

【第107回生涯教育講座】

含フッ素化合物とその生理活性

—なぜフッ素なのか—

よし だ まさ と
吉 田 正 人

キーワード：有機フッ素化学，フッ素の機能，生理活性

はじめに

有機化合物の一部にフッ素やトリフルオロメチル基 (-CF₃) を導入すると、母体の化合物あるいは他の元素を導入したのでは得られないようなユニークな物性や機能、生理活性、薬理作用の発現が可能となることから、材料科学やファインケミカルズ分野で有機フッ素化合物の利用が近年活発に行われている。なかでも、最近開発された医薬品の約20%、農薬の30%弱が何らかの形でフッ素を含むと言われているが、これはフッ素の特異的な性質が、薬理効果の発現や増強、生体内での吸収、輸送の改善、作用選択性の向上などに好ましい効果を与えるためである。歴史的に見ると、フッ素系医薬品の開発は9 α -フルオロコルチゾールにおいて強い抗炎症作用が見いだされたり、5-フルオロウラシルに強い制ガン作用の発現が認められた1950年代の研究に始まり、その後の医薬品全体さらには農薬へのフッ素の利用へと続いてきた。

参考図書 1) に挙げた日本学術振興会・フッ素化学第155委員会編による「フッ素化学入門」の

第9章(含フッ素医薬品および農薬)にフッ素原子導入の意義が次のようにまとめられている。

- 1) トリフルオロメチル基や芳香族環上のフッ素原子は、一般的には脂溶性基として働き、組織、膜への浸透性・透過性を高める。
- 2) フッ素原子は水素原子と van der Waals 半径が似通っており、そのため生体系が水素化合物と識別できずに取り込む。
- 3) 生体系に取り込まれた含フッ素農薬は、フッ素原子の電気陰性度の大きさのため活性部位に電気的影響を与える。
- 4) 取り込まれた含フッ素農薬が代謝を受ける際、フッ素原子で置換された部位で C-F 結合エネルギーの高さのため代謝阻害を起こす。

農薬を医薬品と読み替える事ができるが、ここに述べられているフッ素原子導入の意義は、結局のところ、「フッ素が全ての原子の中で水素に次いで小さく、全ての原子の中で最も電子を引きつける力が強い」ということによると思われる。本講座は含フッ素医薬品の一般的、網羅的な紹介ではなく、フッ素原子導入により生理活性、薬理効果が発現することが知られている多くの化合物の中から著者の独断で幾つかを取り上げ、そこで発揮されている機能の原因が上で述べられている1)～4)のどの効果に基づいたものなのかを紹介す

Masato Yoshida

島根大学医学部生命科学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

ることを目的とする(その際、上記の1)~4)をフッ素の効果1)~4)として表記させて頂く)。

含フッ素カルボン酸

酢酸のメチル基の水素を一つずつフッ素に置き換えていくと、その性質に大きな違いが表れる。例えば酸としての強さはフッ素の数が1(モノフルオロ酢酸: $\text{CFH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2(ジフルオロ酢酸: $\text{CF}_2\text{HCO}_2\text{H}$), 3(トリフルオロ酢酸: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)と増えるに従い大きくなっていく。これはフッ素の電子を引きつける力の強さのためであり、フッ素の数が増えるほどその効果が大きくなり、トリフルオロ酢酸の酸の強さは硝酸にせまるほどである。当然このような強い酸であるから皮膚腐食性/刺激性を示すが、急性毒性はそれほど強くなく毒物劇物取締法(毒劇法)の規制は受けていない。一方、モノフルオロ酢酸の酸の強さはリン酸と同程度であるが、毒劇法で特定毒物に指定される程の猛毒である。モノフルオロ酢酸ナトリウムが殺鼠剤に、モノフルオロ酢酸アミドが殺虫剤に使われている。

モノフルオロ酢酸がこのように強い毒性を示す理由は以下のように考えられている。酢酸は生体の中でアセチル CoA としてクエン酸回路など種々の代謝経路で重要な役割を果たしている。クエン酸回路に取り込まれたアセチル CoA はオキサロ酢酸との反応によりクエン酸を生じ、さらにアコニット酸を経てイソクエン酸へと変化していく(図1)。一方、モノフルオロ酢酸も同様にクエン酸回路に取り込まれ、2-フルオロクエン酸を生成するがフルオロクエン酸からはアコニット酸は生成しない。クエン酸からアコニット酸の生成はクエン酸から H と OH が抜け二重結合が生成する反応によるが、この反応が進行するためには、そ

れぞれがプラスイオン (H^+) とマイナスイオン (OH^-) として抜け水が生成する必要がある(脱水反応)。同様に考えれば、フルオロクエン酸からアコニット酸が生成するためには F^+ と OH^- が抜ける必要があるが、フッ素の効果3)で述べられているように、フッ素は電気陰性度が大きい、すなわち、電子を引きつける力が強いいためマイナスイオン (F^-) にはなり易いが、プラスイオン (F^+) になることはなく、2-フルオロクエン酸から F と OH が同時に抜けアコニット酸が生成するような反応は起こらない(図1)。アコニット酸が生成しなければ後のクエン酸回路は進まず、オキサロ酢酸は再生しなくなる。すなわち、生体にとって重要な代謝経路であるクエン酸回路がうまく回転せず、死に至るということになる。この場合、生体は代謝により死の原因となるフルオロクエン酸を自らが作り出している事になるので、このような生合成は“致死合成 (lethal synthesis)”と呼ばれている。同じフッ素置換の酢酸でもモノフルオロ酢酸のみが強い毒性を示し、ジフルオロ体やトリフルオロ体は毒性を示さないが、これはフッ素が水素に次いで小さい原子であることによる。モノフルオロ酢酸と普通の酢酸では立体的には大きな差がなく、生体はモノフルオロ酢酸を酢酸と間違えてそのまま代謝経路に取り込んでしまう。すなわち、フッ素が生体をだましていることになるが、このようなフッ素が生体をだます効果は疑似効果 (mimic effect) と呼ばれている。疑似効果はフッ素以外の元素では見られないフッ素独特の効果であり、含フッ素化合物の生理作用を考えるうえで極めて重要である。しかし、水素を二つ以上フッ素に置き換えると生体はもはやだまされなくなり、これを異物として認識し代謝経路に取り込む事なく体外に排泄してしま

う。従って、ジフルオロ酢酸やトリフルオロ酢酸ではモノフルオロ酢酸のような毒性はみられない。また、フッ素と同じように電子を引きつける性質をもつものの、立体的には水素に比べ著しく大きい塩素や臭素で置換したクロロ酢酸やブロモ酢酸も毒性を示さない。水素とフッ素は原子の大きさという点ではそれほど変わらないが（フッ素の効果2)), 炭素-水素結合と炭素-フッ素結合を考えた時、水素は炭素原子の方に電子を押しやる性質を持つためこの結合が切断されるとき H^+ と C^- に、一方、フッ素は炭素からフッ素の方に電子を引きつける性質が強いために C^+ と F^- に開裂しやすい（フッ素の効果3))。すなわち、フッ素は立体的には水素に似ているが、電子的な性質が全く異なるため、このようなフッ素の特異的な生理作用が発現されることになる。なお、モノフルオロ酢酸の毒性に関する研究はフッ素の生理作用の発現メカニズムが分子レベルで解明された最初の例である。

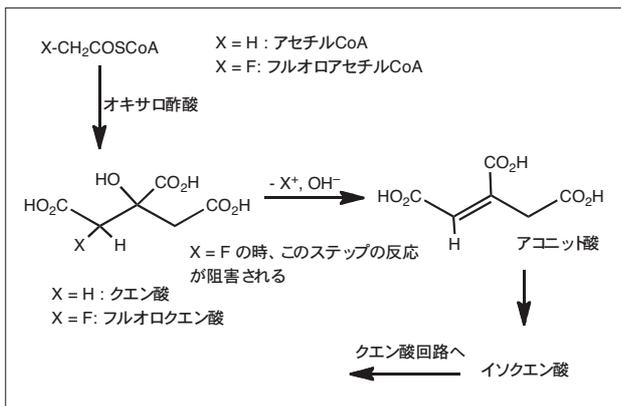


図1. モノフルオロ酢酸によるクエン酸回路の阻害

モノフルオロ酢酸だけでなく末端のメチル基の水素が一つフッ素に置き換わった脂肪酸 (ω -フルオロ脂肪酸: $CFH_2(CH_2)_nCO_2H$) のうち、炭素数が偶数個のものは有毒である。これは炭素数

が偶数個の ω -フルオロ脂肪酸が長鎖脂肪酸の分解過程である β -酸化を受けると炭素数が2個ずつ減じ、最終的にモノフルオロ酢酸を生成するためだと考えられる。また、一見モノフルオロ酢酸とは全く関係ない様にみえる化合物がモノフルオロ酢酸に基づいた毒性を示す例がある。m-フルオロフェニルアラニンをラットに投与するとラットはけいれんを起こして死に至る。フェニルアラニンはチロシンを経て、最終的にフマル酸とアセト酢酸に異化される（図2）。ここでアセト酢酸の*印で示した炭素は元はフェニルアラニンの*印、すなわち m-位の炭素である。従って、この位置にフッ素が置換していると生成するのはフルオロアセト酢酸になる（図2: X=F）。アセト酢酸からアセチル CoA が生成するので、m-フルオロフェニルアラニンからはモノフルオロ化されたアセチル CoA が生成することになり、m-フルオロフェニルアラニンは毒性を示す。

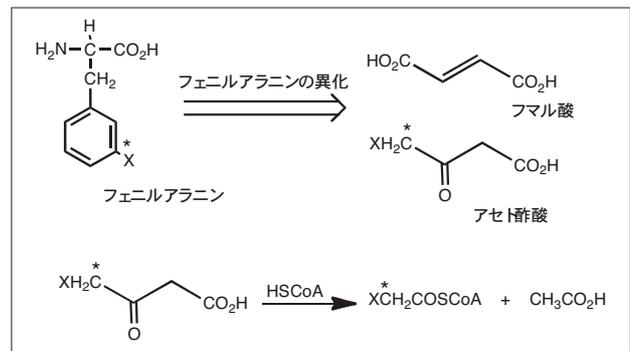


図2. フェニルアラニンの異化経路

含フッ素核酸関連物質

モノフルオロ酢酸の毒性の話を述べてきたが、制がん剤である5-フルオロウラシル (5-FU) はこのような毒性を逆手に取って薬としたものである。5-FU は、RNA の構成原料となるウラシル

の5位の水素がフッ素で置換されたものである(図3)。この場合にも生体は普通のウラシルと5-FUを立体的に区別することができないため(フッ素の効果2)), DNA生合成過程に含まれるウリジンからチミジンへの変換過程にフッ素化されたウリジンを取り込んでしまい、ジヒドロ葉酸との付加体が形成される(図3)。しかし、既に述べたようにフッ素は水素と違いプラスイオンにはなれないため(フッ素の効果3)), DNAの構成成分であるチミジンの生合成が阻害されてしまう(図3)。DNAの合成なしでは癌細胞といえども増殖できないので、5-FUは癌細胞に対して「毒」となるが、癌細胞が増殖できないということは、人体にとっては「薬」として働くことになる。

チミジンのメチル基をトリフルオロメチル基に

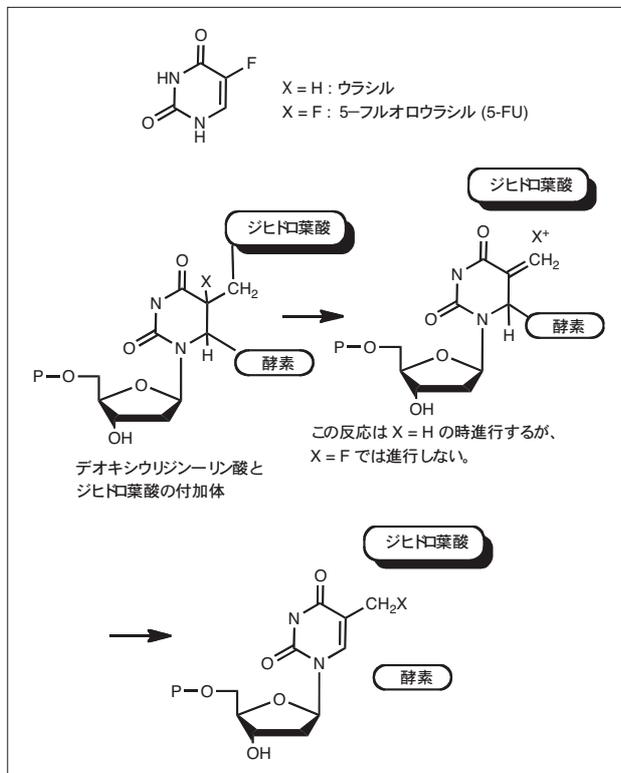


図3. チミラート合成酵素によるデオキシウリジン-リン酸からチミジン-リン酸の生合成機構のモデル図

置き換えたトリフルオロチミジンも制がん作用や抗ウイルス活性を示す。これはフッ素が F^- になり易いため、トリフルオロチミジンが非可逆的に酵素に結合してしまい(図4)、酵素活性を阻害するためである。酵素反応は酵素の中で触媒反応が起こった後、酵素から基質が離れ、再び酵素は触媒として働く事ができるようになることが必要であるが、トリフルオロチミジンの場合は酵素に取り込まれたままになってしまうため、これ以降この酵素は使えなくなってしまう。最初に述べてきた二例(フルオロ酢酸, 5-FU)がフッ素がプラスイオンになれないためフッ素があることにより後続の反応の進行が妨げられていたのに対し、トリフルオロチミジンの場合はフッ素がマイナスイオンになりやすいため(フッ素の効果3)), 酵素との間で予定外の反応が起こってしまったことによる。

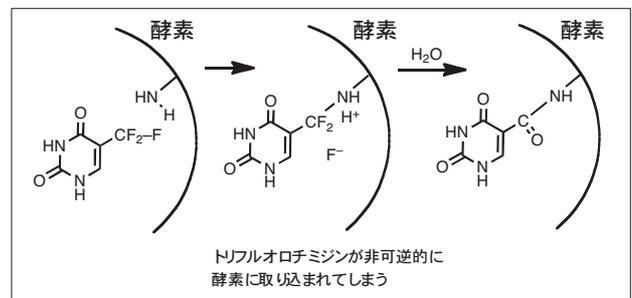


図4. トリフルオロチミジンの酵素阻害機構のモデル図

ベンゼン環上にフッ素または CF_3 を有する医薬品

炭素-フッ素が強い結合力をもつということは結合に参与する電子が分子内に強く拘束されるため、分子間の相互作用は逆に弱くなることを意味する。そこで、有機化合物にフッ素や CF_3 などのフルオロアルキル基を導入すると、水のような強

い分子間相互作用をもつ分子に対してはその分子間の相互作用の基となる水素結合を切断してまで水-水の分子間に入り込むことができなくなり、疎水性が増大する(フッ素の効果1))。逆に言えば、含フッ素化合物の脂溶性は増大することになる。ベンゼン環にフッ素や CF_3 基、 OCF_3 基を導入した医薬品は数多くみられるが、これらの官能基を導入することにより脂溶性を変化させ、膜透過性や輸送機能、血中濃度の調整に反映させることを意図して設計されたものと思われる。

一方、ベンゼン環を有する薬物の場合、ベンゼン環を酸化的にヒドロキシ化し、このOHを利用してグルクロン酸のような高い水溶性を有する化合物と抱合させて、この薬物を体外に排泄する機構が知られている(図5)。しかし、代謝的酸化でOH化されるC-H結合の水素がフッ素や CF_3 に置き換えられると、その強い結合力に基づき酸化反応が抑えられ(フッ素の効果4))、それに引き続く排泄が遅延または阻害される。このような効果をフッ素のブロック効果というが、ある種の含フッ素薬剤ではこのようなブロック効果を利用して持続時間を長くすることをねらっている。

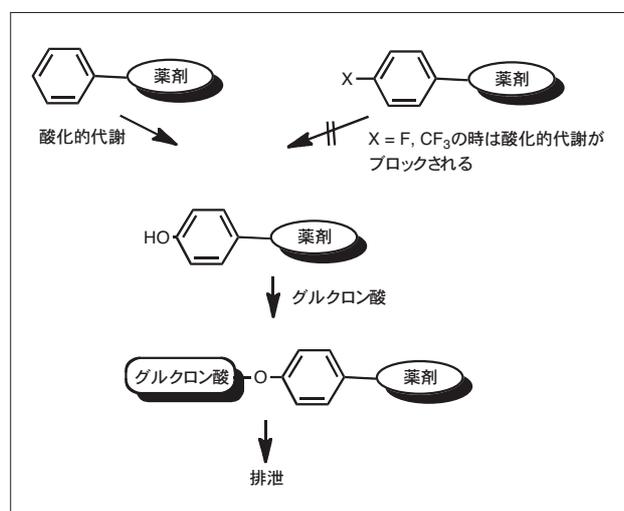


図5. グルクロン酸との抱合による排泄

ペルフルオロケミカルズ

有機化合物の全ての水素をフッ素で置き換えた化合物をペルフルオロケミカルズ(PFCs)というが、PFCsは物理的にも化学的にも極めて安定で生体に対する毒性も低い化合物である。また、先にも述べたようにC-Fの強い結合力のためPFC中の電子はC-F結合に強く拘束され(フッ素の効果1))、分子内に電子の揺らぎが生じないため、PFCs間の分子間相互作用は極めて小さくなる。このことはPFCsと対応する炭化水素を比べた場合、分子量はPFCsが圧倒的に大きいにもかかわらず、その沸点にはあまり差がないことに反映されている。すなわち、通常炭化水素の場合、分子量の大きい分子は分子間力の起源である揺らぐことのできる電子の数が増えるため、分子量の増加とともに沸点が上昇するが、PFCsの場合には分子内の電子の揺らぎが元々少ないため、このような考え方は成り立たず、分子量からの予想よりは遥かに低い沸点を示すことになる。例えばペルフルオロヘキサン($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$; 分子量: 338)の沸点は58–60°Cで、通常のヘキサン($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; 分子量: 86)の沸点が69°Cであるのと比べるとむしろ低くなっている。

分子間相互作用が小さいということはPFCsの気体の溶解性が高いということにも繋がる。PFCsは一見液体に見えても分子間相互作用が弱く、分子間距離が長くなるため、分子レベルで見れば(内部エネルギー的には)ほとんど気体のような状態であるといえる。すなわち、「似たもの同士はよく混ざる」ということは溶解性を考える場合の基本ルールであるが、このことがPFCsの高い気体溶解性の原因であるといえる。PFCsが物理的にも化学的にも安定で生体毒性もなく、高

い気体の溶解性を示すことから、PFCs は赤血球がもっている酸素の運搬機能と二酸化炭素の排泄機能を代替する役割を果たす人工血液の素材としての可能性を示している。ペルフルオロデカリン (図 6 a) を主成分とした乳化剤は手術時の虚血の保護剤として1980年代に開発されたが、これは高濃度の酸素や二酸化炭素を溶解する PFCs の性質に着目したものである。ちなみに、ペルフルオロデカリン 100 ml に対する酸素の溶解度は 45.5 ml (37°C, 1 atm), 二酸化炭素が 134 ml (37°C, 1 atm) であり、水のそれが 2.4 ml と 57 ml と比較するとはるかに大きいことがわかる。

そ の 他

フッ素の医療分野での利用法として含フッ素造影剤を使った ^{19}F MRI や、人工的につくられたフッ素の同位体 ^{18}F を含む放射性薬剤を使った PET (Positron Emission Tomography) などの画像診断がある。天然存在比100%のフッ素核 (^{19}F) は水素核 (^1H) と同様1/2の核スピン量子数 ($I=1/2$) をもっており、磁氣的に「活性」である。すなわち、フッ素核も核磁気共鳴法で検出可能である。しかも、基本的には体内には ^{19}F MRI を測定する際のバックグラウンドになるような含フッ素化合物は存在しないので (ごく微量のフッ素が骨組織などに存在はするが ^{19}F MRI では検出されない), 投与したフッ素化合物のみを画像化することができ、フッ素薬物動態研究に有用な方法として期待されている。また、PET では ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O とともに ^{18}F も使われているが、 ^{18}F は半減期がこれらの中で最も長い (109.8分) というメリットがある。これらの手法を使う上での含フッ素造影剤をフッ素と生理作用という観点からみてみると、PET の造影剤として最も一般

的であるグルコースの 2 位の OH をフッ素で置換したフルオロデオキシグルコース (FDG: 図 6 b) は通常グルコースと同様細胞に取り込まれるが (フッ素の効果 2)), 解糖系で代謝されず細胞内に蓄積するので、脳や筋肉、癌細胞などの糖代謝の盛んな組織に集積することになる。従って、FDG の体内分布を観察する FDG-PET 画像により糖代謝画像が得られる。

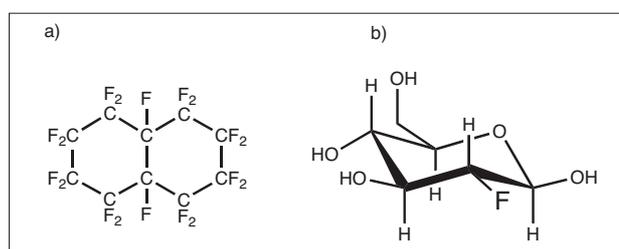


図 6. ペルフルオロデカリンとフルオロデオキシグルコース

お わ り に

著者は20年以上にわたり、含フッ素有機化合物の合成研究に携わってきた。その難しさは、炭素と水素の化学として発展してきた有機化学の手法は炭素とフッ素の化学にはそのままの形では使えない場合が多く、従来の炭化水素の化学の常識で考えると、予想もしない結果になってしまうことがしばしば起こる点にある。すなわち、フッ素は電子を引きつける力が強いのにに対し、水素は電子を押し出す力が強く、立体的には類似した二つが、電子的には極めて異なった性質をもつということを常に意識し、実験計画をたてなければならないことを痛感してきた。今回、フッ素化合物の多くの魅力の中から生理活性の発現を取り上げ、その作用原理を「なぜフッ素なのか」の観点から解説させて頂いた。なお、本講座では、紹介した各論

の原典となる論文を一つ一つ引用するということ
はせず、本誌の読者の方が参考にしやすい図書を

以下に紹介させて頂くにとどめる。

参 考 図 書

1) 独立行政法人日本学術振興会産学協力委員会に所属する委員会に「フッ素化学第155委員会」がある。155委員会の活動の一つとしてフッ素化学の普及のための出版事業があるが、その中で出版されたものが、日本学術振興会・フッ素化学第155委員会編「フッ素化学入門2010—基礎と応用の最前線」三共出版(2010)であり、本講座

はそれを参考にさせて頂いた。

2) 北爪智哉, 石原 孝, 田口健夫 著「フッ素の化学」講談社サイエンティフィク(1993).

3) 田口武夫監修「フッ素系生体活性物質の進歩と応用」シーエムシー(2000).