

医薬品のホルミシス

中央労働災害防止協会・日本バイオアッセイ研究センター

福島 昭治

ホルミシス (hormesis) とは、生体にとって有害作用を示すものが、低用量では逆に有益な効果をもたらすことを意味する概念である。放射線の研究領域で初めて提唱されたもので、低線量の放射線では高線量でおこる障害とは異なる効果、すなわちがんの発生が抑制されるという。現在では薬理学、毒性学、さらに臨床医学等で話題になっている現象で、ホルミシスを主題とする学会、例えば国際ドースレスポンス学会で研究成果が活発に議論されている。化学物質の毒性は一般にS字状曲線で表され、低用量域ではある微量のところで反応がなくなる直線で示される。すなわち、閾値があり、毒性を示さない用量がある。医薬品の臨床用量はこの概念をたくみに使って決められ、副作用を示さず、薬理効果を発揮する量が投与されている。話をホルミシスに戻すと、それを示す化学物質は低用量域では直線ではなく、J字状曲線を示すことになる。

さて、人のがんの原因の多くは化学物質であるというドール博士らの報告が現在も生きている。発がん物質はDNAに障害作用をもつ遺伝毒性発がん物質とそうでない非遺伝毒性発がん物質に分けられる。発がんリスクアセスメントでは遺伝毒性発がん物質は0に辿る直線、すなわち閾値がない、一方では非遺伝毒性発がん物質は閾値があるとのことで対応され、われわれの環境下にある化学物質は管理されている。

私は大阪市大時代から今日まで発がん閾値をテーマに研究を進めている。その過程

で面白い現象を見いだした。それは理論的には閾値があるとして、評価および管理されている非遺伝毒性発がん物質に本当に閾値が存在するかを証明しようと、臨床で使用されているフェノバルビタールのラット肝臓における発がん性を検討した。用いた方法は通常の長期発がん性試験ではなく、発がん物質を早期に検出できる中期検索法である。

その結果で分かったことは高用量では確かに肝臓癌を発生させるが、臨床用量よりさらに低い用量では逆にがんの発生を抑制させたことである。なお、臨床用量では無処置対照群と差がみられなかった。まさしく発がん曲線はJ字状であった。すなわち、フェノバルビタールの肝臓発がん作用にはホルミシス現象があるという事実であり、この結果は非遺伝毒性発がん物質に閾値があることを確実に証明した。

現在、生活関連物質として、人は化学物質を利用し、その恩恵にあずかっている。また、一方ではそれらが人の健康に影響を及ぼしている。医薬品を例にしてもその恩恵とリスク、すなわち治療効果と副作用を絶えず考えることが求められる。前述の国際ドースレスポンス学会の活動をみると、がん、血管、神経疾患等に対する、低用量の薬剤による治療効果の報告が臨床家からなされている。すべての薬剤にホルミシス効果が期待されるわけではないと考えられるが、ホルミシス現象の概念を頭のスみに入れ、治療にあたられたらどうであろうか。