

分子軌道法計算による
ニトロベンズアントロン類の構造変異原性相関
(東邦大) ○小野里 磨優、大島 茂

目的

ディーゼルエンジンなどから排出されるニトロベンズアントロン(NBA)類は、Ames試験によって強力な変異原物質であることが知られている。NBAの変異原性はニトロ基の位置により大きく異なる。Table1に示すように、サルモネラ菌TA98に対しては3-NBAが極めて強い変異原性を示す一方で、9-NBAの変異原性は3-NBAの約40%に減少し、11-NBAではほとんど変異原性がみられない(Table1)。

	<i>Salmonella typhimurium</i> strain	
	TA98	YG1024
3-NBA	208000±22000	6290000±490000
9-NBA	84000±6000	490000±51000
11-NBA	6±0	460000±1

(単位: revertants/nmol)

Table1. NBAの突然変異誘発活性¹⁾

本研究では、3-、9-、11-NBAの変異原性の差異を量子化学的に説明することを目的として、NBAの生体内代謝経路を構築し、親分子および代謝中間体について分子軌道法計算をおこなった。

方法

3-NBAを用いた最新の生化学的実験から以下のことが判明している。^{2),3)}

1. NBAはまずニトロ基の還元を受ける。続いてアセチル化を受けることで生物活性が上昇する。
2. 職業上ディーゼルエンジンの排気ガスにさらされている人の尿中から、代謝産物である3-アミノベンズアントロンが検出されている。また3-アセチルアミノベンズアントロン、N-アセチル-N-ヒドロキシ-3-アミノベンズアントロンが3-NBAの代謝体として同定されている。
3. ラットの細胞を用いた実験ではN-アセチル基をもたない付加体が検出され、これが主要なDNA付加体であると示唆される。

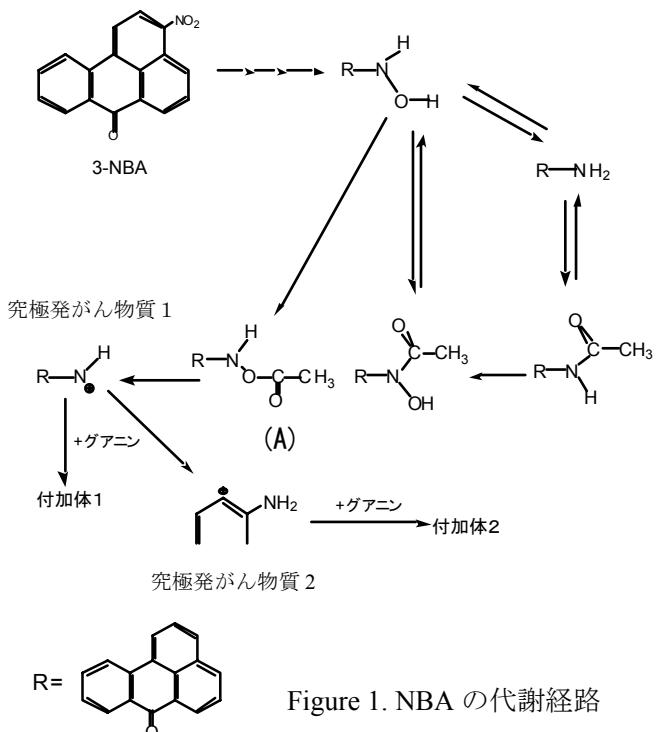


Figure 1. NBA の代謝経路

これらのことから、Figure1に示すような代謝経路を構築した。NBAは体内に取り込まれ、何段階かの還元反応ののち N-ヒドロキシアミノベンズアントロン(*N*-OH-ABA)となる。そしてアセチル化もしくはアセトキシ化を経て、ナイトレニウムイオンと呼ばれる求電子物質(究極発がん物質1)となる。これより2つの経路が考えられる。すなわちナイトレニウムイオンが直接DNA塩基と結合反応を起こす場合と、究極発がん物質2となってから、DNA塩基と結合する場合である。

今回は、①親分子と各代謝中間体の生成熱、②HOMOおよびLUMOエネルギー、③DNA塩基との結合反応の活性化エネルギー(*Ea*)を分子軌道法計算によって求め、変異原性強度との相関を調べた。なお、分子軌道法計算には(PM3法、PM5法、ab initio(HF/6-31G(d))法)を用いた。

結果・考察

①親分子と各代謝中間体の生成熱

比較的の平面構造をとりやすい 9-NBA 親分子および 9-NBA の代謝中間体の生成熱が最も低くなることが多かった。この結果から、生成熱と変異原性強度との相関はないと考えられる。

②HOMO エネルギーおよび LUMO エネルギー

HOMO エネルギーについては異性体間における顕著な差がみられず、変異原性との相関は認められなかった。

しかし、親分子と R-N-Aco-ABA(A) については LUMO エネルギーと変異原性との間に相関がみられた。

	3-NBA	9-NBA	11-NBA
親分子	0.429	0.579	0.825
R-N-Aco-ABA(A)	0.894	0.982	1.227

(単位:eV)

Table2. NBA 類の LUMO エネルギー

Table2 に示すように LUMO エネルギーは、 $11 > 9 > 3$ - という順に小さくなっている。このことは分子の求電子性が変異原性が大きいほど変異原性も大きくなることを示している。よって親分子の還元反応の起こしやすさが変異原性の強弱を決定する要因のひとつであるといえる。

③DNA 塩基との結合反応の活性化エネルギー(Ea)

一例として 3-NBA(究極発がん物質 2)とグアニンの結合反応の結果を示す。C-C⁺間の結合距離を 3.0–1.5 Å、グアニンの C-H 間の結合距離を 1.0–1.5 Å に変化させると生成熱は Figure 2 のように変化した。

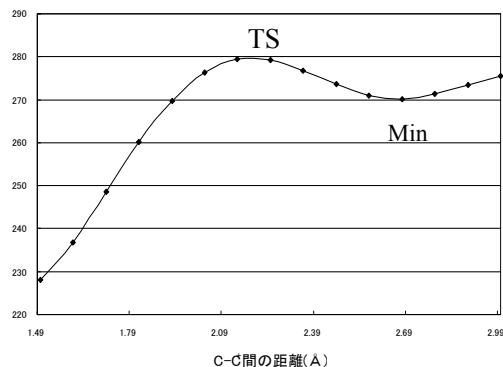


Figure 2. 生成熱の変化

これより、結合反応の活性化エネルギーEa を遷移状態 TS の生成熱と Min 状態の生成熱の差として求めると、 $Ea=9\text{ kcal mol}^{-1}$ となる。同様に 9-NBA、11-NBA の Ea を求めた(Table 3)。

	Min	TS	Ea
3-NBA+グアニン	270.05	279.20	9.15
9-NBA+グアニン	276.38	280.73	4.35
11-NBA+グアニン	285.01	288.80	3.79

(単位: kcal mol^{-1})

Table3. NBA とグアニンとの結合反応の Ea

Table3 より、Ea と変異原性との間には相関はみられない。ひとたび究極発がん物質が生成してしまえば、変異原性の強弱に関わらずグアニン、すなわち DNA 塩基とスムーズに結合するということが示唆される。したがって、究極発がん物質の生成のしやすさと安定性が重要な要因であるといえる。

究極発がん物質 1 とグアニンとの結合反応およびグアニン以外の塩基との結合反応についても現在計算を進めている。

[参考文献]

- 1) T. Enya, et al., *Environ. Sci. Technol.* **1997**, 31, 2772-2776
- 2) Volker M. Arlt, et al., *Int. J. Cancer*: **105**, 583-592 (2003)
- 3) Volker M. Arlt, et al., *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, 17, 1092-1101