

学位授与番号	医博乙第1142号
学位授与年月日	平成3年10月16日
氏名	松木光子
学位論文題目	アセトニトリルの生体作用 —他種のニトリル類との作用比較—

論文審査委員	主査 教授 橋本和夫
	副査 教授 岡田晃
	教授 正印 達

内容の要旨および審査の結果の要旨

アセトニトリルは、極性が高く、水やアルコール類ともよく混合するすぐれた溶剤で、各種有機合成の原料、脂質類の抽出溶剤としてよく使用されている。

一方アセトニトリルによる急性中毒例も多く報告されており、その毒性はニトリル類一般に共通する生体内でのシアン基（青酸基）の遊離による急性シアン中毒によるものと考えられている。

しかし、アセトニトリルの毒性作用については、1) 動物による感受性の差、2) 急性中毒と遊離シアンの関係、3) アセトニトリルの生体内分布、4) アセトニトリルの神経毒性などの疑問点が残されている。そこで、アセトニトリルの生体作用に関してこれら疑問点を明らかにし、産業現場での健康管理上の基礎となる知見を得る目的で研究を行った。

すなわち、アセトニトリルに対する動物の感受性の差と遊離シアンとの関係、アセトニトリルの体内分布、および培養神経細胞の増殖に対する作用を指標としてアセトニトリルの神経障害作用をしらべ、他の脂肪族ニトリル類と比較した。とくにニューロblastoma細胞に対する作用機序を知るため、増殖への影響と油-水分配率との関係を検討した。その結果は以下の通りである。

1. マウスとラットの同等量によるアセトニトリル急性中毒後の血中シアン量は、マウスがラットの約10倍であった。
2. 肝、脳中のシアン量は他のニトリル中毒時に比べて少量であった。
3. [^{14}C] -アセトニトリル1回投与後、放射能は主に酸溶性分画に分布した。
4. 放射能は血液、腎、肝、肺に多く分布し、他の組織はこれらの約50%で均等に分布していた。
5. 放射能は投与7日後、24時間後の1/5に減少した。
6. 7日間繰り返し投与後も同様の分布を示し、特に組織中への蓄積性はなかった。
7. アセトニトリルのマウスニューロblastoma N18TG-2細胞増殖への50%阻害度は17.8mMで、ラットグリオーマC₆細胞に対しては20mM以上であった。
8. アセトニトリルを含む10種のニトリル類の油-水分配係数logPとN18TG-2細胞増殖阻害作用log(1/ED₅₀)との間には、logP約0.2を頂点とする回帰式が得られた。
9. アセトニトリルはN18TG-2細胞に樹状突起の減少、細胞体の扁平化をもたらした。

以上の成績は、従来明らかでなかったアセトニトリルの生体作用をとくにシアン遊離、生体内動態および神経作用などとの関連で解明した点で、毒性学上および産業衛生上価値ある業績と評価された。