

論文要旨

論文題目「急性シアン中毒に対する新たな解毒剤に関する研究」

学位申請者 山際 武志

キーワード：シアン化物、中毒、解毒剤、シクロデキストリン、超分子錯体

【背景】

シアン化物の急性中毒は短時間で致命的となる。解毒剤として亜硝酸剤とチオ硫酸ナトリウムの組み合わせ、またはヒドロキソコバラミン (OHCbl) が用いられているが課題が残されている。我々は、新たな解毒剤としてイミダゾール・シクロデキストリン ($\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$) を開発した。 $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ は CN^- との結合定数、反応速度定数が亜硝酸剤や OHCbl より高く、解毒効果が期待できる。

【目的】

急性シアン中毒に対する $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ の解毒効果を培養細胞およびマウスのモデルを用いて評価する。

【方法】

① *In vitro* における KCN の細胞毒性；各種培地 pH での CN^- の安定性、pH が培養細胞に与える影響を検討し、安定的に KCN の細胞毒性を測定できるモデルを作製。② *In vitro* における $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ の解毒効果；NIH-3T3 細胞に KCN と $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ または OHCbl を添加し、細胞毒性の阻害効果を比較検討。③ 致死性 KCN 急性中毒マウスに対する $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ の解毒効果；1) BALB/c マウスに $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ 、OHCbl または生理食塩水（対照）を急速静注（各 9 匹）した後に胃管から致死量の KCN を投与し、マウスの生存時間、無呼吸発生率を比較。2) KCN を胃管から投与し、呼吸停止後に $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ 、OHCbl または生理食塩水（対照）を静注（各 9 匹）。マウスの生存時間、KCN 投与後 1～5 分の呼吸数を比較。

【結果】

① pH9.2 の培地は NIH-3T3 細胞に有意な影響を与えず、培地中 CN^- 濃度は安定していた。② KCN による細胞のチトクローム活性抑制や細胞生存率減少に対し、 $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ 、OHCbl は用量依存的な解毒効果を示した。③ $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ 投与群の生存時間は前投与、後投与ともに対照より長く、OHCbl 投与群と同等であった。 $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ 前投与群の無呼吸発生率は OHCbl 前投与群より少なく (0/9 vs 5/9 ; $p=0.029$)、 $\text{Fe}^{\text{III}}\text{PIm3CD}$ 後投与群の KCN 投与後の呼吸の回復

は OHCbl 後投与群より良好であった ($p=0.029$)。

【考察】

Fe^{III}PIm3CD は、*in vitro* における KCN の細胞毒性の低減、致死的な KCN 急性中毒マウスの死亡率低減の点から OHCbl と同等の解毒作用を有する。また KCN 急性中毒マウスに Fe^{III}PIm3CD を前投与すると OHCbl 前投与より呼吸停止率が低下し、Fe^{III}PIm3CD を後投与すると OHCbl 後投与よりも迅速な呼吸の回復が認められた。これらは、Fe^{III}PIm3CD の CN⁻との結合定数、反応速度定数が OHCbl より高いためと推測され、解毒剤としてより有用な可能性がある。

【結論】

Fe^{III}PIm3CD は、培養細胞およびマウスに対する KCN の急性毒性に、OHCbl と同等以上の解毒作用を有し、新たな解毒剤として有望と考えられる。