

1. はじめに

polychlorinated biphenyl(PCB)は、熱媒体等として商業的に広く使用されていたが、生体・環境への蓄積能が極めて高いことが指摘され、現在その使用は著しく規制されている。さらに、PCB 同族体の一部(コプラナーPCB)が、2,3,7,8-tetrachloro dibenzo-*p*-dioxin と同様の内分泌攪乱作用を引き起こすことも報告されており、PCB の環境動態、生物蓄積能等を明らかにすることが、急務の課題となっている。内分泌攪乱作用等の生体影響は、塩素置換位置構造異性体(以下単に異性体)により異なることから、各異性体個別のリスクアセスメントや運命予測を実施することが必要であり、このとき、オクタノール水分配係数(K_{ow})や、水溶解度(S_w)を明らかにすることは、予測に必要な基礎データを提供する上でも重要と言える。今回、主成分回帰分析とニューラルネットワークに基づく PCB の水溶解度予測モデルを構築し、未報告 PCB 水溶解度の予測を実施し、異性体運命予測に役立つ情報提供を目指した。

2. 計算の対象と方法

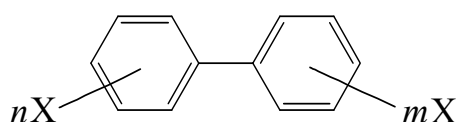


Figure 1. Molecular structure of polychlorinated biphenyls.

X indicates the chlorine substitutes, and n and m are the number of them bound to each phenyl ring.

Table 1. The number of congeners and isomers of polychlorinated biphenyls.

The num. of Cls	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sum
isomers	3	12	24	42	46	42	24	12	3	1	209

今回対象とした PCB 分子構造模式図を Fig.1 に、同族体および各異性体数を Table 1 に示す。本報告で用いた S_w 値(136 種類)は、文献を参照した[1]。分子物性および分子構造指標の計算は、

MOPAC93 Rev. 2 プログラムパッケージを使用した[2]。MNDO-PM3、EF キーワードを用いて分子構造の最適化を行った。最適化条件は PRECISE キーワードを用いてその収束判定基準を高め、初期入力構造はフェニル基間の二面角を 41° とした[1]。溶媒接触可能表面積(SAS、単位は $\text{\AA}^2/\text{molecule}$)は COSMO 法を用いた。その他、予測指標として分子量、生成熱、分子接触可能表面積、HOMO エネルギー、LUMO エネルギー、水素置換基上に蓄積する電荷の総和、塩素置換基上に蓄積する電荷総和を用いた。

予測モデルは、主成分回分析法(PCR)とコンピュータニューラルネットワーク(CNNs)により構築した。PCR では、上記の予測指標の主成分分析を行なった後、上位 3 位までの主成分を用いて重回帰分析を行なった。CNNs では、中間層として 3 成分を用いて、Back Propagation 法により適当回学習後、予測を行なった。両予測モデル構築にあたり、Chemish ver.3.55 を使用した[3]。

量子化学計算は、富士通 S-7/7000U model 300 Solaris 2.5.1 で、その他は Windows PC で行った。

3. 結果と考察

PCB 同族体の水溶解度の常用対数値($\log S_w$)を計算し、PCR と CNNs に基づく予測モデル構築を行なった。

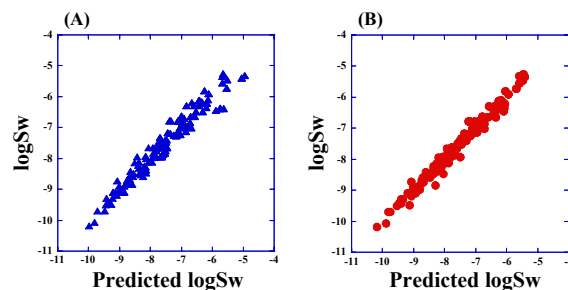


Figure 2. Relationships between experimental (literature) and predicted $\log S_w$. PCR analysis.

(A) PCR analysis.

(B) CNNs analysis.

モデルから得られた予測値と文献値とのプロ

*makinom@u-shizuoka-ken.ac.jp

ットを Fig.2 に示す。相関係数二乗値(r^2)は、それぞれ 0.953(PCR)と 0.981(CNNs)となり、両モデルとも十分な予測精度であることが分かった。そこで、得られた予測値と文献値について、異性体カテゴリーで r^2 値を再計算した。この結果、Table 2 に示すように r^2 値は低下し、特に PCR において顕著であった。このため、データ数(n)は減少するが、異性体毎に再度予測モデルの構築をし直す必要があることが分かった。この結果を Fig.3 と Table 3 に示す。

Table 2. r^2 value for each isomer category.

	PCR	CNNs	n ¹⁾
TriCBs	0.194	0.517	14
TetraCBs	0.372	0.771	27
PentaCBs	0.433	0.762	28
HexaCBs	0.554	0.613	24
HeptaCBs	0.677	0.846	19

1) n is the number of data.

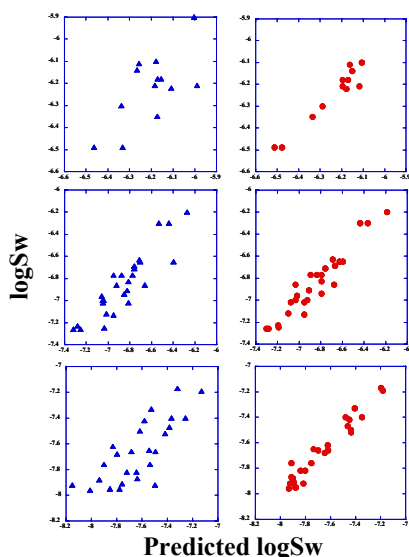


Figure 3. Relationships between experimental (literature) and predicted logSw for CB isomers. Left side indicates PCR analysis and right side is CNNs analysis.

Top: trichloro biphenyl isomers.
Middle: tetrachloro biphenyl isomers.
Bottom: pentachloro biphenyl isomers.

Table 3. r^2 value for each isomer category in terms of re-calculation.

	PCR	CNNs	n ¹⁾
TriCBs	0.474	0.955	14
TetraCBs	0.805	0.907	27
PentaCBs	0.631	0.970	28

1) n is the number of data.

異性体の水溶解度予測に関しては、CNNs が

PCR よりも優れた結果を与えることが明らかになった。同族体の分子物性値に基づいて構築された予測モデルが、異性体の物性値予測に十分適用できないことは、既に報告者が指摘している[4]。これは、置換基(例えば塩素原子)の置換位置に基づく物性の変化が、分子量による変化に隠されてしまい、明確でなくなることが考えられる。今回、異性体カテゴリー内における水溶解度予測について、CNNs が有効であることが分かったが、置換基の位置と水溶解度の関係をさらに調査することにより、今後新たに要求される異性体の物性予測に対して、有益な情報提供が出来るものと考えられる。

4. おわりに

PCB は代謝により水酸化 PCB へ変化することが知られている。この水酸化 PCB は甲状腺ホルモン作用能があり、PCB とは異なる内分泌攪乱作用能による生体への悪影響が懸念されている。ところが、水酸化 PCB の同族体、異性体数は Table 4 に示すように爆発的に増えることから、今後は本手法のような計算機による物性予測、環境影響評価が重要な役割を果たすことが示唆される。

Table 4. The number of congeners and isomers for poly chlorinated poly hydroxylated biphenyls.

	NCI	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sum
NOH													
0	---	3	12	24	42	46	42	24	12	3	1	---	209
1	3	19	64	136	198	198	136	64	19	3	---	---	840
2	12	64	203	376	473	376	203	64	12	---	---	---	1783
3	24	136	376	608	608	376	136	24	---	---	---	---	2288
4	42	198	473	608	473	198	42	---	---	---	---	---	2034
5	46	198	376	376	198	46	---	---	---	---	---	---	1240
6	42	136	203	136	42	---	---	---	---	---	---	---	559
7	24	64	64	24	---	---	---	---	---	---	---	---	176
8	12	19	12	---	---	---	---	---	---	---	---	---	43
9	3	3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	6
10	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1
sum													9180

参考文献

- [1] M. Makino, Environment. International, 24(5/6), 653-663 (1998).
- [2] J. P. P. Stewart, J. Comput.-Aided Mol. Des., 4, 1-105 (1990).
- [3] <http://www.cheminforavi.co.jp/chemish/index.html>
- [4] M. Makino, Chemosphere, 44(6), 1299-1305 (2001).