

原子フラグメント法を用いた化学物質の魚毒性予測： ヘテロ原子定義フラグメントの見直しとフラグメント定数の最適化

Prediction of Fish Toxicity of Chemicals by Atomic Fragment Method: Refinement of hetero atom fragments and optimization of the fragment constants

古川 大*¹
Dai Furukawa

池上 裕二*¹
Yuji Ikegami

桂樹 哲雄*¹
Tetsuo Katsuragi

高橋 由雅*¹
Yoshimasa Takahashi

*¹ 豊橋技術科学大学大学院工学研究科 情報・知能工学専攻
Department of Computer Science and Engineering, Toyohashi University of Technology

We have investigated the availability of group contribution method based on atomic fragments for fish toxicity prediction of chemical substances. The atomic fragments were originally defined by Ghose et al. in their study on the prediction of molecular properties of logP and molar refraction. To predict the fish toxicity we employed the set of atomic fragments, and determined the toxic fragment constants to the individual atomic fragments with a set of experimental toxicity data of 366 compounds. Those fragment constants gave us successful results in computer experiments to validate the availability to the fish toxicity prediction. In addition, the refinement of the atomic fragments for oxygen and nitrogen also suggested that the further refinement of the specific atom environment within the molecules may provide us the better prediction much more.

1. はじめに

化学物質の安全性は、ヒト健康や環境への悪影響を回避するために極めて重要である。既存化学物質の中にも安全性未点検のものが多数存在する。しかし、その全てに対して詳細な安全性評価試験を直ちに行うことは時間と費用の面からも困難である。このことから、効率的なリスク管理を行うために、毒性など有害性が既知の化学物質の情報を基に、未知の化学物質の有害性を予測する研究が活発に行われている。特に、化学物質の生態環境毒性予測に関しては、米国 EPA の“ECOSAR” [ECOSAR 04] や、国立環境研究所の“KATE” [Furuhama 10] などのシステムが開発、公開されている。両者はいずれも、化学物質をその特徴的な部分構造などから化合物クラスを定義し、主としてクラスごとに作成した疎水性パラメータ (logP; P はオクタノール/水に対する分配係数) にもとづく簡単な線形モデルを用いて予測する。このとき、logP が未知の場合、推算値を用いる。また、logP の推算には原子団寄与法が用いられている。

そこで本研究では、化学物質の物性推算に広く用いられている原子団寄与法を、魚毒性の予測問題に直接適用し、魚毒性予測のためのフラグメント定数を決定するとともに、その毒性予測における有用性について検証を試みた。

2. 方法

2.1 データセット

本研究では、環境省より公開されている生体影響試験結果 (平成 26 年 3 月版) に収録されている化学物質から、無機化合物や塩、混合物、および記載データが試験上限値表記によるものを除いた 366 化合物に対する魚類短期毒値 (96L-C50) を用いた。

2.2 原子団寄与法と原子フラグメント

原子団寄与法とは、対象の分子の特性に加成性を仮定し、図 1 に示すような、分子構造を部分構造 (フラグメント) に分割し、各フラグメントの寄与 (フラグメント定数) の総和として、対象とす

る分子特性を推算する手法である。

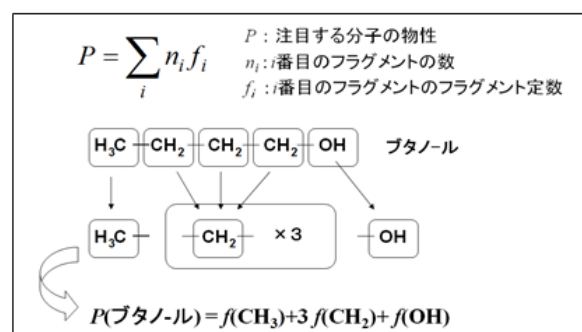


図 1 原子団寄与法の基本概念

原子団寄与法では基本となる部分構造フラグメントをどのように定義するかが最も重要となる。本研究では、汎用性の観点から、化学物質の物性推算を目的として Ghose ら[Ghose 89]により提案された原子フラグメント (同一の原子であっても、分子内環境の相異によって 120 種の原子フラグメントを定義している (図 2)) を用い、魚毒性への寄与値 (魚毒性フラグメント定数) を決定し、毒性値の推算/予測を行うことを試みた。

Type	Description	Type	Description	Type	Description
1	CH3R, CH4	11	CR3X	56	alcohol
2	CH2R2	12	CR2X2	57	phenol, enol
3	CHR3	13	CRX3		carboxyl OH
4	CR4	14	CX4	58	=O
5	CH3X	15	=CH2	59	Al-O-Al
6	CH2RX	16	=CHR	60	Al-O-Ar, Ar2O
7	CH2X2	17	=CR2	61	O
8	CHR2X	18	=CHX		(As in nitro, =N-
9	CHRX2	19	=CRX		oxides.)
10	CHX3	:	:	:	:

* R is an alkyl chain, X is a hetero atom. Al and Ar stand for aliphatic and aromatic, respectively.

図 2 Ghose らによる原子フラグメント定義 (一部); Ghose らは、主として各原子の隣接原子のみを用いて分子内環境を記述している。

2.3 ヘテロ原子フラグメントの見直し

Ghose らにより提案された原子フラグメントは logP, MR の推算を目的に定義されたものであり、炭素原子については分子内環境の相違を考慮した詳細な環境が定義されている。一方、へ

連絡先: 古川 大, 〒441-8580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ケ丘
1-1 豊橋技術科学大学大学院 情報・知能工学系,
Tel: 0532-44-6878, furukawa@mis.cs.tut.ac.jp

テロ原子に関する分子内環境は十分に考慮されているとはいえない。そこで本研究では、魚毒性予測に対する精度の向上をねらいとして、酸素原子、窒素原子に関する原子フラグメントを見直し、新たなフラグメントを追加・拡張した原子フラグメント集合についても検討を行った。図 3 に二重結合を有する酸素原子(=O)に対して追加・拡張した原子フラグメントの例を示す。

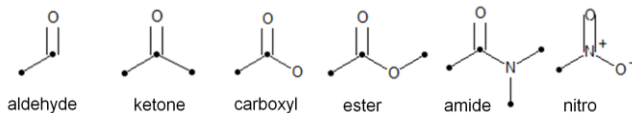


図 3 追加・拡張した二重結合を有する酸素原子(=O)に関する分子内局所環境

2.4 毒性原子フラグメント定数の決定

前述のデータセットの各化合物分子に対して原子フラグメント解析を行い、構成原子が、予め定義されたどの原子フラグメントに対応するかを識別し、各原子フラグメントの出現頻度を調べる。これらを各々の化合物に対する構造特徴を記述するための構造変数の値とし、各化合物の毒性試験(実測値)の値をできるだけ再現するように各原子フラグメントに対する毒性寄与値(毒性フラグメント定数)を決定する。毒性フラグメント定数の決定にはシンプレックス最適化法を用いた。本研究では、Nelder & Mead[Nelder 65] による改訂シンプレックスアルゴリズムに従って作成したプログラムを用いた。

3. 結果と考察

魚毒性(96h-LC50)試験の結果が報告されている 366 化合物に対する原子フラグメント解析の結果、一部原子が定義された原子フラグメントに帰属困難なものが 11 化合物あった。これらを除く全 355 化合物の実験値をもっともよく再現するよう各原子フラグメント毒性寄与値の最適化を行い、魚毒性推算のためのフラグメント定数を決定した。これらの毒性フラグメント定数を用いて推算した毒性値と実験値の相関プロットを図 4 に示す。

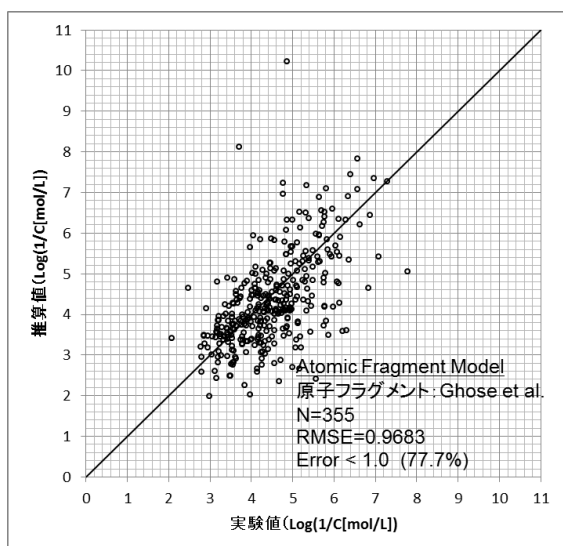


図 4 魚類に対する急性毒性(96h-LC50)の実験値と毒性フラグメント定数を用いた推算値の相関プロット

図 4 に示されるように、ここでのフラグメント定数を用いた推算値の実験値に対する標準誤差は 0.968 であった。生態環境毒性予測においては、一般に、 $\log(1/C[\text{mol/L}])$ が毒性強度の指

標として用いられる。また、推算(予測)モデルの性能としては $\log(1/C[\text{mol/L}]) < 1.0$ が期待される。このことから、これらの結果は魚毒性予測に対する原子フラグメント法の適用の可能性を示唆している。

次に、酸素原子(O)、窒素原子(N)に関して、より詳細な分子内環境を反映した定義フラグメントを追加・改訂した場合の推算精度の改善効果について検討を行った。ここでは、一部原子の定義フラグメントへの帰属が困難であった 9 化合物を除く 357 化合物を用いた。Ghose らの定義フラグメントをそのまま魚毒性予測に用いた場合と、追加・改訂を行った原子フラグメント集合を用いた場合の推算精度の比較結果を表 1 にまとめて示す。

表 1 原子フラグメントの追加・改訂による推算精度の比較

フラグメント	化合物数	RMSE	$\epsilon < 1.0$ (%)
Ghose et al.	355	0.968	77.7
This work	357	0.950	79.6

* ϵ : 実験値と推定値の誤差

表 1 に示されるように、Ghose らのオリジナルフラグメント集合を用いた場合の実験値に対する近似精度が RMSE 値で 0.968 であるのに対し、本研究で追加・改訂したフラグメント集合を用いた場合の値は 0.950 となり、わずかではあるが精度の向上が見られた。また、実験値と推定値の誤差(ϵ)が 1.0 未満のもの割合も約 80% 近くに上昇している。以上より、炭素原子や他のヘテロ原子も含め、引き続き、より詳細な分子内環境を考慮した原子フラグメントの見直しによって、より一層の近似/予測精度の改善が期待される。

4. まとめ

化学物質の物性推算に広く用いられている原子団寄与法を、化学物質の魚類に対する急性毒性の推定予測問題に直接適用し、原子フラグメントを用いた計算機実験を通じて本法の有用性を明らかにした。また、原子フラグメントの分子内環境の見直しによる定義フラグメントの追加・改訂の結果、予測精度の向上が期待できることを示した。今後の課題として、化合物クラスの導入も含め、各原子種ごとに分子内環境の詳細な解析を行い、改めて定義フラグメントの全般的な見直しを行い、より精度の高い毒性推算の実現を目指したい。

【謝辞】本研究は(社)日本化学工業協会LRI研究助成を受けて実施したものであることを明記し、謝意を表する。

参考文献

- [ECOSAR 04] ECOSAR, US-EPA OPPT Risk Assessment Division, ECOWIN v0.99, April (2004).
- [Furuhama 10] Furuhashi, A. et al: Development of an ecotoxicity QSAR model for the KAshinhou Tool for Ecotoxicity (KATE) system, March 2009 version, SAR QSAR Environ. Res.21, 403-413 (2010).
- [Ghose 89] Ghose, A. K., et al.: Atomic Physicochemical Parameters for Three Dimensional Structure Directed Quantitative Structure-Activity Relationships. 4. Additional Parameters for Hydrophobic and Dispersive Interactions and Their Application for an Automated Superposition of Certain, J. Chem. Inf. Comput. Sci., Vol.29, pp.163-172 (1989).
- [Nelder 65] Nelder, J. A. and Mead, R.: A simplex method for function minimization, Computer Journal., 7, 308-313, (1965).