

氏名(国籍)	李 <sup>り</sup> 松 <sup>しょう</sup> (中国)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2683号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Metabolic activation of 2, 4, 6-Trinitrotoluene (TNT) : Oxidation of Globin Sulfhydryls and Heme Release during Redox Cycling of Rat Hemoglobin with 4-Hydroxylamino-2, 6-dinitrotoluene, a Metabolite of TNT (2,4,6-トリニトロトルエンの代謝活性化: ラットヘモグロビンと4-ヒドロキシルアミノ-2,6-ジニトロトルエンのredox cyclingによるグロビンSH基の酸化及びヘムの遊離)
主査	筑波大学教授 医学博士 中井利昭
副査	筑波大学教授 医学博士 大塚藤男
副査	筑波大学助教授 理学博士 石井哲郎
副査	筑波大学助教授 薬学博士 山本弘明

## 論文の内容の要旨

### (目的)

2, 4, 6-トリニトロトルエン (TNT) は、中国においてその慢性暴露による障害が問題となっている産業化学物質である。TNTは皮膚および肺から生体に吸収され、慢性暴露により白内障、肝障害およびメトヘモグロビン (MetHb) 血症、溶血等の血液障害が発症する。しかしこれらの障害をひき起こすくわしいメカニズムは明らかにされていないので、今回 in vivo および in vitro 両面から検討を行った。

### (対象と方法)

1. In vivo 実験: Fischer 雄性ラットに TNT300mg/kg を4日間または2週間経口投与して、心採血屠殺した。
2. In vitro 実験: 同じくラットの赤血球可溶性画分からオキシヘモグロビンを精製し、TNT や種々の TNT 代謝物とインキュベートした。代謝物としては4-アミノ-2, 6-ジニトロトルエン (ADNT)、4-ヒドロキシルアミノ-2, 6-ジニトロトルエン (HADNT) や4-アセチルアミノ-2, 6-ジニトロトルエン (AADNT) を用いた。In vitro 実験では、TNT や TNT 代謝物投与による MetHb 形成率、Ht 値、Hb 中の SH 基含量、過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 産生量、フェリルヘモグロビン産生量、Hb の構造変化、遊離ヘムなどの変動を測定した。

### (結果)

1. In vivo 実験においてラットに TNT を投与すると、Ht 値の低下および MetHb の形成が認められた。
2. In vitro 実験では① Ht 値の有意な低下は、TNT およびその代謝物の中で HADNT 添加の場合のみみられた。② MetHb の形成は HADNT 添加で顕著であった。③ SH 基含量の低下は、HADNT 添加実験で顕著に低下した。④ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 産生は、HADNT 添加の場合顕著であった。⑤ フェリルヘモグロビンは、HADNT 濃度依存性に生成された。⑥ Hb 高分子体は HADNT 添加実験のみでみられた。⑦ Hb 分子からのヘム遊離は HADNT 添加でみられた。

#### (考察)

TNTに曝露されてひき起こされるMetHbの形成、溶血などの血液毒性は、TNTの4電子還元体であるHADNTによっていることをin vitro実験で明らかにした。また、同じくin vitro実験で、HADNT添加によりH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>やフェリルヘモグロビンが生成されることも示された。これらの産生によりHbのSH基が酸化され、Hb分子の重合化が生じ、Hbの変性が促進されることが考えられる。さらにHbからヘムの遊離もHADNTにより促進されることを明らかにしたが、このことがTNT曝露による負のヘム平衡促進の一因と考えられる。

#### 審 査 の 結 果 の 要 旨

2, 4, 6-トリニトロトルエン (TNT) は、中国においてその慢性暴露による障害が問題となっている産業化学物質である。本研究ではラット赤血球より精製したオキシヘモグロビンを用いたin vitro実験で、TNTそれ自体でなく、その4電子還元体である4-ヒドロキシルアミノ-2, 6-ジニトロトルエン (HADNT) がメトヘモグロビン血症、溶血および負のヘム平衡などの血液障害に関与していることを明らかにした。TNTの血液障害の機序の一端を明らかにした価値ある研究と評価する。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。