総説

有機溶剤とその関連物質の定量的構造活性相関

谷井 秀治*

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ORGANIC SOLVENTS AND RELATED CHEMICALS

Hideji TANII

The number of chemicals used in industry is increasing, and as a consequence workers in chemical industries are thought to have many opportunities for being exposed to chemicals. For organic solvents, although a number of studies have shown the toxicity of individual chemicals, there are a relatively small number of studies that have described their toxicity in terms of a quantitative structure-activity relationship (QSAR). In the present article I first introduced an outline of the method of QSAR (Hansch's method), and then reviewed the literature on QSAR of industrial chemicals, principally organic solvents and related chemicals as follows:

1) A review was made of the studies of general toxicity of chlorophenols, alcohols, amines, anilines, phenols, ethers, alkanes, ketones, acrylates, methacrylates and nitriles. In almost all cases, the general toxicity is related to $\log P$, in which P is *n*-octanol/water partition coefficient, indicating the importance of the hydrophobicity of chemicals for their toxicities.

2) The QSARs of anesthetic organic solvents were reviewed. The chemicals analysed were ethers, alkanes, ketones, miscellaneous chemicals and anesthetic gases. It is shown that the relative anesthetic potency of anesthetic gases depends not only on the hydrophobicity expressed by $\log P$ but on a polar factor, while the potency of other chemicals depends largely on $\log P$.

3) The relationship of the structure of organic solvents to skin penetration or absorption was reviewed. QSARs reveal that the potency of skin penetration or absorption of solvents is a function of water solubility, $\log P$ or hydrogen bond number, each relating to hydrophobicity.

4) Some organic solvents have an effect on the upper respiratory tract. The established QSAR models considerably resemble corresponding equations for gas/liquid partition coefficients into organic bases such as tricesylphosphate.

5) The ecotoxicity of chemicals including solvents was reviewed. Overall, the relative toxic potency of chemicals is related linearly to $\log P$, indicating the importance of hydrophobicity in determining the toxicity of chemicals.

6) Although no QSAR has modeled the mutagenic activity of organic solvents, a few studies show the relationship between the structure and mutagenicity of haloalkenes. Finally, if QSAR could model the toxicity of a series of chemicals, it would serve our purpose of understanding the mechanism of toxicity and of predicting the toxic potency of chemicals in the same series tested.

Key words: quantitative structure-activity relationship; organic solvents; general toxicity; anesthetic property; skin toxicity; sensory irritation; ecotoxicity; mutagenicity

I. はじめに

産業衛生学で扱う物質の種類と数は膨大なものとなっている。これは産業的には有用でありながら、人間に有

害な作用を示すことが多いことに起因している。物質がもつこの有害な作用を研究する毒性学では一方では、毒性物質を作用物質として考え、毒作用にいたる作用機序を解明することによって逆に生体機能を明らかにする基礎科学的研究が可能である。他方では、毒性物質の中毒予防・管理、許容濃度の設定など社会的ニーズに応えるための応用科学的研究も必要である。このように毒性学は非常に守備範囲が広いと考えられる。しかも毒性と一

* 金沢大学医学部衛生学教室

平成6年1月24日受付

* Department of Hygiene, School of Medicine, Kanazawa University

Received for publication, January 24, 1994

Table 1. Descriptors for chemical structure.

Physicochemical	
1. general	melting point, boiling point, vapor pressure, dissociation constant, activation energy, heat of reaction, reaction rate constant, oxidation potential
2. hydrophobic	partition coefficient, solubility in water, parachor, chromatographic hydrophobic parameter
3. electronic	Hammett constant, substitution constant, ionization potential, hydrogen bond, dielectric constant, dipole moment
4. quantum chemical]	atomic charge, bond energy, resonance energy, energy of the highest occupied molecular orbit, energy of the lowest unoccupied molecular orbit, electron density
Steric	
	molar volume, molar refraction, Taft's steric parameter, Hancock's steric parameter, sterimol parameter

口に言っても、急性あるいは慢性毒性、神経毒性、発がん性、催奇形性、繁殖毒性、刺激性、変異原性、細胞毒性、生態毒性など多岐にわたっている¹⁾ので、個々の物質であってもその毒性の全体像を解明するのは困難なものとなっている。ところで数ある毒性のなかである特定のものに着目し、毒性物質を化学構造上関連性のあるものに限定すれば(ときには関連性のないものも含める)、毒性と化学構造との間に一定の関連性が導かれるはずであり、この仮説が成立すれば種々の物質について毒性と化学構造との関係を定量的に記述することが可能となる。

定量的構造活性相関 (Quantitative structure-activity relationship, QSAR) 法はもともと医薬品や農薬の研究で用いられていた方法で、近年アメリカで Hansch や Free らが数式モデルを導入して以来大いに進歩した^{2,3)}。一方、QSAR 法に対して定性的構造活性相関法もある。例えば、*n*-ヘキサンの神経毒性研究から明らかになったように、最終的に生体内で γ -ジケトンに変化する有機化合物が神経毒性を示すことを解明した研究⁴⁻⁷⁾は有機溶剤の毒性学でのよい例である。しかしながら、この γ -ジケトン仮説は、*n*-ヘキサンやその関連化合物の神経毒性の研究の結果として導きだされたものであり、研究の企画の段階から化学構造と毒性との関係を意図していた訳ではない。対照的に、研究企画の段階で化学物質の構造と活性(毒性)との相関を求めようとするのが QSAR 法である。この QSAR 法は既に毒性学研究の方法論として少しずつ応用されてきている。本論文ではまず QSAR 法の概略を示すが、更に詳しい解説は成書^{2,3,8,9)}に譲る。次に、化学物質を有機溶剤とその関連物質に絞り、種々の毒性への QSAR 法の最近の

応用例を概観し、その中で毒性物質の作用機序解明や毒性予測にとって QSAR 法が有効であることを示してみたい。

II. QSAR の構成要素

QSAR 法は化学構造記述子、生物活性及び相関を求めるための手法から構成される。

1. 化学構造記述子

化学構造記述子とは分子の特性またはその物理化学的性質のことであり、Table 1 に示すように実に多くの記述子が用いられている。分類すると大きく二つに分けられる。一つは物理化学的性質であり、その中には一般的、疎水的、電子的、量子化学的の各性質が含まれる。他の一つは立体的性質を表わすものである。本論文では扱わないので Table 1 には載せていないが、三番目に分類される構造記述子がある。それには分子の部分構造、環の数、分岐の程度などが含まれる。

2. 生物活性

QSAR 法では研究者の目的によって生物活性が選ばれる。生物活性には一次的影響(生化学的 end point)から二次的影響(毒性学的影响の観察)まで含まれる。しかも、一般的に化学構造記述子に比べて生物活性の測定精度ははるかに低いことが特徴となっている。

3. 相関を求めるための手法

1) Hansch の手法⁹⁾

化学物質の生物活性はその化学物質の疎水性、電子的性質、及び立体的性質に大きく依存すると考え、各性質を表わすパラメータの関数であると仮定する。一般式は次のいずれかの式で表わされる。

$$\log BA = a(\log P)^2 + b \log P + c\sigma + dE_s + e$$

$$\log BA = a\pi^2 + b\pi + c\sigma + dE_s + e$$

BA：種々の置換基Xを持つある系列の化合物RXのメンバーの生物活性

$\log P$ ：log（オクタノール/水分配係数）

π ：疎水的パラメータ

σ ：電子的パラメータ

E_s ：立体的パラメータ

$a \sim e$ ：回帰分析によって求められる定数

回帰式の適合度は相関係数 (r)、標準誤差 (S)、及び F 値によって表わされる。ここで F 値は $F_{n-m-1}^m = \{r^2 / (1-r^2)\} \times (n-m-1) / m$ で定義され、 n は観測数、 m は独立変数の数を示す。

まず疎水的性質の特徴についてであるが、QSAR 法を用いた研究の初期では物質の疎水性を各種の有機溶媒/水分配係数として表わしていたが、多くの研究の結果、オクタノール/水分配係数 (P) が最も QSAR に適していることが現在判明している^{10,11)}。即ち、後述の例でも明らかなように、 $\log P$ を用いた QSAR の成功例が非常に多い。その理由は $\log P$ の持つ生物学的意義に求められており、一つはオクタノールが他の生体成分と適度に水素結合できること、他の一つは、 $\log P$ が化学物質の作用部位への輸送及び化学物質と作用部位との間の疎水の相互作用と関連している¹²⁾ことが QSAR に有利に働くようである。このように $\log P$ の重要性が認められ、更に $\log P$ から置換基定数 π が導かれて次のように定義される¹³⁾。

$$\pi X = \log P_{RX} - \log P_{RH}$$

RX：置換基Xをもつある化合物

RH：置換基Xを持たない (Xを水素で置換) 化合物
例えばメチル基の π 値は次のように定義される。

$$\pi_{メチル} = \log P_{トルエン} - \log P_{ベンゼン}$$

このようにして得られた各種置換基の π 値は数多く知られ、成書^{2,9)} に一覧表として載せてある。代表的な置換基の π 値を Table 2 に示す。トルエンの $\log P$ を知りたいときは、

$$\begin{aligned}\log P_{トルエン} &= \log P_{ベンゼン} + \pi_{メチル} \\ &= 2.69 + 0.56 \\ &= 3.25\end{aligned}$$

のように計算できる。

化学物質が毒性学的影响を発現するとき、最終的には既知あるいは未知の受容体との反応が重要であるが、化学物質の輸送過程と疎水の相互作用を表現している $\log P$ や π だけで十分毒性を記述できない場合も多い。その際、電子的相互作用や立体効果を表すパラメータ

(Table 1) が用いられ、その種類は多い。これらのパラメータの意義と概略については成書^{2,9)} に詳しく述べられている。後述の QSAR 適用例の中で若干紹介してみたい。

2) その他の方法

Free-Wilson 法、因子分析法、最短距離法などが使用されているが、後述の適用例では Hansch 法に中心をおくのでこれらの方法については成書^{2,9)} を参照されたい。

III. 毒性学での QSAR 適用

各適用例は Table 3 にまとめてある。この表で、 r 、 S が空欄のところがあるが、文献に記載のないことによる。 n は分析に用いた化合物の数、 r は相関係数、 S は標準誤差を示す。

1. 一般毒性

クロロフェノール類の培養細胞への毒性 (LC_{50}) は Eq. 1 に示されるように $\log D$ と σ に比例する。ここで $\log D = \log P - \log [1 + \text{anti log} (pH - pK_a)]$ であり、 D をイオン化と中性分子を考慮した分布係数という。 σ は Hammett の置換基定数である。クロロフェノール類の毒性は、その疎水性とミトコンドリアを含めた膜でのプロトン透過性を高める性質により決定されることが推定されている。

Dillingham ら¹⁵⁾ はアルコール類 ($n=15$) の pID_{50} ($=\log 1/ID_{50}$) と pH_{50} ($=\log 1/H_{50}$) の変動が Taft の立体置換基定数 $E_s(R_2)$ で各々 65% (Eq. 2) 及び 68% (Eq. 3) 説明されることを示した。ここで ID_{50} は細胞の成長を 50% 阻害するアルコールの濃度、 H_{50} はウサギの赤血球の 50% に溶血をひきおこすアルコールの濃度である。全 15 物質のうち、脂肪族アルコールに限れば、 pID_{50} と pH_{50} は Eq. 4 と 5 で示されいずれの生物活性も全変動の 98% が説明される。しかし残りのハロゲン化アルコール ($n=7$) については QSAR は不十分であった。彼らは他に第 1、第 2 アルコール、第 1 ハロゲン化アルコール等に分けて分析しているが、理想的には全アルコールを一つの式で表現できた方がよいと思われる。このことは後述の例でもいえることであるが、扱っている物質を分けて分析せざるを得ない場合もあるが、別々に分析する背景には物質を分けている因子が潜んでいる可能性が存在するからである。

Yano ら¹⁶⁾ は脂肪族アミンの培養線維芽細胞に対する QSAR を調べた。疎水性パラメータとして、よく用いられるフラスコ平衡法 (Flask-shaking 法) ではなく、高性能薄層クロマトグラフィーの $R_M (= \log(1/R_f - 1))$ 、

Table 2. Values for π .

Function	π	Function	π
B(OH) ₂	-0.55	4-Pyridyl	0.32
H	0.00	CH=CHCO ₂ C ₂ H ₅	0.86
Br	0.86	Cyclopentyl	2.14
CF ₃	0.88	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	0.60
CN	-0.57	C ₆ H ₅	1.96
COO-	-4.36	Cyclohexyl	2.51
CHO	-0.65	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₃ ⁺	-4.15
COOH	-0.32	C=O(C ₆ H ₅)	1.05
CH ₂ Br	0.79	CH=NC ₆ H ₅	-0.29
CH ₂ Cl	0.17	CH ₂ C ₆ H ₅	2.01
CONH ₂	-1.49	CH(OH)C ₆ H ₅	0.54
CH=NOH	-0.38	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	2.66
C=O(NHOH)	-1.87	CH=CHCOC ₆ H ₅	0.95
CH ₃	0.56	F	0.14
CH ₂ OH	-1.03	Cl	0.71
CH ₂ NH ₂	-1.04	I	1.12
C=O(CF ₃)	0.02	IO	-3.74
C=CH	0.40	IO ₂	-3.46
CH ₂ CN	-0.57	NO	-0.12
CH=CHNO ₂ (<i>trans</i>)	0.11	NO ₂	-0.28
CH=CH ₂	0.82	NH ₂	-1.23
COCH ₃	-0.55	NHOH	-1.34
CO ₂ CH ₃	-0.01	NHNH ₂	-0.88
CH ₂ COOH	-0.72	NHSO ₂ NHSO ₂ NH ₂	-2.11
C=O(NHCH ₃)	-1.27	5-Cl-1-tetrazolyl	-0.65
CH ₂ CONH ₂	-1.68	N=CCl ₂	0.41
C ₂ H ₅	1.02	N=C=S	1.15
CH=CHCN	-0.17	1-Tetrazolyl	-1.04
CH=CHCOOH	0.00	NHCHO	-0.98
CH ₂ CH=CH ₂	1.10	NHCONH ₂	-1.30
CH ₂ COCH ₃	-0.69	NHCSNH ₂	-1.40
CH ₂ OC=O(CH ₃)	-0.17	NHCH ₃	-0.47
CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-0.29	NHSO ₂ CH ₃	-1.18
3, 4-(CH ₂ CH ₂ CH ₂)	1.20	NHCOCF ₃	0.08
CH ₂ CH(NH ₃ ⁺)COO-	-3.56	NHCOCH ₃	-0.97
C ₃ H ₇	1.55	NHC ₂ H ₅	0.08
CH(CH ₃) ₂	1.53	N(CH ₃) ₂	0.18
CH ₂ N(CH ₃) ₂	-0.15	N(SO ₂ CH ₃) ₂	-1.51
2-Thienyl	1.61	N=NN(CH ₃) ₂	0.46
3, 4-(CH=CHCH=CH)	1.32	NHCOC ₂ H ₅	-0.47
CH=CHCOCH ₃	-0.06	NHCO ₂ C ₂ H ₅	0.17
C(CH ₃) ₃	1.98	N(CH ₃) ₃ ⁺	-5.96

Table 2. (continued)

Function	π	Function	π
NHC ₄ H ₉	1.45	OCH ₂ CON(Me) ₂	-1.36
N=NC ₆ H ₅	1.69	OCH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ O	-1.39
NHC ₆ H ₅	1.37	OCH ₂ CONHC ₆ H ₅	0.60
NHSO ₂ C ₆ H ₅	0.45	OCH ₂ CON(Me)C ₆ H ₅	0.12
N=CHC ₆ H ₅	-0.29	SO ₂ N(Me) ₂	-0.78
NHCOC ₆ H ₅	0.49	OCH ₂ CO- <i>c</i> -NC ₅ H ₁₀	-0.32
O ⁻	-3.87	2-C ₅ H ₄ N	0.50
OH	-0.67	NHC(=S)NHCHCH ₂ CH ₃	0.71
OCF ₃	1.04	CH=NNHCONH ₂	-0.85
CONH ₂	-1.05	CH=NNHCOC ₆ H ₅	0.43
3,4-(OCH ₂ O)	-0.05	CH=NNHCSNH ₂	-0.27
OCH ₃	-0.02	CH=NNHSO ₂ Me	-0.93
OSO ₂ CH ₃	-0.88	CH=NN(CH ₂) ₅	0.91
OCOCH ₃	-0.64	CH=NNHCONHNH ₂	-1.32
OCH ₂ COOH	-0.87	NHCOCH ₂ Cl	-0.50
OC ₂ H ₅	0.38		-0.25
OC ₃ H ₇	1.05		0.95
OC ₆ H ₅	2.08	<i>c</i> -N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	-0.77
OSO ₂ C ₆ H ₅	0.93	NHCH ₂ C ₆ H ₅	1.00
OCOC ₆ H ₅	1.46	N=NN(Me)COMe	0.54
SO ₂ (F)	0.05	OCH ₂ C ₆ H ₅	1.66
SF ₅	1.23	CSNH ₂	-0.64
SO ₃ ⁻	-4.76	CONHNH ₂	-1.92
SH	0.39	CH=NOCH ₃	0.40
SO ₂ (NH ₂)	-1.82	<i>c</i> -C ₃ H ₅	1.14
SCCl ₃	1.65	CH ₂ OC ₆ H ₅	1.66
SO ₂ (CF ₃)	0.55	CH=C(CN) ₂	0.05
SCF ₃	1.44	-C(NH ₂)=NH ₂ ⁺ Cl ⁻	-3.72
SCN	0.41	CH ₂ OCH ₃	-0.78
SOCH ₃	-1.58	C=CC ₆ H ₅	2.65
SO ₂ CH ₃	-1.63	NHC(=O)CH(Me) ₂	-0.18
SCH ₃	0.61	OC(=O)C ₆ H ₅	1.46
SCOCH ₃	0.10	COOC ₆ H ₅	1.46
SC ₂ H ₅	1.07	C(OH)(CF ₃) ₂	1.28
SO ₂ (C ₆ H ₅)	0.27	P(=O)(OMe) ₂	-1.18
SC ₆ H ₅	2.32	CH=CHC ₆ H ₅ (<i>trans</i>)	2.68
SeCH ₃	0.74	<i>n</i> -C ₄ H ₉	2.13
Si(CH ₃) ₃	2.59	3-NHC(=O)-C ₅ H ₄ N	-0.40
<i>c</i> -C ₅ H ₁₀ N-	0.65	NHCN	-0.26
OCH ₂ CONH ₂	-1.37		

The π values were cited from the literature.²⁾

Table 3. Relationships between biological activities and parameters.

Eq. No.	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>s</i>	Compound	Ref.	Type of activity
1	$pLC_{50}=0.592 \log D+0.890 \sigma+1.262$	9	0.992	0.074	Chlorophenols	14 LC_{50} =the concn. required to reduce the survival to 50% of control
2	$\log 1/ID_{50}=-0.787 E_s(R_2)+0.310$	15		Alcohols	15	ID_{50} =the concn. required to produce 50% inhibition of cell growth
3	$\log 1/H_{50}=-0.875 E_s(R_2)+0.166$	15		Alcohols	15	H_{50} =the concn. required to produce 50% hemolysis
4	$\log 1/ID_{50}=0.501 \log P-0.445 E_s(R_2)+0.01$	8		Alcohols	15	ID_{50} =the concn. required to produce 50% inhibition of cell growth
5	$\log 1/H_{50}=0.772 \log P-0.093$	8		Alcohols	15	H_{50} =the concn. required to produce 50% hemolysis
6	$\log 1/MIC=-19.900 R_M^2-3.481 R_M+1.117$	7	0.969	0.264	Monoamines	16 MIC =the concn. required to produce a minimum inhibition of cell growth
7	$\log 1/MIC=-1.304 R_M^2-2.594 R_M-0.823$	6	0.984	0.168	Diamines	16 MIC =the concn. required to produce a minimum inhibition of cell growth
8	$\log 1/I_{50}=-0.328(\log P)^2+1.301 \log P$ $-0.804 \sigma+0.486 HB_1+1.550 HB_2$ -0.622	19	0.887	0.270	Anilines	17 I_{50} =the concn. required to produce 50% inhibition of cell viability
9	$\log CFR_{20}=-0.914 \log P-0.164$	51	0.968	0.336	Alcohols, anilines, phenols	18 CFR_{20} =the concn. leading to 20% cofield rotation
10	$\log 1/LD_{50}=-0.09(\log P)^2+0.79 \log P+1.38$	5	0.985	0.104	Ethers	20 LD_{50} =the acute intravenous toxicity
11	$\log 1/LD_{50}=-0.11(\log P)^2+0.94 \log P+0.56$	6	0.976	0.102	Alkanes	20 LD_{50} =the acute intravenous toxicity
12	$\log 1/LD_{50}=-0.14(\log P)^2+0.93 \log P+1.56$	4	0.994	0.095	Ketones	20 LD_{50} =the acute intravenous toxicity
13	$\log 1/LD_{50}=-0.120(\log P)^2+0.417 \log P$ -1.734	13	0.946	0.085	Ketones	21 LD_{50} =the acute toxicity in control mice
14	$\log 1/LD_{50}=-0.423 \log P-0.735$	6	0.9909		Acrylates	22 LD_{50} =the acute oral toxicity
15	$\log 1/LD_{50}=-0.412 \log P-1.562$	8	0.795		Methacrylates	22 LD_{50} =the acute oral toxicity
16	$\log 1/LD_{50}=-0.219(\log P)^2+0.358 \log P$ -0.364	6	0.968	0.088	Dinitriles	23 LD_{50} =the acute oral toxicity
17	$\log 1/LD_{50}=-0.120(\log P)^2+0.487 \log P$ -1.182	9	0.898	0.156	Ethylene glycol ethers	24 LD_{50} =the acute toxicity in control mice

18	$\log 1/LD_{50} = -0.128(\log P)^2 + 0.566 \log P - 1.157$	9	0.931	0.149	Ethylene glycol ethers	24	$LD_{50} = \text{the acute toxicity in } CCl_4\text{-pretreated mice}$
19	$\log 1/LD_{50} = -0.5996(\log P)^2 + 1.127 \log P - 0.017$	13	0.964	0.184	Mononitriles	25	$LD_{50} = \text{the acute toxicity in mice}$
20	$\log 1/LD_{50} = -0.343 \log P - 0.138$	7	0.987	0.064	Mononitriles	25	$LD_{50} = \text{the acute toxicity in mice}$
21	$\log 1/LD_{50} = -0.371 \log P - 0.152$	16	0.890	0.180	Mononitriles	26	$LD_{50} = \text{the acute toxicity in } CCl_4\text{-pretreated mice}$
22	$\log 1/LD_{50} = -0.12(\log P)^2 + 0.08 \log P + 0.13 \ln K_{acorr} + 7.08$	21	0.90	0.08	Nitriles	27	$LD_{50} = \text{the acute toxicity in mice}$
23	$\log 1/IC_{50} = 0.788 \log P - 2.711$	12	0.991		Ketones	28	$IC_{50} = \text{the concn. required to produce 50\% inhibition of } ^3H\text{-DHA binding}$
24	$\log 1/IC_{50} = 0.511 \log P - 2.326$	12	0.978		Ketones	28	$IC_{50} = \text{the concn. required to produce 50\% inhibition of ATPase activity}$
25	$\log 1/AD_{100} = -0.09(\log P)^2 + 0.64 \log P + 1.63$	7	0.955	0.150	Ethers	20	$AD_{100} = \text{the dose required to produce 100\% loss of righting reflex}$
26	$\log 1/AD_{100} = -0.09(\log P)^2 + 0.76 \log P - 0.74$	12	0.910	0.192	Alkanes	20	$AD_{100} = \text{the dose required to produce 100\% loss of righting reflex}$
27	$\log 1/AD_{100} = -0.09(\log P)^2 + 0.49 \log P + 2.18$	7	0.906	0.309	Ketones	20	$AD_{100} = \text{the dose required to produce 100\% loss of righting reflex}$
28	$\log 1/C = -0.221(\log P)^2 + 1.038 \log P + 2.161$	26	0.966	0.101	Ethers	30	$C = \text{the dose required to produce 50\% loss of righting reflex}$
29	$\log 1/C = 0.94 \log P + 0.87$	51	0.971	0.280	Misc.	30	$C = \text{the dose required to produce 50\% loss of righting reflex}$
30	$\log 1/p = 1.166 \log P + 1.881 I - 2.106$	30	0.947	0.438	Anesthetic gases	32	$p = \text{anesthetic pressure}$
31	$K = 6.59 S - 52.78$	5	1.00		Chlorinated solvents	35	$K = \text{percutaneous absorption rate}$
32	$K = 2.13 S + 30.8$	3	0.871		Chlorinated solvents	35	$K = \text{percutaneous absorption rate}$
33	$\log K = 1.41 \log S - 0.297$	10	0.981		Hydrocarbons	36, 37	$K = \text{skin penetration rate}$
34	$\log K_p = 0.420 \log K_o - 2.354$	8	0.977	0.156	Alcohols	38	$K_p = \text{permeability constant}$
35	$\log K_p = 0.544 \log P - 2.884$	8	0.979	0.150	Alcohols	38	$K_p = \text{permeability constant}$
36	$\log K_p = 0.934 \log K_m - 2.891$	8	0.986	0.121	Alcohols	38	$K_p = \text{permeability constant}$
37	$\log TUI = -0.086 HBN + 1.95$	15	0.85		Misc.	39	$TUI = \text{tissue uptake index}$
38	$\log TUI = -0.11 HBN + 2.02$	15	0.90		Misc.	39	$TUI = \text{tissue uptake index}$
39	$\log 1/FRD_{50} = 0.588 \log P - 4.740$	14	0.992		Ketones	45	$FRD_{50} = \text{the concn. in air which diminishes respiratory rate in mice by 50\%}$

Table 3 (continued)

Eq. No.	n	r	s	Compound	Ref.	Type of activity
40	16	0.987		Ketones	45	FRD ₅₀ =the concn. in air which diminishes respiratory rate in mice by 50%
41	13	0.996		Alcohols	45	FRD ₅₀ =the concn. in air which diminishes respiratory rate in mice by 50%
42	13	0.994		Alcohols	45	FRD ₅₀ =the concn. in air which diminishes respiratory rate in mice by 50%
43	14	0.973		Benzene derivatives	45	FRD ₅₀ =the concn. in air which diminishes respiratory rate in mice by 50%
44	42	0.987		Ketones, Alcohols, Benzene derivatives	46	FRD ₅₀ =the concn. in air which diminishes respiratory rate in mice by 50%
45	39	0.985	0.136	Ketones, Alcohols, Benzene derivatives	47	FRD ₅₀ '=FRD ₅₀ /10 ³ M
46	39	0.990	0.103	Ketones, Alcohols, Benzene derivatives	47	FRD ₅₀ '=FRD ₅₀ /10 ³ M
47	50	0.988	0.237	Misc.	49	LC ₅₀ =the concn. at 50% mortality
48	17	0.935	0.31	Chloro- and alkyl anilines	50	LC ₅₀ =the concn. at 50% mortality
49	15	0.956	0.39	Organic halogen compounds	51	LC ₅₀ =the concn. at 50% mortality
50	20	0.964	0.18	Nitrobenzene derivatives	52	LC ₅₀ =the concn. at 50% mortality
51	17	0.954	0.12	Nitrobenzene derivatives	52	BCF=bioconcentration factor
52	20	0.842		Pyridine derivatives	53	IGC ₅₀ =the concn. at 50% growth inhibition
53	20	0.968		Phenol derivatives	54	IGC ₅₀ =the concn. at 50% growth inhibition
54	10	0.962	0.324	Misc.	55	MATC=the maximum acceptable toxicant concentration
55	21	0.968		Phenol derivatives	56	LC ₅₀ =the concn. at 50% lethality
56	6	0.978		Phenol derivatives	56	LC ₅₀ =the concn. at 50% lethality
57	22	0.96	0.23	Phenol derivatives	57	I ₅₀ =the amount required to reduce the generation rate by 50%
58	22	0.90	0.25	Aniline derivatives	57	I ₅₀ =the amount required to reduce the generation rate by 50%

59 $\log 1/I_{50} = 0.67 \log P - 2.29$ 15 0.89 0.32 Aliphatic hydrocarbons 57 I_{50} = the amount required to reduce the generation rate by 50%

Parameters employed in equations are as follows.

Eq. 1: D , distribution coefficient; σ , polar effects of substituents.

Eqs. 2-5: $E_s(R_2)$, Taft's steric parameter (E_s) that is associated with the net property about the C_2 carbon which is included in the R_2 substituent; P , n -octanol/water partition coefficient.

Eq. 6 and 7: R_M , chromatographic hydrophobic parameter.

Eq. 8: P , n -octanol/water partition coefficient; σ , the Hammett σ value; HB, represents hydrogen-acceptable substituents and HB₂ amphiprotic substituents. A one or a zero was given to the compounds with the substituents, respectively.

Eqs. 9-30: P , n -octanol/water partition coefficient; K_{acorr} (rate constants for hydrogen atom abstraction from the α -carbon are corrected (K_{acorr}) by estimating the influence of oxidation at other positions).

Eqs. 31-33: S , solubility in water.

Eqs. 34-36: K_0 , olive oil/water partition coefficient; P , n -octanol/water partition coefficient; K_m , stratum corneum/water partition coefficient.

Eqs. 37 and 38: HBN, hydrogen bond number, an estimator of hydrophilic properties.

Eqs. 39-44: P , n -octanol/water partition coefficient; T_{eb} , boiling point at atmospheric pressure; T_B' , boiling point at atmospheric pressure, adjusted for compounds with Trouton constants different from 22 cal/deg/mol.

Eqs. 45 and 46: δ_2 , polarisability correction term; π_2^* , solute dipolarity; α_2H , solute hydrogen-bond acidity; V_X , characteristic volume; L^{16} , gas/hexadecane partition coefficient.

Eqs. 47-59: P , n -octanol/water partition coefficient; $\Sigma\sigma$, sum of substituent constants for electronic effects; K , reaction rate constant with 4-nitrobenzylpyridine; $E_{1/2}$, halfwave reduction potential; MR, molar refractivity; Ha, the ability to accept hydrogen; $\log K'$, lipophilic properties which are determined by a reverse phase-high performance liquid chromatograph.

Fig.1. Cytochrome P450 mediated cyanide release from nitriles.

R_f は溶質の移動比) を使い, モノアミンでは Eq. 6 をジアミンでは Eq. 7 を得た. R_M と P との間には, $R_M = a \log P + b$ が成立することが知られている²⁾. $\log P$ を測定するのは時には困難を伴うので, 比較的簡便に測定できる各種クロマトグラフィーから得られる疎水性パラメータを QSAR に使用することは従来から行われており²⁾, 本結果は成功例の一つと思われる.

アニリン誘導体の培養線維芽細胞に対する QSAR は脂肪族アミンのそれよりもやや複雑で, Eq. 8 となる¹⁷⁾. 説明変数として $\log P$ に加えて, Hammett の σ , 及びダミー変数の HB_1 ($-\text{NO}_2$ や $-\text{OCH}_3$ のような水素受容置換基には 1 を, その他の置換基には 0 を与える) と HB_2 ($-\text{OH}$ や $-\text{NH}_2$ のような水素受容と供与の両性質を示す置換基には 1 を, その他の置換基には 0 を与える) が導入されている. この QSAR から, $\log P$ は輸送過程に関与し, HB_1 より HB_2 の寄与が大きいことからアニリン類の作用部位では二つの相互作用が考えられている. 一つは $-\text{NH}_2$ の孤立電子対を通しての電子受容部位との作用, 他の一つは水素受容あるいは供与のできる部位と置換基との作用である. この仮説をより確実にするためには更に化合物の数を増やして分析する必要がある.

Pauli ら¹⁸⁾ はアルコール類, アニリン類, フェノール類の QSAR を調べ, Eq. 9 を得た. 生物活性は培養細胞の cofield rotation (300 kHz の回転電場での細胞の回転) で表している. 細胞の回転数の増加は細胞の膜透過性の増加に比例するので, 上記 3 種類の化合物群の膜障害性は $\log P$ により決定されることを示している.

実験動物を用いた毒性試験は高価なこと, 時間がかかること, 加えて欧米での実験動物を少なくする風潮から, 代替法としての培養細胞使用の有用性を検討した報告がある¹⁹⁾. 四種の cell lines (細胞系統) に対するアルコール類, フェノール類, トルエン類, ジニトロトルエン類の細胞毒性を調べ, 前 3 種類 (アルコール類, フェノール類, 及びトルエン類) の毒性は $\log P$ と直線関係になる, 即ち化合物の疎水性が高くなると毒性は強くなること, 更にこの関係は *in vivo* での関係に類似して

いることを示している. ジニトロトルエン類の毒性は $\log P$ で説明されていない.

エーテル類, アルカン類, ケトン類のマウスでの急性毒性は, Eq. 10~13 で示されるように $\log P$ の二次関数である. Eq. 12 と 13 の差は, 静脈内と経口投与, マウスの系統の差, 分析に用いた化合物の差に由来すると思われる.

アクリル酸誘導体とメタアクリル酸誘導体の急性毒性は $\log P$ の一次関数として表わされる (Eq. 14, 15). 理想的には化合物を二つに分けずに, 一つの式で表現できるように更に工夫が必要とされるだろう.

ジニトリル類, エチレングリコールエーテル類, モノニトリル類の急性毒性はいずれも $\log P$ の二次関数である (Eq. 16~19). いずれの化合物の急性毒性も輸送過程と作用部位での疎水的相互作用で説明される. Eq. 17 と Eq. 18 の差は動物の代謝条件の差であるが, 両式に有意差はないので, 本エステル類の急性毒性に代謝活性化は関与していないことになる.

モノニトリル類の急性毒性は, 遊離シアンが原因で毒性を発現するニトリルについては $\log P$ の二次関数 (Eq. 19) として, 生体内でシアンをほとんど遊離しないニトリルについては $\log P$ の一次関数 (Eq. 20) として表される. 四塩化炭素処理マウスでのニトリル類の急性毒性は $\log P$ の一次関数 (Eq. 21) として表わされる. この場合, ニトリル類を 2 種類に分けて分析しているが, 分けなくて一つの式として QSAR を表現する方が望ましい. そこで Grogan ら²⁷⁾ は Fig.1 に示す反応を考えた. 投与されたニトリルは肝の P450 によってまず α 炭素 (シアンの結合している炭素) に結合している水素が引きぬかれ, シアンヒドリンが形成される. 次に分子内転位が起こってシアンを遊離するが, 彼らはこの反応速度はシアンが結合している炭素骨格の影響を受けると考えてこれを計算で求めた (反応速度定数 K_{acorr}). この反応速度定数と $\log P$ を説明変数としてニトリル類の急性毒性は Eq. 22 として表わされ, よりよい QSAR モデルが得られた.

Huang ら²⁸⁾ はケトン類の神経毒性に注目し, その疎

水性との関係を調べた。マウス脳から得たシナプトソームのベータアドレノセプターへのリガンド (^3H -ジヒドロアルプレノロール) 結合阻害度と Na^+/K^+ -ATPase 活性阻害度はいずれも $\log P$ の一次関数で (Eq. 23, 24), 膜障害性と疎水性の強い相関が示された。多分他の有機溶剤にも同様の QSAR が成立するであろうからその比較をすることは有機溶剤の神経毒性を評価する一助になると思われる。

以上述べてきた通り、有機溶剤及びその関連化合物の毒性発現に関しては、全体的にみて $\log P$ の寄与が大きい。このことは有機溶剤に限ったことではなく、広く有機化合物一般にいえることは Hansch と Dunn の研究^{11,29)}からも判明している。

2. 麻酔作用

有機溶剤の中には麻酔作用を示すものがある。マウスを用いた QSAR では Eq. 25~28 にみられるように、エーテル類、アルカン類、ケトン類の麻酔作用は $\log P$ の二次関数として表される。Eq. 25 と 28 の差は AD_{100} (100% の動物に麻酔作用を示す化合物の濃度) と AD_{50} (50% の動物に麻酔作用を示す化合物の濃度) の違いと分析に用いたエーテルの数の違いによるものであるが、一般に n が大きいほど回帰式の信頼度が高いから Eq. 28 の方がよりよい式である。Eq. 28 から $\log P_0$ (最大麻酔作用を与える $\log P$ の値) は 2.35 と計算されるが、この値は重要である。それはこれまで発見されている多くの麻酔薬の $\log P$ は約 2.0 であるからで、例えばトリクロロエチレンの $\log P$ は 2.29, メトキシフラレンは 2.21, クロロホルムは 1.97, ハロタンは 1.81 である³⁰⁾。従って $\log P_0=2.35$ を与える Eq. 28 は妥当な QSAR モデルと思われる。一方、麻酔活性をオタマジャクシを用いて測定すると、それは $\log P$ の一次関数として表わされる (Eq. 29)。類似の系でもやはり $\log P$ の一次関数として表わされていて³¹⁾、その特徴は $\log P$ の回帰係数が約 1.0 ということにある。Eq. 28 の $\log P$ の係数 1.038 はほぼ 1 に近いので、この式の意味は、Eq. 29 にみられるような単純な系に、更にエーテルの中樞神経系への輸送過程を表すために $(\log P)^2$ 項が加えられたと考えられる。

麻酔ガスの QSAR が Hansch ら³²⁾ により調べられた (Eq. 30)。ここで I はダミー変数で、polar hydrogen atom (極性水素原子) を含む化合物には $I=1$ を与え、その他の化合物には $I=0$ を与える。本式から麻酔ガスの活性には $\log P$ に加えて polar hydrogen atom の存在が大きく影響する (polar hydrogen atom が存在すれば活性は強くなる) ことになる。

麻酔活性に関する Eq. 25~30 について全体的にいえることは、麻酔作用が起こるときには化合物の疎水性が重要であるが、極性因子も神経機能を傷害するときには重要な役割を果たしていることである。

Franks と Lieb³³⁾ はアルコール類とケトン類を含む種々の化合物の麻酔活性と植物油/水、 n -ヘキサデカン/水、 n -オクタノール/水系での分配係数との関係を調べ、極性溶媒である n -オクタノールを用いたときに完全な直線関係を得て、麻酔研究での $\log P$ の有用性を示した。Janoff ら³⁴⁾ はアルコール類、ケトン類を含む各種の化合物 ($n=21$) の麻酔活性がホスファチルコリン二重層/水での分配係数と直線関係になることを示し、 n -オクタノール以外に脂質膜の有用性を報告している。

3. 皮膚吸収

有機溶剤の侵入経路としての皮膚に注目した QSAR の報告がある。Tsuruta³⁵⁾ は塩素系溶剤の皮膚吸収速度が水への溶解度 (S) に比例することを示した (Eq. 31, 32)。ここで Eq. 31 は $S \geq 16 \text{ mm}$, Eq. 32 は $S \leq 16 \text{ mm}$ のときに成立する。更に脂肪族及び芳香族炭化水素の *in vitro* での $\log$ (皮膚透過速度) が $\log S$ と有意の相関を示すことが報告されており^{36,37)} (Eq. 33), 有機溶剤の水への溶解度の皮膚吸収における重要性が指摘されている。

一方 $\log P$ の有用性も報告されている。Roberts ら⁴⁰⁾ は、アルコール類やフェノール類で $\log$ (皮膚透過速度) と $\log P$ との間に直線関係の存在を報告している。Lien と Tong³⁸⁾ はアルコール類のヒト表皮での透過速度 (K_p) と各種パラメータとの関係を調べた (Eq. 34~36)。調べたパラメータはオリーブ油/水 (K_o)、オクタノール/水 (P)、角質層/水 (K_m) の各分配係数で、いずれの係数を用いても有意の回帰式が得られている。

アルコールを含む種々の物質の日本住血吸虫でのとりこみ指数 (TUI, tissue uptake index) と水素結合数 (HBN, hydrogen bond number) との間に有意の相関が報告されている (Eq. 37, 38)。Eq. 37 は雄での、Eq. 38 は雌での式で両性に差はない。更に、HBN は物質の親水性を表わすパラメータなので両式は親水性が高いほど TUI が減少することを示している。彼らはまた TUI は分子量が 30~350 の間では分子量に大きく影響されないと述べている。Eq. 33~38 では各々有意な QSAR が成立しているが、 S , P , HBN を同時に比較していないので結論は導けない。つまり S (水への溶解度), P , HBN 間に相関の存在する可能性があるので、どのパラメータが最も適しているか今後検討してみる必要があるだろう。

4. 上気道に対する刺激性

有機溶剤はその物理化学的性質のため揮発性のものが多い。人間が揮発した有機溶剤に曝露されると、眼、鼻、咽喉が刺激される。特に眼と鼻の刺激は感覚刺激と呼ばれ、三叉神経が媒介する^{41,42}。従って刺激の程度は刺激に係わる受容体に物質が吸着される程度及び受容体と物質の反応性によって決定されると考えられる⁴³。

Nielsen と Alarie⁴⁴ はベンゼンとアルキルベンゼンの上気道刺激活性を RD_{50} (呼吸速度を対照の 50% に抑制する気中濃度) として求め、定性的にアルキル鎖の炭素数が多くなるほど RD_{50} 値が減少することを示した。同様の研究が定量的に行われた⁴⁵。ケトン類、アルコール類、ベンゼン誘導体類の FRD_{50} (RD_{50} と同じ) が $\log P$ あるいは T_{eb} (température d'ébullition, 大気圧での沸点) の一次関数として Eq. 39~43 として表わされた。この QSAR の欠点は FRD_{50} を mg/m^3 単位として求めているので相対的比較が正確にできていないことにある。即ち、刺激活性はモル濃度 (M) 単位でないといけない。更に、 $\log P$ と T_{eb} のどちらを用いたらよいかわからない。

Roberts⁴⁶ はこの点に注目して Eq. 44 を提出した。刺激活性を M/FRD_{50} としてモル濃度に、 T_{eb} を T_B' に変換した。ここで $T_B' = (Tr \cdot T_B/22) + 40(1 - Tr/22)$ である。 T_B (boiling point at atmospheric pressure) は T_{eb} と同じ意味であり、 Tr (Trouton constant) はモル蒸発熱を沸点に関係づける定数である。Eq. 44 だけでケトン類、アルコール類、ベンゼン誘導体類をまとめて扱えること、および毒性予測が可能なことで優れているが、毒性機構に関する情報は与えていない。

Abraham ら⁴⁷ は更に QSAR を研究し Eq. 45 ($-\log FRD_{50}' = -0.69 + 0.77 \delta_2 + 2.81 \pi_2^* + 4.93 \alpha_2^H + 2.82 V_x$)、及び Eq. 46 ($-\log FRD_{50}' = -0.60 + 1.35 \pi_2^* + 3.19 \alpha_2^H + 0.77 \log L^{16}$) を提出した。ここで δ_2 は分極率修正項、 π_2^* は二極性、 α_2^H は水素結合酸性度、 V_x は容量、 L^{16} は溶質の気/*n*-ヘキサデカン分配係数を表す。一方、溶質の気/トリクレシルフォスフェート (TCPh) 分配係数を L とすれば、 $\log L(TCPH) = -0.35 - 0.25 \delta_2 + 1.71 \pi_2^* + 2.98 \alpha_2^H + 0.911 \log L^{16}$ ($n=22$, $r=0.991$, $s=0.09$) が成立し、この式と Eq. 46 が類似していることから次のように考察している。刺激受容体は適度に極性部位を持ち (Eq. 46 での係数 1.35 から)、水素結合酸性度は有機塩基の tricresylphosphate と同程度である (Eq. 46 での係数 3.19)。しかも受容体は適度に疎水性を示す (Eq. 46 での係数 0.77)。この

ようにして QSAR 法を応用することにより感覚刺激受容体の特性を推定できる。

マウスを用いた RD_{50} 値は既に 89 物質に対して 154 例 (単独と混合曝露を含む) 知られていて⁴⁸、許容濃度 (threshold limit values, TLVs) が $0.03 \times RD_{50}$ とよい相関 ($r^2=0.78$) を示すことから、動物実験による RD_{50} 値の有用性が指摘されている。また、 RD_{50} に代わり得る方法がないのも実情である。

5. 生態系への影響

化学物質が自然環境に漏出すれば生態系に影響を与えるであろう。自然界の生物への影響を QSAR の観点から行った研究がある。多くの物質のグッピーへの毒性が調べられ、構造との相関が研究された結果、Eq. 47 が報告されている⁴⁹。驚くべきことに 50 化合物 (非反応性で非イオン性有機化合物) の毒性が $\log P$ 単独で説明される。これら化合物にはベンゼン、トルエン、アセトン、エタノール等が含まれる。ただし、この式は $\log P < 6$ のときだけにしか成立せず、 $\log P > 6$ のときは予測精度は悪くなる。

反応性のアニリン誘導体のグッピーへの毒性は Eq. 48 で示され、Hammett の置換基定数 σ が更に必要となる。

反応性の高いハロゲン化合物のグッピーへの毒性は Eq. 49 ($\log 1/LC_{50} = 0.224 \log P - 1.32 \log (2.484 + K^{-1}) + 4.05$) で示される。ここで K は 4-ニトロベンジルピリジンとの反応速度定数である。

同じくニトロベンゼン類の毒性は Eq. 50 ($\log 1/LC_{50} = 0.96 \log P + 8.81 E_{1/2} + 0.68$) で示され、ここで $E_{1/2}$ (半波還元電位) は化合物の水素原子による還元反応速度を表す。 $\log P$ と $E_{1/2}$ の相関が 0.815 と高いにもかかわらず、両者共に説明変数に用いられているので回帰式の意義が小さい。ただし、ニトロベンゼン類のグッピーへの生物濃縮は $\log P$ に比例している (Eq. 51)。

テトラヒメナを用いた報告^{53,54}がある。ピリジン誘導体とフェノール誘導体の生態毒性は各々 Eq. 52 ($\log 1/IGC_{50} = 0.0055 MR - 0.3699 Ha - 1.0124$) 及び Eq. 53 ($\log 1/IGC_{50} = 0.9455 \log P - 1.9190$) で表わされている。ここで MR は分子屈折率を Ha は水素受容能を示す。化合物の系列によっては MR と $\log P$ が高い相関を示すことが多いが、この報告⁵³では $\log P$ が検討外となっている。従って $\log P$ を MR の代わりに使えるかもしれない。

Minnow (小淡水魚) を用いた報告がある^{55,56}。ケトン類、ベンゼン類、エーテル類計 10 化合物の MATC (いかなる毒性学的影響も与えない化合物の最高濃度)

は $\log P$ の一次関数として表わされた (Eq. 54).

同様にフェノール類の LC_{50} も $\log P$ の一次関数であるが、より毒性の弱い化合物は Eq. 55 でこれは極性麻酔薬の関係式に近いものであった。より毒性の強いフェノール化合物は Eq. 56 で表わされ、これは酸化的リン酸化の脱共役のモデルとなりうるとしている。

フェノール類、アニリン類、脂肪族炭化水素類のバクテリア成長阻害度は $\log K'$ あるいは $\log P$ に比例する (Eq. 57~59)。ここで K' は逆相液体クロマトグラフィーにより求められる疎水性を表わすパラメータで、 $\log P$ との相関は高い。電子的及び立体的パラメータも同時に調べられたが、 I_{50} (増殖率を 50% 抑制する化合物の濃度) と有意の相関を示さなかったことから疎水性がこれらの化合物の毒性発現にとって重要である。全体として、ここで扱ったほぼすべての化合物の生態毒性には $\log P$ で表わされる疎水性が深く係わっていることが明らかである。

6. 変異原性

化学物質の変異原性は毒性として重要であり、QSAR の考え方も導入されている。Eder らはアリル化合物とその関連物質の変異原性と化学構造との相関を調べた^{58,59)}。Ames テストで求めた変異原性 (S9mix の存在下あるいは非存在下での *Salmonella typhimurium* における復帰変異コロニーの数) をアルキル化活性に対してプロットすると、直線部分と非直線部分に分れる。前者にはアルキル化活性が低い物質から中程度のものまでが含まれ、後者には強い親電子的化合物即ちアルキル化活性の高いものが含まれている。アルキル化活性のない物質には当然ながら変異原性がなかった。更に見方を変えると、直線部分を構成しているのはアリルクロロ化合物であり、非直線部分は塩素以外の置換基を有するものなので、QSAR はアリルクロロ化合物についてだけ成功したといえる。

Jones と Mackrodt はハロアルケンの QSAR を報告している^{60,61)}。一般的にハロアルケンは代謝されてエポキシサイドに変換後変異原性を示すと考えられるのでエポキシサイドの DNA との反応性が重要である。一方生体にはグルタチオントランスフェラーゼやエポキシドヒドラーゼのような解毒系も存在するので、エポキシサイドの形成、反応性、解毒性のバランスが最も重要と考えられる。彼らはハロアルケンから形成されるエポキシサイドの安定性 (最も弱い C-O 結合エネルギーを指標としている) を分子軌道法で計算し、*E. coli* K12 での変異出現率との関係を調べた。その結果、oxirane ring ($\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} - \text{C} \end{array}$) の安定性が高すぎても低すぎても変異は出現せず、

中程度の安定度で出現することを示した。このことは前に述べたバランスを反映していると考えられる。有機溶剤とその関連物質の変異原性は他の毒性と異なり、Hansch のモデルのように定式化された研究例が見当たらない。今後更に QSAR を調べる必要がある。

IV. おわりに

以上、Hansch 法を中心とした QSAR の基本的な構成とその有機溶剤と関連物質への適用を概観した。毒性学研究法の一つとして QSAR 法は二つの実際の問題解決のために評価できるように思われる。一つは化学物質の生物学的作用機構について情報を与えることである。化学物質の作用は基本的にその物理化学的性質に基づいているはずであるから、数ある性質から作用に結びつくものを抽出できれば作用機構についての我々の理解も向上することになる。もう一つは QSAR が確立すれば毒性の予測が可能となることである。もちろん、Könemann の生態毒性の QSAR⁴⁹⁾ にみられるように広範囲の物質に適用できるが適用物質に制限がつく例が多い。しかし対象となる物質が化学構造上関連していて、生物活性が単一で十分明らかにされていれば予測の信頼性は高くなるだろう。最後に QSAR 法を用いるためには、毒性学、生物学、物理化学、統計学など多くの知識が要求される。おそらく各々の専門知識をもつ人との共同研究によって効率的で信頼度の高い QSAR モデルが導きだせると思われる。

文 献

- 1) 浦口健二。毒理学序説。浦口健二、上野芳夫、粕谷 豊、北川晴雄、酒井文徳編。トキシコロジー。東京：地人書館、1978：1-28。
- 2) 構造活性相関懇話会、編。薬物の構造活性相関。東京：南江堂、1978。
- 3) 構造活性相関懇話会、編。薬物の構造活性相関Ⅱ。東京：南江堂、1982。
- 4) Spencer PS, Schaumburg HH, Sabri MI, Veronesi B. The enlarging view of hexacarbon neurotoxicity. *CRC Crit Rev Toxicol* 1980; 7: 279-356。
- 5) Spencer PS, Bischoff MC, Schaumburg HH. On the specific molecular configuration of neurotoxic aliphatic hexacarbon compounds causing central-peripheral distal axonopathy. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 44: 17-28。
- 6) O'Donoghue JL, Krasavage WJ. The structure-activity relationship of aliphatic diketones and their potential neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 48(part 2): A55。
- 7) O'Donoghue JL, Krasavage WJ. Hexacarbon neuropathy: a γ -diketone neuropathy? *J Neuro-pathol Exp Neurol* 1979; 38: 333。
- 8) Hansch C. (高木敏次郎監訳)。ドラッグデザインにお

- ける定量的構造-活性相関. Ariëns EJ, ed. ドラッグデザイン. 東京: 広川書店, 1977: 279-352.
- 9) Martin YC (江崎俊之訳). 定量薬物設計法. 東京: 地人書館, 1980.
 - 10) Hansch C, Clayton JM. Lipophilic character and biological activity of drugs II: The parabolic case. J Pharm Sci 1973; 62: 1-21.
 - 11) Hansch C, Dunn III WJ. Linear relationships between lipophilic character and biological activity of drugs. J Pharm Sci 1972; 61: 1-19.
 - 12) Hansch C, Fujita T. ρ - σ - π -analysis: a method for the correlation of biological activity and chemical structure. J Am Chem Soc 1969; 86: 1616-1626.
 - 13) Fujita T, Iwasa J, Hansch C. A new substituent constant, π , derived from partition coefficients. J Am Chem Soc 1964; 86: 5175-5180.
 - 14) Jansson K, Jansson J. The toxicity of chlorophenols in V 79 Chinese hamster cells. Toxicol Lett 1993; 69: 289-294.
 - 15) Dillingham EO, Mast RW, Bass GE, Autian J. Toxicity of methyl- and halogen-substituted alcohols in tissue culture relative to structure-activity models and acute toxicity in mice. J Pharm Sci 1973; 62: 22-30.
 - 16) Yano E, Yoshioka M, Koizumi A. Relationship between chemical structure and cytotoxicity of aliphatic amines examined by a microtiter system with cultured fibroblasts. Jpn J Ind Health 1981; 23: 537-544.
 - 17) Harada A, Hanzawa M, Saito J, Hashimoto K. Quantitative analysis of structure-toxicity relationships of substituted anilines by use of Balb/3T3 cells. Environ Toxicol Chem 1992; 11: 973-980.
 - 18) Pauli W, Berger S, Kölen M, Gies A. Detecting membrane impairment caused by xenobiotics. Environ Toxicol Water Qual 1993; 8: 173-189.
 - 19) Babich H, Borenfreund E. Structure-activity relationship (SAR) models established *in vitro* with the neutral red cytotoxicity assay. Toxicol In Vitro 1987; 1: 3-9.
 - 20) Jeppsson R. Parabolic relationship between lipophilicity and biological activity of aliphatic hydrocarbons, ethers and ketons after intravenous injections of emulsion formulations into mice. Acta Pharmacol Toxicol 1975; 37: 56-64.
 - 21) Tani H, Tsuji H, Hashimoto K. Structure-toxicity relationship of monoketones. Toxicol Lett 1986; 30: 13-17.
 - 22) Tani H, Hashimoto K. Structure-toxicity relationship of acrylates and methacrylates. Toxicol Lett 1982; 11: 125-129.
 - 23) Tani H, Hashimoto K. Structure-acute toxicity relationship of dinitriles in mice. Arch Toxicol 1985; 57: 88-93.
 - 24) Tani H, Saito S, Hashimoto K. Structure-toxicity relationship of ethylene glycol ethers. Arch Toxicol 1992; 66: 368-371.
 - 25) Tani H, Hashimoto K. Studies on the mechanism of acute toxicity of nitriles in mice. Arch Toxicol 1984; 55: 47-54.
 - 26) Tani H, Hashimoto K. Structure-toxicity relationship of aliphatic nitriles. Toxicol Lett 1984; 22: 267-272.
 - 27) Grogan J, DeVito SC, Pearlman RS, Korzekwa KR. Modeling cyanide release from nitriles: prediction of cytochrome P450 mediated acute nitrile toxicity. Chem Res Toxicol 1992; 5: 548-552.
 - 28) Huang J, Tani H, Ohyashiki T, Hashimoto K. Structure-toxicity relationship of monoketones: *in vitro* effects on beta-adrenergic receptor binding and Na⁺-K⁺-ATPase activity in mouse synaptosomes. Neurotoxicol Teratol 1993; 15: 345-352.
 - 29) Dunn III WJ, Hansch C. Chemobiological interactions and the use of partition coefficients in their correlation. Chem Biol Interact 1974; 9: 75-79.
 - 30) Glave WR, Hansch C. Relationship between lipophilic character and anesthetic activity. J Pharm Sci 1972; 61: 589-591.
 - 31) Leo A, Hansch C, Church C. Comparison of parameters currently used in the study of structure-activity relationships. J Med Chem 1969; 12: 766-771.
 - 32) Hansch C, Vittoria A, Silipo C, Jow PYC. Partition coefficients and structure-activity relationship of the anesthetic gases. J Med Chem 1975; 18: 546-548.
 - 33) Franks NP, Lieb WR. Where do general anaesthetics act? Nature 1978; 274: 339-342.
 - 34) Janoff AS, Pringle MJ, Miller KW. Correlation of general anesthetic potency with solubility in membranes. Biochem Biophys Acta 1981; 649: 125-128.
 - 35) Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents I) comparative study of the *in vivo* percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. Ind Health 1975; 13: 227-236.
 - 36) Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents III. On the penetration rates of hydrophobic solvents through the excised rat skin. Ind Health 1982; 20: 335-345.
 - 37) 鶴田 寛. 化学物質の経皮吸収と毒性-溶剤を中心として. 衛生化学 1986; 32: 229-241.
 - 38) Lien EJ, Tong GL. Physicochemical properties and percutaneous absorption of drugs. J Soc Cosmet Chem 1973; 24: 371-384.
 - 39) Cornford EM. Correlation between lipid partition coefficients and surface permeation in *Schistosoma japonicum*. J Membrane Biol 1982; 64: 217-224.
 - 40) Roberts MS, Triggs EJ, Anderson RA. Permeability of solutes through biological membranes measured by a desorption technique. Nature 1975; 257: 225-227.
 - 41) Alarie Y. Sensory irritation by airborne chemicals. CRC Crit Rev Toxicol 1973; 2: 299-363.
 - 42) Engen T. Perception of odor and irritation. Environ Int 1986; 12: 177-187.
 - 43) Nielsen GD, Alarie Y. Animal assays for upper airway irritation. Screening of materials and structure-activity relations. Ann NY Acad Sci 1992; 641: 164-175.
 - 44) Nielsen GD, Alarie Y. Sensor irritation, pul-

- monary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 65: 459-477.
- 45) Muller J, Greff G. Recherche de relations entre toxicite de molecules d'interet industriel et proprietes physico-chimiques: test d'irritation des voies aeriennes superieures applique a quatre familles chimiques. *Fd Chem Toxicol* 1984; 22: 661-664.
- 46) Roberts DW. QSAR for upper-respiratory tract irritation. *Chem Biol Interact* 1986; 57: 325-345.
- 47) Abraham MH, Whiting GS, Alarie Y et al. Hydrogen bonding 12. A new QSAR for upper respiratory tract irritation by airborne chemicals in mice. *Quant Struct-Act Relat* 1990; 9: 6-10.
- 48) Schaper M. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure level. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 488-544.
- 49) Kōnemann H. Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. *Toxicology* 1981; 19: 209-221.
- 50) Hermens J, Leeuwangh P, Musch A. Quantitative structure activity relationships and mixture toxicity studies of chloro- and alkylanilines at an acute lethal toxicity level to the guppy (*Poecilia reticulata*). *Ecotoxicol Environ Safety* 1984; 8: 388-394.
- 51) Hermens J, Busser F, Leeuwangh P, Musch A. Quantitative correlation studies between the acute lethal toxicity of 15 organic halides to the guppy (*Poecilia reticulata*) and chemical reactivity towards 4-nitrobenzylpyridine. *Toxicol Environ Chem* 1985; 9: 219-236.
- 52) Deneer JW, Sinnige TL, Seinen W, Hermens JLM. Quantitative structure-activity relationships for the toxicity and bioconcentration factor of nitrobenzene derivatives towards the guppy (*Poecilia reticulata*). *Aquat Toxicol* 1987; 10: 115-129.
- 53) Schultz TW, Moulton BA. Structure-activity relationships of selected pyridines I. Substituent constant analysis. *Ecotoxicol Environ Safety* 1985; 10: 97-111.
- 54) Schultz TW, Riggan GW. Predictive correlations for the toxicity of alkyl- and halogen-substituted phenols. *Toxicol Lett* 1985; 25: 47-54.
- 55) Call DJ, Brooke LT, Knuth ML, Poirier SH, Hoglund MD. Fish subchronic toxicity prediction model for industrial organic chemicals that produce narcosis. *Environ Toxicol Chem* 1985; 4: 335-341.
- 56) Schultz TW, Holcombe GW, Phipps GL. Relationships of quantitative structure-activity to comparative toxicity of selected phenols in the pimephales promelas and tetrahymena pyriformis test systems. *Ecotoxicol Environ Safety* 1986; 12: 146-153.
- 57) Nendza M, Seydel JK. Quantitative structure-toxicity relationships for ecotoxicologically relevant biotest systems and chemicals. *Chemosphere* 1988; 17: 1585-1602.
- 58) Eder E, Henschler D, Neudecker T. Mutagenic properties of allylic and α, β -unsaturated compounds: consideration of alkylating mechanisms. *Xenobiotica* 1982; 12: 831-848.
- 59) Eder E, Neudecker T, Lutz D, Henschler D. Correlation of alkylating and mutagenic activities of allyl and allylic compounds: standard alkylation test vs. kinetic investigation. *Chem Biol Interact* 1982; 38: 308-315.
- 60) Jones RB, Mackrodt WC. Structure-mutagenicity relationships for chlorinated ethylenes: a model based on the stability of the metabolically derived epoxides. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 3710-3713.
- 61) Jones RB, Mackrodt WC. Structure-genotoxicity relationship for aliphatic epoxides. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 2359-2362.

著者への通信先：谷井秀治，〒920 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学医学部衛生学教室 Reprint requests to Department of Hygiene, School of Medicine, Kanazawa University, 13-1, Takaramachi, Kanazawa, 920 Japan (H. Tanii)