

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

機関番号：32685

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22550141

研究課題名（和文）

フッ素基有する医薬品の超高度酸化法による無害化に関する研究

研究課題名（英文）

Detoxication of fluorine-bearing pharmaceutical drugs by advanced oxidation processes

研究代表者

日高 久夫 (HIDAKA HISAO)

明星大学・連携研究センター・主幹研究員

研究者番号：70062312

研究成果の概要（和文）：

含フッ素医薬品は、内分泌かく乱物質にもなり、生態系での深刻な水質汚染源になっている。オゾンや過酸化水素を併用した高度酸化技術で無毒化したが、しかしC-F結合は切断され難かった。酸化ガリウム光触媒によるフッ素イオンへの無機化に成功した。また白金担持触媒はさらに還元性があり、脱フッ素反応を促進した。難分解フッ素化合物の分解ができ、脱フッ素の最適条件を求めた。分解中間生成物について、変異原性はない。

研究成果の概要（英文）：

Fluorine-bearing pharmaceuticals are acted as an endocrine disruptor to cause serious contamination in ecological aquatic environment. The advanced oxidation processes in the addition of ozone and/or hydrogen peroxide led the detoxication for recalcitrant chemicals. In order to sever the strong C-F bond, the photoassisted defluorination by gallium oxide catalysis was carried out to generate fluorine ions. The Pt-loading Ga₂O₃ catalyst enhanced the defluorination yield. The optimal conditions of defluorination were investigated. Therefore, non-degradable substances were easily mineralized and their degraded intermediates had no mutagenicity by the Ames test.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・環境関連化学

キーワード：オゾン酸化、高度酸化技術、光還元触媒、医薬品汚染、水質浄化、含フッ素医薬品、変異原性、酸化ガリウム

1. 研究開始当初の背景

(1) 生理活性を高めるために導入された CF₃ 基や C-F 結合を有するヘテロ環状や鎖状化合物、糖類の構造を持つ向精神薬や抗うつ

病薬の医薬品が多種多様合成され、病気治療のため広く服用されている。化学的に大変安定で、人体内で代謝されず、生理活性を維持したまま排泄される。バクテリアによる活性

汚泥法でも、これらの医薬品は下水処理場での分解が困難なため、河川や海洋、湖沼に蓄積している。極微量でも生態系の動物の生殖機能に影響し、内分泌かく乱物質としても作用し、深刻な医薬品の環境汚染 (Drug Pollution)を引き起こしている。(アメリカ化学会誌 *Chem. News*, 2月号, 25巻, pp. 13-17, 2008)。その水質汚染含フッ素物質の分解処理が緊急に求められていた。

(2) 従来の二酸化チタンや酸化亜鉛の光触媒による医薬品の分解の研究について多くの報告があるが、空気(または酸素)中、紫外線照射下での脱フッ素の光酸化分解では、複雑な誘導体は一部しか分解されないものもある。種類によっては全く分解されず、河川や海洋の自然生態系の湖底に長期間残留していることが報告されている。

(3) タングステンヘテロポリ酸 $H_3PW_{10}O_{40}$ の水溶性均一性触媒による C-F 結合を有するパーフルオロオクタン酸(PFOA)やパーフルオロオクタンスルホン酸塩(PFOS)など含フッ素化合物の分解の報告がある。

しかし、分解率が悪く、また水溶性であるため、反応後の触媒回収や再利用が難しい欠点がある。不均一触媒の二酸化チタンや光フェントン触媒による含フッ素化合物の脱フッ素反応がいくつか報告されてはいるが、かなり分解効率が低い。C-F 結合が非常に強いため、完全にフッ素イオンまで無機化されなかった。PFOA と PFOS についても、 TiO_2 による光分解を行ったが、フッ素イオンへの無機化は極微量 (マイクロオーダー) しか分解されず、分解効率が低く、長時間の光照射を行わなければならない難点がある。当然大量処理には向かない。

(4) 高度酸化プロセス(AOPs)は O_3/UV , H_2O_2/O_3 , H_2O_2/UV , $H_2O_2/O_3/UV$ を組合わせた光触媒酸化還元プロセス法 や 電気的キャビテーション法, ソノリシス法, 断熱プラズマ法など、いろいろな手法の報告がある。強力な酸化剤を添加した O_3 または $H_2O_2/TiO_2/UV$ を同時に併用したハイブリッド法を試みた。酸化プロセスの特徴を生かした、高度酸化種のOHラジカルやOOHラジカルの各反応の相乗効果を発展させた。難分解性で、水に難溶性の脂溶性の複雑な複素環の構造を持つ含フッ素有医薬品を短時間で、効率よく、無機化する方法や中間副生物の毒性評価の報告はない。

2. 研究の目的

(1) 切断されたフッ素分解種は反応活性があり、DNA 内部にある水素結合を阻害し、二重らせんの間に入りこむインターカレーションを引き起こす。その生成中間体とDNAとの相互作用を調べる。分子量の多い生体物質が測定できる TOF-MS の手法を用い解析する。さらにフッ素分解種の DNA への付加体のコンプレックスの同定および確認を目的とする。既存の TOF-MS 装置により、有機フッ素化合物の酸化分解中間生成物の同定確認を行い分解速度、分解プロセスの pH 依存性について検討する。

(2) フッ素含有化合物医薬品の化学構造のどの部位は酸化活性種 OH ラジカルの攻撃を受けるかを MOPAC による電子密度および触媒の表面にどの官能基が吸着するかを表面部分電荷のシミュレーションを行い、実験結果を検証する。分解実験を実際行う前に、分解する化合物の分解位置並びに分解酸化生成物の構造の同定および酸化プロセスを量子論的に検討する。

(3) 太陽光照射下でのオゾン並びに過酸化水素、過塩素酸などの強い酸化剤を併用したハイブリッド法による大量処理を低コストで、環境に負荷がかからない省エネルギーに配慮した、大型装置を開発する。実用化するためのパイロットプラントを試作し、大量の廃水処理することを目的とする。

(4) ハイブリッド高度酸化法でも分解が困難であるため、酸素のない不活性ガス(窒素ガスやヘリウムガス)雰囲気中で、光還元により、バンドギャップの大きい光触媒酸化ガリウムの光触媒を用いて脱フッ素還元反応を行い、フッ素イオンへの無機化率の向上を行う。

(5) 種々の化学構造を持つ複雑な光分解生成物を同定した。サルモネラ菌を用い、含フッ素の分解生成物の変異原性スクリーニングにより発ガン性および安全性を調べる。

3. 研究の方法

(1) 二酸化チタンや酸化亜鉛などの触媒を分散した不均一系水溶液高度酸化プロセス法では、強い酸化種である OH ラジカルを大量に発生させるための酸化剤(オゾンや過酸化水素など)を併用し、高圧水銀ランプで外線を照射させた。

触媒粒子を遠心分離およびマイクロフィルタ

一で濾過し、除去した後、紫外分光光度計でベンゼン環の吸光度を測定し、照射時間あたりに分解した基質のベンゼン環の開環を測定した。有機炭素の無機化率の測定は TOC (全有機炭素含有測定装置) により定量した。フッ素イオンの定量は (IC-HPLC) 高速液体クロマトグラフィーやフッ素イオン電極分析法で行った。

(2) 0.1mM~1mM の医薬品を溶解または分散させ、① O_3/TiO_2 /UV 法(ハイブリッド法): 反応液に TiO_2 を加え O_3 ガスをバブリングした。② O_3/UV 光化学的酸化法: 反応液に O_3 ガスをバブリングした。③ $O_2/TiO_2/UV$ 従来法: 反応液に TiO_2 を加え O_2 ガスをバブリングした。それぞれの反応液に超高压水銀ランプを照射しながら、一定時間毎に反応液の一部を採取した。ベンゼン環の開環の分解率および TOC から無機化率を求めた。

(3) 光還元法に関しては、石英製光分解用反応容器 (100ml バイアル瓶) 中に、分解したい含フッ素化合物の水溶液 (0.1mM, 50 mL) と酸化ガリウム粒子 50 mg を入れ、窒素ガス (ある場合には酸素ガスまたは空気) 雰囲気、酸化ガリウムはバンドギャップ 4.8eV で、短波長(最大波長 254nm) を出す低圧殺菌灯を光源として使用し、攪拌させながら照射した。TOF-MS(飛行時間質量分析計)で、分解中間生成物を同定した。異核種 ^{19}F -NMR の解析により、フッ素基の分解プロセス解明を行った。

(4) サルモネラ菌による Ames テスト(変異原性試験)をある一定照射後の分解された溶液について無害化の確認を行った。

4. 研究成果

(1) 難分解性の脂溶性フッ素有機化合物を高い分解率で、短時間で酸化分解処理ができた。酸化分解過程においてヒドロキシル化反応やエポキシ化反応、OH ラジカルによる水素引抜き反応、 CO_2 発生反応などが競争的に起った。一方、脱フッ素反応は高度酸化技術では部分的な分解は起こるが、完全な C-F 結合の切断は難しかった。フッ素基のフッ素イオンへの無機化を光還元法で行うには光還元触媒を使い窒素ガスの不活性ガス雰囲気中で、酸化ガリウムを用い、伝導帯に生じた電子がフッ素に移動し、フッ素イオンへ光還元が進行した。

(2) 代表的分解の一つの例として、抗うつ

剤であるフッ素含有医薬品フルオキセチン (FLX) の高度酸化分解の実験を行った。空気 (または酸素) 存在下、バイアル瓶中で光分解をした。酸化チタンの光触媒法、オゾン光化学的酸化法、酸化チタンとオゾンまたは過酸化水素を併用したハイブリッド法を比較した。FLX の酸化チタン表面への吸着挙動の pH 依存性について検討した。FLX の光反応はアルカリ性の pH 領域でのみ著しく進行した。不均一光励起プロセスで FLX の濃度 0.1mM で 60 分で pH 11 (酸化チタン使用量 50mg/L) 約 50% 無機化された。過酸化水素の併用では 70% 以上の無機化率であった。紫外光とオゾンと併用した法は紫外線/酸化チタンの光触媒酸化法より無機化は高い結果が得られた。FLX の 100% 除去が紫外線・オゾン法では、初期 10 分の短時間で促進した。さらに過酸化水素の存在下で 97% の無機化が紫外線照射下で進行した。ハイブリッド法高度酸化技術による FLX の光分解で、無機化 (TOC) およびベンゼン環の開環率を図 1 および図 2 に示す。30 分間の溶存有機炭素(DOC)の除去が進行した。しかし、無機系炭素(IC)は残った。高度酸化プロセスでは、全て、過酸化水素の存在は DOC の除去を改善した。しかし、残留した無機系副生成物が微量でも、また有意なレベル以下でも、またバクテリアによる生分解 (BOD 測定) には影響があったので、過酸化水素の痕跡を確認しなければならない。最終処理水の有機炭素含有率(TOC)を低下させる必要がある。過酸化水素の添加は FLX の生分解において有害性が無いわけではない。ハイブリッド法は水質処理で厄介な医薬品の廃棄処理を迅速に促進した。

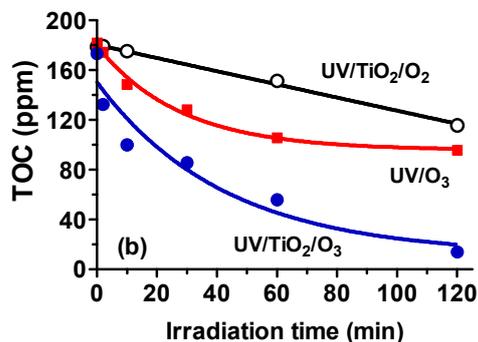


図 1 高度酸化技術を使った FLX の TOC 測定による無機化

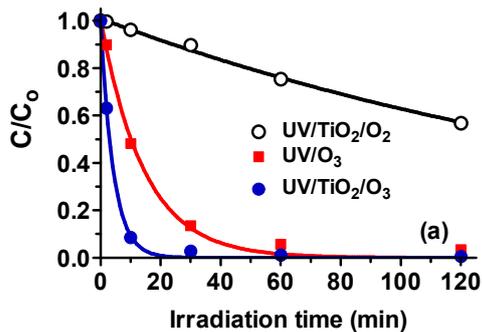


図 2 高度酸化技術による FLX のベンゼン環の開環

(3) フッ素含有医薬品のモデル化合物として、トリフルオロエタノール ($\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$) およびトリフルオロメチル安息香酸 ($4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{COOH}$) の光還元反応によるフッ素イオン生成の結果を図 3 および図 4 に示す。

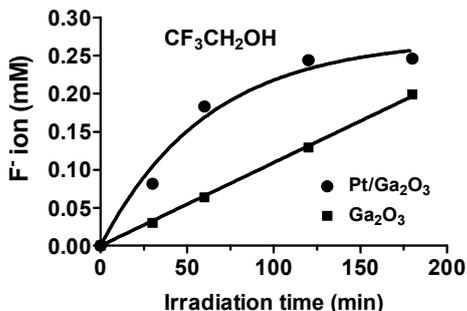


図 3 酸化ガリウムと白金担持酸化ガリウム触媒を使ったトリフルオロエタノールの光還元によるフッ素イオン生成

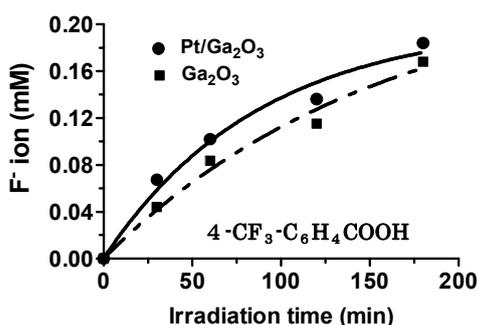


図 4 酸化ガリウムと白金担持酸化ガリウム触媒を使ったトリフルオロメチル安息香酸の光還元によるフッ素イオン生成

酸化ガリウム粒子に白金を 1% 担持した触媒は窒素ガス雰囲気中で脱フッ素反応を促進した。伝導体で生じた電子が白金に移動し、フッ素化合物を還元し、フッ素イオンに無機化

された。

(4) 含フッ素化合物の二酸化チタン光触媒による種々の高度酸化プロセスを行った。酸素(または窒素)ガス中では芳香環の開環反応は容易に起こったが、脱フッ素反応は全く起こらない。また、触媒を使用しない紫外線による光酸化(O_3/UV)では同様に脱フッ素反応は進行しないが、オゾンを導入することで脱フッ素分解率が約 30% であった。オゾンを用いた酸化亜鉛光触媒を使用する実験ではある程度、脱フッ素が促進した。

総合的には、フッ素化合物の二酸化炭素への無機化において、脂肪族誘導体の CO_2 への無機化は紫外線照射・二酸化チタン・オゾン併用では比較的遅い。一方、芳香族誘導体については、酸化チタン・酸素で開環速度は早く、 CO_2 への無機化率は高いことが分った。酸化ガリウム触媒表面への基質の吸着挙動に関して、大きなバルク構造を持つ含フッ素有医薬品の脱フッ素反応では、ランギュミア・ヒンシェルウッド式は直線関係を示したので酸化ガリウム、触媒の表面で反応が進行することが分った。

(5) パーフルオロカルボン酸の二酸化チタン分散水溶液(酸性溶液)での光分解では二酸化炭素とフッ素イオンになる。しかし、光触媒分解では相対量子効率(1×10^{-5})が低いので、技術的にこのプロセスを利用することが難しい。そのためには高い酸性条件(pH 1)で行う必要がある。酸の役割と酸素分子の役割を調べた所、反応速度は高濃度のフッ素イオン濃度により影響を与えた。

(6) 残留毒性がある含フッ素化合物を紫外線照射下で、酸化ガリウム $\beta\text{-Ga}_2\text{O}_3$ で脱フッ素および光分解をすることができた。フッ素を有する医薬品である、例えばフルオキシセチン (FLX) やマレイン酸フルボキサミン (FOM) は不活性ガスの窒素雰囲気中で、照射時間が長くなるにつれて、フッ素イオンの生成量が増加した。紫外線照射は 3 時間および 24 時間の照射後、フッ素イオン濃度を測定した結果によると、分子量が小さいフッ素化合物の脱フッ素率は高いことが分った。分解するフッ素化合物の分子量が大きくなるにつれて脱フッ素率は低下した。濃度 0.1 mM で 100 ml 水溶液の中での酸化ガリウムの最適量は 50 mg であった。FLX の脱フッ素反応の最適 pH 値は pH 6 であった。FOM の方が FLM より脱フッ素反応速度は速いことが分った。

一方、空気または酸素ガス中ではフッ素イオ

ン生成は低下したが、しかし FLX 分子のベンゼン環の光分解は容易になった。

フッ素と塩素基を有する芳香系カルボン酸の二酸化チタンによる光酸化では脱塩素反応や開環反応は容易に起こるが、TOF-MS の分析の結果では、パーフルオロ鎖長の部分は短いカルボン酸誘導体 (FCH₂-CH₂-CHO, FCH=CH-COOH, FCH₂-CH₂-CH₂-COOH, FCH=CH-CH=CH-CH₂ その他) の中間体が生成されることを確認した。

(7) 脱フッ素還元触媒によるメカニズムを図5に示す。

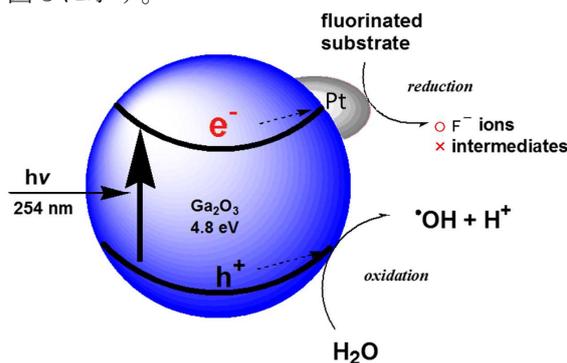


図5 白金(1%)担持酸化ガリウムによる含フッ素化合物の脱フッ素反応メカニズム

窒素雰囲気中で、伝導帯で生じた電子が酸素分子には捕捉されず、白金の表面の方に電子が移動し、含フッ素化合物のフッ素基を還元して脱フッ素が進行した。荷電子帯では水分子が酸化され、ヒドロキシラジカルが生成し、含フッ素化合物中にある芳香環を攻撃してベンゼン環を開環させ、さらに分解した中間体が生成した。

(8) サルモネラ菌による AMES テストが FLX や 4-(トリフルオメチル)安息香酸の脱フッ素および光分解による中間体や分解生成物に対しては変異原性が無いことを明らかにした。中間体として考えられるモノフルオロ酢酸やモノフルオロアルデヒド類は毒性があると報告があるが、このような中間体物質は生成されず、無毒化が確認された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

① H. Hidaka, T. Tsukamoto, T. Oyama, Y. Mitsutsuka, T. Takamura and N. Serpone, Photoassisted defluorination of fluorinated substrates and pharmaceuticals by a wide

bandgap metal oxida in aqueous media, Photochemical & Photobiological Sciences, 査読有, Vol.12, 2013, 751-759, DOI: 10.1039/

② F. Mendez-Arriaga, T. Otsu, T. Oyama, J. Gimenez, S. Esplugas, H. Hidaka and N. Serpone, Photooxidation of the Antidepressant Drug Fluoxetine (Prozac) in Aqueous Media by Hybrid Catalytic / Ozonation Processes, Water Research, 査読有 Vol.45, 2011, 2782-2794, DOI: 10.1016/j.watres.2011.02.030. Epub 2011 Mar 8.

③ T. Oyama, T. Otsu, Y. Hidano, T. Koike, N. Serpone and H. Hidaka, Enhanced Remediation of Simulated Wastewaters Contaminated with 2-Chlorophenol and Other Aquatic Pollutants by TiO₂-photoassisted Ozonation in a Sunlight-driven Pilot Scale Photoreactor, Solar Energy, 査読有, Vol.85, 2011, 938-944, DOI: org/10.1016/j.solener.2011.02.008

④ H. Hidaka, T. Kurihara and N. Serpone, Photo-assisted Mineralization of the Agrochemical Pesticides Oxamyl and Methomyl and the Herbicides Diphenamide and Asulam, Environmentally Benign Photocatalysis: Applications of Titanium Oxide-Based Catalysts, Edited by M. Anpo and Kamat, Springer, 査読有, Chapter 14, 2010, pp. 321-344

⑤ T. Oyama, M. Takeuchi, I. Yanagisawa, T. Koike, N. Serpone and H. Hidaka, Sunlight Photo-assisted TiO₂-based Pilot Plant Scale Remediation of (Simulated) Contaminated Aquatic Sites, J. Oleo Sci., 査読有, Vol. 59, 2010, 673-680, DOI: 10.4236/jep.2013.41014

⑥ H. Hidaka, T. Tamano, T. Fujimoto, T. Machinami, T. Oyama, T. Horiuchi and N. Serpone, Binary Cationic BDDAC/Anionic DoS Surfactant Systems of Variable Components. Mineralization by an Advanced Oxidation Process in Aqueous Dispersions. J. Adv. Oxid. Technol. 査読有 Vol.13, 2010, 274-280 c2pp25358e

⑦ H. Hidaka, T. Oyama, T. Horiuchi, T. Koike and N. Serpone, Photo-induced oxidative synergistic degradation of mixed anionic/cationic surfactant systems in aqueous dispersions. A detailed study of the DBS/HTAB system, Appl. Catal. B: Environ., 査読有, Vol.99, 2010, 485-489

[学会発表] (計 10 件)

① H. Hidaka, Photoassisted defluorination of fluorinated substrates and pharmaceuticals by Ga_2O_3 and TiO_2 for aquatic remediation, 2013 International Symposium on Environmental Science and Technology (ISEST), 2013年6月4日～7日, 大連理工大学 (中国)

② H. Hidaka, Optimization of AOP for recalcitrant substances by the hybrid $\text{O}_3/\text{TiO}_2/\text{UV}$ procedure with a semi-pilot reactor under solar exposure, 7th European Meeting on Solar Chemistry and Photocatalysis: Environmental Applications – (SPEA7), 2012年6月17日～20日, ポルト大学 (ポルトガル)

③ 大山俊之、小池崇喜、肥田野康行、大津智彦、日高久夫、酸化チタン・オゾンによる残留医薬品の光分解、日本化学会・第63回コロイドおよび界面化学討論会、2011年9月7日～9日、京都大学 (京都市)

④ H. Hidaka, T. Koike, Y. Mitsutsuka, N. Serpone, and T. Oyama, Optimization of advanced oxidation processes for recalcitrant chemicals by the hybrid $\text{O}_3/\text{TiO}_2/\text{UV}$ procedure with a semi-pilot scaled solar reactor, PAOT (Photocatalytic and Advanced Oxidation Technologies for the treatment of water, Air, Soil and Surface, 2011年7月4日～8日, グダニスク工科大学 (ポーランド)

⑤ 肥田野康行、大津智彦、小池崇喜、大山俊之、日高久夫、大型太陽光反応装置を用いた酸化チタン・オゾンによる環境汚染物質の分解、日本化学会第91回春季年会、2011年3月26日～29日、神奈川大学 (神奈川県・横浜市)

⑥ 肥田野康行、大津智彦、小池崇喜、大山俊之、日高久夫、酸化チタン-オゾンによる残留医薬品の光分解、日本化学会第91回春季年会、2011年3月26日～29日、神奈川大学 (神奈川県・横浜市)

⑦ 日高久夫、小池崇喜、藤本崇、町並智也、堀内照夫、大山俊之、高度酸化プロセスによるフッ素含有有機化合物の分解メカニズム、日本油化学会第49回討論会、2010年9月15日～17日、北海道大学・水産学部 (北海道・函館市)

⑧ H. Hidaka, Y. Mitsutsuka, J. Zhao, N. Serpone, and T. Oyama, Optimization of advanced oxidation processes for recalcitrant organic chemicals by the hybrid $\text{O}_3/\text{TiO}_2/\text{UV}$ procedure with a semi-pilot scaled solar reactor, The 6th International Conference on

Interfaces Against Pollution, 2010年5月16日～19日, 北京・友誼賓館 (中国)

⑨ 大山俊之、大津智彦、杉山伸幸、小池崇喜、日高久夫、大型太陽光反応装置を用いた光触媒による環境汚染物質の分解、日本化学会 第90回春季年会、2010年3月26日～29日、近畿大学 (東大阪市)

⑩ 大山俊之、大津智彦、杉山伸幸、小池崇喜、日高久夫、分子軌道法を用いた二酸化チタン光触媒作用による殺虫剤 Methomyl および Oxamy1 の分解機構の検討、日本化学会 第90回春季年会、2010年3月26日～29日、近畿大学 (東大阪市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日高 久夫 (HIDAKA HISAO)

明星大学・連携研究センター・主幹研究員
研究者番号：70062312

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

高村 岳樹 (TAKAMURA TAKEJI)

神奈川工科大学・大学院応用化学・バイオサイエンス専攻・教授

研究者番号：50342910