

文献抄録

医療分野における生体調節因子としての低用量オゾン
—セカンドメッセンジャー分子としてのオゾンペルオキシド—

Proceedings of 19th Ozone World Congress of the IOA Tokyo, Aug 31—Sept 3, 2009

Low-Dose Medical Ozone as a Bioregulator.

“Ozone Peroxide” as Second Messenger Molecule?

Renate Viebahn-Hänsler

摂南大学薬学部 中室克彦 坂崎文俊

オゾン療法は従来から血管収縮（特に糖尿病性壊疽）、慢性肝炎、慢性リウマチ疾患、2型糖尿病の代謝障害などに有効であることが知られてきた。その作用機構は細胞内の抗酸化機能を高め、活性酸素消去能を向上させることである。オゾンに起因するこれらの機能を相補療法として応用することが有用である。

オゾン療法の作用機構として従来よく報告されているのは、赤血球の代謝を通じて酸素利用が向上すること、および免疫担当細胞の活性化による内因性サイトカイン産生の増強である。その他に、今回 Viebahn-Hänsler が強調したのは、細胞内酸化防止機能の制御に関する説である。近年、オゾンは活性酸素の一つとして生体内で産生されそれが利用されていることが明らかになった。生体内で産生したオゾンは感染症の原因細菌に対する好中球の防御反応の一環として、なんらかの抗体の存在下で産生されることが明らかになっている（訳者注：会報 Vol. 14, No. 3 (通巻 No. 52) p. 57~61 で三浦が紹介した「生体内でもオゾンが生成する？—抗体の新たな機能の発見—」を参照）。オゾンは反応性が高いため、生成したオゾンはすぐに生体成分としてのオゾンドやペルオキシドを生じ、オゾン自体はすみやかに消失する。好中球以外の細胞でも、ミトコンドリア内膜に存在する電子伝達系における酸化的リン酸化反応の副産物としてスーパーオキシドラジカルやヒドロキシラジカルなどの活性酸素が生じることが知られている。このように、オゾンおよび活性酸素は元来生体内で生成されるものであり、それ故に、オゾンおよび活性酸素の存在が引き金となって活性酸素消去機構が増強されるメカニズムもまた、生体に元来備わっているのであると、Viebahn-Hänsler は強調した。

オゾン療法において用いられたオゾンは、始めに生体成分としての不飽和脂肪酸の二重結合と反応して過酸化脂質を産生し、またスルフヒドリル (-SH) 基と反応する。これらの生成物がシグナル分子としてはたらき、SOD, カタラーゼ, グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ, グルタチオンペルオキシダーゼおよびグルタチオンレダクターゼなどの活性酸素消去系酵素の抗酸化機構が活性化される。こうしてオゾン療法の治療効果によって抗酸化能力が充進し、強い酸化ストレスにも耐えられるようになる。活性酸素の蓄積はさまざまな疾患の原因となることが考えられている。過剰の活性酸素はDNAに障害をもたらす可能性があり、ミトコンドリアDNAの障害は2型糖尿病の発生に、核DNAの障害は癌の発生に部分的に関与している。また過剰の活性酸素は加齢黄斑変性症等の老化関連疾患の原因となる。これらの疾患において、活性酸素を減少させるための相補的治療法が求められているが、オゾン療法による抗酸化酵素の活性化が酸化ストレスに起因する多くの疾患に非常に有効である。それらの事例を Viebahn-Hänsler は以下のように紹介した。

2型糖尿病： León および Menéndez らは、160名の2型糖尿病患者に行った臨床研究で、オゾン直腸注入がSOD, カタラーゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼを有意に増加させたことを報告した。また Werkmeister および Calderon らは血糖値の有意な低下および壊疽の大きさや程度の軽減を報告している。ミトコンドリアに機能障害が生じると、スーパーオキシドラジカルが増加し、糖代謝が異常を来すことが Lowell と Shulman (2005年) および Brownlee (2001年) らによって報告されている。本学会では Viebahn-Hänsler の講演に続いて León, Menéndez および Calderon が講演を行い、臨床事例を報告した。

加齢黄斑変性症： 自家血液オゾン療法が加齢黄斑変性症の視力回復に効果のあることが1990年 Riva により初めて報告された（文献1）。1997年および2004年、Bocci はこれらの効果を確認し、SOD, カタラーゼ, グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼおよびグルタチオン関連酵素が増加していることを見出した。2005年、Smettan はオゾン療法を行った本疾患患者267名の35.2%に視野の拡大が認められることを報告した（文献2）。

癌の化学療法および放射線療法の副作用軽減: オゾン療法が活性酸素低減に有効であることは、化学療法および放射線療法における肝障害および腎障害の低減化にオゾン療法が有効であることを示唆する。その仮説は2004年に González および Borrego らの動物実験で確認された(文献3)。シスプラチン投与動物にオゾン/酸素混合ガスを直腸注入すると SOD が増加した。オゾン濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ のときに最も有効であり、50 $\mu\text{g/mL}$ 以上では逆に SOD が減少した。腎臓障害の指標となる血清クレアチニン値もオゾン濃度 20 $\mu\text{g/mL}$ のときに最も低下し、50 $\mu\text{g/mL}$ では上昇した。

Viebahn-Hänsler は化学療法における相補療法としてのオゾン療法の標準的な条件を次のように提案している。(訳者注: 従来の条件(増刊2号 p.78~80)よりもオゾン濃度を低くしていることに注意されたい。)

	オゾン濃度	オゾン投与量	処置の頻度
大量自家血液オゾン療法(血液量 50~100 mL)	10 $\mu\text{g/mL}$ (最大 20 $\mu\text{g/mL}$)	オゾンとして 500 $\mu\text{g/回}$ (最大 1000 $\mu\text{g/回}$)	10 回(例えば1週目に5回, 2週目に3回, 3週目に2回。あるいは週3回ずつ)
直腸注入法	10 $\mu\text{g/mL}$ (最大 20 $\mu\text{g/mL}$)	オゾンとして 3000 $\mu\text{g/回}$ (最大 6000 $\mu\text{g/回}$)(ガスの注入量 300 mL。必要に応じて投与量を半分にする)	10~15 回の処置を3~5週間で(できるだけ長く)

虚血再還流障害の予防: 1999年 Peralta らは、オゾン療法が虚血再還流障害における抗酸化物質やラジカルスキャベンジャーの活性化に効果のあることを示した。ラットにオゾン/酸素混合ガスを直腸に10日間毎日注入した後に肝臓に虚血再還流実験を行うと、障害が抑制される。一方でオゾンにより SOD が増加し、フリーラジカルやスーパーオキシドおよび OH ラジカルに起因する障害が抑制され、過酸化水素産生は正常範囲内に抑制されていた。通常は虚血再還流処置により還元型グルタチオンが約半分に減少し抗酸化能力が失われるのに対し、オゾン療法を前処置した場合は虚血再還流処置の後も還元型グルタチオン量が減少しなかった。Calunga ら(文献4)および Ajamieh ら(文献5-7)はラットの腎臓で虚血再還流実験を行い、組織学的解析を行った。Barakat は、低濃度オゾンを経内注射することによって心筋の虚血再還流障害を改善できることを証明した(文献8)。

引用文献

1. Riva Sanseverino, E., Ra Meduri, A. Pizzino, M. Frantera, E. Martini, Effects of oxygen-ozone therapy on age-related degenerative retinal maculopathy, *Panminerva Medica*, 32 (1990) 77-84
2. Smettan, R., Influence on visual acuity in patients with age related macular degeneration, *Proceedings (2005) World Congress of the International Ozone Association IOA Strassbourg*
3. González, R., A. Borrego, Z. Zamorra, C. Romay, F. Hernández, S. Menéndez, T. Montero, E. Rojas, Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats, *Med Inflamm*, 13 (2004) 307-312
4. Calunga, J. L., Menendez, S., Barber, E., Merino, N. Cruz, E., Ozone Biological response in kidneys of rats submitted to warm ischemia, *Ozone: Science and Engineering*, 25:233-240 (2003)
5. Ajamieh, H., Nelson Merino, Eduardo Candelario-Jalil, Silvia Menendez, Gregorio Martinez-Sanchez, Lamberto Re, Attila Guiliani and Olga Sonia León, Similar Protective Effect of Ischaemic and Ozone Oxidative Preconditioning in Liver Ischaemia/Reperfusion Damage, *Pharmacological Research*, 45 (2002) 333-339
6. Ajamieh, H. H., Jorge Berlanga, Nelson Merino, Gregorio M. Sanchez, Anna M. Carmona, Silvia M. Cepero, Attila Guiliani, Lamberto Re, and Olga Sonia León, Role of Protein Synthesis in the Protection conferred by Ozone-Oxidative-Preconditioning in Hepatic Ischemia/Reperfusion, *Transplant International*, 18 (2005) 604-612
7. Ajamieh, H. H., S. Menendez, G. Martinez-Sanchez, E. Candelario-Jalil, L. Re, Jorge Berlanga, Nelson Merino, A. Guiliani and Olga Sonia León Fernandez, Effects of Ozone Oxidative Preconditioning on Nitric Oxide Generation and Cellular Redox Balance in a Rat Model of Hepatic Ischemia-Reperfusion, *Liver International*, 24 (2004) 55-62
8. Barakat, Sae, N. K. M. Saleh, S. S. Thabet, A. El-Missiri, M. H. Badawy, Protektiver Mechanismus des Ozons zur Verhinderung von Reperfusionsschäden am Herzen, "Ozon-Handbuch. Grundlagen, Prävention, Therapie" R. Viebahn-Hänsler, H.G. Knoch (Hrsg), ecomed-Verlag, 2006