

分子軌道計算による多環芳香族炭化水素の発がん性に関する研究

A Study on Carcinogenicity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Molecular Orbital Calculation

竹内 淨
関 昌之*Jo TAKEUCHI
Masayuki SEKI

要旨

多環芳香族炭化水素 (PAHs) の発がん性を評価するために、PAHs の生体内初期代謝活性における反応性の指標として、Parr と Pearson が定義した絶対ハードネス ($\eta = (IP-EA)/2$, IP:イオン化ポテンシャル, EA:電子親和力) を計算した。発がん性に関する毒性等価換算係数 (TEF) が設定されている PAHs について、PM3 法による分子軌道計算を行い、Koopmans の定理より IP 及び EA を最高占有分子軌道及び最低占有被分子軌道の軌道エネルギーそれぞれの負の値として、各 PAHs の η を求めた。この結果、 η が小さい PAHs は発がん性が高い傾向がみられた。 η だけでは発がん性は評価できないが、代謝活性領域の有無と無関係に、 η が PAHs の包括的な発がん性評価指標の 1 つとなる可能性が示唆された。

キーワード：多環芳香族炭化水素、絶対ハードネス、毒性等価換算係数、PM3 法

Keywords : polycyclic aromatic hydrocarbons, absolute hardness, toxicity equivalency factor, PM3

1 はじめに

国際がん研究機構 (IARC)¹⁾ は、100 を超える多環芳香族炭化水素 (PAHs : Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) の中でも、人に対して発がん性を示す可能性があり、その可能性が高い 3 物質を Group 2A に、人に対して発がん性を示す可能性があるが、その可能性がやや低い 21 物質を Group 2B に、実験のデータが限られ、不十分である物質を Group 3 に分類している。PAHs の発がん性に関する毒性評価の研究では、健康影響リスク評価の観点から、ダイオキシン類と同様に、毒性等価換算係数 (TEF : Toxicity Equivalency Factor) を導入している。これは、代表的な同属体 (surrogate compound) に対する相対的な毒性強度を評価する手法であり、環境中で暴露される各種 PAHs 混合物の毒性量を包括的に評価するための係数である。この TEF の算出により、発がん性の有無だけでなく、各 PAHs の発がん性強度の違いが明らかにされている。Nisbet と LaGoy²⁾ は、それまでの動物実験による発がん性のデータをまとめ、BaP を基準とした相対的な評価として TEF を設定した。また、Collins³⁾ も、同様の方法により BaP を基準とした TEF を設定したが、発がんの可能性ということで PEF (Potency Equivalency Factor) と命名した。Nisbet と LaGoy による TEF 及び Collins による PEF を、前述の IARC の分類とともに表 1 に示した。

一方、PAHs の発がん性に関する分子構造及び電子状態に着目した研究では、1940~1950 年代に、Pullman が K 領域 (図 1) における局在化エネルギーと発がん性の関係を報告した⁴⁾⁻⁶⁾。1970 年代以降には、代謝研究が進み、Jerina らによって Bay 領域 (図 1) が議論され、生体内で代謝活性された PAHs は epoxide 化及び diol 化して発がん性前駆体 (procarcinogen) となり、最終的にカルボニ

* 公害監視センター

ル化することで発がん性物質 (carcinogen) として、求電子的に DNA に付加することが報告された⁷⁾。また、Loew は、K 領域よりも Bay 領域が発がん性に関与すると報告している⁸⁾。benzo[a]pyrene (BaP) に関しては、他の代謝活性として、オキシラジカル代謝体 (図 1) 及び生成されるキノン代謝体が発がん性に関与していることが永田らにより、理論及び実験で確認された⁹⁾。このように、PAHs の発がん性は、生体内における代謝活性と深い関わりをもち、多様な機構で進行していると考えられている¹⁰⁾。

本研究では、PAHs の初期代謝活性における反応性の指標として、Parr と Pearson が定義した絶対ハードネス⁸⁾⁻¹⁰⁾ を計算した。従来の研究では、一つの代謝活性領域についての電子状態や反応性に着目しているが、ここでは PAHs 分子全体としての反応性に着目し、代表的な代謝活性領域の有無と合わせて、PAHs の発がん性 (TEF) との関係性を考察した。

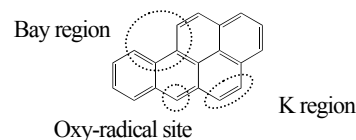


図 1 代謝活性領域例 (benzo[a]pyrene)

2 計算方法

2.1 絶対ハードネスの定義

Mulliken は、イオン化ポテンシャル IP (ionization potential) と電子親和力 EA (electron affinity) から絶対電気陰性度 χ を式 (1) のように定義した¹¹⁾。

$$\chi = \frac{IP + EA}{2} \quad (1)$$

表1 PAHsに関するIARCの分類、TEF及びPEF

PAHs or derivatives	IARC groupings ^a	TEF (Nisbet & LaGoy, 1992)	PEF (Collins, 1998)
(1) acenaphthene		0.001	-
(2) acenaphthylene		0.001	-
(3) anthracene	3	0.01	-
(4) benz[a]anthracene	2A	0.1	0.1
(5) benzo[b]fluoranthene	2B	0.1	0.1
(6) benzo[j]fluoranthene	2B	-	0.1
(7) benzo[k]fluoranthene	2B	0.1	0.1
(8) benzo[g,h,i]perylene	3	0.01	-
(9) benzo[a]pyrene	2A	1	1
(10) chrysene	3	0.01	0.01
(11) dibenz[a,h]acridine	2B	-	0.1
(12) dibenz[a,j]acridine	2B	-	0.1
(13) dibenzo[a,h]anthracene	2A	5	-
(14) 7H-dibenzo[c,g]carbazole	2B	-	1
(15) dibenzo[a,e]pyrene	2B	-	1
(16) dibenzo[a,h]pyrene	2B	-	10
(17) dibenzo[a,i]pyrene	2B	-	10
(18) dibenzo[a,l]pyrene	2B	-	10
(19) fluoranthene	3	0.001	-
(20) fluorene	3	0.001	-
(21) indeno[1,2,3-cd]pyrene	2B	0.1	0.1
(22) naphthalene		0.001	-
(23) phenanthrene	3	0.001	-
(24) pyrene	3	0.001	-
(25) 2-methylnaphthalene		0.001	-
(26) 5-methylchrysene	2B	-	1
(27) 6-nitrochrysene	2B	-	10
(28) 2-nitrofluorene	2B	-	0.01
(29) 1-nitropyrene	2B	-	0.1
(30) 4-nitropyrene	2B	-	0.1
(31) 1,6-dinitropyrene	2B	-	10
(32) 1,8-dinitropyrene	2B	-	1

^a Group 2A (3 PAHs in this table) are probably carcinogenic to humans. Group 2B (21 PAHs or derivatives) are possibly carcinogenic to humans. 5-nitroacenaphthene, 3,7-dinitrofluoranthene, and 3,9-dinitrofluoranthene are also classified as 2B. Group 3 have either limited or inadequate evidence in animals and are not classifiable as to their carcinogenicity in humans due to no adequate data.

Parr と Pearson は、核の電荷が変化しない場合に、電子エネルギーE、電子数Nとしたときのχについて式(2)

$$\chi = -\frac{\partial E}{\partial N} = \frac{IP + EA}{2} \quad (2)$$

が成り立つことを証明し、その2階微分として

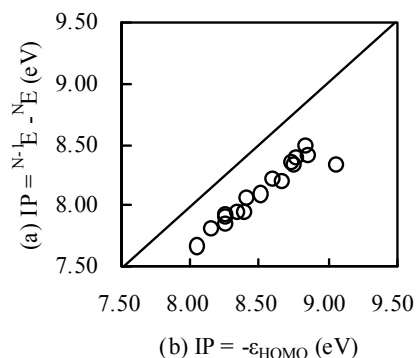


図2 IP = N¹E - N⁰E と IP = -ε_{HOMO} の関係

$$\eta = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} = \frac{IP - EA}{2} \quad (3)$$

式(3)を求め、絶対ハードネスηを定義した^{12),13)}。

2.2 ηの計算方法

式(3)のηを求めるためには、IP及びEAを計算する必要がある。Koopmansの定理(Koopmans' theorem)¹⁴⁾では、IP及びEAは、式(4)、(5)のように、それぞれ、最高占有分子軌道(HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital)及び最低被占有分子軌道(LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital)の軌道エネルギーの負の値である。

$$IP = -\epsilon_{HOMO} \quad (4)$$

$$EA = -\epsilon_{LUMO} \quad (5)$$

これらを式(3)に代入し、

$$\eta = \frac{\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}}{2} \quad (6)$$

式(6)より、各PAHsのηを計算した。本研究における計算は全て、MOPAC2000¹⁵⁾のPM3法を用いて行った。構造最適化はEF法を用いた。nitropyrene及びdinitropyreneは代謝的活性がなくても発がん性を有するという報告があるため¹⁶⁾、計算対象は、表1のうち官能基をもつPAHs及び窒素を含むPAHsを除く21のPAHsとした。

3 結果と考察

3.1 IP、EAの評価

Koopmansの定理では、中性状態(neutral)から荷電状態(charged)へ変化する際に、核の配置が変化していない垂直遷移(vertical transition)を想定している。また、電子数の変化による軌道エネルギーの安定化及び不安定化を評価しておらず、一般に、IPは大きく、EAは小さく見積もられる傾向があり、最低仮想軌道のエネルギーであるEAの信頼性は低いと言われている¹⁷⁾。そこで、中性状態から荷電状態への断熱遷移(adiabatic transition)を想定し、その始状態及び終状態の安定な核配置における全エネルギーを計算することにより、IP及びEAの評価を行った。電子数Nを中性とした各N-1、N、N+1電子系のPAHsについて、最適化した分子構造における全エネルギーを計算し、その全エネルギーの差から、式(7)、(8)のようにIP及びEAを求め、式(4)、(5)との

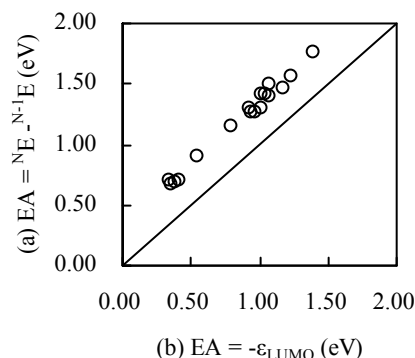


図3 EA = N⁰E - N¹E と EA = N¹E - N⁰E の関係

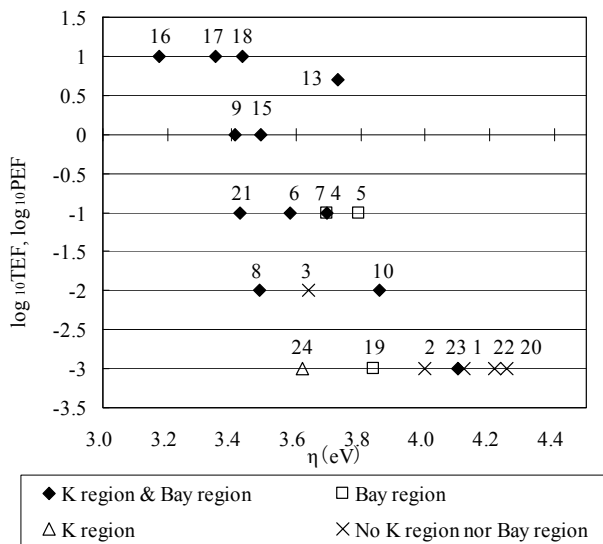


図4 η と TEF 及び PEF の関係 (番号は表 1 参照)

比較を行った。

$$IP = {}^N E - {}^{N+1} E \quad (7)$$

$$EA = {}^{N+1} E - {}^N E \quad (8)$$

Nisbet と LaGoy が TEF を設定した 16 の PAHs についての計算結果を図 2 及び 3 に示した。式(5)の信頼性が低い理由の一つとして、非経験的分子軌道法 Hartree-Fock 近似の計算において LUMO の軌道エネルギーが正になることが多く、EA の値が負になってしまうことがある¹⁶⁾。本研究では、PM3 法で計算した LUMO の軌道エネルギーは全て負の値であったため、式(5)による EA の値が負になることはなかった。IP の値は(a)よりも(b)で全て大きく(図 2)、EA の値は(a)よりも(b)で全て小さい結果であった(図 3)。(a)と(b)の差は、acenaphthylene を除けば約 0.3~0.45eV であり、Koopmans の定理における IP の過大評価及び EA の過小評価の傾向がみられた。しかし、図 2 及び 3 では、Koopmans の定理による結果と全エネルギーの差による結果は、定性的に同じ傾向を示した。従って、PM3 法の近似範囲において、Koopmans の定理による結果から式 (6) で IP と EA の差として表される η に関して、定性的に誤った結果を示してはいないと考えられた。

3.2 η と発がん性

21 の PAHs について、η の計算結果を 2 つの代謝活性領域 (Bay region と K region) の有無で分類し、TEF 及び PEF との関係を図 4 に示した。表 1 で TEF と PEF の両方が設定されている 6 つの PAHs は、係数が全く同じであるため、図 4 では TEF と PEF をまとめて示した。また、TEF 及び PEF は、桁が異なる序数で表されているため、常用対数で表した。

図 4 より、発がん性が高い PAHs は 2 つの代謝活性領域をもち、全体的に η が小さい (反応性が高い) PAHs は発がん性が高い傾向が示された。しかし、benzo[g, h, i]perylene (8) や indeno[1, 2, 3-cd]pyrene

(21) では η が小さいが発がん性は低く、逆に dibenzo[a, h]anthracene (13) では η が大きいが発がん性は高かった。η だけでは発がん性を評価できないが、1 つの指標となる可能性は示された。

4 結論

本研究では、複数の PAHs について、Koopmans の定理を用いて、Parr と Pearson が定義した絶対ハードネス η を反応性の指標として算出し、Nisbet と LaGoy が設定した TEF 及び Collins が設定した PEF との関係を考察した。この結果より、全体的に η が小さい PAHs は、発がん性が高い傾向が示された。これまで分子レベルでの理論研究では、特定の代謝活性領域をもつ PAHs について発がん性が評価されてきたが、代謝活性領域の有無に関わらず、η が包括的な PAHs の発がん性評価指標の 1 つとなる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) IARC, <http://www.iarc.fr/>
- 2) I. C. T. Nisbet and P. K. LaGoy: Regul. Toxicol. Pharmacol., 16, 290-300 (1992).
- 3) J. F. Collins, J. P. Brown, G. V. Alexeeff, and A. G. Salmon: Regul. Toxicol. Pharmacol., 28, 45-54 (1998).
- 4) A. Pullman: Soc. de Biol., Séan. du 8 Déc., 1056-1058 (1945).
- 5) A. Pullman and B. Pullman: Cancer Res., 16(3), 267-268 (1956).
- 6) K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata and H. Shingu: J. Chem. Phys., 31, 550-551 (1959).
- 7) D. M. Jerina, H. Yagi, O. Hernandez, P. M. Dansette, A. W. Wood, W. Levin, R. L. Chang, P. G. Wislock and A. H. Conney: Carcinogenesis, 1, 91-113 (1976).
- 8) G. H. Loew, B. Sudhindra and J. E. Ferrell: Jr., Chem.-Biol. Inter., 26, 75-89 (1979).
- 9) C. Nagata, M. Inomata, M. Kodama and Y. Tagashira: Gann, 59, 289-298 (1968).
- 10) M. Kodama: Chem. Info. Comp. Sci. Jpn. Bull., 13(6), 17-20 (1995).
- 11) R. S. Mulliken: J. Chem. Phys., 2, 782-793 (1934).
- 12) R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, and W. E. Palke: J. Chem. Phys., 68, 3801-3807 (1978).
- 13) R. G. Parr and R. G. Pearson: J. Am. Chem. Soc., 105, 7512-7516 (1983).
- 14) T. Koopmans: Physica, 1, 104-113 (1934).
- 15) MOPAC2000 ver. 1.0, Fujitsu Ltd., Tokyo, Japan (1999).
- 16) Y. Oda, H. Yamazaki, M. Watanabe, T. Nohmi and T. Shimada: Env. Mol. Mutagen., 21(4), 357-364 (1993).
- 17) A. Szabo and N. S. Ostlund, 大野公男, 阪井健男, 望月祐志訳: 新しい量子化学 上 電子構造の理論入門, 東京大学出版会, 133-139 (1987).