

【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