

有機リン系難燃剤の有害性予測モデルの開発とリスクトレードオフ解析への適用

Development of QSAR model of organic phosphorus flame retardant for quantitative risk trade-off analysis

横浜国立大学大学院環境情報学府・研究院 ○小谷健輔、真名垣聡、益永茂樹

1.はじめに

臭素系難燃剤は難分解性、高蓄積性であり残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約に指定されているものも存在し、リン系難燃剤へ代替される例が見られる。一方、リン系難燃剤は有機リン化合物特有のコリンエステラーゼ阻害作用を持っており、神経毒性影響を懸念する声もある。しかし、臭素系とリン系難燃剤の有害性の種類の違いや、代替物質であるリン系難燃剤の毒性情報がないといった問題からリン系への代替が真に環境リスクを下げるかどうかを評価することは難しい。そこで本研究では、既存の定量的構造活性相関 (Quantitative Structure Activity Relationship: QSAR) を下敷きに他のリスクと同一尺度で比較可能にするためのリン系難燃剤の QSAR モデルを開発することを目的とする。また、開発したモデルの有用性を示すため臭素系難燃剤から毒性が未知のリン系難燃剤への代替事例を対象にリスクトレードオフ解析を試みる。

2.方法

本研究の QSAR はラットのコリンエステラーゼ活性阻害に関する慢性毒性値を応答変数、有機リン化合物の物性パラメータを説明変数とした重回帰分析に基づいている。慢性毒性値は無毒性量 (No Observed Adverse Effect Level: NOAEL) のような実験設計に依存する毒性値ではなく、用量と毒性の関係を明確にするため文献で報告された慢性毒性試験結果の用量反応関係を AIC によって選択した数理モデルによって解析し、血漿中のアセチルコリンエステラーゼ活性が 10% 阻害される用量 (Bench Mark Dose 10%: BMD₁₀) とした。説明変数は立体障害としてモル体積と屈折率、疎水性として logKow、立体配座として阻害時の活性部位の二面角に準ずる回転時のポテンシャルエネルギーの変化を検討し、AIC によりモデルを決定した。エネルギー等の計算はフリーの量子化学計算ソフト Firefly を使い非経験的分子軌道法により計算した。

3.結果

殺虫剤用途の有機リン化合物 18 種のデータに対して重回帰分析を行い AIC によってモデル選択を行った。パラメータはポテンシャルエネルギー、logKow、モル体積の順で BMD₁₀ と相関が強かった。重回帰分析に使用した説明変数と AIC・相関係数の二乗 (R²) の値を表 1 に、実測値と QSAR による予測値 (モデル 3) の関係を図 1 に示す。

表 1 重回帰分析結果

説明変数	AIC	R ²
ポテンシャルエネルギー (モデル 1)	40.31	0.40
ポテンシャルエネルギー + log Kow (モデル 2)	39.89	0.47
ポテンシャルエネルギー + log Kow + モル体積 (モデル 3)	37.32	0.59

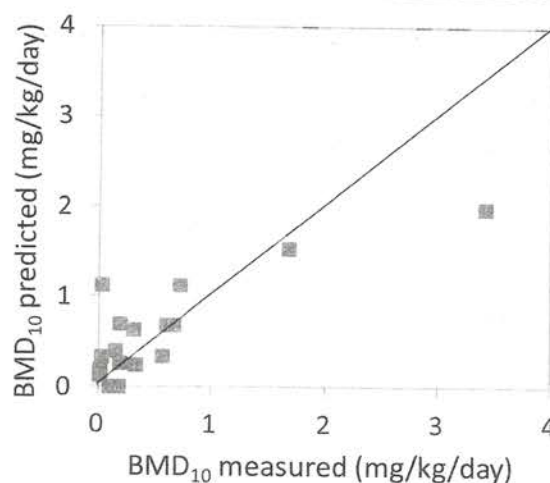


図 1 実測値と予測値の比較

4.考察

二面角に準ずる回転時のポテンシャルエネルギーの変化とコリンエステラーゼ活性阻害に相関がある理由として、阻害反応において重要な役割を示すアセチルコリンエステラーゼのセリン残基と有機リンの結合過程における親和力に関係があるためと考えられる¹⁾。今後さらに予測精度の高い QSAR モデルを開発するため文献調査による新たな毒性情報の収集、重回帰分析による毒性値の説明能力の高い変数の探索を行う必要がある。

ポスター発表内では開発した QSAR モデルを用いて毒性情報のない有機リン系難燃剤のコリンエステラーゼ活性阻害に関する毒性値を予測し、臭素系難燃剤からリン系難燃剤への代替でみられるリスクトレードオフを定量的に解析した事例を発表する。

参考文献

- 1) G Mastrantonio *et al.* (2008) *J Mol Model.* 14 (9) 813-821

キーワード QSAR、コリンエステラーゼ活性阻害、有機リン化合物、リスクトレードオフ