

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を支援するために、化学物質の蓄積性を対象としたカテゴリーアプローチの活用について、検討を行っています。

はじめに

化学物質の魚類における生物濃縮性は、食物連鎖による人体への蓄積性を考える上で、非常に重要な指標となります。しかし、実試験を行うには多くの費用(約700万円)と時間がかかるため、化学物質の構造から生物濃縮性を予測する方法として**カテゴリーアプローチの活用**が国際的に検討されています。

化学物質管理センターでは、化審法の審査業務を支援するために、2009年度からNITEに設置しました構造活性相関委員会において、化審法の既存化学物質安全性点検結果の魚類における生物濃縮性データ(約800物質)を基に、カテゴリーアプローチを用いた化学物質の生物濃縮性の予測手法について検討を行っています。

本発表では、構造活性相関委員会での議論をとりまとめた**化学物質の魚類における生物濃縮性のカテゴリーアプローチの考え方および各カテゴリーに分類される化学物質の生物濃縮性の定義ならびに予測手法**について、報告します。本手法を用いることにより、**無機金属化合物、高分子化合物を除く約95%の既存化学物質の生物濃縮性を評価することが可能**となります。



カテゴリーアプローチとは?

化学物質の**分子構造(官能基、基本骨格)**や**物理化学的性状(物質の疎水性、分子サイズなど)**の特徴から、**グループ分け(カテゴリー化)**を行い、カテゴリーに分類される未試験化学物質の有害性を予測する方法です(図1)。

この方法は、未試験物質の有害性の予測根拠を既知の化学物質の情報としているため、透明性の高い議論を行うことができる方法として、国際的にも検討が進められています。しかし、化学物質の生物濃縮性のメカニズムに基づいたカテゴリーアプローチによる予測手法は、現在までに国内外で発表されていません。

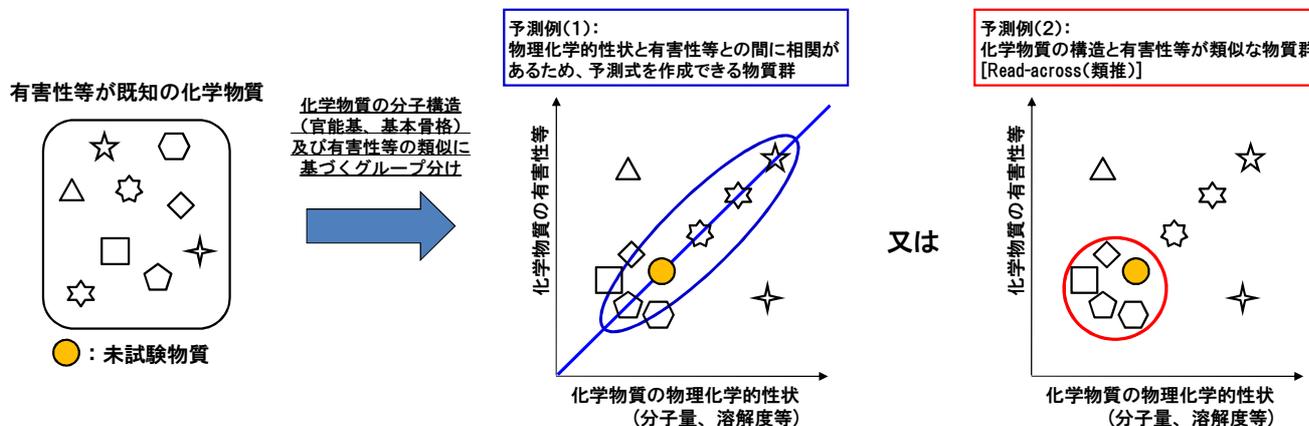


図. 1 カテゴリーアプローチを用いた未試験物質の有害性予測のイメージ図

カテゴリーアプローチの検討に用いたデータおよびパラメータ

データセット:

化審法の既存化学物質安全性点検結果から得られた魚類における生物濃縮性データ(約800物質)の中から、対水溶解度以下の試験濃度で濃縮度試験が行われている371物質のデータを用いて、化学物質の生物濃縮性を対象としたカテゴリーアプローチの検討を行った。

検討に用いたパラメータ:

各カテゴリーにおけるパラメータを用いた生物濃縮性(logBCF^{*1})の予測式の検討には、化学物質の生物濃縮性に関連があると考えられる9つのパラメータを用いた(表1参照)。

*1 化学物質の[生体内濃度]と[水中濃度]との比の対数値
*2 logPow(計算値): KOWWIN ver.1.67を用いて算出される値
*3 Database Manager ver.1.3を用いて算出

計算条件: Conversion mode: Automated OASIS, Conformer generation: Rapid
Calculation method: AM1

*4 MOE2009.10(Cheical Computing Group Inc.)を用いて算出。

*5 Hy_{acc}とHy_{don}は2つで1パラメータとして解析に用いた。

*6 pKaが実測されている場合には、実測値を使用。

pKaが実測されていない場合には、ACD pKa DB ver.12.0を用いて算出。

表1 化学物質の生物濃縮性に関連すると考えられる9つのパラメータ

パラメータ
① logPow(実測値)、logPow(計算値) ^{*2}
② Dmax(分子を球に入れたとき最小となる直径の値) ^{*3}
③ μ^2 (双極子モーメントの2乗) ^{*3}
④ MR(モル屈折率、分極率 α に比例する値) ^{*4}
⑤ TPSA(Topological Polar Surface Area) ^{*4}
⑥ Hy _{acc} (水素結合アクセプターの数) ^{*4,5}
⑦ Hy _{don} (水素結合ドナーの数) ^{*4,5}
⑧ pKa(実測値)、pKa(計算値) ^{*6}
⑨ logD(計算値) ^{*2,6}

生物濃縮性におけるカテゴリー分類と生物濃縮性予測手法

*本手法による予測結果は、化学物質審議会の審査の参考資料として活用されています。(カテゴリーⅠ、Ⅱ-A、Ⅱ-B)

カテゴリーⅠ(芳香族炭化水素など):

logPow<6かつ8Å<Dmax<11Åの物質は、logPowとlogBCFとの間に良好な相関を持つ傾向にあることから、logPowを記述子としたlogBCFの予測式(1)を用いて、生物濃縮性を予測することが可能です。

logBCF=1.03×logPow-1.48 (1)
また、logPowが同程度の値の単環ベンゼンなどの物質は、logBCFが同程度の値であることから、Read-across(類推)を用いてlogBCFを予測することが可能です。

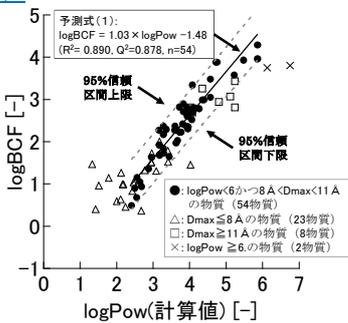


図2 logPow(計算値)vs. logBCFプロット (カテゴリーⅠに該当する87物質)

カテゴリーⅡ-B(アミド、アルコール、フェノールなど):

カテゴリーⅡ-Bに該当する物質の生物濃縮性に関連すると考えられる9つのパラメータ(Table1参照)とlogBCFとの間の重回帰分析を行いました。その結果、これらのパラメータとlogBCFとの間の相関は弱く、重要なパラメータを見出すことは出来ませんでした。

他方、カテゴリーⅡ-Bに該当する物質のlogBCFの実測値はカテゴリーⅠの予測式(1)から算出されるlogBCFmax(95%信頼区間上限値)よりも低い傾向にあります。これは、化学物質の生体膜透過における水素結合性相互作用が、生物濃縮性に影響したためと考えられます。この結果から、カテゴリーⅡ-Bに該当する物質の生物濃縮性は、「logBCFmax以下である」と定性的に予測することが可能です。

また、カテゴリーⅡ-Bに該当するlogPowが同程度の値の単環アルキルアミンなどの物質(表2、3参照)は、logBCFが同程度の傾向にあることから、Read-across(類推)を用いてlogBCFを予測することが可能です。

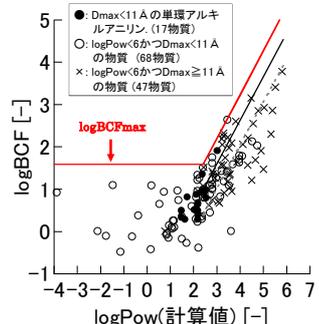


図4 logPow(計算値) vs. logBCFプロット (カテゴリーⅡ-Bに該当するlogPow<6の132物質)

表2 Read-across(類推)による生物濃縮性予測が可能な物質群の例(カテゴリーⅡ-B)

No.	Read-acrossによる生物濃縮性予測が可能な物質群(データセットに用いた144物質における該当物質数)
1	単環アルキルアミン(17物質)
2	単環フェノール(16物質)
3	単環フェノール2(6物質)
4	単環フェノール3(17物質)
5	ジフェニルメタン骨格またはビフェニル骨格を持つフェノール(7物質)
6	ジフェニルメタン骨格またはビフェニル骨格を持つアミン(5物質)
7	トリアジン骨格を持つアミン(2物質)
8	アントラキノン骨格を持つアミン(2物質)
9	鎖状脂肪族アルコール(8物質)
10	芳香族アルコール(3物質)

表3 単環アルキルアミン類のRead-across(類推)の例

No.	未試験物質	1	2
CAS No.	95-53-4	95-68-1	95-78-3
分子構造	<chem>Nc1ccccc1</chem>	<chem>Nc1ccc(C)cc1</chem>	<chem>Nc1ccc(C)cc1</chem>
logBCF	0.40 (Read-across)	0.50 (実測値)	0.30 (実測値)
Dmax [Å]	8.0	9.0	9.0
logPow	実測値 1.33 計算値 1.82	1.68	1.87
		2.17	2.17

カテゴリーⅡ-A(エーテル、ケトンなど):

双極子-双極子相互作用に関連するパラメータ(MR、μ²)と生物濃縮性の比較結果から、生物濃縮性における双極子-双極子相互作用の影響は小さいことが分かりました。この結果から、カテゴリーⅡ-Aに分類される物質は、カテゴリーⅠの予測式(1)を用いて、生物濃縮性を予測することが可能です。

logBCF=1.03×logPow-1.48 (1)
また、logPowが同程度の値の脂肪族鎖状エーテルなどの物質は、logBCFが同程度の値であることから、Read-across(類推)を用いてlogBCFを予測することが可能です。

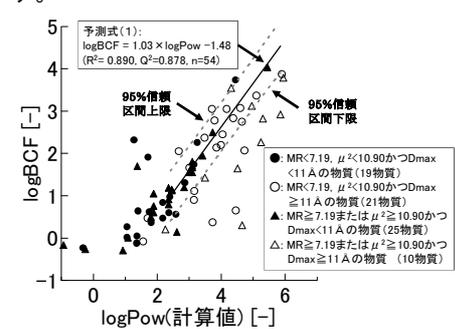


図3 logPow(計算値) vs. logBCFプロット (カテゴリーⅡ-Aに該当する75物質)

受動拡散が生体への取り込み要因である物質

カテゴリーⅠ:
生体膜透過において、ファンデルワールスカが主要な分子間相互作用として働く物質(例:脂肪族、芳香族炭化水素およびそのハロゲン化物)

カテゴリーⅡ-B:
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・水素結合相互作用が主要な分子間相互作用として働く水素結合ドナー(N, O, Sに結合したH)を持つ物質(例:アミド、アルコール)

カテゴリーⅡ-A:
生体膜透過において、ファンデルワールスカ・双極子-双極子相互作用が主要な分子間相互作用として働く水素結合アクセプターを持つ物質(例:エーテル、ケトン)

カテゴリーⅢ:
水中(pH=7.0)でイオンとして存在し、生体膜透過において、イオン性相互作用が主要な分子間相互作用として働く物質(例:カルボン酸、スルホン酸)

受動拡散が生体への取り込み要因で 生体内での反応性が高い物質

カテゴリーⅣ:
タンパク質結合性がある物質(例:チオール)

カテゴリーⅤ:
生体内で代謝されることが知られている物質(例:エステル、リン酸エステル)

生体への取り込み要因が受動拡散ではない物質

カテゴリーⅥ:
傍細胞経路または能動輸送、膜動輸送で生体内に取り込まれる物質(例:糖、ペプチド、アミノ酸)

分解物で蓄積性を評価する物質

カテゴリーⅦ:
水中で容易に分解する物質(例:ハロゲン化ベンジル、ハロゲン化アリル)

*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。

□: 生物濃縮性の予測手法が定義済みのカテゴリー

カテゴリーⅤ(エステル、リン酸エステルなど):

生体内で代謝され易い官能基を持つ化学物質は、代謝によって生体内から排出され易く、濃縮されにくい傾向にあります。また、代謝速度は定量的に予測することは難しいため、パラメータを用いて生物濃縮性を予測することは困難です。

当カテゴリーに該当するlogPowが同程度の値の脂肪族鎖状リン酸エステルなどの物質(表4参照)は、logBCFが同程度の傾向にあることから、Read-across(類推)を用いてlogBCFを予測することが可能です。

表4 Read-across(類推)による生物濃縮性予測が可能な物質群の例(カテゴリーⅤ)

No.	Read-acrossによる生物濃縮性予測が可能な物質群(データセットに用いた36物質における該当物質数)
1	脂肪族鎖状リン酸エステル1(2物質)
2	脂肪族鎖状リン酸エステル2(5物質)
3	フェニルメチルカルバメート化合物(3物質)
4	特定の構造を持つウレア化合物(3物質)

カテゴリーⅢ(カルボン酸、スルホン酸など):

イオン性相互作用を記述するパラメータ(pKa、logD)を用いて、カテゴリーⅢに該当する物質の生物濃縮性におけるイオン性相互作用の影響を検討しました。しかし、これらのパラメータとlogBCFとの間の相関は弱い傾向にあることがわかりました。

また、検討結果から、カテゴリーⅢに該当するパーフルオロ酸以外の化審法既存化学物質および新規化学物質は、経験的logBCFが3未満であることから、カテゴリーⅢに該当するパーフルオロ酸以外の物質の生物濃縮性は、logBCFが3未満と定性的に予測することが可能と結論付けました。

他方、カテゴリーⅢに該当する脂肪族鎖状カルボン酸などの物質(表5参照)は、logBCFが同程度の傾向にあることから、Read-across(類推)を用いてlogBCFを予測することが可能です。

表5 Read-across(類推)による生物濃縮性予測が可能な物質群の例(カテゴリーⅢ)

No.	Read-acrossによる生物濃縮性予測が可能な物質群(データセットに用いた26物質における該当物質数)
1	脂肪族鎖状カルボン(3物質)
2	パーフルオロカルボン酸(6物質)

*各カテゴリーに分類される物質の定義および予測手法の詳細は次のURLをご参照下さい。(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