

環境と健康

リスク評価と健康増進の科学

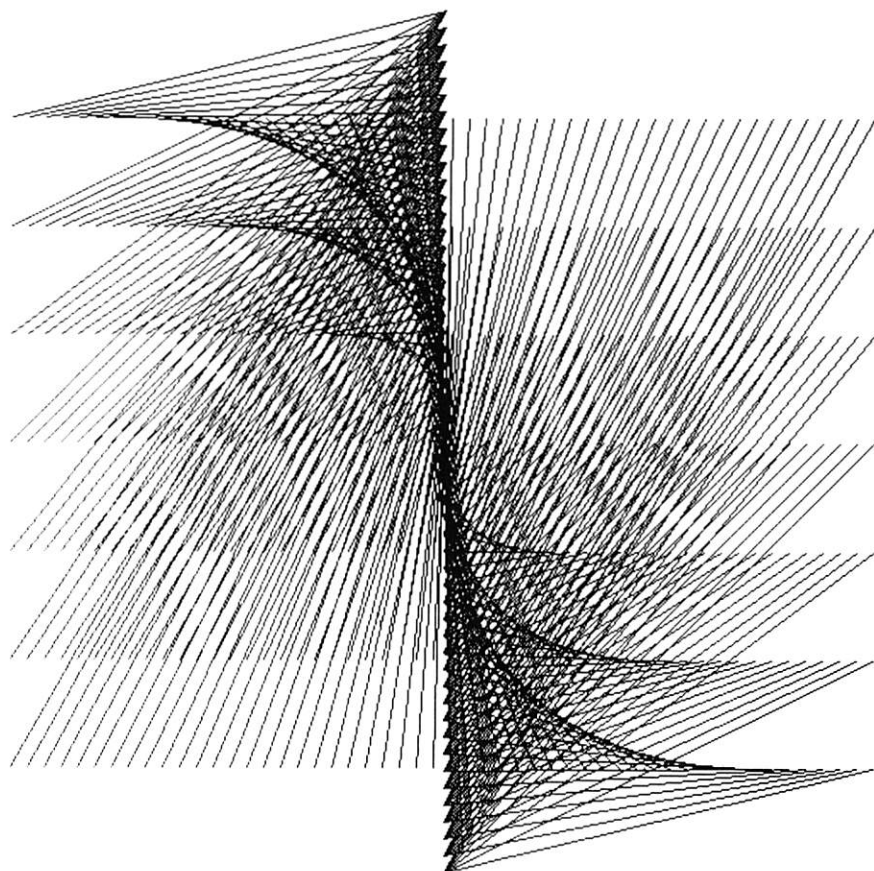
Vol.7 No.4

August

1994

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



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)・FAX.0773(64)0841
滋賀営業所 〒520 滋賀県大津市富士見台 26-7 TEL.0775(34)3727(代)・FAX.0775(34)3841

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.7 No.4 **August 1994**

目 次

【 論説 】		
予測の科学：健康の問題	133
--サイエンスかトランスサイエンスか--		
【 癌 】		
これからの化学治療（3） その2	142
【 特別号 】		
科学文明よ驕るなかれ（鈴木吉彦）	157
【 Report 】		
高バックグラウンド放射線地域に関する	164
日中印合同ワークショップ印象記		
【 BOOKS 】		
中国人口超大国のゆくえ	167
【 お知らせ 】		
太陽紫外線防御研究委員会		
1) 学術報告書第 4巻第 1号発刊	169
2) 第5回シンポジウム プログラム	171
【 RANDOM SCOPE 】		
ワインと鉛汚染	141
インドで胎児の性別スクリーニングを禁止	168

予測の科学：健康の問題

—サイエンスかトランスサイエンスか—

菅原 努

1. はじめに

先づ最も身近な食物の話から始めよう。現在の科学（サイエンス）の進歩は著しいものがある。食物と健康との関係についても当然その通りで食物の諸成分が健康維持にどのよう必要かという栄養学として発展して来た。ところがそれがさらに進んで機能性食品とか、新しい科学技術の進歩を活用したバイオ食品とか照射食品とかになると、その有用性や安全性を栄養学の時と同じ科学のレベルで解明することが必ずしも容易ではなくなった。このことを前に本誌¹⁾にトレーシー博士の説として次のように示した。

食物と健康に関する学問の歴史的3段階：

- 1) 科学以前：有史以来 19世紀前半まで
- 2) 科学時代：19世紀後半から 20世紀半ばまでの所謂栄養学全盛の時代
- 3) 科学以後（トランスサイエンスの時代）：現代から 21世紀へかけて

私達は毎日同じように食物を食べているが、その内容もそれに対する私達の理解や期待もいつの間にか変わって来ている。そしてまたその基本には科学があってそれが全てを解決してくれていると思っている。ところが実体はどうやら科学の枠をこえかかっているようである。この有様をトランスサイエンスという新しい考え方もふまえて追求してみよう。

2. トランスサイエンスとは

この言葉は原子力学者のワインバーグ博士が 1971年に言い出したもので、トレーシー博士もそれを引用したのである。ワインバーグ博士は低線量放射線の影響に関してこの言葉を用いたのである。簡潔に表現すれば、その問題は科学に基づいて推論されたものであるが、通常の実証的な科学では実証できず、従ってその結論にも当然不確定性が伴わざるを得ないということになる。例えば低線量放射線の場合に発がん一つとっても線量が低くなればなる程予想されるリスクは小さくなるので、その増加を証明する為には何十万、何百万人という均等な集団が必要になり、そんなものは実際にありえないというのがワインバーグ博士の立場である。

このようなトランスサイエンス的結論が一般に認められる為には (1)これをめぐる科学者からの提言に対する社会の信用と合意、また (2)その前提として科学者間のコンセンサスが必要である。結論も当然確定的なものにはなり得ず (1)証拠十分である、(2)かなり確実である、(3)ある場合にはそのようなこともありうる、(4)とてもあり得ない、といった

肯定から否定まで夫々に幅のあるファジィなものにならざるを得ないであろう。

3. 地球環境問題を例にして

このところ世界的な規模での環境問題が高い関心を集めているが、このなかに大きく分けて2つのものがあることを明確にしておかねばならない。ことに我々は環境問題を公害という具体的な形で経験した為に、いつもその頭で考えてしまう傾向がある。地球環境問題では温暖化と酸性雨が両極端であり、オゾン層破壊がその中間と言えよう。その意味は酸性雨は公害と同じく現実に行っていることであり、温暖化はある科学者達の予測に基づいているので未だ実際のことは分からない。オゾン層の問題は科学的には段々と証明されつつあるがその原因については未だ明確に証明されたわけではない。またその影響についても推論が出されている段階である。このような背景もあって地球環境問題は極めて政治的な色彩を帯びて登場してきた²⁾。地球温暖化の問題化の特徴はそこで使われる気候モデルの科学的不確実性である。米本は²⁾これを次のように書いている。“この気候モデルが内包しているところのものは、それ自身固有の問題ではなく、例えば核廃棄物・食品添加物や医薬品の安全性・戦略防衛構想の効率、などという一群の問題と共通の課題である。それは我々自身の体験を通すことなしには、客観的で「科学的」な予測や結論など有り得ない、という問題群なのである。”ここで“我々自身の体験を通すことなしには”という意味が良く分からないが、ここで私は上述したトランスサイエンスに関わることを表しているものと理解したい。

食と関係したものでは上記米本の文章にもその一部が示されているが、食品添加物のほかバイオや照射食品のような新しい食品の有効性と安全性、さらに具体的には食とがん予防や長寿との関係などがある。言い方を変えればこれからの食の問題はこのトランスサイエンスの立場に立って考えねば判断が出来ないであろう。

例えば現在の新しい食品の安全性についての賛否の議論を見ていると、賛成側は現在のレベルで十分なデータを得て安全と判断したとするのに対して、反対側はそのデータが完全でなく、一つでも否定的なデータがあれば安全と認められないと主張し、議論は平行線をたどっている。問題はどれも現在の科学の方法で解決できると考えている点にある。それが現在の科学の枠をこえとなれば、その取扱いには一方では予測をリスクやベネフィットの形で出来るだけ定量的に示す努力を共に、それをより広い立場に立ち、社会的さらには心理的、文化的な面を含めた判断をする必要がある。リスクを求める研究はリスク解析学としてようやく発展しつつあるが、判断を下す仕組みはこれから新たに作っていかねばならない。今までのような国や権威の一方的な判断のみでは決して一般市民の信頼を得られないであろう。

4. 遺伝子診断の場合

一見これと全く反対の場合すなわち予測が確実であると考えられているものとして遺伝

病の遺伝子診断がある。例えば、もし読者の母がハンチントン氏病（遺伝病であるが中年以降に発病し、運動不調と痴呆を起こして死亡する）で亡くなったとしよう。現在ではこの病気を起こす遺伝子が分かっているが、貴君なら自分がそれを遺伝しているかどうかを調べてもらいますか。結果がノーなら一安心である。しかしもしイエスであつたら間もなく上に述べたこの病気の症状が出て来ることになる。現在までの調査ではイエスと言われた 10人に 1人は、精神的に完全に立ち直れなかったという。それは現在この病気の治療法が全く無いからである。

この他に特別のがんの遺伝子なども発見され、アメリカではこのような発病予測的遺伝子テストがビジネスとして大きく発展するだろうと考えられている。日本人ならば多分それが早期発見、早期治療につながるのであればよいが、不治の病の場合には前もって知りたくはないと言うであろう。それはがんやエイズの告知に対する一般の反応からも推測される。しかし、アメリカでタイムとCNNが 500人を対象にして行った調査では「後に発病すると考えられる遺伝病の検査を受けますか？」と言う質問に対して半数がイエスと答えたという。

しかし、これにももう一つ問題がある、それは矢張りこの遺伝テストの不確定性の問題である。先づその検査がどこまで正確に行われたか。その品質保証は大丈夫か。また多くの検査では特定遺伝子の突然変異の有無を調べることになるが、實際上すべての可能性のある突然変異を調べることは容易ではない。（多くのがん遺伝子は正常の遺伝子に突然変異が生じることによってがんを生じるようになる。）また多くの遺伝病ではその遺伝子があるから 100%病気になる訳ではない。従ってその病的遺伝子を持つ者をすべて発病することにするリスクを過大評価したことになる。このような不確定性は地球温暖化や放射線リスクに比べて小さいとはいえ矢張り存在する。

なお、一言付け加えておくと、遺伝テストの場合には最初に述べたように精神的影響が大きいので、カウンセリングを確立しておく必要があるが、そのほかにも就職できないとか保険に加入できないとかの差別の生じる恐れもあり、大きな倫理問題をかかえている。

5. がんと食物

最近のがんが人々の健康問題の関心事の一つであり、私も度々論じて来た。⁴⁾がん予防の為に食べてはいけないもの、量を減らすべきもの、あるいは積極的に摂るべきものなどがいろいろと提示されているが、それらは全て実験データか疫学研究の結果に基づくものであるが、その効果は実証されたとはい難い。その意味でこれらはトランスサイエンスとも言うべきものである。従って、私はこれを近代養生訓と呼ぶべきであると言っている。

その代表的な日米の例を表 1に示す。この両者の違いはアメリカのものは米国科学アカデミーでの詳細な検討の結果をまとめたものであるのに対し、日本のものは個人的見解として出されたもので、それが広く使われているというものである。その他の違いは文面上からも明かであろう。この場合の推論の根拠になる動物実験は、その投与量が私達が日常

表1 癌のリスクを避ける方策とその効用について

	U S - N R C (1982) 食餌ガイドライン (予報)	杉村 隆 (1982) 12項目のすすめ
	<ul style="list-style-type: none"> • カロリー中の脂肪を40から30%に下げる • 日常にVC, β-カロチンを含む黄緑野菜を十分とること • 塩漬け燻製のを多くとらないこと • 過度の飲酒を避けること 	<ol style="list-style-type: none"> 1. バランスのとれた栄養をとる 2. 繰り返し同じものをとるな 3. 食べ過ぎるな 4. 深酒をやめよ 5. 煙草をなるべく少なくしよう 6. ビタミン A, C, Eを適量にとること 7. あまり熱いものをとるな 8. あまり焦げたものはやめよ 9. カビのはえたものはやめよう 10. 紫外線に当たるのをやめよう 11. 働き過ぎはやめよう 12. 体を清潔に保とう
出典	The interim dietary guideline issued by NRC. Science 217, 36-37, 1982.	癌の予防を考える 学術月報 35(4), 240-248, 1982.

摂取しているものに比べて多すぎることがいつも問題になるし、また疫学そのものにもいろいろと問題がある。その例を「疫学研究の落とし穴」として紹介した。⁵⁾ コーヒーと膀胱癌、アルコールと乳癌について関係ありという結論の疫学研究があったが、その研究の内容に不備があり、その後の研究で否定された

というものであった。動物実験についても実験ではある食品成分（例えば魚の黒こげ）から有害と考える化合物を抽出、濃縮したものを使うのが普通である。しかし実際の食物では、いろいろの成分が混ざっており、黒こげの中にもメライイジン（褐色成分）のように反対に変異原性をおさえるものが同時に生成されている可能性がある。従って動物実験による発がん性の証明と実際の食についての勧告との間には考慮すべき問題がたくさんある。そこで疫学研究で魚の黒こげの摂取量と癌との関係を調べればどうなるかということであるが、現在まで関連した研究報告がいくつかあるが、何れも発がん物質の摂取量が明確でなく、納得のいくデータとは言いかねる。

わが国では食物とがんとの関係は、あくまで今まで疫学的調査や実験的研究に基づくものが主流で、言わばすべてトランスサイエンス的にとらえて言える。最近このことを単的に示す本が出版された。それには表2に示すように、野菜、きのこ、海産物、香辛料・緑菜など31品目についてがん抑制があるものとしている。しかしその根拠にしているものは分子、細胞、動物実験、治療、疫学と多岐にわたっていて、多くのものが一、二の系の実験結果と発がんメカニズムとの結び付きからがん抑制の可能性を主張している。これではトランスサイ

表2 国立がんセンター研究所がん予防研究部長 西野輔翼編 (K.K.法研 1994.6) 「がん抑制の食品」の分析

	野菜 13	きのこ・海産物 11	香辛料・緑菜など 7	計 31	
レベル	予防性の検出法			実体系の数	%
分子	フリーラジカル			3	7.7
	サイトカイン			2	5.1
	変異原性(Amesテスト)			2	5.1
細胞	増殖抑制(含EBV)			7	18.0
	動物実験	化学発がんまたはプロモーター			11
放射線または自然発がん			2	5.1	
実験腫瘍治療			6	15.4	
患者治療			2	5.1	
疫学	ある地方でそのがんが少ないとの報告			4	10.3
	介入疫学			0	
一部複数の方法を含む				39	100

エンスというには未だ飛躍が大きすぎるのではなかろうか。これに対してアメリカで国立がん研究所が中心になって食品によるものと特定化合物（食物の中の特定成分を含む）によるものについて動物実験だけでなくヒトに実験的に投与して長期観察を行う研究（介入疫学という）を積極的に実施している。これは言わば、科学的にやれることはとことんやろうという姿勢で、勿論これにはそれに要する莫大な経費と時間、および正確な実施が可能かなど多くの議論があったようであるが、結局いくつかの計画が実施されている。アメリカのNIHではがん以外にもこのような大規模な介入疫学研究を展開しているので、その一、二の話題を次ぎに示す。

6. 大規模介入疫学研究の例

アメリカのNIHは1991年から女性の健康についての14年計画の研究を始めた。その費用は625百万ドル（約625億円）という大規模なものである。それは16万人の閉経後の女性を対象にし、(1)低脂肪食が乳癌を減らすか、(2)ホルモン補助療法が心筋梗塞を減らせるか、(3)カルシウムとビタミンDの単独または併用が骨粗鬆症の発現をおさえるか、に答えようとするものである。これは長年にわたっての低脂肪食が乳癌を本当に減らすのに役に立つかという研究計画についての討論から出発し、その計画が何度も浮き沈みした末に、ウーマンリブの力で女性の健康の為に特別予算が認められて実現に到ったものである。

これに対し、最近その評価委員会がもうけられ以下のような厳しい批判をしている。⁷⁾ (1)計画の基礎になった科学的なデータが必ずしも十分ではない。(2)有意な結果を期待するには統計学的に問題がある。(3)被験者のインフォームドコンセントが完全でない。(4)625万ドルは極めて巨額であるが、実際にはなお十分でないのではないか。

もう一つの興味は、ベータカロチン（プロビタミンA）やアルファートコフェロール（ビタミンE）などの抗酸化作用のあるビタミンが癌と心血管病を予防するかどうかという点である。ベータカロチンについてはわが国では平山雄の大集団長期の観察がある。彼は緑黄野菜を毎日とる者にがんが少ないとの統計を発表し、その成分としてカロチンに注目している。⁸⁾またアメリカでは2万人の医師にベータカロチン（1日30mg）と偽薬とをブラインドで与えて心筋梗塞とがんについて比較をしている。5年経過したところで前者はベータカロチン群で減少したが、がんについては差はなく、目下観察期間をさらに5年間延長している。ところが最近フィンランドで上記の2つの抗酸化ビタミンを使った大規模な肺がん予防研究の結果が発表され波紋を呼んでいる。⁹⁾

それは50-69才の男性のヘビースモーカー29,133人を二重盲検法により4群に分けて6年間観察したものである。¹⁰⁾4群とはビタミンE（1日50mg）、ベータカロチン（1日20mg）を単独または両方および偽薬の群の4つである。その結果876例の新しい肺がんが診断された。ところが意外なことにその内容は表3の通りで、アルファートコフェロールには効果なく、ベータカロチンではかえって肺がんが増えたというものである。

表 3

群	薬に対する発がん率の増減 (%)		95%信頼限界 (%)
	10,000人当たり		
アルファ・トコフェロール群	47.3	-2	-14~12
ベータカロチン群	57.2	18	3~36
併用群	55.3		
偽薬群 (コントロール)	47.7		

肺がん以外にも全部で 1,415例のがんが見出された。トコフェロール群では前立腺、大腸直腸のがんが減り、逆に膀胱、胃などのがんが増えた。またベータカロチン群では前立腺と胃のがんなどが増えた。この研究はその規模は十分大きくや二重盲検法によるなど極めて注目すべきものであるが、予想外の結果にとまどいが拡がっている。研究そのものについては投与量がベータカロチンは十分であったが、トコフェロールは少なすぎる（普通のビタミン錠でも数百ミリグラム含んでいる）、がんの発生の長い過程を考えると 50-69才での 6年間という処理は、がんの発生の終わりの方の短い期間でありすぎたのではないか、などいろいろの批判がある。従って、この論文に対する R. Petoらのコメント²⁾にあるように、これは抗酸化ビタミンの抗発がん作用を否定するものではないが、そのがん予防効果に対して疑問を持つものとし、証拠不十分な効果の表示を禁止すべきだという主張を支持することになる。

もう一つ考えるべきことは、今までの疫学研究では摂取しているのはベーターカロチンを含む黄緑野菜などで、ベーターカロチンはその摂取の目印であった。従って実際には他の成分と複合して有効であったので、ベーターカロチン単独では効果がないという可能性もあると言うことである。

7. これからの食の問題

以上見て来たように、これからとりあげられる食べ物の健康への課題としては、がんの予防やすこやかな長寿ことに心血管症や骨粗鬆症の予防からさらに老化制御というといった長い将来の問題を対象とせねばならない。また食べ物そのものに科学技術によって作られた我々にとって未知であった新しい素材が加わり、その健全性（毒性学的、栄養学的、および微生物学的安全性）が問題になる。

これらの課題に対して科学的に出来るだけデータを集めることが必要であることは当然だが、それでもやはりある程度の不確定性の部分が残らざるを得ない。動物実験の結果はどこまで人間に適用出来るか、人間での実験に代わって施行される疫学的研究には多くの限界がある。しかもその不確定性を持ったまま何れかの判断を下さねば現在に生きる我々の役に立たないという事情がある。

私はこれを仮にトランスサイエンス的課題と称したが、少なくともそのことを広く認識

することが出発点にならねばならない。科学者はそこで次の 2つの点での努力を始めねばならない。

一つはこの不確定性を少しでも減らす努力である。その為に現にアメリカが行っているように、出来る努力して具体的に必要なデータを求めることである。しかしフィンランドの研究の例に見るように、その結果はかえって混乱を増したが、結論を明確にするには未だ遠いようである。

もう一つはメカニズムの解明である。これは当然のことではあるが、がんも老化も生物医学的に極めて難しい課題である。しかし、ある食物成分との関係に問題をしばれば、ある程度の方向が見えてくるというのが私の考えである。その点では 5節で紹介した本も⁶⁾ねらいはそこにあるので同意出来るが、いかにもつめが甘い。私は放射線による発がんリスク推定に役立つメカニズム研究というテーマをかかげて研究を進めている。¹²⁾勿論この進め方には賛否両論があるが、トランスサイエンスへのアプローチとしてはやるべき努力の方向として重要かつ必要なものと考えている。

例えば新しい食品素材の安全性を考えるときに、大切なのは 15世紀のパラケルススの言葉“すべて物は毒である。何故なら量によって毒にならない物はないからである。毒になるかどうかは投与量の問題である。”ところが放射線については国際放射線防護委員会(1990)が今のところどんな微量でもリスクがあるという立場をとっている。実はこれも1950年までは私がかつて本誌¹³⁾で紹介した前にパラケルスス流の考えをとっていた。ところが今は放射線によるDNA損傷→突然変異→癌というパラダイムによっている。このパラダイムは化学物質についても変異原性ということを通じて一般に適用されている。これは明らかにパラケルススの言葉と異なるものである。そこで私は新しいパラダイムとして放射線も量によって有害にも無害になるという可能性を取り上げて、その正否に挑もうとしている。最近低線量のホルミシスということが言われて一部注目を集めている。これは有益という価値判断を含んでいるので問題があるが、これもまたパラケルススの昔にかえる考え方である。放射線の生物に与える最初の変化は何か、それと突然変異との関係は、ここにメカニズム研究がリスク研究に結びつくヒントがある。

8. 予測の科学の課題、特にリスク評価を念頭に

予測の科学には本稿で屢々述べてきたようにトランスサイエンスとしての特徴があるが、その目的は単に予測をすることそのものにあるのではなく、その予測をもとに個人が、社会がさらには国や世界(国際機関などを通じて)が何かを決断し、行動するためのよりどころになるものでなければならない。リスク学の立場から言うと、予測の科学はリスクアセスメントであり、それは当然リスクマネジメントにつながり、その中間にリスクコミュニケーションがある。すなわち予測の科学はそれが人々に受け入れられ正しく判断されて活用、実施されるべきものである。その為にはなお多くの解決すべき課題を持っている。現実に放射線リスクや新しい食品素材の健全性などについて多くの混乱がみられている。

それらを身を持って経験しているものとして考えられる主な課題をあげてみる。未だ十分整理されていないのでこの順は必ずしも重要性のそれを示すものではない。

- パーセプション・ギャップの克服：ことに専門家と一般公衆との間のそれは大きく、それは環境や安全の問題に対する重点の置き方にも明瞭に現れている。
- 信頼性の確保：上記のようなギャップがあると、一般の人は仲々専門家の言うことは信頼しないことになる。ことに専門家の説明のまずさや反対意見のアジテーションによって信頼は極めてもろいものになる。
- 不確定性の限界：予測の不確定性を少しでも減らす為の努力が必要なことは当然であるが、それを実験的あるいは疫学によって行うには精度を一桁上げる為には二桁分以上の数、従って費用もかかることを認識せねばならない。予測の対象とする現象には現実には今問題にしている因子だけでなく多くの他の因子が関与していてそれらによる変動も小さくはないと考えられる。従って特定の因子についての予測の精度を一定以上に無理して上げてても實際上余り意味のないこともあると考えられる。
- リスクの比較：予測の結果を数量的に比較し易くするには、リスクとして表示することが行われているが、問題のリスクは他の諸々のリスクとの比較によって適正な判断が下せることが少ない。これは前項と共に広い視野で物事を判断するという点からも必要なことである。これはがん予防のような逆にリスクを減らすことを目的とする場合にも考えねばならないことである。
- 動物実験、疫学の限界：安全性や有効性を示すために医学的研究を行うとして夫々にいろんな意味での限界のあることを認識せねばならない。それを承知の上で総合的な判断を下す必要がある。
- 倫理的問題：健康の問題について予測の基礎になるのは当然ヒトを対象とした疫学である。しかしそれにはプライバシー保護という倫理的問題があることを忘れてはならない。予測の結果は社会すなわち集団の将来に役立てるべきものであって、それはその集団の利益につながるが、集団の利益と個人の利益との間のバランスという難しい問題を含んでいる。このことはまたその予測の結集の適用についても当てはまる。極端な例を遺伝テストに見たが、また一方的な予測の公表が社会不安を起こした実例などもあり倫理的に慎重な態度が望まれる。

註：本稿は平成 6年 7月 22日 LSTTフォーラム、食品シリーズにおいて“予測の科学から見た将来の食の問題”と題して行った講演に加筆したものである。

文献

- 1) 菅原 努：予防医学の立場からの食効の考え方 環境と健康 3(6)1-11, 1990
- 2) 米本昌平：地球環境問題とは何か 岩波新書(1994年 4月)

- 4) Rachel Nowak: Genetic testing set for takeoff. *Science* 265, 464-467, 1994
- 5) 菅原 努:疫学研究の落とし穴 -コーヒーと肺癌、アルコールと乳癌をめぐる-
環境と健康 2(1)1-4, 1989.
- 6) 西野輔翼編:がん抑制の食品 K.K.法研 1994
- 7) Barbara J. Culliton: Critics condemn NIH women's study. *News and Views*
Nature 366, 11, 1993. R. Pientice et al and J. H. D. Jonxis.
Correspondence *Nature* 367, 404, 1994.
- 8) 平山 雄:がんにならない体を作る 青春出版社 1991.
- 9) Rachel Nowak: Cancer Prevention -Beta-Carotene: Helpful or baneful?
Science 264, 500-501, 1994.
- 10) O. P. Heinonen, D. Albanes et al.:The effect of vitamine E and beta carotene
on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers.
The New England Journal of Medicine 330(15)1029-1035, April 14, 1994.
- 11) C. H. Hennekens, J. E. Buring and R. Peto: Antioxidant vitamins - benefits
not yet proved. *ibid* 330(15)1080-1081, April 14, 1991.
- 12) 菅原 努:放射線パラダイム再訪 環境と健康 7(1)1-6, 1994.
- 13) 菅原 努:放射線パラダイムシフト 環境と健康 6(2) 52-56, 1993

Random Scope

ワインと鉛汚染

地球の鉛汚染を南極の氷を分析して調べたのにヒントをえて、フランスの化学者たちが年代物のワインを分析した。自動車のガソリンに添加された鉛の量に比例してワインのなかの 3メチル鉛が変動していることがはっきりと示された。ガソリンに鉛が加えられたのは 1960年からで、その前の 1950年のものには全く見られない。1962年のものにはじめて認められその後だんだんと増えて、1978年にピークに達し、その後 1980年代になって鉛の使用が制限されるようになってようやくワインの中の鉛の量が減ってきて 1991年にはピーク時の 10分の 1になっている。大切なことは最高の時にはその濃度は 0.5 μ g/lで水道水の 10から 100倍にも達するということである。

(Tom)

(R.Lobinski, et al. *Nature*, 370, 24, 1994より)

これからの化学治療（3）その2

—固型腫瘍の生理を操作して行う化学治療効果の増強法—

（財）体質研究会理事 主任研究員
京都大学名誉教授 鍵谷 勤

3. 抗がん剤と増効性薬剤を用いる化学治療効果の増強法

最近、抗がん剤投与の際に、(i)腫瘍内血液特性変調剤、(ii)生体防護性物質（GSHなど）捕獲剤、(iii)致死反応促進剤などを投与することによって抗がん剤の治療効果を増強する研究が行われている。これらは、抗がん剤投与の前に用いるもの、同時に用いるもの、後に用いるものに分けられる。

1) 抗がん剤投与前に増効性薬剤を用いる化学治療効果の増強法

(i) 抗がん剤投与前に GSH抑制剤を用いる化学治療効果の増強法

すでに述べたように、細胞内にはフリーラジカル捕獲作用をもつ還元性物質のグルタチオン（GSH）が存在する（鍵谷勤 2）。腫瘍細胞内の GSH含有量は細胞の種類によって異なるが、一般に、正常細胞の 5-10倍も多い（2-40nmol/10⁶細胞、100-500nmol/mg.protein）。低酸素下で細胞に放射線を照射する場合には、細胞内の GSHレベルを低下させておくと殺細胞効果や SR 2508による低酸素細胞の放射線増感効果が高くなることが知られている（Mitchell, J.B.ほか 74、Bump, E.A.ほか 75、Kirsten, A.S.ほか 76）。

他方、GSH含有量の多い腫瘍細胞ほど MPLや BLMその他の抗がん剤に対する抵抗性が高いという傾向がある。また、GSHレベルを高めると、腫瘍細胞に対する cDDP、MPLおよび BLMなどの抗がん剤の殺細胞活性が低下する（鍵谷勤 2）。GSHによって活性が阻害される（GSH阻害型）抗がん剤を用いる場合には、予め腫瘍細胞内の GSHレベルを低下させておくことによって治療効果を増強させることができる。

マレイン酸ジエチル（DEM）は GSHと定量的に反応して不活性化する典型的な GSH捕獲剤である。DEM（75μM）を腫瘍細胞に 1時間作用させると細胞内の GSHレベルは 1/10以下に低下する。予め GSHレベルを低下させた腫瘍細胞に低酸素下で MPLを作用させると、殺細胞効果は 1.4倍に増強される（Bump, E.A.ほか 77）。

また、細胞内で GSHの合成を阻害する作用をもつブチオニンスルフォキシム（BSO）で前処理しておく、ADR、MPL、cDDPなどの殺細胞作用が増強される（Hamilton, T.C.ほか 78）。また、BCNU、ADR、BLM、VCRなどの抗がん剤の活性も増強されている（Thrall, B.D.ほか 79）。

このことは、動物に担持させた固型腫瘍の実験においても確かめられている。NFSa腫瘍

担持マウスに BSO(5mmol/kg)を皮下注射すると、マウス担持 NFSa腫瘍内の GSHレベルは次第に低下し、12時間後には約 1/2になる(表 19)。

表 19 BSO投与による NFSa腫瘍内の GSHレベルの経時変化
(Tsutsui, K. ほか 80)

BSO 投与後の時間(時間)	0	3	4.5	12
腫瘍細胞内 GSH レベル(%)	100	90	74	54

BSOを 12時間毎に 4回投与すると、腫瘍内の GSHレベルは 1/50に低下する。NFSa腫瘍細胞移植の 3日後に BSOを 4回投与し、その 12時間後に CPM(0-120mg/kg)、cDDP(0-10mg/kg)あるいは BLM(0-150mg/kg)を i.p.投与した。BSOは抗腫瘍活性を示さないが、同一腫瘍内細胞生存率(50%)で評価した抗がん剤の抗腫瘍活性は増強された(Tsutsui, K. ほか 80)。

BSOを前投与して GSHレベルを下げると、MPL(Rojin-Towle, L. 81)や BLM(Russo, A. ほか 82)の殺細胞活性が増強することも報告されている。

抗がん剤	CPM	BLM	cDDP
BSO による増強(DMF)	1.3	1.6	1.7

(ii) 抗がん剤投与前にニトロイミダゾールを用いる化学治療効果の増強法

ニトロイミダゾール誘導体は、放射線照射前に投与すると低酸素細胞の放射線感受性を高める増感剤である。ニトロイミダゾール系化合物が各種の抗がん剤の治療効果を増強する場合があることがわかり、多くの研究が行われた(たとえば Brown, J.M. ほか 83、Siemann, D.M. 84)。

一般に、ニトロイミダゾール(2-NI)を前投与するとアルキル化剤系抗がん剤(CPM、MPL、BCNU、CCNU)の効果が増強される(たとえば Siemann, D.M.84)。その作用メカニズムは、(i)腫瘍内の血流抑制による AUC値の増大と修復抑制、(ii)低酸素下における腫瘍内 GSHの捕獲、(iii)2-NIの代謝物による DNA架橋の促進などであると考えられている(Taylor, Y. C. ほか 85、Murry, D. ほか 86)。

(イ) ニトロイミダゾール誘導体の前投与によるアルキル化剤系抗がん剤の効果増強

KHT腫瘍担持マウスの場合、Misoを CCNUと同時に投与するよりも、1時間前に投与した時に最大の増強効果が得られている(Siemann, D.W. ほか 87)。9L(s.c.)腫瘍の場合にも同じ傾向が認められている。すなわち、Miso(500mg/kg)を BCNUや CCNU(0-15mg/kg)と同時に i.p.投与しても、腫瘍内の殺細胞活性は増強されない。これは、9L腫瘍内には低酸素細胞が存在しないので、Misoが活性化されないためと考えられている(Wheeler, K.T. ほか 88)。これらのことは、9L細胞と Misoを低酸素下で pre-incubateすると BCNUの殺細胞作用が増強されるという事実と一致する。

Miso(200mg/kg)の場合、CPM(50mg/kg)投与の 20-40分前に i.p.投与したときに最大の効果が得られ、60分以上前に投与しても効果は少ない。また、CPMと同時に投与しても効果はあるが、30分後に投与すると効果は無い (Siemann, D.W.ほか 89)。

他方、Ro 03-8799(2NI-CH₂CH(OH)CH₂N(CH₂)₅)や RSU 1069を MPL(4-12mg/kg)投与の前に i.p.投与すると、MT腫瘍に対する治療効果が増強されている (表 20)。

表 20 Ro 03-8799の前投与による MPLの治療効果増強
(Adams, G. J. 90)

	MPL	Ro 03-8799(720mg/kg) を 15分前に投与	RSU 1069(80mg/kg) を 60分前に投与
10 ⁻³ 生存率のMPL(mg/kg)	11.3	7.0	3.7
DMF	1.0	1.6	3.1

また、RSU 1069(80mg/kg)を 60分前に i.p.投与した場合の アルキル化剤系抗がん剤の MT腫瘍に対する抗腫瘍効果の増強効果は次の通りであった。

	MeCCNU	CPM	MPL
DMF	1.4	1.7	2.8

MPLを高活性化 するために必要な RSU 1069の量は Misoの 1/10であるという。しかし、RSU 1069の LD₅₀(150mg/kg)は Miso(1800mg/kg)の 1/10以下で、毒性がきわめて強いことに留意しなければならない。

これらのニトロイミダゾール類は、放射線の場合と同様に、CPMや MPLなどのアルキル化剤系抗がん剤の投与前に用いると効果は増強されるが、後に用いると増強されない。ニトロイミダゾール類の前投与による増強効果は、(i)腫瘍内の GSHの捕獲、(ii)アルキル化反応の促進などによるものと考えられているが、次に述べる腫瘍内血流低下による損傷の修復防止も大きい役割を果していると思われる。

(ロ) ニトロイミダゾール誘導体による腫瘍内血流抑制と化学治療効果の増強

H-23腫瘍担持マウスに Miso(500mg/kg)を i.p.投与しても腫瘍内の血流は変化しない (小林国力ほか 91)。マウス担持 SaFA腫瘍内の血流に及ぼす Misoの影響が詳しく調べられている (Murray, J.C.ほか 92)。250mg/kg以下の Misoを i.p.投与しても、2時間後の腫瘍内血流 (RbCl-86法)は変化しないが、多量に投与すると急激に減少する (表 21)。

表 21 Miso投与による 2時間後の腫瘍内血流量 (RbCl-86法)
(Murray, J.C. ほか 92)

	2時間後の腫瘍内血流量 (RbCl-86法)				
Miso(mg/kg)	0	250	500	750	1000
腫瘍内血流(%)	100	100	78	40	40

多量の Miso(750-1000mg/kg)を i.p. 投与した場合について、腫瘍内血流の経時変化が調べられている (表 22)。

表 22 Miso投与による SaFA腫瘍内血流の経時変化
(Murray, J.C.ほか 92)

Miso(mg/kg)	Miso投与後の腫瘍内血流 (RbCl-86法)		
	直後	24hr	48hr
750	40	80	90
1000	40	50	70

Misoを投与すると腫瘍内の血流はただちに減少し、その後ゆっくり回復すること、および投与量が多いほど回復が遅いことがわかる。

KHT、RIF-1、HT29、EMT6などの腫瘍を担持したマウスに CCNU(20mg/kg)を i.p. 投与する場合、30分前に Miso(500mg/kg)を i.p. 投与すると血中の CCNU濃度の減少は抑制される。その結果、腫瘍内濃度は高くなり、AUC(0-∞)値は約 2倍になる。また、KHT腫瘍担持マウスにおいて、CCNU(20mg/kg, i.p.)投与 30分前に Miso(100-1000mg/kg)を i.p. 投与した場合、および前投与との時間間隔 (0-6時間)を変えた場合について、血中および腫瘍内濃度の経時変化が測定されている (Lee, F.Y.F.ほか 93)。

100mg/kg以下の Misoを前 (30分) 投与しても CCNU投与 25分後の血中濃度は変化しない。これより投与量を増やすと血中の CCNU濃度は急増する (表 23)。

表 23 Misoに前投与による CCNUの血中濃度増大
(Lee, F.Y.F.ほか 93)

25分後の CCNUの 血中濃度(μg/ml)	Miso前 (30分) 投与量 (mg/kg)			
	0	100	500	1000
	0.20	0.20	0.33	0.70

また、Miso(500mg/kg)と CCNU(20mg/kg)の投与時間間隔を変えた結果は次の通りであった。

Misoと CCNUの投与時間間隔 (hr)	0.0	0.5	1.0	4.0	6.0
25分後の血中濃度(μg/ml)	0.33	0.37	0.40	0.28	0.20

この結果から、Misoを CCNU投与の 6時間前に投与すると全く効果がなく、1時間前に投与すると血中の CCNU濃度が最大になることが示された。CCNU投与の 1時間前に 250mg/kg以上の Misoを投与すると血中濃度の減少が抑制され、腫瘍内濃度が約 2倍に高められ、AUCの値は約 3倍になっている。

	AUC(0-∞) (μg.min/ml)	30分後の腫瘍内濃度 (μg/g)
前処理なし	43.0	0.3
Miso前処理	74.0	1.0

RIF-1、EMT6、HT29腫瘍の場合についても、30分前に Miso(500mg/kg)を投与しておく
と腫瘍内の CCNU濃度が 2倍に高められることがわかっている。

これらの研究では、Miso前処理による化学治療効果増強の主な原因が腫瘍内血流の抑制
による腫瘍内濃度増大によると考えられている。

(ハ) ニトロイミダゾール誘導体による腫瘍内 GSHの抑制と MPL抗腫瘍効果の増強

V-79細胞に空气中および窒素中で Miso(5mM)を 30分間作用させると、非タンパク結合
SH(NPSH)のレベルはそれぞれ 15%および 55%減少した (Krishna, C.A. ほか 94)。CHO細
胞に対する MPLの殺細胞実験において、低酸素下で Miso(5mM)による前および後処理
(2hr)を行った場合と DEM(75μM)で前処理 (1hr)した場合について、GSHレベル、殺細胞増
強効果、および細胞と結合した MPLの量が比較されている (表 24)。

表 24 Miso前投与による腫瘍内 GSH抑制と MPLの治療効果増強
(Taylor, Y.C.ほか 95)

	GSHレベル (%)	増強効果 (DMF)	MPL結合量* (相対値)
Miso 前処理	9.3	4.1	1.45
Miso 後処理	—	1.9	—
DEM 前処理	11.0	1.4	1.45

#: 1%細胞生存における MPLの細胞結合量 (非処理値に対する相対値)

Misoあるいは DEMによる前処理を行うと細胞内の GSHレベルは 1/10に低下し、腫瘍細胞
との MPLの結合量が増加している。しかし、同一 GSHレベルであるにもかかわらず、Miso
前処理による殺細胞増強効果 (DMF:4.1)は DEM前処理の場合 (DEM:1.9)よりも 3倍も大き
い。また、MPLを一定時間作用させた後、MPLを除去して Misoを作用させた場合にも大き
い (DMF:1.9)増強効果が得られている。Misoの場合には GSH抑制効果だけでなく、MPLによ
って部分損傷 (Sublethal damage)を受けた細胞に Misoが低酸素下で作用し、これを死に
至らせることも効果増強の原因であると考えられている。

(ニ) Miso-クランプ前処理によるアルキル化剤系抗がん剤の効果増強

前に述べたように、Miso投与後にクランプすると低酸素下で急速の代謝が起き、腫瘍内
の Miso濃度が著しく減少する。1g以下の 9L(s.c.)腫瘍内には低酸素細胞が殆ど存在しな
い (Wallen, C.A. ほか 96)。この腫瘍を担持したラットを 2時間クランプすると酸素は
供給されなくなり、腫瘍内に残った酸素も 5分以内に消費される。

9L(s.c.)腫瘍担持ラットに Miso(500mg/kg)を i.p.投与しても、Miso投与の 30分後に
2時間クランプしても、腫瘍内の細胞は死なない。また、2時間クランプし、解除後に BCNU
や CCNUを投与しても増強効果は得られていない。これに対し、Miso投与の 30分後に 2時
間クランプし、解除後にただちに BCNUや CCNUを i.p.投与すると、腫瘍内の殺細胞効果は

著しく増強された。Miso-クランプ前処理による BCNUの効果増強の結果を表 25に示す(表 25)。

表 25 Miso-クランプ前処理による BCNUの効果増強
(Wong, K.H. ほか 63)

BCNU(mg/kg)	9L(s.c.)腫瘍内細胞の生存率	
	Controls*	Miso-クランプ前処理
3	0.48	0.17
6	0.15	0.03
9	0.085	0.0021

*: Miso 単独、

Miso投与後にクランプすると腫瘍内ピーク濃度は少し減少(67%)したが、腫瘍内の AUC値は変わらない。しかし、クランプ期間内の Misoの代謝速度は増大し、半減期は約 1/2になった。このことは、低酸素下で Misoが活性化されることを思わせる。低酸素下で Misoが細胞内の GSHを捕獲することを考えると、Misoによる腫瘍内 GSHの捕獲、あるいは低酸素下で活性化された Misoが BCNUや CCNUの抗腫瘍効果を増強したことを示していると考えられる。

なお、Misoと同じニトロイミダゾール誘導体の SR 2508を投与して前クランプ処理を行っても BCNUや CCNUの効果は増強されない。BCNU投与時の血中および腫瘍内の SR 2508濃度は Misoとほぼ同じであった。SR 2508の細胞内 GSH抑制効果が小さい(Takanui, K.I. ほか 97) ことによるのかも知れないと考えられている。

2) 抗がん剤と同時に増効性薬剤を用いる化学治療効果の増強法

(i) 抗がん剤と同時にニトロイミダゾール類を用いる化学治療効果の増強法

(イ) Misoの同時投与によるアルキル剤系抗がん剤の効果増強

ニトロイミダゾール類を同時に投与すると CPM、MPLや BCNUなどのアルキル化剤の効果を増強することが知られている(Siemann, D.M. 84)。

メルファラン(MPL)と Misoを同時に投与した場合、SaFA腫瘍内の血管体積分率、血流および腫瘍生長速度の変化が調べられている(Murray, J.C. ほか 98)。その結果によると、(i)MPL(10mg/kg)を i.p.投与しても血管体積分率と腫瘍生長速度は共に変化しない。(ii) Miso(1000mg/kg)を投与しても腫瘍の生長は変わらないが、血管体積分率は急激に低下し、2日後には約 1/3になり、その後ゆっくり回復する。(iii)MPLと Misoを同時に投与すると、血管体積分率は 1/10に低下し、この期間内には腫瘍は生長しない。また、多量の Miso(1000 mg/kg)を MPLと同時に i.p.投与すると、腫瘍内の MPLの AUC値は約 3倍になり、腫瘍生長は著しく抑制される(表 26)。

表 26 Misoの同時投与による MPLの治療効果増強
(Murray, J.C, ほか 99)

Miso (mg/kg)	MPL (mg/kg)	AUC ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$)	生長抑制 (日)
0	10	364 \pm 10	2.6 \pm 1.0
1000	10	924 \pm 267	12.8 \pm 1.2

多量 (1000mg/kg)の Misoを投与すると、腫瘍内の血流は 24時間後に約 1/2に減少するが、48時間後には元の値に回復している。このことは、Misoによる腫瘍内血管障害は一時的でかつ可逆的なものであることを示している。腫瘍内血流の減少によって、MPLが浸出し難くなって AUC値の増大し、損傷の修復を防ぎ、低酸素化・低 pH化によって取り込み量が増え、MPLが活性化されるなどの原因によって MPLの抗腫瘍効果が増強されたものと考えられている。

(ロ) RK 28の同時投与による MMCの効果増強

EMT6/KU腫瘍 (5-7mm)担持マウスに MMC(6mg/kg)を単独で i.p.投与しても腫瘍の生長は殆ど抑制されない。ニトロイミダゾール系放射線増感の一つである、RK 28($\text{NT-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$)(100-400mg/kg)と MMCを単独および同時に i.p.投与した場合について、腫瘍が4倍になる日数 (TGT4) (Controlの TGT4:3.8日) が調べられている。この結果をまとめて表 27に示した (表 27)。

表 27 RK 28の単独および MMC(6mg/kg)と同時投与 (i.p.)
した場合のマウス担持 EMT6/KU腫瘍の生長抑制(TGT4*)
(楠本哲也 100)

RK 28投与量 (mg/kg)	0	100	200	300	400
腫瘍生長遅延日数 (TGT4)	0.0	1.2	3.2	7.2	8.2
MMC(6mg/kg)と RK 28 の同時投与の TGT4	0.1	8.2	12.7	15.4	-

* : 腫瘍が 4倍になる日数 (controlの TGT4は 3.8日)

- この結果から、(i)MMC(6mg/kg)単独では殆ど生長を抑制しない。
(ii)RK 28を大量 (100-400mg/kg)に投与すると腫瘍の生長が抑制される。
(iii)両者を併用すると著しい相乗効果が発現すること などがわかる。

EMT6/KU細胞を薬剤で 60分間処理後に 72時間培養して調べた結果によると、(i)低酸素下の MMC(1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)の殺細胞効果は空気共存の場合よりも大きい。一方、(ii)酸素の有無によらず、RK 28(1mM)は殺細胞作用を示さない。これに対し、(iii)酸素共存下で両者を同時に作用させると殺細胞作用は相乗的に増大し、低酸素下ではさらに大きいこともわかっている (楠本哲也 100)。

細胞実験において殺細胞作用を示さない RK 28の投与量が多いほど動物実験における抗腫瘍効果は大きい。このことは、RK 28が腫瘍内の血流や血液に対して何らかの障害を与え

たことを示しているように思われる。

前に述べたように、ニトロイミダゾール類による化学治療効果増強の原因として (i)腫瘍内血流の変調、(ii)薬剤の取り込み増大と GSHの捕獲、(iii)致死化学作用の促進、(iv)損傷修復の阻害などが考えられている。したがってこの場合にも、RK 28投与のタイミングを変えて増強効果の変化を調べることによって、MMCの抗腫瘍効果増強のメカニズムが明らかになると思われる。

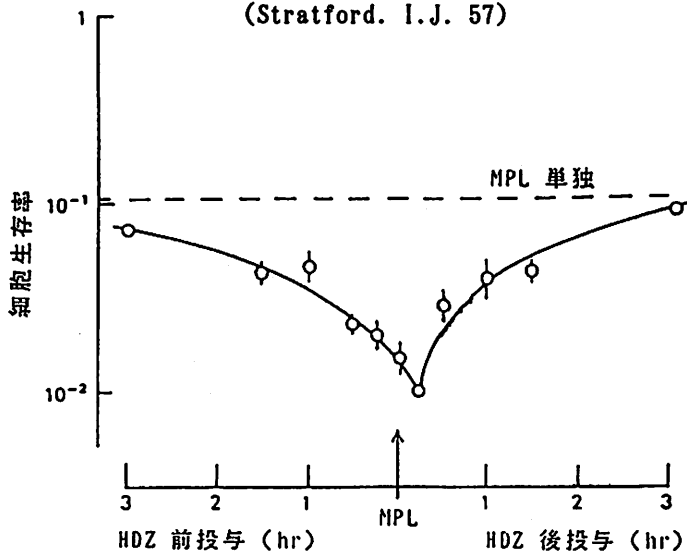
3) 抗がん剤投与前あるいは後に増効性薬剤を用いる化学治療効果の増強法

これまでは、抗がん剤投与前および同時に投与した場合について述べた。ここでは、増効性薬剤の投与タイミングを変えて増強効果の変化を調べた二、三の例を紹介する。すなわち、降圧剤として知られる HDZおよび低酸素下で生体還元されて殺細胞効果を発現するニトロイミダゾールとベンゾトリアジン-N-オキシドの投与タイミングについて述べる。

(i) MPLおよび RSU 1069による固型腫瘍治療効果に及ぼす HDZ投与タイミングの影響

前に述べたように、KHT腫瘍を担持したマウスに MPLを i.p. 投与した。その 15分後に HDZ(5mg/kg)を静注した場合には、MPL投与の 15分後 2時間クランプした場合と同程度の増強効果が得られた。HDZ投与タイミングを変えた場合の増強効果の変化を次に示す(図 12)。

図 12 メルファラン投与 (5mg/kg, i.p.)による KHT腫瘍内細胞の生存率に及ぼす HDZ投与 (6mg/kg, i.v.)タイミングの影響 (Stratford, I.J. 57)



MPL投与の 3時間前に HDZを投与しても増強効果は発現しない。3時間も経つと腫瘍内の血流は元の値に戻り、腫瘍内の生理も元通りになったためであろう。また、3時間後に HDZを投与した場合も増強効果は得られない。腫瘍内の血流が低下する前に MPLによる損傷の修復が終わったためと考えられる。

MPL投与の前でも後でも、MPLの投与時期に近いほど（15分後が最大）増強効果は大きい。この論文で著者らは、HDZによる腫瘍内低酸素分率の増大、pHの低下およびMPL代謝物の滞留も一つの原因であろうが、HDZを前投与しても腫瘍組織内へのMPLの浸透は抑制されず、腫瘍からの浸出が抑制されるので腫瘍内のAUC値は増大することが主な原因であると述べている。

また、LL腫瘍担持マウスにRSU 1069(0-150mg/kg)をi.p.投与する場合、HDZ(5mg/kg)をRSU 1069の前に投与しても、後に投与しても抗腫瘍活性は増大した。この場合も、0-60分前に投与した場合に最も効果が大きい。この論文でも著者らは、HDZを投与しても腫瘍血流は少し低下するだけでRSU 1069の浸透には問題がなく、長時間の低酸素化と低pH化が効果増強の原因であると述べている(Chaplin, D.J. ほか 58)。

しかし、HDZを投与すると腫瘍内の血流はただちに1/5以下に低下する。また、RSU 1069は腫瘍内の血流を著しく低下させる(図9)。いずれにしてもHDZは腫瘍内へのRSU 1069の浸透は抑制しているにちがいない。したがって、低酸素化による活性化および損傷修復の抑制が腫瘍への浸透抑制のマイナス効果を補い、治療効果を増強したものと考えられる。

(ii) cDDPによる固型腫瘍の治療効果に及ぼすSR 4233投与タイミングの影響

近年、生体内で還元されて殺細胞活性が増大する抗がん剤としてSR 4233(Tirapazamine:3-amino-1,2,4,-benzotriazine 1,4,-N-dioxide)が開発されている(Zemann, E.M. ほか 101、鍵谷勤 2)。FSaII腫瘍担持マウスに対してcDDP(20mg/kg)とSR4233を同時に投与すると、SR 4233による効果増強が認められている(Holden, S.A. ほか 102)。最近、マウス担持RIF-1腫瘍内の細胞生存率に及ぼすcDDPの抗腫瘍活性に対するSR 4233投与タイミングの影響が調べられた(図13)。

図 13 cDDP(8mg/kg, i.p.)投与によるマウス担持RIF-1腫瘍内細胞の生存率に及ぼすSR 4233(63mg/kg, i.p.)投与タイミングの影響 (Dorie, M.J. ほか 103)

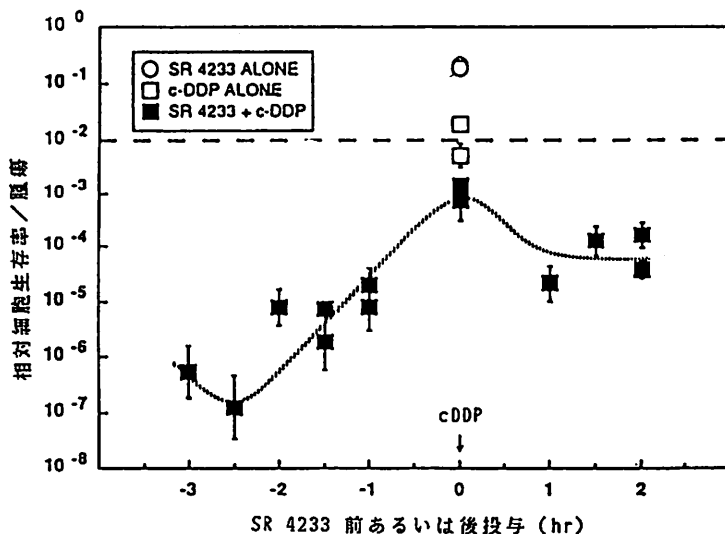


図 13の結果によると、腫瘍内細胞に対する (i)SR 4233(63mg/kg)単独の殺細胞作用は cDDP(4mg/kg)単独の場合より小さい。(ii)SR 4233を cDDPと同時に投与すると効果は少し増強される。(iii)SR 4233を 2-3時間前に投与すると最も効果が高い。(iv)SR 4233を cDDPの 1-2時間後に投与しても効果は増強されている。

RIF-1腫瘍細胞を空气中で 3時間前に SR 4233で処理しても、低酸素下の cDDPの殺細胞効果は増強されない。しかし、低酸素下で 3時間前に SR 4233で処理すると、低酸素下の殺細胞活性は同時投与の場合より著しく高い(表 28)。

表 28 SR 4233の投与タイミングによる cDDPの殺細胞効果
(Dorie, M.J. ほか 103)

腫瘍内細胞生存率 (同時投与値に対する相対値)	SR 4233(4 g/ml)低酸素下前処理と低酸素下 cDDP(2 μg/ml)作用の時間間隔 (hr)				
	0	1	2	3	4
	1.0	1×10^{-1}	8×10^{-3}	5×10^{-3}	4×10^{-2}

これらの事実は、低酸素下において SR 4233が活性化され、cDDPの細胞致死反応を促進したことを示している。1時間以内の短時間前処理では低酸素下の活性化が起こらないために増強効果が小さかったものと考えられる。なお、cDDPの細胞活性は酸素の有無によらない。

特徴的なことは、SR 4233を cDDPの 1-2時間後に投与した場合の増強効果が同時投与の場合より大きいことである。放射線照射の場合にも、照射の 30分前、あるいは 20分後に SR 4233を投与すると効果はかなり増強される(Brown, M.J.ほか 104)。cDDP投与後および放射線照射後の SR 4233の投与効果の原因は、HDZの場合と同様に、血流抑制作用あるいは部分損傷を受けた細胞に対する SR 4233の殺細胞作用によるものと考えられる。

抗がん剤の腫瘍内殺細胞効果を増強する薬剤には、腫瘍内の血流を抑制して腫瘍内を低酸素化・低 pH化するもの、腫瘍内 GSHをレベルを下げるもの、あるいは抗がん化学反応そのものを促進するものなどがある。また、抗がん剤投与後の血流抑制は部分損傷の修復を防いで細胞死を促進する。

4. 腫瘍の生理および抗がん剤と増効性薬剤の特性を考慮した総合的な化学治療効果増強法

(i) 固型腫瘍の生理を考慮した化学治療効果増強法

すでに述べたように、抗がん剤に対する腫瘍細胞の感受性は腫瘍細胞の種類によって異なる(鍵谷 2)。細胞内に存在する GSHなどの防護物質の含有量や修復能力が腫瘍細胞の種類によって異なることが一つの原因であると考えられている。他方、固型腫瘍の抗がん剤感受性は細胞の種類によっても異なるが、固型腫瘍のサイズによって著しく異なる。この原因は主として腫瘍内の血流分布の違いにある。一般に、直径が 1mm以下の小さい腫瘍内の血流量は正常組織内とほぼ同程度であるが、サイズが大きくなると著しく減少し、

血流が全く存在しない部分も生じる。このため酸素が不足し、低酸素状態の細胞が存在するようになる。酸素不足の程度は血流によって左右されるから、低酸素の程度の異なる細胞が存在することになる。

したがって、固型腫瘍組織は、

- (イ) 血流が十分に存在する部分の酸素細胞
- (ロ) 血流が流れたり流れなかったりする(間欠性低血流)部分の急性低酸素細胞
- (ハ) 血流が不足した状態が続いている(継続性低血流)部分の慢性低酸素細胞
- (ニ) 血流が全く流れていない(無血流)部分の無酸素細胞

の集合体であると思なすことができる。

また、血流が不足した部分の低酸素細胞は糖の代謝によるエネルギーで増殖している。酸素不足のために糖が完全に酸化されず、不完全代謝によって乳酸が生じることになる。血流が不十分な腫瘍内ではこの乳酸が腫瘍組織外へ排出されなくて次第に蓄積し、このために腫瘍組織の pH は低下する。

すなわち、固型腫瘍が大きくなると、(i)腫瘍内の血流量が減少し、(ii)酸素分圧は減少し、(iii)pHが低下して酸性になる、という特性が発現する。したがって、個々の腫瘍におけるこれらの生理特性と抗がん剤や増効性薬剤の作用特性を十分に考慮して治療効果を増強する方法を考えることが大切である。

(ii) 抗がん剤と増効性薬剤の特性を考慮した化学治療効果増強の考え方

抗がん剤が腫瘍細胞内の標的分子と接触すると、

- (イ) ただちに細胞を死に至らしめる迅速作用型(NCS、CQなど)
- (ロ) 腫瘍内の AUC値が高い(腫瘍内の濃度が高く、接触時間が長い)ことが望まれる定常作用型(MMCなど)
- (ハ) 必要な濃度で長時間接触することが望まれる(接触時間支配型)緩慢作用型(5-Fu など)

などに大別される(鍵谷勤 1)。

接触すると瞬間的に細胞を殺す迅速作用型抗がん剤の場合には、抗がん剤が投与されて腫瘍組織に浸み込むと瞬間的に殺細胞作用が終わる。したがって、この場合に高い治療効果を得るために、抗がん剤を腫瘍部に直接に注入する方法によって短時間だけ濃度を高めることが行われる。

また、定常作用型抗がん剤の場合には、血液中の濃度と作用時間の関係曲線の下側の面積(積分値)、すなわち Area under the curve of drug concentration vs. time(AUC)値が大きいほど治療効果が高いことになる。このタイプの抗がん剤に対しては、一回の投与によって血液中の濃度が最大になった後で、代謝による濃度低下を捕うために分割して多段的に投与して大きい治療効果を得ることができる。

接触時間支配型抗がん剤が最大の殺細胞作用を発現するためには、低濃度でも長時間細胞と接触することが必要である。このタイプの抗がん剤に対しては、点滴などの方法によって抗がん剤を連続的に投与することによって、低い抗がん剤濃度を長時間一定に保ち、高い治療効果を得ることができる。

一方、前に述べたように、固型腫瘍が大きくなると血流が不足した部分や無血流の部分が生じ、pHが低下し、低酸素や無酸素の細胞が存在するようになる。抗がん剤の中には、低酸素になったり、あるいは pHが低下すると活性が変化するものがある。すなわち、低酸素になると抗がん剤の活性が、

- (イ) 高まるもの (MMC、ADR、MPL など)
- (ロ) 変化しないもの (cDDP、BCNU など)
- (ハ) 低下するもの (BLM、MTX、VCR など)

があり、低酸素下で pH が低下すると活性が、

- (イ) 高まるもの (MMC、cDDP、MPL など)
- (ロ) 変化しないもの (BCNU、CCNU など)
- (ニ) 低下するもの (VCR、MTX、BLM など)

がある(鍵谷勤 1)。固型腫瘍が大きい場合には、低酸素下で pHが低下するほど活性が増大する特性を備えた抗がん剤 (MMC、cDDP、MPL など) が用いることが望まれる。

さらに、これまで述べたてきた化学治療効果を増強する性質をもつ増効性薬剤は、

- (イ) 昇圧剤 (AT-IIなどの腫瘍内血流上昇剤) や降圧剤 (HDZ、ニトロアゾールなど腫瘍内血流抑制剤) などの腫瘍内血流操作剤
- (ロ) 酸素富化剤 (PTX、ニコチンアミドなど) や pH降下剤 (グルコースなど) などの腫瘍内血液特性操作剤
- (ハ) GSH抑制剤 (DEM、BSO、ニトロアゾールなど)
- (ニ) 致死反応促進剤 (ニトロアゾールなど)

に大別される。

腫瘍が大きくなると血流が不足するので、抗がん剤は細胞に到達し難くなる。そこで、予め昇圧剤を投与して腫瘍内の抗がん剤濃度を高めること、および抗がん剤の投与後に降圧剤を用いて代謝を防ぐこと(腫瘍内 AUC値上昇)が行われる。また、酸素で活性化される抗がん剤の場合には予め酸素富化剤が投与され、GSH 阻害性抗がん剤に対しては予め GSH抑制剤が用いられる。

(ii) 投与タイミングを考えた化学治療効果増強法

以上の諸要素を考えると、化学治療効果を増強する薬剤は、その作用メカニズムを考えて、最も効果的なタイミングに投与することが大切である。すなわち増効性薬剤は、抗がん剤投与の (i)前に用いるもの、(ii)同時に用いるもの、および (iii)後に用いるものに

大別される（表 29）。

表 29 投与タイミングを考えた化学治療効果増強法

<ol style="list-style-type: none">1. 抗がん剤投与前トリートメント<ol style="list-style-type: none">(1) 血圧上昇法による腫瘍細胞への抗がん剤の浸透促進(2) GSHによって阻害される抗がん剤のための GSH抑制(3) 酸素活性化型抗がん剤のための腫瘍内酸素濃度増大(4) 低酸素活性化型抗がん剤のための腫瘍低酸素化(5) 酸性活性化型抗がん剤のための腫瘍低 pH化2. 抗がん剤との同時トリートメント<ol style="list-style-type: none">(1) 腫瘍内濃度および滞留時間増大のための腫瘍内血流抑制剤(2) 腫瘍内血流の低酸素下と低 pH 化のための血液特性変調剤(3) 抗がん剤による致死反応の促進剤3. 抗がん剤投与後トリートメント<ol style="list-style-type: none">(1) 腫瘍内滞留増進および損傷修復防止のための腫瘍血流抑制

すなわち、抗がん剤の治療効果を最大限に発揮させるためには、

(1) 抗がん剤投与前のトリートメントとして；

- (i) 血圧上昇（アンジオテンシンIIなど）によって腫瘍内への抗がん剤の浸透（AUC値の増大）をはかる
- (ii) GSH阻害性抗がん剤の場合（BLMなど）には、予め腫瘍内の GSHレベルを低下させておく（DEM、BSO、ニトロイミダゾールなど）
- (iii) 酸素活性化型抗がん剤の場合（BLM、ACT-D、VCR など）には、腫瘍内の酸素濃度を高めておく（カルボジェン、ペントキシフィリン、ニコチンアミドなど）
- (iv) 低酸素・低 pH活性化型抗がん剤の場合（MMC、MPLなど）には、予め腫瘍内の低酸素化をはかる（低酸素空気吸入、HDZなど）

などの方法によって腫瘍の治療効果を高める。なお、大きい固型腫瘍内は血流が不足しているため、低酸素下で、かつ低 pHの条件下で活性が低下しない、あるいは活性が高まる性質を備えた抗がん剤（cDDP、MMC、MPL）を用いることが望まれる。

(2) 抗がん剤と同時に行うトリートメントとしては、

- (i) 緩慢作用型血流抑制剤（ニトロイミダゾールなど）によって抗がん剤の作用が終わった後に腫瘍内の血流を抑制する
- (ii) 腫瘍内血液中の赤血球を剛直化させて（グルコースなど）血流を低下させ、腫瘍を低酸素化・酸性化して抗がん剤の腫瘍内濃度を維持し、損傷の修復を防ぐ
- (iii) 抗がん剤による致死反応を促進する（ニトロイミダゾール）

などの方法によって治療効果を高める。

(3) 緩慢作用型血流抑制剤（HDZ などの降圧剤）によって抗がん剤の代謝を防いで腫瘍内濃度を維持し、損傷の修復を防いで抗がん剤の致死反応効率を高める。

ま と め

抗がん剤を投与すると、腫瘍だけでなく全身に行き渡って各種の器官に障害を与えるので、投与量をいくらでも増やすことはできない。これらの薬剤の限界投与量は薬剤によって異なる。少量の薬剤で大きい治療効果を発揮させるためには、薬剤が腫瘍内に十分に浸透し、必要な時間滞留していなければならない。

固型腫瘍が大きくなると血流不足の部分が生じ、間欠性低血流部分、継続的低血流部分、無血流部分が生じる。このため抗がん剤が腫瘍内に充分浸透し難くなり、このことが化学治療の問題となる。動脈血圧を高くすると腫瘍内血流が増大するので、抗がん剤の投与前に昇圧剤を投与して腫瘍内への抗がん剤を浸透を増進させる。また、抗がん剤投与後に血圧を下げると腫瘍内濃度の低下が抑制されるだけでなく、抗がん剤によって受けた細胞損傷の修復が防がれる。抗がん剤投与後に降圧剤などを投与して腫瘍内の血流を抑制して治療効果の増強をはかる。

他方、血流の不足に対応して固型腫瘍内には、急性低酸素細胞、慢性低酸素細胞、無酸素細胞が存在するようになる。また、血流が不足すると腫瘍内に乳酸が蓄積して低 pH 部分が生じることになる。したがって固型腫瘍内には、血流が不足して生じた低酸素で低 pH の細胞が存在する。抗がん剤には、酸素を必要としないものや低酸素下あるいは低 pH 下で活性化されるものがある。これらを考えて効がん剤を選択することが必要である。

生体内の防護物質によって致死反応性が妨げられる抗がん剤の場合には、予め防護物質を抑制する薬剤を用いる。また、致死反応そのものを増進する薬剤が用いられる。

これからの化学治療は、固型腫瘍の生理特性を十分に把握し、抗がん剤および増効性薬剤の薬理作用と外部環境による変化を考えて、最も効果的な投与法を組合せた総合的なシステムによって行われることが望まれる。

本稿を草するにあたって、(財)体質研究会理事長菅原努京都大学名誉教授から貴重なご意見とご高関を賜った。

ここに厚く御礼申し上げる。

【文献】

74. Mitchell, J.B., et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 12:1142-1146, 1986
75. Bamp, E.A., et al, *Science*, 217, 6 : August, 544, 1988
76. Kirsten, A.S., et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 22:533-536, 1992
77. Bump, E.A., et al, *Cancer Res.*, 43: 997-1003, 1983
78. Hamilton, T.C., et al, *Biochem. Pharmacol.*, 34: 2535-2536, 1987

79. Thrall, B.D., et al, *Pigment Cell Res.*, 4: 234-239,1991
80. Tsutsui, K., et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 12:1183-1186,1986
81. Rojin-Towle, L., *J. Nat. Cancer Inst.*, 74: 151-157,1985
82. Russo, A., et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10:1675-1678,1984
83. Brown, J.M., et al, *Radiat. Res.*, 72,469
84. Siemann, D.M., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10:1585-1594,1984
85. Taylor, Y.C., et al, *Cancer Res.*, 43: 3175-3181,1983
86. Murry, D., et al, *Br. J. Cancer.*,47: 195-203,1983
87. Siemann, D.W., et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10:1623-1626,1984
88. Wheeler, K.T., et al, *Br. J. Cancer*, 489: 787-793,1984
89. Siemann D.W., et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 15:129-134, 1988
90. Adams, G.J., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10:1653-1656,1984
91. 小林国力ほか、癌の臨床、第 37 巻、第 4 号、399-405、1991 年 3 月
92. Murray, J.C., et al, *Br. J. Cancer*, 458: 128-132,1988
93. Lee, F.Y.F., et al, *Br. J. Cancer*, 47: 659-669,1983
94. Krishna, C.A., et al, *Radiation Res.*, 105: 227-239,1986
95. Taylor, Y.C., et al, *Cancer Res.*, 43:3175-3181,1983
96. Wallen, C.A., et al, *Radiat.Res.*, 84: 529-541,1980
97. Takanuki, K.I. et al, *Biochem. Int.*, 17: 155-162, 1988
98. Murray, J.C., et al, *Br. J. Cancer* 55: 233-238,1987
99. Murray, J.C., et al, *Br. J. Cancer* 58: 128-132,1988
100. 楠本哲也、国立病院九州がんセンター臨床研究部、私信
101. Zemann, E.M., et al, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 12:1239-1242,1986
102. Holden, S.A., et al, *J. Natl. Cancer Inst.*, 84: 187-193,1992
103. Dorie, M.J., *Cancer Res.*, 53: 4633-4636,1993
104. Brown, M.J., et al, *Cancer Res.*, 50: 7745-7749,1990

特別号

科学文明よ驕るなかれ（鈴木吉彦）

本誌の誌上にサロン談義として Yo のペンネームで連絡して来たものをまとめて 1994年7月に「環境と健康」特別号として出版した。次に引用する編著あとがきにもあるように、この原稿は著者鈴木吉彦のがんと闘いの中で作られたものである。

「環境と健康」購読会員及び著者にご縁故の方には贈呈したが、なお若干の残部があるので、ご希望の方はその旨を記して（財）体質研究会へ申し込またい。

内容を御理解頂くため「著者のことば」、「編者のことば」、「目次」および「編者あとがき」を再録しておく。

【著者のことば】

体質研究会の準学術雑誌「環境と健康」が隔月刊行され始めたのは、1988年の初めでした。翌、89年(平成元年)には第二巻へと発展するわけですが、この時菅原先生が「堅い内容ばかりでは読者に飽きられるから、科学トピックスを肩が凝らないようにしかも内容は読者層に配慮したそれ相応のレベルのものを、毎号読み切りで載せて行こうと思いますねん…」とおっしゃいました。

「それでこんな記事がありましたんで、手始めにこれを元にして文章を考えてくれませんか…」といわれました。この時、《とてもやないがその任にあらず…》と逃げ腰でした。続いて「難しく考えると新聞・週刊誌のサイエンスリポートみたいなものですわ…」とはおっしゃいますがねえ、‘内容は読者層に配慮したそれ相応のレベル’というのがくせ者で、‘それ相応’のクライテリアが那邊に有るかの判断は私の裁量でやらねばなりません。《ま、ええか、私の裁量の適非は菅原先生が判断して呉れはるやろう》ということで原稿作りを引き受けたような次第です。

この最初のたね記事がインド奥地のビシュノイ族に今も伝承される生活の知恵に関するもので、[文明よおごるなかれ]と題した稿となりました。ちょっとした駄文ならともかく、元々こうした読んでもらう文章づくり、特に一つのテーマを中心にしたものには無縁でした。それなりに一応書き上げた文章については、私なりに推敲を重ねました。しかし出来上がったものを読み返すと全体としての不備が散見されます。

丁度この年の初めに発行された米週刊誌タイムは、例年人の顔 (Man of Year)が表紙を飾っていましたが今年は、ロープで絡めた地球が登場し話題になりました。ここ数年来地球環境の悪化が問題となってきましたが、もはや一国・一地域・一大陸での対策ではなんともならなくなり、グローバルな認識と協力なしには収拾のつかない状態にまで追い

詰められている、という危機感が先進諸国の共通した認識でした。このことがタイム誌をして新年の表紙写真の永年の慣習を変えさせたのでしょうか。こんなところにこの週刊誌の見識が現れているように思いました。早速この号に書かれた記事も参考に使いました。この号を含めそれまでに同誌に掲載された環境問題に関する記事は大変参考になりました。他にも同誌の一般記事や特集記事は、その後の私の筆を大いに軽くしてくれました。

手探り状態で書き上げた最初の原稿が没にならなかったことは、少なくとも私の裁量が60点ぎりぎりの線と認めていただいたものと思っています。それはそれとして、文末に名前をいれるように求められ、(Yo)を用いることにしました。

その後、毎月話題をもらって私なりに原稿を書いてきました。隔月刊であることが資料集めと原稿作りに少々の余裕を与えてくれました。いつの間にか今年で七巻になり、こちらで内容ごとに整理して見てはという菅原先生のご意見で、二巻～六巻をグルーピングをしたら十くらいの分類になり、それを先生が一～五部に大分類して下さったのが目次です。ついでに頁数を見たら掲載誌基準(40字 36行)で200頁足らずになっています。

さて、サロン談議の由来ですが、「炉辺談議」はどうですか。と先生。米欧の首脳が非公式の対話の場として西洋暖炉の前で意見交換をする光景が浮かびます。日米の場合、中曾根さんが山荘にレーガンさんを招いて囲炉裏端で語りあっています。待てよ、炉辺→囲炉裏端とくれば次にくるのは炉端焼だ。この辺りで私の「それ相応」のクライテリアが足を出します。「サロン談議」はどうですか。と私。《サロンからは西洋暖炉を連想しても、炉端焼の雰囲気は出てきませんわな。次元の低めのノミネーション(ちいとまともな仕事の話が、初め 30分 中 10分、愚痴から上役・先輩の棚卸し)が行き着くところは大概下降線を辿ります。加えて漢字四文字は感じが堅い。》これ、声に出ない私の思案です。先生の好みは炉辺の方と思われましたが、どちらかで…と言われたので「サロン談議」を使わせて戴きました。

第二部のアルミ、ラドン、せきめんの三つについては、財団の五十周年記念出版・「健康増進とリスク研究」(有)セント(東京)、1991.11.20.に取り上げて戴きました。またアルミは、健康雑誌「わかさ」の痴呆特集(1993.?)に要約が掲載されました。いずれにしても、「環境と健康」誌の読者(会員制)にどの程度読まれ、どんな評価を頂いているかも殆ど分からぬままに書き続けてきたというのが実状です。

今回、体質研究会発行の単行本にして頂くことについては、私には思いもかけぬことでした。編者である理事長・菅原努先生には過大の評価を賜り、またお忙しい中にもかかわらず、その都度拙稿のご校閲とご指導を賜ったお蔭で連載を続けられました。ここに深く御礼を申し上げる次第です。

平成 6年 6月 9日

鈴木吉彦

【編者のことば】

最近の科学の進歩は目を見はるものがあります。この点では医学や健康の科学でも同様です。これは何も病気を治したり、健康を増進したりする方面だけではなく公害や食品汚染などでも次々と新しい知見が得られています。しかし、よく考えてみるとこれらは殆んどすべて分析的手法によりある要素について注目した場合のことです。そこで他方ではこのような心身二元論的、要素主義的な考え方が行づまりを見せており、広い立場で人の健康を考えてみると、そう簡単に割り切れない問題が沢山あることも気付かれ始めています。

本書はそのような観点から、医学を中心としてまだこんなに分からない問題、意見が分れて決着のついていない問題が沢山あることを(財)体質研究会の機関誌「環境と健康」に1989年以来サロン談議として鈴木吉彦氏に書いて頂いたものを一冊にまとめたものです。問題のほりおこしは私と鈴木氏とが週刊科学誌 New Scientistや Scienceをひもときながら行い、テーマがきまると鈴木氏が走り廻って資料(半分はパソコン通信を使って)を集め、彼一流のユーモアのある題と書き出しから始まる文章が綴られていったのです。

まとめてみて、よくこれだけ次から次へと話題があるものだと我ながら感心してしまいました。

鈴木吉彦氏は薬学の出身で、製薬会社を定年退職後私達大学教授の定年退職者の集まりのイメリタス・クラブにボランティアの協力者として加わり、雑誌やニュースの編集から出版までを担当して頂きました。60才からの手習いが見事に実ってパソコンを自由にこなし、また博学ぶりを発揮してこれだけの作品を物にされたのです。大いに敬意を表すると共に深く感謝する次第です。

今や店頭健康に関する本が山と積まれています、何れも余りに単純に割り切りすぎているようです。曰く何々を食べてがんを防ぎましょう。食品添加物はあぶないから天然のものだけ食べましょう。私達のからだも、その健康もまた社会や環境もそんな単純なものではありません。この本を読んでそのことをよく考えて頂けると幸いです。

平成 6年 5月 26日 菅原 努

【目次】

第一部 環境にやさしい生き方

文明よ驕るなかれ	1
一植生との共存、環境保護の原点一	
・インドラジャスタン・タール砂漠に住むビシュノイ族の伝承	
・環境記念地区 ・毎年150万ヘクタールの森林が消失	
・ビシュノイの聖者ヤンボイエ	
聖堂・スパコン・おねえさん	4
一環境にやさしい化学物質一	

<ul style="list-style-type: none"> • 温室効果とオゾン破壊のフロンガス • テフロンが発見 • コポリマーと黒鉛フルオロポリマー • 文化財への応用 • フッ素の横顔 	
人が殖えるとミミズが殖える？	11
<ul style="list-style-type: none"> —ミミズと污水处理— • 世界十大都市のランクの変化 • 撫で肩になったスフィンクス • 見直されるミミズの能力 • ダーウィンとミミズ • 汚水の処理 • 汚染の生物学的指標としてのミミズ • 医薬としてのミミズ 	
招かざるエイリアン	18
<ul style="list-style-type: none"> —外来害虫駆除の水際作戦— • 世界最大規模のミバエの駆除 • コバルト60による雄の不妊化 • ミバエ類の進入経路 • 花の万博と害虫 • 生物学的害虫制御 • 微生物の反撃 	
ごんべと与作とハイテクと	25
<ul style="list-style-type: none"> —自然農法・有機農業と化学肥料によるハイテク農法— • 欧州共同体と日本の自然農法志向 • ハイテク農業の功罪 • 窒素の出どころ • 開発途上国の現状 • 農地と肥料とNOxと 	
森を出て森に帰る	36
<ul style="list-style-type: none"> —熱帯雨林と医薬資源— • 薬のルーツから現代 • 熱帯の医薬資源調査 • 荒れゆく自然 • 森林資源をめぐって • 環境保護のアキレス腱 	
卵と虫とT・P・O	44
<ul style="list-style-type: none"> —性淘汰— • アダムとイヴ • 雌雄淘汰 • クーリッジ大統領夫妻 • 卵と虫と • 大きいことはいいことか • 一夫？婦 • 雄から雌への贈り物 • 近交弱勢（近親婚）の悪影響 • 性の刷り込み • 進化と自然淘汰説 	
第二部 身の回りの物で何が危ないか	
<ul style="list-style-type: none"> —環境中の健康障害物質— 	
アルミとボケ	55
<ul style="list-style-type: none"> —アルミと痴呆— • 日本の人口動態と痴呆症状 • 米国の痴呆事情 • 痴呆と微量金属 • アルミニウムが関係する中枢神経系の病態 • 腎不全患者とアルミニウム • アルツハイマーと水処理 • アルミニウムにどんな害が • 薬とアルミニウム • アルミニウムの代謝 • 環境汚染とアルミニウム 	
ラドン てんや & わんや	63
<ul style="list-style-type: none"> —ラドンと肺がん— • ラドン騒動の始まり • 住民の立ち退きと汚染土の入れ替え • ラドンとその魔性の娘達 • 魔性の娘を追う環境保護庁 • 打たれた対策の適否 • ラドンの包括的科学的資料の不足 • ラドンミニ知識 	
せきめん対策ではセキメンの至り	72
<ul style="list-style-type: none"> —石綿と肺がん— • 報道にみる日本のアスベスト事情 • アスベストと石綿と • 石綿と生活の係わり • 改修中の米空母からでた廃棄物 • 空気中石綿繊維濃度基準 • 石綿肺がんと中皮腫 • 英国人気ロックシンガーの公演が中止で騒動 • 米国の石綿事情 • 角閃石繊維と蛇門石繊維と • 公衆政策と計算された生涯リスク • 石綿繊維除去政策は大失態 	

うおんてっど：えれきてるもんすたぁ……………	82
一電磁波を追跡する一	
• 電磁波の影響で誤作動する機器 • 電磁波被曝測定を試み(海外)	
• 電磁波障害国内事情 • がんと電磁波(成人脳腫瘍、小児白血病)	
• ミサイルの対電磁波動試験に従事して白血病になった	
• 目先の事象よりも長期的展望を持って研究を	
オゾン壊れてハットする……………	91
一皮膚がんと紫外線一	
• 紫外線とメラノーマ • 紫外線 A, B, C • 免疫を抑制する紫外線	
• 日焼け止め成分に免疫抑制を防御しない • 古代ギリシャの伝令使	
• 鍔広の帽子をかぶろう	
おとめとバラと洩垂れ…と……………	97
一花粉症のなぞ一	
• 花から鼻へ • 枯草熱…ヨーロッパ・アメリカそして日本へ	
• 暗示とストレス	

第三部 食べ物とからだ

食品適合不全という奇病……………	104
一日常の食品とアレルギー一	
• ダーウィンの優劣 • 食餌で診断も治療も • 懐疑的科学者	
• 過敏性腸症候群 • 偏頭痛の場合 • よい結果ばかりではない	
• 間違った診断法 • 注意を要する症例 • 発症のメカニズム	
• ベーコン食べながら寝てしまう • 免疫機構との関わり	
• 免疫グロブリンE • 循環免疫複合体 • 全身性エリテマトーシス	
• リンフォカイン • 内因性阿片よう物質 • 酵素の欠損	
• ケミカル感受性 • 腸内菌叢の変化 • 症例の増加	
糖原筋養鮮賦?……………	116
一糖分が体蛋白(コラーゲン)を損なう一	
• 世界の砂糖生産高 • グリケーションが仕掛人 • 白内障	
• 体の中で何が起きる? • 皮膚や腱を障害する • 予防は出来るか?	
• フリーラジカル(活性酸素)も仕掛人の一味 • グリケーション対策	
• 蛇足(糖類、多糖類、タンパク質の豆知識)	
心のやまいと般若の湯……………	123
一お酒の効用一	
• 酒は憂いの玉帚 • がんの発生に対するアルコールの影響	
• 虚血性心疾患と善玉悪玉コレステロール、アルコール	
• 疫学専門家会議での討論	
明日のライフはきのうが決め手?……………	129
一健康食品と医薬品の狭間の物語一	
• 機能性食品時代の到来 • 認知へ向けて • ここにも縄張り?	
• 米国大衆の医(薬)食同源志向	
• カルニチン物語(Dr. カールの医薬開発奮闘記)	
あんた『怖いもん』なし?……………	139
一恐怖症のいろいろ一	
• 尖端恐怖症から強迫観念 • 広場恐怖症 • 恐怖症のメカニズム	

第四部 長生きと薬と性

ヒトは何才まで生きられるか……………	146
一寿命41歳説~200歳説、あなたは何歳まで生きられるか一	
• 世界人口の未来と食習慣 • 男150歳、女200歳は夢でない	
• 長生きの上限を予測する • 誕生時余命(寿命)とX歳時余命	
• 高齢人口対策 • あなたが死んだらヒトの寿命が決まる	

あなたの・・・は太くて長い？.....	153
一運動選手は長命か 運動と抵抗力一	
• オリンピックと医聖のご託宣 • 運動と免疫能	
• 運動が免疫系に及ぼす三つの要素 • 増田選手の足に疲労骨折	
• ジョガーズ・ニーに注意 • 日常の運動量と死亡率の関係比較	
• 競技より日常の運動を大切に	
回春延寿是桃源？.....	158
一回春の絶えざる努力のあと一	
• 長寿の記録 • 衰えた臓器の移植	
• ホルモンは回春の妙薬か • 近代科学は何を	
痛みとQOL.....	165
一終末期ケアに行くまでに一	
• 尊厳死とスバゲッティ症候群 • 緩和ケア	
• 痛みとゲートコントロール説 • 痛みと医学の蜜月度	
• 麻薬使用を恐れるな • オピオイドの定義	
ファットハンティング.....	171
一肥満対策 痩せ薬一	
• 「太り過ぎ」諸国事情、アメリカ・豪州・日本・ドイツ	
• ダイエット産業の市場経済 • 体重指数BMI (Body Mass Index)	
• 肥満の判定基準 • よく噛むことのメリット	
• 食欲抑制剤使用について専門家の賛否 • 吸収されない脂肪の開発	
ボウイズメイビアンピキユアス？.....	179
一男女の産み分け らしさの由来一	
• 電磁波と子供の性比 • 子供を生みたい • 産み分けたい	
• 他国の子供を求めて • 男らしさの由来 • 性器官としての脳	
おとことオンナとXと.....	186
一男と女を決めるもの 陰と陽と半陰陽一	
• 男女生み分け病院 • 生まれてくる子に男(或いは女)を望む	
• 地球はヒトで溢れる(中国インドの例) • 4%は男でも女でもない	
• 真性半陰陽の一例 • ホルモンやケミカルの影響	
• 未来世界は内因性ケミカルの世界	
ピカドンとボケどんと.....	192
一老化と痴呆の治療一	
• 老化研究のルーツは原爆 • 健やかな老いを求めて	
• 痴呆はアルツハイマー型か脳血管障害型か	
• アルツハイマーの新しい治療法 • 手軽に買える薬に思わぬ効果	
• だが待てしばし金火箸	
第五部 これからの物の見方と生き方	
発見 VS 遭遇.....	199
一白人の誇りと先住民が受けた迷惑一	
• 先住民のための国際年 • 発見か遭遇か • 先住民と疫病	
• 先住	
ペットとあなたと健康と.....	204
一ヒトとペットの愛憎分析一	
• 人造猫に人気高まる • 「ファーストペット」の変遷	
• ペットとヒトの健康 • ペットを飼う人達のコレステロールは低い	
• ヒトとペットの間の壁 • ヒトに感染するペットの病気	
• ペットの受難 • 動物実験の是非 • 代替法の現況	
最後に.....	211

【編者あとがき】

本書の著者鈴木吉彦氏は不幸にも本書の完成を待たず平成 6年 7月 12日不帰の人となった。彼は平成 6年 1月から大腸癌の転移再発の為に京都第二赤十字病院に入院加療中であったが、平成 6年 2月と 4月の原稿は病院とイメリタス・クラブの間を往復しながら完成し、その後も病院にあって古い原稿の整理や書き加えを進められ、その意欲に全く衰えを示されなかった。その素晴らしい精神力に私達近くものは心から感嘆していた。これには不治の病に対して患者のQOL（生活の質）を重んじられた医療側の適切な対応も大きく働いているものと感謝している。ただ残念乍らもう一稿、彼のかねてからの活動のテーマの一つであった喫煙をめぐる問題について書いて頂く予定で下打ち合わせをしたのであったが、幸いその草稿を彼のフロッピーディスクのなかからみつけることが出来たので巻末に追加した。

思えば彼の発病は昭和 63年（1988年）秋のことで、10月に上行結腸癌の摘出手術を受け、12月には退院をしたが、なお外来治療を続けていたので、本書に収録されたすべての文章はがんと戦いながら書かれたものである。がん告知と患者のQOLが広く社会の問題になっている今、それでもユーモアと皮肉をひそませ、あくまで夢を失わず将来を見すえた彼の話は一層意義深いものがあると思えるのである。

彼にはスケッチにかくれた才を持っていたようで、ヨーロッパ旅行の思い出のアルバムの中に沢山あるのを見つけ出した。そのいくつかで各部の扉などにかざることにした。

合掌

高バックグラウンド放射線地域に関する 日中印合同ワークショップ印象記

重松 逸造 藤田 正一郎
(財)放射線影響研究所

1994年 5月 17日(火) - 19日(木)の3日間にわたり、標題のワークショップが東京の大手町ビル内電力中央研究所会議室で開催された。(財)体質研究会が事務局となり、同会菅原努理事長を委員長とする組織委員会がワークショップの運営を担当した。ワークショップのサブタイトルとしてつけられた対象人口(population)、線量測定(dosimetry)および健康(health)の3 key wordsが的確にその内容を示しているように、高バックグラウンド放射線地域(HBRA)の住民に対する低線量放射線被曝の健康影響を追求するための疫学調査方法論が討議の中心であった。

中国広東州に所在するHBRAについては、既に日中共同研究が進められているが、これに印度ケララ州のHBRAも加えて、三者合同の調査研究を実施しようということで、今回のワークショップはその準備会議の性格をもっていた。担当機関は(財)体質研究会、中国保健省工業衛生実験所、印度 Bhabha原子研究センターの3ヶ所で、それぞれの機関からは担当責任者である菅原理事長、Wei Luxin博士、P.C.Kesaven教授はじめとするスタッフに加えて、関連研究機関からのスピーカー、ゲスト、オブザーバーなど総勢約70名が本ワークショップに参加した。なお、ロシアからは P.V.Ramzaev教授が、招待演者としてチェルノブイリ事故による放射線被曝とその健康影響に関する発表を行った。

3日間にわたるワークショップでは、中国と印度におけるHBRA研究の概説に続き、線量測定、細胞遺伝学、疫学(がんと甲状腺)、実験的研究などの各セッションについて発表と討議が行われ、最後に要約と勧告がなされたが、参加者が限定していたこともあって、収支熱心な議論が続けられたことが印象的であった。

HBRAに関する共同研究の目的は、先進的な技術と方法を用いて発がんや染色体異常などに関する信頼度の高いデータを求め、低線量レベルにおける線量効果関係を明らかにすることによって、低線量放射線被曝の健康リスク評価に役立てようというものである。そのため、ワークショップでの議論も次の4点に絞られた。

- (1) 集団の大きさと統計解析の安定性は充分な、また被曝線量は世界中の一般集団より充分に高いか？

- (2) 個人線量と集団線量の両者を、発病率・死亡率などを観察する単位集団ごとにできるだけ正確に推定できるか？
- (3) 健康データは国際基準に基づく評価に耐え得るものか？
- (4) 低線量放射線の生物影響は高線量の場合と幾分異なることが実験系でみられるが、これを低線量疫学研究ではどう受けとめるか？

ここでは、議論の詳しい内容は省略するが、上述した4点についていえば、中国、印度の両HBRAともまだまだ不十分な点の少なくないことが指摘された。特に印度の場合、調査対象者が漁民で昼間は地域に不在となることが多いため、個人被曝線量の推定を含めて疫学調査体制を確立することが困難とされた。それにもかかわらず、本ワークショップの結論として、HBRA研究の推進が強く勧告されたのは、低線量放射線被曝の健康リスクを評価する上でHBRAが重要な貢献をすると考えられたからである。

来年(1995年)は、広島、長崎の原爆被曝50周年を迎えるし、W.K. RöntgenのX線発見により人類がはじめて放射線の存在に気付いてから丁度100年目にも当たる。放射線の人体影響に関する知識の多くは、広島、長崎の被爆者を通じて後半の50年間に得られたといっても過言ではないが、それでもなお不明の点が決して少なくない。その一例が、本ワークショップで論じられた低線量被曝の人体影響問題であるが、高線量被曝である原爆被爆者の調査結果からみても、人体影響に関しては陽性所見よりは陰性所見の方がはるかに多くなっていた。

この場合の陰性所見とは、もちろん人体影響が存在しないという意味ではなく、調査対象数や観察期間、さらには検査の種類、方法、精度などのために影響が未発見と理解すべき場合が少なくないが、一方与えられた条件の範囲内では影響が見出せなかったことも事実であり、そういう意味ではリスク評価に採用されるべきものである。問題は、陽性所見にせよ、陰性所見にせよ、それが科学的評価に耐え得る方法によって得られたデータであるかどうかということであって、特にHBRAのような低線量被曝の場合は人体影響データの大部分が陰性所見と予想されるだけに、なおさらきびしい条件下での調査が求められる。ここでいうきびしい条件とは、前述した4点の条件を満たすとともに、comparability(相互比較性)のある対照集団を設定するなど、疫学調査の一般原則を守ることである。

放射線の人体影響調査では、陽性所見だけでなく、陰性所見を確かめることも重要で、HBRA研究の目的の一つがこの点にあることも強調しておきたい。最後に日中印共同研究の今後の発展と関係研究者各位の御健闘をお祈りする次第である。

参考までに開催の趣旨及びプログラムを付記する

China-Japan-India Workshop
High Background on Radiation Area: Population, Dosimetry and Health

高バックグラウンド放射線地域(HBRA)研究に関する
日本・インド・中国合同ワークショップ

日 時：平成6年5月 17、18、19日

場 所：大手町ビル7階会議室

参加者：中 国 Dr. Wei ほか 計5名
 インド Prof. Kesavan ほか 計5名
 ロシア（特別招待） Dr. P. V. Ramzaev
 日本 日中共同研究担当者
 放射線リスク検討会有志
 原安協、電事連、科技厅、原産ほか

趣 旨：HBRA の研究は低線量影響の実証的研究という意味で深い関心を持たれているが、多くの交絡因子のなかで放射線の影響を見出し、それを科学的に証明することは極めて難しい。しかし、我々はこれらの HBRA の研究を真に意義あるものにする為にその方法、戦略の掘り下げた検討を行う目的で本ワークショップを計画した。多くの方々からの御批判、御提案を期待する。

プログラム

5月17日（火） 10:00 - 17:00

午前 セッションI : Introductory overview
中国、インド、その他世界における high background radiation area (HBRA) 研究の現況をレビューする
午後 セッションII : Dosimetry
中国及びインドでの dosimetry の現状と問題点

5月18日（水） 10:00 - 18:00

午前 セッションIII : Cytogenetics
低線量域における染色体異常研究の技術及びそれから何が得られるか。
午後 セッションIV : Epidemiology-I Cancer
HBRAにおける癌疫学の問題点と方法論
Epidemiology II Thyroid
放射線と甲状腺 現状と問題点

5月19日（木） 10:00 - 15:30

午前 セッションV : Implication of research on low dose effects in HBRA studies
低線量影響の実験的研究は HBRA 研究にどんなインパクトを与えるか。
午後 セッションVI : Summary and recommendation
総合討論及び今後の HBRA 研究への勧告作成

主催 (財) 体質研究会
共催 (財) 電力中央研究所

中国人口超大国のゆくえ

若林敬子 著

岩波新書 1994年 6月 20 日発行 ¥580.-

中国の人口問題はその人口の著しい増加とこれに対する一つ子政策にあることは誰でも知っている。しかし、その実態がどうなっているのかわよく分っていなかった。中国がそれだけ開放的になったのかそれよりも著者がよく調べたというべきかこの本を読んでこれでかなり実態がよくわかった。

一番驚いたことはこんなに人口が増える前に、このことを憂いて人口政策を提言した馬寅初がいたことである。彼は 1957年の全国人民代表大会で人口抑制をといたが、ブルジョア右派分子として厳しく批判され、1960年北京大学長の職をおわれた。当時は人間はものを食べる口は一つだが働く手は二本だとして、人口増加がすすめられていた。

そこで 58年 5月、北京大学 60周年祝賀講演の最中に陳伯達が突然馬の新人口論批判を始め、はげしい馬への非難と解任要求が行はれた。200を越すといわれる教条主義的な批判や挑戦に対して、馬は敢然と実証的に応戦した。北京大学学生に対して「私は齢 80に近いのであるが、しゅうか敵せずとしりつつも、ここに單身馬を引いて戦いに応じてきたいじょう、理をもって説得せず、もっぱら力をもって圧服しようとする批判者に対しては戦死するまで投降しない」と。

60年 3月に北京大学を解任され、不遇であったが決してその主張を変えず、ついに 79年 7月に約 20年ぶりに 98歳の高齢で名誉を回復した。これには彼の言う良友、周恩来の陰のちからがあったと言う。

もうひとつ一人っ子政策の登場の物語りも面白い。78年 12月に、天津にすむ女兒一人をもつ一女性工場労働者が、「生産と建設のため、もう男の子を欲しがりません」と宣言。これを伝え聞いた天津医学院の女性教師 44人の連名で、「一つ子提議書」が出されたという。年が明け、79年 1月 26日、全国計画出産事務室主任会議が開催され、ここで初めて全中国レベルでの一人っ子政策の基本路線が検討された。

この本では、インドの人口政策は失敗であったと言っているが、それは民衆に受け入れられなかっただけで、その点は中国の農民も同じではないであろうか。一人っ子政策は老後を子どもにたよるという中国農村の家族制度などの社会的慣習の根本的な変革をもたらしたから、戸籍のない子どもが著しく増加したことは良く知られている通りである。

インドでは本誌でまえに紹介したように家族計画を訴えた議員は次の選挙でかならず落選するというので、どうやら同じところに根がありそうである。

しかし実際には、社会体制の違う中国の方は 2150年頃には人口は安定して 13億 8,900万人になるのに、インドの方はこれを追い越して 19億 4,900万人と、なお増加の途中にあると推定されている。中国では、しかし、高齢化のほか性比のひずみなどいろいろの問題が予想される。また近隣の国々への流動など大きな国際問題がすでに見つある。

これらの問題を考えるのには、良く調べまとめたものとして一読をお薦めする。

(Tom)

Random Scope

インドで胎児の性別スクリーニングを禁止

インド議会は胎児の性別を調べて女であれば中絶する為の性検査を禁止する法律を本年 7月に承認した。違反した場合は 3年以下の懲役と 1万ルピーの罰金が課せられることになる。この国では女は結婚にあたって多額の持参金をもっていかなければならないので、女が生まれると家族に対して大変な負担になる。1970年代から中絶が認められたので、国内にたくさんの個人診療所ができた。毎年 5から 7万の女性胎児が中絶されたといわれている。そのために 1991年には男 1,000に対して 972であった女が、1991年には 929になってしまった。この法律では中絶は遺伝性と伴性の病気の疑いのある場合にのみ認められる。しかし、持参金禁止の法律にもかかわらず毎年 2,500の花嫁が持参金が不足という理由で殺されている。従ってこの法律はかえって闇の中絶をふやし、女兒殺しを増すのではなからうかと言う心配もある。タミールナヅウという貧しいところでは過去 10年間に 6,000の女兒が毒のために死亡している。

結婚持参金という習慣が如何にインドの社会では根強いものであるかつくづく感じさせられるが、わが国での脳死の問題の難かしさも同じようなところに原因があるような気がする。

(Tom)

(Nature, 370, 320, 1994.より)

太陽紫外線防御研究委員会学術報告書

第4巻 第1号 刊行

緒言

ここに太陽紫外線防御研究委員会学術報告書第4巻第1号を刊行致します。本学術報告の内容は、平成5年12月の本研究委員会第4回シンポジウム「太陽紫外線との共存」において発表された講演の全収録であります。

最近人類をとりまく地球環境の悪化への関心が高まり、科学的のみならず大きな政治的問題にもなっています。そのなかでも私達に直接関係することとして成層圏におけるオゾン層の減少とそれによる有害な紫外線の増加があります。私達太陽紫外線防御研究委員会では年来この問題を検討し、毎年シンポジウムを開催して来ました。第4回を開催するに際し、太陽紫外線は必ずしもすべて健康に悪ばかりでなく、また私達の生活にとって太陽の恵みと共にさけられないという面もあるとの反省からシンポジウムの題を「太陽紫外線との共存」と決めた次第です。その内容はシンポジウム会長の開会挨拶にもありますように、このテーマのもとに広く関係する話題を集めました。残念乍ら限られた時間のなかでどのように共存するかについて十分討議し、コンセンサスを得るところまでに到りませんでした。これをきっかけに、みんなで「太陽紫外線との共存」について考えることが出来れば幸だと思っています。

私達の周囲には、人工、自然を問わずある見方をすれば人々に幸し、また他の見方をすれば人々に害を与えるものが沢山あります。自然のものではこの太陽紫外線が先づ頭に浮かぶかも知れませんが、人工のものでは自動車などというのはその最たるものではないでしょうか。自動車の便益について疑問を持つ人はないでしょう。しかしまた毎日何人かの人が自動車事故で死んでいるというおそろしい現実があります。その両方を知りながら社会は何となく了解してその存在を認め、さらに利用を拡大しています。でも本当にその利害について十分議論しコンセンサスを作ったのでしょうか。私達は太陽紫外線の問題について正しい理解のもとにみんなで共存の為のコンセンサスを作り上げていきたいと思っています。その為にも私達のこの報告集が広く読まれ活用されることを祈っています。

本学術報告書の各記述は、第4回シンポジウムでの全講演の録音原稿に各演者が慎重に手を加えられたものであります。各講演者の方々にあらためて感謝します。

なお本研究委員会では毎年少しづつ違った角度から太陽紫外線の問題をとりあげてシンポジウムを行い、その成果を学術報告として刊行しております。巻末に既刊学術報告の目次を添付しましたので、御参考にして頂ければ幸いです。

平成6年7月

太陽紫外線防御研究委員会
委員長 菅原 努

目次

「太陽紫外線との共存」

開会挨拶-----1
第4回シンポジウム組織会長・名古屋大学医学部附属病院分院皮膚科科長 早川 律子

A. 「紫外線防御製品を考える」
1. サンスクリーン製品の問題点とその将来の展望(1)-----3
福田 寛、長沼 雅子、佐藤 潔：株式会社資生堂・薬剤開発研究所主幹研究員
2. サンスクリーン製品の問題点と将来の展望(2)-----15
服部 道廣、河合 通雄、芋川 玄爾：花王株式会社研究所
3. 太陽紫外線防御繊維の有効性とその将来-有効性をどのように評価するか-----19
上田 充夫：京都工芸繊維大学工芸学部

B. 「光障害と眼、その防御を考える」
1. 紫外線と白内障-水晶体の光酸化とその防御機構-----27
坂東 正康：東海大学医学部眼科学教室
2. 紫外線と結膜・角膜-----37
宮田 幹夫、清水 敬一郎、難波 龍人、阿部 充志：北里大学医学部眼科
3. 眼鏡レンズ及びサングラスのUVカット能について-良いサングラスとは?---47
湯川 博：HOYA株式会社ビジョンケアデバイス開発課

C. 「トピックス」
紫外線関連諸問題-1993年の話題提供-----55
市橋 正光、上田 正登、船坂 陽子、鈴木 高昭：神戸大学医学部皮膚科学教室

D. 「太陽紫外線と皮膚」
1. 紫外線の皮膚免疫に及ぼす影響-紫外線は生体防御にとり悪者か?-----67
滝川 雅造：浜松医科大学皮膚科
2. 紫外線による角質層の変化-----75
芋川 玄爾：花王基礎科学研究所

E. 「分子レベルよりみた紫外線作用」
ストレス蛋白質と紫外線-ストレス蛋白質の発現制御機構-----83
平芳 一法：京都大学胸部疾患研究所細胞生物

F. 「太陽紫外線と地球環境の変動」
1. オゾン層破壊と太陽紫外線-----91
伊藤 朋之：気象庁観測部オゾン層解析室・室長
2. 陸上植物への影響-成長阻害のメカニズムと環境影響-----113
竹内 裕一：北海道東海大学工学部生物工学科



頒 価 1部 ¥1,000- (郵送料を含む)
本報告書に関するお申し込み・お問い合わせは下記へ。
発行所 太陽紫外線防御研究委員会事務局
責任者 野津 敬一
〒606 京都市左京区田中門前町 103-5 パストゥールビル5F
Tel.075(702)1141 Fax.075(702)2141
E.Mail: PAH01215@NIFTYSERVE. OR. JP
// (けいはんな) : khn00127

お知らせ(2)

太陽紫外線防御研究委員会 第5回シンポジウム開催

「太陽紫外線を知る」

日時：平成6年12月11日(日)，午前10時00分～午後5時25分

場所：神戸国際会議場：3F国際会議室(301号室)

〒650 神戸市中央区港島中町 6-9-1, Tel: 078-302-6901 (シンポ専用；当日のみ有効)

(JR三の宮駅よりポートライナー乗車、市民広場駅下車すぐ)

参加費：個人会員 = 3,000円，非会員(一般) = 6,000円

(参加申し込みは当日受付)

【プログラム】

- 座長 大阪大学医学部皮膚科教授 吉川 邦彦
10:00-10:05 開会挨拶 第5回シンポジウム組織会長 市橋 正光
- Session A..... 座長 名古屋大学医学部附属病院分院皮膚科科長 早川 律子
1. 10:05-10:35 太陽光と、しみ、そばかす、しわ
—— 光老化のサイン —— 東北大学医学部皮膚科教授 田上 八朗
2. 10:35-11:05 アトピー性皮膚炎と太陽紫外線
—— その功罪について —— 山梨医科大学皮膚科助教授 古江 増隆
- Session B..... 座長 東京通信病院・病院長 石橋 康正
1. 11:05-11:35 太陽紫外線と日本人皮膚癌の現状
—— 兵庫県加西市の皮膚癌検診 —— 神戸大学医学部皮膚科教授 市橋 正光
2. 11:35-12:05 UVAによる皮膚の酸化的傷害とその防御
資生堂薬剤開発研究所主任研究員 堀井 和泉
- Session C 「トピックス」..... 座長 弘前大学医学部皮膚科助教授 花田 勝美
- 12:05-12:35 紫外線関連諸問題
—— 太陽紫外線1994年トピックス —— 群馬大学医学部皮膚科教授 宮地 良樹
- Session D..... 座長 浜松医科大学光量子医学研究センター教授 平光 忠久
1. 14:00-14:30 太陽紫外線と生物リズム
—— 松果体の光受容に関連して —— 浜松医科大学第一生理学教授 森田 之大
2. 14:30-15:00 太陽紫外線と角膜障害
—— 涙の保護作用 —— 足利日赤病院眼科医長 榎村 重人
3. 15:00-15:30 水晶体上皮細胞障害と抗酸化剤の効果
—— 白内障をいかに防ぐか —— 鳥取大学医学部眼科助教授 長田 正夫

Session E..... 座長 金沢大学薬学部放射薬品化学教授 二階堂 修

1. 15:50-16:20 太陽紫外線 (UVA, UVB) の地上計測技術の進歩
——帯域分光型放射計による測定—— 東海大学開発技術研究所教授 佐々木政子
2. 16:20-16:50 紫外線による細胞分裂停止
——癌抑制遺伝子 p53 の役割—— 奈良県立医科大学生物医学教授 大西 武雄
3. 16:50-17:20 紫外線によって生じたヒトおよびマウスの
皮膚がんの遺伝子突然変異 京都大学医学部放射能基礎医学教授 武部 啓
17:20-17:25 閉会挨拶 第5回シンポジウム組織副会長・(株)ノエビア副社長 鈴木 一成

主催：太陽紫外線防御研究委員会

第5回シンポジウム共催：株式会社 ノエビア

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

太陽紫外線防御研究委員会主催 第一回一般公開セミナー

『子供でも日焼けは危険-太陽との正しい付き合い方』

日時 平成8年12月10日 (土) 13:00~16:00

場所 神戸商工会議所会館 神戸市中央区港島中町6丁目1番地 (シンポ会場のそば) TEL078(303)5804

座長：東京通信病院長 石橋康正；大阪大学医学部皮膚科教授 吉川邦彦

挨拶：太陽紫外線防御研究委員会委員長 菅原 努 (京都大学名誉教授)

演者：大西武雄 (奈良県立医科大学生物医学教授)； 宮地良樹 (群馬大学医学部皮膚科教授)；
市橋正光 (神戸大学医学部皮膚科教授)； 鈴木一成 (大阪化粧品技術者協会副会長)

参加費 ￥1,000 当日払込受付

セミナー参加申込方法：参加ご希望の方は往復ハガキにてセミナー事務局 (神戸大学医学部皮膚科学教室
〒650 神戸市中央区楠町7-7-1 TEL078(341)7451 内線5761) 宛にお申し込み下さい。

環境と健康 -リスク評価と健康増進の科学-

Vol.7 No.4 (隔月刊) 1994年 8月 31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

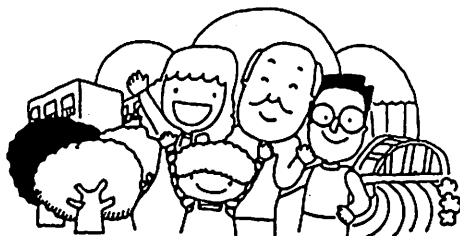
TEL (075)702-1141 FAX (075)702-2141

E.Mail: PAH01215@NIFTYSERVE.OR.JP

// : khn00127 (けいはんなネット)

☆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学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
鍵谷 勤

財団法人 体質研究会
理事長 菅原 努

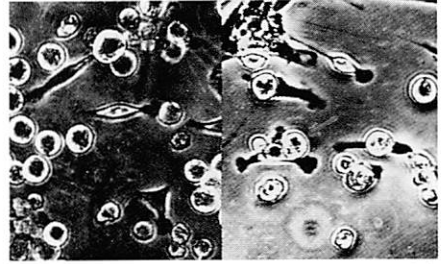
〒606 京都市左京区田中門前町103-5
パストゥールビル5F
TEL (075) 702 - 1141
FAX (075) 702 - 2141

コーカサス
原産の

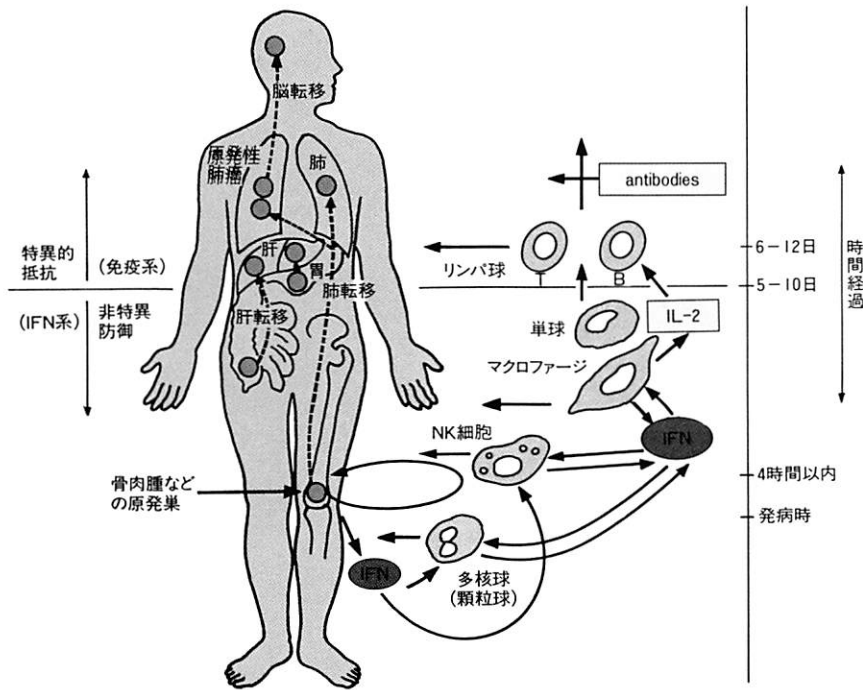
ナリネ菌と

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」に関する資料其他のご照会は下記をお願いします。

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