

[自主研究]

計算化学を利用したダイオキシン類の毒性・物性予測に関する研究

大塚宜寿 蓑毛康太郎 杉崎三男

1 目的

ダイオキシン類は毒性が高く、その物性値などを測定することは困難である。さらに、ダイオキシン類は、化合物の種類が多く、個々の毒性や物性に関する報告は少ない。

そこで、本研究では、毒性・物性値が既知のダイオキシン類について、計算化学（特に今までに報告例の少ない密度汎関数法を利用して得られる各パラメータ値）からその毒性や物性値を予測することを検討する。これにより、毒性や物性値が未知のダイオキシン類の値を予測することを目的としている。

2 方法

動態予測などの基礎データである オクタノール - 水分配係数 K_{ow} [-] の値を目的変数とした。

説明変数には、密度汎関数法 (B3LYP/3-21G、Gaussian98W を使用) で求めた、以下のパラメータ値を用いた。ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン (PCDDs) のうち、実測値が報告されている 13 の化合物について、検討した。

- E_0 零点補正を施した 全電子エネルギー [Hartree]
 - μ 双極子モーメント [debye]
 - V 分子体積 [$\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$]
 - a_0 Onsagerの反応場モデルにおける溶質の半径 []
 - E_{HOMO} 最高被占軌道のエネルギー準位 [Hartree]
 - E_{LUMO} 最低非被占軌道のエネルギー準位 [Hartree]
 - ハードネス $0.5(\partial^2 E / \partial N^2)$ [Hartree]
 - μ 化学ポテンシャル $-(\partial E / \partial N)$ [Hartree]
 - μ_{abs} 絶対ハードネス $0.5(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})$ [Hartree]
 - μ_{abs} 絶対化学ポテンシャル $0.5(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}})$ [Hartree]
 - dE オクタノール中と水中での全エネルギー差 [Hartree]
- ここで、 E は全電子エネルギー [Hartree]
 N は全電子数 [-] である。

線形重回帰分析は、共線性を持つデータの解析には不適當である。そこで、共線性の問題が生じない PLS (Partial Least Squares) 法を用いてモデル式を求めた。

3 結果

pK_{ow} (= $-\text{Log}_{10} K_{ow}$) について検討した結果、良好なモデル式は得られなかった。

ル式は得られなかった。

$\text{Log}_{10}(\text{pK}_{ow})$ について検討した結果、 E_0 、 μ_{abs} 、 E_{LUMO} 、 $\text{Log}(\mu_{\text{abs}})$ の 4つのパラメータ値を用いて、 pK_{ow} を精度よく予測できることを見出した。PLS法で得られたモデル式は、式 1 に示したとおりである。

$$\begin{aligned} \text{Log}_{10}(\text{pK}_{ow}) = & A \cdot \text{Log}_{10}(-E_0) + B \cdot \text{Log}_{10}(\mu_{\text{abs}}) \\ & + C \cdot \text{Log}_{10}(\mu_{\text{abs}}) + D \cdot E_{\text{LUMO}} + F \cdot \mu_{\text{abs}} + G \quad (1) \\ A = & -4.79 \times 10^{-1}, B = 3.62 \times 10, C = 7.91 \\ D = & -1.80 \times 10^2, F = 1.93 \times 10^2, G = 6.51 \times 10 \end{aligned}$$

pK_{ow} の実測値(文献値) と leave-one-out 法 による予測値 との関係 を 図 1 に示す。実測値と予測値は、とてもよく一致しており、良好なモデル式が得られていることを示している。

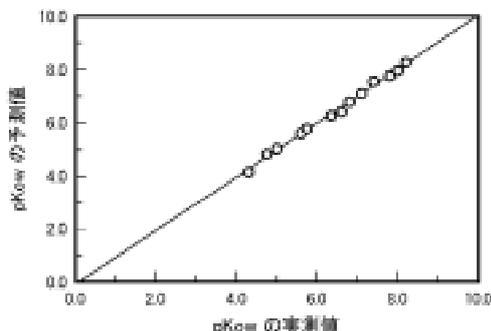


図 1 pK_{ow} の実測値(文献値) と leave-one-out 法 による予測値 との関係

式 1 を pK_{ow} について解くと、 pK_{ow} は式 2 に示すように、 E_0 、 E_{HOMO} 、 E_{LUMO} の 3つのパラメータ値から算出できることがわかる。

$$\begin{aligned} \text{pK}_{ow} = & (-E_0)^A \{0.5(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})\}^B \{0.5(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}})\}^C \\ & \times 10^{(D \cdot E_{\text{LUMO}} + F \cdot 0.5(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) + G)} \quad (2) \end{aligned}$$

また、 μ でなく、概算値である μ_{abs} や μ_{abs} を用いると、良好なモデル式が得られた。

4 今後の研究方向等

レセプター結合や酵素誘導の 半数影響濃度 EC_{50} [$\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$] (文献値) を予測するモデル式の検討を行う。