

アルキルアミンの一般毒性と遺伝毒性に関する研究

——構造と閾値の量的評価——

Cytotoxicity and genetic toxicity of alkylamines

——Chemical structure and threshold values——

代表研究者	東京大学医学部教授 小 泉 明 Prof., Faculty of Med., Tokyo Univ.	Akira KOIZUMI
協同研究者	東京大学医学部助教授 松 本 信 雄 Assoc. Prof., Faculty of Med., Tokyo Univ.	Nobuo MATSUMOTO
	山梨医科大学講師 飯 島 純 夫 Lecturer, Medical Univ. of Yamanashi	Sumio IHMA
	東京大学医学部助手 矢 野 栄 二 Assist., Faculty of Med., Tokyo Univ.	Eiji YANO
	東京大学医学部助手 森 本 兼 囊 Assist., Faculty of Med., Tokyo Univ.	Kanehisa MORIMOTO
	杏林大学保健学部助手 金 子 哲 也 Assist., Faculty of Health Sci., Kyorin Univ.	Tetsuya KANEKO
	杏林大学保健学部助手 清 水 真 Assist., Faculty of Health Sci., Kyorin Univ.	Makoto SHIMIZU

The purpose of this study was to examine whether or not the concept of quantitative structure-activity relationships (QSAR) is relevant to the understanding of the genotoxicity and general toxicity of environmental chemicals.

Firstly the cytotoxicity of alkylamines was examined by a microtiter system using human diploid cells and the quantitative relationships between the threshold value for toxicity and chemical structure parameters were shown. Similar relationships were drawn from data on the nitrosation of alkylamines.

A detailed analysis of Druckrey's data on the acute toxicity and carcinogenicity of dialkyl-nitrosamine was carried out. Regression analysis of both acute toxicity and carcinogenicity of these compounds using chemical structure descriptors showed high correlation coefficients and QSAR were observed. It was concluded that both general and genetic toxicity of alkylamines and their nitrosated derivatives can be analyzed using the concept of QSAR. However, among the genotoxic effects of nitrosamines, mutagenicity failed to fit these relationships.

In order to investigate further application of QSAR for mutagenicity, a pattern recognition method was used. The mutagenicity of a series of nitrobenzene derivatives was examined by Ames' test. Among them, the mutagenicity of 87% of halogenated nitrobenzenes was correctly classified by discriminant analysis when the C-13 NMR chemical shift values were used as a descriptor. The mutagenicity of all the tested nitrobenzene derivatives was also classified sufficiently using the same descriptor. In addition, the largest discriminant function coefficient of C-4 (para to nitro-base) electron density suggested a mechanism of mutagenicity. The same method was applied to a broader series of compounds listed in "Environmental Mutagen Data Series (Vol. 1)". As the structure parameter the C-13 NMR chemical shift from a computer data base

was used. As a result, the chemicals with sufficient data for both structure and activity were shown to follow QSAR, however the number of such chemicals was restricted. It became obvious that there is a necessity to develop both the measurement of toxicological and physico-chemical properties and for a data base system relating them.

In conclusion the valuable role of QSAR in the toxicity estimation of environmental chemicals was confirmed and the necessity to develop further studies was emphasized.

研究目的

今日までの科学技術の進歩と工業発展の中で人類は多数の化学物質を産業活動や生活の中で使用するようになってきた。その結果、化学物質に統一背番号をふった Chemical Abstract の registry number は 1980 年に 500 万を越え、その後も年々数 10 万ずつ増加しているといわれる。したがって今日我々は常に膨大な量と種類の化学物質に取り囲まれ、その影響を受けて生活していると考えなければならない。従来までの経験と研究で、これらの化学物質の中に人体に対して深刻な健康影響を与えるものが数多く知られている。また、人間のがんの 8 割以上が環境化学物質によって引き起されるという考え方が広く支持されている。したがって、化学物質の毒性を早期に知り、必要な防護対策を講じることは極めて重要といえよう。これまで化学物質の毒性についての研究は精力的になされてきたとはいえ、数的に考えてみると、我々の知っていることはまだまだ少ない。その上毒性検査には大変な時間と費用を要する現状で、むしろ新規化学物質の登場に研究が追いつかぬ感すらある。そこで何らかの方法で従来の研究結果を整理し、今後の研究を重要度の高いものを中心に的をしぼることが必要であると考えられる。

一般に環境化学物質の生体影響には従来まで広く行なわれてきた急性・慢性毒性を中心とした一般毒性と、発がん・突然変異などの遺伝毒性がある。このうち遺伝毒性については、近年急速に関心が高まり、さまざまな角度から研究がすすめられているが、それと、これまでに行なわれてきた一般毒性の研究との間には方法論的にも、また毒性の考え方の上でも、現状ではなお大きなへだたりがあるといえよう。このへだたりを埋め、両者

を統一的に理解する一つの考え方として、本研究は遺伝毒性、一般毒性を通して毒性の閾値を定量的に取り扱い、それを化学物質の構造と関連して理解することを試みる。そして究極的にこの考え方が、化学物質の毒性検査の体系化、合理化に有効か否かを考察するものである。

研究の経過—成果

1) 定量的構造活性相関

化学物質の引き起こす生物学的作用と化学構造や物理化学的物質との間に、一定の関係が存在することは古くから知られていたが、近年量子化学の知識と多変量解析の技術が導入され、定量的構造活性相関と呼ばれて大きな前進を遂げている。(図 1)

今日広く用いられている定量的構造活性相関の手法としては、Hansch と藤田によって提唱された線形自由エネルギーモデルに基づく重回帰分析の手法と、パターン識別の手法が代表的なものとして挙げられる。

このうち Hansch・藤田のモデルは一般に次の式によって示される。

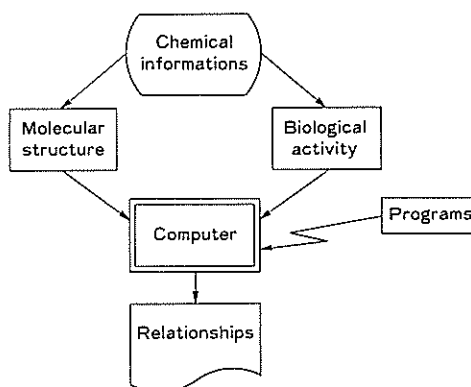


Fig. 1. Quantitative structure-activity relationships

$$\log(\text{B.R.}) \equiv \log(1/c) = k_1 \pi^2 + k_2 \pi + k_3 \sigma + k_4 E_s + k_5$$

ここで B.R. は量的に表現される生物学的反応。 c は毒性の閾値などの効果発現濃度 (投与量)。 π は化学物質の分配係数。 σ , E_s は同じく化学物質の電子的パラメーター, 立体パラメータをそれぞれ示す。なおこれらのパラメータの物理化学的意味づけとして, π^2 と π は化学物質が生物系において作用する部位までの輸送過程に, $\pi \cdot \sigma \cdot E_s$ は作用部位における実際の反応活性に関与すると考えられている。

一方, パターン識別の手法は, 定性又は半定量的な形で結果が得られた生物学的反応の解析を行なうのによく用いられ, 化学物質側のパラメーターとして, Hansch・藤田法でも用いた分配係数などの他, 構造式から直接読み取れる, 炭素数・不飽和結合の数・リングの数・活性基の数等々を使い, 物質側のパラメーターの中で生物学的反応の寄与するものをさがし出していく方法である。

Hansch・藤田法においても, パターン識別法においても, コンピュータの使用が非常に重要な役割を果たす。すなわち, 重回帰分析や判別分析という大量のデータを含む多変量の解析は, 今日ほとんどコンピュータに依存してなされる。加えて, 解析に用いる化学物質側の情報は近年コンピュータに蓄積され用いられるようになってきた。また, パターン識別のディスクリプタ (説明変数) を構造式から読み取ること, コンピュータ画像上で直接行うことが可能になってきている。以下に述べる研究において, 我々は東大大型計算機センターのコンピュータ M200H を主に用い, 一部マイクロコンピュータ FM8 を補助に用いた。

2) アルキルアミンの細胞毒性

我々には上に述べた定量的構造活性相関の手法の一部を用い, 環境化学物質の一般毒性と遺伝毒性の両者においてその毒性の閾値を解析するのに有効な方法が得られるか否か検討した。実際に解析の対象としてまず取りあげたのはアルキルアミンである。アルキルアミンは化学工業の原料として重要で, 産業現場で非常に大量に生産, 使用され, 皮膚障害など急性の (一般毒性) 障害が, 今日で

も数多く報告されている。一方, アルキルアミンは亜硝酸などの共存下, 容易にニトロ化され, 発がん物質としてよく知られたニトロソアミンを生じる。加えてアルキルアミンの中には食物や生体構成物質として自然の状態でも人体内に存在し, 唾液中の亜硝酸により, ニトロソ化されるため, ニトロソアミンは人体のがん原物質のもっとも重要なものの一つと考えられている (遺伝毒性)。

アルキルアミンの一般毒性の定量的構造活性相関解析に当たって我々は, まず Hansch らの式の左辺に当たる毒性の指標を迅速に得るために, 培養細胞を用い, マイクロタイター法で化学物質の細胞毒性を指標化する方法を開発した。本方法は血清学的診断で頻用されるマイクロテストプレートの各 Well に細胞を播種し, トランスフェープレート上で倍数希釈系列を作った化学物質を加えて, 細胞の生着増殖に及ぼす化学物質の影響を見る方法である。ここでは細胞としてヒト由来線維芽細胞の IMR-90 を用い, 化学物質としては, モノアミン, ジアミン, エチレンアミンの 3 グループの脂肪族アミンを検討した。実験結果の判定に当たっては, 72 時間の培養後, プレート底面に単層で増殖した線維芽細胞にギムザ染色を行なって観察し, 生存細胞の群が認められる閾値 (限界濃度) を最小細胞増殖阻止濃度 (MIC) と定めた。

MIC をアミンのグループごとにアミン分子中のアルキル鎖の炭素数 (n) に従って配列すると一定の関係が認められた。そこで重回帰分析を行なうと,

$$\text{モノアミン: } \log(1/\text{MIC}) = -0.016 n^2 + 0.44 n - 2.19$$

$$\text{ジアミン: } \log(1/\text{MIC}) = 0.018 n^2 - 0.07 n - 0.53$$

と, 互いに向きの異なる 2 次曲線が得られ, 相関係数はそれぞれ $r=0.96$ と $r=0.98$ であった。ここではまず単純に炭素数を物質側パラメーターとしたが, 炭素数と Hansch らの式にいう分配係数はもちろん同義ではない。本来分配係数は水: オクタノール系で実際に測定されるが, 我々はこれを迅速に求めるために, クロマトグラフィー法

を用いた。すなわち、高性能薄層クロマトグラフィー (HPTIC) を用い、先の実験に使用したアミンの R_F を求めて、これより $R_M (= \log(1/R_F - 1))$ を各アミンについて算出した。HPTLC を用いることにより物質側パラメーターの算出は極めて容易、かつ迅速にすることができた。このようにして得られた R_M はモノアミンとジアミンでは n と高い相関を示し、MIC に対してそれぞれ次のような回帰式を得た。

$$\text{モノアミン: } \log(1/\text{MIC}) = 18.9R_M^2 + 3.48R_M - 1.12$$

$$\text{ジアミン: } \log(1/\text{MIC}) = 1.30R_M^2 - 2.59R_M + 0.82$$

(相関係数はそれぞれ $r=0.97$, $r=0.98$)

一方、エチレンアミンにおいては、 R_M は n の変化に対して変化が乏しくほぼ一定であったが、MIC も同様にほぼ一定であった。これらの結果はアルキルアミンの一般毒性の閾値が、定量的構造活性相関で解析できることを示すが、さらに、 R_M 値を用いて化学物質の毒性の予測をすることの可能性をも示唆するものである。

3) アルキルアミンのニトロソアミンの急性毒性

アルキルアミンが先に述べたようにニトロソ化され、ニトロソアミンになる過程について、酵母や唾液を使った実験の報告がある (Yang F. S. *et al.* 1977, Tannenbaum, S. R. 1978)。これらの報告を、基質であるジアルキルアミンの炭素数で整理してみた。するといずれの報告も、炭素数とニトロソ化の反応速度が平行関係にあることがわかった。定量的な解析を行なうには十分な資料ではなかったが、構造活性相関の成立を示唆する結果であった。

そこで生成されたジアルキルニトロソアミンの毒性について、まず急性毒性 (一般毒性) から検討を行なった。急性毒性と次に述べる発がん性についての資料は、Druckrey (1967) が BD ラットを用いて行なった 63 種のニトロソアミンによる実験のうち、経口投与でがんが生じたジアルキルニトロソアミン 13 種の実験成績を用いた。なお、このうち n -アルキルニトロソアミンの 8 種については別に取り出して計算した。ここで急性毒性の

パラメーターは 50% 致死量 (LD_{50}) である。また、物質側パラメーターとしては単純に炭素数を指標としてもある程度の相関は得られたが、最終的に Hansch の式に基づき、Druckrey の報告したヘキサソリン: 酸緩衝液系の分配係数 (P) より $\pi (= \log P)$ を、また α 炭素の置換基定数 (Taft の σ^*) を定数表より求めた。その結果、 n -ジアルキルニトロソアミンでは、

$$\log(1/LD_{50}) = -0.12\pi^2 + 0.50\pi + 1.15\sigma^* + 2.17$$

$(r=0.99, s=0.02)$

範囲を広げた (イソ体や不飽和脂肪族も含めた) ジアルキルニトロソアミンのグループでは、

$$\log(1/LD_{50}) = -0.13\pi^2 + 0.52\pi + 0.83\sigma^* + 2.25$$

$(r=0.80, s=0.38)$

と、ほぼ満足すべき結果が得られた。

4) ジアルキルニトロソアミンの発がん性

上と同じ Druckrey の報告から発がん性についての実験結果を解析した。物質側パラメーターは同じ π と σ^* を用いたが、物質の発がん性の指標としては、50% 発がん投与総量 (D_{50} : mol/kg) を用いた。ここで異なる Cancer induction time (t) を統一的に扱うため t と 1 回投与量との関係式を用い、 $t=300$ (日) に変換した上で D_{50} としている。

結果は、 n -ジアルキルニトロソアミンでは、

$$\log(1/D_{50}) = -0.38\pi^2 + 1.52\pi + 1.13\sigma^* + 1.08$$

$(r=0.94, S=0.36)$

ジアルキルアミン全体としては

$$\log(1/D_{50}) = -0.31\pi^2 + 1.43\pi + 1.32\sigma^* + 0.59$$

$(r=0.70, S=0.75)$

であった。

以上のように発がん性という指標においても、ジアルキルニトロソアミンは定量的構造活性相関が成立することが確認された。

5) 変異原性における定量的構造活性相関

発がん性と並ぶ遺伝毒性の他の一つの重要な指標は変異原性である。特に Ames らによるサルモネラ菌と動物肝細胞ミクロゾームを用いた方法の開発は、この分野における研究を非常に進歩させた。我々はニトロソ化アルキルアミンの変異原性を Ames のサルモネラ菌 TA100 と TA 98 を

用い、肝ミクロゾーム存在下で検討した。その結果、現在までのところ明らかな構造との関係は見いだし得ていない。特に低分子のニトロソアミンは揮発性が高く、*in vitro* 培養中での濃度のコントロールが困難なこと。培地の pH・添加酵素などについて今後さらに検討の余地がある。ニトロソアミンの変異原性については非常に多くの報告がある。これらのうち米国の Rijinsky らのグループは環状ニトロソアミンにおいて構造と変異原性の関係を報告している一方で、アルキルニトロソアミンについては、一定の関係は得られなかったとしており、現在までの我々の考え方と同様である。

6) ハロゲン化ベンゼンの変異原性における検討

変異原性における定量的構造活性相関の成立をさらに検討するため、同じ Ames のサルモネラ菌を用いた実験でハロゲン化ベンゼンのグループの変異原性について、検討を行なった。実験はクロロおよびフルオロ基のついたニトロソベンゼン 21 種、と 9 種のクロロまたはフルオロベンゼンについて、肝ミクロゾーム存在下と非存在下で TA-98, TA-1538, TA-1537, TA-100, TA-1535, における復帰突然変異コロニー数を測定した。上の物質の中でニトロ基のついた 15 物質が変異原性を示し、ニトロ基のないものはすべて変異原性を示さなかった。そこで、定量的構造活性相関検討の対象として、ハロゲン化モノニトロベンゼンの 15 種にしぼり、肝ミクロゾームによる代謝活性化を行なわなかった場合の変異原性試験の結果を目的変数として解析を行なった。ここで変異原性は無処置対照群のコロニー数に対する比から各菌群の結果を総合して、(-), (+), (H), (H+) の 4 段階に分け、判別分析の手法を用いた。説明変数としての物質側パラメーターはこのグループの物質内では、分配係数より電子的パラメーターが物質ごとに特徴的に表現された。また電子的パラメーターの中で、各位置の置換基の影響をもっとも単純に求めうる、C-13NMR 化学シフト値を説明変数として判別分析を試みた。計算はまず直接法で、ベンゼン環の六つの炭素各々の化学シフト値の影響を求めた上、判別を行なった。その結

果、15 種の化学物質のうち 13 種が(-)から(H+)までのいずれかの領域に正しく判別され誤判別された 2 物質も、第 2 の可能性群の中では正しく判別されていた。次に判別に用いる説明変数を危険率を 5% として Wilks 法により選択した場合について計算を行なった。その結果、ニトロ基のついた炭素と、それに対してパラの位置にある炭素の二つの C-13NMR 化学シフト値のみを用いることにより 73% の適中率を得ることができた。このことは標準化判別係数で示される各変数の寄与率でもパラの位置のそれが最大であったことから理解された。

さらに変異原性の結果を TA-100 のものに限り 3 群に分けて判別を試みると、Wilks 法による変数選択の結果、C4 の NMR 化学シフト値だけで、87% の判別をすることができた。

以上はここで用いた物質のグループの集団内部において成立したということである。そこで、この方法の妥当性を外部基準において示すため、1 物質ずつ除外し残りの物質で判別係数を求め、この係数を用いて除外した物質が正しく判別されるか否か検討した (leave one out 法)。その結果、15 回の検討で 11 回正しい判別ができ、一応、外部基準に対してもある程度の判別力があった。そしてそのことは、未験物質についての毒性予知の可能性を示すものといえよう。

なおここで用いた判別分析の計算は、目的変数、説明変数ともにデータが正規分布することを仮定して適用されているが、変異原性が順位尺度であることをはじめ、データの正規性は成立していない。実際には線形判別分析は非正規性データにもかなり適合するので大きな問題はないが、近年、ノンパラメトリックなデータ処理の方法として、森口が提案している適応最小自乗法での計算も合わせて行なった。

その結果、全体の結果を通した解析では、14 回の適応計算で 15 物質中 12 物質が正しく判別された。また、TA100 の結果だけ用いると 6 回の適応計算で前述した線形判別分析と同様 15 物質中 13 物質が正しく判別され (87%) 相関係数も 0.90 という高い数字であった。ここで求められ

た回帰式の係数を見てみると、やはり C4 位置のパラメータに対する係数が最大で、パラ位の寄与の重要性を示していた。

7) C-13NMR 化学シフト値データの取り扱い

ここまでの研究で定量的構造活性相関解析の構造側指標の一つとして C-13NMR 化学シフト値の有用性が明らかになってきた。これは芳香族ばかりでなく、脂肪族においても有用でアルキルニトロソアミンの発がん性の解析で、 α 炭素の C-13 NMR 化学シフト値を用いて、先に示した Taft の σ^* 値を用いた場合と同様な結果が得られている。

C-13 NMR 化学シフト値はその測定機器さえあれば比較的容易に測定することはでき、既にかなりのデータの蓄積がある。そこで、データ・ベースを用いた定量的構造活性相関解析の展開を意図し、C-13NMR 化学シフト値のデータ・ベース RDB-SPIRES (豊橋科学技術大・佐々木慎一教授の開発による) にアクセスし、変異原性データとの対応を検討した(後述(8))。一方、芳香族の場合、ベンゼン環の各炭素ごとの化学シフト値は、結合置換基による化学シフト値の加成則が考えられているので(実測値と加成則による計算値とは必ずしも一致しないがかなり適合する)これに基づいた置換基ごとによる化学シフト値を求める簡単なプログラムを作成した。

8) ニトロベンゼンの変異原性の定量的構造活性相関による解析

5) に述べたハロゲン化ニトロベンゼンの変異原性についての解析を発展させ、より広い範囲のニトロベンゼンのグループの変異原性について同様の研究を行なった。ここでの検討の対象は 16 種の置換基について、メタ・パラいずれかの位置にモノ置換されたニトロベンゼン 32 種である。実験は Ames のサルモネラ菌 TA98 と TA100 を用い、はじめ肝ミクロゾームを添加せず変異原性を調べ、陰性の結果を得たものについては、さらに肝ミクロゾーム存在下で実験を繰り返した。そして最終的な変異原性の有無によって物質を群に分けその所属を判別の目的変数とした。説明変数である物質側パラメータとしては、各置換基の

各位置ごとの疎水性パラメータ (π)、電子的パラメータ (σ)、field 効果 (F)、共鳴効果 (R) および置換基の位置を示すダミー変数 (mp) を用い判別分析を行なった。その結果、直接法では 78%、危険率 5% として Wilks 法で変数選択を行なうと、 mp , R , σ が選択され、81.5% の正答率で判別が行なわれた。ここで mp が第 1 に選択されたことにも示されるように、置換基の位置が、変異原性の有無に大きく影響することが分かった。そこで位置と共鳴効果を総合的に表現する、C-13NMR 化学シフト値を用い、物質もオルト置換体も加えて、判別を試みた。その結果やはり 80% の正答率で判別が行なわれ、C4 ニトロ基にパラの位置の電子状態が、変異原性決定に最も重要な役割を果たすことが推察された。

9) 環境変異原データ集についての解析

ここまで用いてきた手法と考え方を一般化し、環境変異原のデータ全体の整理をめざして、賀田、石館監修「環境変異原データ集(1)」に収載された 1708 種の化学物質に関するデータにつき検討した。この中でベンゼン環を一つのみもち、他のリングがない芳香族化合物は 226 種もあった。そして、この中で Ames のサルモネラ菌 TA98 と TA100 での結果の両方、もしくはいずれか一つがあるものが 90 染色体異常や SCE などのリンパ球を用いた結果があるものを加えても 120 種であった。そういう生物学的活性のデータに対し化学物質の構造側パラメーターとして、C-13NMR 化学シフト値が RDB-Spires から得られたものは 7 種、Chemical Abstract と C-13NMR データブックより得られたものが 13 種と決して多くなかった。そこでその他のものは 6) で述べた置換基効果の加成則によるプログラムから計算で 55 種のものをもとめることができた。そこで主に計算値による構造側パラメーターを以下に用いた。変異原性の指標は肝ミクロゾームを使用しての結果の有無で陰性・陽性がそれぞれ更に二つに分かれ、これに(±)を加えて 5 種類に結果の記載が分類できる。これを例えば TA98 の結果について、全 56 種を(±)を境に二つに分けて判別すると 68% の正答率であった。これから(±)と肝ミクロゾー

ム添加後初めて陽性になるものを除くと、43種で、72%、さらに結果が陰性とされ、肝ミクロソーム添加実験の記載がないものを除くと84%の正答率で判別することができたが、対象とできたのは種の物質のみであった。しかし、対象とする化学物質が同じ芳香族とはいえ、置換基のバラエティが増すとともに、正答率が下がり、なにより構造と活性両方について同時に十分なデータを得られるものが少なく、毒性検査、物性の測定、およびデータベースの整備のそれぞれの進展を待たざるを得ないといえよう。

まとめと今後の課題

一般に化学物質の代謝経路と、それぞれのレベルにおける生物学的影響を、近年特に重視されている発がん性に重点を置きつつ示したものが図2である。この経路は、①前駆物質の前発がん物質、さらに究極発がん物質への代謝、それによるDNAなど遺伝情報を伝える生体高分子の損傷、という物質の流れと②物質のそれぞれの段階における生体に対する毒作用とその発展、および③解毒・排除という要素から成り立っており、②には急性・慢性毒性の一般毒性と発がん性などの遺伝

毒性が含まれる。これをニトロソアミンの例で具体化したのが図3であるが、我々はアルキルアミンという前駆物質から出発して、その細胞毒性、ニトロソ化、ニトロソアミンの急性毒性、発がん性というように上の経路の主なステップにおける統一的な法則性一定量の構造活性相関の成立一を検討してきた。そこで明らかになってきたことは、我々が検討し得たのは非常に限られた範囲の物質についての限られた例ではあるが、その中で、一般毒性と遺伝毒性の両者をとおして、定量的構造活性相関の手法で、解析することができたということである。さらに、今日急速にデータが蓄積されつつある変異原性について、より広い範囲の物質について検討を行ない、定量的構造活性相関の考え方で結果を整理していくことの可能性を示すことができた。

ここでの経験をふえんし、環境化学物質の毒性評価において定量的構造活性相関の果たす可能性についてまとめてみると次のようなことがいえよう。

- 1) 化学物質の毒性についての経験的な知見を法則化し、一般式に帰納する。

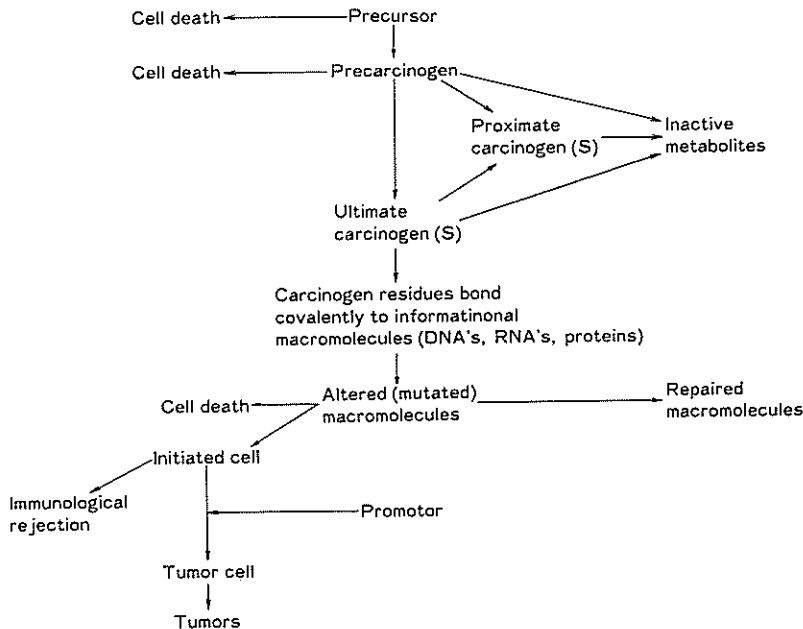


Fig. 2. The overall metabolism of the majority of chemical carcinogens.

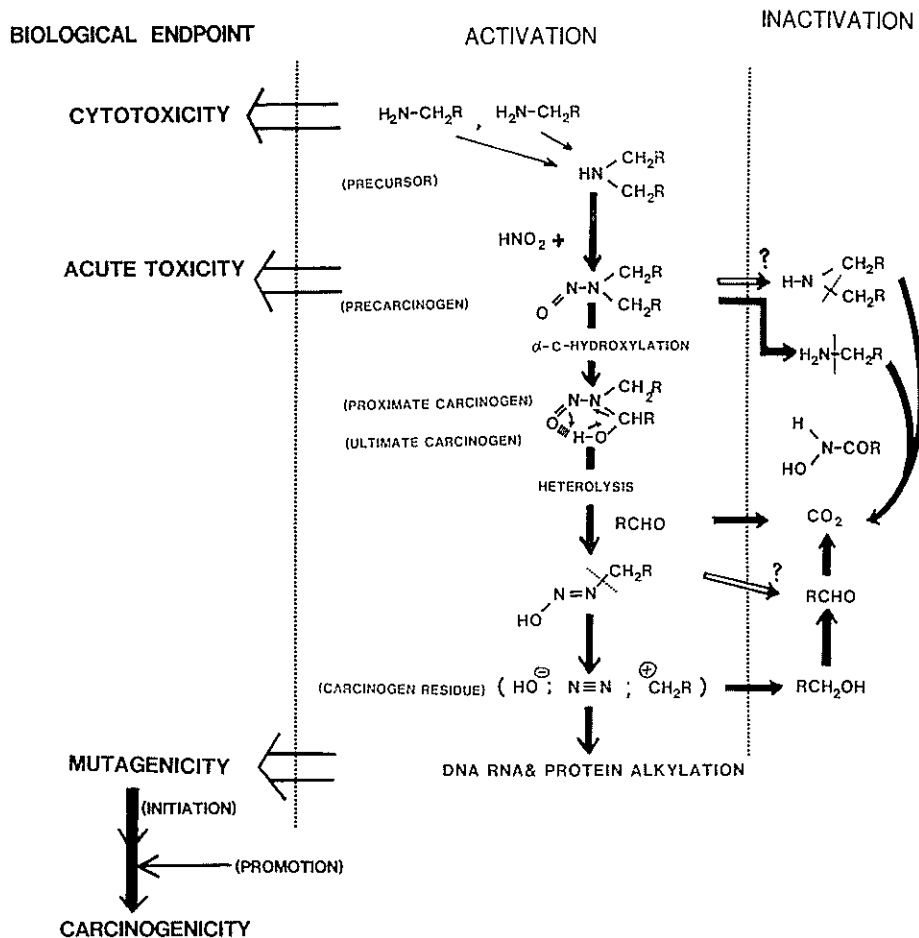


Fig. 3. Metabolism and toxicities of alkylamines.

- 2) 帰納式からの内挿により、未試験物質の毒性の予測に役立つ。
- 3) 化学物質が毒性を発現する機序についての示唆を与える（パラ位の電子密度の変異原性発現への関与など）。
- 4) 毒性検査のシステムを合理化し、検査の時間や費用の節約に役立つ。
- 5) 多数の化合物の毒性データを数式の形に圧縮し、情報としてコンピュータ化することに役立つ。

しかし、こういう可能性に対し、現状では試行錯誤や経験的な適用が多く、狭い範囲の個別的な化合物群ごとに適用されているのみで普遍的な法則は見いだされていない。すなわち、化合物群の範囲を広げると、相関係数や判別の正答率で示さ

れる解析の精度が落ちる。逆に精度を上げるためには化合物群を均一な集団にしぼらざるを得ず、そのことは適用範囲をせばめるという二律背反が存在する。さらに現実にはこの解析に用いる構造側、生物活性側の両者のデータのどちらも十分なものは少なく、このことも適用範囲をせばめる結果につながっている。

だが研究の目的でも述べたように、今日の膨大な環境化学物質の毒性を調べ、それらの毒性発現機序を解明することは緊急の課題である。折しも、最近、米国環境保護局の化学物質の諸データと毒性データの体系的なフェイル化のプランが報告されたが、最終的に構造活性相関の考え方がその中に導入されているという。我が国でも今後この立場における研究が発展することの必要性は極

めて高いといえよう。

研究発表

- 1) Yano, E., Yoshioka, M., and Koizumi, A.: Relationship between chemical structure and cytotoxicity of aliphatic amines examined by a microtiter system with cultured fibroblasts, *Jpn. J. Ind. Health*, **23**, 537-544 (1981).
- 2) 矢野栄二, 清水 真: 芳香族ハロゲン化合物の突然変異誘発性と構造活性相関, 第8回構造活性相関シンポジウム講演要旨集 pp. 16-20, 1981 (東京).
- 3) 矢野栄二, 小泉 明: ジアルキルニトロソアミンの発癌性における構造活性相関, *日本衛生学会誌*, **37**, 92 (1982).
- 4) 矢野栄二: 環境化学物質の毒性検査における定量的構造活性相関の応用, 国際科学振興財団第23回分子設計研究会, 1982 (東京)
- 5) Morimoto, K., Wolff, S., and Koizumi, A.: Metabolism of benzene and its effects on chromosomes of human lymphocytes in culture, Third International Conference on Environmental Mutagens, (Abstract), p. 136, 1981. (Tokyo)
- 6) 森本兼義・小泉 明: ベンゼンの代謝と姉妹染色分体交換 (SCE) の誘発について, 第55回日本産業衛生学会講演集, p. 338, 1982 (名古屋)
- 7) Morimoto, K.: Induction of sister chromatid exchanges and cell division delays in human lymphocytes by microsomal activation of benzene, *Cancer Research* (in preparation)
- 8) Shimizu, M., Yasui, Y., and Matsumoto, N.: Structure specificity of aromatic compounds with special reference to mutagenic activity in *Salmonella typhimurium*—a series of chloro-, fluoro-nitrobenzene derivatives, *Mutation Research* (in preparation).