

アニリン誘導体の細胞毒性

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 原田, 明久, Harada, Akihisa メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14787

学位授与番号 医博甲第940号
学位授与年月日 平成2年3月25日
氏名 原田明久
学位論文題目 アニリン誘導体の細胞毒性

論文審査委員 主査 橋本和夫
副査 岡田晃
福田龍二
友田燁夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

アニリン誘導体は、広く化学工業の生産工程で取り扱われている有機化学物質であるが、その健康障害性及び毒性機序については、不明な点が多く残されている。本研究は障害性未知のアニリン誘導体の毒性予測法開発と毒性機序の解明を目的として以下のごとくおこなわれた。

1) アニリン誘導体の培養線維芽細胞致死効果および構造活性相関による致死作用機序の解明
2) 培養細胞のエネルギー産生系への作用 3) アニリン誘導体とヒトヘモグロビンとの反応
4) 初代培養肝細胞と線維芽細胞との共存培養におけるアニリン誘導体の致死作用 5) アニリン誘導体と核酸塩基との反応性。得られた結果を以下のごとく要約する。

- (1) アニリン誘導体の細胞毒性は置換基の位置が異なることで、同じ誘導体でも生物活性が大きく異なった。アニリン誘導体の50%細胞致死量 (ED₅₀) と分配係数 log P との関係は $\log(1/ED_{50}) + \rho\sigma$ (ρ : 偏回帰係数, σ : 電子的置換基定数) が、log P の2次式で表され、各々のアニリン誘導体が持つ化学反応性の特徴により3つの有意な重回帰式が導かれた。
- (2) アニリン誘導体の培養細胞におけるエネルギー産生系への障害性 log(ATP₅₀) と log ED₅₀ とは高い相関関係を示した。
- (3) ヒトヘモグロビンとの試験管内での反応により、メトヘモグロビン形成のみならずヘム蛋白の変性もおこすことが明らかとなった。
- (4) アニリン、p-ニトロアニリン、o-, m-, p-フェニレンジアミン、p-トルイジン、o-, m-アニジジン、p-クロロアニリン、o-, m-, p-アミノ安息香酸の共存培養系における50%細胞致死量 (COED₅₀) はED₅₀と比較して有意に小さくなり初代培養肝細胞との共存培養によって、細胞毒性の増加することが明らかとなった。
- (5) アニリンと代表的な誘導体である、o-トルイジン、p-フェニレンジアミン、o-, p-アミノフェノールと核酸塩基との試験管内での結合性はみられなかった。

以上、本論文は、広く工業社会で扱われるアニリン誘導体について構造活性相関の観点より、その作用メカニズムの解明に新しい知見を与え、また動物実験に代わる試験管内における毒性試験代替法の確立に貴重な情報を与えた点で、高く評価された。