The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	化学物質の生分解性予測に関する研究
Author(s)	廣松, 康一
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41956
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【24】

氏　　名	廣　松　康　一（ひろ まつ こう いち）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　15379　号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科環境生物薬学専攻
学　位　論　文　名	**化学物質の生分解性予測に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　西原　　力 （副査） 教　授　高木　達也　　教　授　那須　正夫　　教　授　宮本　和久

論文内容の要旨

リスクアセスメントシステムの機能向上のため生分解性予測手法の開発を行った。リスクアセスメントのためには多種多様な構造を有する物質に応用可能なモデルが必要であるが、従来の少数の物質を対象とした記述子モデルでは適用範囲が狭くそのままでは使用することはできない。一方、置換基寄与法を用いた研究では数多くの物質を対象としているが非常に多くの記述子を使用して一つの予測式で予測を行うため、記述子（置換基）の生分解性への寄与が1種類しか与えられず、置換基同士の相互作用などが軽視されることになる。さらに、置換基寄与法を用いた生分解性予測では様々な分解度試験結果が用いられているため、予測精度が低く実用的ではなかった。そこで本研究では、同一の試験方法で測定されデータ数の多い化審法分解度試験の結果を用いて、骨格構造と置換基の生分解性に対する影響を解析し、経験則をフローチャート形式で体系化した手法と、構造活性相関手法として骨格構造と置換基で分類後、置換基寄与法で解析する手法による生分解性予測手法の開発を行った。その結果、データ数が多く易分解性の割合が比較的高かった単環ベンゼン類と脂肪族鎖状類に関して的中率86%以上の手法を開発することができた。

最初に、生分解性と骨格構造との関係を調べた。化審法分解度試験で骨格構造毎に易分解性物質の割合を求めたところ多環類が最も低く、脂肪族鎖状類が最も高かった。生分解性は骨格構造により明らかに差があることがわかった。これは、骨格構造により分解メカニズムが異なることを意味する。次に置換基の生分解性への影響を調べるために単環ベンゼン類と脂肪族鎖状類で特定の置換基を有する物質群の生分解度の平均値で置換基の生分解性への寄与を比較した。分解度の平均値の低い置換基は難分解性への寄与を、平均値の高い置換基は易分解性への寄与を示していると推定され、その他の置換基は生分解性への寄与が小さいか他の置換基との相互作用等で生分解性への寄与が一定でないと考えられた。また、単環ベンゼン類と脂肪族鎖状類では置換基の生分解性に対する寄与が若干異なっていることがわかった。

骨格構造と置換基が生分解性に与える影響が大きいことがわかったので、それらの情報だけを基に化学物質を易分解性と難分解性に判別する予測フローを開発した。予測フローでは化学物質を骨格構造に分類し次いで文献情報や経験則から置換基を、生分解を妨害する／遅延させる負の置換基、生分解を促進する正の置換基およびその他の置換基（中間の置換基）に定義し、易分解性の判別に影響を与える順に負の置換基、正の置換基および中間の置換基の有無で物質を分類した。置換基の組み合わせと数を考慮した正因子と負因子で化学物質を易分解性、難分解性および現時点では予測困難に判定する。データ集のデータでフローの予測的中率を調べた結果、単環ベンゼン類、脂肪族鎖状類

とも88%以上の精度があり、予測困難物質は各々約10%程度であった。置換基の数と組み合わせだけで生分解性を予測するモデルを開発することができた。

さらに構造活性相関手法による生分解性の予測手法開発を行った。データ集に記載している単環ベンゼン類と脂肪族鎖状類に関して各々別のグループとして、置換基寄与法により物質を易分解性と難分解性に判別する予測式の構築を行った。単環ベンゼン類では置換基をその性状から19種類に分類し、ベンゼン環に直接結合している置換基の数と結合位置を記述子としてランク・レグレッション法を用いて重回帰分析を行い生分解性予測式を開発した。また、置換基の結合位置と水・オクタノール分配係数の計算値（ClogP）を記述子として追加した場合と併せて4種類の予測式を検討した。開発に用いた物質による内部検証の結果、4式とも86%以上の物質が正しく判別された。単環ベンゼン類の場合、置換位置やClogPを追加しても判別精度はほとんど同程度か2－3%程度の上昇しか認められなかったことから、易分解性スクリーニングには置換基の種類と置換数が最も重要であることがわかった。

脂肪族鎖状類は最初に一つの予測式で表すことを試みたが、よい結果が得られなかった。そこで、脂肪族鎖状類は生分解メカニズムが置換基により異なると仮定して、置換基毎に物質を細分類して解析を行った。最初に脂肪族鎖状類を一般的な置換基の有無で分類し分類後の物質数が5以上となったグループに関して、数多くの記述子からY変数（生分解性）を最も的確に記述する変数（記述子）を取捨選択して重回帰式を導く変数増減法で解析を行った。化学物質は置換基の有無により18群に分類され、置換基の数等を記述子として全0値データとなった記述子などを省いた後、解析し予測式を開発した。予測式は決定係数r^2が0.27から1.00であった。予測式の精度の高い、r^2が大きい予測式では化学物質の分類に用いた置換基が生分解性に何らかの寄与を与えていると考えられた。逆にr^2が小さい予測式では分類に用いている置換基が分解過程において重要ではないと考えられ、分解メカニズムも同一性は小さいと考えられた。そこで、r^2が0.5以上の11種類の予測式で開発に用いた物質による内部検証を行った。理論値が0.5以上の場合を易分解性として、実測値と比較し的中率を算出した。精度の高かった式に限定しているため、検証の対象となった物質は全体の78%に限定されたが、判別結果は93%以上と高精度であった。また変数増減法で選択された置換基は生分解性に関して重要であると考え、r^2が0.5以上の11式で複数回選択されたものについて見ると、脂肪鎖の分岐を表すものやエステル、ケトン類、またはハロゲン、対称性などが選択されている。それらが分解過程において重要であることが考察された。

経験則によるフローチャートで予測に失敗した物質や構造活性相関手法で理論値と実測値が異なっていた物質は構造自体は比較的簡単であるが置換基の組み合わせが複雑なもの、もしくは出現頻度の低い部分構造を持つ物質、さらに同様な骨格構造、置換基でありながら類似物質と生分解性の異なる、いわゆる例外物質があった。これらは同様な部分構造を持つ物質の試験を行いデータを増やすことの他にこれらの物質の分解メカニズムの解明などの研究が有効であろう。

論文審査の結果の要旨

廣松君は、約800物質の生分解性データを化学構造上から解析し、生分解性に対して骨格構造と置換基が重要であることを示し、それをもとに単環ベンゼン類と脂肪族鎖状物質について経験則を体系化したフローチャートを作成し、化学構造から生分解性を的中率88%以上で予測できることを示した。さらに、置換基寄与法を用いて、単環ベンゼン類を置換基の種類と数から、脂肪族鎖状物質については部分構造の有無から、高精度で生分解性を予測できるモデルも開発し、脂肪族鎖状物質では分岐や対称性が重要な因子であることを明らかにした。

以上の成果は、単に化学物質のリスクアセスメントに必要な環境動態に関する有益な知見を明らかにしただけではなく、化学構造から生分解性を予測する実用的な手法を開発したものであり、学術的にも社会的にも高く評価され、博士（薬学）学位論文として充分価値あるものと認められる。