

トポロジカル共鳴エネルギー計算プログラムの Excel/VBA への移植とダイオキシン毒性予測への応用

大前 貴之

山口県立大学 生活科学部 生活環境学科, 〒 753-8502 山口市桜畠 3 - 2 - 1

e-mail: ohmae@yamaguchi-pu.ac.jp

(Received: July 8, 2004; Accepted for publication: September 6, 2004; Published on Web: November 19, 2004)

トポロジカル共鳴エネルギーを計算する BASIC プログラムを Excel/VBA に移植した。Excel のワークシートを用いてデータの入出力が行えるようにするために、プログラムの一部を追加・修正した。移植したプログラムを用いて、ダイオキシンの各種異性体のトポロジカル共鳴エネルギーを計算した。トポロジカル共鳴エネルギーの値とダイオキシン異性体の生物活性に関するデータの比較から、トポロジカル共鳴エネルギーがダイオキシンの急性毒性の強弱を予測する際に利用可能であることが示唆された。

キーワード: トポロジカル共鳴エネルギー, Excel/VBA, ダイオキシン, LD₅₀₋₃₀, 酵素誘導能, TEF

1 はじめに

相原によって提案されたトポロジカル共鳴エネルギー (TRE) [1] の概念はいわゆる芳香族性を記述する一種の指数を提供する理論であり、細矢のトポロジカル・インデックス [2] とならぶ、わが国が世界に誇る理論化学上の成果の一つである。にもかかわらず、TRE やトポロジカル・インデックスの理論がヒュッケル分子軌道法と同じ特性多項式に基礎を置くということだけでその信頼性が疑われ、密度汎関数法などのより精密な理論手法にばかり人々の注目が集まっている現状は残念と言わざるを得ない。しかしながら、相原もその著作の中で指摘しているように [3], *ab initio* 分子軌道法や密度汎関数を駆使しても、TRE やトポロジカル・インデックスを用いれば華麗と言ってもよいほど美しく説明できる芳香族分子のエネルギー的な安定性の起源 [4] や安定化エネルギーの大きさと反磁性磁化率の関係 [5] にはたどり着けないことを考えれば、これらの手法は互いに相補いあってこそはじめてその特色を発揮できるものと考えられる。

われわれはこの優れた理論的手法である TRE やト

ポロジカル・インデックスがより広く教育と研究の場で活用されるためには、現在、多くのパーソナル・コンピュータの OS として用いられている Windows 環境でこれらの理論計算が、新たに特別なソフトウェアを導入することなく、実施できることが望ましいと考えた。そこで今回、表計算ソフトウェアとして広く用いられている Excel で入出力データが扱えるように、相原らが作成した TRE 計算のための BASIC プログラム [6] を Excel/VBA に移植することを試みたので、これを報告する。先年、佐藤らによって出版された書籍 [7] にも TRE の計算プログラムは収録されておらず、われわれのこの試みは意義のあるものであると考えられる。

またさらに、移植したプログラムのテスト計算としてダイオキシンの TRE を計算してみたところ興味深い知見が得られたので、これもあわせて報告する。

2 TRE 計算プログラムの移植

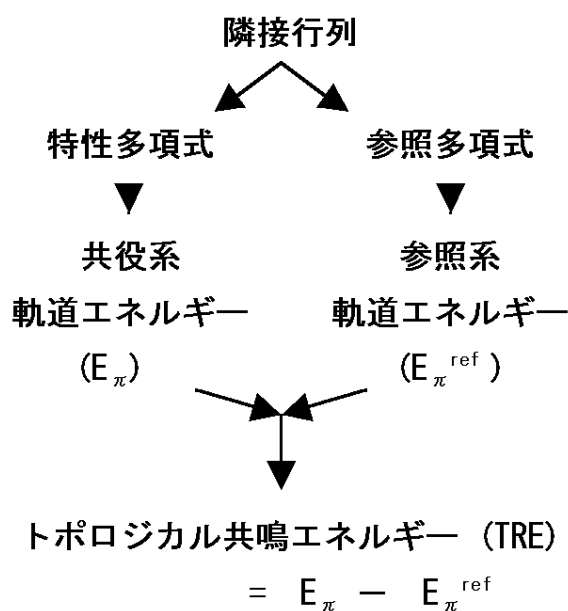


Figure 1. Calculation Scheme of TRE.

本報で移植したプログラムにおいて，入力データである隣接行列からトポロジカル共鳴エネルギーが計算されるまでの流れを Figure 1 に示した．

2.1 Excelワークシートを用いた入出力データの表示

相原らの TRE 計算プログラムは Mohar と Trinajstić の PASCAL 版プログラム [8] を BASIC に翻訳したものであり，入力データをプログラムに直接記入し，計算結果はプリンターへ出力する形式になっている．今回の Excel/VBA への移植に際しては Read 文や Data 文が使用できないことを考慮し，データの入出力を Excel のワークシート上で行えるようにするために吉村の研究 [9] を参考にして，Figure 2 に示した入出力部の BASIC プログラムを作成した．

ただし，入出力部のプログラム作成にあたっては，データ処理部として移植する相原らの BASIC プログラムとの整合性を保つ都合上，本来 VBA には不必要な行番号をあえて付加した．なお，Figure 2a に示した入力部に先立つ数行では，データ型などの宣言をまとめて行った．

a. data input part

```

1140 Sheets("入力データ").Select:
      Range("A1").Select: N = Cells(2, 2) - 1
1145 N1 = Cells(2, 2)
1150 ReDim IH(N, N), IA(N, N), L(N), LS(N), NC(N),
      AO(N, N), CF(N1), CS(2, N1), SC(N1 + 1),
      SM(N1 + 1)
1160 '隣接行列の読み込み
1170 For I = 0 To N: For J = 0 To N:
      AO(I, J) = Cells(I + 4, J + 1)
1180 IH(I, J) = -(AO(I, J) < 0): L(I) = L(I) + IH(I, J):
      Next: L(I) = L(I) - IH(I, 1): Next

```

b. data output part

```

1610 '特性多項式と参照多項式の出力
1620 Dim SS As String: SS = Cells(1, 2)
1630 Sheets("多項式").Select: Range("A1").Select:
      Range("A1:Z100").ClearContents
1640 Cells(1, 1) = SS:
      Cells(4, 1) = "特性多項式の係数":
      Cells(5, 1) = "I = ": Cells(5, 2) = "A(I)":
      Cells(4, 4) = "参照多項式の係数":
      Cells(5, 4) = "I = ": Cells(5, 5) = "B(I)"
1650 For I = 0 To N1: Cells(6 + I, 1) = I:
      Cells(6 + I, 2) = IHH * CS(2, N1 - I):
      Cells(6 + I, 4) = I:
      Cells(6 + I, 5) = IHH * CF(N1 - I): Next
1660 For I = 0 To N1: SC(I) = CF(N1 - I): Next:
      IHH = 0
1670 GoSub 2370
1680 For I = 0 To N - 1: For J = 1 To N:
      If CS(IHH, I) < CS(IHH, J) Then XX =
      CS(IHH, I): CS(IHH, I) = CS(IHH, J):
      CS(IHH, J) = XX
1690 Next: Next
1700 If IHH = 0 Then For I = 0 To N + 1:
      SC(I) = CS(2, N + 1 - I): Next: IHH = 1:
      N1 = N + 1: GoTo 1670
1710 'TRE の出力
1720 Sheets("TRE").Select: Range("A1").Select:
      Range("A1:Z100").ClearContents
1730 Cells(1, 1) = SS: Cells(4, 2) = "軌道エネルギー":
      Cells(4, 4) = "参照エネルギー"
1740 Cells(4, 6) = "共鳴エネルギー":
      Cells(4, 8) = "REPE"
1750 R2 = 0: R3 = 0: For I = 0 To N:
      R2 = R2 + CS(0, I) * 2: R3 = R3 + CS(1, I) * 2
1760 Cells(7 + I, 1) = I + 1: Cells(7 + I, 2) = CS(1, I):
      Cells(7 + I, 4) = CS(0, I):
      Cells(7 + I, 6) = R3 - R2:
      Cells(7 + I, 8) = (R3 - R2) / (2 * (I + 1)): Next

```

Figure 2. The list of BASIC program of data input part and data output part

また，Figure 3 に Figure 2a に示したプログラムによる入力画面を示した．

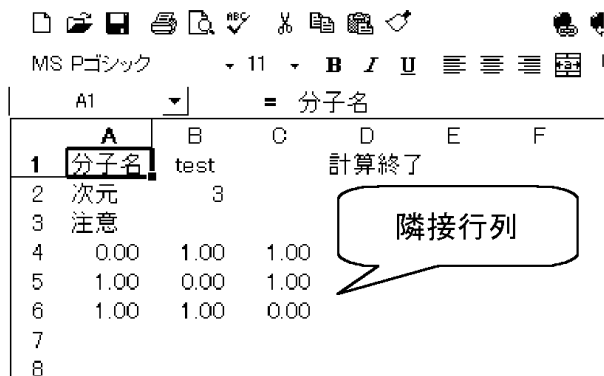


Figure 3. An input page of this program.

2.2 データ処理部の Excel/VBA への移植

相原らの BASIC プログラムのうち、参照エネルギー [1] や共鳴エネルギー (TRE, REPE) を計算する部分を、データ処理部として Excel/VBA に移植した。変数名と配列名の重複を取り除くために若干の変数を新たに導入したが、移植に際して文法上の本質的な修正の必要はなく、ほぼオリジナルどおりに移植することができた。また、ベンゼンなどの環状共役炭化水素について実施したテスト計算の結果は、相原らの計算結果 [1] と比較して満足できるものであった。

なお、すでにオリジナルの BASIC プログラムが稼働するパーソナル・コンピュータが身近になかったので、今回の移植にともなう計算時間の比較検討は実施しなかった。しかしながら、テスト計算を実施した際に計算結果がプログラムの起動とほぼ同時に表示されたナフタレンの計算時間が、FM-7 (富士通) では 90 秒 [1]、われわれが以前に使用していた PC-286 (EPSON) では 18 秒ほどであったことを考えると、計算時間に関する問題はないと考えられる。ただし、われわれはプログラムの開発や移植に関して習熟しているとは言い難く、よりスマートな移植の可能性は否定できない。

3 TRE の計算例

移植したプログラムの利用例として、近年その生態系への影響が懸念されているダイオキシン (Figure 4) [10] の各種異性体の TRE を計算し、いくつかの生物活性などとの関係を検討した。ただしここで、TRE 計算に必要なパラメーターは文献 [11] から引用した。

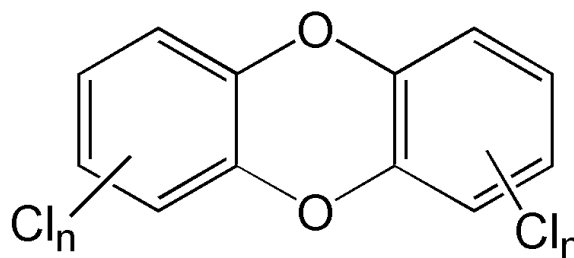


Figure 4. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins(PCDDs).

Table 1. LD₅₀₋₃₀ values (μmol/kg) and calculated resonance energies.

PCDD	LD ₅₀₋₃₀	E _π ^{ref}	TRE	REPE	%TRE
2,8	1180	16.3580	0.5094	0.0255	1.5570
2,3,7	120.41	18.3546	0.5037	0.0229	1.3721
2,3,7,8	0.006	20.3514	0.4979	0.0207	1.2233
1,2,3,7,8	0.009	22.3485	0.4919	0.0189	1.1005
1,2,4,7,8	3.15	22.3486	0.4916	0.0189	1.0998
1,2,3,4,7,8	0.185	22.7238	0.4103	0.0147	0.9028
1,2,3,6,7,8	0.178	22.7232	0.4114	0.0147	0.9052
1,2,3,7,8,9	0.153	22.7239	0.4105	0.0147	0.9032
1,2,3,4,6,7,8	1400	26.3416	0.4788	0.0159	0.9088

3.1 LD₅₀₋₃₀ と共鳴エネルギー

モルモットに対する実験から見積もられた PCDD 異性体の急性毒性に関する LD₅₀₋₃₀ の値 [12] と今回計算した共鳴エネルギーの値を、Table 1 にまとめた。ただしここで、REPE は π 電子 1 個あたりの TRE の値を意味する。また、%TRE は次式で定義され、この値が大きいほど反応性が小さいとされる共鳴エネルギーの一種である [13]。

$$\%TRE = 100TRE / E_{\pi}^{\text{ref}}$$

なお、上式の中の E_π^{ref} は参照系の π 電子エネルギーを表す。

移植したプログラムには %TRE を計算するルーチンが含まれていないので、今回は計算された TRE と E_π^{ref} の値から定義式に従って別途に求めたが、今後、この量を計算するルーチンをプログラムに追加することを検討する予定である。

Table 1 に示した LD₅₀₋₃₀ と共鳴エネルギーの関係を視覚的に検討するために二次元散布図を作成したところ、LD₅₀₋₃₀ はどの共鳴エネルギーとの間でも同一の関係もつと考えられる結果が得られた。そこで、Figure 5 に LD₅₀₋₃₀ と %TRE の散布図を代表例として示した。ただし、縦軸には対数目盛を用いた。

Table 2. The effects of resonance energies on the in vitro rat hepatic cytosolic receptor binding and AHH/EROD induction potencies.

PCDD	In vitro EC ₅₀ (M)			E _π ^{ref}	TRE	REPE	%TRE
	Receptor binding	AHH	EROD				
2,3,7,8	1.0E-08	7.2E-11	1.9E-10	20.3514	0.4979	0.0207	1.2233
2,3,7	7.1E-08	3.6E-07	1.4E-07	18.3546	0.5037	0.0229	1.3721
1,2,3,7,8	7.9E-08	1.1E-08	1.7E-08	22.3485	0.4919	0.0189	1.1005
2,3,6,7	1.6E-07	6.1E-08	1.1E-08	20.3518	0.4961	0.0207	1.2131
1,2,3,4,7,8	2.8E-07	2.1E-09	4.1E-09	22.7238	0.4103	0.0147	0.9028
1,3,7,8	7.9E-07	5.9E-07	3.2E-07	20.3528	0.4965	0.0207	1.2197
1,2,4,7,8	1.1E-06	2.1E-08	1.1E-08	22.3486	0.4916	0.0189	1.0998
1,2,3,4	1.3E-06	3.7E-06	2.4E-06	20.3501	0.4992	0.0208	1.2265
1,2,3,4,7	6.4E-06	6.6E-07	8.2E-07	22.3479	0.4924	0.0189	1.1017
1,2,4	1.3E-05	4.8E-05	2.2E-06	18.3543	0.5041	0.0229	1.3732

Abbreviations: AHH, aryl hydrocarbon hydroxylase; EROD, ethoxyresorufin O-deethylase.

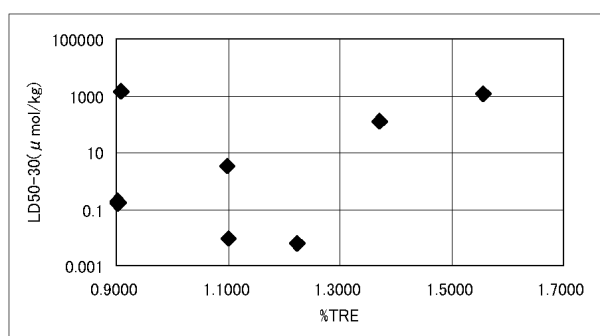


Figure 5. A plot of LD₅₀₋₃₀ values for %TRE for the PCDD congeners.

Figure 5 から LD₅₀₋₃₀ と共鳴エネルギーの間に何らかの関係が存在する可能性のあることは推測できるが、いくつかの異性体が他の異性体と比べて大きく異なる傾向を示しており、共鳴エネルギーのみで LD₅₀₋₃₀ を予測することは困難であると考えられる。

3.2 酵素誘導能と共鳴エネルギー

文献 [14] と [15] から引用した、ラットの肝細胞における PCDD 異性体の酵素誘導能などの値と共鳴エネルギーの計算値を Table 2 にまとめた。なお、酵素

誘導能などの値はモル濃度で与えられており、この値が小さいほど生物活性が高いことを意味する。

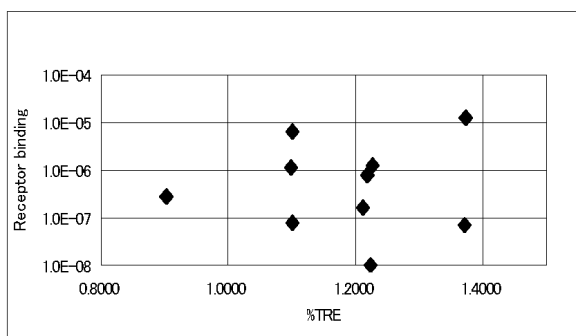
前節と同様に、共鳴エネルギーと酵素誘導能などの関係を検討するため、ここでも散布図を作成した。Figure 6 には、酵素誘導能などと %TRE をプロットしたものを示した。ただし、ここでも縦軸には対数目盛を用いた。

Figure 6 の各散布図から明らかなように、酵素誘導能などと共鳴エネルギーの間関係は、LD₅₀₋₃₀ の場合に比べてさらに不明瞭であり、わずかながらに、散布図の各点が %TRE に対して右上がりの傾向を示しているのみであった。

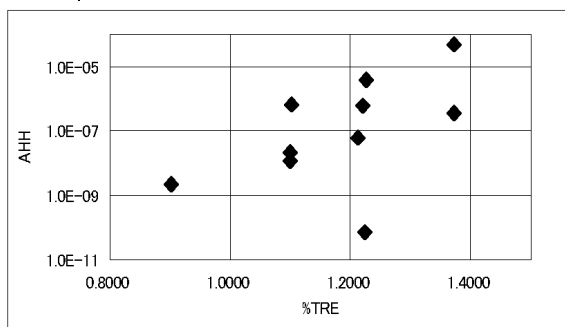
3.3 毒性等価係数と共鳴エネルギー

毒性等価係数 (TEF), すなわち、2,3,7,8 - テトラクロロジベンゾ - p - ジオキシンの毒性を 1 とした場合の PCDD 異性体の相対的な毒性係数 [16] と共鳴エネルギーの値を Table 3 にまとめた。さらに、前節までと同様に作成した散布図のうち、TEF と %TRE の例を Figure 7 に示した。なお、TEF と他の共鳴エネルギーの関係は Figure 7 に示したものと同様であり、これまでとは逆に、共鳴エネルギーが大きくなるほど、TEF の値が大きくなる傾向を示した。

a. A plot of Receptor binding



b. A plot of AHH



c. A plot of EROD

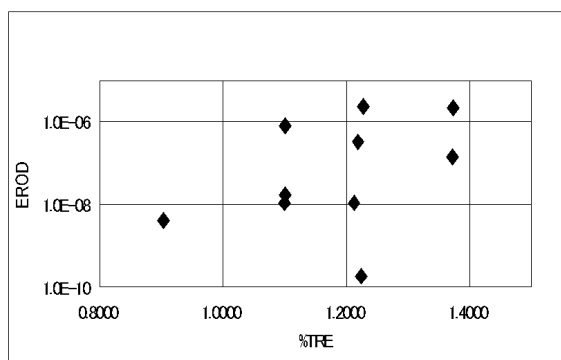


Figure 6. A plot of Receptor binding, AHH and EROD for %TRE for the PCDD congeners.

4 まとめ

トポロジカル共鳴エネルギーを計算する相原らの BASIC プログラムを Excel/VBA に移植し，Windows 環境での計算が可能になった．

テスト計算として取り上げた PCDD 異性体の各種のトポロジカル共鳴エネルギーの値から，PCDD 異性体の急性毒性予測にトポロジカル共鳴エネルギーを利用できる可能性のあることがわかった．

Table 3. TEF(WHO,1997) and calculated resonance energies.

PCDD	TEF	E_{π}^{ref}	TRE	REPE	%TRE
2,3,7,8	1	20.3514	0.4979	0.0207	1.2233
1,2,3,7,8	1	22.3485	0.4919	0.0189	1.1005
1,2,3,4,7,8	0.1	22.7238	0.4103	0.0147	0.9028
1,2,3,6,7,8	0.1	22.7232	0.4114	0.0147	0.9052
1,2,3,7,8,9	0.1	22.7239	0.4105	0.0147	0.9032
1,2,3,4,6,7,8	0.01	26.3416	0.4788	0.0159	0.9088
1,2,3,4,6,7,8,9	0.0001	28.2473	0.4753	0.0149	0.8413

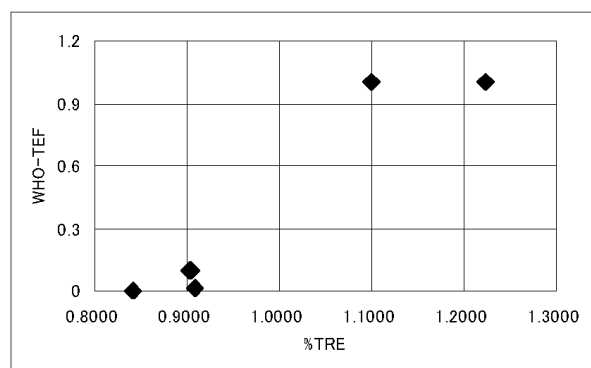


Figure 7. A plot of the TEF values for %TRE for the PCDD congeners.

なお，本プログラムは%TRE のルーチンを追加した後，公開する予定である．

本研究の一部は山口県立大学研究創作活動助成事業によるものであることを，ここに記して感謝する．また，テスト計算の実施を補助してくれた船越雄亮君にもこの場を借りて感謝する．

参考文献

- [1] J. Aihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2750 (1976).
- [2] H. Hosoya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 2322 (1971).
- [3] J. Aihara, *CICSJ Bulletin*, **13**(1), 9 (1995).
- [4] H. Hosoya, K. Hosoi, I. Gutman, *Theoret. Chim. Acta*, **38**, 37 (1975).
- [5] J. Aihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 558 (1979).

- [6] 岡 修, 高嶋 洋, 相原淳一, 化学, **40(1)** (1985), 巻未付録.
- [7] 佐藤寿邦, 佐藤洋子, *Excel VBA* による化学プログラミング, 培風館 (2002).
- [8] B. Mohar, N. Trinajstić, *J. Comput. Chem.*, **3**, 28 (1982).
- [9] 吉村忠与志, 化学とソフトウェア, **23(1)**, 11 (2001).
- [10] 日本化学会, 内分泌かく乱物質研究の最前線, 学会出版センター (2001).
- [11] 米沢貞次郎, 永田親義, 加藤博史, 今村 詮, 諸熊奎治, 改訂 量子化学入門(上), 化学同人 (1968), 56.
- [12] E. E. McConnell, J. A. Moore, J. K. Haseman, M. W. Harris, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, **44**, 335 (1978).
- [13] J. Aihara, *Pure Appl. Chem.*, **54**, 1115 (1982).
- [14] G. Mason, K. Farrell, B. Keys, J. P.-Pliszczynska, L. Safe, S. Safe, *Toxicology*, **41**, 21 (1986).
- [15] S. H. Safe, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **26**, 371 (1986).
- [16] 日本化学会, ダイオキシンと環境ホルモン, 東京化学同人 (1998), 179.

Transplantation of Topological Resonance Energy Calculation Program from BASIC to Excel/VBA and Practice to Dioxins Toxicity Prediction

Takayuki OHMAE

Department of Environmental Science, Yamaguchi Prefectural University
3-2-1 Sakurabatake, Yamaguchi, Yamaguchi 753-8502, Japan
e-mail: ohmae@yamaguchi-pu.ac.jp

The program which calculates topological resonance energy was transplanted from BASIC computer to Windows computer. Part of the program was revised to be able to handle data input and output with a worksheet of Excel. With the transplanted program, the topological resonance energy of PCDD was calculated. Relationships between topological resonance energy and some biological activity were examined. It was suggested that the topological resonance energy could be used when acute toxicity of PCDD was predicted.

Keywords: Topological resonance energy, Excel/VBA, Dioxin, LD₅₀₋₃₀, Enzyme induction activity, TEF