

文献抄録

Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship

ヒトの血液に作用するオゾンのホルミシス的な用量反応関係 (その5)

Velio A Bocci, Iacopo Zanardi and Valter Travagli
 Journal of Translational Medicine 2011, 9:66
<http://www.translational-medicine.com/content/9/1/66>

大阪大谷大学薬学部 坂崎文俊、摂南大学理工学部 中室克彦

一般にオゾンは酸化ストレスを誘起する物質として知られているが、近年オゾン療法の作用機構として、低用量のオゾンが酸化ストレスに対する防御系を活性化して酸化ストレスを低減するという仮説が提案されている。この様な仮説についてまとめた総説が報告されたので、数回にわたって紹介する。今回はその5回目である。

1. 血液に対するオゾンの用量反応関係を記述するのに最もふさわしい用語は、何か？

オゾンは有毒な気体であり、生体に対する影響は、通常の免疫刺激剤や安定な化学物質とは全く異なる物質である。第一に、細胞にオゾンの受容体が存在するという報告はない。第二に、オゾンは血液成分と反応して様々なシグナル物質を産生し、それらのシグナル物質は半減期、最終産物や運命が全く異なる。さらに、心血管疾患、自己免疫疾患、整形外科疾患といった全く異なる疾患にオゾン療法を適用するときには、生物学的反応だけでなく、臨床的反応も考慮しなければならない。

プロドラッグとしてのオゾンが示す二相性の薬理反応を説明するために、ホルミシス的な用量反応関係に着目することが適当である。一般にホルミシス的な用量反応曲線は、低用量で刺激作用を、高用量で抑制的あるいは毒性的な作用をし、逆U字型の曲線を示す (Fig.A)。しかし、血液に対してオゾンが示すホルミシス的な関係は他のストレスが示すのとはわずかに異なるので、この点について説明が必要である (Fig.B)^{26, 75-78}。

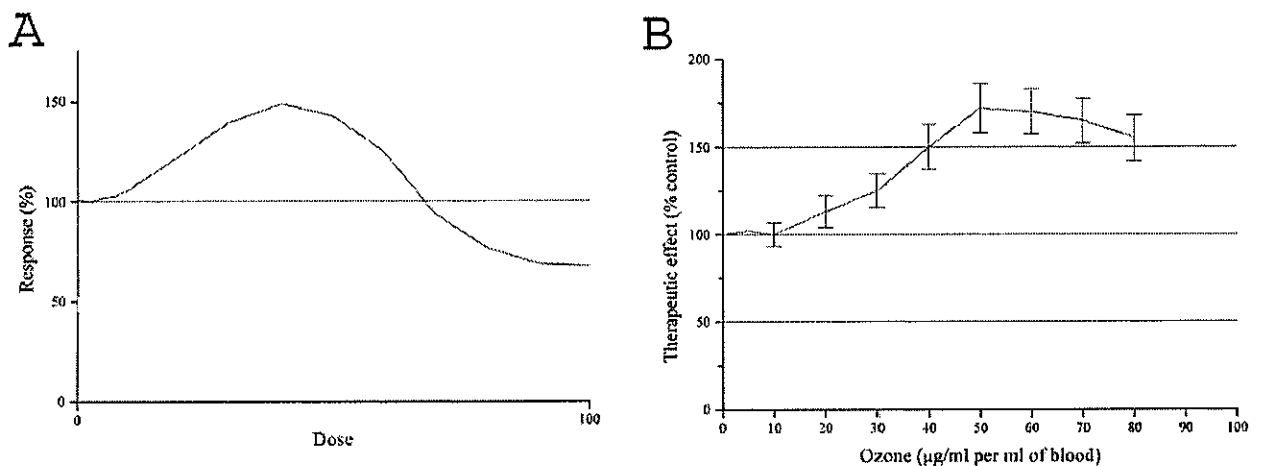


Fig. 3

A. 仮説的な逆U字型曲線を示す理論上の用量反応関係

B. 末梢動脈疾患患者に対する血液 1 mL あたり濃度 15~80 µg/mL のオゾンの治療効果に基づいて描かれた逆U字型曲線。15~20回の治療でオゾン濃度を最初 10 µg/mL から 80 µg/mL にゆっくり増加させ、跛行、足首・上腕インデックス、苦痛の消滅、皮膚潰瘍の治癒を指標にして治療効果を判定した。

血液 1 mL あたり 10 $\mu\text{g/mL}$ (0.21 $\mu\text{mol/mL}$) 程度の用量のオゾンは、特に血液の総抗酸化状態(TAS)が 1.5~1.9 mM のときに、血液中の尿酸およびアスコルビン酸によって完全に消去される⁷⁹⁾。このような場合、多価不飽和脂肪酸とオゾンとの反応で生成し、生物学的作用の引き金となる活性酸素や脂質過酸化物質などのメッセンジャー分子の量は充分でなく、最小限となるだろう。つまり、オゾン量が少なすぎ、そのほとんどが遊離の抗酸化成分によって消費されるため、オゾン化された血液は治療的な活性を示さないだろう。オゾン自家血液オゾン療法で用いるオゾンの用量が血液 1 mL あたり 20~80 $\mu\text{g/mL}$ (0.42~1.68 $\mu\text{mol/mL}$) というのは、血液の総抗酸化状態と生物学的治療効果の両方を考慮して、ちょうど良く計算されたものである。代謝に関する最近の研究によれば、血液 1 mL あたりのオゾンの用量を 160 $\mu\text{g/mL}$ まで上げると、血液の抗酸化能力はほとんど枯渇するとされている⁷⁴⁾。

簡単にいえば、オゾンの用量があまりに少ないと、ホルミシス的な平衡状態に影響を与えることができず、ホルミシス効果も期待できないのである。

最新の知見に基づいて、健康なボランティアのオゾンに対する応答を解析することに興味を持たれる。

2. 引用文献

- 26) Bocci V. (2011) Ozone. A new medical drug, Dordrecht, The Netherlands: Springer.
- 74) Travagli V., Zanardi L., Bernini P., Nepi S., Tenori L., Bocci V. (2010) Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *Int J Toxicol*, 29(2):165-174.
- 75) Hunter P.E., Krithayakiern V. (1971) Effect of gamma radiation upon lif expectancy and reproduction in the house cricket, *Acheta domesticu* (Orthoptera: Gryllidae). *Ann. Entomol. Soc. America*, 64,119-123.
- 76) Meng Z: Effects of arsenic on DNA synthesis in human lymphocytes. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993, 25(4),525-528.
- 77) Tang L., Mamotte C.D., Van Bockxmeer F.M., Taylor R.R. (1998) The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis*, 136(1),169-173.
- 78) Rattan S.I.S., Demirovic D. (2010) Hormesis and aging. In *Hormesis: A Revolution in Biology, Toxicology and Medicine*. Edited by: Mattson MP and Calabrese E. Totowa NJ. Humana Press, Springer Science and Business Media,153-175.
- 79) Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. (1999) Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*, 26(9-10),1231-1237.

日本医療・環境オゾン学会第 18 回総会

日時 : 2013 年 4 月 21 日 (日) 12:00~12:50

会場 : 日本薬学会長井記念ホール (東京都渋谷区渋谷 2 丁目 12 番 15 号 JR 渋谷駅下車、徒歩 10 分)

議題 : 平成 24 年度活動報告、同会計報告、平成 25 年度活動方針など

日本医療・環境オゾン学会の年間活動など重要議題が予定されております。送付しました出欠を、別送したハガキにて返信願います。会員の皆様にはふるってご参加ください。やむをえず出席できない会員の方は、委任状 (ハガキ) の提出をお願いいたします。出欠は事務局までお願い致します。期限は 4 月 17 日 (水) です。

総会は 12:00~12:50 に開催します。お弁当を食べながら行いますのでご注意ください。