

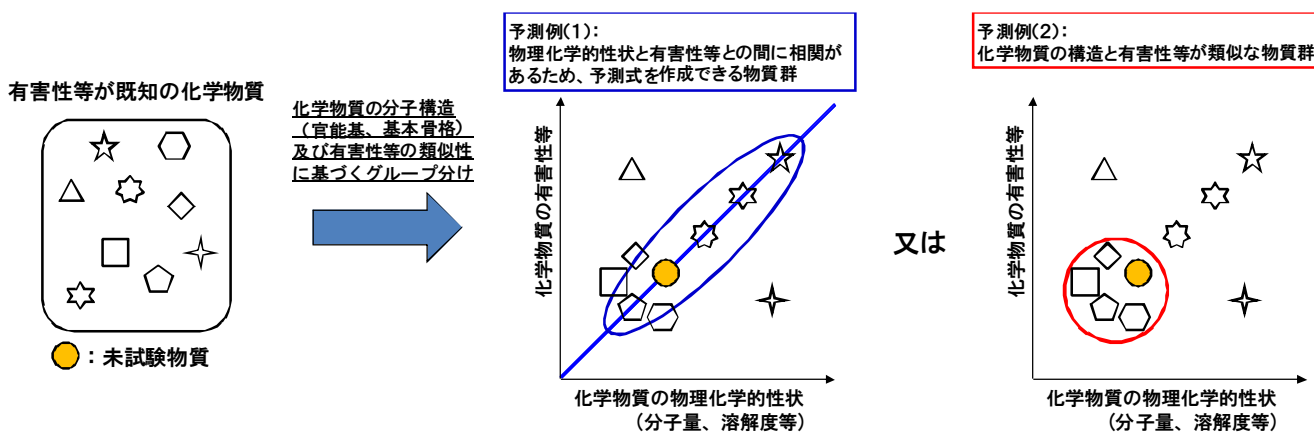
化学物質管理センターでは、化学物質の安全性に関する審査業務の支援のために、魚類における生物濃縮性について構造活性相関手法の活用を検討を行っています。

## 背景と目的

化学物質の安全性評価における実試験には、多くのコスト(分解度試験: 約200万円、濃縮度試験: 約700万円)がかかるため、**実試験に代わる方法**として構造活性相関(QSAR)、**カテゴリーアプローチ**、Read-across(類推)などの利用が検討されています。

“**カテゴリーアプローチ**”とは、分子構造、物理化学的性状及び有害性等が類似または規則的なパターンを示す化学物質をグループ化し、未試験物質を評価する手法です。この方法は、予測根拠の明示と透明性の高い議論を行うことができるため、国際的にも検討が進められています。OECDでは、カテゴリーアプローチの実施を支援するためのシステム[OECD(Q)SAR Application Toolbox (OECD Toolbox)]の開発が行われています<sup>1)</sup>。

本発表では、化学物質の**生物濃縮性を対象としたカテゴリー分類**の検討結果と2009年10月に公表したカテゴリー I :「単純受動拡散カテゴリー」に引き続き、カテゴリー II - A:「水素結合アクセプターによる双極子-双極子相互作用が受動拡散に影響を与える物質群」を用いた化学物質の生物濃縮性予測の具体的な手順について報告します。

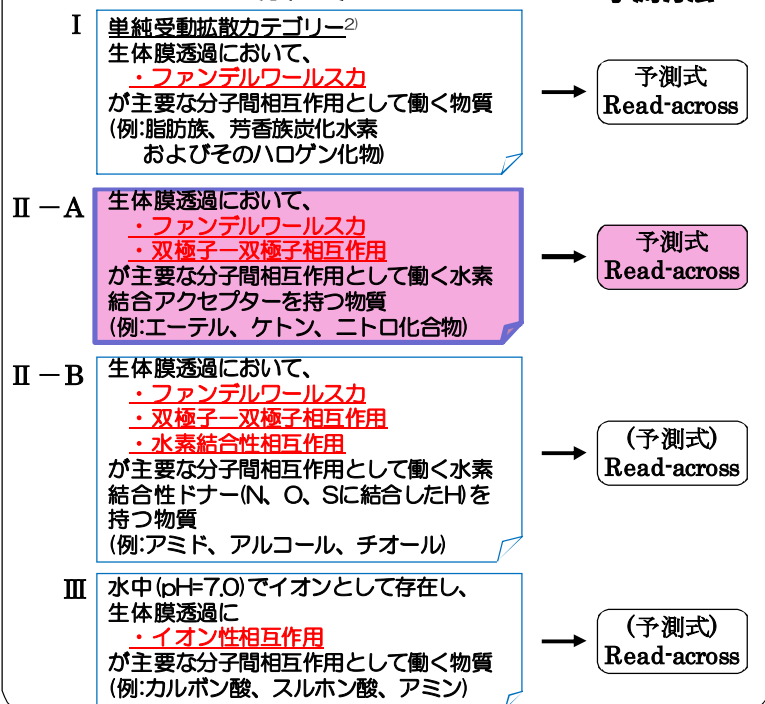


## 生物濃縮性におけるカテゴリー分類

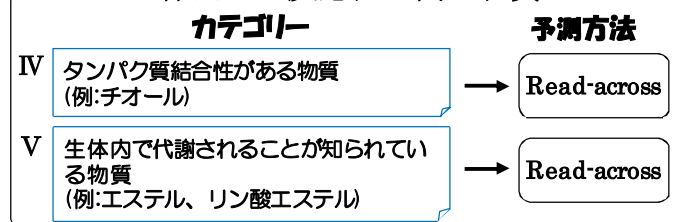
化学物質の生物濃縮性におけるカテゴリーは、次の**3つの観点から分類**することができます。

- ① 生体膜透過におけるメカニズム(受動拡散、能動輸送、傍細胞経由、膜動輸送)
- ② 生体分子との相互作用(ファンデルワールス力、双極子-双極子相互作用、水素結合性相互作用、イオン性相互作用)
- ③ 生体内での反応性(代謝、タンパク質結合性)

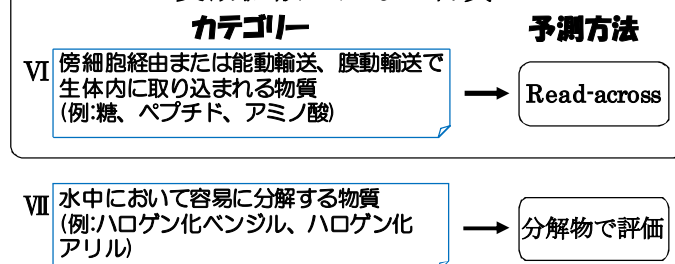
受動拡散が生体への取り込み主要因である物質  
**カテゴリー**



受動拡散が生体への取り込み主要因で  
生体内での反応性が高い物質  
**カテゴリー**



生体への取り込み主要因が  
受動拡散ではない物質  
**カテゴリー**



\* 物質によっては複数のカテゴリーに該当するものもある。

<sup>2)</sup> カテゴリーアプローチによる化学物質の生物濃縮性予測に関する検討  
[http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/category\\_approach.html](http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/category_approach.html)

## 水素結合アクセプターを持つ物質群の予測方法の検討

### 水素結合アクセプターが化学物質の生物濃縮性に与える影響の検討

- エーテル、ケトン、ニトロ化合物のような水素結合アクセプターを持つ物質(カテゴリーII-A)は、生体膜透過においてファンデルワールスカ、双極子-双極子相互作用の影響を受ける。
- 静電的相互作用の理論式(1)及び(2)(Table1)から、カテゴリーII-Aに該当する物質の分子間相互作用には、分極率( $\alpha$ )、双極子モーメントの2乗( $\mu^2$ )が影響を与える因子であると考えられる。
- 生物濃縮性における極性の官能基の影響について調べるために、カテゴリーII-Aに該当する67物質(logPowが実測されている物質)を $\mu^2$ とモル屈折率(Molecular Refractivity[MR])、 $\alpha$ と比例関係にある値)の大きさの違いに基づいて分類し、logPow\*<sup>1</sup>(実測値)とlogBCF\*<sup>2</sup>との関係について比較を行い、生物濃縮挙動の違いについて検討した。

Table1 分子間相互作用における静電的相互作用と静電的相互作用エネルギーの関係

分子間相互作用	分子間相互作用において主に働く静電的相互作用	静電的相互作用エネルギーの理論式	分子間相互作用エネルギーの大きさ [kJ mol <sup>-1</sup> ]
ファンデルワールスカ	誘起双極子-誘起双極子	$V \propto \frac{\alpha\alpha'}{r^6}$ (1)	< 1
双極子-双極子相互作用	双極子-双極子	$V \propto \frac{\mu^2\mu'^2}{r^6}$ (2)	< 2
水素結合性相互作用	水素結合	不詳	10~30
イオン性相互作用	イオン-イオン	$V \propto \frac{qq'}{r}$ (3)	400~4000

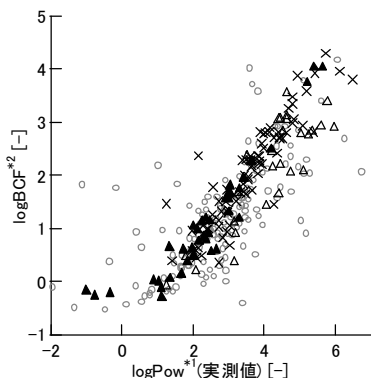


Fig.1 logPow\*<sup>1</sup>(実測値) vs. logBCF\*<sup>2</sup>プロット  
[O:データセット全体(299物質)、×:カテゴリーIに該当する物質(80物質)、  
▲:カテゴリーIIに該当するDmax<11Åの物質(40物質)、  
△:カテゴリーIIに該当するDmax≥11Åの物質(27物質)]

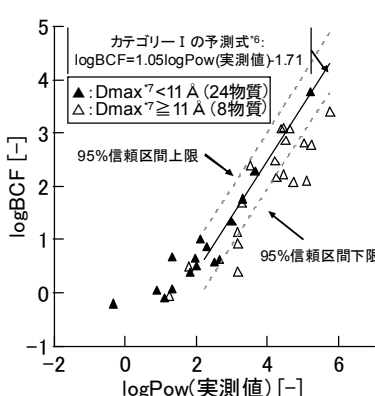


Fig.2 logPow\*<sup>1</sup>(実測値) vs. logBCF\*<sup>2</sup>プロット  
( $\mu^2 \leq 10.90^6$ かつMR $\leq 7.19^6$ の32物質)

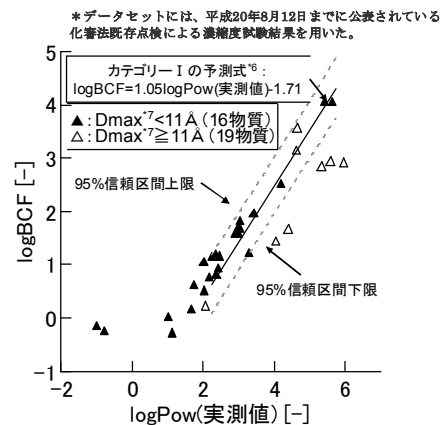


Fig.3 logPow\*<sup>1</sup>(実測値) vs. logBCF\*<sup>2</sup>プロット  
( $\mu^2 > 10.90^6$ またはMR $> 7.19^6$ の35物質)

\* データセットには、平成20年8月12日までに公表されている化審法既存点検による濃縮度試験結果を用いた。

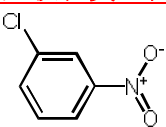
カテゴリーII-Aに該当する物質は、生物濃縮性における水素結合アクセプターの影響の検討結果から、生物濃縮性における水素結合アクセプターの影響は小さく、カテゴリーIと同様にlogPow(実測値)とlogBCFとの間に良い相関を持つ

\* 1 1-オクタノールと水の2つの溶液間に化学物質を加えて、平衡に達したときの濃度比 \* 2 化学物質の[生体内濃度]と[水中濃度]との比 \* 3 分子を球に入れたとき最小となる直径の値 \* 4 Dmax≥11ÅまたはlogPow≥6の物質はカテゴリーIの予測式の適用範囲外 \* 5 カテゴリーIに該当する物質における最大値

### カテゴリーII-Aに該当する未試験化学物質の生物濃縮性予測手順

- 生物濃縮性における水素結合性アクセプター(エーテル、ケトン、ニトロ基等)の影響は小さいことから、カテゴリーII-Aに該当する物質はカテゴリーIと同様の方法(logPowを記述子とした予測式[logBCF=1.05logPow(実測値)-1.78]及びRead-across(類推))を用いて生物濃縮性予測を行う。

(未試験物質の例)



logPow(実測値)=2.46  
Dmax=9.2Å

予測式

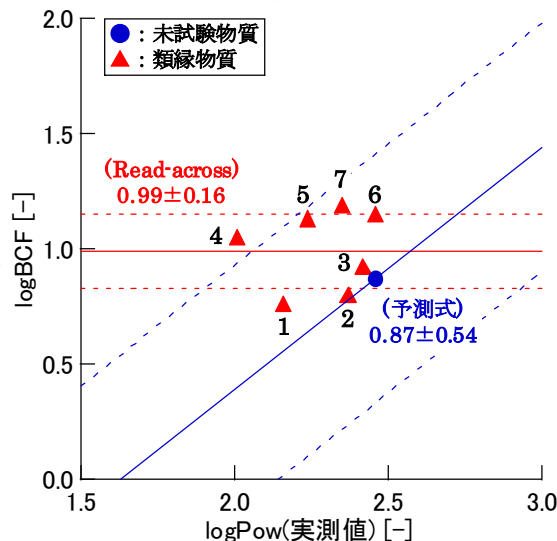
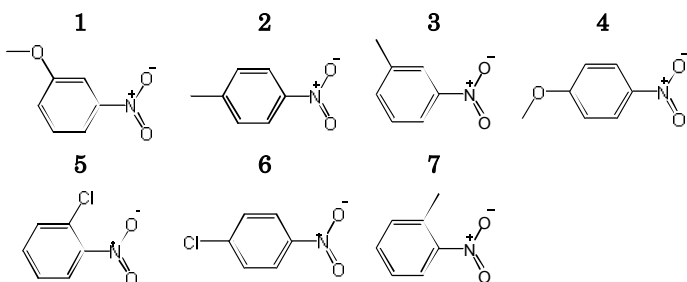
[予測式による予測]  
logBCF = 1.05 × 2.46 - 1.71  
= 0.87

Read-across

[Read-across(類推)による予測]

類縁物質の条件:

- ① カテゴリーII-Aに該当し、濃縮度試験が実測済みの物質
- ② ベンゼン2置換体
- ③ 置換基にニトロ基を1つ以上含む
- ④ logPow(実測値)が(未試験物質)±0.5



予測式及びRead-acrossを用いたlogBCF(予測値)の最大値が3を超えないことから、「高濃縮性ではない」と評価する。