



Title	ビタミンE欠乏ラットにおけるパラコート毒性の増強効果
Author(s)	阿部, 孝
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35276">https://hdl.handle.net/11094/35276</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【25】

氏名・(本籍)	阿 部 孝
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7664 号
学位授与の日付	昭和62年3月26日
学位授与の要件	医学研究科社会医学系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	ビタミンE欠乏ラットにおけるパラコート毒性の増強効果
論文審査委員	(主査) 教授 四方 一郎 (副査) 教授 吉田 博 教授 田川 邦夫

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

パラコート (1, 1'-dimethyl-4, 4'-bipyridylum dichloride) は世界中で広く用いられている除草剤であるが、人に対しては強い毒性があることが知られており、その中毒死例も多い。このパラコートの中毒機序に関して従来よりいくつかの研究があるが、現在のところfree radicalの発生が注目されている。また臨床的には後期合併症としての肺線維症が問題となっている。一方ビタミンEは抗酸化剤であり、free radical scavengerとして作用して、superoxide radicalやlipid free radicalの生成を阻害すると言われている。そのためビタミンE欠乏ラットを用いてパラコート中毒の研究がおこなわれており、ethane産生、肺microsomeの過酸化などが報告されている。しかしながらin vivoで、その毒性の機構を詳細に検討した研究はみられない。本研究はビタミンE欠乏ラットを用いて、パラコート投与時の呼吸、循環動態の変化を観察し、また主要臓器の過酸化脂質を測定した。さらに慢性投与時のラット肺のコラーゲン定量及び組織学的検索を行い、パラコート中毒時におけるfree radicalの生理学的影響を検討し、肺線維症についても考察を加えたものである。

[方法及び成績]

(I) 急性実験

3週齢の雄Wister-KYラットをビタミンE欠乏食で7週間飼育した。コントロール群にはビタミンEを加えたエサを投与し、パラコート25mg/kgを皮下注射して経時的に以下のものを測定した。

- (1) 死亡に至る時間：死亡率が50%に致る時間は、ビタミンE欠乏ラットではコントロールラットに比べて約 $\frac{1}{4}$ に短縮した。

- (2) 過酸化脂質：各臓器の過酸化脂質はコントロール群に比べ、ビタミンE欠乏ラットでは高値であった。両群とも血漿、肺、心ではパラコート投与後4～6時間後にピークがあったが、肝、腎では明らかなピークは認めなかった。
- (3) 血液ガス：生存率の曲線と同様の時間的経過で、 $Pao_2$ の低下がみられた。
- (4) 心電図：心拍数は死亡の数分前まではほとんど変化はなく、死亡直前に徐脈や心室起源とおもわれる幅の広いQRSが見られたが、心室細動などの致命的不整脈はみとめなかった。これらの所見は両群の間で差はなかった。
- (5) 組織検査及び肺水腫の定量：ビタミンE欠乏ラットではパラコート投与直後より急激な出血を伴う肺水腫がみられたが、コントロールでは約24時間後より、細胞外水分量の増加を呈した。血管透過性の増加によると考えられる肺水腫はビタミンE欠乏ラットでより重篤であった。

### (II) 慢性実験

3週齢の雄Wister-KYラットをビタミンE欠乏食群とコントロール食群に分け、10週令以後それぞれパラコート10mg/kgを週1回皮下注射した。コントロールには、同量の生食を投与した。パラコートを投与して52週後肺をとりだしコラーゲンの定量をおこなったところパラコート投与群ではコラーゲン量は有意に増加していた。しかし同時に組織学的検索をおこなったところ著名な線維化は認めなかった。またビタミンE欠乏による影響はみとめなかった。

#### [総括]

- (1) in vivoにおけるラットの急性パラコート中毒では、free radicalが増加して肺の細胞膜を障害する。その結果肺の血管透過性が亢進し、出血を伴う肺水腫が生じ呼吸不全を生じたものと考えられる。血液ガス、心電図の所見もこれらの事を示唆する。
- (2) ビタミンE欠乏ラットでは急性毒性が増大していた。これはfree radicalの産生が亢進し、そのために肺障害が増強したためと考えられる。
- (3) パラコート慢性投与により、肺コラーゲン量は増加していたが、それに対するビタミンEの影響はみられなかった。
- (4) 以上よりビタミンEはパラコート急性中毒におけるin vivoの系でもfree radical scavengerとして作用し、出血を伴う肺水腫等の肺障害を抑制することが確かめられた。また肺線維症については、パラコート頻回投与により生じる可能性も考えられたが、ビタミンEの影響は認められなかった。

## 論文の審査結果の要旨

パラコート中毒に対するビタミンE欠乏の影響は、ラットやマウスにおける生存率の低下や、in vitroにおいて過酸化脂質の増加等が報告されているが、in vivoで詳細に検討された研究はみられない。本研究ではビタミンE欠乏ラットを用いてパラコート投与後の生存率、臓器中過酸化脂質量、血液ガス分析、心電図、肺水腫及び組織学的所見を経時的に検討することにより、ビタミンEがパラコートにより

産生したfree radicalのscavengerとして作用する事を証明した。

またパラコートによる肺線維症のモデルとして慢性パラコート中毒のラットを作製し、これについての検討も加えた。

本論文は、学位論文として価値あるものとする。