ダイオキシン関連化合物のガスクロマトグラフ リテンション時間と分子構造との相関解析

牧野 正和

静岡県立大学・環境科学研究所 (〒422-8526 静岡市谷田52-1)

[平成11年9月13日受理]

A Novel Relationship between Gas Chromatograph Retention Times of Dioxin Related Compounds and Their Molecular Descriptors Classified into the Number of Adjacent Chlorine Atoms

Masakazu MAKINO

Institute for Environmental Sciences, University of Shizuoka
(52-1 Yada, Shizuoka 422-8526)

[Received September 13, 1999]

Summary

A quantitative structure and property relationships (QSPR) analysis on gas chromatograph relative retention times (GC-RRTs) of dioxin related compounds, such as PCDDs, PCDFs, PCBs, and PCNs, and their molecular structure was carried out by using quantum chemical and topological descriptors. It was found that there was a different change in GC-RRTs depending on solvent accessible surface area (SAS) between the congeners and the isomers. To elucidate the gas chromatograph retention characteristics of the isomers, an analysis on the basis of the connectivity indices (χ) was performed. By classifying the isomers in terms of the number of the adjacent chlorine atoms (Nad-Cl), a significant relationship between GC-RRTs and ${}^3\chi-{}^3\chi^v$ ranging in the same Nad-Cl category was found. It was revealed by MOPAC93 calculation that there was a close correlation between the descriptor, ${}^3\chi-{}^3\chi^v$, and the summation of charge at hydrogen atoms bonded to the skeleton of the molecules, Q_H .

Key words: QSPR, dioxins, MOPAC93, connectivity indices

1. はじめに

2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*-ダイオキシン (2,3,7,8-TCDD) は、外因性内分泌かく乱物質として注目をされ、その環境動態、運命予測の必要が叫ばれている。環境庁は、2,3,7,8-TCDD の他にも生体への悪影響が危惧される化学物質を数十種類挙げており、これらが、大気、水域、土壌等の環境媒体中にどの程度含まれているか、現在調査・研究が進められている^{1,2)}。

図1に、2,3,7,8-TCDDと構造が類似し、同様な生体影響が予想されるダイオキシン関連化合物を示す。PCDDs および PCDFs は、廃棄物の焼却等により非意図的に発生し、その塩素置換同族体や異性体が環境媒体中へ曝露されていることが知られている³⁻⁵⁾。また、PCBs や PCNs は、過去に絶縁油、熱媒体の主成分等として市販された時期があり、これらが、環境中へ放出されたのち光分解などの脱塩素反応を経て、同族体や異性体混合物として物質循環の中に取り込まれている⁶⁻⁸⁾。表1に、

Fig. 1 Chemical structure of dioxin related compounds. x and y represent the number of chlorine atoms

- (A) polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs),
 (B) polychlorinated dibenzofurans (PCDFs),
 (C) polychlorinated biphenyls (PCBs),
 (D) polychlorinated naphthalenes (PCNs)

ダイオキシン関連物質の塩素置換異性体数をまとめた。これら全ての同族体や異性体が等価な毒性を持っているわけではなく、その一部が極めて高い生体影響を示すことが知られている^{9,10)}。このため、環境媒体中に存在するダイオキシン関連物質を分析するためには、生物影響が著しい化合物（例えば2,3,7,8-TCDD）を他の化学物質だけでなく、その異性体混合物からも分離・分析する技術が要求される。

近年、マスマススペクトロメーターを検出器としたGC/MSが、化合物の分離および同定において極めて有力な装置として認められてきており、環境汚染物質の超高度な分析にも、その利用が大いに期待されている。ところが、現在報告されている4塩素化ダイオキシン異性体のガスクロマトグラムには、リテンション時間（GC-RTs）の類似によるピークの重なりがみられ、22種全ての異性体を分離するためにはキャピラリーカラムの固定相やその組成等の設計に課題があることが知られている¹¹⁾。さらに、塩素置換数が等しい、つまり同じ質量数である異性体間の同定には、マスマススペクトルからの情報だけでは不十分であることも指摘されている¹¹⁾。

このような問題点を回避する一つの方法として、被分析化合物の分子構造や電子状態を、量子化学やトポロジーに基づく計算から求め、沸点やカラム固定相への分配係数に関連する新規物性指標を見だし、クロマトグラム上にあるピークのリテンション時間を予測する方法が考えられる。特に、異性体が示すGC-RTsあるいは相対リテンション時間（GC-RRTs）を予測することができる新たな分子物性指標を見出すことは、今後微量分析が要求される外因性内分泌かく乱物質およびその異性体に関するリスクアセスメントという立場からも、極めて重要であると言える。本稿では、図1に示したダイオキシン関連物質について、その塩素置換位置が隣接関係にある原子対の数によって類別されるGC-RRTsと、分子物性指標との関係について報告する。

2. 計算方法

表2に、今回解析用データとして参考にしたガスクロ

Table 1 Multiplicity of PCDDs, PCDFs, PCBs, and PCNs congeners and isomers

Number of Cl atoms (x+y in Fig.1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	total
dibenzo- <i>p</i> -dioxins	2	10	14	22	14	10	2	1	—	—	75
dibenzofurans	4	16	28	38	28	16	4	1	—	—	135
biphenyls	3	12	24	42	46	42	24	12	3	1	209
naphthalenes	2	10	14	22	14	10	2	1	—	—	75

Table 2 GC capillary columns and the conditions used for separation PCDDs, PCDFs, PCBs, and PCNs

	PCDDs and PCDFs		PCBs		PCNs	
Name	DB-1		DB-1		OV1701	
Manufacture	J & W Scientific		General Electric Co.		GL Sciences	
Coating and type	100% dimethyl polysiloxane		100% dimethyl polysiloxane		14% cyanopropyl phenyl dimethyl polysiloxane	
Length [m]	60		30		25	
Inner diameter [mm]	0.32		0.25		0.25	
Film thickness [μm]	0.25		0.25		0.25	
Carrier gas	He		He		He	
Detector	ECD		ECD		SIM	
Programs	120-180°C 50°C/min		90-165°C 15°C/min		160-280°C 4°C/min	
	180-280°C 3°C/min		165-255°C 2.5°C/min			

マトグラフ実験条件を記す。PCDDs および PCDFs に関する GC-RRTs は Ryan らによる報告¹¹⁾, PCBs については Frame による報告¹²⁾, PCNs に関しては今川らによる報告¹³⁾をそれぞれ参考にした。なお, PCNs の GC-RRTs は, 1, 2, 7, 8-TCN の GC-RT を基準として求めた。本稿では特にことわらない限り, 異性体は4塩素置換体を指すこととする。

分子を構成する原子間の結合様式に着目して, その分子が示す物性や薬理活性を予測する指標の一つに connectivity indices (χ) がある。これは, 分子中の原子を分岐点, 原子間の結合を辺として分子をグラフ化し, 辺で結ばれた分岐点同士の分岐数から各グラフ固有の指標を導くものである^{14, 15)}。また, 一つの辺(結合)の両端の分岐点(原子)のみに注目して導かれる指標が1次の χ であり, 注目する分岐点の数の増加に伴い, 2次, 3次と高次の χ が導かれる¹⁵⁾。この Randić のよる χ 計算をさらに発展させ, Kier や Hall らは, 炭素以外の原子, 例えば酸素や塩素原子, 化学結合や水素結合数を考慮した補正係数を導入した¹⁶⁾。本研究では, Randić や Kier, Hall によって定義された χ を用いて解析を行い, 補正係数は, 引用文献(17)の定義に従った。また, 高次 χ は, 3次項まで計算した。計算は, 著者自作のソフトウェアを用いて NEC PC-9800VM で行った。なお, 計算値については, 既に報告されている分子の χ 値と本プログラムにより計算された χ 値を比較し, 一致することを確認した後, ダイオキシン関連化合物に関する計算へ適用した¹⁶⁾。

分子の幾何学構造の最適化, 電子のパラメータの計算には, 半経験的分子軌道法として汎用されている MOPAC93 を用いた¹⁸⁾。この計算は, 富士通 S-7/7000U model 300 を用いて Solaris 2.5.1 の OS 下で行った。ハミルトニアンとして AM1 を使用し, EF 法による構造最適化を行った。溶媒接触可能分子表面積(SAS)は, 水を溶媒として計算を行った¹⁹⁾。その他の分子物性値は, 気

相中で構造最適化をしたのち求めた。計算に使用した MOPAC93 入力データの詳細は, すでに報告している²⁰⁻²²⁾。

3. 結果および考察

3. 1 同族体と異性体の GC-RRTs 挙動の違いについて

図2にPCDDs(4, 5, 6塩素化ダイオキシン)に関する GC-RRTs と, SAS および水素原子と塩素原子上にある電荷の総和($Q_{H, Cl}$)とのプロットを示す。図2(A)より, プロットデータのグループ化が異性体同士で生じていることが分かった。このグループ間の変化に着目したとき, 塩素原子置換数の増加とともに SAS, GC-RRTs が増加すること, また, 水素原子が塩素原子へ置換されることによる SAS の増加は, 約 $10 \text{ \AA}^2$ であることが分かった。次に, 各グループ内(同じ塩素原子置換数の異性体)に見られる SAS と GC-RRTs との関係に注目した。このとき, 約2から $4 \text{ \AA}^2$ の SAS 変化に伴い, GC-RRTs は減少する傾向を示した。図2(B)に4塩素異性体に関する SAS と GC-RRTs との関係を示す。図2(A)と2(B)より, 塩素置換数の増加に伴う SAS と GC-RRTs との関係(グループ間で見られる関係)は, 同じ塩素置換数である異性体同士で見られる関係(グループ内で見られる関係)とは, 変化の傾向が異なることが分かった。また, この異なりは指標として $Q_{H, Cl}$ を用いた場合においても観測された。この結果を, 図2(C)と図2(D)にそれぞれ示す。以上のことから, 質量数が異なる同族体で観測される GC-RRTs を予想するモデルを構築する場合と, 質量数が等しい異性体間が示す GC-RRTs を予測するモデルを構築する場合では, 予測指標(この場合では SAS や $Q_{H, Cl}$)に対する GC-RRTs の変化が異なることが分かった。

一般に, GC-RRTs は分子の沸点と関係し, その大きさ, 構造上の特徴, 電離のしやすさ, 水素結合の有無, 電子密度の分布状態等が反映されるといわれている²³⁾。

Fig. 2 Plots of GC-RRTs vs. SAS and $Q_{H,Cl}$ of PCDDs

- (A) tetra-, penta-, and hexa-chlorinated dibenzo-*p*-dioxins
- (B) tetra-chlorinated dibenzo-*p*-dioxins
- (C) tetra-, penta-, and hexa-chlorinated dibenzo-*p*-dioxins
- (D) tetra-chlorinated dibenzo-*p*-dioxins

図2 (A)は、塩素原子置換によるSASの増加に依存したGC-RRTsの変化を表しており、これは予想される沸点の上昇と一致する結果と思われる。一方、図2 (B)に示された異性体の場合では、この予想が適用できないことから、これらのGC-RRTsの予測指標には、例えば塩素原子の置換位置に関する情報を反映したものが大きく関与していることが示唆された。

3. 2 Connectivity indices (χ) と GC-RRTs の関係について

表3に、各異性体のGC-RRTsと9種類の χ との単回帰分析結果を示す。 r^2 の値より、 $^1\chi$, $^1\chi^v$, $^1\chi-^1\chi^v$ とGC-RRTsとの相関は、表に示した異性体ではほぼ同じ値を示した。また、TCBsを除く異性体では、KierとHallにより定義された高次 χ^v の方が、Randićによって定義されたものよりもわずかに高い相関を示した。TCDDsでは、 $^3\chi$, $^3\chi^v$ がGC-RRTsと顕著な相関を示すことが分かったが、全体的にはGC-RRTsと χ の間では有意な相関は観測されなかった。次に、 $^3\chi-^3\chi^v$ とGC-RRTsをプロットした結果、データ群のグループ化がみられ、同じグループ内では $^3\chi-^3\chi^v$ とGC-RRTsの間に明確な相関関係が成立することが分かった。図3に各異性体に

関するプロットを、表4に各グループごとに行った回帰分析の結果をそれぞれ示す。なお、GC-RRTsの平均値が小さいデータグループから順に、1から4とした。図3 (B)や(D)に示したプロットでは、同じグループ内のGC-RRTsと $^3\chi-^3\chi^v$ の間には、概ね線形関係が成立していることが r^2 の値より分かった(表4)。TCBsでは、異なるグループに含まれるデータ間で重なりが見られるが、図4に示すようにTCDDs, TCDFs, TCNsと同様の傾向が成立していることが確認された。図3 (A)の示したTCDDsの場合では、明確な線形関係はみられなかったが、各データ群については、そのGC-RRTs (Y軸の値)に重なりが見られず、グループ化が顕著であることが分かった。

3. 3 隣接関係にある原子対数と GC-RRTs との関係について

図3、図4に示したグループ1から4は、どのような指標に基づいているのであろうか？ここで、塩素原子の隣接関係について考えてみたい。ただし、化学トポロジーの分野で定義されている隣接関係と、今回述べる隣接関係とは異なっているので注意されたい^{15,22)}。図5に今回着目した塩素原子に関する隣接関係を示す。楕円で囲ま

Table 3 Simple regression analysis between GC-RRTs of TCDDs, TCDFs, TCBs, and TCNs and their connectivity indices (χ)

Parameters	Symbols	The square of correlation coefficient(r^2)				Standatd deviation (σ)			
		TCDDs	TCDFs	TCBs	TCNs	TCDDs	TCDFs	TCBs	TCNs
Randic first order	$^1\chi$	0.204	0.214	0.155	0.186	0.033	0.037	0.040	0.081
Randic second order	$^2\chi$	0.359	0.313	0.042	0.197	0.030	0.035	0.042	0.080
Randic third order	$^3\chi$	0.806	0.439	0.195	0.106	0.016	0.032	0.039	0.085
Kier & Hall first order	$^1\chi^v$	0.204	0.214	0.155	0.186	0.033	0.037	0.040	0.081
Kier & Hall second order	$^2\chi^v$	0.504	0.384	0.018	0.204	0.026	0.033	0.043	0.080
Kier & Hall third order	$^3\chi^v$	0.839	0.510	0.121	0.145	0.015	0.029	0.040	0.083
The difference of $^1\chi$ and $^1\chi^v$	$^1\chi - ^1\chi^v$	0.204	0.214	0.155	0.187	0.033	0.037	0.040	0.081
The difference of $^2\chi$ and $^2\chi^v$	$^2\chi - ^2\chi^v$	0.141	0.179	0.103	0.174	0.034	0.038	0.041	0.082
The difference of $^3\chi$ and $^3\chi^v$	$^3\chi - ^3\chi^v$	0.519	0.324	0.003	0.188	0.026	0.035	0.043	0.081

Table 4 Simple regression analysis between GC-RRTs and $^3\chi - ^3\chi^v$ classified on the basis of Nad-Cl

Chemicals	group	the number of data	The square of correlation coefficient(r^2)
TCDDs	1	4	0.918
	2	9	0.344
	3	8	0.773
	4	1	—
TCDFs	1	3	0.996
	2	16	0.748
	3	16	0.902
	4	3	0.971
TCBs	1	13	0.431
	2	17	0.715
	3	11	0.907
	4	1	—
TCNs	1	1	—
	2	7	0.723
	3	11	0.838
	4	3	0.982

れた部分が、隣接関係にあるとみなす塩素原子対である。注目している原子間に関して、結合の有無に関係なく原子間距離に基づいて隣接関係を定義している。このため、1位と9位に結合している塩素原子対も隣接原子対とみなした。これは、MOPAC93で分子構造の最適化を行った結果、1,9-位置換塩素原子間の距離は2.994 Åであり、1,2-位置換塩素原子間の距離、3.046 Å、2,3-位置換塩素原子間の距離、3.076 Å、とほぼ等しかったことによる。一方、4,6-位置換塩素原子間の距離は5.607 Åと長く、隣接関係とは考えなかった。また、PCBsの場合、*ortho*-位 (2-, 2'-, 6-, 6'-位) に置換した塩素原子同

士も隣接関係にあるとは見なさなかった。これは、フェニル基間 (1, 1'-間) の結合次数が1.004 (3, 3'; 4, 4'-TCBの場合) であり、2重結合性が乏しく分子内回転が容易に生じ、塩素原子間距離が大きく変化してしまうと思われるためである。このように定義された隣接関係にある塩素原子対の数 (Nad-Cl) を各異性体分子に関して数え上げたとき、図3に示した各データ群に共通な指標であることが分かった。つまり、 $^3\chi - ^3\chi^v$ は同じ Nad-Cl のカテゴリ内では、GC-RRTs と高い相関関係にあることが明らかになった。

Sabljićは、クロロベンゼンのガスクロマトグラフィ

Fig. 3 Plots of GC-RRTs vs. $^3\chi - ^3\chi^v$ of dioxin related compounds

(A) tetra-chlorinated dibenzo-*p*-dioxins

(B) tetra-chlorinated dibenzofurans

(C) tetra-chlorinated biphenyls

(D) tetra-chlorinated naphthalenes

●; group 1, △; group 2, ◆; group 3, and □; group 4

テンションインデックスを、 $^3\chi$ と $^4\chi_{pc}$ という2種類の指標を用いて重回帰分析を行っている²⁴⁾。ここで $^4\chi_{pc}$ は、クロロベンゼンの分子骨格に含まれるイソペンタン骨格の数と関連する指標であり、クロロベンゼンの場合では、上記に述べたNad-Clと高い相関関係にある²⁵⁾。しかし、 $^4\chi_{pc}$ は、例えばPCNの1,9-位、4,5-位、PCDFの1,9-位の位置関係にある隣接関係を反映していないため、ダイオキシン類のGC-RRTsを予測する指標としては不十分と思われる。

3. 4 $^3\chi - ^3\chi^v$ と関連する分子物性について

最後に、 $^3\chi - ^3\chi^v$ はどのような分子物性と関連しているのだろうか？そこで、MOPAC93を用いて水素原子上の電荷の総和 (Q_H) を計算した。図6に、 Q_H と $^3\chi - ^3\chi^v$ をプロットした結果を示す。酸素原子を分子骨格に含まないTCBsやTCNsでは、 r^2 値がそれぞれ0.932と0.902であったことから、 Q_H と $^3\chi - ^3\chi^v$ の間には高い相関関係が成立することが分かった。ところが、TCDDsやTCDFsではデータ点にグループ化が生じ、TCBsやTCNsの場合に観測された高い相関は見られなかった。一般に、酸素原子の電気陰性度は炭素原子のそれよりも大きい

ため、水素原子上の電荷により大きな影響を与えると考えられる。一方、 $^3\chi - ^3\chi^v$ は非σ結合性電子の挙動と関連しているため²⁶⁾、酸素原子が水素原子上の電荷に与える影響を十分反映できないのではないかと考えられる。TCDDsやTCDFsで Q_H vs. $^3\chi - ^3\chi^v$ プロットのデータがグループ化を生じ、高い相関関係が観測されなかったのはこのためと考えられる。なお、TCDDsやTCDFsで見られたグループ化(図6(A), 6(B))にも、隣接原子対数は関連しており、以下の式(1)で示される指標、 G が重要な役割を果たしていることが分かった。

$$G = \text{Nad-Cl} - \text{Nad-H} \quad (1)$$

ここで、Nad-Clは隣接塩素原子対数、Nad-Hは隣接水素原子対数を表している。

GC-RRTsは、水素結合の有無や電子密度の分布状態等に依存することはすでに述べた。異性体のように分子量が等しい化合物のGC-RRTs挙動を理解するためには、 Q_H のような分子内における電子密度分布に関連する指標が重要になってくることは容易に予想される。Nad-Clは極めて簡単な指標であるが、 χ の定義には明

Fig. 4 Plots of GC-RRTs vs. $3\chi - 3\chi'$ of TCBS

(A) the same as in Fig.3C

(B) group 1

(C) group 2

(D) group 3

確に含まれていないため、 $3\chi - 3\chi'$ を指標としたときグループ化（図3，図4）が生じたと思われる。今回、 $3\chi - 3\chi'$ とGC-RRTsの間で同じNad-Clグループ内で高い相関関係があることが明らかになったため、本稿で定義した隣接関係まで考慮した新たな χ を考えることで、GC-RRTsと密接に関連し、その予測に有効な分子指標の構築が期待される。

世界保健機関（WHO）は、ダイオキシン類の毒性を予測する上で、2,3,7,8-TCDDの毒性を1とした毒性等量換算係数（TEFs）を公表し、環境媒体中に存在するダイオキシン類の毒性総量の計算を実施している²⁷⁾。ここで参考とされた生物学データのの一つにAhレセプター結合能力がある²⁸⁾。ところが、この結合定数は、本稿で議論した分子骨格を持つ化学物質に関して、塩素置換体

Fig. 5 Illustration of adjacent chlorine positions for 1,2,3,4,6,9-hexachlorinated dibenzofuran. The numbering-rule is following with IUPAC

Fig. 6 Plots of ${}^3\chi-{}^3\chi^v$ vs. Q_H of dioxin related compounds

(A) tetra-chlorinated dibenzo-*p*-dioxins

(B) tetra-chlorinated dibenzofurans

The marks in plot indicate as follow categories

+; $G=-2$, $\blacklozenge$; $G=-1$, $\bullet$; $G=0$, $\triangle$; $G=1$, $\square$; $G=2$

(C) tetra-chlorinated biphenyls

(D) tetra-chlorinated naphthalenes

よりも臭素置換体の方が高いことが報告されている。これは、臭素置換体の毒性が2,3,7,8-TCDDと同様、あるいはそれ以上に高いことを予想させるものである。今後、環境媒体中に存在するブロモダイオキシンやブロモジベンゾフラン等についても、その環境動態、生物蓄積能が危惧され、リスクアセスメントの立場から、これらの置換異性体に関する簡易分離・分析の必要性も増してくると思われる。今回提示した異性体のGC-RRTsと物性指標との相関解析が、マスマススペクトロメトリーと同様に化合物の微量分析・同定に関して一助となれば幸いである。

要約

ダイオキシン関連化合物であるPCDDs, PCDFs, PCBs, PCNsのGC-RRTsと、量子化学や分子トポロジーに基づいて計算された物性指標との相関解析を行った。溶媒分子接触可能表面積に対するGC-RRTsの変化は、塩素数が異なる同族体と、塩素数が同じ異性体間では、その変化の傾向が異なることが分かった。そこで、異性体が示すGC-RRTs変化を詳細に検討した結果、 ${}^3\chi-{}^3\chi^v$ を指標として用いた時、隣接関係にある塩素原子対数に

基づいて異性体をグループ分けすることで、GC-RRTsと ${}^3\chi-{}^3\chi^v$ の間に高い相関が成立する事がわかった。また、酸素原子を分子骨格に持たないTCBsやTCNsでは、 ${}^3\chi-{}^3\chi^v$ と水素原子上の電荷総和との間に顕著な相関関係が観測された。

文献

- Stephan, D.G.: ダイオキシン入門, 森田昌敏監訳, 篠原亮太, 貴戸東訳, (財)日本環境衛生センター (1991)
- ダイオキシンリスク評価検討報告会, 環境庁 (1997)
- Olie, L., Vermeulen, P.L. and Hutzinger, O.: Chlorodibenzo-*p*-dioxins and chlorodibenzofurans are trace components of fly ash and flue gas of some municipal incinerators in the Netherlands. *Chemosphere*, **8**, 455-459 (1977)
- Buser, H.R. and Bosshardt, H.P.: Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans, and benzenes in the fly ash of municipal and industrial incinerators. *Mitt. Geb. Lebensmittelsunters Hyg.*, **69**, 191-199

- (1978)
- 5) Tiernan, T.O. and Taylor, M.L., "Interim Report on EPA order No. D2832NAEX" March 31 (1980)
 - 6) Hutzinger, O., Safe, S. and Zitko, V., "The chemistry of PCBs", CRC Press, Cleveland, OH (1974)
 - 7) Ericson, M.D., "Analytical chemistry of PCBs", Butterworth, Stoneham, MA (1986)
 - 8) Hayward, D.: Identification of bioaccumulating polychlorinated naphthalenes and their toxicological significance. *Environmental Research Sec. A*, **76**, 1-18 (1998)
 - 9) Saint-Ruf, G.: The structure and biochemical effects of TCDD. "Dioxin-Toxicological and Chemical aspects" Edited by Cattabeni, F., Cavallaro, A. and Galli, G., SP Medical and Scientific Books, NY (1978)
 - 10) McConnell, E.E., Moore, J.A., Haseman, J.K. and Harris, M.W.: The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-*p*-dioxins in mice and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **44**, 335-356 (1978)
 - 11) Ryan, J.J., Conacher, H.B.S., Panopio, L.G., Lau, B.P.-Y., Hardy, J.A. and Masuda, Y.: Gas chromatographic separations of all 136 tetra- to octa-polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans on nine different stationary phases. *Journal of Chromatography*, **541**, 131-183 (1991)
 - 12) Frame, G.M.: A collaborative study of 209 PCB congeners and 6 Aroclors on 20 different HRGC column; 1. Retention and coelution database. *Fresenius Journal Analytical Chemistry*, **357**, 701-713 (1997)
 - 13) 今川 隆, 山下信義, 宮崎 章: フライアッシュ及びハロワックス中のテトラ〜ペンタクロロナフタレン異性体の同定, 環境化学, **3**, 221-230 (1993)
 - 14) Randić, M.: On characterization of molecular branching. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6609-6615 (1975)
 - 15) Trinajstić, N., "Chemical Graph Theory 2nd Ed.", CRC Press, Boca Raton, Florida (1992)
 - 16) Kier, L.B. and Hall, L.H., "Molecular connectivity in structure-activity analysis", Research Studies Press, Letchworth, England (1986)
 - 17) Hall, L.H. and Kier, L.B.: Structure-activity studies using valence molecular connectivity. *J. Pharm. Sci.*, **66**, 642-644 (1977)
 - 18) Stewart, J.J.P.: MOPAC: a semiempirical molecular orbital program. *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **4**, 1-105 (1990)
 - 19) Klamt, A. and Schüürmann, G.: COSMO: A new approach to dielectric screening in solvent with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Trans2*, (5), 799-805 (1993)
 - 20) Makino, M.: Prediction of *n*-octanol/water partition coefficients of poly-chlorinated biphenyls by use of computer calculated molecular properties. *Chemosphere*, **37**, 13-26 (1998)
 - 21) Makino, M.: Prediction of aqueous solubility coefficients of poly-chlorinated biphenyls by use of computer calculated molecular properties. *Environ. International*, **24**, 653-663 (1998)
 - 22) Makino, M.: Novel classification to predict relative gas chromatographic retention times and *n*-octanol/water partition coefficients of poly chlorinated biphenyls. *Chemosphere*, **39**, 881-892 (1999)
 - 23) 中島暉躬: 13章クロマトグラフィー, 「機器分析学」, 田村善蔵編, 南山堂 (1980)
 - 24) Sabljic, A.: Calculation of retention indices by molecular topology chlorinated benzenes. *J. Chromatogr.*, **319**, 1-8 (1985)
 - 25) Kier, L.B. and Hall, L.H.: Molecular connectivity study of muscarinic receptor affinity of acetylcholine antagonists. *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1408-1412 (1978)
 - 26) Olivero, J., Gracia, T., Payares, P., Vivas, R., Diaz, D., Daza, E. and Geerlings, P.: Molecular structure and gas chromatographic retention behavior of the components of Ylang-Ylang oil. *J. Pharm. Sci.*, **86**, 625-630 (1997)
 - 27) Van den Berg, M., Birnbaum, L., Bosveld, A.T.C., Brunström, B., Cook, P., Feeley, M., Giesy, J.P., Hanberg, A., Hasegawa, R., Kennedy, S.W., Kubiak, T., Larsen, J.C., van Leeuwen, F.X.R., Liem, A.K.D., Nolt, C., Peterson, R.E., Poellinger, L., Safe, S., Schrenk, D., Tillitt, D., Tysklind, M., Younes, M., Waern, F. and Zacharewski, T.: Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environmental Health Perspectives*, **106**, 775-792 (1998)
 - 28) Safe, S.: Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Toxicology*, **21**, 51-88 (1990)