

## 農 薬 中 毒

安孫子 保\*

農薬は大きく分けると、殺虫剤、殺菌剤、ならびに除草剤になる。これらの農薬はいずれも農業に欠くことのできない薬であるが、同時に人体に対しても、重大な影響を与える物質である。農薬は用いられる量が比較的によく、しかも広範囲で用いられるので、農薬による中毒はしばしば大きな社会問題になっている。とくに、除草剤の中には毒性のかなり強いものがあり、このため除草剤を吸入したり、皮膚を通して体内に吸収してしまった人が重大な中毒症状をおこすことがある。また、除草剤が自殺や他殺の手段として用いられる場合も出てきた。

除草剤の中でしばしば自殺等の目的で用いられるのはパラコートであるが、今回は、パラコートではなく、かつてベトナム戦争で枯葉剤作戦で用いられ、多くの被害者を出して大きな社会問題となった除草剤について、これがどんな経緯で開発されたのか、なぜ毒性をあらわすのか、毒性の本体は何なのか、将来に対する対策はどうなっているのか等についての考察を行いたい。

1961年から1972の間、ベトナム戦争においてアメリカ空軍はベトナム解放軍の食糧源と軍事拠点を壊滅させるため、枯葉剤（つまり除草剤のことで、その時に用いられたのは Agent Orange と称する物質）をベトナムの田畑や密林に大量に散布した。その結果、作物や森林は枯死したが、同時に人体も被害を受けた。被害を被ったのはベトナム人ばかりではなく、アメリカ軍の兵士も多大の被害を被ったことは、新聞等の報道で明らかである。もっとも大きな被害は、ベトナムの枯葉剤汚染地区で、この地区でたくさんの奇形児が生れたことと、ガンの発生率が高くなったことから、これらの障害は枯葉剤散布の影響ではないかと考えられるようになった。アメリカ軍兵士だけでも、直接的被害を被った者が2万人、遺伝子破壊、発ガン、奇形発生などの後遺症を含めると4万人以上に達し、ベトナム人を入れると、枯葉剤被曝者は200万人に達するであろうといわれている。この原因は枯葉剤そのものではなく、枯葉剤に含まれていた

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD またはダイオキシン)であることが分った。ダイオキシンはもともと枯葉剤の成分ではないのであるが、枯葉剤を製造する過程の中でできてしまい、これが枯葉剤の中に混入してしまったのである。では枯葉剤とはどんな物質なのであろうか。

除草剤にはたくさんの種類があるが、ベトナムで散布された除草剤は、2,4-dichloro-phenoxy acetic acid (2,4-D) と2,4,5-tri-chlorophenoxy acetic acid (2,4,5-T) の混合物で、これが Agent Orange と称される物質である。工場でこれらの除草剤を生産する途中でダイオキシンが副産物としてできてしまい、これが除草剤の中に混入したのである。

不思議なことに、2,4-D や2,3,5-T は植物を成長させる作用をもっている。植物を成長させる物質は植物ホルモンと呼ばれる。したがって、2,4-D や2,4,5-T は広義の植物成長ホルモンであるといえる。植物成長ホルモンの話は古く、進化論で有名なイギリスのチャールズ・ダーウィンに始まる。今から約120年前の1870年に、ダーウィンは植物の屈光性（植物に光を当てると、植物は光のくる方向に屈曲する性質）について研究し、屈光性の原因は植物の先端に植物の成長を刺激する物質が存在するためであるという仮説を立てた。その後、デンマークの Boysen-Jensen は、屈光性をおこす物質は光の当たらない所を通過して下方に流れることを証明し、1928年にオランダの Went は、屈光性をおこす物質が植物の成長を促進する物質であることを証明し、オランダの Kógl は1931年に、人尿から植物の成長を促進する物質をみつけ、これをオーキシン (auxin) と名付けた。植物からも複数のオーキシンがみつき、植物からとれたオーキシンをオーキシンA、オーキシンBと名付け、人尿から取れた物質をヘテロオーキシンと名付けた。ヘテロオーキシンはインドール酢酸であることをつきとめ、植物の成長にはインドール酢酸が最も効果的であることを明らかにし

\* Yasushi Abiko : 旭川医科大学薬理学教授

た。オーキシンは、植物の成長を促進するほか、落葉や落果を防止したり、根の成長を促進する作用がある。挿し木をする場合、植物の先端を切ってしまうと発根が著しく障害されるのは、オーキシンがほとんど根に行かないためと理解されている。

植物成長ホルモンは、植物や動物からみつけれられた物質で、これらは天然の物質であるが、研究がすすむと、合成された物質の中にも植物の成長を促進させる物質のあることがわかってきた。その中の一つが2,4-Dであり2,4,5-Tである。ところで、1943年、アメリカのチンメルマンとヒッチコックは、2,4-Dや2,4,5-Tは低濃度では確かに植物の成長を促進するが、高濃度では逆に植物の成長を抑制し、調和のとれない生理現象をひきおこして、遂には、細胞そのものを破壊することなく、植物を枯死させることを発見した。しかも、植物を枯死させる効果は広葉の植物に強く現われ、イネ科の植物には弱く現われることを見いだした。したがって、水田や芝生の雑草を取るのに便利な除草剤として登場したのである。2-Methyl-4-chlorophenoxy acetic acid (MCP または MCPA) も同様の作用をもつ物質であることが、イギリスの研究所から発表され、同じく水田や芝生の除草剤として登場したのである。両物質ともに化学的には、クロロフェノキシの構造をもっている。

Agent Orange は2,4-Dと2,4,5-Tの混合物であり、これらの除草剤は工場の中で作られるのであるが、その工程の中でダイオキシンができてしまうことは先に述べた。ダイオキシンの毒性についてはすでに1965年にはわかっていたが、軍事機密ということで、その毒性については一般に公開されなかった。ダイオキシンのヒトに対する致死量は0.6ug-3000ug/kgで、これは青酸カリの致死量よりも少なく、人類が合成した化合物の中で最も毒性の高い物質の一つであるといえる。致死量の幅が広いのは、ダイオキシンの毒性は年齢、性別等の要因によって大きく左右されるためである。また、ダイオキシンは奇形児の発生やガンの発生を高めることで、人類の遺伝に関して重大な影響を及ぼす。

さて、ダイオキシンが発生するのは、除草剤の製造過程ばかりではなく、その他多くの発生源があることを指摘しておかなければならない。まず、ダイオキシン起源物質として、クロロフェノール類、およびその誘導体がある。除草剤はこの中に入る。その他、PCB、塩素含有ポリマーなどがある。つまり、それらの物質の中にダイオキシンが少量含まれているのである。産業廃棄物からのダイオキシンの発生も考えられる。また一般のごみ焼却

場からも、ダイオキシンが発生する可能性がある。これは、塩素含有ポリマーやプラスチックなどを焼却すると、その燃焼の過程の中でダイオキシンが発生する可能性があるからである。建築用材料も燃焼させるとダイオキシンが発生する可能性がある。これは火事の時には重大な意味をもつ筈である。このように考えると、われわれが生活する環境には、ダイオキシンが発生する要因がたくさんあることに気がつく。このことは、現代社会における大問題であるといわなければならない。

では、ダイオキシンは生体に対してどのように作用するのであろうか。ダイオキシンは肝マイクロソーム分画の aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH) の活性を上昇させる作用が強いことがわかっている。つまりダイオキシンは AHH の酵素誘導をおこす。(AHH の活性が上昇すれば、周囲の環境に存在するベンツピレンのような発ガン物質の酸化が促進する。) アメリカのスタンフォード大学医学部の Whitlock によれば、まずダイオキシンは細胞膜を通過して、細胞内に入り Ah レセプターに結合する。Ah レセプターというのは、aromatic hydrocarbons (Ah) に結合するレセプターのことである。つぎに、ダイオキシンが結合した Ah レセプターに形質転換がおこり、これが DNA の認識部に結合し、そのため DNA の立体配置が変化し、クロマチンの形態が変化し、その結果プロモーター DNA が RNA ポリメラーゼに近づき易くなって、タンパク質生合成複合体の形成を高め、したがって転写因子の結合が増加し、ターゲットになっている遺伝子の転写を促進して、生物反応をおこすという。現在、ダイオキシンの Ah レセプター結合に対するアンタゴニストの研究がすすんでおり、2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl がマウス肝細胞の細胞質において、ダイオキシンのアンタゴニストであることがわかった。この物質は400umol/kg または1000umol/kg で、ダイオキシン(62nmol/kg) を妊娠9または10日目のマウスに飲ませ、その一週間後に認められた胎児の口蓋裂に対して、不完全ではあるが拮抗したという。

文明が進歩すると、人類に対して思わぬ障害をおこす物質ができることがある。その典型的な例がダイオキシンである。ダイオキシンを発生させないようにすることは勿論大切であるが、それと同時にダイオキシンの作用を遮断する薬物ができて、これによってダイオキシンによる障害が予防できるようになればよい。この方面における研究はまだ始まったばかりであり、一日も早く効果的で副作用のないダイオキシン拮抗薬が見つかることを切望する。