

# 計算化学の将来課題

(千葉工大) 田辺 和俊

人類は豊かな便利な生活を求めて科学技術の進歩とともに様々な化学物質を開発、生産してきた。しかし新規化学物質の数は年々増加し、米国EPAに申請される化学物質の数は年々約2000種にのぼるといふ。化学物質の増加に伴い、人間・生物・環境に与える影響が深刻な問題になっている。医薬品をはじめ、食品添加物、化粧品、農薬、殺虫剤等は人体との関わりが深く、これらの有害性についてはそれぞれ厳しい基準が設けられている。また、その他の工業化学物質についても、中間体、製品、副生物、不純物を含め、環境汚染、食物連鎖等を通じての健康障害防止の面から、わが国では化審法により有害性に関し規制がなされている。さらに、これらの化学物質の製造現場における労働災害防止のために、労安法に基づいた有害性調査、届出が定められている。

しかし、大多数の化学物質はその有害性が不明なまま市場で流通しているのが現状である。市場で流通している化学物質の総数は数十万種類程度であるが、この内で有害性が判明している化学物質の総数は僅かである。化学物質の有害性データを取得するためには通常、動物を用いた試験が行われる。しかし、化学物質の安全性試験には長期の年月と巨額の費用が必要になる。また、動物愛護の観点からも多数の動物を用いる安全性試験は好ましくない。したがって、有害性が未知の莫大な化学物質について動物試験を行うことは現実的には不可能である。

化学物質の毒性発現は化学物質が生物体に吸収され、生理活性を引き起こす部位(標的部位、活性部位)に輸送され、標的と化学反応を引き起こすことにより生ずる。化学物質は細胞膜を透過して標的部位に達するが、細胞膜は脂質に富んでいるため、油に溶けやすい(親油性)物質は比較的早く多量に細胞膜を通過する。一方、標的部位と化学物質との反応は分子のもつ電子的な特性や立体構造に依存する場合が多い。したがって、同じ電子・立体構造をもつ化学物質は同じ生体内での標的に対して同様な反応を引き起こすと仮定されている。しかし、化学物質が生体内で毒性などの有害性を発現する機構を解明して化学物質の構造から有害性を予測することは現段階ではきわめて困難である。それは、生体内での化学物質の挙動には生体内の様々な受容体や酵素等が関与し、吸収、代謝、輸送、結合など多くの現象が関係するが、生体側の構造を含め未だ解明されていない現象が多いからである。

そこで、現状の有害性予測手法としては化学物質と受容体等との相互作用に基づいた分子レベルでの理論的アプローチでなく、既存データの利用による統計的な推測手段が有効であると考えられる。化学物質の生物活性はその化学構造と密接に関連していると考えられ、「類似の構造をもつ化学物質は類似の生物活性を示す」ことが経験的に知られている。この考え方に基づくQSARが医薬や農薬などの薬理活性を同族の化学物質の構造に関連させて解明するためだけでなく、化学物質の薬理活性と正反対の有害性の解明、予測にも用いられるようになってきた。すなわち、有害性データが既知の化学物質を多数集め、それらの化学物質の構造から発生させた記述子と有害性データとの相関を統計的に解析し、構造記述子と有害性データを高度に関連付ける相関式を探索することによって、有害性が未知の化学物質の有害性をその化学構造から予測する手法である。化学物質による生物への毒性、すなわち死亡や行動異常等は化学物質と標的の化学反応を示した結果と考えられている。したがって、 $\log P$ (オクタノール/水分配係数)、水溶解度等を輸送効果の記述子に用いて回帰式を算出し、同じ反応過程をもつ毒性が未知の化学物質の毒性を予測することが可能である。

このような観点から、化学物質の有害性をその化学構造から予測する手法の研究開発が欧米では活発に行われている。しかし現状では広範囲の化学物質について有害性を高精度で予測することはまだ不可能であり、わが国の計算化学研究者の参加が求められている。化学物質の化学構造からその有害性を予測することができれば、動物試験にかかる化学物質の数を絞り込むことによって有害性情報の効率的な取得が可能になり、化学物質安全管理の観点から大きな意義がある。また、新規の化学物質を合成、製造する前にその化学物質の有害性を事前に評価することも可能になり、新規化学物質の開発にとっても意義が高い。

本講演ではこの問題の現状と我々の最新の研究成果を紹介し、化学物質の有害性予測の問題に対する計算化学研究者の関心を喚起したい。