

うに、受容体リガンド結合部位と化学物質の三次元構造を利用して相互作用を直接解析する手法は結合親和性を見積もるために非常に有効であると考えられるが受容体リガンド結合部位とリガンドが直接相互作用する段階は相互作用の最終ステップであり、受容体とリガンドが相互作用する初期の段階においてはまた別の相互作用が必要であると考えられる。例えば ER α と ER β のリガンド結合キャビティはアゴニスト結合状態では helix12 が蓋のように閉じた状態で安定化するが、この最終構造をとる以前のリガンドとリガンド結合ドメイン表面との相互作用や、リガンド結合ドメイン内でのヘリックス間の相互作用、また補因子とリガンド及び補因子とリガンド結合ドメインの相互作用等が結果的に結合活性に重要な影響を及ぼすと推測される。実験的な結合活性値との相関をさらに高めるためには今後初期段階における相互作用に必要な要素を特定する必要があるかもしれない。

さらに、リガンド結合キャビティを利用したドッキングスタディを行う上で従来から議論されてきた問題も残っている。例えば、リガンド毎の結合様式を探索するドッキングの時点においては蛋白質構造を剛体として扱わざるを得ないが、その場合には induced fit 等の微視的な構造変化に対応できないだけでなく、あらかじめドッキングに使用する受容体三次元構造に依存して本来アゴニスト型のリガンドが結合する際にリガンド結合ドメインを閉鎖する helix12 が常に開いた構造のままになってしまう。すなわち、今回のようにアンタゴニスト結合型の、よりキャビティの大きい受容体構造を使用した場合、多様な構造の化学物質のドッキングが可能である反面、アゴニストタイプの物質については helix12 とリガンド間のファンデルワールス相互作用による安定化がカウントされずエネルギー値は過小評価されてしまうことになる。我々は、この蛋白質構造の微視的な構造変化に対応するために、結合様式探索の時点では、受容体-リガンド間のわずかな衝突や反発を無闇に考慮しないようにしており、その後に行なう複合体で構造最適化することでリガンド結合による微視的な安定化効果を表現している。しかしながら反面、構造最適化により本来は蛋白質とのぶつかりがあって安定に結合できない

はずの化学物質でさえも過剰に安定化してしまう傾向も生じている。蛋白質及びリガンド各々が複合体構造を形成することで単独の場合より増加する分子内エネルギーの効果や、さらにもっと基本的な低分子化合物の原子電荷決定法の問題も完全に解決されておらず、今後も検討と改良が必要である。

(1)-2. 遺伝子発現ネットワーク解析による、核内受容体パスウェイスクリーニング系の構築

Ethynyl estradiol, Levothyroxine に対して発現亢進した分子の数が 8h で用量依存的に増加したため、この time point における発現解析を行うことが有用であることが示唆された。

各ホルモンに対する特異的な核内レセプターにより発現が制御される分子のパスウェイを抽出し、各々の発現データをインポートして直接の影響を観察すると、TR 以外のレセプター下流への直接影響は認められなかった。従って、特に低用量のホルモンの毒性予測を行うためには直接影響を及ぼす分子とそれらを制御する核内レセプターによるパスウェイの観察のみでは困難であることが示唆された。そこで、各ホルモンに対して特異的に活性化するネットワークの抽出を試みたところ Ethynyl estradiol に対しては“STAT による発現調節”、“解糖系”の一部がホルモン特異的に活性化していることが示唆され、STAT 下流の分子の発現量や、GO(Gene Ontology)term との関連などを考え合せると、細胞増殖が亢進している可能性が考えられた。今後は、各ホルモンに対して特異的に抑制されるネットワークを構築し、活性化のネットワークと組み合わせて毒性予測に用いれば、さらに有用であると考えられる。

(2)-1. レポーター遺伝子導入ヒト由来培養細胞株を用いた超高速分析法に関する試験研究

Firefly Luciferase 遺伝子の upstream に各ホルモンに対する応答配列を含むシス領域が組み込まれた Reporter Plasmid と human ER α を常時発現するための Plasmid が同時に且つ安定的に組み込まれた細胞を使用し、66 種類の化学物質についてその ER α アゴニスト活性及びアンタゴニスト活性

の高速スクリーニングを実施した結果、アゴニスト検出系では PC10 値が 25 物質に算出され、PC50 値は 14 物質において算出された。アンタゴニスト検出系ではアンタゴニスト活性を有する化合物はないものと推察された。

Firefly Luciferase 遺伝子の上流に各ホルモンに対する応答配列を含むシス領域が組み込まれた Reporter Plasmid と human ER α 又は ER β を常時発現するための Plasmid が同時に一過性に導入された細胞を使用し、100 種類の化学物質についてその ER beta アゴニスト活性の高速スクリーニングを実施した結果、PC10 値が 57 物質に算出され、PC50 値は 43 物質において算出された。新たな 100 種類の化学物質についてその ER α 及び ER β アゴニスト活性の高速スクリーニングを実施した結果、その結果、100 物質中アゴニスト活性を有する物質は、ER α のみについて 21 物質、ER β のみについて 2 物質であり、両者共にアゴニスト活性を有する物質は、8 物質であった。この 8 物質中では ER α に選択性の高いもの 3 物質、ER β に選択性の高いもの 1 物質、同等のもの 4 物質であった。

本法により選出された物質の *in vivo* 実験での成績、選出基準等について更に検討する必要はあるが、本法の簡便さ、短期間で多量の化学物質について測定を行うことが可能な点などから、有用な内分泌かく乱化学物質試験法の候補になるものと思われる。

(2)-2. レポーター遺伝子導入培養細胞株を用いた TR、AR 作用物質超高速分析法に関する試験研究

1. AR に作用する物質について

1.1 AR アゴニスト活性ポジティブの物質について

PC50 を算出することができた比較的強い AR アゴニスト作用を示す物質は、内在性の男性ホルモンあるいは薬剤として開発された男性ホルモン剤であった。また、その次に活性が高い物質として Progesterone とその類似体があったが、これはその構造が Androst-4-ene-3,17-dione と比較するとステロイド骨格において 17 位の官能基が異なるのみで、その他の構造が同じであるためであると考えら

れる。また、同時に 17 位の官能基の違いにより、著しく AR との結合力が低くなるものと推測される。さらに、フラボン類やカルコン類に弱いアゴニスト活性が認められたが、これらの物質の共通の構造的な特徴として 2 つのベンゼン環の距離的な位置関係とその官能基の種類、位置があると考えられた。

1.2 AR アンタゴニスト活性ポジティブの物質について

今回、アンタゴニスト活性を検出した 31 物質の中で最も強いアンタゴニスト活性を示した物質は、弱いアゴニスト活性も示す Progesterone であった。また、ビスフェノール類やベンゾフェノン類の中には比較的強いアンタゴニスト活性を有するものがあった。また、vinclozolin にも比較的強いアンタゴニスト作用を検出した。(IC₅₀=4.48 \times 10⁷)。Kelce W. R. らのバインディングアッセイによる評価によれば農薬として使用されている vinclozolin には強い AR へのアンタゴニスト作用はなく、その代謝物である M1 (2-[3,5-dichlorophenyl]-carbamoyl-oxyl-2-methyl-3-butenic acid) や M2 (3,5-dichloro-2-hydroxy-2-methylbut-3-enanil-ide) に強いアンタゴニスト作用があるとしている。さらに、Vickie S. らの培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイを用いた評価によれば vinclozolin の IC₅₀ の値が本測定結果と比して一桁低い値であり vinclozolin よりも強いアンタゴニスト作用を示す M2 と同等のものであった。これらのアンタゴニスト作用の強さの違いは測定系の違いによるものか、あるいは本測定系で使用している CHO 細胞に vinclozolin を M1 及び M2 へと代謝する酵素が発現している可能性が考えられる。しかしながら AR アンタゴニストアッセイにおいて、実験計画に設定された被検物質と共存させる標準物質 (DHT) の濃度 (本測定法はプラトーレベルの転写活性を与える DHT の約 70~80% の DHT を被検物質と共存させている) によって IC₅₀ 値は異なってくる。これらを考慮すると、用いた細胞種及び測定法の違いは有るにしても、過去の報告と同じ結果が得られていると判断できる。

2. TR に作用する物質について

2.1 TR アゴニスト活性ポジティブの化合物に関し

て

平成 15 年度のアゴニストポジティブ化合物は、いずれも内在性リガンド T3 に化学構造が類似した化合物であった (Figure 3)。基本的に、5' 位がヨード化されているものは、T3 に比べて EC50 値が高くなる傾向があった。この位置がヨード化されていると、リガンドと TR 側鎖との立体障害が生じるためであることが TR のリガンド結合ドメインの立体構造から推測される。また、TR025 が T3 よりも低い EC50 値を持つことから、1 位における修飾が TR アゴニスト活性強度を大きく左右させる可能性が示唆された。

また、平成 16 年度の結果からは、ビフェニル基を基本骨格とする化合物も TR のアゴニストになる可能性が示唆された。

2.2 TR β とRXRの共発現によるレポータージェンアッセイについて

16 年度の測定結果では、3つのアゴニストポジティブ化合物(AT061、AT075、AT087)が認められた。これらの化合物がTR β とRXRのどちらにより強く反応しているのかを確かめるために、それぞれ別々にトランスフェクションした細胞を用いて同様の実験を行った。この際、コントロールとしてレセプターをトランスフェクションしない細胞を使った測定も行った。Response elementはいずれもTREDRAを使用した。その結果AT075はTR β 、RXRどちらも存在しない状態で応答が認められたため、この化合物は何らかの内在性因子に反応してLuc活性を高めていることが明らかとなった(Figure 4)。従って、この化合物は、TR β アゴニスト化合物から除外した。また、これらの実験から、AT061、AT087はいずれもRXRよりもTR β により強く応答していることが明らかとなった。

(2)-3. 超高速選別法(HTPS)の検証の評価に関する調査研究

内分泌かく乱化学物質については、方法論的に異なったメカニズムに基づく対象を一括してスクリーニングすることの困難が明らかになっているだけに、可能な限りのバッテリー構成が必要となることがすでに明らかになっており、絶えず新しいメカ

ニズムに対応した試験法の開発が求められている点が、網羅性を要求されるこの課題にとって今後の解決すべき問題点となっている。

(3)-1. 表面プラズモン共鳴高速分析によるデータの高速取得技術及びHTPSに特化するための試験研究

これまでに約200種類の化学物質について2種類のエストロゲンレセプターを用いてERE、TIFの両アッセイを行った。表面プラズモン共鳴法は、1サイクルの所要時間が約15分であり、2時間足らずで1化学物質の判定が可能である。スクリーニングの結果、化学物質の内分泌かく乱性を迅速にかつ定量的に判定できることが示された。さらに、スクリーニングで得られたデータの詳細な反応速度論的解析から、ERのアнтаゴニストの場合には、いったんEREに結合したERは解離速度が遅くERE上により安定に保持される傾向が見出された。TIFアッセイは、EREアッセイに比べて対象化学物質のER結合活性化の有無がはっきりと現れるという特徴がある。ERの高次構造データと比較検討すると構造-活性相関に関する新たな知見が得られる可能性がある。ER上の異なる二つの作用点に対する化学物質の影響を同時に観察することが可能となり、ひとつのアッセイでは確実には判定できないエストロゲン様作用をよりの確に判定できる可能性が示唆された。

本研究により、表面プラズモン共鳴高速スクリーニング法は、化学物質の内分泌かく乱性の判定に優先順位を付ける迅速な一次スクリーニング法としての有用であることが検証された。

(3)-2. 内分泌かく乱化学物質の作用機構を考慮した表面プラズモン共鳴法による検出系の開発

これまでに、ホルモンレセプターの作用メカニズムに基づく、新規内分泌かく乱化学物質高速スクリーニング法として、SPRバイオセンサーを用いたER α 作用物質スクリーニング系を構築した。SPR法は、再現性が高く、ロボットを用いた高速化が可能であることから、受容体作用メカニズムに基づく新規ハイスループット系として有用であると考えられ、その有効性について現在検討を進め

ている。

一方、ER には、 α と β の2分子種が存在し、いずれも生体に広く発現分布している。ER α とER β の生体における機能的役割分担については、いまだ不明な点も多いが、いくつかの報告は、これらが互いに別の遺伝子の制御に関わっていることを示しており、すなわち、それぞれが特異的な生体作用を担っていると、化合物の生体作用を考察するうえで ER 分子種選択性について、個別に検討することは重要である。しかし、我々が初期に構築したER α 測定条件では、ER β では十分な反応が得られず、測定が困難であった。そこでER β 測定が行えるよう測定系の最適化を行った。検討の結果、ER β の相互作用測定が困難であるのは、主にタンパク構造の不安定性に起因することが示唆されたため、タンパクを安定化させることが知られるいくつかの因子を系に添加することで、ER β についてもER α 同様の測定を可能とした。一方、ER α は、新たに最適化した条件下でもこれまでと同じ結果を与えることを確認した。相互作用反応のE2濃度依存性について検討した結果、ER β -ERE、ER β -LxxLL相互作用の見かけのEC50値は、それぞれ9.0nM、4.0nMとER α とほぼ同等に見積もられた。一方、ER β により選択的であることが知られるゲニスタインではER β -ERE相互作用EC50値は0.49nMでER α の約1/100を示し、結果は、過去の報告と一致した。結果より、本系が化合物のER α 、ER β 選択性検討において有効であることが示された。

また、ER結合活性が明らかな数種のアゴニスト・アンタゴニストを用いて相互作用の検討を行ったところ、ER β ではE2を含むいずれのアゴニストでもER α に比べEREからの解離が遅く、むしろアンタゴニスト結合型ER α に近い構造変化を引き起こすことが示唆された。一方、ER α での結果に比べアゴニストとアンタゴニストとの差は明確には示されなかった。ER β は、同じ下流遺伝子転写において2種のERを共に発現する臓器は、ER α に対してむしろ抑制的に働くとの報告もあり、相互作用パターンからの結果はそれと関連するとも考えられる。その一方で、ER-LxxLL相互作用における変化は、アゴニスト結合型ER β がコファクターを強くリクルートできることを示しており、生体内におけ

るER α とER β の機能的相互作用については、さらなる解析が待たれる。

これまでに構築した測定系(ER-ERE、ER-LxxLL)は、いずれも活性型ERを検出するプローブを用いたものである。一部の核内受容体は、そのアポ型構造においてコリプレッサーと呼ばれる因子と結合すると報告されている。しかし、我々の検討でコリプレッサーの受容体結合配列は反応を示さなかった。一方、ap α 1はこれまでにファージディスプレイ法により報告されているペプチド配列をもとにしたもので、生体内で機能する因子由来ではないものの、アポ型ERを特異的に結合することが示されこれをこれまでに構築したEREオリゴマー及びLxxLLペプチドとともに用いることで、ERのリガンド占有率、受容体活性化率を同時に直接知ることが可能となり、ハイスループットアッセイに有用であることが示された。

E. 結論

内分泌かく乱化学物質(EDCs)の問題は、その作用が危惧される化学物質がすでにヒトを取り巻く環境中に存在し、日常的に暴露されていること緊急の対応を要する。一方、これまでの内分泌かく乱に関する知見から、内分泌かく乱によると考えられる生体への影響は多岐にわたり、内分泌かく乱問題の解決及びリスクアセスメントにおいては多方面からの検討と知識の蓄積が求められており、そのスクリーニングにおいても次の段階として詳細試験に供する化学物質について個々の化合物特異的な科学的根拠に基づくより正確な優先化合物の抽出が求められている。

また、現在、世界保健機構や欧州連合などの諸活動の国際的状況に鑑み、諸課題のハイスループット化は、多国間での共同研究の求められている重要な課題となっており、今後とも国際会議や国際学会を通じて、そうした視点から積極的な情報発信と情報収集を続けていく必要がある。

本研究班において得られた結果から、それぞれ特徴の異なる*in silico*、*cell free*、*in vitro*のスクリーニング手法の信頼性・有用性が確認された。これらの組み合わせにより、構造の全く異なる多くの化学物質についての効率的なスクリーニングが可能

であるとともに、対象となる個々の化学物質についての化学物質特異的な情報や受容体、応答 DNA 配列、共役因子等の相互作用に関する情報を組み合わせることで、内分泌かく乱化学物質問題の効率的な解決への一つの道筋ができるものと結論された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujimoto N, Igarashi K, Kanno J, Honda H, Inoue T. Identification of estrogen-responsive genes in the GH3 cell line by cDNA microarray analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 Jul;91(3):121-9.

Tsuboi I, Morimoto K, Hirabayashi Y, Li GX, Aizawa S, Mori KJ, Kanno J, Inoue T. Senescent B lymphopoiesis is balanced in suppressive homeostasis: decrease in interleukin-7 and transforming growth factor-beta levels in stromal cells of senescence-accelerated mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004 Jun;229(6):494-502.

Nagao T, Wada K, Kuwagata M, Nakagomi M, Watanabe C, Yoshimura S, Saito Y, Usami K, Kanno J. Intrauterine position and postnatal growth in Sprague-Dawley rats and ICR mice. *Reprod Toxicol*. 2004 Jan-Feb;18(1):109-20.

Asano, K., Ono, A, Hashimoto, S*, Inoue, T, and Kanno, J
(2004) Screening of endocrine disrupting chemicals using a surface plasmon resonance sensor. *Anal Sci*. 2004 20, 611-616

Yoon BI, Hirabayashi Y, Kawasaki Y, Tsuboi I,

Ott T, Kodama Y, Kanno J, Kim DY, Willecke K, Inoue T. Exacerbation of benzene pneumotoxicity in connexin 32 knockout mice: enhanced proliferation of CYP2E1-immunoreactive alveolar epithelial cells. *Toxicology*. 2004 Jan 15;195(1):19-29.

菅野 純, 相崎健一、五十嵐勝秀、小野 敦、中津則之、トキシコゲノミクス、ゲノム研究実験ハンドブック、p329-337 実験医学別冊 2004

菅野 純, 相崎健一、五十嵐勝秀、小野 敦、中津則之 ゲノム毒性学形質非依存型トキシコゲノミクスの導入、細胞工学 Vol.23 No.6 2004685-693、株式会社秀潤社

菅野 純: 医薬品開発におけるわが国のトキシコゲノミクスの取り組み、月刊薬事、2004年5月 Vol.46, No.6 株式会社じほう

菅野 純: 化学物質の毒性 化学と教育 52 巻 5 号『化学物質とリスク評価』2004年 302-305 (社)日本化学会

Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: coded single-dose studies. *Environ Health Perspect*. 2003 Sep;111(12):1550-8.

Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: dose-response studies. *Environ Health Perspect*. 2003 Sep;111(12):1530-49.

Matsuriaga N, Kanno J, Yoshimura I A statistical method for judging synergism: Application to an

endocrine disruptor animal experiment-
Synergism in endocrine disruptor studies,
Environmetrics 2003, Volume 14, Issue 2,:
213-222

小野敦, 井上達 :ホルモン様化学物質と"内分泌攪乱", 病理と臨床, 2000 18,707-714.

Ono A, Asano K, Hashimoto S, Inoue T, and
Kanno J :Rapid screening method of endocrine
disrupting chemicals using surface plasmon
resonance sensor, The Journal of Toxicological
Sciences, 2002 27,347(O16).

橋本せつ子, 浅野和信, 小野敦, 井上達, 菅
野純 :表面プラズモンセンサーを用いた内分泌
かく乱化学物質スクリーニング法 生化学, 2002
74, 960(3P772).

浅野和信, 小野敦, 橋本せつ子, 井上達, 菅
野純 :表面プラズモンセンサーを用いる内分泌
攪乱化学物質スクリーニング法 分析化学, 2002
51,389-396.

小野敦, 橋本せつ子, 浅野和信 :表面プラズモ
ン共鳴センサーを用いた内分泌かく乱化学物質
スクリーニング法 2002 実験医学別冊 クローズ
アップ実験法総集編(羊土社) pp199-204.

Asano, K., Ono, A, Hashimoto, S, Inoue, T,
and Kanno, J(2004) Screening of endocrine
disrupting chemicals using a surface plasmon reso
nance sensor. Anal Sci. 2004 20, 611-616

Inoue T. Hormonally active agents and plausible
relationships to adverse effects on human health.
Pure Appl. Chem., 75: 2555-2561, 2003.

Inoue T, Igarashi K, Sekizawa J. Health hazards
of endocrine-disrupting chemicals on humans as
examined from the standpoint of their mechanism
of action. Japan Med Assoc J., 46: 97-102,
2003.

Hirabayashi Y, Inoue T: Chapter 24.
Toxicogenomics Applied to Hematotoxicology.
In Handbook of Toxicogenomics. (Borlak J, ed),
Wiley-VCH, Verlag GmbH, Weinheim, 2005, pp.
583-608

Inoue T. Potential applications of toxicogenomics
in risk assessment. In: Evolving Genetics and
Its Global Impact. (The Fifth Princess
Chulabhorn International Science Congress),
Amarin Printing and Publishing Public Company
Limited, Bangkok, Thailand, 2004, pp.255-257.

Inoue T. Introduction: Toxicogenomics - a New
Paradigm of Toxicology. In Toxicogenomics (T.
Inoue and W.D. Pennie, eds.), Springer-Verlag
Tokyo, Tokyo, Japan, 2003, pp. 3-11.

井上 達. 化学物質と健康-低用量問題. 『環境
ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発』井
口泰泉監修. 株式会社シーエムシー出版. pp.
3-10, 2003.

井上 達. 巻頭言「WHO/IPCS のグローバルア
セスメントの出版を終えて」 Endocrine Disruptor
News Letter, 5: 1, 2002.

Inoue T. Hormonally active agents and plausible
relationships to adverse effects on human health.
Pure Appl. Chem., 75: 2555-2561, 2003.

井上 達. 化学物質と健康-低用量問題. 『環境

ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発』井口泰泉監修. 株式会社シーエムシー出版. pp. 3-10, 2003.

井上 達. 巻頭言「WHO/PCS のグローバルアセスメントの出版を終えて」 *Endocrine Disruptor News Letter*, 5: 1, 2002.

2. 学会発表

Jun Kanno, Screening/Testing Scheme for Endocrine Disrupting Chemicals, 19th Scientific Meeting of the Malaysian Society of Pharmacology and Physiology (MSPP), May17-18, 2004, Malaysia

Jun Kanno, Endocrine Disrupting Chemicals Researches, Current Topics, 19th Scientific Meeting of the Malaysian Society of Pharmacology and Physiology (MSPP), May17-18, 2004, Malaysia

菅野 純 「前向き」Toxicogenomics, 第 88 次日本法医学会総会, 2004 年 6 月 2~4 日, 旭川

高橋 雄、北嶋 聡、菅野 純、相賀裕美子、「Notchリガンド D113 は Mesp2 の欠損による体節形成と前後パターン形成の異常を回復する」、日本発生物学会第 37 回大会, 2004 年 6 月 4~6 日, 名古屋

平林容子、壺井 功、菅野 純、井上 達、「造血器における細胞間ギャップ結合の病理-コネクシン欠失による造血障害と実験白血病高甘感受性について-」、第 93 回日本病理学会総会, 2004 年 6 月 9~11 日, 札幌

J Kanno, K Aisaki, A Ono, N Nakatsu, Y Kodama, K Igarashi, PHENOTYPE-

INDEPENDENT TOXICOGENOMICS USING "PERCELLOME" AND "MILLE-FEUILLE" DATA SYSTEM, 第 31 回日本トキシコロジー学会学術年会(特別講演)、2004 年 7 月 6~8 日、大阪

中津則之、相崎健一、五十嵐勝秀、小野敦、北嶋聡、児玉幸夫、菅野純、「日内変動遺伝子群プロファイルの解析」第 31 回日本トキシコロジー学会学術年会(口演)、2004 年 7 月 6~8 日、大阪

J Kanno, K Aisaki, A Ono, K Igarashi, TOXICOGENOMICS USING "PERCELLOME" AND "MILLE-FEUILLE" DATA SYSTEM, 10th International Congress of Toxicology, 11-15 July, 2004; Tampere, Finland

鈴木孝昌、Palanisamy Rajaguru、小原有弘、本間正充、林 真、高木篤也、菅野 純、「GeneChip による遺伝子発現解析を用いてアリストロキア酸による遺伝子傷害の臓器特異性を予測可能か」第 63 回日本癌学会学術総会, 2004 年 9 月 29 日~10 月 1 日, 福岡

菅野 純、藤井寿一、菅野 仁、相崎健一、「解糖系障害で誘導される赤芽球アポトーシスと p53 の関連、p53 involvement in glycolysis disorder-induced apoptosis of erythroid cell」第 63 回日本癌学会学術総会, 2004 年 9 月 29 日~10 月 1 日, 福岡

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Atsushi Ono, Yukio Kodama "Percellome" Analysis of Hormonally Active Compounds. Toxicogenomics International Forum 2004, 12-13 October, 2004

五十嵐勝秀、高橋芳樹、菅野 純、内分泌かく乱化学物質の胎児神経幹細胞に対する作用、第 27 回日本分子生物学会年会、2004 年 12 月 8 日～12 月 11 日、神戸

中津則之、相崎健一、小野 敦、五十嵐勝秀、児玉幸夫、菅野 純、マウス肝臓におけるダイオキシン類による遺伝子発現変動解析、第 27 回日本分子生物学会年会、2004 年 12 月 8 日～12 月 11 日、神戸

椎名博子、佐藤隆史、五十嵐勝秀、松本高広、宮本純子、高田伊知郎、中村貴、盛真友、菅野純、吉川裕之、加藤茂明、アンドロゲン受容体は卵胞発育必須因子である、第 27 回日本分子生物学会年会、2004 年 12 月 8 日～12 月 11 日神戸

高橋芳樹、五十嵐勝秀、菅野 純、マウス胎児神経幹細胞の維持における DNA メチル化の役割、第 27 回日本分子生物学会年会、2004 年 12 月 8 日～12 月 11 日、神戸

渡辺裕介、小久保博樹、宮川-富田幸子、五十嵐勝秀、菅野純、相賀裕美子、マウス心臓における Notch1 シグナリングの機能解析、2004 年 12 月 8 日～12 月 11 日、神戸

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Atsushi Ono, Yukio Kodama, "Percellome" method application to the analysis of hormonally active compounds and its possible contribution to the ecotoxicogenomics. 環境ホルモン学会第 7 回研究発表会、2004 年 12 月 15 日、名古屋

菅野 純、相崎健一、小野 敦、中津則之、児玉幸夫、五十嵐勝秀、Percellome 手法を用いたトキシコゲノミクス研究、日本薬学会関東支部第 29 回学術講演会、2005 年 1 月 18 日、つくば

Jun Kanno, Toxicogenomics -A phenotype independent approach-, Annual Meeting of Korean Society of Toxicology, Oct 30, 2003, Seoul, Korea

Jun Kanno "Focusing on Toxicogenomics Research" The 3rd International Congress of Asian Society of Toxicology : ASIATOX III February 1-6, 2004, Bangkok / Chiang Mai, Thailand

Jun Kanno, Aisaki Ken-ichi, Atsushi Ono, Katsuhide Igarashi "Toxicogenomics using "percellome" and "mille-feuille" data system" The Joint International

Meeting of The Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP) and The International Federation of Societies of Toxicologic Pathology (IFSTP) including The International Academy of Toxicologic Pathology (IATP) February 15-18, 2004, Kobe, Japan

A. Ono, and J. Kanno, : The analysis of dynamics of ER at ligand dependent gene transcription using bio-sensor. Nuclear Receptors: Steroid Sisters (J8), 2004.2. Colorado, USA

浅野 和信、立木 里奈、小野 敦、橋本せつ子、井上 達、菅野 純 第 30 回日本トキシコロジー学会学術年会 2003.7 相模大野

橋本 せつ子、浅野 和信、立木 里奈、小野

敦、井上 達、菅野 純 表面プラズモン共鳴センサーを用いた迅速内分泌かく乱物質スクリーニング法 環境ホルモン学会 第6回研究発表会 2003.12 仙台

Kazunobu ASANO, Atsushi ONO, Setsuko HAS HIMOTO, Tohru INOUE, Jun KANNO
Rapid in vitro screening assay for estrogenic chemicals using Biacore. Biacore Symposium, May 5-8, 2002, Chicago, USA

小野 敦、浅野 和信、橋本せつ子、井上 達、菅野 純 表面プラズモン共鳴センサーを用いた内分泌かく乱化学物質スクリーニング法 第29回日本トキシコロジー学会学術年会 2002.6 名古屋

Inoue T, Matsushita T, Igarashi K, Kanno J, Hirabayashi Y: Toxicogenomics: A new risk assessment paradigm in prediction and interpretation of global gene-expression. Toxicogenomics International Forum 2004 (2004.11.12, Kyoto)

Inoue T: The Use of Toxicogenomics data in risk assessment- Potential applications of Toxicogenomics in risk assessment-. The 5th Princess Chulabhorn International Science Congress (2004.8.22, Bangkok, Thailand)

Inoue T: Toxicogenomics as a tool of predictive toxicology. 10th International Congress of Toxicology. (2004.7.13, Tampere, Finland)

Inoue T: Symposium 5. Pharmacology & Toxicogenomics Symposium: S5-3. Strategy of predictive Toxicogenomics a reverse toxicogenomics. Korean Society for

Biochemistry and Molecular Biology The 61st Annual Meeting 2004 (2004.5.27, Seoul, Korea)

Inoue T: Strategy of TOXICIGENOMICS - with respect to toxicologic endpoints, pathodiagnosics and risk assessment -2004 Spring Symposium and Slide Conference on Korean Society of Toxicologic (2004.5.14, Daegu, Korea)

Inoue T: Views of the state-of-art in inter-ministries and international collaboration of Japanese endocrine disrupter research. Workshop Organized by the European Commission's Research Directorate-General (2005.1.26, Brussels, Belgium)

Inoue T, Matsushita T, Igarashi K, Kanno J, Hirabayashi Y: Toxicogenomics: A new paradigm in prediction and interpretation of global gene-expression, not to use gene-expression intensity but to focus on gene combination repertoire. 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9, 神戸)

井上 達:「トキシコロジーの国際潮流"Animal Welfare Issue"」動物実験と科学 一討論の序にかえて一. 第27回日本学術会議 トキシコロジー研究連絡委員会シンポジウム(2004.11.25, 東京)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
国内特許申請中(特願 2003-317031、特願 2004-219285)

内分泌かく乱化学物質の計算探索と評価

スクリーニングデータ一覧

表 1. ER α ドッキングモデルにおける上位 1000 化合物の CAS 番号とスコア値一覧

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
000050-02-2	-0.29	000056-53-1	0.86	000069-05-6	-1.18
000050-04-4	-0.06	000057-24-9	-0.46	000072-33-3	-0.68
000050-14-6	1.37	000057-63-6	0.99	000073-03-0	-1.10
000050-22-6	-0.56	000057-67-0	-0.13	000076-25-5	-0.62
000050-23-7	-0.53	000057-68-1	-1.30	000076-42-6	-0.58
000050-24-8	-0.77	000057-83-0	-0.64	000076-43-7	-0.80
000050-27-1	0.53	000057-85-2	-0.33	000076-57-3	-1.34
000050-28-2	1.48	000057-91-0	1.28	000077-08-7	0.87
000050-33-9	-0.98	000057-97-6	-0.90	000077-09-8	-0.52
000050-34-0	0.26	000058-18-4	-0.25	000077-40-7	-0.63
000050-37-3	-1.04	000058-22-0	0.03	000078-33-1	0.75
000050-41-9	0.63	000058-28-6	-1.24	000079-96-9	-0.67
000050-47-5	-1.24	000058-64-0	-1.16	000079-97-0	-0.59
000050-48-6	-1.19	000058-72-0	-0.19	000080-02-4	-0.85
000050-49-7	-0.93	000058-74-2	-0.76	000080-04-6	-0.63
000050-52-2	-1.33	000059-02-9	0.62	000080-05-7	-0.98
000051-30-9	-0.95	000059-30-3	-0.77	000080-43-3	-1.32
000052-21-1	-1.24	000060-02-6	0.22	000080-49-9	-1.13
000052-39-1	0.08	000060-81-1	-0.86	000080-75-1	-0.89
000052-76-6	0.29	000060-99-1	-1.32	000081-14-1	-0.78
000052-78-8	-0.70	000061-19-8	-1.04	000081-37-8	-0.15
000052-88-0	-0.85	000061-25-6	-0.36	000081-46-9	-1.16
000053-02-1	0.43	000061-73-4	0.06	000081-48-1	-1.29
000053-03-2	-0.36	000062-90-8	-0.69	000081-68-5	-1.08
000053-06-5	0.18	000063-01-4	-0.26	000081-92-5	-1.31
000053-16-7	0.53	000064-85-7	0.22	000081-95-8	0.58
000053-36-1	-0.85	000064-86-8	-0.53	000082-08-6	2.37
000053-41-8	0.31	000066-81-9	-0.57	000082-21-3	-0.66
000053-42-9	-0.48	000067-03-8	-1.24	000082-22-4	0.06
000053-43-0	-0.49	000067-97-0	0.92	000083-43-2	-0.22
000053-70-3	-0.83	000067-99-2	-0.99	000083-44-3	-0.98
000054-28-4	0.54	000068-22-4	-0.55	000083-63-6	-1.31
000056-47-3	-0.05	000068-26-8	1.50	000084-15-1	-1.17
000056-49-5	-0.56	000068-96-2	-1.02	000084-16-2	-0.16

表 1. (続き 1)

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
000084-17-3	0.67	000100-93-6	-0.73	000125-73-5	-1.18
000084-19-5	0.33	000101-01-9	-0.31	000127-25-3	-0.34
000084-24-2	-0.91	000101-02-0	-1.25	000127-31-1	-0.32
000084-80-0	-0.12	000102-02-3	-0.28	000127-47-9	-0.22
000085-00-7	-0.01	000103-96-8	-0.88	000128-13-2	-0.41
000085-83-6	-0.36	000103-98-0	-0.90	000128-20-1	0.11
000085-86-9	-0.31	000104-73-4	-1.20	000128-62-1	-0.42
000085-98-3	-0.65	000104-74-5	-1.20	000128-70-1	-0.94
000086-16-8	-1.21	000113-38-2	-0.71	000128-80-3	-0.10
000087-03-6	-0.13	000113-52-0	-0.95	000128-87-0	-0.37
000088-24-4	-0.64	000115-40-2	-0.43	000129-73-7	0.01
000089-88-3	-0.38	000115-41-3	-1.12	000130-80-3	0.56
000090-18-6	0.80	000116-31-4	-0.56	000131-55-5	-1.08
000090-66-4	-0.08	000117-39-5	-1.25	000131-73-7	-1.27
000090-68-6	0.81	000117-92-0	1.41	000132-18-3	-1.07
000090-93-7	-1.27	000118-08-1	-0.01	000134-28-1	-0.93
000091-04-3	-1.12	000118-10-5	-1.34	000135-16-0	-1.01
000091-53-2	-1.35	000118-56-9	-1.13	000135-49-9	-1.30
000091-73-6	-1.13	000119-13-1	0.22	000135-61-5	-1.19
000092-05-7	-0.77	000119-15-3	-1.35	000135-91-1	-1.30
000092-06-8	-1.21	000119-90-4	-0.99	000138-52-3	-0.95
000092-21-7	-0.24	000119-93-7	-1.05	000139-07-1	-1.33
000092-29-5	-0.39	000120-11-6	-1.28	000139-60-6	-1.33
000092-31-9	0.21	000120-24-1	-1.35	000140-64-7	6.09
000092-32-0	-0.25	000121-06-2	0.01	000140-66-9	-1.03
000092-72-8	-1.32	000121-54-0	-0.12	000140-72-7	-0.70
000092-74-0	-1.22	000122-11-2	-0.33	000143-62-4	-0.20
000093-23-2	-0.51	000123-03-5	-0.70	000143-74-8	-0.56
000093-46-9	0.12	000124-94-7	-0.11	000145-13-1	0.96
000093-69-6	1.36	000125-02-0	1.45	000145-14-2	0.02
000094-62-2	-0.99	000125-28-0	-1.30	000145-15-3	-0.46
000096-66-2	-0.36	000125-31-5	0.56	000145-50-6	1.33
000096-69-5	0.15	000125-46-2	-1.00	000146-68-9	0.30
000097-56-3	-0.87	000125-71-3	-1.30	000150-86-7	-1.14

表 1. (続き 2)

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
000152-11-4	0.13	000382-45-6	-1.22	000479-98-1	-1.01
000152-58-9	-0.41	000382-67-2	0.14	000480-16-0	-0.81
000153-00-4	-0.06	000426-13-1	-1.12	000480-18-2	-1.17
000153-18-4	1.39	000434-03-7	-0.93	000481-29-8	-0.22
000155-41-9	-1.03	000434-07-1	1.41	000481-30-1	-0.61
000189-55-9	-0.51	000434-13-9	-0.26	000481-53-8	0.32
000189-64-0	-0.55	000434-22-0	-0.49	000484-47-9	-0.77
000191-24-2	-0.56	000434-85-5	0.58	000485-72-3	-0.66
000191-30-0	-1.15	000437-38-7	-1.28	000486-66-8	-0.86
000192-65-4	0.41	000437-50-3	-1.00	000487-24-1	-0.55
000192-97-2	-1.32	000438-07-3	-0.82	000487-41-2	0.58
000193-39-5	-1.25	000442-16-0	-0.92	000490-46-0	-0.87
000198-55-0	-1.08	000446-72-0	-0.83	000491-70-3	-1.33
000213-46-7	-0.71	000458-37-7	-0.73	000491-80-5	-0.55
000226-36-8	-0.92	000464-72-2	-0.97	000493-77-6	-1.15
000298-45-3	-1.03	000465-39-4	0.87	000497-76-7	-0.52
000298-93-1	0.94	000466-09-1	0.78	000500-38-9	0.70
000298-96-4	0.91	000470-55-3	0.95	000501-24-6	-0.93
000302-95-4	-0.98	000471-77-2	0.51	000508-52-1	-1.13
000304-28-9	0.70	000472-41-3	-0.36	000510-13-4	-1.00
000312-45-8	0.41	000472-86-6	-0.56	000510-64-5	-1.33
000313-06-4	0.99	000474-07-7	1.36	000510-75-8	-1.29
000314-19-2	-1.01	000474-25-9	-0.08	000511-15-9	-0.32
000315-22-0	-0.95	000475-25-2	-1.01	000514-17-0	0.05
000316-14-3	-0.95	000475-31-0	-1.32	000514-73-8	1.18
000316-49-4	-1.26	000475-91-2	-1.18	000514-85-2	-0.82
000327-97-9	-0.85	000476-32-4	-0.61	000515-03-7	-0.25
000357-57-3	0.83	000476-66-4	-0.25	000516-15-4	-0.36
000362-05-0	3.03	000476-70-0	0.16	000516-54-1	0.12
000362-06-1	1.55	000477-30-5	-0.41	000517-09-9	-0.63
000362-07-2	0.27	000477-73-6	3.05	000517-28-2	0.57
000362-08-3	-0.12	000479-13-0	-0.08	000518-20-7	-0.69
000378-44-9	-0.43	000479-23-2	-1.10	000518-28-5	-0.43
000379-68-0	-0.45	000479-33-4	-0.28	000519-02-8	-1.32

表 1. (続き 3)

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
000519-34-6	-0.16	000565-20-8	-0.92	000632-51-9	0.81
000520-12-7	-0.66	000569-57-3	0.24	000633-65-8	0.72
000520-18-3	-1.24	000569-61-9	-0.30	000634-21-9	-0.06
000520-34-3	-0.80	000571-20-0	1.05	000635-11-0	-1.18
000520-85-4	-0.39	000574-25-4	-0.97	000642-04-6	-0.29
000521-10-8	1.02	000574-45-8	-0.46	000643-84-5	2.02
000521-11-9	-0.22	000580-35-8	-0.58	000644-13-3	-1.30
000521-17-5	0.95	000581-64-6	-0.31	000659-22-3	-0.80
000521-18-6	0.05	000587-98-4	-1.05	000729-43-1	-0.99
000521-35-7	-1.16	000588-52-3	-1.10	000732-26-3	-1.33
000521-78-8	-0.49	000596-03-2	-0.22	000738-70-5	-1.00
000528-48-3	-0.74	000596-09-8	-0.22	000739-27-5	-0.31
000531-52-2	0.34	000596-27-0	-0.63	000739-71-9	-1.13
000531-75-9	0.26	000599-64-4	-1.15	000785-30-8	-1.26
000531-95-3	-0.69	000600-57-7	-0.16	000789-24-2	-1.29
000532-43-4	-1.24	000601-57-0	-0.36	000791-69-5	0.60
000532-82-1	-1.33	000602-09-5	-0.97	000797-63-7	-0.60
000538-28-3	-0.99	000602-55-1	-0.95	000834-24-2	-1.09
000538-41-0	-1.00	000603-34-9	-1.13	000834-28-6	0.79
000538-71-6	-0.87	000603-45-2	-0.93	000838-88-0	-1.13
000539-17-3	-1.01	000603-48-5	-0.70	000846-46-8	-1.10
000544-47-8	-0.90	000603-50-9	-0.52	000846-48-0	-0.66
000545-26-6	0.84	000604-53-5	-0.63	000846-63-9	-1.08
000547-81-9	1.65	000604-59-1	-0.96	000853-23-6	0.04
000548-62-9	0.99	000606-86-0	-1.21	000855-38-9	-0.92
000548-73-2	-0.81	000606-91-7	-0.86	000859-65-4	-1.11
000548-83-4	-1.28	000607-96-5	-1.23	000895-37-4	-0.13
000549-18-8	-1.19	000612-71-5	-0.70	000895-80-7	-0.99
000550-23-2	-1.24	000612-82-8	-1.05	000897-06-3	-1.25
000550-33-4	-0.48	000613-35-4	-0.78	000897-55-2	-1.34
000550-70-9	-0.78	000618-65-5	0.00	000897-78-9	-0.62
000552-22-7	-1.00	000621-66-9	-1.27	000901-93-9	-1.25
000553-24-2	-1.34	000622-21-9	0.06	000905-96-4	0.65
000554-73-4	-1.07	000630-88-6	-1.28	000906-83-2	0.52

表 1. (続き 4)

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
000908-54-3	3.35	001162-56-7	-0.48	001476-34-2	0.53
000911-77-3	2.63	001165-14-6	1.06	001478-61-1	-0.71
000959-52-4	-1.27	001166-52-5	0.42	001482-70-8	-0.87
000963-74-6	-1.00	001173-26-8	-1.09	001485-92-3	-0.76
000963-89-3	-1.06	001177-87-3	0.19	001498-88-0	-1.18
000974-23-2	0.40	001222-05-5	-0.37	001499-10-1	-0.53
000975-17-7	1.27	001224-92-6	0.37	001533-45-5	-0.19
000976-56-7	-0.99	001224-95-9	-0.66	001552-42-7	-1.22
000976-71-6	0.43	001225-43-0	0.62	001576-13-2	-0.85
000977-96-8	0.48	001226-43-3	-0.83	001607-57-4	0.04
000979-02-2	-0.56	001226-46-6	-1.11	001617-90-9	-0.68
000979-32-8	0.18	001229-24-9	0.84	001620-68-4	-0.83
000985-13-7	0.15	001231-82-9	-0.51	001662-01-7	-0.69
000987-65-5	-1.30	001231-93-2	0.29	001670-14-0	-1.20
000989-38-8	-0.18	001234-35-1	0.00	001672-46-4	-0.16
001029-94-3	-1.07	001236-72-2	0.74	001674-18-6	1.09
001034-01-1	-0.30	001237-75-8	-1.21	001675-54-3	-0.58
001045-69-8	-0.33	001239-79-8	0.19	001679-98-7	-0.99
001046-56-6	-0.28	001249-97-4	0.38	001684-14-6	-0.70
001056-77-5	0.66	001251-85-0	-0.86	001689-73-2	-1.26
001058-71-5	-0.32	001255-49-8	-1.28	001696-60-2	-0.23
001081-09-0	-1.12	001320-06-5	0.38	001707-75-1	-0.24
001087-26-9	0.01	001330-78-5	-0.90	001718-34-9	-0.67
001096-38-4	-0.17	001421-63-2	-1.29	001733-12-6	0.49
001096-80-6	0.91	001422-07-7	-1.34	001742-14-9	-0.81
001097-51-4	0.07	001424-00-6	0.80	001784-04-9	1.55
001099-45-2	-1.28	001434-54-4	0.27	001801-42-9	-0.31
001100-88-5	-0.65	001435-60-5	-1.28	001806-34-4	-1.20
001104-22-9	-1.04	001438-66-0	-0.72	001817-68-1	-0.38
001113-21-9	-0.93	001446-61-3	-0.81	001830-77-9	-1.26
001150-62-5	-1.05	001450-63-1	1.20	001836-87-9	-1.34
001153-51-1	0.78	001460-02-2	-0.69	001841-19-6	-0.72
001158-94-7	-0.06	001464-44-4	-0.19	001843-05-6	-1.26
001159-53-1	0.43	001470-79-7	-1.19	001852-53-5	0.00

表 1. (続き 5)

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
001919-48-8	-0.03	002390-54-7	0.21	003179-89-3	-1.22
001942-71-8	-1.22	002398-96-1	-1.13	003236-71-3	-0.64
001943-97-1	1.23	002416-30-0	-1.15	003253-39-2	-0.94
001972-08-3	0.05	002456-45-3	-0.45	003318-43-2	0.00
001973-05-3	-0.77	002465-27-2	-1.08	003326-32-7	-0.57
002016-88-8	-1.02	002474-50-2	-0.90	003326-34-9	-0.97
002026-24-6	-0.81	002486-02-4	-0.78	003351-05-1	-0.45
002030-63-9	-0.14	002491-32-9	-1.30	003351-30-2	-1.32
002051-85-6	-1.19	002492-87-7	-1.30	003379-38-2	-0.83
002062-78-4	-1.01	002498-50-2	-1.31	003416-05-5	-1.22
002079-00-7	-1.13	002511-22-0	-1.30	003416-26-0	-0.30
002081-08-5	-1.15	002512-29-0	-0.91	003521-06-0	2.09
002090-82-6	0.80	002580-56-5	1.42	003558-69-8	-1.19
002092-55-9	-1.27	002581-69-3	-1.21	003564-15-6	-0.83
002103-64-2	-1.21	002582-07-2	0.41	003564-22-5	0.38
002123-35-5	-1.33	002624-43-3	-0.27	003568-26-1	-1.25
002135-17-3	-0.28	002646-17-5	-1.34	003569-18-4	-1.01
002140-67-2	-0.65	002657-25-2	-0.93	003648-36-0	1.13
002150-48-3	0.37	002816-24-2	-0.65	003691-35-8	-0.45
002185-86-6	4.24	002818-58-8	-1.10	003697-24-3	-1.15
002196-14-7	-1.01	002872-52-8	-1.21	003704-09-4	-0.93
002197-01-5	0.75	002898-12-6	-1.25	003717-88-2	0.07
002208-12-0	0.09	002985-59-3	-0.80	003734-33-6	0.16
002218-94-2	1.21	003010-63-7	-1.29	003769-57-1	-0.91
002219-84-3	-0.79	003016-97-5	-0.79	003770-82-9	-1.08
002243-76-7	-0.67	003027-01-8	0.03	003843-74-1	-1.32
002299-73-2	-1.05	003065-79-0	1.01	003846-71-7	-0.95
002303-01-7	0.52	003073-87-8	-0.22	003864-99-1	0.05
002312-35-8	-1.22	003081-14-9	-1.28	003905-64-4	-0.71
002320-96-9	0.27	003085-82-3	-0.75	003910-35-8	-1.29
002321-07-5	-0.14	003116-76-5	-1.14	003924-22-9	0.93
002381-39-7	-0.69	003147-53-3	-0.44	004081-35-0	-0.94
002381-40-0	-1.28	003147-75-9	-0.92	004104-12-5	-1.17
002387-03-3	-1.14	003166-00-5	-0.60	004143-63-9	-1.33

表 1. (続き 6)

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
004181-05-9	-1.09	005613-46-7	0.02	006708-61-8	0.31
004197-25-5	-0.10	005623-04-1	-1.21	006736-85-2	-0.13
004208-80-4	1.34	005631-70-9	-1.07	006738-04-1	-0.90
004270-70-6	-0.72	005663-04-7	-0.50	006807-17-6	-0.69
004306-88-1	-0.91	005786-21-0	-0.75	006864-37-5	-1.25
004424-03-7	-0.23	005836-29-3	-1.14	007298-65-9	0.67
004449-43-8	-1.20	005850-16-8	0.07	007320-34-5	-0.95
004472-92-8	-1.07	005957-75-5	-1.01	007423-31-6	1.40
004477-79-6	0.41	005965-66-2	-1.07	007477-67-0	0.00
004478-76-6	-0.90	006035-54-7	-1.27	007496-10-8	-1.16
004546-72-9	-1.34	006035-94-5	0.10	007507-01-9	-0.60
004551-69-3	-1.26	006044-30-0	0.86	007559-04-8	-0.92
004657-00-5	1.98	006051-87-2	-1.17	007650-89-7	-0.66
004678-45-9	-0.52	006052-15-9	-1.11	007650-91-1	-1.12
004695-14-1	-1.14	006054-48-4	0.35	007688-25-7	-1.07
004733-39-5	0.66	006088-51-3	0.41	007695-91-2	-0.54
004928-02-3	-0.95	006106-46-3	-1.03	007727-33-5	1.22
005007-67-0	-0.56	006153-92-0	-0.75	007757-83-7	2.49
005051-62-7	0.60	006163-58-2	-0.97	007757-87-1	-0.85
005081-42-5	-1.13	006197-30-4	-1.31	007758-87-4	-0.85
005102-79-4	-0.53	006219-89-2	-1.27	007778-53-2	-0.85
005124-25-4	-1.27	006224-63-1	-0.56	007779-90-0	-0.85
005150-50-5	-0.79	006232-57-1	-0.59	007784-09-0	-0.85
005153-25-3	-1.27	006253-10-7	-1.30	007784-30-7	-0.85
005284-79-7	-0.67	006271-79-0	-0.99	007798-23-4	-0.85
005331-28-2	-1.17	006361-29-1	-1.16	008003-34-7	-0.83
005355-16-8	-1.27	006368-72-5	-0.31	008004-87-3	0.99
005384-21-4	-0.96	006372-96-9	-0.42	010045-86-0	-0.85
005385-75-1	-0.73	006373-95-1	-0.84	010048-13-2	-1.29
005397-34-2	-1.26	006408-72-6	-0.40	010081-67-1	1.43
005418-95-1	0.18	006408-90-8	0.04	010117-38-1	2.49
005421-66-9	0.54	006416-57-5	-0.53	010124-31-9	-0.85
005442-32-0	-0.09	006441-82-3	2.14	010161-34-9	-0.92
005591-45-7	0.03	006665-86-7	-1.07	010191-41-0	-0.52

表 1. (続き 7)

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
010192-62-8	-1.24	014806-50-9	1.24	020426-12-4	-1.07
010192-93-5	-1.25	014807-75-1	-1.03	020440-93-1	-1.05
010212-25-6	-0.83	014934-37-3	0.94	020440-95-3	-0.46
010236-47-2	0.49	014984-21-5	-1.08	020725-03-5	-0.79
010304-39-9	-1.32	015082-28-7	-0.63	020772-23-0	-1.11
010377-52-3	-0.85	015676-16-1	-0.99	020818-25-1	-0.16
010418-03-8	0.12	015763-06-1	-0.16	021145-77-7	0.13
010453-86-8	-1.20	015940-86-0	-0.89	021255-69-6	-0.75
010482-79-8	-0.79	016178-48-6	-1.16	021392-57-4	-1.24
010540-29-1	1.93	016494-24-9	-1.32	021637-25-2	1.45
012270-13-2	0.78	016766-09-9	-0.59	022029-76-1	-1.05
013080-86-9	-1.21	017051-01-3	-1.33	022030-19-9	-1.07
013080-89-2	0.04	017230-88-5	0.70	022232-71-9	-1.27
013161-28-9	-0.18	017355-18-9	-1.06	022287-56-5	-0.86
013245-90-4	0.52	017560-51-9	-0.20	022395-24-0	-1.19
013280-61-0	0.13	017610-24-1	-0.20	022494-42-4	-1.04
013285-10-4	-0.68	017615-73-5	-1.00	022525-43-5	-0.53
013401-40-6	-0.36	018434-12-3	-0.05	022948-06-7	-0.63
013450-99-2	-0.85	018524-94-2	-0.91	023001-29-8	0.64
013451-02-0	2.49	018801-00-8	-1.30	023060-42-6	-1.27
013455-36-2	-0.85	018846-91-8	0.32	023110-15-8	-0.37
013464-24-9	-0.26	018864-76-1	-1.32	023582-02-7	-0.56
013465-98-0	2.49	019074-59-0	0.68	023807-28-5	-0.20
013477-17-3	-0.85	019237-84-4	-1.14	023941-48-2	0.99
013597-44-9	2.49	019274-72-7	-0.99	024136-83-2	1.55
013609-67-1	-0.98	019356-17-3	2.08	024140-30-5	-0.08
013680-35-8	-1.02	019666-30-9	-0.64	024316-19-6	-1.13
013826-35-2	-1.00	019764-96-6	3.15	024448-20-2	-0.62
014132-84-4	-0.58	019852-25-6	-0.27	025152-49-2	0.64
014214-32-5	-1.16	019900-65-3	-1.02	025312-34-9	-1.14
014414-32-5	-0.20	019900-69-7	0.04	025425-12-1	-0.10
014521-96-1	0.04	020237-98-3	-0.76	025746-37-6	-1.10
014590-13-7	-0.85	020325-40-0	-1.04	026002-80-2	-0.56
014641-93-1	-0.59	020364-09-4	-0.41	026227-73-6	-0.72

表 1. (続き 8)

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
026340-89-6	-0.43	038103-06-9	-0.59	055179-31-2	-0.96
026444-49-5	-0.98	038304-91-5	-0.57	055521-24-9	-0.09
026544-23-0	-0.91	038594-96-6	-0.47	055741-10-1	-0.65
026644-96-2	-1.17	039123-82-5	0.65	055760-09-3	-1.07
028219-61-6	-0.94	039562-70-4	-1.30	056073-10-0	-0.06
028768-32-3	-1.35	039604-29-0	-0.72	056114-47-7	-1.22
028772-56-7	0.00	040013-87-4	0.63	056356-15-1	-1.28
028924-21-2	-0.90	040427-75-6	-0.69	056406-50-9	-0.55
029761-21-5	-0.58	040596-69-8	-1.15	056701-24-7	-0.88
029836-26-8	-0.56	041294-56-8	0.90	056803-37-3	0.03
029854-52-2	-1.16	041335-35-7	-1.07	056846-39-0	-0.91
029883-15-6	-0.14	041556-26-7	-0.02	057609-64-0	-1.25
030203-11-3	-0.56	041729-43-5	1.45	057609-72-0	2.03
030457-67-1	-1.23	042019-78-3	-1.23	057808-65-8	-0.59
031580-45-7	1.15	042200-33-9	-0.28	057835-99-1	-0.57
032222-06-3	1.74	042373-04-6	1.12	057893-27-3	-1.08
032383-76-9	-1.08	042397-65-9	-1.00	057900-42-2	-0.72
032388-55-9	0.10	042609-73-4	-1.09	058969-01-0	0.40
032638-88-3	-0.41	043061-75-2	-0.01	060325-46-4	-1.21
033089-61-1	-0.04	047300-91-4	-0.90	060607-34-3	-1.29
033203-82-6	-0.07	050679-08-8	0.37	060628-96-8	-1.00
033345-17-4	0.07	051123-09-2	0.01	061260-55-7	-0.87
033820-53-0	-1.34	051325-91-8	-1.33	061432-55-1	-1.26
033854-16-9	-0.40	051333-22-3	-0.89	062625-21-2	-0.10
034084-50-9	-1.34	052078-66-7	2.37	062625-31-4	-1.19
034140-59-5	-0.87	052125-43-6	-0.49	062669-66-3	0.34
034562-31-7	-1.10	052210-18-1	-1.25	062669-77-6	-0.91
034661-75-1	-0.20	052645-53-1	-1.15	062796-28-5	-0.93
035700-21-1	-1.33	052756-22-6	-0.78	063041-90-7	-0.83
036148-59-1	6.10	052829-07-9	-1.01	063134-09-8	-0.02
036536-22-8	2.13	053213-82-4	2.39	063134-28-1	-0.82
036557-05-8	-0.51	053817-44-0	-1.20	063134-29-2	-0.48
036574-83-1	-0.82	054395-52-7	0.84	063148-81-2	2.25
037832-65-8	0.65	054464-57-2	-1.22	063148-98-1	1.15

表 1. (続き 9)

CAS No.	Score	CAS No.	Score	CAS No.	Score
063407-54-5	-0.40	068844-77-9	-0.74	109423-33-8	1.74
063549-51-9	1.05	068845-02-3	-0.79	110488-70-5	0.78
063590-64-7	-0.34	068911-98-8	-1.29	111075-94-6	-0.89
063675-72-9	-1.08	068921-79-9	2.38	111479-05-1	-0.74
063815-86-1	0.18	069014-14-8	1.05	111753-62-9	-0.64
063837-33-2	-0.99	069409-94-5	-0.19	111812-58-9	0.24
063870-30-4	0.59	070124-77-5	-0.44	111872-58-3	-0.25
063870-31-5	0.79	070321-86-7	1.41	111991-09-4	-1.16
063870-45-1	1.40	070356-09-1	-0.82	112410-23-8	0.31
063935-38-6	-1.19	071077-33-3	-0.90	119313-12-1	-1.27
065816-20-8	-1.10	071215-81-1	-0.54	119446-68-3	-0.45
066063-05-6	-1.23	071561-11-0	-0.91	120928-09-8	-1.08
066072-38-6	0.58	072814-85-8	2.43	127519-17-9	-1.21
066085-59-4	-1.19	072906-30-0	-0.50	131860-33-8	-0.58
066441-23-4	-0.80	073276-70-7	1.03	137085-37-1	-1.20
067306-03-0	-1.20	073573-88-3	0.75		
067485-29-4	-0.27	074050-98-9	-1.13		
067634-02-0	-0.63	074223-64-6	-1.19		
067634-12-2	-0.95	075330-75-5	-0.48		
067801-20-1	-1.25	076824-35-6	-0.17		
067801-36-9	-1.00	077883-43-3	1.19		
067859-71-6	-0.85	078617-12-6	-0.43		
067874-78-6	-1.15	080060-09-9	1.05		
067952-50-5	-0.34	080844-07-1	-0.24		
068015-60-1	-0.01	083002-04-4	-0.63		
068140-48-7	0.09	083657-24-3	-1.15		
068189-23-1	-0.16	083846-85-9	-0.79		
068189-42-4	-0.93	087820-88-0	-1.10		
068359-37-5	-0.73	093840-90-5	-0.57		
068527-78-6	0.56	095737-68-1	-0.64		
068527-98-0	-0.27	098319-26-7	-0.27		
068555-55-5	-1.30	103079-11-4	1.88		
068716-15-4	-0.93	106246-33-7	-1.02		
068818-86-0	-1.01	106917-31-1	-0.30		