

ダイオキシンの電子構造に基づく毒性評価における 電子親和力の算出法について

大前貴之*, 岩佐純子, 小濱幸子, 林原誠一郎

On the Calculation Method of Electron Affinity in Predicting Toxicity of Dioxines on the Basis of Electronic Structure

Takayuki OHMAE,

Junko IWASA, Sachiko OBAMA, Sei-ichiroh HAYASHIHARA

Summary

We suggested an improvement method of the η - χ diagram which was one of technique of environmental endocrine disrupter research devised by Kobayashi, et al. We estimated electron affinity of dioxin from ionization potential of anion with formula of Koopmans in this improvement method. By our improvement, we get possible to better arrange each dioxin isomer in order of toxic equivalent factor on η - χ diagram.

1. はじめに

1995年小林らによって、ダイオキシンの生物活性と化学的絶対硬度 (η)¹⁾ の間に相関関係の存在することが初めて指摘された²⁾。ここで彼らは、ダイオキシンの種々の酵素誘導能と η の相関関係からいわゆるソフトなダイオキシン異性体の毒性が高いことを明らかにすると同時に、図1に示したような η - χ ダイアグラムを新たに考案し、毒性の高いダイオキシン異性体がダイアグラムの右下隅に集中することを見いだした²⁾。ただし、文中の χ は絶対電気陰性度³⁾ を表す。

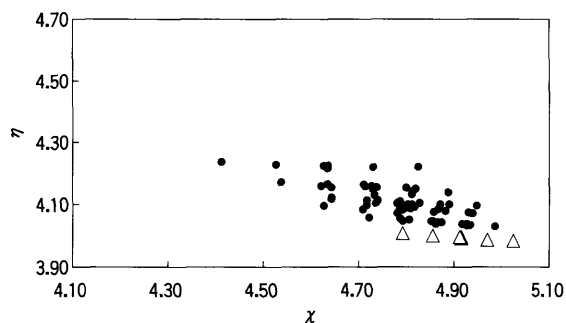


Fig.1. The η - χ diagram which was made with manner of Kobayashi, et al.

ダイオキシンがその毒性を発現する際にダイオキシンとそのレセプターの錯合体の安定性が毒性の強弱を支配すると仮定すると⁴⁾、彼らが指摘したこれらの事実は錯合体形成時にダイオキシンが電子供与体として作用していると考えられることによってよく理解することができる。すなわち、分子Bから分子Aへの電荷移動によって錯体が形成される際の安定化 (ΔE) がHSAB理論によって、

$$\Delta E = -\frac{(\chi_A - \chi_B)^2}{4(\eta_A - \eta_B)}, \quad (1)$$

と表されることから¹⁾、 η - χ ダイアグラムの右下隅において似かよった η の値を持つダイオキシン異性体の χ が大きくなるほどその毒性が低下するのは、式(1)の分母がほぼ一定であるにもかかわらず式(1)の分子が χ_B の増加とともに小さくなるために錯合体の安定化が損なわれるためであると考えられる。このことから、ダイオキシンはその毒性発現の初期段階において、レセプターに対して電子供与体として作用していることが示唆される。われわれのこの推論は、ダイオキシンのHOMOの位相がその毒性と関係しているとする研究報告⁵⁾とも矛盾しない。

上述のように小林らの研究はダイオキシンの毒性

分析のみならずその作用機構に関する予測にまで寄与するものであり、それまで様々な手法を用いても明らかにすることが困難であったダイオキシン類の構造活性相関の混沌とした研究状況に一筋の明るい光を投げかけるものであった⁶⁾。

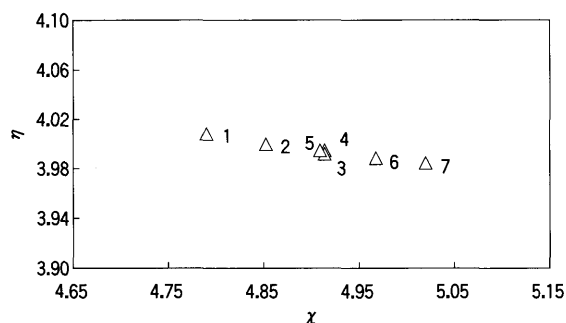


Fig.2. Extended figure of η - χ diagram made with manner of Kobayashi, et al.

1: 2,3,7,8-tetra-CDD, 2: 1,2,3,7,8-penta-CDD,
3: 1,2,3,6,7,8-hexa-CDD, 4: 1,2,3,4,7,8-hexa-CDD,
5: 1,2,3,7,8,9-hexa-CDD, 6: 1,2,3,4,6,7,8-hepta-CDD,
7: 1,2,3,4,6,7,8,9-octa-CDD.

しかしながら、彼らの手法によって作成した図1に示した η - χ ダイアグラムの毒性を持つダイオキシン異性体が集中する部分を詳細に検討すると、図2に示したように毒性等価係数(TEF)の順序が充分に再現できていないという改善すべき点が残されていることに気づく。またさらに、式(1)が成立するとき同時に成立する分子A、B間の電子移動量(ΔN)は、

$$\Delta N = - \frac{(\chi_A - \chi_B)^2}{4(\eta_A - \eta_B)}, \quad (2)$$

と表されるが¹⁾、ダイオキシンの絶対電気陰性度(χ_B)の値がレセプターの絶対電気陰性度(χ_A)の値を越えた場合に ΔN の符号が変わることから予測されるダイオキシンが毒性を示すための χ_B の上限も、図1からは検出できない。

以上のような点を、実用的と考えられる範囲の計算量で改善できれば、小林らの η - χ ダイアグラムを用いた環境ホルモンの研究はさらに有用なものになると考えられる。

そこでわれわれは、 η - χ ダイアグラムを作成するまでの小林らの手順を詳細に検討し、実用的と考えられる範囲内での改善案を見いだしたのでこれを報告する。

2. η - χ ダイアグラム作成手順の検討

η - χ ダイアグラムを作成するまでの手順を小林ら³⁾に従って図3に示した。この手順の中で彼らは、各ダイオキシン異性体の中性状態におけるMO計算結果からイオン化ポテンシャル(I_p)と電子親和力(E_a)をそれぞれ、式(3)と式(4)を用いて求め、

$$(I_p) = -\epsilon_{\text{HOMO}}, \quad \text{中性分子}, \quad (3)$$

$$(E_a) = -\epsilon_{\text{LUMO}}, \quad \text{中性分子}, \quad (4)$$

そののち、 χ と η を次の関係式を用いて算出した。ただし、式(3)と式(4)の ϵ_{HOMO} と ϵ_{LUMO} はそれぞれ、最高被占軌道と最低空軌道のエネルギーを表す。

$$\chi = \frac{I_p + E_a}{2}, \quad (5)$$

$$\eta = \frac{I_p - E_a}{2}, \quad (6)$$

ここで用いられた諸式のうち、式(3)はクーブマンズの公式⁷⁾として広くその有用性が知られている関係式であり、また、式(5)と式(6)の関係式は、化学ポテンシャルの電子数に関する一次微分係数と二次微分係数によって χ と η がそれぞれ定義されることを、離散的に表現した関係式として広く受け入れられている³⁾。従って、実用性を重視して η - χ ダイアグラムを改良する、というわれわれの目的の考察対象となるのは、式(4)の関係式と考えるのが妥当と判断される。なぜならば、式(4)の関係式はMO法の中でもヒュッケル分子軌道法と呼ばれる方法でだけ成立するものであり、 η - χ ダイアグラムの作成時に用いられる多くの分子軌道法では信頼性に欠けるとされる関係式だからである⁸⁾。

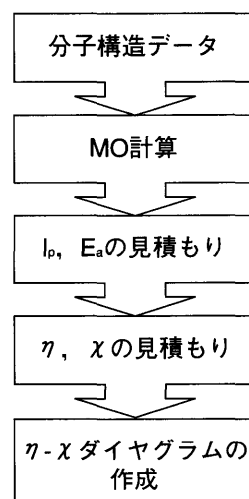


Fig.3. The flow chart which shows procedure when η - χ diagram is made.

そこでわれわれは、 E_a の定義を陰イオンの I_p と読み替え⁹⁾、そこにクーブマンズの公式を適用して、

$$E_a = -\epsilon_{\text{HOMO}}, \text{ 陰イオン}, \quad (5)$$

とする改良案を考えた。なお、式(5)を用いた E_a の見積もりが原子に対して有用であることは、すでにわれわれの中の一人によって報告されている¹⁰⁾。

3. 計算方法

前節における考察によって、 E_a の見積もり法を改善するためには、式(5)を用いることが望ましいと考えられたので、中性分子と陰イオンをどのような水準のMO法を用いて計算するかを検討した。この結果、計算時間が膨大になることを防ぐために、半経験的MO法のプログラムパッケージであるMOPAC¹¹⁾を用いて中性分子と陰イオンの両方をRHFの範囲で計算することが妥当であると考えた。

この計算を実施するために、富士通(株)製のWinMOPAC ver.2を用いた。また、ハミルトニアンにはPM3を用いた。

4. 結果と考察

前節までの議論に基づいてダイオキシン異性体の E_a を見積もりなおして作成した η - χ ダイアグラムを図4に、また有毒とされる異性体の集中する部分を拡大したものを図5に、それぞれ示した。

図1と図4の比較から本論の目的の一つであったレセプターの χ 、すなわちダイオキシンが毒性を持つことが可能な χ の上限値を見積もることを試みたが、われわれの改良によっても、ダイオキシンの χ の上限を見積もることはできなかった。しかしながら、図1と図4の比較から明らかなように、われわれの改良法によって、小林らの見積り法では不明瞭であった η に関する毒性の依存性が明確になった。またさらに、図2と図5の比較から、 E_a に関するわれわれの算出法を用いることによって、 η - χ ダイアグラム上でTEFの順にダイオキシンの異性体がよく配列されることが明らかになった。

以上のことからわれわれの改良法は、小林らによって提案された η - χ ダイアグラムの有用性を高める上で、有効な方法であると考えた。

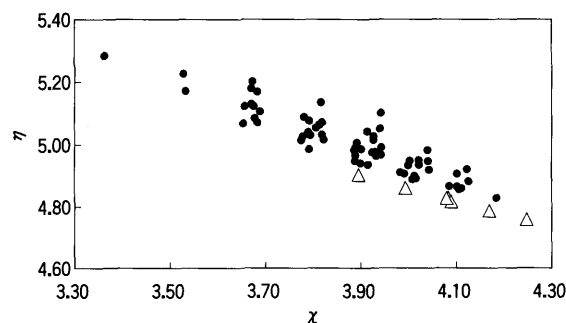


Fig.4. The η - χ diagram which was made with our manner.

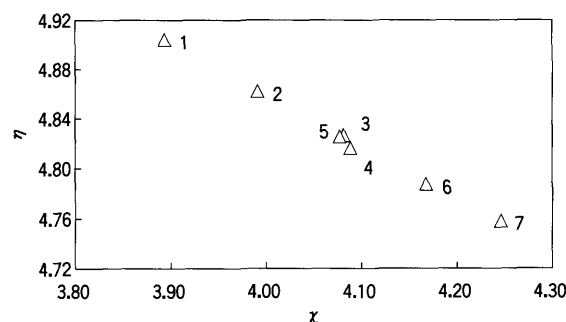


Fig.5. Extended figure of η - χ diagram made with our manner.

1: 2,3,7,8-tetra-CDD, 2: 1,2,3,7,8-penta-CDD, 3: 1,2,3,6,7,8-hexa-CDD, 4: 1,2,3,4,7,8-hexa-CDD, 5: 1,2,3,7,8,9-hexa-CDD, 6: 1,2,3,4,6,7,8-hepta-CDD, 7: 1,2,3,4,6,7,8,9-octa-CDD.

ただし、RHF法による分子イオンのエネルギー計算がしばしば過大評価になること¹²⁾と、近年のコンピュータ性能の著しい向上を勘案して、現在、UHF法による更なる改良を検討中である。またさらに、ダイオキシン類として一括されるPCDFについてもわれわれの改良法を適用し、今回は見積もることのできなかつたダイオキシン類レセプターの χ の値を推定できるか否かについても、現在検討中である。

謝 辞

本研究の一部は山口県立大学研究創作活動助成によるものであることを、ここに記して感謝いたします。

文 献

- 1) Parr,R.G., Pearson,R.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 7512-7516 (1983).
- 2) Kobayashi,S., Sameshima,K., Ishii,Y., Tanaka,A., *Chem. Pharm. Bull.*, 43, 1780-1790 (1995).
- 3) Parr,R.G., Donnelly,R.A., Levy,M., Palke,W.E., *J. Chem. Phys.*, 68, 3801-3807 (1978).

- 4) 森田昌敏, ダイオキシンの化学とその毒性, p.113, 「環境ホルモン&ダイオキシン」, 『化学』編集部編集, 化学同人, 京都 (1999).
- 5) Kobayashi,S., Saito,A., Ishii,Y., Tanaka,A., Tobinaga,S., *Chem. Pharm. Bull.*, 39,2100-2105 (1991).
- 6) 吉村忠与志, 化学とソフトウェア, 21 (1), 11-16 (1999).
- 7) 大野公一, 量子化学, p.151, 岩波書店, 東京 (1996).
- 8) 広田 穰, 分子軌道法, p.78-79, 裳華房, 東京 (1999).
- 9) 長倉三郎, 井口洋夫, 江沢 洋, 岩村 秀, 佐藤文隆, 久保亮五, 岩波 理化学辞典 第5版, p.922-923, 岩波書店, 東京 (1998).
- 10) 大前貴之, 山口女子大学研究報告, 15, 65-68 (1989).
- 11) Stewart,J.J.P., MOPAC, version 6.0 (QCPE No.455).
- 12) 山口 兆, 機能をもつ分子の設計, p.204-208, 分子設計のための量子化学, 西本吉助, 今村詮編, 講談社, 東京 (1989).