【116】

氏　名(本　籍)	田井鉄男(埼玉県)
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	博甲第906号
学位授与年月日	平成3年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	心血管系及び消化管に対するグリホサート含有除草剤の毒性薬理学的解析 (Dissertation 形式)

主　査	筑波大学教授	医学博士	小形岳三郎
副　査	筑波大学教授	工学博士	大島宣雄
副　査	筑波大学教授	医学博士	小田晋
副　査	筑波大学教授	医学博士	堀原一
副　査	筑波大学助教授	医学博士	三井利夫

論　文　の　要　旨

ヒトに猛毒なパラコートに代わる低毒性の除草剤として，グリホサートを主成分とするラウンドアップ®が開発されたが，最近，ラウンドアップ®の服用により，中毒症例が相次いで報告され，小数ながら死亡例も報告されている。死因に関係した臨床症状として，麻痺性レイウスや消化管出血等の消化管障害とショックにおちいる高度の循環不全が報告されている。しかし，ラウンドアップ®除草剤の中毒機序に関する基礎的な研究はこれまで殆どなされていない。

ラウンドアップ®は主成分であるグリホサートのイソプロピルアミン塩（IPAG）が41％含有されているが，それ以外にポリオキシエチレン系界面活性剤も15％含まれている。そこで，本研究はラウンドアップ®中毒の毒性機序を解明することを目的に，ラウンドアップ®内の各成分について心血管系および消化管に及ぼす影響を検索し，ラウンドアップ®のどの成分がどのような作用機序で毒性をもたらすかを究明した。

［方法］

1．胃，小腸粘膜に対する作用

麻酔下に成犬の胃，小腸粘膜にラウンドアップ®，IPAG および界面活性剤を作用させ，その部の粘膜を摘出し，病理組織学的に検討した。

2．循環動態に及ぼす影響

体重10－15kgのビーグル犬5頭を1群とし，第1群にはラウンドアップ®を10ml／時，第2群には

IPAG 希釈液を20ml／時，第3群には界面活性剤希釈液を10ml／時で持続静注し，循環動態を15分毎に観察した。循環動態の指標として，平均動脈圧，平均肺動脈圧，肺動脈楔入圧，体血管抵抗係数，肺血管抵抗係数，左心室仕事量係数，心拍数，心拍出量，中心静脈圧を計測し，動脈血のガス分析を行った。

3．摘出心臓灌流実験における心筋収縮力と冠状動脈圧に及ぼす影響

ラット摘出心臓を用いた Langendorff 法による冠状動脈灌流実験装置により，種々の濃度のラウンドアップ®，IPAG，グリホサート，界面活性剤の各希釈液の灌流下における心筋収縮力と冠状動脈圧に及ぼす影響を観察した。

4．摘出大動脈，冠状動脈の収縮力に及ぼす影響

ラット大動脈とブタ冠状動脈の組織片を用いて，ラウンドアップ®，IPAG，界面活性剤をそれぞれ添付したオーガンバス液内における動脈の収縮作用について検討した。

5．摘出心筋の収縮力に及ぼす影響

ラット右心房，左心房，右心室の心筋片をオーガンバス内に懸垂し，ラウンドアップ®，IPAG，グリホサート，イソプロピルアミン，界面活性剤をそれぞれ添加したオーガンバス液内における心拍数及び心筋収縮力の影響を観察した。次に，イソプロピルアミンの作用機序を知る目的で，アテノロール（ベーター・ブロッカー）処理心筋組織片及びレセルピン投与ラットの心筋組織片にて，神経伝達遮断後のイソプロピルアミンの作用を観察した。

［結果］

1．イヌ胃，小腸粘膜に対する作用を病理組織学的に観察した結果，ラウンドアップ®，IPAG，界面活性剤共に充血と浮腫がみられたが，その変化は比較的軽度であった。

2．動物実験による循環動態に関する観察にて，ラウンドアップ®投与により動脈圧の低下と心拍出量の減少がみられた。ラウンドアップ®の成分である界面活性剤が同様な作用を示した。一方，この製剤の主成分である IPAG は逆に動脈圧が軽度上昇した。

3．摘出心臓冠状動脈灌流実験においても，ラウンドアップ®は冠状動脈灌流圧の上昇に伴う心筋の収縮力の低下がみられ，心拍は停止した。界面活性剤が同様な作用を示した。一方，IPAG では，冠状動脈灌流圧には影響がみられず，心筋の収縮力も低濃度にて軽度上昇し，高濃度にては軽度低下した。

4．摘出動脈片を用いた検討においても，ラウンドアップ®と界面活性剤は動脈を収縮させ，カリウムイオンに作用しなくなった。しかし，IPAG は殆ど作用がなかった。

5．摘出心筋片を用いた検討においても，ラウンドアップ®と界面活性剤は心筋の緊張度を高め，強縮させ，心筋の活動は停止した。一方，IPAGおよびその成分であるイソプロピルアミンは，心拍数と収縮力が増加した。この IPAG およびイソプロアミンの作用はベーターブロッカーの添加とレセルピンによるノルアドレナリン枯渇前処置により消失した。

［結果・考察］

ラウンドアップ®中毒の主体である循環障害はそれに含まれる界面活性剤による心拍出量の減少にもとづくことが動物実験の結果より示唆された。次に行った摘出心臓を用いた冠状動脈灌流実験と心筋と動脈の組織片による実験によって，界面活性剤が動脈を収縮させると共に心筋の収縮力を低下させることを明らかにした。従って，ラウンドアップ®の心血管系への毒性作用はそれに含まれる界面活性剤の作用であることが明らかになった。この界面活性剤の心筋と血管平滑筋の収縮作用の機序は不明であるが，おそらく細胞膜障害がおこり，その結果膜の脱分極が生じた為と考えられる。

一方，ラウンドアップ®の主成分であるグリホサートとイソプロピルアミン塩は，逆に心筋の収縮力を増加させた。その成分であるグリホサートとイソプロピルアミンの薬理学的な解析により，この心筋収縮力の増加作用はグリホサートの作用ではなく，イソプロピルアミンの作用であることを見出した。そこで，このイソプロピルアミンの作用機序を知る目的で，ベータブロッカー処理およびノルアドレナリン枯渇実験をおこなった。その結果，イソプロピルアミンが交感神経節後線維を刺激することによって心筋収縮力と心拍数を増加させることを明らかにした。

審　査　の　要　旨

本論文はラウンドアップ®除草剤の中毒機序を薬理学的に解明した研究である。in vivo 及び in vitro の実験にて検索した結果，ラウンドアップ®除草剤の中毒の主体である全身循環不全は，本剤の主成分であるグリホサートの作用ではなく，この製剤中に含まれるポリオキシエチレン系界面活性剤の心筋障害にもとずくことを明らかにした。界面活性剤説を主張する臨床報告は若干ながらあったが，基礎的な実験結果にもとずいて証明した研究はこれまでになく，本研究がはじめてである。また，本除草剤の水溶液内のイソプロピルアミンは交感神経節後線維を刺激して，むしろ心筋の収縮力を増加させることを見出した。

以上の如く，本論文はラウンドアップ®除草剤中毒の本態が含有物である界面活性剤であることをつきとめたこと，また，本剤水溶液中のイソプロピルアミンが交感神経刺激作用を有することをも明らかにしたことは毒性薬理学的にも価値のあるものであり医学博士論文として評価しえる。

よって，著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。