです。このようにみれば Nature 誌が新しい血管増生阻害剤を取り上げたのはもっともです。しかしながら、ここで取り上げたいのはこの阻害剤の薬理作用についてではなく、その発見のされかたについてなのです。

問題の阻害剤の開発のきっかけは、血管の構築にとって最も重要な血管内皮細胞の培養から始まりました。ある日この培養にカビが混入しているのを見つけた人物が、顕微鏡で見たところ、カビの集落のすぐ周囲にある内皮細胞が丸くなっており、遠くの細胞は正常に培養皿の底にくっついて増殖していることを観察しました。内皮細胞は培養皿にくっつかねば増殖できないのですが、このカビは内皮細胞の増殖を阻害する因子を出しているに違いなく、そうなれば、このカビの出す因子は血管増生の阻害剤としての作用をもつに違いなく、とこの研究者は考えたわけです。そこでカビの種類が同定され、日本のタケダ薬品の研究者も加わり、大量培養から問題の因子を純化したところ、既に見つかって臨床的にも大腸炎の治療に使われていたフマギリンと同じであることが分かりました。フマギリンは腫瘍血管を阻害する量を用いると宿主にたいする毒性があらわれ、使いものにならなかったため、さらにいろいろな化学的修飾をしたものを作り、この中からAGM-1470が得られました(図1)。AGM-1470は30 mg/kg

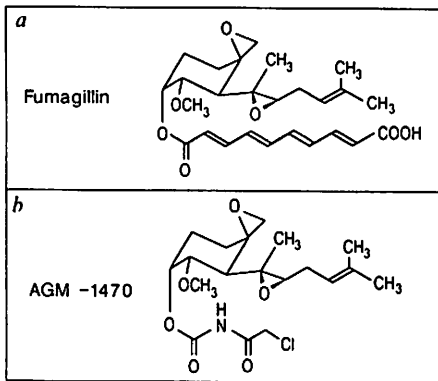


図 - 1 . フマギリンと AGM-1470 の構造

の投与量でルイス肺腫瘍細胞やB16メラノーマ腫瘍細胞に対して増殖抑制作用を発揮します(図2)。このようにして得られたAGM-1470の臨床応用は、まだまだ将来のこととはいえ、たいへん興味深いものがあります。

さて、再び本題に戻って。細胞培養をやっているとカビの混入は時としてあり、わが国では梅雨時にとりわけ多く起こります。そして、カビによってはその周辺の細胞のみが死んでいることも私は見たことがあります。このようにこれまでに何回となくカビの混入を見ているのですが、残念ながら私は深く考えることなく、失敗したと思ってあきらめるだけです。時にはせいぜい強力な逆性石鹼などを培養皿に流し込んで、苦しみのたうっているであろうカビに対して(カビがのたうつかね?)、おのれの密かな嗜虐性を満足させる程度です(これはまた、なんともはやオタク族の世界ですね)。実験に混入したじまものからの大発見にはペニシリンがあります。1929年にFleming先生は実験に失敗して、最近の培養皿にカビを生やしてしまったのですが、その培養皿

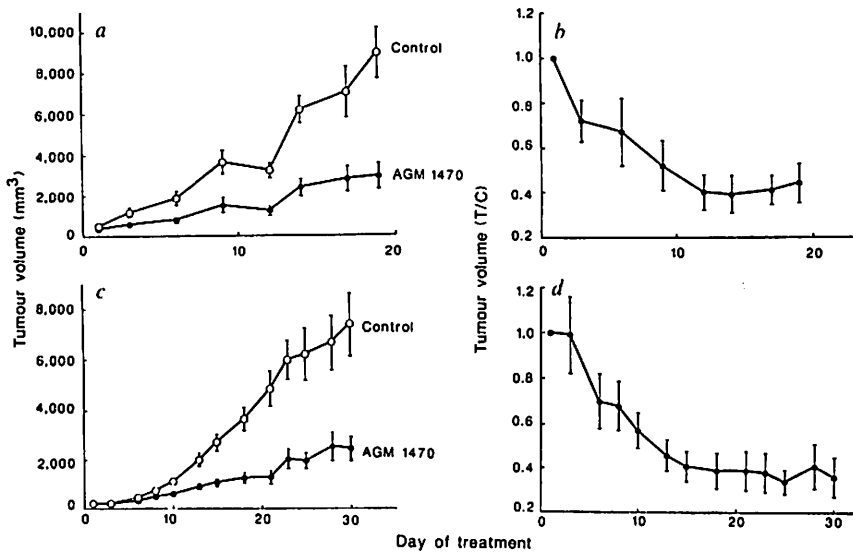


図 -2。AGM-1470 による腫瘍細胞の増殖抑制  
a, b ; ムィス肺腫瘍。c, d ; B16メラノマ

を捨てることなく観察を続け、これが細菌の増殖を抑えることを発見しました。青カビがペニシリンを作るというこの発見により、Fleming 先生は Florey, Chain 両博士と一緒に 1945 年にノーベル賞を受賞しました。彼はよく失敗する人で、これに先だつ 1922 年に風邪をひき、やはり細菌のを培養寒天皿にくしゃみをして、鼻汁が飛び散ったのをほったらかして置いたのですが、鼻汁の周辺では細菌が増殖しないことから、粘液中のリゾチームとその抗菌作用を見つけています。

実験は純化した系でのみなされねばならぬ、との考えは、近代科学の精度を格段に高めたものです。しかしこれも時には”思いこみ”となって弊害を生みます。私のような凡人の、カビの混入した培養皿を綿密な観察をする事なく、失敗したと決めつけて捨ててしまうと言う行動は、このような”思いこみ”の結果としてあるのです。もっとも、”思いこみ”によるステレオタイプ化した行動をとってれば、他人にいろいろ説明するの必要がなく、論文を書く上でもたいへん楽であると言う利点があります。そしてこれが”思いこみ”が我々の心の中でカビのように成長するのを助長しますが、しかしその過程で実は多くの重要な現象が発見されることなく捨てられているのでしょう。今回の AGM-1470 の開

発は、思いこみが発見にとって大敵であるという、F l e m i n g 先生の重要な  
教えをもう一度私に思い出させてくれました。

(Ochan)

文献：

- 1) Ingber, D., Fujita, T., Kishimoto, S., Sudo, K., Kanamaru, T., Brem, H. & Folkman, J.: Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumor growth. *Nature* 348, 555-557, 1990.
- 2) Denekamp, J.: The cellular proliferation kinetics of animal tumors. *Cancer Res.* 30, 393-400, 1970.
- 3) Tsuda, T. et al.: High incidence of coamplification of hst-1 and int-2 genes in human esophageal carcinomas. *Cancer Res.* 49, 5505-5508, 1989.
- 4) 遺伝子治療と人工器官。 *環境と健康* 3, 22-24, 1990.



# EVENT

## 日中放射線疫学共同研究・Feasibility Study

### 「研究計画の趣旨」

放射線の健康障害に対するリスクの認識は、専門家と公衆との間で大きく乖離しており、健康影響の安全基準に対する信頼性の社会的合意は満足には得られていない。その大きな原因は実証的データの不足に由来した、安全の科学的本性についての認識の欠如と、微量放射線の健康影響への不安に起因している。このため、原発周辺地域のモデル集団として中国の高バック放射線地域の疫学的研究を日中共同で推進し、

- ① 微量の放射線の健康への有害効果の有無
- ② 自然環境での一般集団のリスクの実態

に関するデータを得ることは、安全性の科学的基礎を与えるうえに基本的な意味を持っている。この目的のため国際的評価に耐え得る研究データの積み上げが必要であることは言うまでもない。本研究はこの様な要求を満足させる日中共同の研究を検討し、その基本計画を策定することを目的とする。

この研究計画の Feasibility study を、日中合同で、平成 3年 1月16日(水)～17日(木)の 2日間、京都市・京都グランドホテルで開催した。

環境 日 薬 研

13版 © 1991年(平成3年)1月13日 日曜日



自然放射線の強い中国南部地域で佳良の健康状態も遺伝的影響を長期間にわたって曝し、低レベルの放射線が人体に与える影響を解明していく研究が、日本と中国の共同の取り組み。中国で二十年以上続けていた調査

## 日中共同で研究

16日から初の会議

に、新に日本の最新技術導入して調査チームを結成する。入る、十六、十七日に都内で日中合同の初会議を開き、四日間の調査を始める。四日間の調査は、放射線作業従事者だけでなく、低レベル放射線の人体への影響については未明の部分が多く、国際的に有資格者チームが得られようとしている。

調査地域は、中国の西方約二百にあり、この付近の自然放射線は実測調査でも年平均約五、四、三、二、一、と世界の平均の二倍以上、中国の平均と比べると四倍近い。この原因ははっきりしないが、約七、八千人の住民の大部分が六世以上同じ地域に住んでおり、低レベル放射線の長期にわたる影響の有無を調べようとしている。

中国土壌汚染検査所は一九七二年から同地域の住民に、近くで放射線のない健康調査を比較した調査を続けてきた。これに今回、日本四府から放射線人体調査会(京都府) 理研の宮原秀、京大放射線学は、放射線疫学研究所(広島市)や大学の研究者が参加し、コンビニーターを使った最新のデータ解析など進める計画だ。

これまでの調査では、放射線被曝による癌発症は、原発事故後も日中による死亡源はほとんど見られなかったものの、発症場所や発症率を比べていくと、一部の発症率は放射線量の多い地域の方が明らかに高かった。ただ、発生率の差が、がんや白血病に結びつかないのが、不明な点も残っている。

FEASIBILITY STUDY MEETING FOR CHINA-JAPAN CO-OPERATIVE  
PROGRAM ON HUMAN RADIATION EPIDEMIOLOGY  
KYOTO, JAN. 16 and JAN. 17, 1991

January 16, Wednesday

14:00-14:45

OPENING SESSION

14:00 Opening remarks; Objective of the meeting T. Sugahara  
14:20 Welcome address; What we like to know E. Tajima  
14:30 Welcome address; What we like to know I. Shigematsu

14:45-17:15

GENERAL SESSION (1)

-Introductory Address for Reviews of the Past Studies-  
Chair persons I. Shigematsu, H. Matsudaira and S. Nakai  
14:45 Studies on High Back Radiation Area in Yangjiang, China  
(40 min.) Wei Luxin  
15:30 Comments by Japanese Scientists (10 min. each)  
Dosimetry M. Sakanoue and H. Morishima  
Chromosome Aberration A. Awa and A. Tonomura  
Cancer Epidemiology T. Iwasaki and S. Akiba  
General Y. Takizawa

16:15

Coffee Break

16:30 Studies on Medical Radiation Workers in China (20 min.)  
Wang Jixian  
16:50 Comments by Japanese Scientists (10 min. each)  
General T. Aoyama and H. Okumura  
Epidemiology S. Akiba  
17:10 Preparation of Agenda For Tomorrow's EXPERT SESSION  
S. Nakai

17:15 Adjournment

19:00-20:30

Reception

January 17, Thursday

9:30-12:00

EXPERT SESSION

- Aims, Problems, Methodology,  
and Recommendation for Future Research -  
Expert Groups: 1) Cancer Epidemiology Chair person: H. Kato  
2) Chromosome Study Chair person: A. Tonomura  
3) Dose Assessment Chair person: M. Sakanoue  
4) Medical Radiation Worker Chair person: T. Aoyama

12:00-13:00

Lunch

13:00-13:45

Preparation of Working-group Reports

14:00-16:20

GENERAL SESSION (2)

- Report of Expert Session and Discussion -  
Chair persons S. Okada and S. Nakai

16:20

Coffee Break

16:30-17:00

GENERAL SESSION (3)

- Proposition for Future Research -  
Chair persons T. Sugahara, Wei Luxin and Wang Jixian

17:00-17:15

CLOSING SESSION

17:00 Closing Remarks T. Sugahara  
17:15 Adjournment

(註) この会議の内容は報告書として本誌に掲載する予定である。

## サロン談義

### ヒトは何才まで生きられるか

いきなり 24秒・40秒・45秒・3分26秒という時間をお示しすると、何を推定されるだろうか？ それぞれ順に日本の出生・死亡・婚姻・離婚の一人或いは一組当たりの昭和63年度の発生間隔である（平成元年厚生白書）。24秒の間隔に今後あまり変化が無くても、40秒の方はさらに延びるに違いない。我国の人口は2010年にピークに達し、以後は減少に向かうと推測されるが、その構成がキノコ状の高齢社会型になるといわれだしてから既に久しい。地球上では、中国・南米・アフリカの各大陸では2025年までは増加を続け、やがて地球上は人で溢れ生存の可能な限界数に達することになると思われる（表 - 1）。

表 - 1 世界の将来人口(100万)

	1985年	1990年	2000年	2010年	2025年
全体	4854	5292	6251	7190	8466
アジア	2384	3108	3697	4226	4889
日本	120	123	129	131	128
中国	1059	1135	1285	1382	1492
北米	401	427	478	527	594
南米	268	296	356	414	498
ヨーロッパ	492	497	508	513	512
アフリカ	557	547	872	1148	1580
オセアニア	24.6	26.4	30.1	33.7	38.9
ヒト	277	287	307	326	351

(1985:UN「人口統計年鑑 1988」; 1990-2000:UN「世界の将来人口 1988」・国際統計要覧,1990)から

人口の将来予測を数十年先まで、現在と同じテンポで増えると考えて計算するのは無意味だと言う。地球上の可耕地面積には限界があり、砂漠化の進行と地力の低下が進み農産品の収量減に加えて、人々の食習慣は変え難く、食料効率の悪い肉食率を引き下げること大変困難なことと思われるから、食物の絶対量の不足は確実に起きるだろう。‘米は絶対に輸入しない’などと言って居れなくなるかも知れない。それやこれやでヒトの数が地球上に住める限界に近づくと、逐次餓死者が出始め人口が減っていくというパターンは、程度の差はあっても生物界の‘一種’である以上避けて通れまい。表2では食生活を三型に分けて、それぞれの型毎に地球上で養い得る人数の限界を示している。これで見ると多い方の限界点78億人は、2010年を過ぎると目前に迫り、忽ち深刻な食料事情が現実のものとなって我々の生活を脅かすに違いない。

表2の西丸計算（56.5億人）では今世紀中に脅威の限界に達することになる。日本型の食生活をしたとしての試算では、既に数年前にこの限界を超えているから、アフリカ大陸などの第三世界での最近の飢餓状況を見ると、既にこれらの犠牲の上に先進国の飽食があるのでなかろうか。そして飽食のバブルは今や破裂を目前にしている。

表 - 2

食生活の三型と人口の限界			
穀・菜食	中心（インド型）	78	億人
穀・菜食+肉食	//（日本型）	36	//
肉食	//（欧米型）	11	//
西丸計算では		56.5	//

（41才寿命説 西丸説）から

さし当たり人類の危機到来を気に病む前に、目の前にはひと事でない切実な問題として、成人病を含めてボケ老人・寝たきり対策など高齢化に伴う心配ごとの方がますます大きい影を投げかけて来ている。医療・福祉など諸政策への期待もさることながら、これから高齢に向かう身となれば先ず何よりも心身ともにすこやかでありたいと願わぬ人は無かろう。

我国の統計では、大正九年に65才以上であった人々は10年後には70%が鬼籍に入っていたが、昭和55年に65才以上であった人達は同じく10年後に半数以上が生存している。すこやかであるか寝たきりであるかは別にして、年々生存率が上がっている（表-3）。

表 - 3 年齢区分別人口の推移と将来推計

年次	65才以上	75才以上	生存率
1920 T. 9	2,941		
1930 S. 5	3,064	881	30.0%
1940 S. 15	3,454	904	29.5%
1950 S. 25	4,155	1,069	30.9%
1960 S. 35	5,398	1,642	39.5%
1970 S. 45	7,393	2,237	41.4%
1980 S. 55	10,647	3,660	49.5%
1990 H. 2	14,819	5,917	55.6%
2000 H. 12		8,452	57.0%

（平成元年厚生白書）から

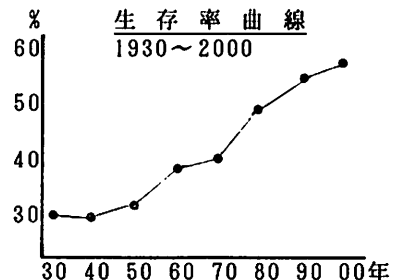


表4は長寿者の多い地域とそうでない地域を比較して、双方の生活環境を比較したものである。

表 - 4 長 寿 と 短 命 を わ け る 条 件

	長寿村	短命村	対応策
1. 水空気の質	良い	悪い	当座の間に合わぬ
2. 気候・住環境	厳しい	快適	冷暖房を止める
3. 労働	やや厳しい	ゼロに近い	自分なりの運動で
4. ストレス	少ない	多い	// 解消法で
5. 食べ物	少ない目	飽食状態	飽食を避ける
6. 蛋白質	少ない	多い	粗食を心掛ける
7. 野菜(いも・海藻)	多い	少ない	多い目に

(41才寿命説 西丸昌哉)から

長寿村の条件を見れば、昭和初期頃までの生活様式がほぼこれに該当し、最近の特に高度成長期以後の生活環境は短命村の条件に当てはまる。食生活の中味を比較すると、表5に示す如く若年層の食品嗜好に‘激変’（…とお思いの方は高齢群と自認されてよかろう…）が見られる。

表 - 5 小中学生人気メニューのベスト10

1. フライドポテト	2. ラーメン	3. トリの唐揚げ	4. コーンスープ
5. ハンバーガー	6. ハンバーグ	7. 餃子	8. スパゲッティ
9. 焼き肉	10. フライドチキン		

(1987食品産業センターアンケート調査・41才寿命説)から

食生活の中味について、蛋白質の摂取は総量では余り変わらないが動物性ものが殖え、脂肪については総量と共に動物性脂肪の割合も高くなる傾向にあり、炭水化物の量が減っている(表-6)。動物性の摂り過ぎから、日本食に注目している米欧の近頃の風潮と対照的である。

表 - 6 栄 養 素 等 摂 取 量 推 移 (1人1日当たり)

	昭和40年	45	50	55	60	63
たん 白 質 (g)	71.3	77.6	81.0	78.7	79.0	79.2
うち動物性	28.5	34.2	38.9	39.2	40.1	41.7
脂 肪	36.0	46.5	55.2	55.6	56.9	58.3
うち動物性	14.3	20.9	26.2	26.9	27.6	28.0
炭 水 化 物	384	368	335	309	298	289

(厚生省保健医療局「国民栄養調査」厚生白書)から

すこやかな長寿に関しては先に本誌 Vol.1, No.4. にビヨルクステン博士の主張に基づく展望がなされている。博士によれば、そこでは過去 現在 未来をⅠ～Ⅴの5エポックに区切り、エポックⅠ石器時代・Ⅱ伝染病期・Ⅲ癌・心疾患期・Ⅳ脳・神経疾患期（近未来）・Ⅴクロスリンク影響期とした上で、現代はエポックⅢからⅣへの移行期として位置づけをしている。それぞれのエポックは人の寿命に大きく影響した原因別に区切られている。エポックⅠの寿命は10才、Ⅱは20～40才、Ⅲは40～60才、そしてⅣの男80、女100才、の各エポックを経てⅤの男150・女200才時代に到達すると言う。現代特に我国の実状（男75才・女80才）に目を注げば、正しくエポックⅢからⅣへの移行期に該当し、博士の予測“2100年にはエポックⅤへの壁をクリアするだろう”という言葉がいっそう現実性を帯びてくる。

その昔、メトセラという男性は969才まで生きたという（聖書・創世記）。これは別格として、我国では昨1990年には100才を超える人が3000人以上、80%が女性で最高は112才であったという。米国の生命表では119才が記録としては一番の高齢であるらしい。生物として、ヒトは果たしてどれくらい長く生きていられるものなのか？

ビヨルクステン博士の説では、男150才女200才時代が到来するという。その他にも、「百二十五才への挑戦（寿命減点法）小野三嗣」は脳細胞の生存出来る上限を想定し、マイナス要因が取り除かれるなら125才まで生きられると言い、20年を経て出版された「四十一才寿命説 西丸震哉」では、近ごろの極めて憂うべき環境にあっては、寿命下限は41才であるとして環境改善の努力が急務であることを警告している。この三つの著書からは、41才から200才というメニューが得られるがこれでは選択肢が多すぎて戸惑う。

人間を構成する全細胞数は成人で約六十兆個に及び、これらの細胞は毎秒五千万個が死滅し、同数が新しく誕生していくといわれる。例外として脳細胞は再生、変換が不能で、この生存可能な限界をもって寿命と考えると、脳死をもってヒトの死とするのもなるほどと理解出来るようか。脳生理学者の研究によれば、スウェーデンでニワトリの一部組織を理想的な環境で培養実験をしたデータなどから、脳細胞が生存出来る限界はおおよそ125年くらいと推定されるそうだ。実際に人の脳細胞を実験的に培養することなど出来ないだろうから科学的推論といってしまうばそれまでだが、体の他の細胞が順調に入れ替わって正常に機能してくれるなら、125才は手の届きそうな限界寿命に思えて来る。徒に永らえて生き恥を掻き続けるのは如何かと吾が身に当てはめてはみるけれど…。

人間の脳は、精神生活を充実させること、即ち脳細胞の活動を高めてやること、適度の運動によって筋肉を緊張させ、刺激に対する閾値を高めることで脳の活性が持続するものらしい。せいぜい使うことで長持ちさせることが可能だ。

遺伝はすでに母胎内から影響し始め、自分ではどうしようもない減点要因であり、各種公害、太陽紫外線なども個人の手に余る要素で、他にも何が出てくるか先のことは予測し難い。自己統制の可能な減点要因でも、肥満対策は単に節食すれば済むというものでなく、塩分と水の摂取のみでも体重が増えるという。減量に当たって蛋白質の不足はよくない。選手の若死にということもあるから、運動もすれば良いとは限らない。ストレス処理の方法も各人各様の対応が必要、となれば出版物を含めた健康産業の賑やかさも納得できる。

ヒトの長寿の上限を推測することは、公的な医療保障費用の総額や、介助を要しない高齢生存期間を知るためにも必要で、方法としては、これまでの死亡率などのデータに基づいて、

1)既存の生存曲線を基準にする

2)年齢、性、原因別死亡率を基準にする

(1974資料では、女79.4才、男73.8才である)

3)長寿者グループの死因を外因(感染、寄生虫疾患)・内因(心・脳血管病、腫瘍)に分けて外因を除外する

(内因性死亡群の内の一番低い死亡率が目安になる)

4)最近のデータに現れた傾向から、寿命(誕生時余命)と65才時余命を直線的に展開する

(最新の日米のデータによれば、85.1~86.3才になる)

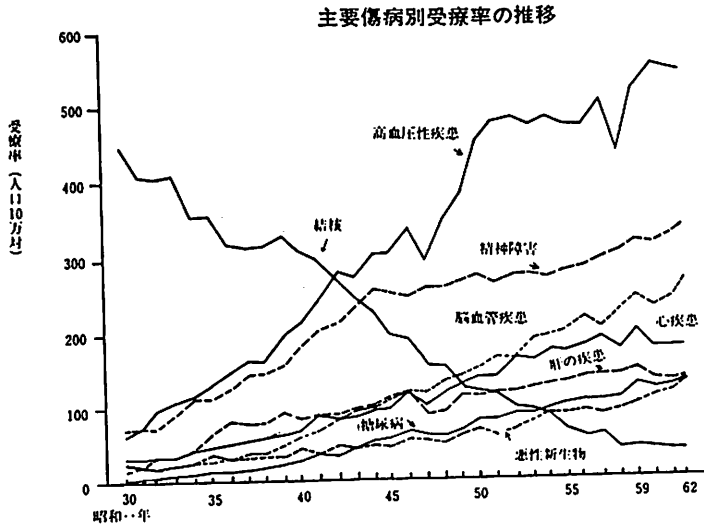
5)リスク因子(喫煙、高血圧、高コレステロール値)を加味して調整

(この因子の変化と死亡率から余命を推測する)

などの方法が用いられるが、死亡予測には3種の予測因子(死亡数・受胎数・移住数)があり、将来の傾向を予測するのに死亡統計資料だけでは充分でないとする意見もある。

誕生時余命(寿命) 80~120年或いは 50才時余命 30~70年が、さらに延長するためには現在の死亡率がどのくらいであれば良いかということで推測する方法もある。いろいろな方法でヒト寿命の予測が行われるが、基本的に死亡率は何処まで小さく出来るか? 平均余命が延びる為にはどの程度の死亡率を目指せば良いのか? ということになる。

前世紀中ごろと較べると、ヒトの寿命は40才であったのが80才とほぼ倍になった。今世紀始めから乳児死亡や死産が著しく減ったためである。今日、若中年層の死亡率が非常に少なくなっているので、50才以前の死亡数（全死亡の約12.4%）が多少減っても寿命は3.5年程度延びるに過ぎない。従って高齢者の病気を克服することが寿命を延ばす鍵になる。高血圧、脳血管、心疾患による受療率が年毎に増えている。精神障害の受療が増えているのは、高血圧、脳血管の両疾患の増加とどう関わっているのだろうか？



(注) 受療率 (人口10万村) =  $\frac{\text{全国推計患者数}}{\text{推計人口}} \times 100,000$

資料：厚生省大臣官房統計情報部「患者調査」

(平成元年厚生白書)

寿命が延長するためには、死亡の減少は50才以上の群での退行性疾患の消長に負うところが大きい。更に寿命の延長と同時に、余命の延長も考慮されねばならない。米国婦人のデータで見ると1900年に47才であった寿命が、1988年には75才に延びている。これはかつて感染症、寄生虫病が主な死因であった(1900)のが、慢性退行性疾患(1988)に変わったことによるものだ。悪性新生物・虚血性心疾患・脳出血を含む循環器系疾患・糖尿病がその代表疾患である。この疾患を無くすことが出来たら寿命がどう変化するかを計算すると、

全癌死	(22.45%/1985年)	が無くなると	女 3.17才、男 3.2才
虚血性心疾患死	(25.73 / // )	//	3.0      3.55
二つ合わせると	//	//	7.02      8.1
糖尿病も加えて	(71.34 / // )	//	15.82      15.27

と、それぞれの寿命が延びる結果になる。現代の医学レベルではこれらの疾患に



よる死亡を何処まで減らせるだろうか。寿命が 80才に近づくとこれら疾患を無くすのはますます難しくなる。たとえこれらの病気がなくなってもヒトの寿命は90才以上にはならぬだろう。しかし、遺伝子操作などの新しいバイオ技術の進歩を考えれば話はまた別となろう。

高齢人口の大きさについてはこれまで関心が低かった上に、ますます死亡が減少すると見込まれるので、予想以上に殖えると思われる。そして社会支出と公的医療費を予測する上で重要なことは、高齢死亡が減っても寿命は僅か延びるだけで、高齢人口が著増することが問題となる。

今までのデータでは基本的な高齢化率に大きな進展がない限り、現在の寿命 80才、50才時余命 35才は変わらないという。したがって高齢人口対策としては、長寿を予測することよりも将来の高齢者絶対数の増加と、神経痛、骨粗鬆症、視聴覚系の障害、アルツハイマーなど加齢に伴う生理機能の低下や心身障害を来すものが確実に殖えることの方を重視せねばならない。

乳児死亡は 1985年の数字の 1/2以下にはなり難い。乳児死亡率は既に非常に小さく、生物学的に見ても 1,000人当たり 5~6人以下にはなり得ないのである。

ずば抜けた長寿群に見られる低い死亡率は、心血管系疾患、虚血性心疾患、糖尿病、癌などがコントロールされたからだと推論される。更にこんな長生グループを現在のものと比較したときはどうか？

八十才以上の寿命を期待するとき、80、85、90、105才の寿命を期待するのにそれぞれに必要な死亡率減少は、

80才を目処にすれば	女12%、男48%
85	女43%、男65% の死亡率低下が要求され、
90	1985年の低下が 70%であれば良く、
105	90%以上が必要、

ということになる。

寿命（誕生時余命）と、平均生物学的限界余命が 80才という現水準にあっては、すべての死因による死亡率があらゆる年齢層で 55%、50才以上では 60%に減ることが必要であることを示している。

… △ …

どうやら我々が何才まで生きられるかという問題は、統計数字や推計によって決まるものではなくて、今生きている貴方が何時死んだかという記録に基づいて、ヒト（この場合は他人）の寿命が決まるものらしい。この稿で示した生存可能範囲は 41~200才と幅が広く、およその目安すらつけ難い。また日本人の平均寿命

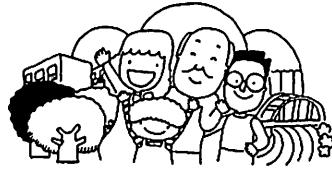
80才にしても、個々の人にとっては当てに出来る値ではなさそうである。明日のモーニングコーヒーすら怪しい…?のである。今、下限の41才に達してない人は今の環境がどんどん悪化するとすれば、41才の壁をクリアできれば上等ということになる可能性が高いということかも知れない。下限 41才と日本の平均 80才の間にいる人は、環境がこれ以上悪くならない前提で、上手にやれば（具体的には脳細胞が限界まで生きられるように、他の細胞の新陳代謝に気を配ってやるなら）120才或いはそれ以上に人生を楽しめるかも知れない。個人のレベルでは上手にやるにしても限界があるから、あとは医学を始め環境対策を含めた科学の力と、それを運用する人間の叡智に待つしか無いようである。生きてる間は御身お大切に…。

(Yo)

【参考】

厚生白書：平成元年・昭和59年：国際統計要覧 1990：長寿の科学・過去 現在 未来：共立出版 1989.6.20.：百二十五才への挑戦（寿命減点法）小野三嗣：講談社 1971.11.16.：四十一才寿命説 西丸震哉：情報センター出版局 1990.8.8.：Science:Vol.250.1990.

HEALTH RESEARCH FOUNDATION



## 漢方製剤“地竜エキス・912” の服用ご希望の方へ

ジリュウ（地竜）は日本薬事法で認められている“医薬品”のひとつで、  
風邪薬に配合されて広く用いられています。“地竜エキス・912”は中国西  
安の第四軍医大学王克為教授が開発したもので、従来のジリュウとは異なり  
ある種の抗腫瘍効果が報告されています。

本財団は、“912”の抗腫瘍効果、および化学治療や放射線治療の効果  
を増強する作用を日中共同で研究するために、化学者、基礎医学者および医  
師から成る試験研究班を組織しています。“912”研究班は、厚生省から  
“試験研究用医薬品”として輸入することの許可を得、文部省、（財）日中  
医学協会の助成もいただいて、細胞、動物および臨床試験を行っています。

この2年間の臨床観察によると、副作用は無く、疼痛軽減、食欲昂進、状  
態の改善などが認められています。

治療中および治療後の方で、この研究に協力してご服用なさりたい方はお  
申し出下さい。試験研究班の医師を通じてお渡し致します。なお、詳しくは  
下記の研究班代表にお尋ね下さい。

“912”研究班代表  
鎌谷 勤

財団法人 体質研究会  
理事長 菅原 努

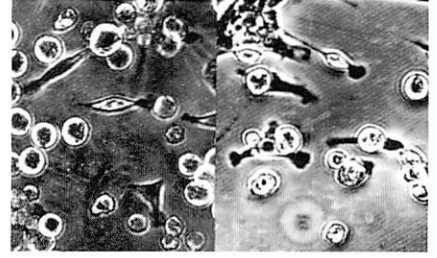
〒606 京都市左京区田中門前町103-5  
バスターールビル5F  
TEL (075) 702 - 1141  
FAX (075) 702 - 2141

環境と健康 —リスク評価と健康増進の科学—  
Vol.4 No.1（隔月刊） 1991年 2月20日発行

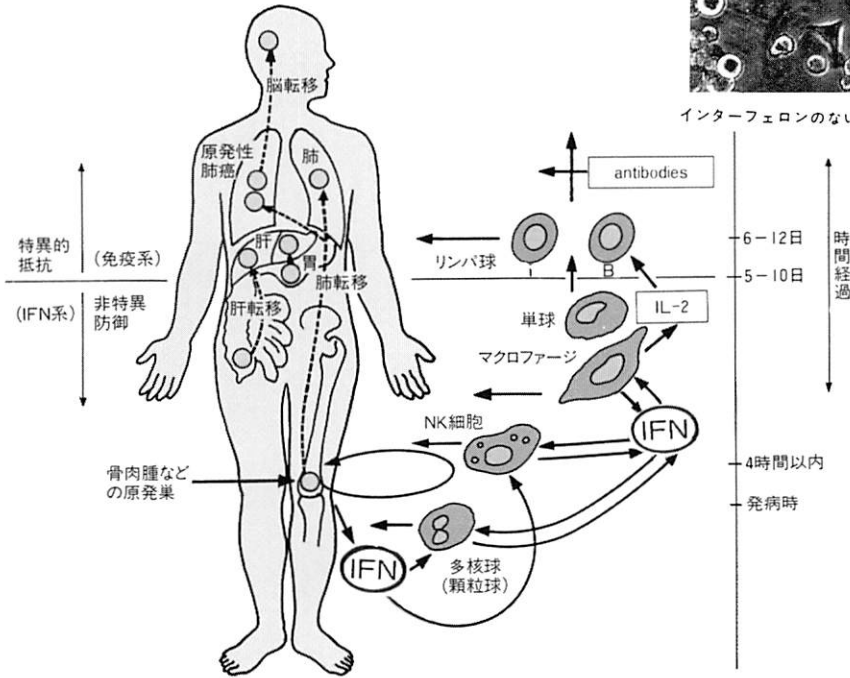
編集・発行 財団法人 体質研究会  
編集人 菅原 努  
発行所 〒606 京都市左京区田中門前町103-5  
バスターールビル5F  
財団法人 体質研究会  
TEL (075)702-1141 FAX (075)702-2141

食細胞のがん細胞を喰食する図(岸田写す)。

# インターフェロン産生



インターフェロンのない場合 インターフェロンのある場合



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 BON-NARINE



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