

CAS 番号等	推算 logRBA	CAS 番号等	推算 logRBA	CAS 番号等	推算 logRBA
EA228	-0.326	ED40	0.828	ER257	0.288
EA240	1.152	ED43	-0.092	ER263	0.059
EA263	0.778	ED46	0.030	ER272	0.446
EA318	0.983	ED48	0.261	ER366	-0.428
EA326	-0.726	ED49	-0.116	ER370	-0.871
ED26	0.081	ED53	-0.136	ER524	1.050
ED37	0.320	ED55	1.196	ER526	0.479
ED39	0.065	ER249	0.746		

表3. EPA 化合物の ER α に対する結合強度予測値 (上位 1000 化合物)

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
000050-02-2	0.18	000057-24-9	-0.27	000074-79-3	-0.41
000050-03-3	-0.13	000057-63-6	0.87	000076-25-5	-0.15
000050-14-6	0.33	000057-67-0	0.06	000076-42-6	-0.44
000050-22-6	0.61	000057-83-0	0.30	000076-43-7	0.07
000050-23-7	-0.35	000057-85-2	0.11	000076-54-0	0.33
000050-24-8	-0.28	000057-91-0	1.08	000076-60-8	-0.25
000050-27-1	1.16	000057-97-6	-0.24	000077-08-7	0.84
000050-28-2	1.10	000058-18-4	-0.14	000077-09-8	-0.40
000050-33-9	0.02	000058-22-0	0.14	000077-40-7	-0.10
000050-34-0	0.96	000058-64-0	0.67	000077-53-2	-0.33
000050-37-3	-0.09	000058-72-0	0.18	000078-32-0	-0.09
000050-41-9	1.14	000058-74-2	-0.04	000078-33-1	0.62
000050-49-7	-0.25	000059-02-9	0.76	000079-96-9	-0.16
000050-50-0	-0.02	000060-02-6	0.40	000079-97-0	0.08
000050-53-3	-0.27	000060-81-1	-0.33	000080-02-4	-0.04
000051-60-5	-0.30	000060-99-1	-0.08	000080-04-6	0.00
000052-39-1	0.41	000061-00-7	-0.19	000080-05-7	-0.26
000052-76-6	0.39	000061-19-8	-0.36	000080-49-9	-0.25
000052-78-8	-0.24	000061-25-6	0.00	000080-75-1	-0.13
000052-88-0	-0.34	000061-73-4	-0.04	000081-14-1	-0.16
000053-02-1	0.57	000063-01-4	1.16	000081-26-5	0.89
000053-03-2	-0.03	000064-85-7	0.62	000081-37-8	-0.02
000053-06-5	0.20	000064-86-8	0.55	000081-45-8	-0.22
000053-16-7	0.60	000065-19-0	0.17	000081-92-5	-0.20
000053-36-1	0.06	000065-28-1	-0.01	000081-95-8	0.72
000053-41-8	0.32	000067-03-8	0.17	000082-08-6	1.28
000053-42-9	-0.02	000067-96-9	1.78	000082-21-3	-0.08
000053-43-0	0.27	000067-97-0	0.87	000082-22-4	0.24
000053-70-3	-0.21	000067-99-2	-0.15	000083-43-2	0.17
000053-84-9	-0.22	000068-22-4	0.19	000083-44-3	-0.15
000054-28-4	0.13	000068-26-8	0.15	000083-63-6	-0.44
000056-47-3	0.12	000069-33-0	-0.11	000083-80-7	-0.14
000056-49-5	0.03	000072-33-3	-0.07	000083-88-5	-0.05
000056-53-1	0.70	000074-31-7	-0.39	000084-15-1	-0.42

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
000084-16-2	0.22	000097-56-3	-0.27	000127-47-9	-0.21
000084-17-3	0.56	000098-29-3	-0.18	000128-20-1	0.22
000084-19-5	0.29	000100-93-6	-0.15	000128-23-4	0.25
000084-24-2	0.44	000101-01-9	-0.02	000128-62-1	0.69
000084-62-8	-0.41	000101-02-0	-0.34	000128-80-3	0.25
000084-80-0	0.13	000101-61-1	-0.38	000128-87-0	0.10
000085-00-7	0.18	000102-02-3	0.31	000128-88-1	0.77
000085-60-9	-0.06	000103-96-8	-0.17	000129-73-7	0.24
000085-83-6	-0.09	000113-52-0	-0.26	000130-80-3	0.25
000085-86-9	-0.16	000115-40-2	0.25	000131-22-6	-0.30
000086-44-2	0.10	000115-41-3	-0.38	000131-55-5	-0.31
000087-03-6	0.03	000116-31-4	0.57	000132-68-3	-0.04
000088-24-4	-0.26	000116-34-7	-0.33	000134-28-1	-0.37
000089-43-0	-0.14	000116-66-5	-0.42	000135-57-9	0.16
000089-88-3	-0.03	000116-71-2	-0.03	000135-61-5	-0.35
000090-18-6	0.97	000116-96-1	0.20	000137-52-0	-0.26
000090-66-4	0.05	000117-92-0	1.09	000139-07-1	-0.24
000090-68-6	0.96	000118-08-1	0.29	000139-60-6	-0.23
000091-53-2	-0.32	000118-56-9	-0.16	000140-57-8	0.34
000091-73-6	-0.41	000119-13-1	0.09	000140-64-7	4.06
000091-78-1	0.31	000119-47-1	-0.30	000140-66-9	-0.34
000092-06-8	-0.39	000119-90-4	-0.31	000140-72-7	0.24
000092-21-7	0.52	000119-93-7	-0.38	000143-62-4	0.79
000092-29-5	0.04	000121-06-2	0.68	000143-74-8	-0.06
000092-31-9	0.40	000121-54-0	0.32	000144-55-8	2.84
000092-32-0	-0.03	000122-11-2	0.10	000145-13-1	0.67
000092-72-8	-0.39	000123-03-5	0.24	000145-14-2	0.07
000092-75-1	-0.41	000124-94-7	-0.04	000145-15-3	0.34
000093-23-2	-0.09	000125-02-0	0.81	000145-50-6	0.54
000093-45-8	-0.15	000125-28-0	0.00	000146-48-5	0.17
000093-46-9	0.36	000125-31-5	0.83	000146-68-9	0.16
000093-69-6	1.13	000125-73-5	-0.40	000146-77-0	0.49
000096-66-2	-0.11	000126-07-8	-0.37	000150-86-7	-0.28
000096-69-5	0.03	000127-31-1	0.14	000151-73-5	1.12

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
000152-11-4	0.40	000382-67-2	0.32	000479-23-2	-0.35
000152-43-2	-0.42	000434-03-7	0.11	000479-33-4	0.51
000152-58-9	0.38	000434-07-1	-0.09	000479-98-1	-0.26
000153-00-4	0.22	000434-13-9	-0.34	000480-16-0	-0.35
000153-18-4	1.60	000434-22-0	0.12	000480-18-2	-0.34
000155-41-9	-0.09	000434-85-5	0.50	000480-44-4	-0.33
000189-55-9	0.00	000437-38-7	-0.26	000481-29-8	0.33
000189-64-0	-0.17	000437-50-3	-0.27	000481-30-1	0.39
000191-24-2	-0.12	000438-07-3	0.64	000481-53-8	-0.32
000191-30-0	-0.43	000442-16-0	0.05	000483-04-5	-0.39
000192-65-4	0.15	000446-72-0	-0.24	000485-72-3	-0.20
000192-97-2	-0.27	000458-37-7	-0.09	000486-66-8	-0.18
000198-55-0	-0.37	000463-79-6	2.84	000487-24-1	-0.12
000226-36-8	-0.41	000464-72-2	-0.39	000489-86-1	0.04
000298-14-6	2.84	000465-39-4	0.84	000490-46-0	0.78
000298-93-1	0.36	000466-09-1	0.79	000491-80-5	-0.26
000298-96-4	0.19	000467-62-9	-0.38	000493-77-6	-0.40
000302-79-4	-0.40	000470-55-3	0.28	000497-19-8	2.84
000302-95-4	-0.15	000471-34-1	2.84	000497-76-7	-0.12
000303-49-1	-0.24	000471-77-2	0.36	000500-38-9	0.92
000304-28-9	0.23	000472-41-3	0.02	000501-24-6	-0.22
000313-06-4	0.77	000472-54-8	-0.39	000509-34-2	0.85
000314-19-2	-0.14	000472-86-6	0.35	000510-13-4	0.06
000315-22-0	-0.25	000473-15-4	-0.41	000511-09-1	-0.08
000357-57-3	0.15	000474-07-7	0.93	000511-15-9	0.11
000362-05-0	1.91	000474-86-2	0.32	000513-77-9	2.84
000362-06-1	1.21	000475-25-2	-0.40	000513-78-0	2.84
000362-07-2	0.49	000475-91-2	-0.14	000513-79-1	2.84
000362-08-3	0.05	000476-32-4	-0.23	000514-17-0	0.11
000378-44-9	-0.17	000476-66-4	-0.38	000514-73-8	1.01
000379-68-0	0.20	000476-70-0	0.19	000514-85-2	-0.41
000379-79-3	0.82	000477-30-5	-0.21	000516-15-4	0.00
000382-44-5	-0.42	000477-73-6	2.09	000516-54-1	0.51
000382-45-6	-0.36	000479-13-0	0.25	000517-09-9	0.15

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
000517-28-2	0.48	000548-73-2	-0.42	000603-45-2	0.14
000518-20-7	-0.16	000549-18-8	-0.34	000603-48-5	-0.27
000518-28-5	0.15	000550-15-2	1.63	000603-50-9	-0.32
000519-34-6	0.00	000550-33-4	0.03	000604-53-5	-0.08
000520-12-7	0.01	000550-70-9	0.03	000604-59-1	-0.35
000520-33-2	-0.36	000554-13-2	2.84	000606-86-0	-0.42
000520-34-3	-0.13	000554-73-4	-0.36	000606-91-7	-0.20
000520-85-4	-0.02	000563-04-2	0.40	000612-71-5	-0.11
000521-10-8	1.02	000565-20-8	-0.30	000612-82-8	-0.38
000521-11-9	0.18	000566-48-3	0.03	000613-35-4	-0.17
000521-17-5	0.80	000569-57-3	1.21	000620-42-8	0.02
000521-18-6	0.55	000569-61-9	0.16	000622-21-9	0.44
000521-35-7	-0.43	000571-20-0	0.83	000632-51-9	0.68
000521-78-8	-0.39	000574-45-8	-0.03	000633-65-8	0.72
000522-12-3	-0.21	000574-61-8	0.43	000634-21-9	1.08
000526-08-9	-0.12	000580-35-8	-0.06	000635-11-0	-0.08
000528-48-3	-0.06	000581-64-6	0.11	000642-04-6	-0.21
000530-14-3	-0.35	000584-08-7	2.84	000643-84-5	1.54
000531-52-2	0.47	000584-09-8	2.84	000659-22-3	-0.12
000531-91-9	0.16	000584-42-9	-0.40	000734-32-7	-0.38
000531-95-3	-0.20	000584-59-8	-0.31	000738-70-5	-0.27
000532-43-4	0.17	000587-98-4	-0.30	000739-27-5	-0.17
000533-96-0	2.84	000596-03-2	0.22	000739-71-9	-0.25
000534-17-8	2.84	000596-09-8	0.01	000749-02-0	-0.34
000537-01-9	2.84	000596-27-0	0.21	000785-30-8	-0.34
000538-28-3	0.03	000598-62-9	2.84	000791-69-5	0.24
000538-58-9	-0.26	000598-63-0	2.84	000797-63-7	-0.15
000538-71-6	-0.22	000599-64-4	-0.37	000834-24-2	-0.31
000544-47-8	-0.37	000599-79-1	-0.28	000834-28-6	0.81
000545-26-6	0.65	000600-57-7	0.00	000846-46-8	-0.36
000546-93-0	2.84	000601-57-0	0.08	000846-48-0	-0.15
000547-81-9	0.93	000602-09-5	-0.10	000846-63-9	-0.38
000548-37-8	-0.32	000602-55-1	-0.32	000853-23-6	0.00
000548-62-9	1.11	000603-34-9	-0.38	000859-65-4	-0.03

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
000862-26-0	0.08	001100-88-5	-0.32	001460-02-2	-0.26
000889-37-2	-0.42	001113-21-9	-0.07	001464-44-4	0.14
000895-37-4	0.05	001119-34-2	-0.41	001474-53-9	-0.21
000897-06-3	-0.40	001150-62-5	-0.27	001476-34-2	0.59
000897-78-9	-0.09	001153-51-1	0.71	001482-70-8	-0.12
000901-56-4	0.71	001158-94-7	0.22	001485-92-3	-0.13
000901-93-9	-0.42	001159-53-1	0.49	001498-88-0	-0.39
000905-96-4	0.70	001162-53-4	0.87	001499-10-1	0.25
000906-83-2	0.00	001162-56-7	-0.03	001520-42-9	-0.28
000908-54-3	1.51	001165-14-6	0.83	001533-45-5	0.52
000911-77-3	1.35	001166-52-5	0.36	001552-42-7	0.47
000963-74-6	-0.28	001169-54-6	0.10	001576-13-2	-0.30
000963-89-3	-0.30	001173-26-8	-0.23	001607-57-4	0.32
000974-23-2	0.54	001222-05-5	0.09	001617-90-9	-0.11
000975-17-7	-0.27	001224-92-6	0.60	001620-68-4	-0.39
000976-56-7	-0.16	001224-95-9	-0.11	001624-62-0	-0.05
000976-71-6	0.52	001225-43-0	0.36	001662-01-7	-0.09
000977-96-8	0.81	001229-24-9	0.99	001668-19-5	-0.30
000978-86-9	0.12	001229-29-4	-0.22	001672-46-4	0.26
000979-02-2	-0.22	001231-82-9	-0.04	001674-18-6	0.93
000985-13-7	0.65	001231-93-2	0.95	001675-54-3	0.03
000989-38-8	0.23	001234-35-1	0.43	001684-14-6	-0.27
001034-01-1	0.54	001236-72-2	0.74	001689-73-2	-0.45
001038-95-5	-0.30	001239-79-8	0.30	001696-60-2	0.24
001045-69-8	0.13	001249-97-4	0.46	001705-85-7	-0.33
001046-56-6	-0.08	001251-85-0	-0.03	001707-75-1	0.01
001056-77-5	0.60	001255-49-8	-0.43	001733-12-6	0.30
001058-71-5	0.26	001320-06-5	0.47	001740-19-8	0.06
001081-09-0	-0.37	001330-78-5	0.18	001742-14-9	-0.16
001087-26-9	-0.03	001424-00-6	0.62	001778-02-5	-0.09
001096-38-4	0.22	001434-54-4	0.24	001784-04-9	1.12
001096-80-6	0.19	001438-66-0	0.63	001801-42-9	0.16
001097-51-4	0.26	001446-61-3	-0.38	001806-34-4	-0.15
001099-45-2	-0.34	001450-63-1	0.92	001817-68-1	0.01

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
001830-77-9	-0.34	002387-03-3	0.09	003166-00-5	0.23
001841-19-6	-0.22	002390-54-7	-0.13	003179-89-3	-0.43
001852-53-5	0.60	002390-59-2	0.80	003230-39-5	-0.28
001919-48-8	0.96	002392-39-4	-0.25	003232-36-8	-0.14
001942-71-8	-0.27	002398-96-1	-0.36	003236-71-3	-0.12
001943-97-1	1.05	002416-30-0	-0.35	003253-39-2	-0.32
001944-12-3	-0.43	002425-85-6	-0.26	003326-32-7	-0.09
001948-92-1	-0.42	002456-45-3	0.43	003326-34-9	-0.32
001972-08-3	0.36	002486-02-4	-0.23	003351-30-2	-0.42
001973-05-3	0.02	002492-87-7	-0.32	003379-38-2	-0.17
002016-88-8	-0.01	002498-50-2	-0.33	003416-26-0	-0.14
002026-24-6	-0.38	002512-29-0	-0.12	003521-06-0	1.84
002030-63-9	-0.24	002582-07-2	0.52	003558-69-8	-0.42
002062-78-4	-0.29	002605-67-6	-0.37	003564-15-6	0.50
002079-00-7	0.26	002622-26-6	-0.25	003564-22-5	0.57
002081-08-5	-0.31	002624-43-3	0.15	003569-18-4	-0.30
002090-82-6	-0.07	002650-17-1	-0.02	003572-80-3	-0.33
002132-70-9	-0.35	002657-25-2	-0.26	003648-36-0	0.60
002135-17-3	0.14	002734-52-3	0.56	003650-09-7	-0.41
002140-67-2	0.20	002752-19-4	0.97	003682-35-7	-0.40
002150-48-3	0.39	002814-77-9	-0.37	003691-35-8	-0.42
002162-74-5	0.38	002955-38-6	-0.26	003697-24-3	-0.11
002175-90-8	-0.44	002959-74-2	-0.31	003704-09-4	0.22
002185-86-6	1.90	002985-59-3	-0.23	003717-88-2	0.25
002192-20-3	-0.21	003010-57-9	-0.19	003734-33-6	0.33
002196-14-7	-0.11	003016-97-5	-0.32	003770-82-9	-0.26
002197-01-5	0.37	003027-01-8	0.29	003808-20-6	-0.45
002208-12-0	0.24	003029-32-1	-0.32	003846-71-7	0.25
002218-94-2	-0.02	003065-79-0	0.71	003856-05-1	-0.41
002299-73-2	-0.18	003071-70-3	1.76	003864-99-1	0.39
002303-01-7	0.57	003073-87-8	-0.07	003896-11-5	-0.37
002312-35-8	-0.37	003085-82-3	-0.14	003905-64-4	-0.25
002320-96-9	0.26	003116-76-5	-0.06	003924-22-9	1.04
002381-39-7	-0.27	003147-53-3	0.00	003930-19-6	-0.43

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
004181-05-9	-0.31	005392-67-6	-0.24	006408-63-5	-0.05
004197-25-5	0.91	005418-95-1	0.44	006408-72-6	0.00
004208-80-4	1.15	005421-66-9	0.58	006421-30-3	-0.07
004213-45-0	-0.26	005442-32-0	-0.20	006441-82-3	1.11
004270-70-6	-0.21	005486-84-0	0.11	006665-86-7	-0.04
004306-88-1	0.07	005591-45-7	-0.14	006708-61-8	0.50
004403-20-7	-0.16	005613-46-7	0.12	006709-58-6	0.02
004403-89-8	0.06	005623-04-1	-0.44	006736-85-2	0.11
004424-03-7	0.27	005631-70-9	-0.42	006737-42-4	-0.20
004428-13-1	-0.23	005663-04-7	-0.32	006738-04-1	-0.35
004438-16-8	-0.44	005786-21-0	-0.16	006807-17-6	-0.07
004441-01-4	0.04	005836-29-3	0.00	006922-60-7	1.10
004449-43-8	-0.38	005957-75-5	-0.36	007200-25-1	-0.36
004477-79-6	0.01	005965-66-2	-0.23	007298-65-9	0.67
004478-76-6	-0.34	006035-94-5	0.24	007320-34-5	0.08
004546-55-8	-0.27	006044-30-0	0.53	007423-31-6	0.86
004546-72-9	-0.14	006051-87-2	-0.40	007477-67-0	0.30
004602-84-0	-0.37	006052-15-9	-0.35	007478-69-5	-0.29
004657-00-5	1.47	006054-48-4	-0.30	007507-01-9	0.40
004678-45-9	-0.29	006088-51-3	0.27	007559-04-8	-0.17
004695-14-1	-0.29	006098-53-9	-0.33	007650-89-7	-0.25
004733-39-5	0.58	006106-46-3	-0.09	007650-91-1	-0.38
004792-83-0	-0.43	006153-92-0	-0.01	007688-25-7	-0.15
004928-02-3	-0.26	006163-58-2	-0.27	007695-91-2	0.15
004940-45-8	-0.26	006219-89-2	-0.42	007727-33-5	1.03
005007-67-0	-0.36	006224-63-1	-0.02	007757-83-7	0.41
005051-62-7	0.65	006232-57-1	0.09	007757-87-1	-0.21
005102-79-4	-0.43	006253-10-7	0.06	007758-87-4	-0.21
005129-00-0	-0.21	006271-79-0	-0.11	007773-03-7	0.41
005150-50-5	-0.18	006300-37-4	-0.30	007778-53-2	-0.21
005153-25-3	-0.32	006318-17-8	0.09	007779-90-0	-0.21
005232-99-5	-0.34	006358-31-2	0.29	007782-99-2	0.41
005284-79-7	0.22	006361-29-1	0.12	007784-09-0	-0.21
005355-16-8	-0.44	006368-72-5	0.08	007784-30-7	-0.21

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
007798-23-4	-0.21	013465-98-0	0.41	018846-91-8	0.24
008003-34-7	-0.27	013477-17-3	-0.21	019074-59-0	0.28
008004-87-3	1.11	013597-44-9	0.41	019237-84-4	-0.06
010045-86-0	-0.21	013680-35-8	-0.26	019274-72-7	0.51
010048-13-2	-0.39	014132-84-4	-0.09	019356-17-3	0.35
010081-67-1	0.73	014214-32-5	-0.27	019764-96-6	2.34
010114-58-6	-0.33	014233-37-5	-0.15	019900-69-7	-0.19
010117-38-1	0.41	014263-94-6	1.25	020282-70-6	1.25
010124-31-9	-0.21	014414-32-5	0.41	020325-40-0	-0.28
010161-34-9	-0.33	014521-96-1	-0.15	020364-09-4	0.52
010191-41-0	-0.02	014590-13-7	-0.21	020426-12-4	-0.43
010192-30-0	0.41	014806-50-9	0.97	020440-93-1	-0.32
010196-04-0	0.41	014807-75-1	-0.34	020440-95-3	-0.08
010304-39-9	-0.36	014926-29-5	-0.16	020721-50-0	-0.38
010377-52-3	-0.21	014934-37-3	0.81	020725-03-5	-0.42
010418-03-8	0.72	014984-21-5	0.21	020772-23-0	-0.18
010482-79-8	-0.36	015082-28-7	-0.19	020818-25-1	0.10
010526-07-5	0.47	015185-43-0	1.83	021145-77-7	0.35
010540-29-1	1.51	015299-99-7	-0.36	021255-69-6	0.15
012270-13-2	1.21	015676-16-1	-0.26	021637-25-2	1.26
013080-86-9	1.26	015940-86-0	-0.22	021888-98-2	-0.35
013080-89-2	0.42	016178-48-6	0.67	022287-56-5	-0.36
013161-28-9	0.23	016766-09-9	-0.07	022395-24-0	-0.28
013171-00-1	-0.35	016803-97-7	-0.24	022494-42-4	-0.32
013245-90-4	0.23	017051-01-3	-0.09	022525-43-5	-0.03
013280-61-0	0.69	017230-88-5	0.69	023001-29-8	0.58
013285-10-4	0.19	017321-77-6	-0.24	023060-42-6	-0.20
013288-70-5	-0.19	017540-75-9	-0.21	023110-15-8	-0.44
013401-40-6	-0.03	017610-24-1	0.16	023239-51-2	-0.39
013403-01-5	-0.28	017615-73-5	-0.29	023582-02-7	0.07
013450-99-2	-0.21	017816-11-4	-0.29	023807-28-5	-0.07
013451-02-0	0.41	017924-92-4	-0.35	023941-48-2	1.06
013455-36-2	-0.21	018434-12-3	0.23	024136-83-2	1.11
013464-24-9	0.26	018524-94-2	0.26	024140-30-5	0.40

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
024316-19-6	-0.21	033345-17-4	0.37	051595-91-6	-0.39
024447-78-7	-0.10	033854-16-9	-0.14	052078-66-7	1.37
025152-49-2	1.60	034084-50-9	-0.15	052125-43-6	-0.20
025312-34-9	-0.41	034140-59-5	-0.27	052210-18-1	-0.40
025425-12-1	0.26	034562-31-7	-0.32	053213-82-4	1.41
025973-55-1	-0.13	034661-75-1	-0.29	053340-16-2	0.84
026002-80-2	-0.05	036148-59-1	3.82	053817-44-0	-0.40
026227-73-6	-0.26	036536-22-8	1.37	054395-52-7	1.00
026266-77-3	0.48	036557-05-8	-0.23	054464-57-2	-0.37
026444-49-5	-0.07	037248-47-8	1.25	055179-31-2	-0.35
026544-23-0	-0.19	037599-83-0	0.04	055285-14-8	-0.38
026846-41-3	-0.22	037832-65-8	0.15	055290-05-6	1.16
027580-14-9	0.19	038103-06-9	0.78	055741-10-1	-0.33
027766-45-6	-0.37	038304-91-5	-0.35	055760-09-3	-0.20
027969-56-8	-0.02	038594-96-6	0.16	056073-10-0	-0.26
028573-66-2	0.03	039123-82-5	0.70	056114-47-7	-0.41
028772-56-7	0.29	039201-42-8	-0.17	056356-15-1	-0.30
028911-01-5	-0.37	039515-40-7	-0.36	056406-50-9	0.03
029036-02-0	0.13	039604-29-0	0.16	056701-24-7	-0.29
029743-08-6	-0.37	040013-87-4	0.96	056803-37-3	-0.02
029761-21-5	-0.41	040070-59-5	0.37	057609-72-0	1.31
029854-52-2	-0.40	040427-75-6	-0.18	057808-65-8	-0.06
030203-11-3	-0.18	041294-56-8	0.50	057835-99-1	-0.17
030457-67-1	0.84	041295-28-7	-0.30	057893-27-3	-0.36
030633-94-4	-0.43	041729-43-5	1.09	057900-42-2	-0.21
031580-45-7	0.82	042373-04-6	1.23	058243-85-9	-0.34
031605-03-5	-0.31	042891-16-7	-0.24	058243-87-1	-0.44
032222-06-3	0.98	043061-75-2	0.65	058969-01-0	0.35
032383-76-9	-0.05	045016-95-3	-0.28	060241-55-6	-0.44
032388-55-9	0.34	047300-91-4	0.80	060354-76-9	-0.14
032638-88-3	0.26	050543-78-7	-0.45	060628-96-8	-0.19
033089-61-1	0.27	050679-08-8	0.50	060869-68-3	-0.35
033203-82-6	0.21	051123-09-2	0.02	062625-21-2	0.25
033229-34-4	-0.43	051325-91-8	0.03	062625-22-3	0.02

CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA	CAS 番号	推算 logRBA
062625-29-0	-0.28	068555-55-5	-0.44	106246-33-7	0.20
062669-60-7	-0.35	068716-15-4	0.72	106917-31-1	0.17
062669-66-3	-0.04	068845-02-3	-0.12	109423-33-8	1.57
062669-75-4	-0.43	068921-79-9	1.88	110488-70-5	0.56
062669-77-6	-0.39	069014-14-8	0.65	111075-94-6	-0.22
063041-90-7	-0.21	069409-94-5	-0.03	111753-62-9	-0.16
063134-09-8	0.30	070124-77-5	0.01	111812-58-9	0.31
063134-29-2	0.20	070321-86-7	0.67	111872-58-3	0.50
063148-81-2	1.12	070356-09-1	-0.27	111991-09-4	-0.41
063148-98-1	0.80	070729-59-8	-0.30	112410-23-8	0.51
063226-13-1	-0.13	070851-60-4	-0.14	119446-68-3	-0.13
063407-54-5	-0.10	071215-81-1	-0.22	127519-17-9	-0.20
063549-51-9	0.92	071561-11-0	-0.22	131860-33-8	-0.28
063675-72-9	-0.43	071626-11-4	-0.20	137085-37-1	-0.36
063837-33-2	-0.29	072814-85-8	1.46		
063870-30-4	0.54	072906-30-0	1.14		
063870-31-5	0.85	073276-70-7	0.94		
063870-45-1	1.15	073573-88-3	0.15		
063935-38-6	-0.24	074050-98-9	-0.21		
066072-38-6	-0.24	075330-75-5	0.11		
066441-23-4	-0.36	076350-90-8	-0.24		
067485-29-4	0.64	076824-35-6	0.73		
067801-08-5	-0.34	077883-43-3	0.66		
067801-20-1	-0.38	078617-12-6	-0.05		
067801-36-9	-0.14	080060-09-9	-0.18		
067859-71-6	-0.21	080844-07-1	0.29		
067952-50-5	-0.39	082211-24-3	-0.23		
068015-60-1	0.39	083164-33-4	0.00		
068140-48-7	0.15	083846-85-9	-0.02		
068189-23-1	0.22	087818-31-3	-0.40		
068359-37-5	-0.24	087820-88-0	-0.26		
068443-35-6	-0.34	088107-10-2	0.01		
068527-78-6	0.36	098319-26-7	0.37		
068527-98-0	0.28	103079-11-4	1.11		

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

核内受容体作用物質による生体標的分子相互作用への影響の解析と評価手法の開発

分担研究者 小野 敦

医薬基盤研究所・基盤研究部・トキシコゲノミクスプロジェクト主任研究員

研究要旨

本研究では、核内受容体作用物質の化合物特異的もしくは組織特異的な生体作用を検出・評価する系の構築のため、受容体に作用を有する物質が、その標的分子であるホルモン受容体との結合により他の生体分子との相互作用を変化させることに着目し、リガンド結合により受容体と相互作用する種々の分子との相互作用変化を SPR バイオセンサーやマスペクトル等を用いて解析する手法を確立し、得られた結果と生体作用との関連について検討を行うことを目的としている。本年度は、これまで開発を進めてきた活性型 ER を特異的に認識する TIF2 ペプチドを用いた SPR スクリーニング法の拡張として、新たにアポ型 ER 認識ペプチドと ER との相互作用解析を組み合わせることで化合物の受容体作用についてこれまでと異なる観点から解析し、化合物をクラス分類する手法について他のスクリーニング系などで ER 受容体への作用が検出されている化合物について実際にスクリーニングを行い検討を行った。また、新規の相互作用分子探索のための検討を行った。

A. 研究目的

化学物質が生物の内分泌系をかく乱し、野生生物及びヒトの健康に影響を及ぼすことが懸念されている。その一方、我々の現代生活においては膨大な種類の化学物質が利用されているため、これらの化学物質の生体影響について早急に調査する必要がある。一方、これまでの研究より同程度のホルモン様作用を示す化合物であってもその生体作用が化合物ごとに異なることが示されており、科学的に裏付けられた対応が求められている。しかし、核内受容体作用物質の標的分子である核内受容体及びその下流のレギュレーションについては未解明の部分も多く、個々のホルモン様作用物質の内分泌かく乱性による生体影響や危険性についての評価は依然困難であり、化合物の内分泌かく乱メカニズムに即した信頼性の高いスクリーニング系の構築が求められている。内分泌ホルモンは、その「特異的」受容体と結合することでその作用を発現する。核内受容体はリガンドとの結合により立体構造が変化して、制御下にある遺伝子のプロモ

ーター領域に存在する受容体レスポンスエレメントにコファクターをリクルートしてその転写を制御し、引き続く生体反応を惹起する。本研究では、受容体作用物質が標的分子であるホルモン受容体との結合により他の生体分子との相互作用を変化させることに着目し、種々の分子と受容体相互作用の変化を SPR バイオセンサーやマスペクトル等を用いて解析する手法を構築し、その変化と生体作用との関連について検討を行う。核内受容体作用リガンドが受容体構造に及ぼす影響が化合物特異的に異なることは、これまでも報告されているが、それらを生体作用との関連から解析する試みはなされていない。また近年の遺伝子発現解析技術の発達によりそれぞれの化合物の暴露による反応結果としての遺伝子発現変化が化合物ごとに異なる情報も蓄積されつつあるが、全てのホルモン受容体作用物質について多数の臓器で解析を行うことは困難である。一方、内分泌かく乱性が危惧される物質の作用分子である核内受容体は、そのものが転写調節因子であり化学物質が結合した

5. 新規相互作用分子探索に関する検討

新たに、核内受容体と特異的な相互作用する分子の探索のため、これまでに、ER を始めとした核内受容体との相互作用が報告されている分子の相互作用部位のアミノ酸配列を有するペプチドを合成して ER α ・ β との相互作用について検討を行った。さらに、これまで相互作用が報告されていない分子についても、核内受容体と相互作用に関与すると思われるアミノ酸配列部位を有するタンパク質を NCBI データベースより blast サーチにより検索した。得られたアミノ酸配列と、これまでの研究結果から相互作用する可能性が高いペプチドを合成し、同様に ER α ・ β との相互作用について検討を行った。

C. 研究結果

1. アポ型受容体相互作用ペプチドと ER 相互作用からの受容体作用の検討

これまでの研究により SPR 系において、我々は非活性型 ER のみに反応を示すペプチド apo1 を見出した。一方、アンタゴニスト結合型もしくは非活性型 ER との結合が報告されているコリプレッサー SMRT、NcoR の核内受容体相互作用モチーフ (CoRNR ボックス) を含むペプチドとの相互作用は、活性型・非活性型 ER のいずれにおいても認められなかった。そこでアポ型受容体相互作用ペプチドと受容体相互作用特性について検討するため、代表的なリガンド存在下における TIF2 ペプチドとの相互作用との比較解析を行った。ER α を用い E2 濃度依存性について検討したところ、TIF2 との相互作用は濃度依存的に上昇するのに対して、apo1 との相互作用は低下した (Fig.1)。ER β では、同様の傾向を示すものの、リガンド非存在下での apo1 との結合は ER α に比べ弱かった (Fig.2)。ER α と ER β で活性に差のあるゲニスタインを用いて、TIF2 と apo1 との相互作用の解析を行ったところ、apo1 相互作用の結果を用いることで、全ての受容体分子がリガンド分子と結合する濃度の検出が可能となり、同じ濃度下での TIF2 相互作用の結果から、共存する化合物の ER 活性化度の違いを比較可

能であることが示された (Fig.3)。次にアンタゴニストである 4OH-タモキシフェン及び弱いアゴニストである HPTE について解析を行ったところ、ER-apo1 相互作用はいずれにおいても濃度依存的低下を示し、このとき ER-TIF2 相互作用の結果から化合物結合が ER に及ぼす影響を分別可能であることが示された (Fig.5)。

2. アポ型受容体相互作用ペプチドを用いた拡張 SPR 系における化合物スクリーニングに関する検討

実際に、活性型 ER 結合ペプチド (TIF2) と非活性型 ER 認識ペプチド (apo1) を用いた拡張 SPR スクリーニング系としての有用性について検討する目的で、これまでの大規模スクリーニングにおいて ER への作用が示されている化合物を用いた解析を行った。始めに化合物濃度を 10^{-5} M に固定して ER α とインキュベートし apo1, TIF2 両者の相互作用を検討した。化合物によって TIF2 相互作用が同程度であっても、apo1 相互作用には差が認められ、ER との実際の結合の程度と、アゴニスト型構造への変化の程度の差を検討可能であることが示された (Fig.5)。各種化合物について、濃度を変えて検討した結果のプロットから、濃度の上昇によるプロット上の変化の方向性から、アゴニスト型、アンタゴニスト型、及びその中間の性質を有する化合物の区分が可能であることが示された (Fig.6)。

3. 特異的相互作用分子探索に関する検討

受容体作用解析に有用な相互作用分子の探索のため核内受容体との相互作用に関与するといわれるアミノ酸配列相同部位を有するたんぱく質の受容体との相互作用部位及びその相同配列について、ペプチドを合成して、代表的な数種のリガンド存在下における ER α ・ β との相互作用について検討を進めた。本年度は、約 100 種のアミノ酸配列候補を文献やデータベース探索によりリストアップし、そのうちアミノ酸鎖二次構造情報などをもとに可能性の高いと思われる 10 種のペプチドのペプチドを合成し、ER α 及び ER β について代表的

な各種リガンドとの共存下での結合活性について検討を進めた。検討したペプチドのうち、PGC-1 由来の LxxLL 部位を含むペプチドは ER α とはいずれのリガンド存在下においてもほとんど結合活性を示さないのに対して、アゴニストの存在下において ER β 特異的な相互作用が認められた(Fig.7)。一方、本年度検討したその他のペプチドについては SPR 系においては ER との相互作用は非常に弱い、もしくは認められなかった。

D. 考察

これまでに構築した ER 作用物質の SPR スクリーニング系においては、活性型 ER を検出する分子をプローブとして用いてきた。本年度は以前の解析でアポ型 ER α と特異的に結合することが示された apo1 ペプチドの SPR スクリーニングへの利用を検討する目的で代表的リガンド存在下での ER β との相互作用解析、及び実際の化合物スクリーニングを行い結果を解析することにより化合物分類について検討した。ER 作用機知のリガンド数種について化合物濃度と ER α 、 β と TIF2、apo1 との相互作用解析を行った結果、ER β については apo1 結合は弱いものの ER α 同様アポ型 ER 濃度依存的に結合が認められ、apo1 と TIF2 との結合量比からゲニスタインの ER 分子種選択性についてこれまでよりも明確に検討可能であることや、弱いアゴニストや、アンタゴニストの区分が可能であることが示された。実際に化合物スクリーニングにおける有用性の検証のためのスクリーニングを実施したところ、ER のリガンド占有率、受容体活性化率を同時に定量化することでアゴニスト型、アンタゴニスト型、及びその中間の性質を有する化合物の区分が可能であることが示された。核内受容体による生体作用は、多数の因子とのインターバランスにより調節されると想定されることから、ER の結合リガンドによる特異構造を認識する多種の生体分子との相互作用プロファイルを解析することが出来ればさらに詳細なメカニズムに即した化合物スクリーニングが可能になると考えられる。

そこで、ER と特異的な相互作用活性を有する新たな分子プローブの探索のため、本年度は核内受容体との相互作用に関与するといわれるアミノ酸配列相同部位を有するたんぱく質の受容体との相互作用部位及びその相同配列について、ペプチドを合成して、代表的な数種のリガンド存在下における ER α ・ β との相互作用について検討を進めた。検討の結果、PGC-1 由来の LxxLL 部位を含むペプチドが ER β 特異的な相互作用活性を示した。PGC-1(PPARgamma-coactivator-1)は、PPAR γ のコファクターとして知られる分子であり、ER との相互作用についてはこれまでに報告はあるもののその生物学的な意味付けは不明である。また、PGC-1 の関連分子である PERC (PGC-1 related Estrogen Receptor Coactivator)は、その LxxLL ドメインにおいて ER α と E2 依存的に結合するが、ER β とは結合しないとの報告もある。今回の結果では PGC-1 はアゴニスト存在下において ER β とこれまで用いてきた TIF2 と同程度の相互作用活性を有することを示しており、不明の部分の多い ER α ・ β の生体内における機能分担のメカニズムと関連するものと考えられる。一方、本年度検討したその他のペプチドについては SPR 系においては ER との相互作用は非常に弱い、もしくは認められなかった。ただしこれらのペプチドの一部は PGC-1 同様に他の受容体との結合が報告されているものもあり、今後は他の受容体との結合についても検討を進める。

E. 結論

核内受容体作用物質の化合物特異的もしくは組織特異的な生体作用を検出・評価する系の構築のため、リガンド結合により受容体と相互作用する種々の分子との相互作用変化を SPR バイオセンサーやマスマススペクトル等を用いて解析する手法の検討を目的として、本年度は、これまでに構築した SPR バイオセンサーを用いた核内受容体相互解析系の拡張としてアポ型 ER 認識ペプチドと ER との相互作用解析を組み合わせることで、化合物の受容体作用、ER のリガンド占有率、受容体活性化率を

同時に定量化することでアゴニスト型、アンタゴニスト型、およびその中間の性質を有する化合物のこれまでより明確な区分が可能であることが示された。また、新たな特異的相互作用分子の探索により PPAR γ のコファクターとして知られる PGC-1 が ER β 特異的に相互作用することが明らかとなった。今後、さらに多くの特異的相互作用分子相互作用を統合的に解析する系を構築することで、より詳細なメカニズムに即した化合物スクリーニングが可能になり、個々の化合物についてより多面的に内分泌かく乱作用を検討可能になると結論づけられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

誌上発表

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. 20, 611-616.

学会発表

A.Ono , T.Urusidani, T.Miyagishima, T.Nagao, "Toxicogenomics comparison of the species difference of PPARalpha ligand" (#989), Society of Toxicology 45th Annual meeting, San Diego, CA, USA (2006.3.7)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

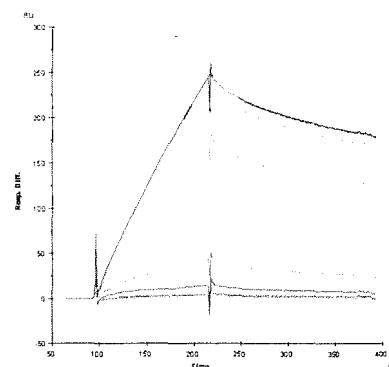
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ERa-LxxLL



ERa-apo1

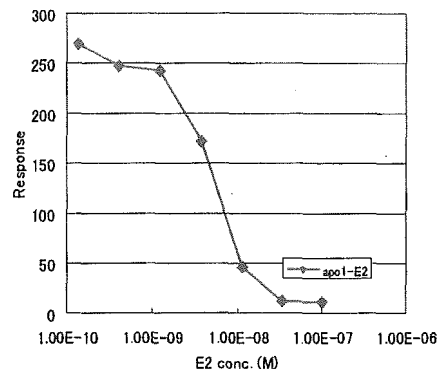
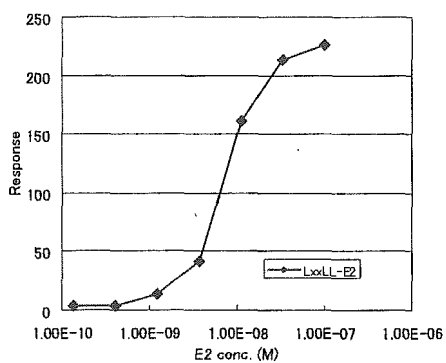
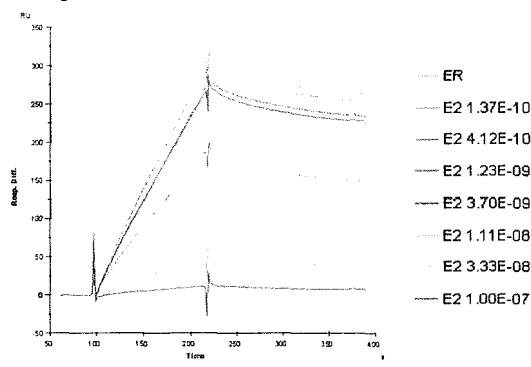
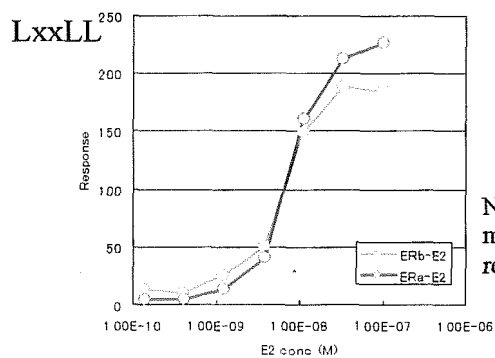
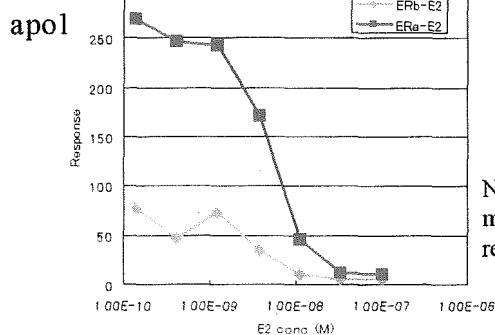
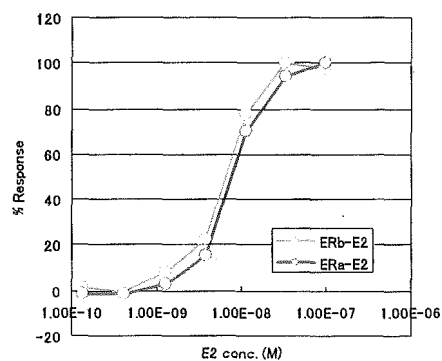


Fig.1 E2 concentration dependency of ER α and ApoER recognition peptide interaction



Normalized to maximum response



Normalized to maximum response

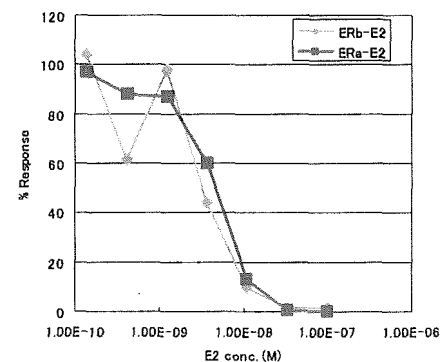


Fig.2 Comparison of ER α and ER β interactions with ApoER recognition peptide

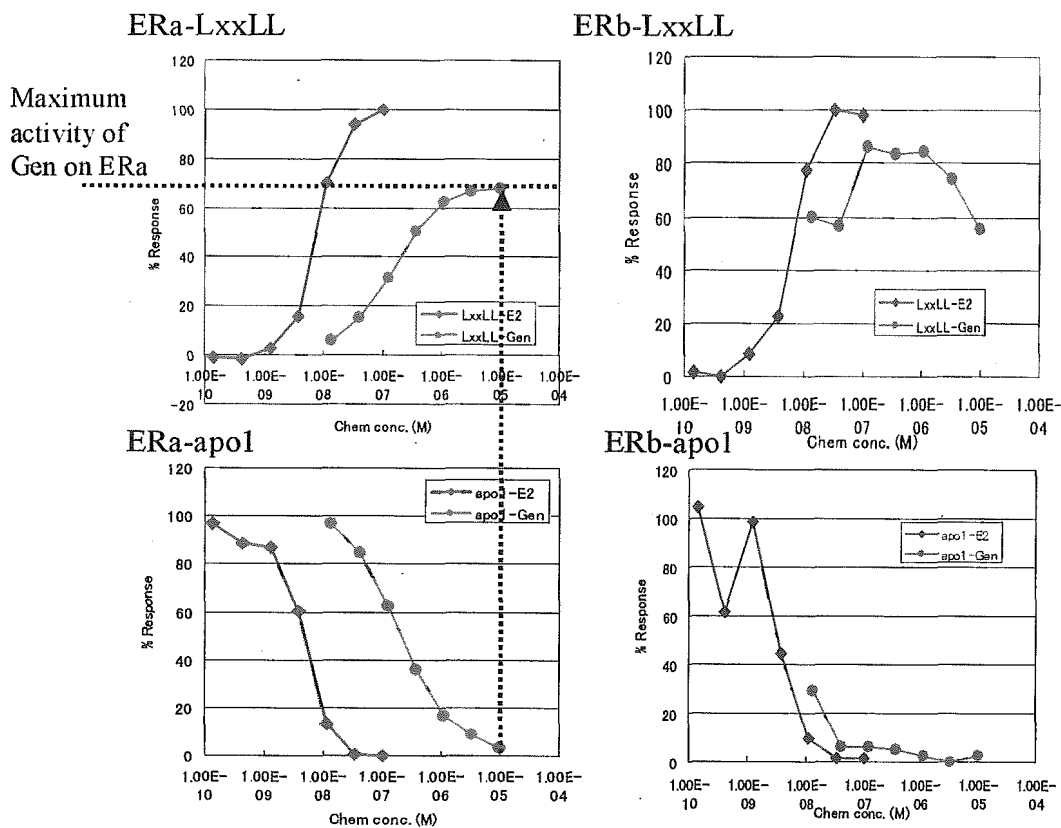


Fig.3 ER subtype selectivity of Genistein

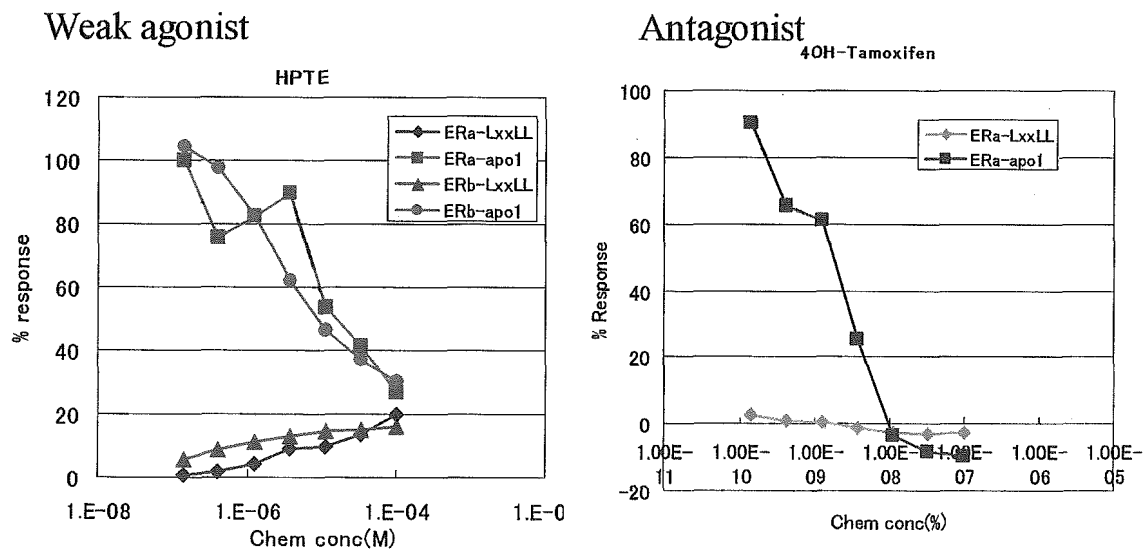


Fig.4 Response of anti-estrogenic compounds

弱いアゴニストやアンタゴニストでは、ER-LxxLL相互作用は非常に弱い、もしくは認められないのに対して化合物濃度に応じてER-apo1相互作用の低下が認められた。→アポ型受容体は減少

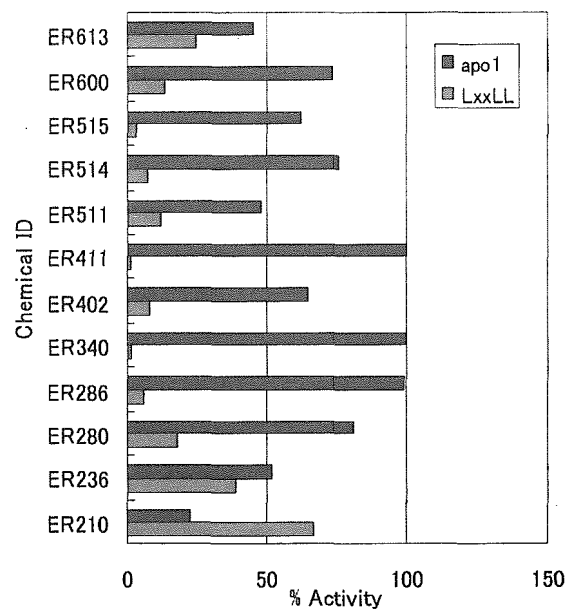


Fig.5 Application of apo1 peptide to high throughput screening
ER α (10nM)を、それぞれの化合物(10⁻⁷M)とインキュベートして測定した

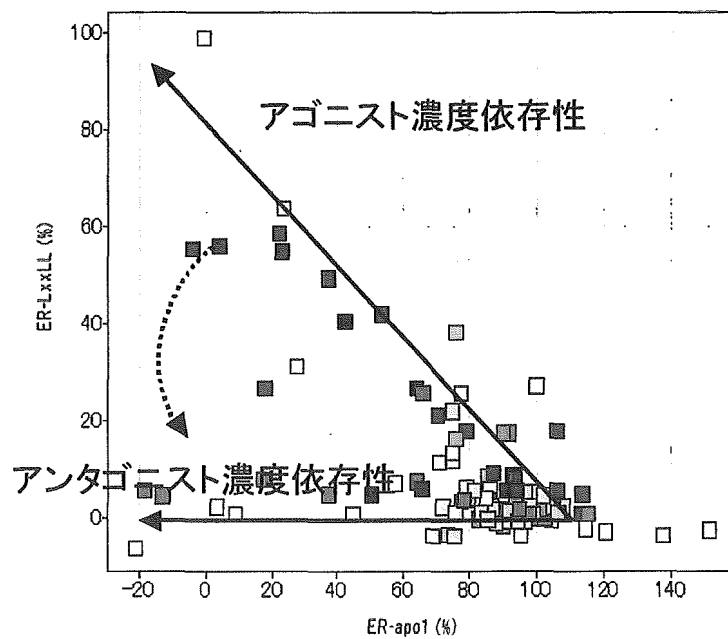


Fig.6 活性型・不活性型受容体相互作用の連携解析によるトリガンド作用の評価

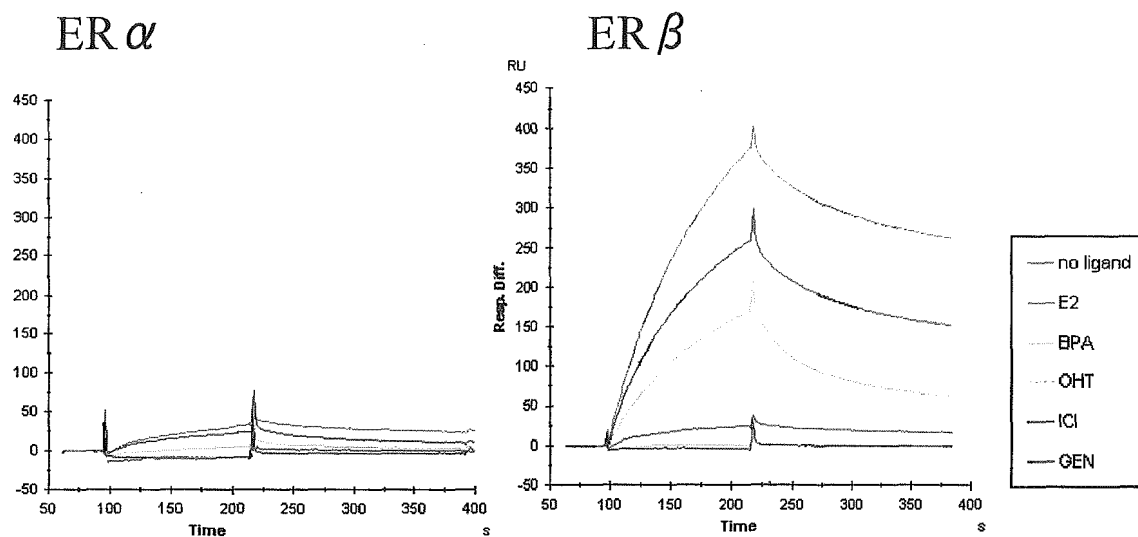


Fig.7 ER subtype specific interaction of PGC-1 peptide

TIF2-2	LKEKHKILHRLQLDS
PGC-1	EAEPSLLKKLLLAP

Fig.8 Amino acid sequences of LxxLL motif of TIF2M2 and PGC-1 peptides

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)

分担研究報告書

受容体作用物質ターゲット細胞の転写制御関連分子プロファイルの研究

分担研究者:小原 有弘

(独)医薬基盤研究所 細胞資源研究室研究員

研究要旨

核内受容体や関連する転写制御因子の発現に関しての網羅的、詳細な比較検討を行うため内分泌かく乱化学物質のターゲットと成り得る臓器に由来する細胞株を10種選択し、形態観察記録、倍加時間算出をしながら細胞培養を行うとともに RNA を抽出した。抽出した RNA を用いて 47 種の核内受容体遺伝子の TaqMan® プローブの感度確認を行い約 7 割の受容体に関して定量的な結果が得られることを確認した。また、47 種の核内受容体を含む 380 種の TaqMan®プロローブを用いて TaqMan® Low Density Array を作製した。

A. 研究目的

培養細胞を用いた高速分析系は各国で開発が進められており、様々な細胞が用いられている。エストロゲン受容体を始めとする核内受容体のリガンドは非常にリダグダントに他の受容体に作用することが明らかになっており、このため用いた細胞によってその応答性が大きく異なることもあり、結果の比較評価を困難にしている。この多様性は国際的バリデーションの際には統一性の問題となるものの、科学的には個体差や臓器特異性の関連情報源と成り得る。本研究では、内分泌かく乱化学物質のターゲットと成り得る臓器に由来する細胞株を中心に、今までに行われていないところの個々の細胞株におけるターゲット分子を含む各種の核内受容体や関連する転写制御因子の発現に関しての網羅的、詳細な比較検討を行い、感受性差と関連分子の発現との解析よ

り化学物質の作用特異性、個体差や臓器特異性の情報源としての有効性を検討する。

B. 研究方法

<細胞に関して>

MCF-7(乳癌)

エストロゲン受容体陽性細胞として広く内分泌かく乱化学物質のスクリーニングに使用されている細胞。

培地:Eagle's minimal essential medium with NEAA, 1.5g/l NaHCO₃, 1mM pyruvate and 0.01mg/ml insulin with 10% fetal calf serum.

継代方法:Cells are harvested after 0.25% trypsin and 0.02% EDTA treatment.

NEC14(精巣)

ヒト精巣テラトカルチノーマ由来の細胞種で