

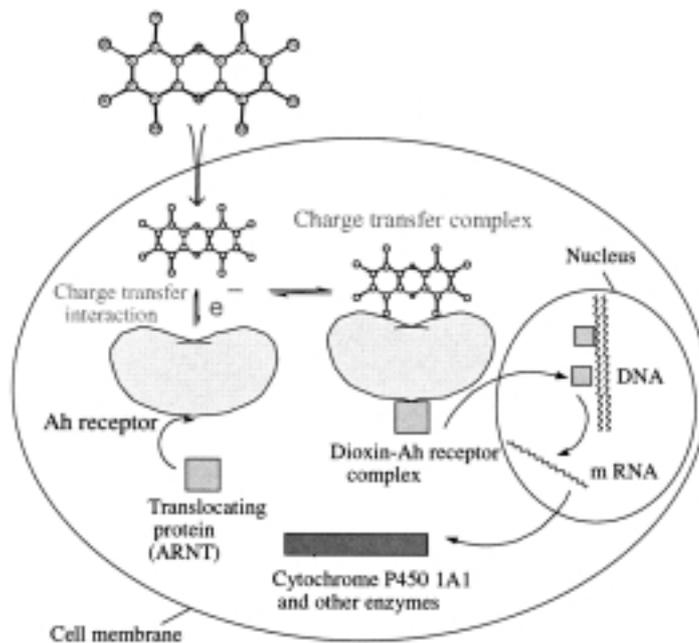
ダイオキシンの定量的リスク評価システム

国立環境研究所 藤井 敏博、Sundram Arlmozhiraja

立教大学理学部 常盤 広明、星薬科大学 市川 紘、香川 隆博

【序】多岐にわたる発生源で生成したダイオキシンは、その難代謝、難分解性から、大気、水、土壌等の環境を広い範囲で汚染し、大きな社会問題となってきている。そのため、我が国でも発生源の排出実態や環境中の濃度レベルに関する情報の収集が行われ、問題となった発生源の削減対策などが講じられてきた。しかしながらダイオキシンの発生源は多様であり、その毒性発現機構に対する科学的知見は現状では必ずしも十分な状況ではない。さらには、ダイオキシン問題がとりたてられる契機となった1976年イタリアのセブソにおける化学工場の爆発事故以来、世界保健機構(WHO)や日本の厚生省、環境庁を中心に、人体に影響のないとされる基準値の策定がされてきたが、わずか15年の間にその値は当初の約1/100に変更されている。これはダイオキシンが極めて毒性の強い物質であり、実験データが不足していることや、この問題が注目されるようになってからまだ日が浅く、長期的な実証データがとれないことに起因している。

ダイオキシンの細胞内での挙動と作用の模式図を、以下に示す。



細胞内のダイオキシンの挙動と作用

ダイオキシンの毒性発現機構については未だ不明な点が多いが、細胞内に入ったダイオキシンはAh受容体（レセプター）と結合して電荷移動型複合体を形成し、さらにその複合体が異常な遺伝情報発現を促進するものと考えられている。そのため、本申請研究では、環境化学に対する計算科学技術を利用したアプローチとして、量子化学的な分子軌道法によって、これらの分子構造や電子状態に関する物理量が、毒性にどのように寄与しているかを定量的に明らかにし、ダイオキシンのリスク（毒性）評価システムの研究開発を行った。

【方法】75種類のダイオキシン異性体について、*ab initio*分子軌道法に基づいた計算により構造最適化を行い、平衡構造、イオン化ポテンシャル、電子親和力などの物理量を求めた。波動関数は、Hartree-Fock (HF) 法に加えて、電子相関を考慮した波動関数としてB3LYP法などを用いた。毒性との定量的構造活性相関については、ダイオキシンの物理量のそれぞれを非線形パラメーターとして扱うため、パーセプトロン（階層）型ニューラルネットワーク法（PSDD）により行った。

【結果と考察】

I. 2,3,7,8-TCDDを初めとしたダイオキシンの理論的平衡構造

最初に、最も毒性が強い2,3,7,8-TCDDの理論的な平衡構造を求めた。2,3,7,8-TCDDは平面構造が最安定であることがわかり、O-C及びC-Cl間の距離を含めて全ての構造パラメータは、電子相関を考慮した波動関数での計算により、実験値と非常によく一致した。同様にして他の異性体の平衡構造も理論的に決定した。

次に、レセプターとの相互作用を支配していると考えられるダイオキシンの折れ曲がりやすさを調べるため、平面構造からのずれに関するポテンシャルエネルギー変化をさまざまな計算レベルで求めた。折れ曲がり際にエネルギー変化は非常に小さく、ベンゼン環の構造変化もほとんどないため、ダイオキシンは非常に折れ曲がりやすい分子であることがわかり、その分子構造の特徴が毒性と関連することが示唆された。

II. イオン化ポテンシャル(IP)、電子親和力(EA)

レセプターとの相互作用において電荷移動錯体形成の強さに関連すると考えられるIPおよびEAを理論的に決定した。まず始めに75種類の全てのダイオキシン異性体について、HF法で構造最適化を行い、Vertical IPを理論的に求めた。次いで、実験値が得られているdibenzo-p-dioxin (DD)、2,8-DCDDなどのAdiabatic IPを種々の波動関数に基づいて算出し、実験値との比較検討を行った。電子相関を十分に考慮した波動関数による理論的IPは、実験値とよく一致した。同様に、ほとんど実験値が得られていないダイオキシンのEAについてもその理論値を算出した。

III. 定量的構造活性相関およびリスク評価

*ab initio*分子軌道法により算出した各ダイオキシン異性体のイオン化ポテンシャル、電子親和力、双極子モーメント、平面性、結合距離、電荷分布等の物理量と、毒性との構造活性相関を定量的に解析した。結果の一例として、イオン化ポテンシャルとReceptor Binding (毒性) との関係を図1に示す。毒性と強く相関する物理量は、イオン化ポテンシャルと電子親和力、平面性であることがわかった。したがって、ダイオキシンはレセプターと電荷移動型錯体を形成することが示唆され、また、平面から折れ曲がりにくい異性体ほど、毒性が強いことがわかった。この定量的構造活性相関を学習した階層型ニューラルネットワークを基にして、ダイオキシンのリスク(毒性)評価を実行した。

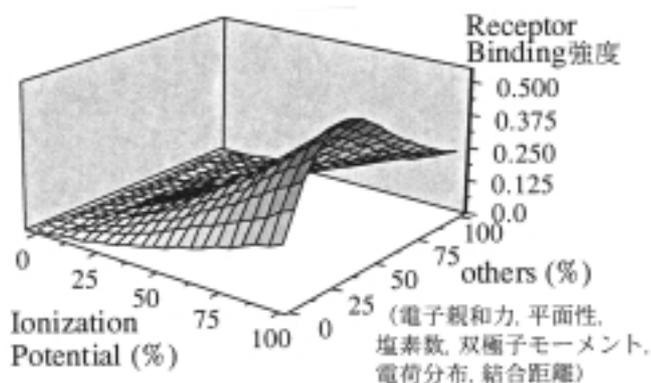


Fig.1 Quantitative Structure-Activity Relationship between Ionization Potential and Receptor Binding.

これは平成12年3月9日に開催した
計算科学技術活用型特定研究開発推進事業
研究報告会（主催 科学技術振興事業団）
の予稿集から抜粋したものです。