

# 環境と健康

リスク評価と健康増進の科学

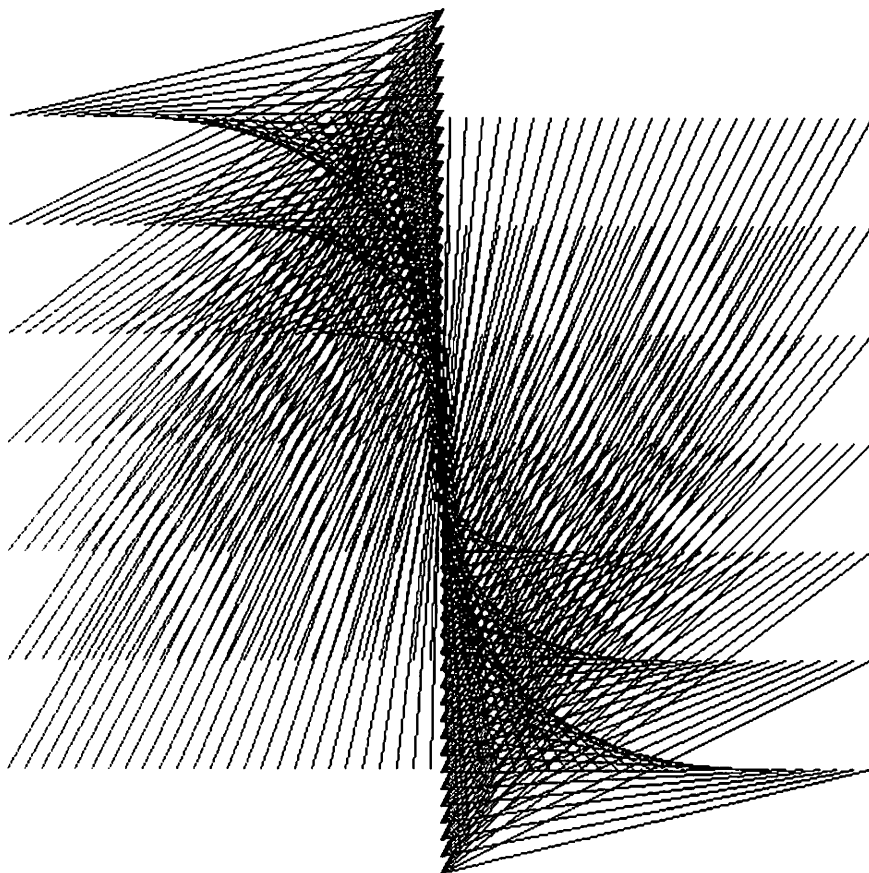
Vol.6      No.2

April

1993

*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……

## 眼球銀行



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. 6 No. 2 April 1998

### 目 次

#### 【 論 説 】

|            |         |
|------------|---------|
| 対がん戦略と新聞論調 | .....47 |
|------------|---------|

#### 【 待 集 】

##### = パラダイム・シフトの時代 (2) =

|                                                                     |         |
|---------------------------------------------------------------------|---------|
| 放射線パラダイム・シフト                                                        | .....52 |
| 胸腺腫瘍の発現における場の重要性                                                    | .....57 |
| 放射線生物影響研究におけるパラダイムシフト                                               | .....64 |
| 低線量放射線の beneficial effect あるいは<br>adaptive response は ヒトに存在するのだろうか? | .....65 |
| 肺癌・P450遺伝子の多型と発癌感受性                                                 | .....67 |

#### 【 REPORT 】

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| アルプスの天然サウナ<br>— 鉱山跡の温熱治療施設 — | .....69 |
|------------------------------|---------|

#### 【 BIO-UPDATE 】

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| 1) 非癌細胞における遺伝子増幅と<br>遺伝子DNAのダイナミズム | .....80 |
| 2) オゾン減少と水圏生態系                     | .....82 |

#### 【 RANDOM SCOPE 】

|             |         |
|-------------|---------|
| 研究成果、自費の勇み足 | .....51 |
| 家族計画と出産低下   | .....68 |
| 脂肪からホルモンへ   | .....79 |
| 潰瘍は感染症      | .....84 |

## 対がん戦略と新聞論調

菅 原 努

### 1. Nature(93年2月25日号)の記事

私がこの問題に注目したのは Nature 2月25日号の記事 (Random Scope 本誌 p.50) からである。その内容は「対がん10ヶ年総合戦略」の成果を謳うパンフレットにこの戦略に直接関係の無い成果があげられていることを幾つか指摘したものである。その時に感じたのは矢張りイギリス人だ。日本人ならば“対がん10ヶ年戦略”と言って太鼓を叩いていれば、直接研究費が出ていなくても、また多少時間的にずれがあっても余り細かいことを言わずに、その成果ですと言われて、まあそんなものかと余り詮索はしないであろう。ところがこのイギリス人記者 David Swinbanks は対がん 10ヶ年戦略で支出された研究費とそのプロジェクトとの関係をきちっと詰めて行ったのであろう、と想像していた。科学研究の評価であれば当然のことで、文部省などは大学の自己評価などいいながら、厚生・文部・科学技術の三省庁が合同でこの始末では情けないことだと嘆いていた。

### 2. 朝日新聞(93年2月20日)の記事

このことを知人に話をしたら、何かそんなことが朝日新聞にも出ていましたと言って早速ファックスでその記事を送ってくれた。その記事は「対がん10ヶ年戦略事業パンフレットに無関係の‘成果’をPR」という見出しで Nature の記事とほぼ同じ内容のものである。私はこの問題は朝日新聞か Nature かどちらが先なのだろうか、に大変興味を持っている。朝日の記事によれば、このことを指摘した日本の研究者の名前が挙がっているので、この人が指摘し、朝日→Nature と伝わったのかも知れない。しかし、この際、単に一片のパンフレットの批判だけでなく、対がん戦略そのものとそのやり方を十分批判し、検討すべきであろう。その点がこの記事の気になる点である。

朝日新聞の記事があったので、早速パソコン通信を使って最近の“対がん10ヶ年戦略”に関する三大紙の記事を検索してみた。本年2月9日には各紙が次のように「対がん総合戦略」の10年延長を報じている。

毎日新聞：「対がん総合戦略」10年延長 発生のメカニズム解明に必要…厚生省など  
読売新聞：ガン対策 効果的予防に重点 患者の生活配慮も 第2次10か年戦略実施へ  
朝日新聞：対がん「10年戦略」延長 遺伝子の解明は前進、臨床への応用探る  
(毎日：東京本紙朝刊，読売：東京読売朝刊，朝日：朝刊；いずれも 92.02.09.)

何れも政府の発表を要約して報じたもので、そのあと「毎日」などに解説記事はあったものの前述の2月20日の「朝日」の記事までこれに対する批判は全く見当たらない。

### 3. 毎日新聞(93年2月9日)の記事

私達には、この時の政府の発表の文章は新聞記事を通してしか知ることが出来ないのです、三紙のうちで最もよくまとまっていると考えられる毎日新聞のものを次に引用する。

\* \* \*

#### 「対がん総合戦略」10年延長 発生のメカニズム解明に必要…厚生省など

日本人の死因トップであるがんの病理解明、治療法確立を目指す政府の「対がん十ヵ年総合戦略」が十年間延長されることが8日、内定した。1993年度に最終年を迎える同戦略期間中に、治療による生存率向上などの研究成果が上がったが、がん発生のメカニズムが依然として未解明のため同日、がん対策専門家会議（議長、和田武雄・元札幌医科大学長）のワーキンググループが今後も推進するように報告した。新十ヵ年戦略では新たな治療法開発や、がん患者のクオリティ・オブ・ライフ（生活の質）の飛躍的向上を目指す。（3面に解説）

同戦略は、81年にがんが脳卒中を抜いて死因トップになったのを機に政府が実施を決定。84年度から厚生、文部、科学技術の三省庁で研究体制強化を進めてきた。84～93年度の同戦略予算は三省庁合わせて千24億3千万円。

報告では、がん発生メカニズムのほか、がん抑制物質の発見や遺伝子治療などの研究の必要性を指摘。さらに食道がん手術で声帯を残すなど、クオリティ・オブ・ライフの向上を目指した研究も重要課題としている。

同戦略がこれまでに世界的注目を集めた成果は（1）胃がんなど、がん遺伝子7個を発見（世界で発見されたがん遺伝子数は14～15個）（2）食品など自然界の発がん物質10個発見（世界で発見されたのは計16個）（3）西日本地域に感染者が多いATL（成人T細胞白血病）ウイルスの構造と発がんメカニズムの解明（4）日本型C型肝炎ウイルスが肝がんの原因になっている事実の発見（5）がん手術 5年後の生存率が55%まで向上（64～69年の平均は41）…など。

厚生省によると、81年の国内のがん患者推計数は約44万人だったが、90年には同約115万人と3倍近くに増加。90年にがんで死亡した人は約21万7千人で、全死亡数の27%を占める（2位の心疾患は20%）。

新戦略は6月ごろ開催予定の関係閣僚会議で正式決定する。

\* \* \*

今振り返ってみると私もこの記事を読んだ記憶がある。その時にこれはおかしいと途端に思ったのは成果のうちの（5）国立がんセンター病院での手術後5年生存率の向上である。これは前にがん学会のシンポジウムでも聴いたことのあるものゝようである。ある治療法がどれだけ有効かは randomized trial（無作為比較試験）といって患者を無作為に2群に分けて比較しなければならないので historical control（過去の症例を比較の対照とする

もの)では証明にならないと主張している人々が、がんセンターの症例を過去のものと比較して成果であるというのは問題であるということである。後述するように昨年の社説で毎日新聞はこのことに若干の皮肉を込めて言及している。

#### 4. 独創的ながん研究の推進(毎日新聞 社説: 独創的なガン研究の推進を 92.09.27.)

こんなことを考えながら配達されてきた Oncologia Vol.26, No.2, 1993(93年3月1日発行)を見ていたら、新しい試みとして“がん偶感”というコラムがあり、その中に前田浩熊本大学教授の“がん研究におけるパラダイム”という記事があった。私は最近放射線パラダイムという言葉に敏感になっているので早速これに飛びついた。そこで前田教授は現在のがん研究の問題点を明確に指摘し、“以上の例はがん研究の問題点のほんの一部に過ぎない。新しいパラダイムに基づく、独創的ながん研究が求められる所以である。1992年9月27日毎日新聞の社説は、現在の我国のがん研究における独創性の無さを嘆いている。がん研究者の一層の奮起が求められている。”と結んでおられる。

そこで早速その社説を新聞記事データベースから検索し次に紹介する。

\* \* \*

#### 〔社説〕独創的なガン研究の推進を

92.09.27 東京本紙朝刊から

がん制圧の願いを込めて日本癌(がん)学会総会が29日から来月 1日まで大阪市で開かれる。全国からがんの研究者や医師など 6千人以上が参加し、2千 5百余の研究発表が行われる。

1981年以来、日本人の死因のトップを占めるがん。昨年のがん死者は22万人を超え、全死者の 1/4以上ががんで亡くなっている。

胃がんと子宮がんは減少しているものの、肺がん、乳がん、大腸がんなどほとんどのがんは増加する一方だ。がんの欧米化といわれる。専門家には肺がん、すい臓がんなど治療成績の良くない難治性がんの増加が気になるという。高齢化社会の出現で今後もがん患者は増え続けるだろう。

厚生省は93年度予算概算要求で10項目の重点対策をあげ、「エイズ総合対策の推進」をトップにした。がんの項目はなく、エイズの陰に隠れてしまった感じだが、がんはエイズよりまだずっと恐ろしい。がん制圧が国民的悲願であることに変わりはない。

がんを解明し、予防、診断、治療に役立てようと84年度から始まった「対がん10年総合戦略」はすでに 9年目。「ヒトがん遺伝子の研究」「ウイルスによるヒト発がんの研究」など 6つを重点研究課題としている。

厚生、文部、科学技術の三省庁は 94年度からの新しい「対がん10年総合戦略」の検討に入ったが、ここでいくつか注文をつけておきたい。

まず、ほかの基礎研究にも当てはまるが独創的な研究を重視する必要がある。現在進めているがん遺伝子、がん抑制遺伝子などの研究はすべて欧米のアイデアがもとになっている。これぞ日本の独創性と世界的にも認められる研究成果をぜひ出してほしい。

それには研究費の配分を一線を退いた学会のボスが担当するシステムを改め、思い切って若手に任せることが必要だ。研究テーマ選びの発想も「欧米で始まった研究だから日本でも」から「欧米でやっていない研究だから日本で」に切り替えなければならない。

これまでの「対がん10年総合戦略」の問題点を厳しく洗い直し、その反省に立って新戦略を打ち出すのでなければマンネリ化が進むだけだ。

がん研究は80年代以降「遺伝子の時代」に入ったといわれる。がんにはがん遺伝子、がん抑制遺伝子、転移遺伝子などの遺伝子が深く関与していることが分かった。がんにかかっているか、かかりやすいかを調べる遺伝子診断も可能になり始め、がんの遺伝子治療の試みもスタートした。

手ごわかったがんに打ち勝つ突破口がいつ開かれるか分からない状況だ。独創的な研究こそがその役に立つことをがん研究者は肝に銘じてほしい。

がん研究の成果を治療に結び付けるという意味で、国立がんセンターなどトップレベルの病院ではがん患者の手術後の5年生存率が55%に達したことは喜ばしい。今後地方の病院の底上げを図り、どの病院でも最先端の治療を受けられるようにすべきだろう。

そうなれば患者も「ぜひ大病院で」と言わなくてすむ。国立がんセンターなどのベッドに余裕が出てすい臓がん、肝がん、肺がん、食道がんといった難治性がんの患者を集め、新しい治療法を開発することも可能になるだろう。これは厚生省内で検討されていることだが、有意義な試みだと思う。

基礎と臨床の結び付きももっと強固にする必要がある。がん組織の試料を臨床家と研究者が共有して一緒に調べることが行われるようになったが、ほかの面の共同研究も進めてほしい。

日本癌学会総会への参加者は「がん制圧こそ日本が目指す国際貢献」との自覚を持ってもらいたい。一般の人も医者や研究者に頼るだけでなく、がん検診を積極的に受け、食生活の改善などを行うべきだろう。

\* \* \*

これは仲々的を射た論であり、ことに“これまでの「対がん10年総合戦略」の問題点を厳しく洗い直し、その反省に立って…”と主張しているのに2月9日以後の「毎日」の論調にそれが見られないのが残念である。また最後にちょっと遠慮したのか、“一般の人も医者や研究者に頼るだけでなく…”と述べているが、これは折角の政府や学会に対する厳しい切り口をなまらせるものとして言わずもがなではなかろうか。ことにがん検診なるものが十分な科学的評価を受けずに進められている我国の状況を考えると、この点にも学会の反省を促すべきであったと思う。

## 5. 放射線生物学者として

私達放射線の生物作用を研究する者は、しばしば人体への放射線影響についての誤ったまたは誇張した新聞記事に悩まされている。しかし、今度ばかりは新聞記事に見る批判に耳を傾けざるを得ない。しかし、それが次の段階への積極的な提言に結びついていないのは、何となく底の浅さを感じさせられる。放射線の生物作用の研究は、社会に対しては最

終的には放射線発がんのリスクの問題になり、また放射線による制がんの問題になる。後者の問題については私達は「毎日」の社説が最後に言及している国際貢献のために途上国を中心とした国際共同研究を展開している。ここでは先端科学技術と途上国の需要に沿い実施可能な条件を考え、可能なところから一步一步と進めて行かねばならない。この機会にこの地味な努力の重要性を広く訴えたい。

聞くところによると、新しい10ヶ年戦略の中の発がんの分子機構に関する研究の中に“放射線発がんに関する研究”という一項が入っている。これを「朝日」(93.02.09)の記事は「放射性がん」としているのは何ということであろうか。本誌でも報じているように、放射線発がんについて私達は昨年から“放射線リスクの推定の基礎となる放射線生物学的研究課題”について反省を含めた調査を行い、またこのことに関連して昨年7月には国際会議を開催した。それらの結論として私達で新しいパラダイムを構築すべく研究を展開しようとしているところである。

今まで批判ばかりして来たが、次の10ヶ年戦略に“放射線発がん”を採用されたことは、大変時期を得たものであり、私としては大いに歓迎するところである。どのような経緯で、最近日陰者になりつゝあった放射線にまた日をあてて貰えるようになったのか。私には知る由もないが、我が祈りが天に届いたかと喜んでいる。しかし上述のような批判をした以上、必ず十分に批判に耐えられる独創的で、しかも社会に役立ち得る成果を挙げねばならないと若い研究者の方々と語り合っている。

### *Random Scope*

研究成果、自賛の勇み足 ~ David Swinbanks ~

1984年から日本の厚生・文部・科学技術の三省庁が合同で進めて来た「対がん10ヶ年総合戦略」の、成果を謳うカラーパンフレット(12A'-ジ)がこの程発行された。

その中に、成人T-細胞白血病(ATL)の原因となるウィルス(HTLV-1)と、肝臓がんにつながるC型肝炎ウィルス(HCV)を発見したこと、更にカンボテン(Camptothecin)が“新抗がん剤治療の開発”という見出しで取り上げられている。

問題はこれらのことが真実でない事だ。HTLV-1 と ATLの関係は 10ヶ年計画の始まる前に日米の研究者によって既に確認されており、HCV は米国の Chiron 社が最初に分離し、その特質を解明している。さらに Camptothecin は日本の 竹村社が独自に開発したものであり、「対がん10ヶ年総合戦略」の成果ではない。

この指摘に対して、厚生省の担当部門は、大衆向けに些か誇張があったと認め、10ヶ年戦略の点検に当たったワーキング・グループのリーダーも、このパンフレットに当惑している。回収した上で改訂版を発行するそうだ。

(David Swinbanks: NATURE VOL 361 25 FEBRUARY 1993 p.672 から)

## 放射線パラダイムシフト

京都大学名誉教授  
(財)体質研究会 理事長

菅 原 努

### 1. はじめに

低線量放射線の人体に対する影響については、現在国際放射線防護委員会(ICRP)の取っている考え方、すなわち、“閾値なしの直線性”にもとづくというのが一般に採用されている。しかし、私はかねてから生物学的に発癌過程を*initiation*と*promotion*の2段階に分け、放射線を*initiator*とした実験で*promoter*が十分になれば直線にならずに曲線になるという実験データからこのことに疑問を提出してきた<sup>1)2)</sup>。しかしながらヒトでは自然の*promoter*がいっぱいあるのだということで何時も私の主張は通らなかった。さらに昨年「分かり易い放射線リスク論」というテーマで我々放射線の仲間に、新聞記者を混ぜた座談会<sup>3)</sup>を主催したが、その時にこの問題すなわち“放射線はどんな微量でも危険だ”といいながら何故それを容認するのかという問題が一般の人々にどんなに理解しにくいのかを痛感した。

このような背景のもとに、大きな期待をいだいて1992年7月京都に於いて開催した「低線量放射線被曝と生体防御機構」に臨んだ。

### 2. 何故放射線パラダイムか

我々は上記のように低線量放射線の影響について科学者間のコンセンサスを得ることを目標に昨年7月京都において国際会議「低線量放射線被曝と生体防御機構」を開催した。そこでは最後にコンセンサスを目指しての総合討論を行ったが低線量放射線に対して一種の防御機構として adaptive response(適応応答)が見られる場合があることについては全参加者の同意が得られたが、放射線はどんなに少なくとも有害かどうかについては意見が完全に分かれてしまった<sup>4)</sup>。

しかし、私にとっては L.Sagan<sup>5)</sup>が最初の Keynote addressで「放射線パラダイム」という考え方を提称したことに大いに心を動かされた。ここで言うパラダイムは Thomas Kuhn<sup>6)</sup>が言い出したもので、彼も明確な定義付けをしなかったので人によってその取り方が違い必ずしもすべての人の賛成を得られている訳ではないが、私としては細かい個々のデータにとらわれず、大きく考え方の枠組みを考えるとという意味で前向きに取り上げてみたいと考えた。低線量放射線の影響については、直接ヒトについてのデータを得ることは不可能に近く、大線量の場合の結果から外挿し、その場合に生物学的な考え方を裏付けにしている次第である。そこで現実には上述の国際会議のように意見が分かれてしまっている。ことにICRPなどは安全側に立つという意志決定の立場もあり、「放射線はどんな微量

でもリスクがある」という方針をとっているのです、これが一般の人々の放射線に対する恐怖の原因になっていることも否めない。

パラダイムという立場でみると、Saganの言うように 1950年代に「しきい値あり」から「しきい値なしの直線性」という大きなシフトがあった。では現在の論争を解決するために 1990年代にもう一度パラダイムシフトが考えられるだろうか。Saganはパラダイムの強固な保守性から新たなシフトに対して悲観的であった。しかし、Saganの 1950年代のパラダイムシフトの内容の検討は十分でなく、私はそれを徹底して分析することによって、新しいシフトの可能性を考えている。

パラダイムシフトは、丁度天動説から地動説へのシフトのように、個々のデータの解釈にとらわれず根本にひそむ考え方の枠組みを把握すること、シフトをうながす疑問となる問題点をすどく描き出すことによって初めて可能になると考える。その為には先づ 1950年代のシフトがどうして起こったかを徹底的に究明する必要がある。

### 3. 1950年代のパラダイムシフト

このシフトは表 1<sup>7)</sup> に示すように 1950年の ICRP 勧告と、それに対する H.J. Muller を先頭とする遺伝学者達の独断的な反撃と、それを受けてすっかり内容をあらためた 1958年 ICRP 勧告に明瞭にみる事が出来る。

表 1

| 放射線許容量の変遷                                                                                     |      |                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------|
| 基 準                                                                                           | 勧告の年 | 許 容 線 量                                                  |
| 1. 個人的に障害の生じない経験的線量 (放射線技師の実情調査に基づく)                                                          | 1936 | 0.2 R / 日                                                |
| 2. 実験的に障害のみられない線量 (マウスからイヌに至る大規模な動物実験で白血球数の影響が調べられた)                                          | 1950 | 0.05 R / 日                                               |
| 3. 白血病発生、肝臓癌、突然変異誘発を最大因子として取り入れ、個人のみでなく、集団の被曝を考慮                                              | 1958 | 5 (N-18) rem, N は年齢、集団の遺伝的容許線量は30年間に5 rem (0.17 rem / 年) |
| 4. 学問的に低線量の影響を推定し、そこで考えられる危険を容認可能レベルにおさえる (職業の定義、概念も整理した)                                     | 1965 | 5 rem / 年<br>集団については1958年に同じ                             |
| 5. 非確率的な有害な影響を防止し、また確率的影響の確率 (リスク) を容認できるとおもわれるレベル*にまで制限する、(*他の職業のリスクと比較して)                   | 1977 | 線量限度に統一、集団についてはふれない                                      |
| 6. 確率的影響をあらゆる合理的力策をとって確実に低減する、その指標としてガン死亡、遺伝的影響のほか非致死性のガンも含めた余命の損失をとり、それを許容できないレベルをこえないように保つ。 | 1990 | 職業人: 5 年間の平均として 20 mSv / 年<br>一般公衆 1 mSv / 年             |

遺伝学者達は (ただし日本の遺伝学者は一言も言わず、私が国立遺伝学研究所第一回公開講演会、1957年三島市で「人類に対する放射線の遺伝的影響について」という講演をしたのが最初である) 1950年勧告に遺伝的影響が含まれていないことを不満とし、米英が夫

々グループを作って検討し 1956年に米科学アカデミー(NAS)、英医学協会(MRC)が夫々遺伝線量などの勧告を発表した。その時に重要なことは遺伝的影響は突然変異の誘発によるので、それは線量率に依存せず、蓄積線量に比例するという原則としている点である。このことは E.B.Lewis(1957)の白血病が放射線による突然変異によるという提案に反映され、最後には S.Warren(1956)が主張した放射線による寿命短縮に対して、老化の突然変異説(G. Failla 及び P.S.Henshaw 夫々1957)という形で受け継がれた。以上をパラダイムとして現在の眼で眺めて見ると、放射線はDNAに傷をつける。この傷の大部分は修復されるかも知れないが、少しでも残ったものは突然変異になる。この突然変異は性細胞に見られれば遺伝的影響になるし、体細胞に見られれば癌になる。といったことになる。放射線によるDNAの傷はランダムに生じるので、このランダムな突然変異こそ低線量の放射線障害の元凶である。突然変異であればそれは線量に対し直線的であるということになる。これをまとめると表2のように書けるであろう。

表 2 放射線パラダイムの変遷

| 年代      | 生物学的仮定                                                           | パラダイム                                 |
|---------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1950年まで | しきい値あり                                                           | 生物反応一般の特性                             |
| 1958年   | 白血病誘発、寿命短縮<br>遺伝的影響について<br>しきい値なし、直線性、蓄積性あり。<br>(安全側に立つという意味も含め) | 突然変異の誘発とその生物学的影響                      |
| 1977年   | 悪性腫瘍の誘発を最重点とし<br>しきい値なし、直線性。                                     | ◇                                     |
| 1990年   | 悪性腫瘍の誘発を考えれば<br>どんな微量でも危険                                        | DNA損傷は突然変異をへて悪性腫瘍へ。                   |
| 1990年代  | 発癌の多段階説と<br>癌関連遺伝子についての知識。                                       | 発癌因子の一つとしての放射線<br>突然変異→悪性腫瘍という短絡からの脱出 |

(1992. 10 菅原)

#### 4. 現在のパラダイムの問題点

先づ 1958年ICRP勧告で重要項目になった白血病、寿命短縮、遺伝的影響はその後 ICRP勧告の中から消えていった。白血病は最近の原爆生存者のデータでは直線(L)ではなく、曲線成分の入ったLQモデルになると結論されている<sup>8)</sup>。また放射線による寿命短縮については必ずしも明確でなかったが、同じく原爆生存者のデータから被曝時に40才以下で大線量を受けたもののみに見られ 1.4Gy程度のしきい値があると考えられている<sup>9)</sup>。放射線の遺伝的影響は否定はされていないが、悪性腫瘍の誘発に比べて相対的にリスクが小さいとして表3に示すように、線量限度について特別の扱いを受けないことになった。

このようにしてICRPの重点も次第に悪性腫瘍にシフトされるようになった。

初めにも述べたように、低線量放射線の影響は直接これを示すことは出来ない。そこで高線量から低線量へ、また実験動物からヒトへと外挿をして推定しているので、そこに大きな不確実性(uncertainty)があることはさげられない。この不確実性を減らそうとして疫学研究が展開され、動物実験も続けられている。これらのデータからは益々混乱が生じこそ

表 3 国際放射線防護委員会 (ICRP) の許容遺伝線量の取り扱い

| 区 分<br>年                 | 職業上の被曝                                      | 直接には放射線作業に<br>雇用されていない成人<br>従業員の被曝 | 集団全般の被曝保留分               |
|--------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 1958 年                   | 全 体 と し て 5 レ ム                             |                                    |                          |
| 1962 年<br>の 例 示          | 1.0 レ ム                                     | 0.5 レ ム                            | 2.0 レ ム<br>1.5 レ ム (保留分) |
| 1965 年<br>デ ー タ の<br>提 示 | たぶん 0.01 レ ム以下<br>で 1 レ ムよりずっと低<br>く保たれるだろう |                                    | 0.2 レ ムを超えるこ<br>とはない     |
| 1977 年                   | 集団の線量限度を提案しない                               |                                    |                          |

すれ新しいパラダイムが自然に出て来るとは考えられないというのが現実である。この点は Kuhn も指摘しているところである。しかし最近の研究の進歩に基づいて少なくとも現在のパラダイムを突然変異・直線性という枠としてとらえると多くの矛盾があることが指摘されている。ことに癌に注目した場合、発癌の多段階説と癌遺伝子、癌抑制遺伝子の突然変異の役割が次第に明らかになって来ると、放射線を単独で発癌因子として取り扱い他にいくつかの交絡因子(confounding factor)が関与するといった従来の考え方では説明しきれないと感じているものが少なくない。

また実際にがんはふえていないが染色体異常はふえているといったデータも得られている。

ICRPもその 1990年勧告<sup>10)</sup>で次のように述べているが、これで論理的に充分納得できるだろうか。

(42) (前略) この案は…放射線の有害な影響を扱っている。理解を助けるために、次の4用語、すなわち変化、損傷、障害、および損害を区別して用いることにする。変化は有害なことも有害でないこともある。損傷はある程度の有害な変化たとえば細胞に対する変化をいうが、被ばく者個人には必ずしも有害とは限らない。障害は、個人に現れる(身体的影響)かまたはその子孫に現れる(遺伝的影響)臨床的に観察できる有害な影響を示すのに用いる用語である。損害は、障害の確率、重篤度および発現時期を組み合わせた、複雑な概念である。これは単一の変数では表現しにくいものであり、3.3節において論じる。

(68) 多分そうであろうと考えられるのであるが、もしある種のがんが、一個の細胞に生じた損傷から発生することができるならば、防御機構が小線量において完全に有効である場合にのみ、この種のがんの線量反応関係に真のしきい値が存在しうることになる。細胞における損傷と修復のバランスおよびそれに続く防御機構の存在は、線量反応関係の形に影響を及ぼすことはできるが、それらが真のしきい値を生じさせていると考えることはできない。

ここでは癌の場合DNA変化→突然変異(損傷)→癌(障害)というパターンが頭にあると考えざ

るを得ないが、(42) で折角取り上げた段階が確率だけで直線的につらなっている。しかし癌の多段階説はどこへ行ってしまったのか。

重ねて言うが、データだけでこれ以上に出ることは不可能である。パラダイムシフトするとすれば、どのような新しいパラダイムが考えられるのか、こそが大切である。

## 5. 新しいパラダイム・シフトのために

新しいパラダイムは、Wolffが紹介した Medawarの言葉 “geneticism”<sup>11)</sup> から脱却するところから始まると私は考える。少なくとも放射線の誘発する突然変異はランダムであり、またそれが欠失を主としたものであることが分かってきた。これだけでは放射線発癌の問題は解けないことは明かであろう。

ICRPのいう最初の変化は何か。それから夫々の障害までにどんな距離がありどんなことが起こるか。発癌の場合、放射線は案外始めではなくその途中に作用しているかも知れない。その時に生体側の要因はどのように働いているのか。従来 *ホミズ* と言っているものも見方を考えればどのような意味があるのか。また新しいパラダイムにはその見地からの研究を進めなければならない。その方向についても考えてみたい。原爆生存者のデータでは白血病を除く悪性腫瘍は線量に対して直線的であると結論されているが<sup>8)</sup>、突然変異の誘発とはいろいろの点で一致せず、もっと別のメカニズムを考える必要がありそうである。

## 参考文献

- 1) T. Sugahara, T. Aoyama, O. Nikaido and F. Sata : Radiological approaches to radiation late effects. Proc. VII ICRP Reviews and Summaries 87-96, 1983.
- 2) 菅原 努、田ノ岡 宏、横路謙次郎、二階堂修、伴貞幸、松平寛通、市川雅教、小林定喜：発ガン多段階説とリスク評価。放射線生物研究 22(2) 127-160, 1987.
- 3) 座談会「分かりやすい放射線リスク論」菅原 努司会、環境と健康 5(4) 1-31, 5(5) 1-27, 1992.
- 4) T. Sugahara, L.A. Sagan and T. Aoyama ed. Low Dose Irradiation and Biological Defense Mechanisms. Excerpta Medica, 1992. pp. 491-502.
- 5) L. Sagan: It's time to re-think the radiation paradigm : *ibid.* 3-12, 1992.
- 6) Thomas S. Kuhn : The structure of scientific revolution. The University of Chicago Press 1962. 日本語訳 トマス・クーン科学革命の構造、中山 茂訳 みすず書房、1971.
- 7) 菅原 努：放射線のリスク  
長寿を科学する。財団法人体質研究会編 京都書院 pp 107-115, 1991
- 8) Y. Shimizu, H. Kato, W. J. Schull and K. Mabuchi: Dose response analysis among atomic-bomb survivors exposed to low-level radiation. 4) pp. 71-74, 1992.
- 9) Y. Shimizu, H. Kato, W.J. Schull and D.G. Hoel: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses(DS86). Radiation Research 130, 249-266, 1992.
- 10) 国際放射線防護委員会の1990年勧告。日本アイソトープ協会1991.
- 11) L. S. Wolff: Is radiation all bad? The search for adaptation. Radiation Research 131, 117-123, 1992.

# 胸腺腫瘍の発現における場の重要性

放射線総合医学研究所

佐 渡 敏 彦

B10 系マウスに  $33 \pm 3$  日令から 8 日おきに 1.6Gy の X 線を 4 回全身投与すると、90~100% の固体に胸腺原発の リンパ 性白血病(胸腺リンパ 腫)が発生する。本研究は胸腺リンパ 球の Cell surface marker である Thy 1 に関して Congenic の B10.Thy 1.1 および B10.Thy 1.2 マウス間での胸腺および骨髄細胞の移植実験を駆使して、胸腺リンパ 腫発生過程で起こる細胞事象を解析したものである。(Sado, T., H. Kamisaku, E. Kudo, J. Radirt. Res., 32, Suppl. 2, 168-180, 1991; Sado, T., Proc. Int. Conf. "Radiation Effects and Protection", March 18-20, 1992, pp. 36-42)。その結果について要約する。

## 1. 放射線の間接作用による胸腺リンパ腫の発生

B10.Thy 1.1 マウスを X 線分割照射する前に標的組織の胸腺を摘出しておく、胸腺リンパ 腫は発生しなくなるが、そのようなマウスの胸部皮下に B10.Thy 1.1 系の新生児マウスの胸腺を移植すると、約 50% の固体に移植胸腺からリンパ 腫が発生する。Thy 1 タイピングの結果から、これらのリンパ 腫の大部分(75%)がドナーのリンパ 球に由来するものである事が確認された(表 1)。

表-1 Evidence for Non-irradiated Graft Origin of Thymic Lymphoma

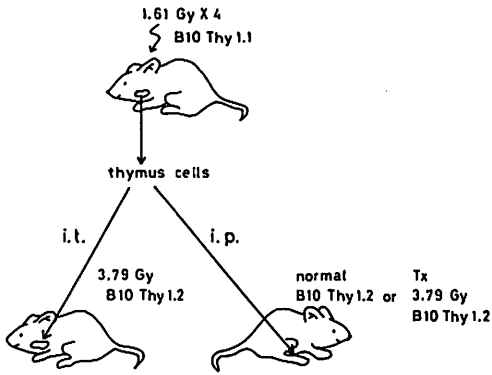
| Group                              | Host        | Treatment           | Thymus Graft  | No. of Mice | Lymphoma    |
|------------------------------------|-------------|---------------------|---------------|-------------|-------------|
| 1                                  | B10.Thy 1.2 | Intact, 1.61 Gy x 4 | no            | 27          | 26 (96.3%)  |
| 2                                  | "           | Tx, 1.61 Gy x 4     | no            | 21          | 1 ( 4.7%)   |
| 3                                  | "           | Tx, 1.61 Gy x 4     | B10.Thy 1.1   | 91          | 37 (40.7%)* |
| 4                                  | "           | Tx only             | B10.Thy 1.1   | 23          | 0 ( 0.0%)   |
| * Thy 1 Typing of Group 3 Lymphoma |             |                     |               |             |             |
| Thy 1.1 (Graft-type)               |             |                     | 21/28 (75.0%) |             |             |
| Thy 1.2 (Host-type)                |             |                     | 5/28 (17.9%)  |             |             |
| Thy 1 negative                     |             |                     | 2/28 ( 7.1%)  |             |             |

## 2. 分割照射後における前リンパ 腫(前がん細胞)および悪性リンパ 腫細胞の発生動態

B10.Thy 1.1 マウスを X 線分割照射後、経時的に胸腺あるいは骨髄細胞( $5 \times 10^6$ )を、3.79Gy 全身照射した B10.Thy 1.2 マウスの胸腺内あるいは腹腔内に移植し、腫瘍が発生した場合には、その Thy 1 マーカーを調べた(図 1)。この実験で、①分割照射後 1 ヶ月以内のマウスの胸腺細胞を移植した場合には、胸腺内移植ではリンパ 腫は発生しないこと、および ②照射後 4 ヶ

図-1

Transplantation Assay for Detection of  
Thymic Pre-lymphoma Cells In the Thymus



月以上経過したマウスの胸腺細胞を移植した場合には、胸腺内移植によっても腹腔内移植によっても、ドナー由来のリンパ腫を発生することが明らかになった(表2)。この結果は、照射後1ヶ月以内の胸腺には胸腺依存性にリンパ腫細胞は進展することのできる前がん細胞が発生していること、および4ヶ月以上経過するとそれらの細胞はすでに自律性をもって胸腺非依存性に増殖できる悪性リンパ腫へと変化していることを示唆している。前者を前リンパ腫細胞と呼ぶことにした。

表-2 Growth of Donor-type Lymphomas from Prelymphoma/Lymphoma Cells Injected Intrathymically or Intraperitoneally into Normal and/or Immunosuppressed Thy 1 Congenic Recipients

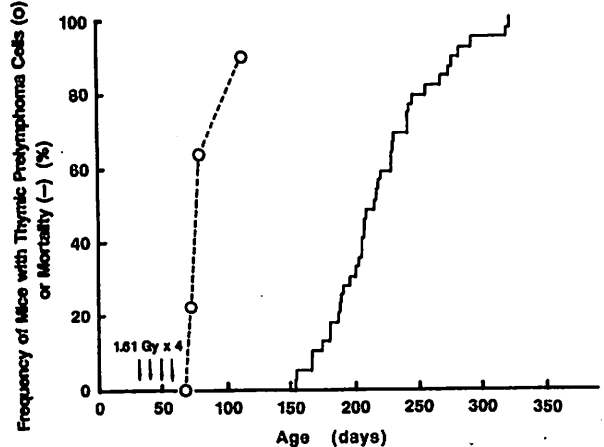
| Donor Cells        | Recipients              | Injection Site | Donor-type Tumors Developed/Total Mice Tested |                 |                 |       |
|--------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
|                    |                         |                | No. of Cells Injected                         |                 |                 | Total |
|                    |                         |                | 10 <sup>5</sup>                               | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>7</sup> |       |
| Prelymphoma Cells* | Normal                  | i. t.          | 6/6                                           | 6/6             | 7/7             | 19/19 |
|                    |                         | i. p.          | 0/6                                           | 0/6             | 0/6             | 0/18  |
|                    | 3.79 Gy<br>Tx + 3.79 Gy | i. t.          | 6/6                                           | 6/6             | 6/6             | 18/18 |
|                    |                         | i. p.          | 0/6                                           | 0/6             | 0/6             | 0/18  |
| Lymphoma Cells**   | Normal                  | i. t.          | 6/6                                           | 6/6             | 6/6             | 18/18 |
|                    |                         | i. p.          | 6/6                                           | 6/6             | 6/6             | 18/18 |

\* Thymus cells recovered at 1 mo after the last dose of fractionated radiation exposures.

\*\* Thymus cells recovered at 4 mo after the last dose of fractionated radiation exposures.

なお、照射後1ヶ月以内の骨髄細胞を胸腺内に移植しても、リンパ腫の発生はみられない。これらの結果から、前リンパ腫細胞は照射後かなり早期に、胸腺内に発生することが分かる。図2は分割照射後における前リンパ腫細胞の出現率および胸腺リンパ腫による死亡率を示す。この図から前リンパ腫細胞は分割照射後2週間では20%以上、3~4週では60%以上の固体の胸腺に出現していることが分かる。2ヶ月目になると、すでに80%の固体が前リンパ腫細胞を発生しており、そのうち20%の固体では、すでに自律性をもった悪性リンパ腫へと進展しているのが認められた。

図-2

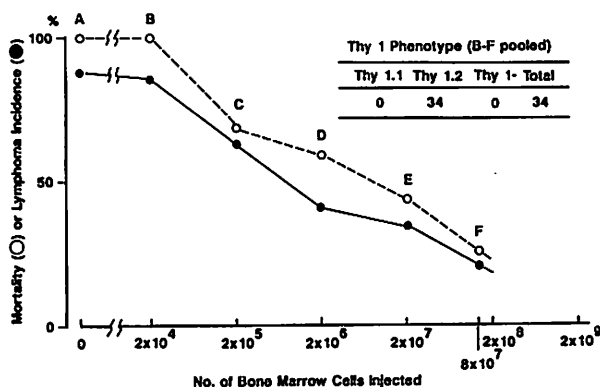


### 3. 分割照射マウスの胸腺および骨髄細胞の胸腺リンパ腫発生における役割

A. B10.Thy 1.2 マウス をX線分割照射後 1日目に、正常な B10. Thy 1.1 系 マウス 由来の骨髄細胞(  $2 \times 10^4$ ,  $2 \times 10^5$ ,  $2 \times 10^6$ ,  $2 \times 10^7$ ,  $8 \times 10^8$  )を移植すると、移植細胞数が増えるにつれて、胸腺リンパ腫の発生率が抑えられた(図3)。しかし、リンパ節細胞および胸腺細胞を大量に移植しても胸腺リンパ腫の発生は抑えられない。これらの結果は分割照射マウスの骨髄には正常なマウスの骨髄に含まれているある種の細胞が欠損していることを示唆している。

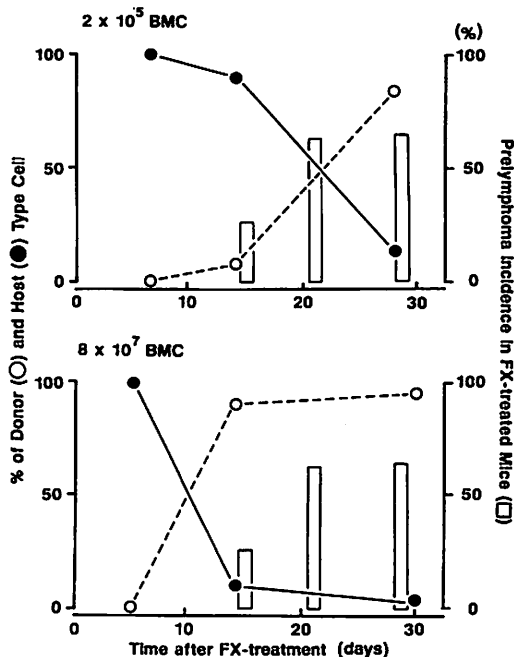
図-3

Suppression of the Development of Thymic Lymphomas by BMT  
Effect of BM Cell Dose



2) 上と同じ骨髄移植処置を受けたマウスを、7、14、21、および 28日目に屠殺して、Thy 17-α-を指標として胸腺内のドナーおよびホスト由来細胞の割合を調べると、胸腺リンパ腫の発生率が著しく抑えられた  $2 \times 10^7$  および  $8 \times 10^8$  細胞移植群では、14日までに胸腺細胞の 90%以上がドナー骨髄由来の細胞群に置き変わっていたが、移植細胞数が少なく、リンパ腫発生率の抑制効果が少なかった  $2 \times 10^5$  あるいは  $2 \times 10^6$  細胞移植群ではドナー由来の細胞に置き変わる時期が21日以降に遅れることが分かった。(図4)

図-4 Repopulation of Donor-derived Cells



3) X線分割照射後10日目に  $8 \times 10^7$  個の骨髄細胞を移植すると、リンパ腫発生を抑制する効果は著しく低下し、30

日目の移植は殆ど効果がないことが分かった(図5)。また、これらの群では、移植時期の遅れに比例して胸腺内でドナー由来の細胞に置き変わる時期も遅れることが認められた(図6)。これらの結果は、分割照射後3週間以内に、胸腺リンパ腫の発生にとって、クリティカルな細胞の変化(前リンパ腫細胞への変化)が起こっていることを示している。

図-5 Effect of the Time of BMT on the Development of Thymic Lymphomas

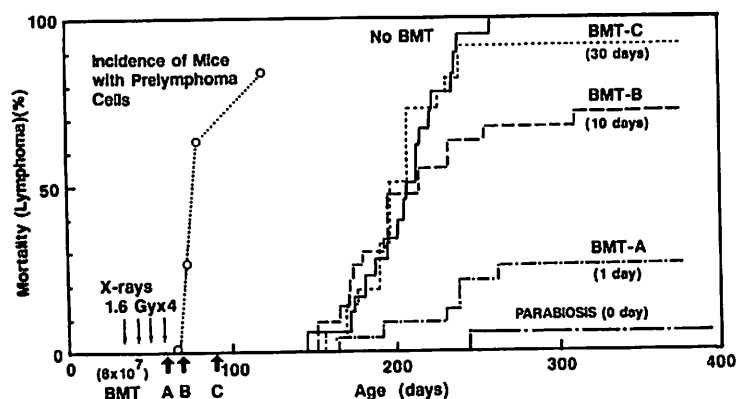
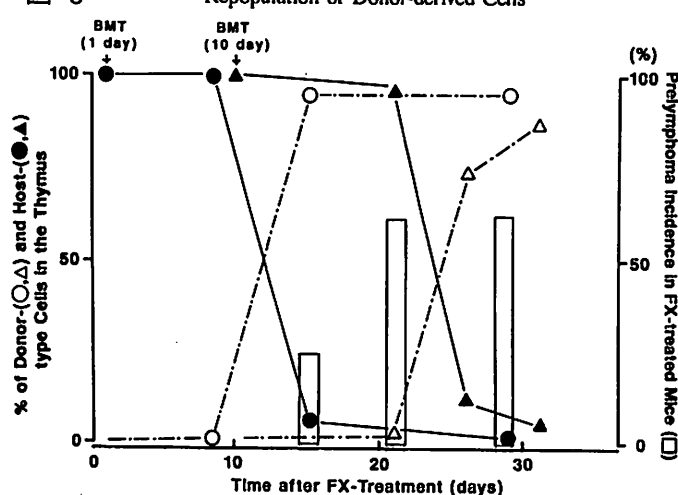


図-6 Repopulation of Donor-derived Cells



## B. 致死線量照射マウスへの分割照射マウスの骨髄細胞移植によるホスト由来の胸腺リンパ腫の発生

1) B10.Thy 1.1 系マウスをX線分割照射後 1ヶ月目の骨髄細胞を 9Gy 全身照射した B10.Thy 1.2 系マウスに移植すると、70%以上の頻度で胸腺リンパ腫が発生したが、その多く(70%)はホスト由来であった。正常な骨髄細胞の移植によっては、胸腺リンパ腫は低率(5%)にしか発生しない(図7)。この結果は、分割照射されたマウスの骨髄細胞は胸腺リンパ腫の発生に重要な役割をはたしているが、その役割は間接的なもので、それらの骨髄細胞から直接にリンパ腫細胞を生じるわけではないことを示している。

2) 3.79GyのX線照射したマウスの胸腺内に、Thy 1 congenicのドナーの骨髄細胞を移植すると、移植細胞数に応じてドナー由来の胸腺細胞が出現するが、この方法を用いて分割照射したマウスの骨髄細胞と正常なマウスの骨髄細胞とについて、胸腺再生能力を調べると、前者では後者に比して、胸腺再生能力が 1/50~1/100に低下していることが分かった(図8)。この結果は、骨髄におけるALT細胞の著しい減少が、分割照射マウスにおける胸腺リンパ腫発生の重要な要因になっていることを示唆している。

図-7 Development of Thymic Lymphomas in Lethally Irradiated Mice Reconstituted with Bone Marrow from FX-treated Mice

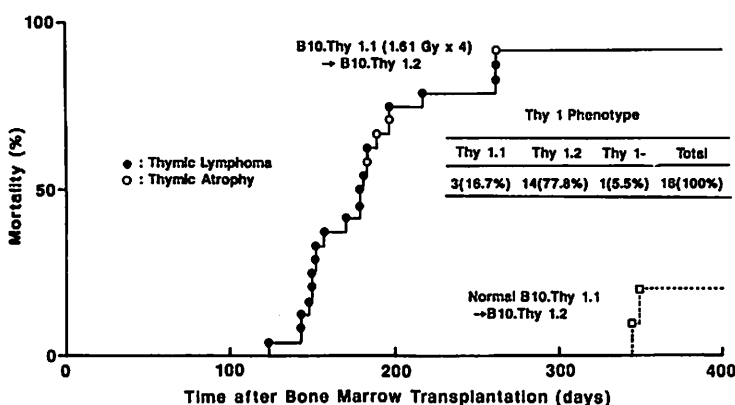
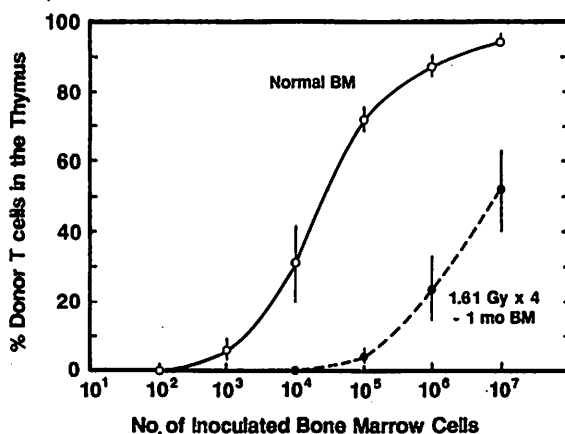


図-8 Deficient T cell Repopulation Potential of Bone Marrow from FX-treated Mice



#### 4. 分割照射マウスへの骨髓移植は前リンパ腫細胞の発生を抑えることの証拠

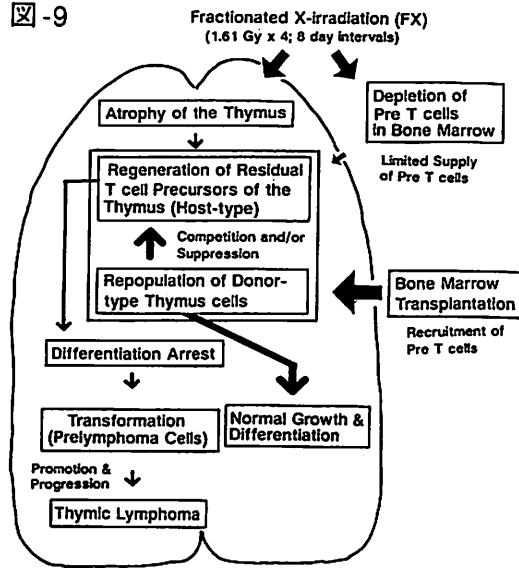
B10.Thy 1.2 系マウスをX線分割照射して1日後に、正常な B10.Thy 1.1 マウスの骨髓細胞  $8 \times 10^7$  を移植して31日目の胸腺細胞を(B10.Thy 1.2 x B10.Thy 1.1)F<sub>1</sub> マウスの胸腺内に移植して、リンパ腫の発生率をみると、僅かに13.3%(2/15)がリンパ腫を発生しただけであった。

Thy 1 マーカーのタイプ分けの結果、それらは何れもB10.Thy 1.2マウス由来のリンパ腫であることが分かった。正常マウスからの骨髓細胞を移植していなければ、この時期の60%以上のマウスの胸腺に前リンパ腫細胞が発生していることがすでに明らかになっているので、この結果は、正常な骨髓細胞の移植によって、胸腺内で前リンパ腫細胞の発生が抑えられることを意味している。

#### 5. 分割照射による胸腺リンパ腫発生機構のモデル

これまでに得られた実験結果に基づいて、図9に示すようなリンパ腫発生機構についての

図-9



モデルを提出した。すなわち、分割照射により、胸腺細胞の枯渇と共に、骨髄におけるT細胞の著しい減少が起こる。この様な条件のもとで、まず胸腺内の生き残り細胞の再生が始まるが、骨髄からのT細胞の動員が著しく低下した条件下では、胸腺内で再生し始めた生き残りT前駆細胞が分化を停止し、その細胞集団の中に前リンパ腫細胞が出現するものと思われる。この細胞は、胸腺内微小環境（‘胸腺の場’）に存在する限り、何れは自律性を持った悪性の胸腺リンパ腫へと進展する。前リンパ腫細胞が出現する前に、十分なT細胞が胸腺内へ動員されると、それらの細胞は活発に増殖し、正常なT細胞への分化の経路を経て、成熟T細胞となり末梢リンパ組織へ移行する。これらの細胞が胸腺内で増殖する過程で、前リンパ腫細胞の発生は抑えられる。つまり、分割照射による胸腺リンパ腫の発生は前駆細胞の枯渇による胸腺細胞分化環境の異常事態の発生をきっかけとして起こるもので、それは、恐らく胸腺内での各種の増殖関連遺伝子の発現異常が原因であると思われる。

## 6. これからの課題

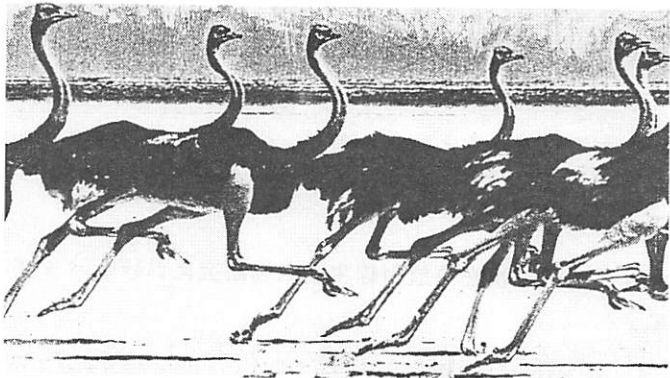
以上に提出されたモデルは、従来多くの研究者によって示唆されてきたウィルスの関与を考慮することなく、分割照射による胸腺リンパ腫の発生のメカニズムを間接効果による胸腺リンパ腫の発生の問題を含めてうまく説明できると思われる。言うまでもなく、今後の課題は、その分子機構を明らかにすることである。現在、T細胞レプター遺伝子の再配列に伴うがん遺伝子の活性化の面からの検討が進められているが、一方では分割照射されたマウスの胸腺内で起こっている増殖分化関連遺伝子の発現異常と骨髄移植によるその改善とを比較検討することにより、前リンパ腫細胞発生の分子機構解明への糸口が見いだされると期待している。この点に関しては、方法論的には、Montgomery, R.A. and M.J. Dallmann (J. Immunol., 147, 554-560, 1991)の研究が参考になろう（表3）。また、分割照射による胸腺リンパ腫の発

生に関しては、かなり顕著な系統間差異が認められるので、この問題に関しても、分割照射後における胸腺内の増殖関連遺伝子の発現を比較研究することも意味があろう。

表-3 PCR ANALYSIS OF CYTOKINE GENE EXPRESSION DURING FETAL THYMIC ONTOGENY

| TABLE I                                                                            |         |       |               |         |       |              |         |       |       |         |       |               |         |       |        |         |       |       |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|---------------|---------|-------|--------------|---------|-------|-------|---------|-------|---------------|---------|-------|--------|---------|-------|-------|--|--|
| Tissue specific transcription of cytokine genes during mouse ontogeny <sup>a</sup> |         |       |               |         |       |              |         |       |       |         |       |               |         |       |        |         |       |       |  |  |
| Day of Gestation                                                                   | Thy-mus | Heart | Liver         | Thy-mus | Heart | Liver        | Thy-mus | Heart | Liver | Thy-mus | Heart | Liver         | Thy-mus | Heart | Liver  | Thy-mus | Heart | Liver |  |  |
|                                                                                    |         |       | IL-1 $\alpha$ |         |       | IL-1 $\beta$ |         |       | IL-2  |         |       | IL-3          |         |       | IL-4   |         |       | IL-5  |  |  |
| 14                                                                                 | -       | -     | +             | +       | +     | +            | -       | -     | -     | -       | -     | +             | -       | -     | +      | -       | -     | -     |  |  |
| 15                                                                                 | -       | -     | +             | +       | +     | +            | -       | -     | -     | -       | -     | +             | -       | -     | +      | -       | -     | -     |  |  |
| 16                                                                                 | +       | -     | +             | +       | +     | +            | +       | -     | -     | +       | -     | +             | -       | -     | +      | -       | -     | -     |  |  |
| 17                                                                                 | +       | -     | +             | +       | +     | +            | +       | -     | -     | +       | -     | +             | -       | -     | +      | -       | -     | -     |  |  |
| 18                                                                                 | +       | -     | +             | +       | +     | +            | +       | -     | -     | +       | -     | +             | -       | -     | +      | -       | -     | -     |  |  |
| 19                                                                                 | +       | -     | +             | +       | +     | +            | +       | -     | -     | +       | -     | +             | -       | -     | +      | -       | -     | -     |  |  |
| 20                                                                                 | +       | -     | +             | +       | +     | +            | +       | -     | -     | +       | -     | +             | -       | -     | +      | -       | -     | -     |  |  |
|                                                                                    |         |       | IL-6          |         |       | IL-7         |         |       | LT    |         |       | IFN- $\gamma$ |         |       | GM-CSF |         |       | Actin |  |  |
| 14                                                                                 | +       | -     | +             | +       | -     | -            | +       | -     | -     | +       | -     | -             | -       | -     | -      | +       | +     | +     |  |  |
| 15                                                                                 | +       | -     | +             | +       | -     | -            | +       | -     | -     | +       | -     | -             | -       | -     | -      | +       | +     | +     |  |  |
| 16                                                                                 | +       | -     | -             | +       | -     | -            | +       | -     | -     | +       | -     | -             | +       | -     | -      | +       | +     | +     |  |  |
| 17                                                                                 | +       | -     | +             | +       | -     | -            | +       | -     | -     | +       | -     | -             | +       | -     | -      | +       | +     | +     |  |  |
| 18                                                                                 | +       | -     | -             | +       | -     | -            | +       | -     | -     | +       | -     | -             | +       | -     | -      | +       | +     | +     |  |  |
| 19                                                                                 | +       | -     | -             | +       | -     | -            | +       | -     | -     | +       | -     | -             | +       | -     | -      | +       | +     | +     |  |  |
| 20                                                                                 | +       | -     | -             | +       | -     | -            | +       | -     | -     | +       | -     | -             | +       | -     | -      | +       | +     | +     |  |  |

<sup>a</sup> -, No detectable PCR product; +, detectable PCR product.



# 放射線生物影響研究におけるパラダイムシフト

広島大学 原爆放射能影響研究所 病理部門  
丹羽 太 貫

生命現象に対する理解は、ギリシャ時代以来、機械論と生気論の果てしない攻防の中で発展してきた。機械論はその分析性のゆえに、また生気論は生物の持つ可塑性や統合性を説明し得るがゆえに、強力な仮説であり得た。これらの2説に見られる分析性と統合性は、科学において常に必要な2つの要素である。そして、何時の世にもこれらは比重を異にしながらもそれぞれ科学の発展に貢献してきた。第二次大戦後も生物学は、分析性と統合性の交代の中で発展してきた。戦後新しく発展した生化学と分子遺伝学では分析性が強くみられ、また同時代に起源する放射線生物学においても同様であった。近年の遺伝子操作技術を駆使した分子生物学では、生命現象が各々の遺伝子機能の流れとしてのみ捕らえられており、定量性や分析性はややもするとお座なりにされている。とは言え、放射線生物学は未だに分子生物学を充分に取り入れているとは言えず、今後これまでの分析性を保持しながら、分子レベルの手法を取り入れて学問領域としての発展をはかるべきであろう。

放射線生物学の過去におけるパラダイムは、定量的、確率的、静的な物に基盤を持っていた。突然変異に例をとると、過去には放射線によるDNA損傷が変異を誘発すると考えられていた。しかしながら Fragil site 等の分析からも、DNA損傷とは異なる変異誘発の機構があることは明かである。我々の研究している マスニサライトPc-1 遺伝子座についても、3Gyの照射が引き起こす生殖細胞突然変異はその頻度が10%を超え、単なる標的理論で考えられる確率をはるかに凌駕している。さらに野村大成氏によって示された生殖細胞を經由して生ずる放射線誘発癌はその頻度の高さから、やはり標的論的解析では説明し得ない。これらは、従来の静的、確率的な考えのみでなく、生命現象はもっとダイナミックなもので捕らえられるべきであることを物語っている。このようなダイナミズムは単に細胞レベルの現象に留まらず、放射線が引き起こす個体レベル障害においても見られる。今回のワークショップにおける川尻要氏の研究は、環境要因と個体の遺伝的背景のダイナミズムにおいてのみ発がんが理解できるというもので、従来の確率論的なパラダイムに変更を迫るものであった。

以上の如く、ダイナミズムは現在の放射線生物影響研究におけるパラダイムシフトの根幹をなす概念である。

## 低線量放射線の

beneficial effect あるいは adaptive response は

ヒトに存在するのだろうか？

放射線影響研究所 伴 貞 幸

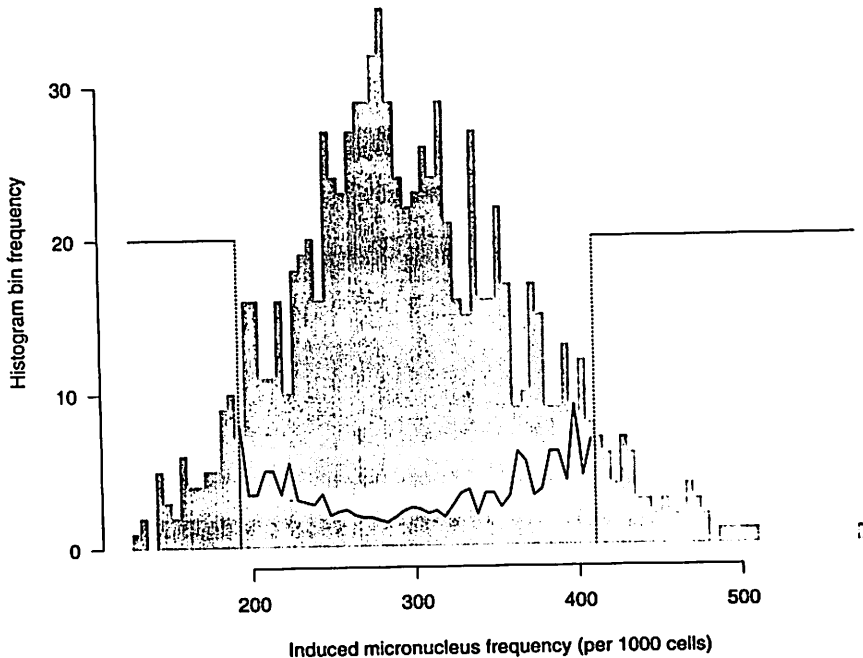
低線量放射線の beneficial(または hormetic) effect あるいは adaptive response は最近のトピックスである。しかし、これらの二つの現象は一般のヒトには存在しないのでは、ないだろうか、という気がする。その理由をいくつか挙げてみる。但し、ここでは正常ヒト集団を対象に考えたいので、培養系で増殖能を獲得した細胞を用いた実験結果および自然放射線の高バックグラウンド地域住民の調査結果は考えない。

放射線影響研究所・寿命調査(LSS)集団で被爆推定線量(DS86)が与えられている 86,500 人の約90%は 0.5Sv 以下の被爆者である。この集団は低線量放射線の影響を評価する上で十分に大きい。この集団の死亡率調査からは、beneficial effect は観られなかった<sup>(1)</sup>。

ヒトの adaptive response を評価するためには、まず抹消血リンパ球細胞に  $\beta$ 線または低線量(1~2cGy)のX線照射(adaptive dose)し、数時間から二日後に大線量(challenge dose)を照射後、染色体異常を観察するのが一般的である<sup>(2,3)</sup>。この実験系において注意しなければならないのは、G0 期にあるリンパ球細胞に adaptive dose を照射しても adaptive response は誘発されないことである<sup>(4,5)</sup>。それでは、増殖期にある細胞は adaptive response を示すのかということどうもそうでもないらしい。Bosi と Olivieri<sup>(6)</sup> は、18人の PHA刺激リンパ球細胞を用いて adaptive response の変動(variation)を調べた。adaptive response には大きな個人差があり、しかも18人中4人は adaptive response を示さなかった。Burkartらはヒトリンパ球細胞中の adaptive response を積極的に報告してきたグループである<sup>(7,8)</sup>。しかし、彼らの最近の論文<sup>(9)</sup>によると、5人の正常ヒト(以前に発表した論文では調べていないと思われる)のリンパ球細胞を調べたが、今度は adaptive response は全く観られず、逆に adaptive dose と challenge dose との相乗効果(染色体異常が多くなる)が観られる場合のあった事を報告している。この相乗効果は前述の Bosi と Olivieri の論文でも報告されている<sup>(6)</sup>。

以上のような理由から、低線量放射線の beneficial effect および adaptive response は正常ヒト細胞には存在しないのではないか、と思う。仮に、低線量放射線の beneficial effect および adaptive response が存在するとしても、ヒトの放射線感受性には大きな個人差があるので<sup>(10)</sup>、beneficial dose あるいは adaptive dose が個々人によって異なるかも知れない。我々は、937人の抹消血リンパ球細胞のX線感受性を小核試験法で調べた

が、放射線感受性の個人差が非常に大きい事を確認した(図1)<sup>(11)</sup>。ヒトの放射線感受性は調べる細胞・組織および指標によって異なるかも知れないが、その大きな個人差は低線量放射線のヒトに及ぼす影響を評価する上で少なからぬバイアスとなるのではないかと考える。ともあれ、低線量放射線の beneficial effect および adaptive response の存否は放射線の癌リスク評価あるいは‘しきい値’の問題にも関係してくるので、いくつかの研究室間で系統立てた共同研究をするべきである。



#### 参考文献

1. Y. Shimizu, H. Kato, W. J. Shull and K. Mabuchi: Dose-response analysis of atomic bomb survivors exposed to low-level radiation. RERF Update 4(3), 3-4, 1992.
2. G. Olivieri, J. Bodycote and S. Wolff: Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. Science 223, 594-597, 1984.
3. J. K. Wienke, V. Afzal, G. Olivieri and S. Wolff: Evidence that 3H-thymidine induced adaptive response of human lymphocytes to subsequent doses of X-rays involves the induction of chromosomal repair mechanisms. Mutagenesis 1, 375-380, 1986.
4. J. Shadley and S. Wolff: Very low doses of X-rays can cause human lymphocytes to become less susceptible to ionizing radiation. Mutagenesis 2, 95-96, 1987.
5. J. Shadley, V. Afzal and S. Wolff: Characterization of the adequate response to ionizing radiation induced by low doses of X-rays to human lymphocytes. Radiat. Res. 111, 511-517, 1987.
6. A. Bosi and G. Olivieri: Variability of the adaptive response to ionizing radiations in humans. Mutation Res. 211, 13-17, 1989.
7. Vijayaraxmi and W. Burkart: Resistance and cross-resistance to chromosome damage in human blood lymphocytes adapted to bleomycin. Mutation Res. 211, 1-5, 1989.
8. S. Fan, Vijayaraxmi, G. Mindek and W. Burkart: Adaptive response to 2 low doses of X-rays in human blood lymphocytes. Mutation Res. 243, 53-56, 1990.
9. J. Hain, R. Jaussi and W. Burkart: Lack of adaptive response to low doses of ionizing radiation in human lymphocytes from five different donors. Mutation Res. 283, 137-144, 1990.
10. S. L. Tucker, I. Turesson and H. D. Thames: Evidence for individual differences in the radiosensitivity of human skin. Eur. J. Cancer 28A, 1783-1791, 1992.
11. S. Ban, J. B. Cologne, S. Fujita and A. A. Awa: Radiosensitivity of A-bomb survivors as determined with a micronucleus assay. submitted. (RERF TR10-92)

# 肺癌・P450遺伝子の多型と発癌感受性

埼玉県 がんセンター

川 尻 要

ヒト発癌の多くは環境発癌物質に起因している。P450を中心とした薬物代謝酵素により活性化及び解毒化がなされるが、これらの代謝能の個人差は発癌における感受性の差の問題として重要な癌素因の一つである。我々の研究の目的は各種P450及び他の薬物代謝酵素の遺伝子多型と発癌との関連を検討し、環境因子との相互作用を併せて解析する事により、個人の発癌へのリスクを遺伝子レベルで評価し、発癌の遺伝的素因を明らかにする事にある。

この様な視点のもとに、P4501A1遺伝子多型と肺癌発生との関連性について解析した。その結果、(1)ベンズピレンを活性化する P4501A1の3' 側の遺伝子多型(MspI)と肺癌（特に扁平上皮癌）発生との間に相関性がある。(2)高感受性型の人他他の遺伝子型（A型、B型）より少ない喫煙で発癌している。又、ケース・コントロール研究より、C型の人他特に喫煙量が少ない範囲で他の遺伝子型にくらべ高い肺癌への危険性を持っている。(3)遺伝子構造の解析により、P450のヘム結合領域中でアミノ酸置換(Ile→Val)を伴う新たな点突然変異を同定し、この変異は(1)で述べたMspI多型と強くリンクしている。(4)cDNAを酵母で発現させ、2種類の 1A1タンパク質の性質を検討したところ、Val型の方が Ile型よりも強い触媒能を示した。(5)活性型のベンズピレン中間体を解毒するMu型グルタチオンS-トランスフェラーゼの一種である GST1の遺伝子欠損は既に知られた事実であるので、1A1の遺伝子多型と組み合わせてリスクを解析したところ、Val型で GST1(-)の人は Ile型で GST1(+)の人に比べ、扁平上皮癌で約 9倍もの高いリスクをもつことが明らかになった。

以上のような結果より、薬物代謝系酵素の遺伝子多型と発癌発癌感受性の高いグループを同定することが有効であり、life styleと組み合わせることにより、発癌の一次予防にとって重要な知見になるかと思われる。

家族計画の普及によって発展途上国でも家族当たりの子供の数が、60年代には平均 6人であったのが現在では 4人に減っていることが分かった。

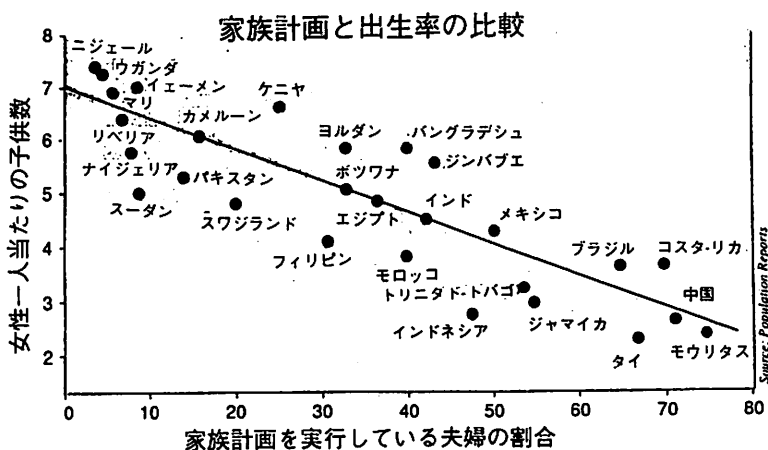
44ヶ国の 30万人の女性を対象にしたデータの解析によると、既婚女性の 1/3 が家族計画を実行していた。特に都会に住む女性、教育を受けた女性が少産となっている。このことはインドの人口問題(本誌 Vol.5, No.6)でも見られたところである。

タイでは 50%以上とドラマチックに減り、1975年に一家族 4.6子であったのが、1987年には 2.3子にまでなっている。バングラデシュでも著明な減少が見られている。計画出生の成功は、国の経済発展とは関係なく積極的に避妊計画を進めたことによっている。

バングラデシュ・インドネシア・イラン・ペルー・ジンバブエが特に人口抑制に成功した国だと、米国の人口問題国際研究グループが発表した。

一方、ロシア・ポーランド・パキスタン・イラク・アイルランドの各国は人口抑制に消極的な例として名指しされている。これらの国では避妊を望む男女が多いにも関わらず家族計画に積極的でなかったり、反対の態度を取っている。

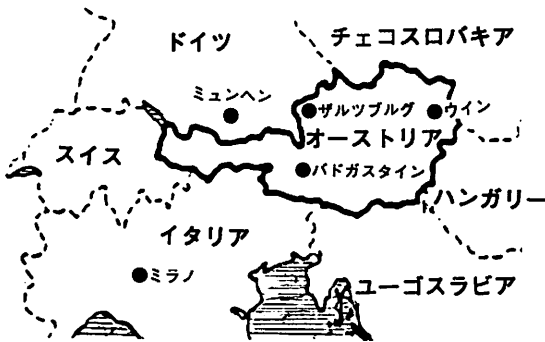
インドネシア政府は、村のリーダーや地域の婦人グループを通じて家族計画を成功させており、特に注目される例だと言われる。アフリカのサハラなど、一部には家族計画に反対する地域もあるが、ボツワナ・ケニア・ジンバブエでは、避妊具の使用は最近になって増えている。多くのアフリカ諸国では出生数はまだ目立って低下していないが、避妊具の需要は供給を上回る状態という。(New Scientist 13 March 1993 から)



# アルプスの天然サウナ

体質研究会 主任研究員 武田 篤彦

モンブラン(Mt. Blanc, 4810m)を最高峰とするアルプス山系は、南フランスからスイス・オーストリアへとイタリア国境沿いに弧を描いて東進する。東端に近くオーストリア最高峰グロスグロクナー3798m、ホッホホルム3335m、ホッホゴリン2883mなどの高山に囲まれた標高 1083mの地点にバドガスタインという町がある。インスブルックの東方、ザルツブルグの南方に位置、保養地としてまたスキー・リゾートとして賑わう所である。この町に金山の廃坑跡の坑道を転用した温熱治療施設が有る。本稿はこの施設についての紹介である。



バドガスタイン近くの金鉱山跡を  
治療施設「温熱坑道」に転用するに到った  
経緯の科学的考察

ヨハンナ ポール・ルーリング  
(ザルツブルグ大学)

THE SCIENTIFIC DEVELOPMENT OF  
A FORMER GOLD MINE NEAR BADGASTEIN,  
AUSTRIA TO THE THERAPEUTIC FACILITY  
"THERMAL GALLERY"

J. Pohl-Rüling  
Division of Biophysics of  
the University of Salzburg

Paper from the oral presentation for  
"Nuclides in Industry and Medicine: History and Current Uses"

## 〔要 約〕

この「温熱坑道」内の空気(22,000立方m)には、1m<sup>3</sup>あたり平均約 100μBq/Lのラドンがふくまれていて、温度は41℃、相対湿度は 99%になっています。この例をみない特徴に加えて、第2次大戦中にここで働いていた鉱山労働者のあいだで風邪やリュウマチに治療効果が観察されていたことから、1946年に、この廃止された坑道を大きなラドン吸入室として治療目的に利用しようというアイデアが生まれました。

このような施設の歴史的な転換利用にあたって、この鉱山の物理的性質、ここの空気を呼吸したときの生物物理的および基礎的な医学的效果について、膨大で詳細な研究が積み重ねられました。

物理的研究としては、機械設備および天然の換気による温度と湿度の変化に加えて、場所と時間でつねに変化をつづける空気中のラドン濃度について、たくさんの測定が行われました。そして、ラドンは気圧の変化に対応して岩の割れ目から出てくることが、あきらかになりました。また、ラドンの量とその崩壊産物の関係も、いろいろの地点で測定されました。

生物物理学的研究には、温熱が加えられて体温が高くなったときの血液中へのラドンの溶解、それにもとづくラドンとその崩壊産物を吸入した動物とヒトについての、いろいろ

な組織・器官における線量の測定が行われました。

また、各個体の線量の推定と線量分布についての詳細な研究が、鉱山労働者および鉱山の入り口にある温泉棟やバドガスタイン地区に住んで働いている人を対象に行われ、末梢リンパ球にみられた放射線による染色体異常は、線量と直線関係にはならないという結果が得られました。

いろいろな種類の血液学的、心臓血管についての検査などからの医学的な基礎情報が、坑道内に入った協力志願者や患者から得られ、いずれも運動の高揚や痛みの軽減が観察されました。

これらの研究に基づいて一般治療が1952年に開始され、現在は1日500人以上の患者が治療を受けています。

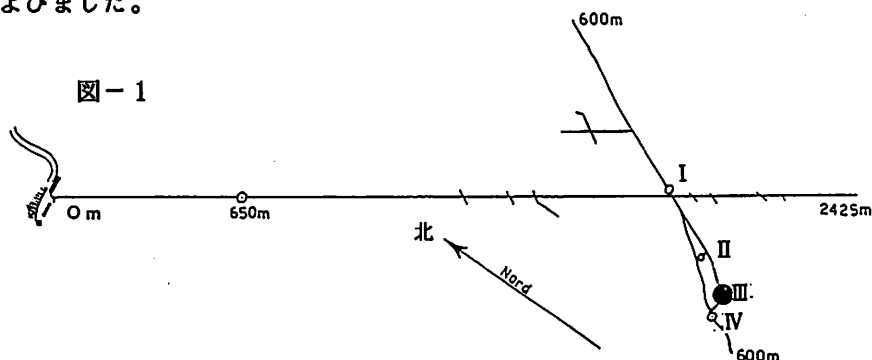
#### 〔地質についての解説〕

ガスタインの谷は、第5氷河期に形成されたもので、いろいろな片麻岩でできたアルプスの最も古い岩石が、表面に露出したものです。火成岩であるこの片麻岩は、古生代と中生代の泥板岩からできたスレート(粘板岩)でおおわれていて、その後にも隆起と褶曲が生じています。したがって複雑な構造で、多くの種類の岩石をふくんでいます。そして鉱物と鉱石の熱い液体がその割れ目を移動したため、水晶や金をふくむ鉱脈が高い割合でこの地域にできあがったのです。

金の採鉱は紀元前に始まっており、13～16世紀に全盛期を迎えました。鉱山は海拔1600mのラドハウスベルグ山にあり、いくつかの金山は今世紀のはじめまで操業していました。

1940年、第2次大戦中に、近代的な採鉱設備で金の試掘が行われ、海拔1,280mの位置から鉱石をふくむ鉱脈の方向にほとんど直角に、まっすぐなトンネルが掘りすすめられました。

このトンネルは当時 Radhausberg-Unterbau-Stollen、そして今、「温熱坑道」(Thermal Gallery)と呼ばれています。まっすぐで水平のトンネルが2,425m延びていて、1,888mのところ幅広い鉱脈が見つかったため、ここから北へ620mと南へ520m、この鉱脈が掘りすすめられました。1944年までに総延長は 4.8kmに達し、坑道の空間容積は22,000立方mにおよびました。



結局、金は発見されなかったのですが、坑道は予想しなかったほど高い地熱をもっていることが、発破用にあけられた孔での測定からわかりました。トンネルの 1,600 桁地点で、最高 44℃ が記録されましたが、これは上層の岩の厚さから地熱の勾配を考慮して予測されたものより、23℃ も高いものでした。上層の岩石がより厚くなっているにもかかわらず、2,425 桁のトンネルの終点では温度は低くなっていますので、この高い温度は部分的な現象ということになります。これと同じようなことは、坑道のそばを貫通している列車のトンネルではみられていませんし、この地熱の原因は現在の知識では説明できていません。岩そのものは乾いているのに坑道内空気の相対湿度が 99% に達しているという事実から、この鉱山のずっと下の岩層に高温の水が流れ、そこへのつながり目があるのだろうという想像がされています。

その当時の主任技師カール・チョッケは、ウラン鉱物のごく少量を見つけたので、空気中にも放射能があると考え、光をさえぎった写真乾板を吊して、ある時間経ったのち現像して黒くなっているかどうかを調べたということです。チョッケはまた、冬には坑外は -20℃、坑内は +40℃ と温度差が 60℃ もあるのに、ソ連の捕虜を中心に編成された鉱山労働者の風邪やリュウマチが、治っていくのを観察していました。

1944 年、大戦が終わりに向かうにあたって鉱山は爆破されることになり、設備装置を他の鉱山へ転用するためその搬出が始まりました。チョッケはこの爆破の時期を遅らせるため、搬出作業を大戦が終了するまでゆっくりと行いました。そうやって彼は、鉱山と換気装置およびトロツコレールの大部分を保存することに成功したのでした。このおかげで現在、鉱山の坑道は直線の 1,888 桁と、南への 340 桁が健在です。

#### 〔バドガスタインの歴史〕

「温熱坑道」は、昔から温泉で有名なバドガスタインの南 8<sup>th</sup> 桁にあります。この温泉は、7 世紀に発見されたといわれていますが、「ガスタイン」の名前の最初の記録は、963 年と 1350 年になっています。バドガスタインを取り扱った最初の書物は 1497 年に書かれたもので、前世紀になりますと、ライスザッヘルによる 1865 年の本などいくつかに記されています。

1671 年にここに最初の医院が開かれ、宿屋の主人に関する規則書が 1688 年に書かれているとゲルケは述べています (1946 年)。この規則書によれば、なんと、客用ベッドについては少なくとも年に 1 回は掃除するように指示がされています！ いずれにせよ当時の患者は、1 日のかなりの時間を湯につかり、食べ、遊んでいたのでしょう。

19 本の温泉源がバドガスタインの中心部にあり、1 桁中に 800<sup>l</sup> のラドン 222 をふくむ、48℃ におよぶ温泉水 500 万桁を供給しています。このラドン濃度はキューリー博士によって発見され、その後マッヘとパンベルガーによってそれぞれの温泉水についてくわしく測定がされました (1914 年)。それ以来この温泉水の治療効果は、主として含有されるラドンの量によるものとされてきています。

### 〔ガストイン研究所〕

この温泉水の医学的効果のすべてをくわしく研究し、その物理的、化学的性質のすべてをあきらかにするために、1936年、ガストイン研究所が発足しました(ジェミンスキー、1961年)。戦時中の閉鎖ののち1946年に研究が再開され、インスブルック大学の生理学研究所長であったジェミンスキー教授をリーダーとして、仮設の小さい研究所が活動を開始しました。彼は1973年に死没し、それとともにここの医学的な科学研究の情熱のほとんどは、失われてしまっています。

1952年から1978年までの間、この研究所はオーストリア科学アカデミーの管轄下にあり、ここから約 400篇の論文が、オーストリアのいろいろな大学や研究所および外国からの研究者たちによって刊行されました。1979年、研究所は再編成され、今は「Tauern 地区研究所」と名付けられています。

「温熱坑道」の空気中のラドン濃度は、ヘルネッガーの測定では、1立方メートルあたり 200,000ベクレルを示していました(1946年)。ここを大きなラドン吸入室として治療に使えるかどうかを調査するために、この例をみない現象を科学的に研究するジェミンスキーのチームが、1948年に発足しました。

### 〔科学的研究の歴史〕

物理的、生物物理的そして医学的研究が要望されましたが、当時それはそう簡単なことではありませんでした。鉱山労働者や捕虜たちがかって使っていた木造小屋が、臨時の研究施設にあてられました。か細い道が、鉱山から出されたくず鉱石の山のみもとで消えていました。重い装置は、鉱山に残された古いエレベーターで運ぶことができましたが、研究者は、近くの村、ベックシュタインの宿舎から鉱山まで、約 1時間の道のりを歩かなければなりませんでした。測定に必要な装置は、研究者によって現場で製作したり、組みあげられたりされなければなりませんでしたし、戦後なお数年のあいだは、食料をふくめすべての物資が不足していました。ただ科学者にあったのは、あふれかえる情熱と、この地域にとどまる2週間のあいだの毎日 12～14時間の労働でした。鉱山の目的を採鉱から治療施設に変えるために必要な知識を得るのに、全スタッフにより10万時間以上の時間が注ぎこまれました。

### 〔物理的な測定結果〕

つぎのような疑問を解明するために必要な調査結果が、求められていました。すなわち、空気中のラドンの発生源はどこか、そして鉱山が治療施設として毎日使用されるときも、それは一定であるのかそれとも消滅してしまうものなのか？ その最もはっきりした回答は、ラドンが岩石から放散されてくるというものでした。しかしそのために 140もの岩石の試料が坑道から採集され粉末にされて、その放射能が測定されたところ、驚くべきことには、試料の大部分は普通のウラン、トリウムの含有量を示し、坑道の 340標地点の片麻

岩だけに、3倍ほど高い値が得られたに過ぎなかったのです(イクサー、ボール、1951年)。ということは、岩石それ自身は高いラドン濃度の原因ではなかったのです。

1948年には、鉱山内のたくさんの点で空気中のラドン濃度を毎日測定することが開始されました。当時、ラドンの積算型測定器はなく、電算機もありませんでした。ひとつひとつの試料はゴム球の中に入れてられて研究室に持ちこまれ、その放射能が、静電電子計とながった 10 ㍻の電離箱に入れられ測定されました。1953年になって、1日に30検体を測定できる2重の電離箱がボールによって考案、製作されました(図2)。その結果、鉱山内のラドン濃度は場所だけではなく、日によっても変わるものであることがわかりました。最大濃度の場所は、あるときは坑道のずっと奥に、そしてつぎには坑口から1㍻の位置にと、

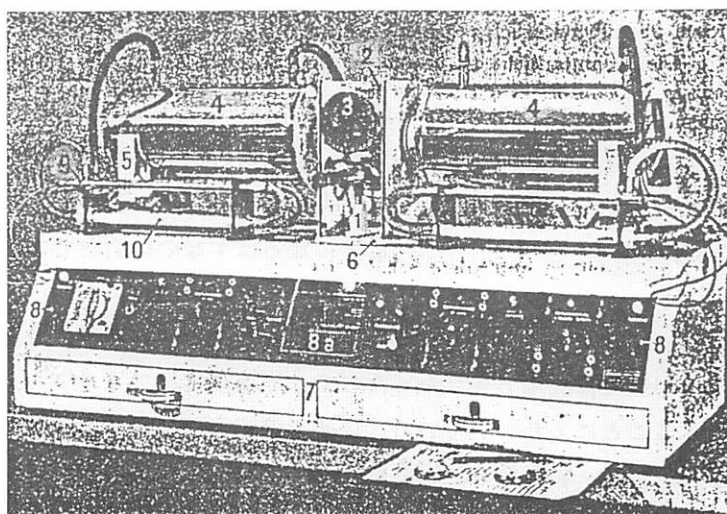


図-2 ボールによる2重電離箱。(1):電子メーター、(2):スイッチ(かかれて いる)、(3):電子メーターへの切り替えスイッチ、(4):電離箱、(5):電離箱へのホルダー、(6):基盤、(8):スイッチ盤、(9):電圧計、(10):イオンラップ、(11):乾燥機。

当惑させるものでした。

そしてついに、この変動は鉱山内の自然および人工の換気の原因する大気圧および空気の流れと関連している可能性のあることがわかりました。気圧が減少すると、岩の割れ目とりわけ主な鉱脈の内側のラドンに、ポンプの効果をもたらし、これを吸いだすのです。この毎日の変化によるラドンの供給は、ラジウム 226をふくむ岩石の表面からのラドンの一定の放散よりも、ずっと大きいものです。気圧が一定のときあるいは増大するにつれて、ラドン濃度はその放射能の減衰により、また、自然と機械による換気および拡散で除去されることにより減少します(図3)。この反応が「温熱坑道」のラドンの実効半減期を、83日にしている根拠となっています。

このような研究がドイツの鉱山でも行われ、ラドン濃度の毎日の変化が同じようになっ

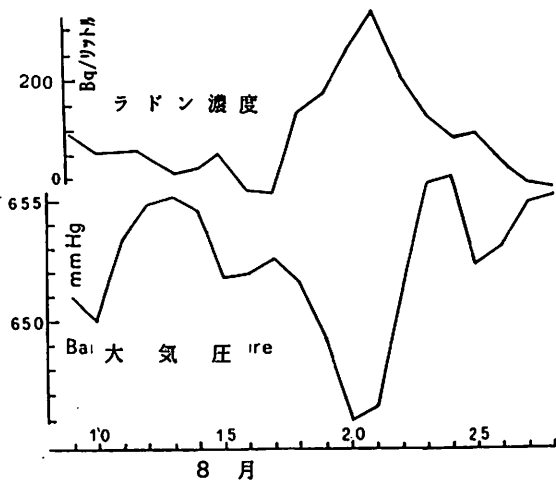


図-3 気圧(mm 水銀)と「温熱坑道」の  
空気中のラドン濃度(1リットルあたりベクレル)の関係。  
測定地点は、図1に示してある。

ていることがわかりました。この測定から  
ポール・ルーリングとポールは、それぞれ  
の鉱山の岩石の表面からのラドンの供給と  
実効半減期から、気圧とラドン濃度との関  
連を計算する数式を導きだしました(1969年)。

この論文の中では、新しく試掘される鉱山  
において、必要な換気率を大気圧と調整す  
ることについて、経済的な論点からの示唆  
が与えられています。

「温熱坑道」の岩石の表面からの毎日の  
ラドン供給は1リットルあたり13ベクレルですが、岩  
の割れ目からの毎日のラドン供給は、大気  
圧の1ミリ水銀減少ごとに48ベクレルです。したが  
って、鉱山内のラドン濃度は、治療に使わ  
れて失われるのを、つねに新しく補給する  
ことになるはずなのは明白です。

ラドン濃度とともに、長短いろいろな寿命をもったこれからの崩壊産物の量も測定され  
ました。作業レベル計が当時は利用できなかったので、崩壊産物はフィルターをとおして  
一定量の空気を吸入することにより、いろいろな場所で測定され、トリウムB(鉛212)をふ  
くむ核種は、研究室でアルファ線量計で測定されました。坑道内での直接測定は、湿度が  
高く不可能であったのです。1972年に、トロン(ラドン220)測定のための特殊な 2重フィルタ  
ー装置が、メルクとポールによってつくられました(図4)。「温熱坑道」の入り口にあ

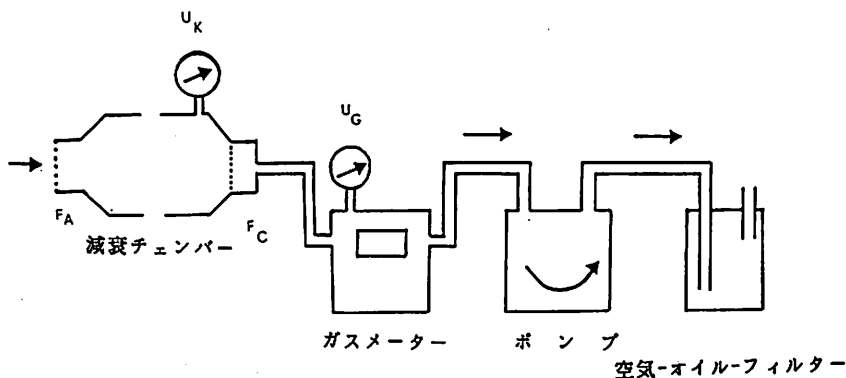


図-4 メルクとポールによる2重フィルター装置。F<sub>A</sub>: 鉛214、鉛212、鉛210のための内  
側フィルター、F<sub>C</sub>: ラドン222、ラドン220のための外側フィルター。  
るあとで建てられた治療棟(温泉ホテル)と「温熱坑道」内のいろいろな核種の標準的な量が、

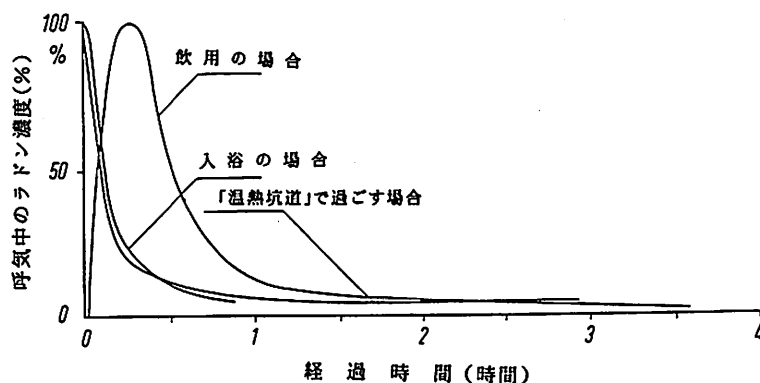
表1に示されています(ポール・ルーリング, ポール, 1972年)。

表-1 「温熱坑道」とその入り口にある温浴棟の空気中の核種の平均放射能強度

|      | ラドン222<br>(ベクレル/立方メートル) | 鉛214/<br>ラドン222 (ベクレル/立方メートル) | ラドン220<br>(ベクレル/立方メートル) | 鉛212/<br>ラドン220 |
|------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------|
| 温熱坑道 | 111000                  | 0.8                           | 0.30                    | 0.12            |
| 温浴棟  | 1110                    | 0.45                          | —                       | —               |

〔生物物理的研究〕

1950年に、坑道内に2時間滞留した後の人体のラドンとりこみが測定され、その生物学的半減期が10～20分であることが報告されました(図-5:ポー、ポー、1950～1972



年、ジェミスキー、1965年)。図5 ポーとポー・ルーリング(1950年～1972年)が測った「温熱坑道」内で2時間過ごした後に10～20分の半減期を示すラドン排出の状況

ほとんど同じころ、空気に対する血液中のラドン濃度比が温熱を加えない場合と加えた場合の人体について測定され、7～18検体についての平均値は、加えない場合；31%、加えた場合；74%(最大:34%, 224%)でした。(ポー・ルーリング、ジェミスキー、1954年)。

ずっとのちの時期での、最も重要な生物物理学的結果は、ラドンとその崩壊産物の一定量を吸入したあとの人体内の組織・器官における線量分布の計算が可能になってから得られたものでした。この目的のために、動物やヒトの血液、尿について「温熱坑道」内および吸入実験装置内での数多くの試験が必要になりました(ポー、1962年、1964年、ポー、ポー・ルーリング、1967年)。坑道内に2時間滞留した被検者と、比較のためにガスタインの温泉水の浴場でこの線量をうけたものについて計算された線量分布とが、表2に示されています。ふたつの治療施設での線量に、大きな相違のあることがわかります。

表-2 温泉浴治療20名と「温熱坑道」治療12名のアルファ線量

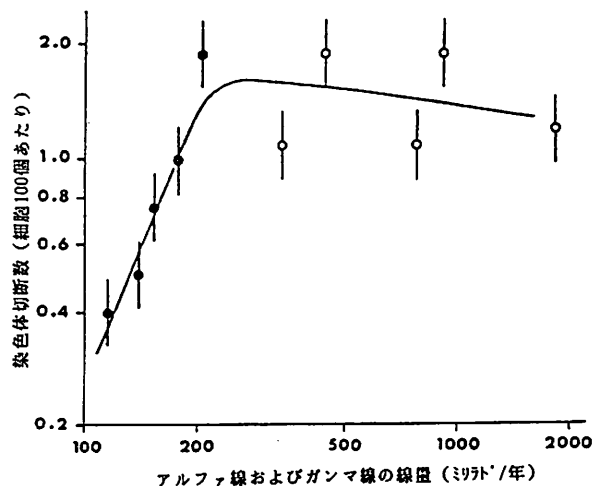
| 項 目                      | 温泉浴(20名) | 「温熱坑道」治療(12名) |
|--------------------------|----------|---------------|
| ラドン222平均含有量(ベクレル/立方メートル) |          |               |
| 水中                       | 555000   | —             |
| 空气中                      | 3330     | 111000        |
| 含有量比率(空气中, 平均):          |          |               |
| ラドン222                   | 1        | 1             |
| ポロニウム218                 | 0.8      | 0.9           |
| 鉛214                     | 0.4      | 0.7           |
| ビスマス214                  | 0.3      | 0.6           |
| 入浴時間(分)                  | 20       | 120           |
| 組織・臓器線量(マイクログレイ)*        |          |               |

|          |     |     |
|----------|-----|-----|
| 肺、肺胞     | 5.4 | 890 |
| 血液、全血流** | 1.2 | 84  |
| 肝臓       | 1.0 | 52  |
| 腎臓       | 1.8 | 200 |
| 副腎       | 2.0 | 41  |
| 卵巣       | 1.2 | 17  |
| 骨髄       | 1.0 | 30  |
| 骨        | 0.8 | 15  |
|          | 0.2 | 19  |

\* この線量域でのアルファ線のRBEが不明なので、線量はマイクロレイで表示した。

\*\* この値は、肺をとる血液によって与えられる線量を加えてある。

ずっとあとになって、ガスタイン地区で生活あるいは働いている鉱山労働者をふくむ122人について、このような線量計算がいろいろな時期に実施されました。その結果、この低線量レベルでは、染色体異常についての線量反応曲線は直線関係を与えませんでした。そこで、DNAのある障害に対するtriggered修復酵素に関する仮説が、ポール・ルーリングとフィッシャーによって提唱されました(1979年、図6)。



図ー6 ガスタイン地区で生活するか、働いている人の平均の染色体異常(ポール・ルーリング、1979年)。各点は、2,500~3,500個の細胞に基づいたもので、誤差はポアソン分布を計算した。

●は、おもにガンマ線の連続照射を受けた人、

○は、おもにアルファ線の内部照射を職業的に分割して受けた人。

#### 〔鉱山の医学的利用〕

##### (治療の方法)

志願被検者の協力が得られるようになったので、それらの人に以下のような処置を受けてもらいました。被検者は鉱山の入口から小型のトロッコに乗ってトンネル内を進むこと10分で600mの地点に達しますが、ここは衣類なしで十分温かいところです。そこからさらに10分間の乗車で「治療室I(TSI)」に到着しますが、ここは入り口から1,888mのところ、気温37.3℃、平均湿度は84%あります。この場所で人体は高い温度にさらされ、また

湿度が高いために発汗します。温熱療法なしの被検者はこのTSIに1時間横になりますが、温熱療法のためにはもうちょっとトロッコに乗り、「治療室Ⅱ」(40.5℃、85%)、「治療室Ⅲ」(40.5℃、86%)あるいは「治療室Ⅳ」(40.1~40.4℃、95~99%)に進みます。ここでは体温が上昇し38.6℃に達しますが、どこに滞留するかは、その病状、体格、心臓の容量に基づいて医師が指示を与えます。このような処置の10~20回分が、治療法の1単位となっています。この治療法は最初試験的に実施されて有効性が確認されて以来、今日までずっとつづけられています。

#### (推定される回復要因)

(1) 熱の蓄積による体温の上昇：空気や岩石による高温と高湿度のために、体の熱伝導や輻射、発汗などによる熱の放散ができなくなります。熱がいくつかの種類のリュウマチに、いい影響をおよぼすことはよく知られています。そして治療のための加温は、熱い場所までトロッコでゆっくり行くあいだに体が熱に慣らされるので、ふつうのサウナ風呂の場合よりも心臓や循環に対してずっと穏やかに与えられることになります。

(2) 高い温度：坑道内で横たわっている1時間のあいだに汗により失われる水の量は、女子で0.6kg、男子で1.2kg(最大、4kg)に達します。発汗には、全体的な生長刺激、体内の障害物質の排出、免疫系の改善、とくにリュウマチでは低下している皮膚血行の増大、そして細菌や病原体に対する皮膚の防護層の新生など、いくつもの治療効果が期待されます。

(3) 空気中のラドン濃度：今世紀のはじめに放射能の発見があって以来、この新しい特質を治療に利用することが試みられてきました。1950年代までに、がんと強直性脊椎炎(Morbus Bechterew)に対し、短寿命のアルファ放射体であるトリウム224が免疫刺激効果の面から用いられて、ある程度の効果が報告されています(ウイバールグ、1952年、ブツクホーン、ウイバールグ、1957年)。また、バドガスタイン温泉での治療の主な要因は温泉水中のラドン濃度にあるとされていますが、「温熱坑道」の調査結果はすべてこのラドン濃度が高いことを示しており、それがここを治療施設として使用する理由なのです。そして多くの試験から、治療効果がラドンの取り込みによるものであることを示す医学的な知見が得られています。

#### 〔医学的研究〕

1948年からいろいろな血液学および心臓血管についての試験が、まずスタッフ、ついでガスタインの患者を使ってはじめられましたが、その結果はシェミンスキーによって報告されています(1965年)。

「温熱坑道」で試みられた早い時期の治療から、心搏数と minute volume の増加が、サウナの場合より小さいことがわかりました。「温熱坑道」の治療室に1時間横たわった後の平

均心搏数は、毎分 101~103にすぎなかったのに、サウナバスでは同じ体温であっても平均毎分 150に増加するのが普通でした。このことはのちに、「温熱坑道」での治療処置の場合と同じ温度、湿度とラドン濃度にあわせたインスブルック大学での実験で証明されました。(シエンスキー、1965年、シエンスキー、シュレックスナー・デル、1961年)。すなわち、15人の志願被検者から得られた平均的な結果から、ラドンが熱と湿気に加えられたときには、収縮および拡張時の血圧と毎分の心搏数は低下していることがわかりました(図7)。

この循環にみられる低下は、ガスタインの温泉浴を使ったウェンゼ(1951年)によって、またのちにアイゲルスライターとシュミット(1959年)による「温熱坑道」での治療で、それぞれ観察されたように、ラドンの影響によるアドレナリンの減少とノルアドレナリンの増加に起因するものでした。

1951年に、リュウマチ症候群、血管系の病気、内分泌器官の失調、痛風のような代謝障害といったさまざまな疾病をもつ患者にとって、「温熱坑道」内に入ることは老人病の場合と同じように良い治療法であるという医学的な認定が、シエンスキー教授とインスブルック大学の病院長であるヒッテマイエル教授によって与えられました。この認定が、「温熱坑道」を治療施設として位置づける根拠となっています。

「温熱坑道」における医学的研究の最近の報告には、つぎのようなものがあります。強直性脊椎炎治療からみた熱坑のラドンと温熱の効果(Sandri, 1973)、DNA 修復(Gunther and Altman, 1978; Gunther et al., 1973; Tuschl and Klein, 1984)、免疫系と DNA代謝に対するラドンの影響(Tuschl and Altman, 1979; Egg et al., 1984)、血液と組織中のペプチドに対する低線量放射線の効果(Bernatzky et al, 1989)、リュウマチ患

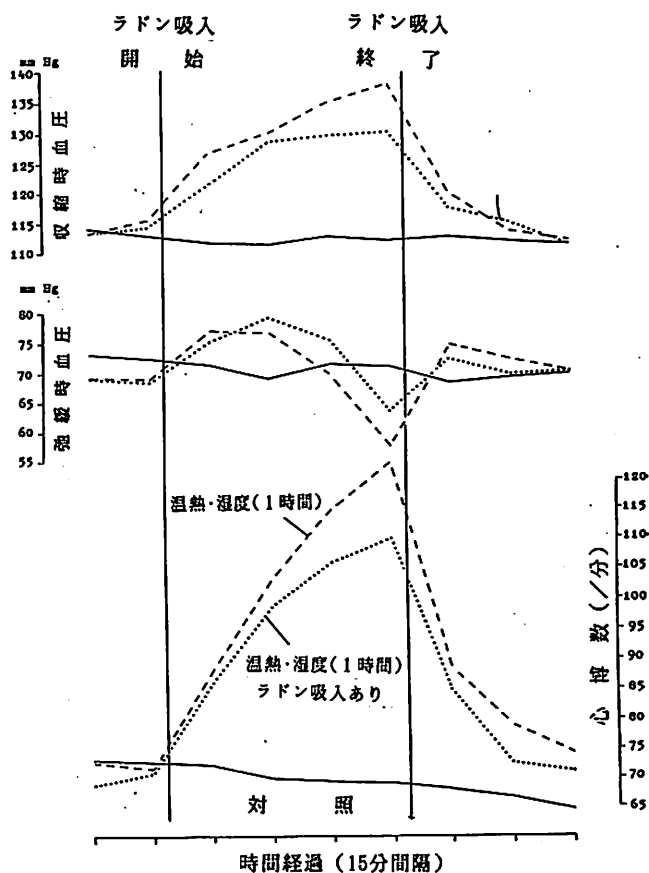


図7 熱と湿度のある状態でラドン吸入がない場合とある場合の、毎分の収縮・弛緩血圧と心搏数(シエンスキー、1965年、シエンスキー、シュレックスナー・デル、1961年)。

者に対する入浴療法(Steiner et al.,1986)、小児気管支喘息に対する熱坑でのラドン吸入と温熱の影響(Novotny et al.,1991)。

#### 〔一般治療〕

「温熱坑道」での一般治療は、1952年に開始されました。道路が造られ、鉱山の前面に治療棟が建てられ、拡張され、のちに一部が改築されました。

1960年代には一日200人以上の患者がこの「温熱坑道」に入りましたが、今日では、500人以上が治療を受けています。1949年から 1963年までに「温熱坑道」で治療された 18,195人の患者についての統計調査によると、治療成績は 34.8%が良好、41.2%はやや良好、無効は24%であったと報告されています(ジェンサー、1965年)。そしてこの傾向は、今日まで変わっていないことが知られています(ジェンサー、1992年)。

### Random Scope ～ 脂肪からホルモンへ ～

この50年に北米に住む女性が乳がんになる割合が、8人に 1人と、1940年の倍になった。肺癌に次いで乳がんは、毎年米国女性 4万 6千人の命を奪っている。食生活や環境による影響、遺伝が主役、と原因の探求がなされて来たが、ホルモン、特にエストロゲンが曲者であるらしい。

そこでエストロゲン置換という方法が注目されている。非ステロイド系のエストロゲン・リセプター阻害剤を治療と、リスクの高い女性に予防的に使ってみようというプロジェクトが開始されるという。

(SCIENCE・VOL.259・29 JANUARY 1993)

### 乳がんの危険因子

| 因子          | 高リスク  | 低リスク     | リスクの相違度 |
|-------------|-------|----------|---------|
| 年齢区分        | 老年    | 若年       | ●●●●*)  |
| 地域別         | 北米・北欧 | アジア、アフリカ | ●●●     |
| 社会／経済ランク    | 高     | 低        | ●●●     |
| 結婚歴         | 未婚    | 既婚       | ●●●     |
| 住環境         | 都市    | 地方       | ●●●     |
| 〃           | 北米    | 南米       | ●●●     |
| 人種          | 白人    | 黒人       | ●●●     |
| 初出産年齢       | 30才以後 | 20才以前    | ●●●     |
| 卵巣摘出        | 無し    | 有り       | ●●●     |
| 閉経後体型       | 肥満    | 痩せ       | ●●●     |
| 初潮年齢        | 早い    | 遅い       | ●●●     |
| 閉経年齢        | 遅い    | 早い       | ●●●     |
| 閉経前乳がんの家族歴  | 有り    | 無し       | ●●●●    |
| 一側乳がん歴      | 有り    | 無し       | ●●●●    |
| 嚢様変性繊維疾患歴   | 有り    | 無し       | ●●●●    |
| 一親等親族の乳がん   | 有り    | 無し       | ●●●●    |
| 卵巣・内膜の早期がん歴 | 有り    | 無し       | ●●●●    |
| 胸部の放射線被曝    | 大線量   | 微量線量     | ●●●●    |

\*)相対危険度: ●●●●>4.0 ●●●=2.0～4.0 ●●=1.1～1.9

(SCIENCE・VOL.259・29 JANUARY 1993)

## 非癌細胞における遺伝子増幅と遺伝子DNAのダイナミズム

地球上に生命が誕生してから30億年になるが、今日まで遺伝子DNAは連綿として親から子へと受け継がれてきた。遺伝子はこの間様々な変異をおこし、それが生物進化の原動力になってきた。生殖細胞に起こった変異は、個体発生とその個体が生きる過程で淘汰を受ける。一方、体細胞ではDNAは安定なものと考えられているが、万が一変異が起って問題になるのは発癌である。発癌では、変異を持つ細胞が自ら増殖し数を増やすので、どのような変異であるかについても解析がしやすい。癌は正常細胞の癌遺伝子や癌抑制遺伝子に生じた突然変異の結果としてもたらされる。癌化はある程度進行すると、癌細胞が遺伝的不安定性を示すようになり、自らいろいろな突然変異を起こすようになる。遺伝的不安定性の結果としてもたらされる突然変異には、染色体異常や遺伝子増幅がある。

遺伝子増幅は、癌細胞に特徴的な変異であると思われる。たとえば、癌細胞を抗癌剤としてよく用いられる methotrexate で処理すると dhfr 遺伝子が増幅し、抗癌剤に耐性を獲得する。同様に N-phosphoacetyl-L-aspartate 処理では、CAD 遺伝子が増幅する。これらの遺伝子増幅は、癌細胞株によりだいたい  $10^{-3} \sim 10^{-7}$  でおこる。しかし同様の処理をしても、ヒトやマウスの正常細胞でのこれらの遺伝子の増幅は全く見られない<sup>1)</sup>。癌細胞を正常細胞と融合させると、正常細胞と同様に増幅が起こらなくなることから、遺伝子増幅は癌抑制遺伝子に類似のものの失活により引き起こされるとおもわれる<sup>2)</sup>。

このように、遺伝子増幅は癌細胞の特徴であると思っていたところ、癌細胞でない細胞での遺伝子増幅が報告された<sup>3)</sup>。ヒトの全身性エリスマトーシスは、女性に多い自己免疫疾患で、その 10-15% に重篤な血小板の減少をみる。血小板の減少に付随して、骨髓では血小板のもとになる前巨核球が異常に増加する。前巨核球の分化と血小板の産生は、コリン代謝を行う acetylcholinesterase と butylcholinesterase により制御されている。また正常の状態での巨核球の増殖には、癌遺伝子である c-raf, c-sis, c-fes などが関与している。今回の報告の全身性エリスマトーシス患者の前巨核球では、染色体は正常で癌細胞の特徴は全く無かった。それにも関わらず、これらのコリン代謝酵素遺伝子と癌遺伝子の増幅が見つかった。すなわち、重篤な血小板の減少が骨髓での前巨核球の増殖を誘導する。この増殖誘導はあまりにも強く、その結果として前巨核球では増殖関連遺伝子、すなわち癌遺伝子の増幅が起こる。しかしコリン代謝酵素遺伝子が増幅した状態では、巨核球の血小板への分化が異常となり、結果として重篤な血小板の減少をもたらす。というシナ

リオが以上より明らかになる。

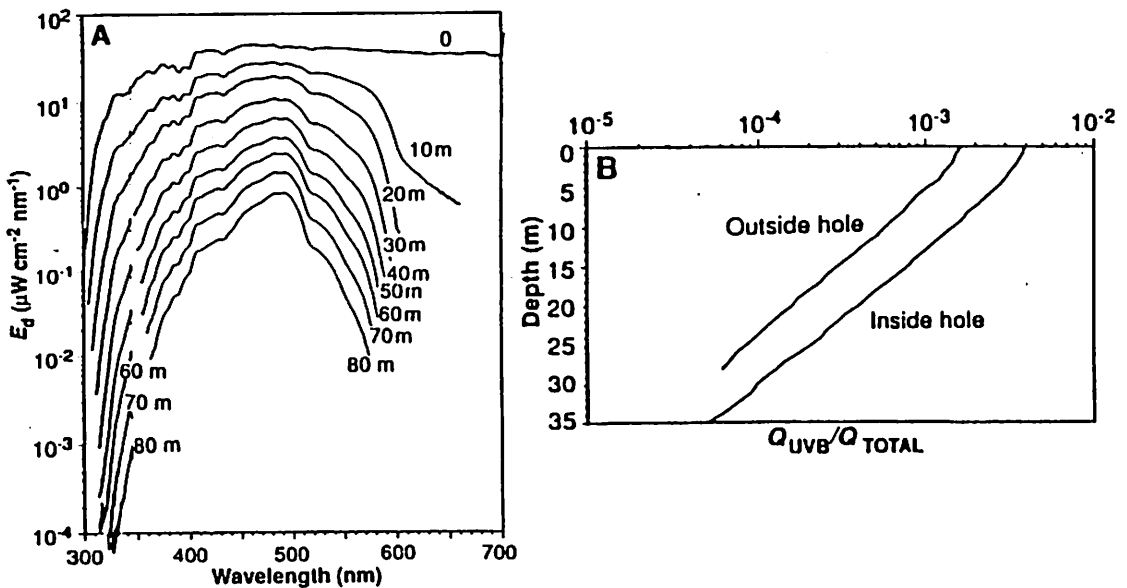
今回の報告は、これまで癌細胞に特異的と思われてきた遺伝子増幅が、正常細胞においても異常な状況下では起こることを示した。遺伝子によっては、遺伝子増幅が異常な状態でなくてもおこる例がある。L1配列は、いわゆる飛ぶ遺伝子のなかでもレトロトランスポゾンとよばれる遺伝子に属し、哺乳動物の遺伝子のなかに広く分布している配列である。ラットの大脳と肝臓のDNAをしらべると、前者では特定のL1配列が増幅していることが明らかになっている<sup>1)</sup>。哺乳類でこそ癌細胞のみであまり見られないが、無脊椎動物では遺伝子増幅はいろいろな遺伝子において一般的な現象である。昆虫では、特定の遺伝子を増幅し、その組織における特定遺伝子の高いレベルの発現に対処していることは、古くから唾液腺細胞などで知られていた。我々の体細胞におけるDNAは、安定で易々とは変わらない、というナイーブな考えは、今後いろいろな例がでるにつれ変わって行くであろう。遺伝子DNAは、実はダイナミックな存在であるのかも知れない。 (Ochan)

#### 文献

- 1) Tlsty, T.D.: Normal diploid human and rodent cells lack a detectable frequency of gene amplification. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87, 3132-3136, 1990.
- 2) Tlsty, T.D., White, A. & Sanchez, J.: Suppression of gene amplification in human cell hybrids. Science 255, 1425-1427, 1992.
- 3) Zakut, H. et al.: In vivo gene amplification in non-cancerous cells: cholinesterase genes and oncogenes amplify in thrombocytopenia associated with lupus erythmatosus. Mut.Res. 276, 275-284, 1992.
- 4) Yokota, H. et al.: A tissue-specific change in repetitive DNA in rats. Proc. Natl.Acad.Sci.USA 86, 9233-9237, 1989.

## オゾン減少と水圏生態系

成層圏オゾンの減少が 290nm から 320nm に亘る波長域の、生物にとって有害な太陽紫外線(UVB)の地表到達量の増加をもたらすことはよく知られています。その UVB の増加は当然地球水圏の生物にも障害を与えます。実際 UVB は、よく透きとおった水では 20m 以上の深さにも達する、透きとおってない水でも 5m 以上にも侵入する<sup>1)</sup>とされています。参考までに、Smith ら<sup>2)</sup>が 1990 年に南極海で観察した論文にある図を下に示します。海中への種々の波長の光の透過を図 A に、その年の南極上のオゾンホール内外での UVB の透過の差が 7m にもなることを図 B に示します。



何れにしろ、UVBが海中に入りますと動物プランクトン、植物プランクトンを初めとして、魚やエビ、カニ類の幼生を含めてその生物機能の低下、つまり、増殖や成長の阻害更には致死までももたらします。このことは海洋の豊饒性の低下を意味します。先の Smith らの 1990 年の調査では、その年の南極春のオゾン消失で、6 から 12% もの海洋生産力の低下をもたらしたとしています。

海洋植物圏での変化も UVB 増加で当然起こり、生物生態系の安定性に大きな影響が生じます。例えば、海洋植物プランクトンの世代時間は数時間から数日というところですが、UVB の増加はこの世代時間に影響を与えますし、動物プランクトンにとっては、動物プラン

クトン自身の UVBによる致死に加え、餌になる植物プランクトンの減少ということで、稚魚の餌にもなるこれらプランクトンの豊饒性に大きな影響が出ます。Coohill<sup>3)</sup>は 10%のオゾン減少で 10%の海洋植物プランクトンの減少があるとしています。一方、勿論、UVBは稚魚にも直接的な影響を与えます。それに加え、これら動・植物プランクトンの減少は、これらを餌とする魚の幼生の生産性に大きな影響を与えずにはおかないことになります。例えば、カタクチイワシの稚魚(アンチョビ)について云えば、オゾン 9%の減少で20%の UVBの増加があり、その 20%の UVBの増加で 8%のアンチョビの致死があるという成果が報告されています<sup>4)</sup>。多くの国では食用としての蛋白質の 50%以上が海洋生物により供給されており、特に多くの発展途上国ではその%はもっと大きくなるでしょう。ともあれ世界の食糧供給に対する成層圏オゾン減少の影響をもっと理解する必要があります。では、どうすれば成層圏オゾンの減少を最低限に抑える得るのか、そのための効果的な方法は何かということをや今や上記の様な研究成果を待つてからという現状ではないのであります。

Table 1 に、オゾン減少により増加する UVBがもたらす各種生物効果その他に対する効果について我々がもっている知識の蓄積度と、その地球的立場からみた影響度についてまとめました。

TABLE 1. POTENTIAL EFFECTS OF INCREASED UV-B RADIATION RESULTING FROM DECREASED STRATOSPHERIC OZONE<sup>1</sup>

| Effects            | State of Knowledge | Potential Global Impact |
|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Skin Cancer        | Moderate to high   | Moderate                |
| Immune System      | Low                | High                    |
| Cataracts          | Moderate           | Low                     |
| Plant Life         | Low                | High                    |
| Aquatic Life       | Low                | High                    |
| Climate Impacts*   | Moderate           | Moderate                |
| Tropospheric Ozone | Moderate           | Low**                   |
| Polymers           | Moderate           | Low                     |

\*Contribution of both stratospheric ozone depletion itself and gases causing such depletion to climate changes, including sea level rise.

\*\*Impact could be high in selected urban or rural areas typified by local or regional scale surface-level ozone air pollution problems.

<sup>1</sup>Modified from SAB-EC-87-025 "Review of EPA's An Assessment of the Risks of Stratospheric Modification by the Stratospheric Ozone Subcommittee, Science Advisory Board, U.S. Environmental Protection Agency, March, 1987.

最後に、プランクトンへの UVBの作用は、地球の炭素や窒素サイクルにその原資を供給することを通じて、地球生態系に実に広く且つダイナミックな影響を与えるものであることを申し添えておきます。

(Kei)

## 文 献

1. Worrest, R.C.: Stratospheric ozone depletion: Effects on aquatic organisms. In "UV-B Monitoring Workshop: A Review of the Science and Status of Measuring and Monitoring Programs" Sponsored by the Alternative Fluorocarbons Environ-Vol.6, No. 2, 1993

mental Acceptability Study and the Cooperative State Research Service U.S. Department of Agriculture. 10-12, March 1992, Washington, D.C., pp C-83 - C-88 (1992)

2. Smith, R.C., B.B. Prezelin, K.S. Baker, R.R. Bidigare, N.P. Boucher, T. Coley, D. Karentz, S. MacIntyre, H.A. Matlick, D. Menzies, M. Ondrusek, Z. Wan & K.J. Waters: Ozone depletion: Ultraviolet radiation and phytoplankton biology in antarctic waters. Science, 255, 952-959 (1992)
3. Coohill, T.P.: Stratospheric ozone depletion as it affects life on earth.  
野津敬一訳：地球上生物への成層圏オゾン減少の効果--作用スペクトルからの考察--：環境と健康, 5, (2), 10-23 (1992)
4. Hunter, J.R., S.E. Kaupp & J.H. Taylor: Assessment of the effects of UV radiation on marine fish larvae. In "Calkin, J. (ed) The role of solar ultraviolet radiation in marine ecosystems" Plenum, New York, (1982)

### ~~~~~ Random Scope ~~~~~ 潰瘍は感染症 ~~~~~

過去 50年に亘って医学の教典は ストレス、食事、飲酒、喫煙などが胃酸の分泌を促し、それが潰瘍を引き起こすものと説いて来た。実際に潰瘍治療薬の中で制酸剤が 90%を占め、米国では昨年 44億ドル(¥1,516億)を売り上げている。しかし効果については、一度治っても再発が 6ヶ月で 50%、2年で 95%と、がんや感染症の治療効果に比べると甚だお粗末である。ところが、胃から *Helicobacter* という細菌が発見され、この菌による感染が潰瘍の因と分かって来た。

元来強い酸性の胃の中では細菌は育ち難いとされて来た。胃から螺旋状の細菌を発見し報告されたのは1892年のことであるが、胃の組織からの培養には成功せず、contamination と考えられていた。ところが 1982年に、豪州の王立バース病院のマーシャル博士らがその培養に成功した。それが強力な酵素を持ち胃酸を中和してしまう *Helicobacter* 属の菌である。実際に ranitidine、tetracycline、metoronidazole などと共に投与して比較対照試験を行ったら、2週間の治療で十二指腸潰瘍で 12%、胃潰瘍で 13% だけが再発を見た(ranitidine だけを投与した場合の再発は、夫々 95%、74%であった)という。

既に潰瘍患者には抗生物質を投与することを基準にしている病院もあり、*Helicobacter* 退治によって、向こう 5~10年間に胃腸薬に費やされる金額は 80%までカット出来るだろうと言われる。

製薬会社ではこれまでのところこの方面の研究をしているのは 2社だけに過ぎない。また多くの消化器病専門家もまだ従来の治療法に拘わっている。けれどもこの菌に対するワクチンを開発することは、*Helicobacter* に感染することが胃がんの第一段階とされていることから極めて注目され、この発見はノーベル賞に値するのでは無いかとさえ言われている。(SCIENCE・VOL.260・9 APRIL 1993 から)

環境と健康 ーリスク評価と健康増進の科学ー

Vol.6 No.2 (隔月刊) 1993年 4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

パストゥールビル5F

財団法人体質研究会

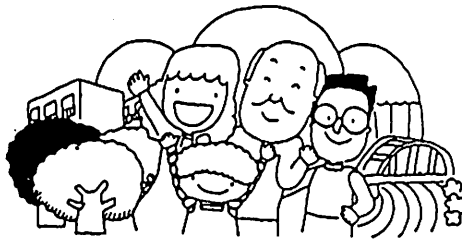
TEL (075)702-1141 FAX (075)702-2141

E.Mail: PAH01215@NIFTYSERVE.OR.JP

// (けいはんなネット): khn00127

☆本誌は会員制で発行しています。年会費：¥3,000.-です。

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  
鍵 谷 勤

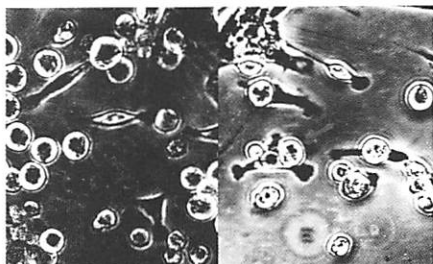
財団法人 体質研究会  
理事長 菅 原 努

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

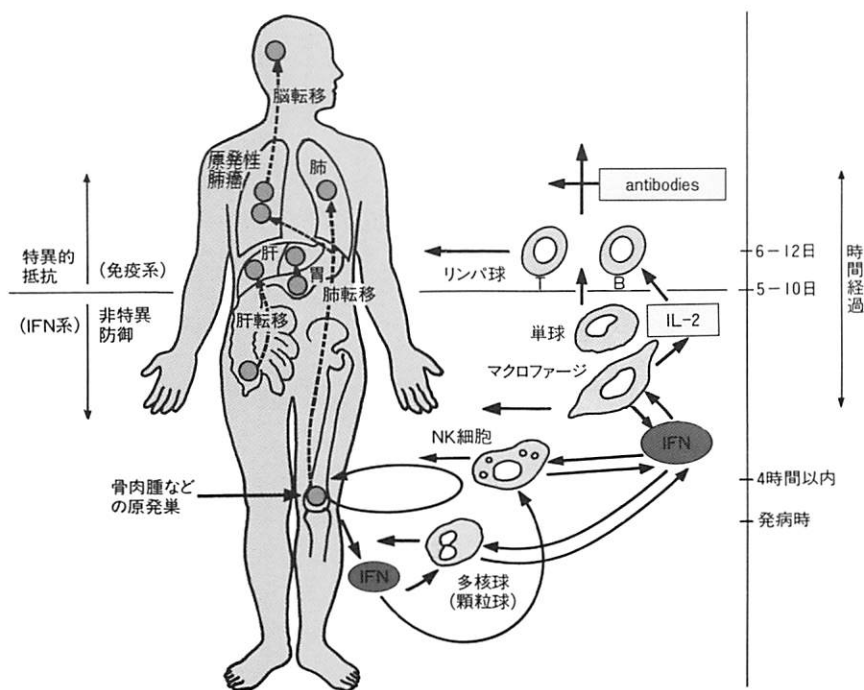
コーカサス  
原産の

# ナリネ菌と インターフェロン産生能

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

「ナリネ菌」はソ連邦アルメニア共和国科学アカデミーで開発された乳酸菌の一種で、ソ連政府とのライセンス契約にもとづいて我国に導入され、（財）京都パストゥール研究所で、その生理活性が研究されました。

その結果、「ナリネ菌」には体の中でインターフェロンを造り出す能力（インターフェロン産生能）を高める作用のあることが明らかになりました。インターフェロン産生能には個人差があり、「ナリネ菌」の摂取によって、その能力が増強されることが期待されます。

（財）体質研究会では「ナリネ菌」の摂取による体質改善について、他の研究機関の協力を得ながら総合的な研究をすすめています。

財団法人 京都パストゥール研究所  
財団法人 体質研究会

「ナリネ菌」に関する資料その他のご照会は下記にお願いします。

ナウカ産業株式会社

〒532 大阪市淀川区西中島5-7-18 アストロ新大阪ビル  
（電話 06-301-6200/FAX 06-301-2611）

財団法人 体質研究会  
Health Research Foundation