ポリフェノールのフロンティア電子密度の多変量解析

水上善博

Multivariate Statistical Analysis of Frontier Electron Density of Polyphenol

Yoshihiro MIZUKAMI

Abstract

Ab initio molecular orbital calculations are performed for 15 polyphenols. Highest occupied molecular orbitals (HOMO) at optimized structures are obtained. Electron densities of HOMO on 16 atoms (15 carbons and one oxygen) of molecular framework of flavonoid are used to perform principal component analysis. Plot of the first and the second principal component scores indicates classification of 15 polyphenols into three major groups. The first group includes epigallocatechin and naringenin. The second group consists of 7 polyphenols. The third one consists of 6 polyphenols.

キーワード:ポリフェノール、フロンティア電子密度、主成分分析

1. はじめに

ポリフェノールは分子内の芳香族環に2個以 上のフェノール性水酸基を持つ化合物の総称で ある。ポリフェノールの代表的なものはフラボ ノイド系化合物である。フラボノイドは4000 種類以上の化合物があるといわれているが、そ の基本骨格によって、フラボン類、フラボノー ル類、イソフラボン類、フラバン類、フラバノー ル類、フラバノン類、フラバノノール類、カル コン類、アントシアニジン類などに分類され る。食品中のポリフェノールとしては、パセリ やピーマンにはフラボン類が存在し、タマネギ、 リンゴ、ソバなどにはフラボノール類が含まれ ている。大豆はイソフラボン類を有し、フラバ ノール類の代表的な化合物であるカテキンは、 緑茶、ワイン、ココアなどに含まれている。ま た、フラバノン類は柑橘類、アントシアニジン 類はブドウ、ブルーベリー、ナスなどに含まれ ている。ポリフェノールには、さまざまな生体 調整機能があり、その代表的なものは、抗酸化 性、抗変異原性、抗ガン性、血圧上昇抑制、抗 糖尿病性、抗アレルギー性などである¹⁾。この ようなポリフェノールの多様な生理活性がどの ような仕組みで生じるのかはたいへん興味深い 研究対象である。

フロンティア軌道は、電子が占有している 分子軌道の中で最もエネルギーが高い軌道で ある最高被占軌道 HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) と電子が占有していない 分子軌道(空軌道)の中で最もエネルギーが 低い軌道である最低空軌道 LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)の総称である。 分子の性質や化学反応性を知る上で、フロン ティア軌道が重要であることが知られている²⁾。 本研究ではポリフェノールのフロンティア軌道 の特徴を研究し、抗酸化作用との関係を探るこ とを目的とする。ポリフェノールは体内で活性 酸素の働きを抑えることが知られている。これ は、ポリフェノールが活性酸素に電子を与えて、 活性酸素の働きが抑えられるためと考えられ る。活性酸素に与えられる電子はポリフェノー ルの最も外側の電子軌道から供給されるが、こ の軌道がすなわち最高被占軌道(HOMO)であ る。よって、ポリフェノールの抗酸化作用を知 るためには HOMO の特徴を知ることが重要と なる。

最高被占軌道(HOMO)や最低空軌道 (LUMO)の特徴を抽出する方法として、筆者 はフロンティア軌道の電子密度の主成分分析を 用いた多変量解析を提唱し、ダイオキシンやダ イベンゾフランのような毒性の強い有機塩素系 化合物の毒性と HOMOの電子密度との間に相 関があること^{3,4,5)}やモルヒネやヘロインなど のオピエートの薬理活性とフロンティア電子密 度との関係について報告している⁶⁾。本研究で は、ポリフェノールの HOMO の電子密度に対 して主成分分析による多変量統計解析を行いポ リフェノールの HOMO の特徴を探った。

2. 方法

15種のポリフェノールを対象に、非経験分 子軌道計算を行った。基底関数はSTO-3Gであ る。プログラムはGaussian09⁷¹とGamess^{8).9)}を 用いた。Gaussian09によって構造最適化をお こない、GamessでHOMOの各原子上の電子 密度を求めた。計算した分子は、catechin(#1), epicatechin(#2), epigallocatechin(#3), epicatechin gallate(#4), epigallocatechin gallate(#5), theaflavin(#6), hesperetin(#7), hesperidin(#8), naringenin(#9), galangin(#10), fisetin(#11), kaempferol(#12), quercetin(#13), rutin(#14), morin(#15)の15種である。これら のポリフェノールは、図1に示すようなA、B、 Cの3つのリングを有するフラボノイドの共通 骨格をもつ。

15種のポリフェノールの HOMO の電子密度 を計算で求め、HOMO の電子密度の分布の特 徴を抽出した。具体的には、図1に示す1の酸 素原子、2~8、1'~6'およびa、bの炭素 原子上の電子密度を変数として用いて主成分分 析による多変量統計解析を行った。1つのポリ フェノールにおいて共通骨格の酸素と炭素上 の HOMO の電子密度として、16 個のデータが あるので、15種のポリフェノールで16×15 = 240 個のデータに対して主成分分析を行った。 固有値の大きい2つの主成分の主成分得点を求 め、第1主成分を横軸に第2主成分を縦軸にグ ラフを描いて、15種のポリフェノールを主成 分得点の値に従ってプロットした。これより、 15種のポリフェノールの分類を行った。

3. 結果と考察

本研究で計算を行った 15 種のポリフェノー ルの特徴を表1にまとめて示す。#1 から #6 ま での6種はカテキン類、#7 から #9 までの3種 はフラバノン類、#10 から #15 までの6種は フラボノール類である。15種いずれも抗酸化 作用を有する。図2にポリフェノールの分子構



図1 フラボノイドの基本骨格

ノールについて
Н
5
34
種の
15
った
Ŕ
計算を
表1

含まれている食品例	緑茶、果実類	カカオ	禄茶	禄茶	禄茶	紅茶	レモン、ミカン	レモン、ミカン	ダレープフルーツ、サボン、ブンタン	コウリョウキョウ(高良姜)	イチゴ	ニラ、ブロッコリ、ダイコン、タマネ ギ、	しタス、ブロッコリ、リンゴの皮、 イチゴ、タマネギ、茶、ソバ	ソバ、アスパラガス、柑橘類	クアバの葉
薬理作用 [*]	A, C	A, C, E, F	A, B	A, B, C, D	A, B, D	A, B, D	A	A	A, C, E	A, B, C, E, F	A	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	A, B, C, D, E, F	Α
フラボノイドの分類	フラバノール(カテキン)類	フラバノール (カテキン)類	フラバノール(カテキン)類	ガレート型カテキン	ガレート型カテキン	2つのフラバノールが結合	フラ・バノン類	フラバノン配糖体	フラ・ベノン類	フラボノール類	フラボノール類	フラボノール類	フラボノール類	フラボノール配糖体	フラボノール類
ポリフェノール	カテキン	エピカテキン	エピガロカテキン	没食 子酸エピカテキン	没食子酸エピガロカテキン	テアフラビン	ヘスペリチン	へスペリジン	ナリンゲニン	ガランギン	フィセチン	ケンフェロール	ケルセチン	ルチン	モリン
Polyphenols	catechin	epicatechin	epigallocatechin	epicatechin gallate	epigallocatechin gallate	theaflavin	hesperetin	hesperidin	naringenin	galangin	fisetin	kaempferol	quercetin	rutin	morin
番号	#1	#2	#3	#4	#5	9#	L#	8#	6#	#10	#11	#12	#13	#14	#15

^{*} A:抗酸化性,B:抗変異原性,C:抗ガン性,D:血圧上昇抑制,E:抗糖尿病性,F:抗アレルギー性 (文献1を参考に作成)



図2 ポリフェノールの分子構造とHOMO(最高被占軌道)(1)



図2 ポリフェノールの分子構造と HOMO(最高被占軌道)(2)

No.		分子構造	НОМО
#11	fisetin	но с с с с с с с с с с с с с с с с с с с	
#12	kaempferol	HO O OH H	
#13	quercetin	но с с с с с с с с с с с с с с с с с с с	
#14	rutin		
#15	morin		

図2 ポリフェノールの分子構造とHOMO(最高被占軌道)(3)

造と計算によって得られた最適化構造における HOMOの電子分布を示す。図1に示したよう にこれら15種は共通のフラボノイド骨格を有 する。フラボノイド骨格は3つの環をもち、一 番左の6員環をA環、酸素を含む6員環をC環、 C環の2位の炭素と結合している6員環をC環、 C環の2位の炭素と結合している6員環をB環 と呼ぶ。計算の結果得られたポリフェノール のHOMOの特徴は、カテキン類では#3を除 いた catechin(#1), epicatechin(#2), epicatechin gallate(#4), epigallocatechin gallate(#5), theaflavin(#6)の5種においてB環の電子分布 が大きかったが、epigallocatechin(#3)ではA 環の電子分布が大きかった。フラバノン類では、

表2 各主成分の固有値、寄与率および累積寄与率

主成分	固有値	寄与率	累積寄与率
主成分1	8.54	53.4%	53.4%
主成分2	4.40	27.5%	80.9%
主成分3	1.95	12.2%	93.1%
主成分4	0.47	2.9%	96.0%
主成分5	0.40	2.5%	98.5%
主成分6	0.13	0.8%	99.3%

表 3	主成分	しおよ	び主成分2	の固有ベク	トル
-----	-----	-----	-------	-------	----

固有ベクトル	主成分1	主成分2
O ₁	0.244	-0.312
C_2	0.215	-0.344
C ₃	0.221	-0.362
C_4	0.137	0.341
C_5	0.215	0.328
C_6	0.301	-0.207
C_7	0.173	0.407
C_8	0.260	0.248
C _a	0.208	0.366
C _b	0.333	0.019
$C_{1'}$	-0.333	-0.024
$C_{2'}$	-0.314	0.063
C _{3'}	0.042	-0.035
$C_{4'}$	-0.315	-0.021
C _{5'}	-0.333	0.060
C _{6'}	0.128	-0.125

hesperetin(#7) と hesperidin(#8) では B 環の電 子分布が大きかったが、naringenin(#9) では A 環の電子分布が大きかった。フラボノール類 の galangin(#10), fisetin(#11), kaempferol(#12), quercetin(#13), rutin(#14), morin(#15) はいずれ も A, B, C 環すべてに HOMO の電子分布が広 がっているという特徴が見られた。抗酸化作用 においては HOMO の電子が活性酸素に引き抜 かれて活性酸素の活性を弱めると考えられる が、#3 と #9 を除く 12 種において B 環におけ る HOMO の電子分布が大きいことから、抗酸 化作用には B 環の役割が重要であることが示唆 された。

切工成力科英		
主成分得点	主成分1	主成分2
#1	-2.64	0.43
#2	-3.39	0.36
#3	3.88	4.65
#4	-3.41	0.27
#5	-3.05	0.18
#6	-2.44	0.27
#7	-3.30	0.23
#8	-3.30	0.21
#9	3.25	4.66
#10	2.81	-1.99
#11	2.10	-2.14
#12	2.98	-2.01
#13	2.03	-2.13
#14	2.10	-1.06
#15	2.38	-1.95

表4 各ポリフェノールにおける主成分1と主成分2 の主成分特典

図3 15種のポリフェノールの主成分得点1 (Prin1) と主成分得点2 (Prin2) のプロット

フラボノイドの共通骨格を形成する16個の 原子上の HOMO の電子密度を変数として 15 種のポリフェノールのデータについて主成分 分析を実行した。16変数の主成分分析である ので、16個の主成分が求められるが、固有値 が0.1以上となった6つの主成分の固有値、寄 与率、累積寄与率を表2に示す。固有値が2 以上の主成分は2つ得られ、第1主成分の固 有値は8.54、第2主成分の固有値は4.40とな り、第1主成分と第2主成分の累積寄与率は 80.9% となった。表3に第1主成分と第2主成 分の固有ベクトルを示す。第1主成分は16個 の変数(原子)のうち15個の変数(原子)で 0.1 以上の係数をもち、A 環とC 環の変数(原 子)では係数はすべて正の値であったが、B環 の6つの変数(原子)のうち4つで負の値と なった。第2主成分は、A環とC環の変数(原 子)で大きい係数を示したが、B環では小さな 係数となった。表4に15種のポリフェノール について第1主成分と第2主成分の主成分得点 を計算した結果を示す。また、主成分得点の第

1 主成分を横軸に第2 主成分を縦軸にプロット したものを図3に示す。これより15種のポリ フェノールは3つのグループに分類されること がわかる。1つ目のグループは上方に位置する epigallocatechin(#3)と naringenin(#9)の2つで ある。2つ目のグループは左側にまとまって現 れた catechin(#1), epicatechin(#2), epicatechin gallate(#4), epigallocatechin gallate(#5), theaflavin(#6), hesperetin(#7), hesperidin(#8) の7つのポリフェノールから成る。3つ目のグ ループは右下に固まって現れた galangin(#10). fisetin(#11), kaempferol(#12), guercetin(#13), rutin(#14), morin(#15) の6つのポリフェノール を含む。1つ目のグループはA環でHOMOの 電子分布が大きかった2種で構成されている。 2つ目のグループはB環の電子分布が大きかっ た7種である。3つ目のグループは A, B, C 環 すべてに HOMO の電子分布が広がっている6 種で構成されている。これより、HOMO の電 子分布の特徴に従って、主成分得点によるグ ループ分けが行われたことがわかる。

謝辞

有益な助言をいただいた岡本早希子氏に感謝 いたします。

文献

- 1) 「ポリフェノール(特にフラボノイド)に ついて」、IFRL ニュース:参考資料、資 料-No.1 Jun. 1999 (http://www.jfrl.or.jp/ ifrlnews/files/polyphe2.pdf) (2015 年 11 月 27日閲覧)
- "Frontier Orbitals and Reaction Paths: 2) Selected Papers of Kenichi Fukui" Edited by Kenich Fukui and Hiroshi Fujimoto, World Scientific Series in 20th Century Chemistry, Volume 7 (1997).
- 3) Yoshihiro Mizukami "Frontier electron density pattern of dioxin congeners", Chemistry Letters, 33, 1328-1329 (2004).
- 4) Yoshihiro Mizukami "Frontier density pattern of dibenzofurans: a relation between structures and toxicity", Journal of Molecular Structure (Theochem) 672,



161-164 (2004).

- Yoshihiro Mizukami "Frontier density pattern of dioxins", Journal of Molecular Structure (Theochem) 713, 15-19 (2005).
- 6) 水上善博「オピエートのフロンティア電子 密度の統計解析」, 滋賀大学教育学部紀要 自然科学, 54, 35-39 (2004).
- 7) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, "General Atomic and Molecular Electronic Structure System", J. Comput. Chem., 14, 1347-1363 (1993).
- 9) M. S. Gordon, M. W. Schmidt, "Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later", pp. 1167-1189, in "Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years" C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, G. E.

Scuseria (editors), Elsevier, Amsterdam, 2005.