

### 接触皮膚炎への適用

(独立行政法人製品評価技術基盤機構、名古屋大) ○佐々木 和実、

阪井 麻里、 杉浦 真理子

#### はじめに

近年、消費者が日頃から手にし、又は常に身近に存在する特定の化学物質の人体に及ぼす影響が社会問題になっている。繊維製品によるアレルギー性接触皮膚炎も発生しており、染色に用いられている分散染料が原因に上げられている。アレルギーの原因化学物質を究明することは安全な製品を供給すること、アレルギーの再発防止、生活の質の向上に不可欠なことである。しかし、アレルギーの原因化学物質を究明する場合、パッチテスト等のアレルギー検査は、患者にとってたいへんな負担であり、又、動物実験による感作性の確認は多大な費用が掛かり、動物愛護の面からも実施が困難となりつつある。構造活性相関(QSAR)は、アレルギーの原因化学物質の究明に有効な代替法となる可能性がある。

我々は、過去のアレルギー発症例から、感作性が確認された分散染料<sup>1),2)</sup>のうち、化学構造が判明しているものについて、TOPKAT システム<sup>3)</sup>を用いて QSAR (Skin Sensitization) の計算を試みた。その結果、感作性を確認できるものとできないものに分かれた。特に近年、アレルギーの発症例が多く報告<sup>4),5)</sup>されているアゾ系分散染料の一部は、感作性を確認できないことが分かった。

TOPKAT システムで感作性を検出できなかったアゾ系分散染料に対して、皮膚での酵素反応を

考慮して QSAR を計算にすることで、感作性の検出が向上することを見いだしたので発表する。

#### 感作性分散染料の構造活性相関の計算方法

QSAR の計算は、TOPKAT Version 6.1 (Accelrys 社製)、Skin Sensitization ユニットを用いた。分散染料の化学構造の作図は、Chem Draw Windows Version 6.0 (Cambridge Soft Corporation 社製)を用いて作成し、SMILES 形式に変換後、TOPKAT にて QSAR Skin Sensitization を計算した。判定基準を表 1 に示す。

表 1. QSAR 予測結果判定基準

予測値の範囲	判 定	記号
0.0 ～ 0.3	感作性無し (Negative)	N
0.3 ～ 0.7	不確定 (Indeterminate)	I
0.7 ～ 1.0	感作性あり (Positive)	P

なお、TOPKAT システムは、モルモットを用いた Guinea Pig Maximization Test(GPMT)のデータを収集し、Skin Sensitization の計算式が構築されている。

- ・ 1994 年発行、加工物データ集<sup>6)</sup>
- ・ Contact Dermatitis (欧州接触皮膚炎学会誌) 等で論文発表されたデータ

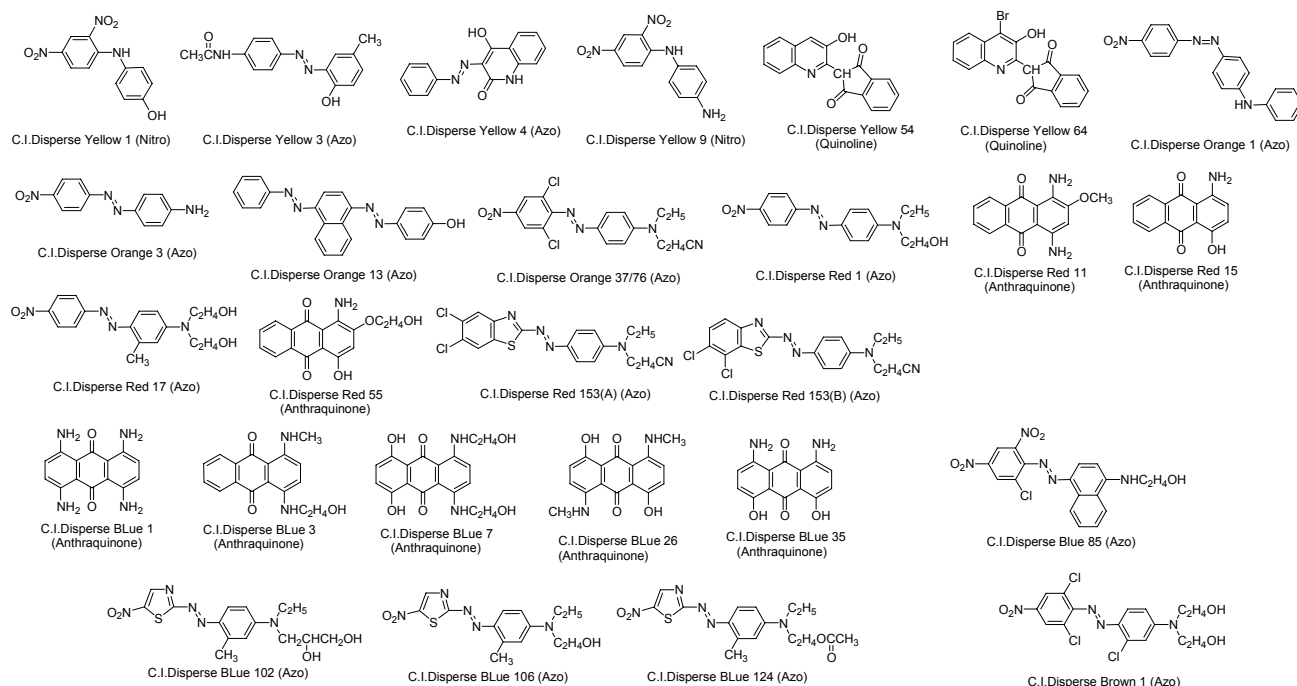


図 1. 構造活性相関の計算に用いた感作性分散染料

## 感作性分散染料の構造活性相関の計算結果

感作性分散染料の中から化学構造が判明している 26 種類の感作性分散染料(図 1)について QSAR Skin Sensitization を計算した。

感作性分散染料 26 種類の結果から、TOPKAT Skin Sensitization ユニットで感作性が検出(感作性あり(Positive))されたのは 15 種類であった。不確定は、2 種類でその他は「感作性無し」と判定された。

特に世界的にアレルギーの症例が多く報告され、日本の感作率調査<sup>4)</sup>で 230 例中 14 例(6.1%)に陽性反応が見られたアゾ系分散染料の C.I. Disperse Blue 124 は、「感作性なし」と判定された。

アゾ系分散染料は、芳香族アミンを亜硝酸にてジアゾ化し、カップリング成分と結合させて合成される<sup>7)</sup>。アゾ系分散染料の基本化学構造を図 2 に示す<sup>8)</sup>。アゾ系分散染料のようなアゾ化合物は、皮膚組織内に吸収され、還元酵素により、アゾ結合( $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$ )が対応するアミンに変化( $\text{Ar}-\text{NH}_2$   $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}$ )することが知られている<sup>2)</sup>(図 3)。よって、感作性分散染料の中からアゾ系分散染料について、体内還元反応を考慮し、対応する

アミン化合物について QSAR Skin Sensitization を計算した。計算結果を表 2 に示す。

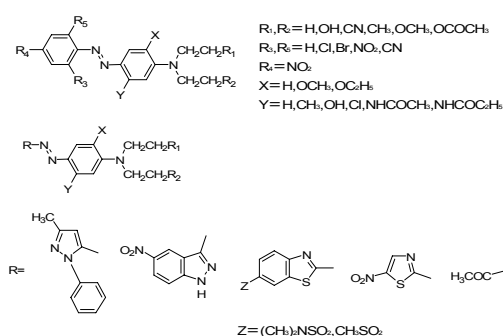


図 2. アゾ系分散染料の基本化学構造

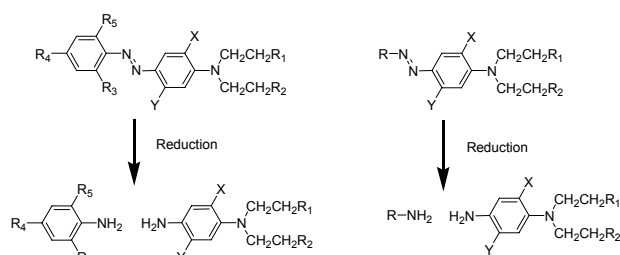


図 3. アゾ系分散染料の還元反応

表 2. 感作性分散染料 QSAR 計算結果

染料名	染料				染料分解物(ジアゾ部 1)				染料分解物(ジアゾ部 2)				染料分解物(カップリング部)			
	感作性	有無	感作性度合	強度	感作性	有無	感作性度合	強度	感作性	有無	感作性度合	強度	感作性	有無	感作性度合	強度
C.I. Disperse Yellow 1	0.835	○	0.044	N												
C.I. Disperse Yellow 3	0.956	○	0.000	N	0.999	○	0.046	P					1.000	○	1.000	P
C.I. Disperse Yellow 4	0.977	○	0.000	N	1.000	○	0.000	P					1.000	○	0.000	N
C.I. Disperse Yellow 9	1.000	○	0.888	P												
C.I. Disperse Yellow 54	0.000	×	1.000	P												
C.I. Disperse Yellow 64	0.000	×	1.000	P												
C.I. Disperse Orange 1	1.000	○	0.571	I	0.994	○	0.788	P					1.000	○	0.000	N
C.I. Disperse Orange 3	1.000	○	0.999	P	0.994	○	0.788	P					1.000	○	0.102	N
C.I. Disperse Orange 13	1.000	○	0.001	N	1.000	○	0.000	N	1.000	○	0.031	N	0.999	○	0.000	N
C.I. Disperse Orange 37/76	0.000	×	0.967	P	0.862	○	0.367	I					0.998	○	0.001	N
C.I. Disperse Red 1	0.276	×	1.000	P	0.994	○	0.788	P					0.988	○	0.456	I
C.I. Disperse Red 11	0.965	○	0.013	N												
C.I. Disperse Red 15	0.209	×	0.003	N												
C.I. Disperse Red 17	0.997	○	0.967	P	0.994	○	0.788	P					1.000	○	0.000	N
C.I. Disperse Red 55	0.342	△	0.012	N												
C.I. Disperse Red 153 (A)	1.000	○	0.000	N	1.000	○	0.000	N					1.000	○	0.889	P
C.I. Disperse Red 153 (B)	1.000	○	0.795	P	1.000	○	0.000	N					1.000	○	0.889	P
C.I. Disperse Blue 1	0.000	×	1.000	P												
C.I. Disperse Blue 3	1.000	○	1.000	P												
C.I. Disperse Blue 7	0.000	×	1.000	P												
C.I. Disperse Blue 26	0.000	×	1.000	P												
C.I. Disperse Blue 35	0.000	×	1.000	P												
C.I. Disperse Blue 85	0.953	○	1.000	P	1.000	○	1.000	P					1.000	○	0.147	N
C.I. Disperse Blue 102	0.628	△	0.000	N	1.000	○	0.233	N					0.927	○	0.000	N
C.I. Disperse Blue 106	1.000	○	0.840	P	1.000	○	0.233	N					1.000	○	0.000	N
C.I. Disperse Blue 124	1.000	○	0.001	N	1.000	○	0.233	N					1.000	○	0.000	N
C.I. Disperse Brown 1	0.000	×	0.353	I	0.862	○	0.367	I					1.000	○	0.973	P

感作性判定基準(有無) ○:有  
△:不確定  
×:無

感作性判定基準(程度) P:Positive(感作性有り)  
I:Indeterminate(不確定)  
N:Negative(感作性無し)

表 2 で感作性なし、又は不確定であった C.I.Disperse Yellow 3、C.I.Disperse Yellow 4、C.I.Disperse Orange 1、C.I.Disperse Red 153 では、還元反応による対応アミン化合物では感作性を検出しており、アゾ系分散染料の場合は、体内還元反応を考慮し、QSAR Skin Sensitization を計算することの有効性が確認された。

しかし、C.I.Disperse Blue 102、C.I.Disperse Blue 124 のようなベンゾチアゾール系分散染料では、染料、還元生成物ともに感作性を検知することができなかった。これは、QSAR の計算に用いる GPMT のデータが整っていないためと考えられる。

アントラキノン系分散染料については、TOPKAT が QSAR の情報源としている Contact Dermatitis 等に、感作性の情報があるため、計算値とは別に感作性情報が警告として表示される。

## C.I.Disperse Blue 124 の感作性の検討

我々は TOPKAT Skin Sensitization ユニットの感作性が検出できなかった C.I.Disperse Blue 124 について、GPMT を実施し、強い感作性を確認した<sup>9)</sup>。また、C.I.Disperse Blue 124 の類似化合物による GPMT の結果<sup>10)</sup>及び人でのアレルギー症例を詳しく解析した結果<sup>11)</sup>、抗原認識に複数のパターンが存在することを確認した<sup>12)</sup>。

## まとめ

感作性があると報告されている分散染料 26 種類について、QSAR(感作性)を計算し、一部に感作性が検出できないことが判明した。感作性が検出できなかったアゾ系分散染料に対して、皮膚組織内の還元反応を考慮し、アゾ結合の還元反応に対応したアミン化合物の化学構造を入力することで、感作性の検出が改善することを確認した。強感作性のアゾ系分散染料の一部に感作性を検出できないものが存在することが明らかになった。

QSAR で感作性を検出できなかった C.I.Disperse Blue 124 について QSAR(感作性)の基礎データとなる GPMT を実施し、強感作性を確認した。

改善した QSAR 計算方法は、実際に発生した染料が原因と思われるアレルギー性接触皮膚炎の原因分散染料の確定に利用できると考えられる。また、事前に繊維製品に使用した分散染料の QSAR を計算することで、安全性の高い製品の供給が可能になると考えられる。

一部の感作性分散染料は、感作性が検出できないものが存在しているため、QSAR の計算に必要な GPMT のデータの充実が望まれる。

この研究は、平成 13 年度 NEDO 委託費 基準創成研究開発及び平成 14、15 年度 経済産業省委託費 基準認証研究開発により実施された。関係者に深謝します。

## References and Notes

- [1] Robert L.Rietschel et al, *Fisher's Contact Dermatitis, Fifth Edition*, 295-303 (2001) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia,USA.
- [2] R.J.G.Rycroft et al,*Textbook of Contact Dermatitis, Third Edition*,734-746 (2001),Springer-Verlag, Berlin. Germany.
- [3] <http://www.accelrys.com>
- [4] 基準認証研究開発「繊維製品中の染料によるアレルギー性接触皮膚炎の原因物質分析方法の標準化」最終報告書, 14-18 (2004), 経済産業省産業技術環境局標準課.
- [5] Kobayashi H,*Environ Dermatol(Nagoya)*, **8 Suppl (1)**,49(2001).
- [6] Cronin M.T.D. and Basketter D.A., *Environmental Research*, **2**, 159-179 (1994).
- [7] 小西謙三,黒木宣彦,合成染料の化学,17 版,143-217(1985),槇書店.
- [8] E.N.Abrahart, *Dyes and their Intermediates, Second Edition*, 198-200 (1977), Edward Arnold, London. UK.

[9] Sugiura M et.al.,*Environ Dermatol(Nagoya)*, **9 Suppl (1)**,95(2002).

[10] Contact Dermatitis に投稿予定.

[11] 矢島 純 他,濃紺ブラウスの分散染料による接触皮膚炎,皮膚病診療, **24 (10)**,1127-1134(2002).

[12] 基準認証研究開発「繊維製品中の染料によるアレルギー性接触皮膚炎の原因物質分析方法の標準化」最終報告書, 77-97 (2004), 経済産業省産業技術環境局標準課.