

201035022A

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

コンピュータシミュレーションによる化学物質の
有害性予測の迅速化・高度化に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

(H22-化学-一般-001)

研究代表者 栗原 正明

平成23(2011)年 3月

平成22年度 総括・分担研究報告書

コンピュータシミュレーションによる化学物質の
有害性予測の迅速化・高度化に関する研究

目 次

I. 総括研究報告

コンピュータシミュレーションによる化学物質の有害性予測の迅速化・高度化に関する研究

栗原 正明 1

II. 分担研究報告書

1. 構造活性相関の最適化

栗原 正明 7

2. 化学物質の構造の精密化・高度化

出水 庸介 53

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
総括研究報告書

コンピュータシミュレーションによる化学物質の有害性予測の
迅速化・高度化に関する研究

研究代表者：栗原正明 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 室長

研究要旨

本年度は研究の基盤整備に重点を置き、研究事業を遂行した。特に、毒性データベースの選択・作成、2D-QSARのモデルを構築、化学計算による化学物質の構造の高度化・精密化を行った。NTP（National Toxicology Program）の発ガン性データから抽出した278化合物の発ガン性データセットの構築を行った。それを基にADMEWORKS/ModelBuilderを用いて定性モデルを構築した。記述子はソフトウェアが有する372個を使用した。その結果、62個の記述子を用いた定性モデルの構築に成功した。さらに、既存化学物質の復帰突然変異試験データセット（277化合物）の全ての化合物の最安定構造（最安定コンフォマー）を計算した。方法は、分子力学計算（MMFF, OPLS2005力場等）を用いたコンフォメーション探索により最安定構造を求めた。ソフトウェアはシュレディンガー社のMacromodelを用いた。

研究分担者

出水 庸介 国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部
主任研究官

A. 研究目的

国民生活の安全の観点から、化学物質の毒性に関する情報の取得が喫緊の課題である。しかし、動物を用いる安全性試験は莫大な時間と費用がかかるため、毒性が未知のすべての化学物質について動物試験により毒性を評価することは不可能である。そこで、構造活性相関、特にコンピュータを利用した定量的構造活性相関（QSAR）による毒性予測が化学物質管理

の観点から非常に重要である。現在までいくつかの予測システムが存在するが、システム（予測法）の評価については統一的な検証はない。本研究では、現在ある予測法を評価するとともに、様々な手法により、より高度な新しい予測システムを開発する。それにより、厚生労働行政のスタンダードとなる毒性予測システムを構築し、化学物質の毒性予想データベースを構築する。

B. 研究方法

データセットの作成

構造活性相関に用いるデータセットを作成する。復帰突然変異試験、発ガン性試験に関

してそれぞれ1つずつ合計2つのデータセットを作成した。

QSAR モデルの作成

NTP (National Toxicology Program) の発ガン性データから抽出したデータセット 278 化合物の Carcinogenicity の QSAR 法の検討を行った。QSAR 法は統合計算化学システム ADMEWORKS/ModelBuilder (富士通九州システムズ) を用いた。本年度は定性モデルを構築した。判別関数: Discriminant Function を用いた。妥当なモデルを作成した。

化学物質の構造の精密化、高度化

化学物質データベースのすべてについて分子力学計算 (MMFF, OPLS2005 力場等) を用いたコンフォメーション探索により最安定構造を計算した。ソフトウェアはシュレディンガー社の Macromodel を用いた。

C. 研究結果

278 化合物の発ガン性データセットの構築を行った。(別表 1, 2)

ADMEWORKS/ModelBuilder を用いて構造活性相関の定性モデルを構築した。記述子はソフトウェアが有する 372 個を使用した。

Average Predictive Ability	
Overall	86.6426%
+	81.982 %
-	89.759 %

復帰突然変異試験データセット (277 化合物) 全ての化合物の最安定構造 (最安定コンフォマー) を計算した。(別表 3)

D. 考察

ここで用いた方法論でも妥当な構造活性相関モデルが作成できることがわかった。今後、様々な方法論の検証に適応でき

る。既存の毒性データベースにおける化合物の構造は不備が多い。2次元構造においてすら、特に構造異性体に関しては不明なものが多い。この構造を使って構造活性相関を行っても良い結果は得られない。今後、構造をどのように扱うかは重要な問題になる。

E. 結論

構造活性相関の方法論を検証・評価するためのデータセットを作成できた。そのデータセットを用いて構造活性相関の定性モデルを構築した。また、今後三次元構造を利用した構造活性相関を検討するために必要な、データセットの全ての化合物の精密なエネルギー的に安定な三次元構造を計算により求めた。

F. 健康危機情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

コンピュータシミュレーションを用いた薬物設計および違法薬物等の活性予測

栗原正明

国立医薬品食品衛生研究所報告, 128, 29-33(2010)

(論文発表-参考: コンピュータシミュレーションを含むもの)

Controlling the helical screw sense of peptides with C-terminal L-valine

Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Okuda, H., Kurihara, M.

J. Pept. Sci. 16, 153-158(2010)

Solid-state conformation of diastereomeric

- Pro-Pro-(Aib)₄ sequences
 Oba, M., Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.
Tetrahedron, **66**, 2293–2296 (2010)
- Conformational analysis of water-soluble oligopeptide composed of chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acids
 Demizu, Y., Tanaka, M., Suemune, H., Doi, M., Sato, Y., Okuda, H., Kurihara, M.
Peptide Science 2009, 381-382(2010)
- Controlling the helical screw sense of peptides by N-terminal proline
 Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Oba, M., Tanaka, M., Doi, M., Nagasawa, K., Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.
Peptide Science 2009, 383-384(2010)
- Sequence-specific cleavage of DNA by peptide nucleic acids conjugated with metal complexes
 Sugiyama, T., Ninomiya, K., Imamura, Y., Kurihara, M., Takano, M., Kittaka, A.
Peptide Science 2009, 425-426(2010)
- Conformations of peptides containing a chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acid within the sequence of Aib residues
 Demizu, Y., Tanaka, M., Doi, M., Kurihara, M., Okuda, H., Suemune, H.
J. Pept. Sci. **16**, 621-626(2010)
- Three-Dimensional Structural Control of Diastereomeric Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib Sequences in the Solid State
 Demizu, Y., Doi, M., Sato, Y., Tanaka, M., Okuda, H., Kurihara, M.
J. Org. Chem., **75**, 5234-5239 (2010)
- Stabilized α -helix-catalyzed enantioselective epoxidation of α,β -unsaturated ketones
 Nagano, M., Doi, M., Kurihara, M., Suemune, H., Tanaka, M.
Org. Lett., **12**, 3564-3566 (2010)
- Facile synthesis of stereoisomers of the non-secosteroidal ligand LG190178 and their evaluation using the mutant vitamin D receptor
 Demizu, Y., Nakatsu, A., Sato, Y., Honzawa, S., Yamashita, A., Sugiura, T., Kittaka, A., Kato, S., Okuda, H., Kurihara, M.
Lett. Org. Chem. **8**, 43-47 (2011)
- Design of a stabilized short helical peptide and its application to catalytic enantioselective epoxidation of (E)-chalcone
 Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Nagasawa, K., Okuda, H., Kurihara, M.
Tetrahedron Lett., **52**, 798-801 (2011)
- Conformational studies on peptides containing α,α -disubstituted α -amino acids: chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acid as an α -helical inducer
 Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Okuda, H., Nagano, M., Suemune, H., Tanaka, M.,
Org. Biomol. Chem., **9**, 3303–3312(2011)

2. 学会発表

定量的構造活性相関 (QSAR) 等による
違法薬物の活性予測

栗原 正明, 出水 庸介, 佐藤 由紀子, 花
尻 瑠理, 合田 幸広, 奥田 晴宏

第 54 回 日本薬学会 関東支部大会
(2010.10)

定量的構造活性相関 (QSAR) 等による
活性予測の応用

栗原 正明, 出水 庸介, 佐藤 由紀子,
花尻 瑠理, 合田 幸広, 奥田 晴宏

日本薬学会第 131 年会 (2011.03)

(論文発表-参考: コンピュータシミュ
レーションを含むもの)

新たな水素結合ネットワークを指向し
た VDR リガンド

出水 庸介, 佐藤 由紀子, 竹内 由起, 落
合 鋭士, 堀江 恭平, 角田 真二, 上村 み
どり, 奥田 晴宏, 栗原 正明

日本ケミカルバイオロジー学会第 5 回
年会 (2010.5)

Development of non-secosteroidal VDR
ligands

Demizu, Y., Sato, Y., Ochiai, E., Horie, K.,
Kakua, S., Takimoto-Kamimura, M.,
Okuda, H., Kurihara, M.

The 21st French-Japanese Symposium on
Medicinal and Fine Chemistry (2010.5)

Computational study on helical structure
of α,α -disubstituted oligopeptides
containing chiral α -amino acids

M. Kurihara, Y. Demizu, Y. Sato, N.
Yamagata, H. Okuda, M. Nagano, M. Doi,
M. Tanaka, H. Suemune

31'st European Peptide Symposium

(2010.09)

Structural control of diastereomeric
Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib sequences.

Y. Demizu, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H.
Okuda, M. Kurihara

31'st European Peptide Symposium
(2010.09)

ヘリカルペプチドの制御と核内受容体
転写阻害物質への応用

山縣 奈々子, 出水 庸介, 佐藤 由紀子,
長澤 和夫, 土井 光暢, 田中 正一, 奥
田 晴宏, 栗原 正明

反応と合成の進歩シンポジウム
(2010.11)

ノンセコ VDR リガンドの創製と結合
様式の解析

出水 庸介, 佐藤 由紀子, 落合 鋭士, 堀
江 恭平, 高木 健一郎, 角田 真二, 上村
みどり, 奥田 晴宏, 栗原 正明

第 29 回 メディシナルケミストリーシ
ンポジウム (2010.11.)

Computational study on conformation of
oligopeptides containing α , α -
disubstituted amino acids

M. Kurihara, Y. Demizu, Y. Sato, N.
Yamagata, H. Okuda, M. Nagano, M. Doi,
M. Tanaka, H. Suemune

5th International Peptide Symposium
(2010.12)

Conformational studies of diastereomeric
-Leu-Aib- peptides

Y. Demizu, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H.
Okuda, M. Kurihara

5th International Peptide Symposium

(2010.12)

Design of short α -helical peptides for transcriptional inhibitor of nuclear receptor
N. Yamagata, Y. Demizu, Y. Sato, K. Nagasawa, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara

5th International Peptide Symposium

(2010.12)

Controlling the helical screw sense of Aib-based peptides with chiral α -amino acids

Demizu, Y., Sato, Y., Tanaka, M., Doi, M., Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

α, α -ジ置換アミノ酸を含むオリゴペプチドのコンフォメーション予測と解析

栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介, 山縣奈々子, 奥田晴宏, 長野正展, 土井光暢, 田中正一, 末宗 洋

日本薬学会第 131 年会 (2011.03)

L/D -アミノ酸およびジ置換アミノ酸によるペプチド二次構造の制御

矢吹悠, 出水庸介, 佐藤由紀子, 土井光暢, 田中正一, 奥田晴宏, 栗原正明

日本薬学会第 131 年会 (2011/03)

ノンセコ VDR リガンドの創製と VDR との相互作用解析

竹内由起, 野島萌子, 出水庸介, 佐藤由紀子, 井上英史, 奥田晴宏, 栗原正明, 落合鋭士, 堀江恭平, 高木 健一郎, 角田 真二, 上村 みどり

日本薬学会第 131 年会 (2011.03)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 (参考:コンピュータシミュレーションを用いたスクリーニング法)

グルコシダーゼ活性阻害用組成物及びそのスクリーニング方法

特願 2011-072427

発明者: 袴田 航, 西尾俊幸, 栗原正明, 武部 豊

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

分担研究課題：構造活性相関の最適化に関する研究

研究分担者：栗原正明 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 室長

研究要旨

本年度のこの分担研究では、毒性データベースの選択、その QSAR のモデル構築を目的とした。NTP（National Toxicology Program）の発ガン性データから抽出した 278 化合物の発ガン性データセットの構築を行った。ADMEWORKS/ModelBuilder を用いて定性モデルを構築した。記述子はソフトウェアが有する 372 個を使用した。その結果、62 個の記述子を用いた定性モデルの構築に成功した。

A. 研究目的

本プロジェクトではコンピュータシミュレーションによる構造活性相関解析（2D-QSAR, 3D-QSAR）、化合物-生体高分子（タンパク、核酸等）間相互作用評価解析により毒性が未知の化学物質の毒性学的影響を迅速に、高精度に予測するシステム（予測法）の構築を目的とする。本年度のこの分担研究では、毒性データベースの選択、その QSAR のモデル構築を目的とした。

B. 研究方法

NTP（National Toxicology Program）の発ガン性データから抽出したデータセット 278 化合物の Carcinogenicity の QSAR 法の検討を行った。QSAR 法は統合計算化学システム ADMEWORKS/ModelBuilder（富士通九州システムズ）を用いた。本年度は定性モデルを構築した。判別関数：Discriminant Function を用いた。妥当なモデルを作成し

た。

C. 研究結果

278 化合物の発ガン性データセットの構築を行った。（別表 1, 2）
ADMEWORKS/ModelBuilder を用いて定性モデルを構築した。記述子はソフトウェアが有する 372 個を使用した。

化合物データの読み込み・分類

Classification

By string value (2-class)



記述子の選択・計算

372 記述子を選択



特徴抽出

Missing Value Test

Zero Test

Correlation Test

Variance Test

Fisher's Ratio Test



判別関数モデルの作成

Interactive Least Squares

62 description (別表3)

Average Predictive Ability

Overall	86.6426%
+	81.982 %
-	89.759 %

D. 考察

ここで作成したモデルの評価については他のプログラムとの比較評価が必要である。しかし、ここで用いた方法論でも妥当なモデルが作成できることがわかった。

E. 結論

発ガン性データセットを作成し、さらにその定性モデルを構築した。ADMEWORKS/ModelBuilder を用いても定性モデルを作ることができることがわかった。モデルの評価、さらに良いモデルの構築、モデル作成前のクラスタリングの効果などを検討する準備が整った。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

コンピュータシミュレーションを用いた薬物設計および違法薬物等の活性予測

栗原正明

国立医薬品食品衛生研究所報告, 128, 29-33(2010)

(論文発表-参考: コンピュータシミュレーションを含むもの)

Controlling the helical screw sense of peptides with C-terminal L-valine

Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Okuda, H., Kurihara, M.
J. Pept. Sci. **16**, 153-158(2010)

Solid-state conformation of diastereomeric -Pro-Pro-(Aib)₄ sequences

Oba, M., Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.

Tetrahedron, **66**, 2293-2296 (2010)

Conformational analysis of water-soluble oligopeptide composed of chiral cyclic α, α -disubstituted α -amino acids

Demizu, Y., Tanaka, M., Suemune, H., Doi, M., Sato, Y., Okuda, H., Kurihara, M.
Peptide Science 2009, 381-382(2010)

Controlling the helical screw sense of peptides by N-terminal praline

Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Oba, M., Tanaka, M., Doi, M., Nagasawa, K., Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.

Peptide Science 2009, 383-384(2010)

Sequence-specific cleavage of DNA by peptide nucleic acids conjugated with metal complexes

Sugiyama, T., Ninomiya, K., Imamura, Y., Kurihara, M., Takano, M., Kittaka, A.

Peptide Science 2009, 425-426(2010)

Conformations of peptides containing a chiral cyclic α, α -disubstituted α -amino acid within the sequence of Aib

residues

Demizu, Y., Tanaka, M., Doi, M., Kurihara, M., Okuda, H., Suemune, H.
J. Pept. Sci. **16**, 621-626(2010)

Three-Dimensional Structural Control of Diastereomeric

Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib Sequences in the Solid State

Demizu, Y., Doi, M., Sato, Y., Tanaka, M., Okuda, H., Kurihara, M.
J. Org. Chem., **75**, 5234-5239 (2010)

Stabilized α -helix-catalyzed enantioselective epoxidation of α,β -unsaturated ketones

Nagano, M., Doi, M., Kurihara, M., Suemune, H., Tanaka, M.
Org. Lett., **12**, 3564-3566 (2010)

Facile synthesis of stereoisomers of the non-secosteroidal ligand LG190178 and their evaluation using the mutant vitamin D receptor

Demizu, Y., Nakatsu, A., Sato, Y., Honzawa, S., Yamashita, A., Sugiura, T., Kittaka, A., Kato, S., Okuda, H., Kurihara, M.
Lett. Org. Chem. **8**, 43-47 (2011)

Design of a stabilized short helical peptide and its application to catalytic enantioselective epoxidation of (E)-chalcone

Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Nagasawa, K., Okuda, H., Kurihara, M.
Tetrahedron Lett., **52**, 798-801 (2011)

Conformational studies on peptides containing α,α -disubstituted α -amino acids: chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acid as an α -helical inducer

Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Okuda, H., Nagano, M., Suemune, H., Tanaka, M.,
Org. Biomol. Chem., **9**, 3303-3312(2011)

2. 学会発表

定量的構造活性相関 (QSAR) 等による違法薬物の活性予測

栗原 正明, 出水 庸介, 佐藤 由紀子, 花尻 瑠理, 合田 幸広, 奥田 晴宏
第 54 回日本薬学会関東支部大会 (2010.10)

定量的構造活性相関 (QSAR) 等による活性予測の応用

栗原 正明, 出水 庸介, 佐藤 由紀子, 花尻 瑠理, 合田 幸広, 奥田 晴宏
日本薬学会第 131 年会 (2011.03)

(論文発表-参考: コンピュータシミュレーションを含むもの)

新たな水素結合ネットワークを指向した VDR リガンド

出水 庸介, 佐藤 由紀子, 竹内 由起, 落合 鋭士, 堀江 恭平, 角田 真二, 上村 みどり, 奥田 晴宏, 栗原 正明

日本ケミカルバイオロジー学会第 5 回年会 (2010.5)

Development of non-secosteroidal VDR ligands

Demizu, Y., Sato, Y., Ochiai, E., Horie, K., Kakua, S., Takimoto-Kamimura, M., Okuda, H., Kurihara, M.

The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (2010.5)

Computational study on helical structure of α,α -disubstituted oligopeptides containing chiral α -amino acids

M. Kurihara, Y. Demizu, Y. Sato, N. Yamagata, H. Okuda, M. Nagano, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune

31'st European Peptide Symposium (2010.09)

Structural control of diastereomeric Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib sequences.

Y. Demizu, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara

31'st European Peptide Symposium (2010.09)

ヘリカルペプチドの制御と核内受容体転写阻害物質への応用

山縣 奈々子, 出水 庸介, 佐藤 由紀子, 長澤 和夫, 土井 光暢, 田中 正一, 奥田 晴宏, 栗原 正明

反応と合成の進歩シンポジウム (2010.11)

ノンセコ VDR リガンドの創製と結合様式の解析

出水庸介, 佐藤由紀子, 落合鋭士, 堀江恭平, 高木健一郎, 角田真二, 上村みどり, 奥田晴宏, 栗原正明

第 29 回 メディシナルケミストリーシンポジウム (2010.11.)

Computational study on conformation of oligopeptides containing α , α -disubstituted amino acids

M. Kurihara, Y. Demizu, Y. Sato, N. Yamagata, H. Okuda, M. Nagano, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune

5th International Peptide Symposium (2010.12)

Conformational studies of diastereomeric -Leu-Aib- peptides

Y. Demizu, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara

5th International Peptide Symposium (2010.12)

Design of short α -helical peptides for transcriptional inhibitor of nuclear receptor

N. Yamagata, Y. Demizu, Y. Sato, K. Nagasawa, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara

5th International Peptide Symposium (2010.12)

Controlling the helical screw sense of Aib-based peptides with chiral α -amino acids

Demizu, Y., Sato, Y., Tanaka, M., Doi, M., Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.

The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12)

α,α -ジ置換アミノ酸を含むオリゴペプチドのコンフォメーション予測と解析

栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介, 山縣奈々子, 奥田晴宏, 長野正展, 土井光暢, 田中正一, 末宗 洋

日本薬学会第 131 年会 (2011.03)

L/D -アミノ酸およびジ置換アミノ酸によるペプチド二次構造の制御

矢吹悠, 出水庸介, 佐藤由紀子, 土井光暢, 田中正一, 奥田晴宏, 栗原正明

日本薬学会第 131 年会 (2011/03)

ノンセコ VDR リガンドの創製と VDR
との相互作用解析

竹内由起, 野島萌子, 出水庸介, 佐藤
由紀子, 井上英史, 奥田晴宏, 栗原正
明, 落合鋭士, 堀江恭平, 高木 健一
郎, 角田 真二, 上村 みどり

日本薬学会第 131 年会 (2011.03)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 (参考:コンピュータシミュ レーションを用いたスクリーニング 法)

グルコシダーゼ活性阻害用組成物及び
そのスクリーニング方法

特願 2011-072427

発明者: 袴田 航, 西尾俊幸, 栗原正
明, 武部 豊

別表 1

	Name	A	B	C	D
1	Ethyl Benzene	18	C8 H10	106.168	+
2	4,4'-Methylenebis(N,N-Dimethylaniline)	41	C17 H22 N2	254.377	+
3	4,4'-oxybisbenzenamine	27	C12 H12 N2 O	200.242	+
4	Diglycidyl resorcinol ether	30	C12 H14 O4	222.244	+
5	meta-Cresidine	21	C8 H11 N O	137.183	+
6	Azobenzene	24	C12 H10 N2	182.226	+
7	N,N'-diethylthiourea	20	C5 H12 N2 S	132.231	+
8	para-Dichlorobenzene	12	C6 H4 Cl2	147.004	+
9	Vinylcyclohexene Dioxide	22	C8 H12 O2	140.184	+
10	1,2-Epoxybutane	13	C4 H8 O	72.108	+
11	Ethylene Dibromide	8	C2 H4 Br2	187.862	+
12	1,2-Dichloroethane	8	C2 H4 Cl2	98.96	+
13	Melamine	15	C3 H6 N6	126.123	+
14	tetrahydrofuran	13	C4 H8 O	72.108	+
15	Furan	9	C4 H4 O	68.076	+
16	Pyridine	11	C5 H5 N	79.102	+
17	isobutylene	12	C4 H8	56.108	+
18	Chlorendic acid	23	C9 H4 O4 Cl6	388.849	+
19	Tris(2-chloroethyl)phosphate	26	C6 H12 O4 P Cl3	285.495	+
20	tetrafluoroethylene	6	C2 F4	100.014	+
21	Fumonisin B1	109	C34 H59 N O15	721.853	+
22	Quercetin	32	C15 H10 O7	302.245	+
23	2-Aminoanthraquinone	26	C14 H9 N O2	223.233	+
24	di-sec-octyl phthalate	66	C24 H38 O4	390.568	+
25	4-amino-2-nitrophenol	17	C6 H6 N2 O3	154.128	+
26	3,4-Dihydrocoumarin	19	C9 H9 O2	149.171	+
27	5-Methyl-o-Anisidine	21	C8 H11 N O	137.183	+
28	2,4-Dinitrotoluene	19	C7 H8 N2 O4	184.155	+
29	2-Amino-5-nitrothiazole	12	C3 H5 N3 O2 S	147.16	+
30	N,N-dimethylbenzenamine	20	C8 H11 N	121.183	+
31	2-Amino-5-nitrophenol	17	C6 H8 N2 O3	156.144	+
32	1,2-Diphenylhydrazine	26	C12 H12 N2	184.242	+
33	Hydroquinone	14	C6 H6 O2	110.114	+
34	p-dioxane	14	C4 H8 O2	88.108	+

35	Chloroprene	10	C4 H5 Cl	88.537	+
36	Tetrachloroethylene	6	C2 Cl4	165.834	+
37	2-Methyl-1-nitroanthraquinone	29	C15 H11 N O4	269.26	+
38	2,4,5-Trimethylaniline	23	C9 H13 N	135.21	+
39	4,4'-thiobisbenzenamine	27	C12 H12 N2 S	216.308	+
40	Ethyl Acrylate	15	C5 H8 O2	100.119	+
41	2-Benzothiazolethiol	15	C7 H5 N S2	167.256	+
42	Monuron	24	C9 H11 N2 O Cl	198.654	+
43	4-Nitrosodiphenylamine	25	C12 H10 N2 O	198.226	+
44	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin	22	C12 H4 O2 Cl4	321.976	+
45	Pentachloroanisole	16	C7 H3 O Cl5	280.366	+
46	Chlorothalonil	14	C8 N2 Cl4	265.914	+
47	Pivalolactone	15	C5 H8 O2	100.119	+
48	C.I. Pigment Red 3	36	C17 H13 N3 O3	307.312	+
49	11-Aminoundecanoic acid	37	C11 H23 N O2	201.312	+
50	C.I. disperse blue 1	32	C14 H12 N4 O2	268.278	+
51	Disperse Yellow 3	35	C15 H15 N3 O2	269.306	+
52	allyl 3-methylbutyrate	24	C8 H14 O2	142.2	+
53	8-MOP	24	C12 H8 O4	216.196	+
54	Lasiocarpine	62	C21 H33 N O7	411.502	+
55	Ochratoxin A	46	C20 H18 N O6 Cl	403.824	+
56	Dibromoneopentyl glycol	19	C5 H10 O2 Br2	261.943	+
57	Nalidixic acid	29	C12 H12 N2 O3	232.242	+
58	Resperine	84	C33 H40 N2 O9	608.697	+
59	Tetranitromethane	13	C N4 O8	196.039	+
60	Trimethyl Phosphate	17	C3 H9 O4 P	140.079	+
61	methyl allyl chloride	12	C4 H7 Cl	90.553	+
62	4-Chloro-meta-phenylenediamine	16	C6 H7 N2 Cl	142.589	+
63	emodin	30	C15 H10 O5	270.245	+
64	Thiotepa	23	C6 H12 N3 P S	189.223	+
65	1,3-Dichloropropene	9	C3 H4 Cl2	110.971	+
66	Glycidol	11	C3 H6 O2	74.081	+
67	Isobutenyl chloride	12	C4 H7 Cl	90.553	+
68	Iodinated glycerol	21	C6 H11 O3 I	258.059	+
69	Dimethyl morpholinophosphoramidate	26	C6 H14 N O4 P	195.159	+
70	Methyl carbamate	10	C2 H5 N O2	75.069	+

71	D-limonene	26	C10 H16	136.238	+
72	5-Nitroacenaphthene	24	C12 H11 N O2	201.227	+
73	dichlorovos	18	C4 H7 O4 P Cl2	220.98	+
74	Nitrofurantoin	23	C8 H6 N4 O5	238.164	+
75	Trichloromethane	5	C H Cl3	119.378	+
76	hexachloroethane	8	C2 Cl6	236.74	+
77	Polybrominated biphenyl mixture	22	C12 H4 Br6	627.588	+
78	Acronycine	43	C20 H19 N O3	321.379	+
79	Benzene	12	C6 H6	78.114	+
80	Ethyl bromide	8	C2 H5 Br	108.966	+
81	Bromoform	5	C H Br3	252.731	+
82	Dichlorobromomethane	5	C H Cl2 Br	163.829	+
83	Propylene oxide	10	C3 H6 O	58.081	+
84	t-Butyl Alcohol	15	C4 H10 O	74.124	+
85	Dimethyl methylphosphonate	16	C3 H9 O3 P	124.079	+
86	Isophorone	24	C9 H14 O	138.211	+
87	Isoprene	13	C5 H8	68.119	+
88	4,4'-Sulfonylbisbenzenamine	29	C12 H12 N2 O2 S	248.308	+
89	D and C yellow no. 11	32	C18 H11 N O2	273.293	+
90	1-Amino-2-Methylantraquinone	29	C15 H11 N O2	237.26	+
91	Sudan I	31	C16 H12 N2 O	248.286	+
92	Butyl benzyl phthalate	43	C19 H20 O4	312.369	+
93	N-Nitrosodiphenylamine	25	C12 H10 N2 O	198.226	+
94	Dimethyl hydrogen phosphite	13	C2 H7 O3 P	110.052	+
95	Cinnamyl anthranilate	34	C16 H15 N O2	253.303	+
96	2,6-Xylidine	20	C8 H11 N	121.183	+
97	pentachloro-Phenol	13	C6 H O Cl5	266.339	+
98	Tetramethyldiaminobenzophenone	40	C17 H20 N2 O	268.361	+
99	2-Nitroanisole	18	C7 H7 N O3	153.14	+
100	Coumarin	17	C9 H6 O2	146.147	+
101	3,3'-Dimethoxybiphenyl-4,4'-diisocyanate	34	C16 H12 N2 O4	296.286	+
102	methyleugenol	27	C11 H14 O2	178.233	+
103	Toluene-2,4-Diamine	19	C7 H10 N2	122.171	+
104	4-Chloro-ortho-phenylenediamine	16	C6 H7 N2 Cl	142.589	+
105	2,3-Dibromo-1-Propanol	12	C3 H6 O Br2	217.889	+
106	1,2,3-Trichloropropane	11	C3 H5 Cl3	147.432	+

107	Ethylenethiourea	12	C3 H6 N2 S	102.161	+
108	Furfuryl Alcohol	13	C5 H6 O2	98.103	+
109	alpha-Methylbenzyl alcohol	19	C8 H10 O	122.168	+
110	2-Amino-4-nitrophenol	17	C6 H8 N2 O3	156.144	+
111	5-Nitro-ortho-anisidine	20	C7 H10 N2 O3	170.171	+
112	Styrene	16	C8 H8	104.152	-
113	Benzyl alcohol	16	C7 H8 O	108.141	-
114	Benzaldehyde	14	C7 H6 O	106.125	-
115	N-Phenyl-p-phenylenediamine	26	C12 H12 N2	184.242	-
116	Triethanolamine	25	C6 H15 N O3	149.193	-
117	beta-Nitrostyrene	18	C8 H7 N O2	149.151	-
118	Bis(2-ethylhexyl) adipate	68	C22 H42 O4	370.578	-
119	Phenylthiourea	18	C7 H8 N2 S	152.221	-
120	Acetaminophen	20	C8 H9 N O2	151.167	-
121	p-Quinone dioxime	16	C6 H6 N2 O2	138.128	-
122	Caprolactam	19	C6 H11 N O	113.161	-
123	Geranyl Acetate	34	C12 H20 O2	196.292	-
124	4-chloroaniline	14	C6 H6 N Cl	127.574	-
125	Allyl Glycidyl Ether	18	C6 H10 O2	114.146	-
126	Allyl Chloride	9	C3 H5 Cl	76.526	-
127	ethylene chlorohydrin	9	C2 H5 O Cl	80.515	-
128	Succinic anhydride	11	C4 H4 O3	100.076	-
129	Resorcinol	14	C6 H6 O2	110.114	-
130	bis-chloroisopropyl ether	21	C6 H12 O Cl2	171.068	-
131	Toluene	15	C7 H8	92.141	-
132	Phenyl Chloride	12	C6 H5 Cl	112.559	-
133	Phenol	13	C6 H6 O	94.114	-
134	1-Chlorobutane	14	C4 H9 Cl	92.569	-
135	Glutaraldehyde	15	C5 H8 O2	100.119	-
136	Diethanolamine	18	C4 H11 N O2	105.139	-
137	2-Butoxy ethanol	22	C6 H14 O2	118.178	-
138	Propylene	9	C3 H6	42.081	-
139	Dicofol	29	C14 H9 O Cl5	370.491	-
140	Aldicarb	26	C7 H14 N2 O2 S	190.269	-
141	2-Aminobenzoic Acid	17	C7 H7 N O2	137.14	-
142	Benzoin	28	C14 H12 O2	212.25	-

143	Chlorophene	26	C13 H11 O Cl	218.684	-
144	varamid ml 1	53	C16 H33 N O3	287.447	-
145	Dimethyl terephthalate	24	C10 H10 O4	194.19	-
146	Piperonyl sulfoxide	47	C17 H26 O3 S	310.461	-
147	2,4-Dichlorophenol	13	C6 H4 O Cl2	163.004	-
148	Malathion	38	C10 H19 O6 P S2	330.368	-
149	propyl gallate	27	C10 H12 O5	212.206	-
150	N,N'-dicyclohexylthiourea	40	C13 H24 N2 S	240.415	-
151	Chlorodibromomethane	5	C H Cl Br2	208.28	-
152	5-Phenyl-5-ethyl-Hexahydropyrimidine-4,6-	30	C12 H14 N2 O2	218.258	-
153	Methyl Acrylonitrile	10	C4 H5 N	67.091	-
154	1-chloro-2-propanol	12	C3 H7 O Cl	94.542	-
155	Sulfisoxazole	31	C11 H13 N3 O3 S	267.312	-
156	2,6-Di-tert-Butyl-p-Cresol	40	C15 H24 O	220.357	-
157	C.I. vat yellow 4	38	C24 H12 O2	332.36	-
158	Diallyl Phthalate	32	C14 H14 O4	246.266	-
159	Phosphamidon (mixed isomers)	37	C10 H19 N O5 P Cl	299.696	-
160	Captan	24	C9 H8 N O2 S Cl3	300.595	-
161	Amiben	17	C7 H5 N O2 Cl2	206.03	-
162	xylene	54	C24 H30	318.504	-
163	Tricresyl phosphate	47	C21 H21 O4 P	368.373	-
164	2a,3,3,4,5,5a-hexachlorodecahydro-2,4,6-m	27	C12 H8 O Cl6	380.914	-
165	N-Phenyl-2-naphthylamine	30	C16 H13 N	219.287	-
166	4-Hexylresorcinol	32	C12 H18 O2	194.276	-
167	nithiazide	22	C6 H8 N4 O3 S	216.224	-
168	Benzyl acetate	21	C9 H11 O2	151.187	-
169	4-(Chloroacetyl)-acetanilide	24	C10 H10 N O2 Cl	211.65	-
170	8-Quinolinol	18	C9 H7 N O	145.162	-
171	DL-Menthol	31	C10 H20 O	156.27	-
172	Trifluralin	39	C13 H16 N3 O4 F3	335.286	-
173	Malaoxon	38	C10 H19 O7 P S	314.302	-
174	3'-amino-4'-ethoxyacetanilide	28	C10 H14 N2 O2	194.236	-
175	3'-Nitro-p-acetophenetidide	28	C10 H12 N2 O4	224.22	-
176	Zearalenone	45	C18 H22 O5	318.374	-
177	nitrofen	25	C12 H7 N O3 Cl2	284.101	-
178	tert-Butylhydroquinone	26	C10 H14 O2	166.222	-

179	ICRF-159	35	C11 H16 N4 O4	268.277	-
180	Fluometuron	27	C10 H11 N2 O F3	232.206	-
181	1,5-Naphthalenediamine	22	C10 H10 N2	158.204	-
182	Estradiol mustard	102	C42 H50 N2 O4 Cl4	788.687	-
183	2,3,5,6-Tetrachloro-4-nitroanisole	18	C7 H5 N O3 Cl4	292.936	-
184	Trimethylthiourea	17	C4 H10 N2 S	118.204	-
185	Vinyl Toluene	19	C9 H10	118.179	-
186	Dibenzo-p-dioxin	22	C12 H8 O2	184.196	-
187	ortho-Chlorobenzylidene malononitrile	18	C10 H5 N2 Cl	188.617	-
188	2,3-Benzofuran	15	C8 H6 O	118.136	-
189	HC blue no. 1	35	C11 H17 N3 O4	255.278	-
190	Methyl Parathion	26	C8 H10 N O5 P S	263.215	-
191	Zectran	34	C12 H19 N2 O2	223.298	-
192	HC blue no. 2	39	C12 H19 N3 O5	285.305	-
193	Diazinon	40	C12 H21 N2 O3 P S	304.354	-
194	2,7-Dichlorodibenzo-p-dioxin	22	C12 H6 O2 Cl2	253.086	-
195	Isophosphamide	29	C7 H15 N2 O2 P Cl2	261.091	-
196	Triamterene	30	C12 H11 N7	253.269	-
197	Oxymetholone	56	C21 H32 O3	332.487	-
198	Lithocholic acid	67	C24 H40 O3	376.584	-
199	Phenylbutazone	43	C19 H20 N2 O2	308.383	-
200	Vitamin C	20	C6 H8 O6	176.13	-
201	3-Nitropropionic acid	13	C3 H5 N O4	119.08	-
202	Ethyl 4,4'-Dichlorobenzilate	35	C16 H14 O3 Cl2	325.194	-
203	2-nitro-1,4-Benzenediamine	18	C6 H7 N3 O2	153.143	-
204	alpha-Chloroacetophenone	17	C8 H7 O Cl	154.597	-
205	Ethionamide	21	C8 H10 N2 S	166.248	-
206	Furosemide	32	C12 H12 N2 O5 S Cl	331.761	-
207	Fenthion	31	C10 H15 O3 P S2	278.336	-
208	Parathion	32	C10 H14 N O5 P S	291.269	-
209	Co-Ral	38	C14 H16 O5 P S Cl	362.775	-
210	phenytoin	31	C15 H12 N2 O2	252.275	-
211	Probenecid	38	C13 H19 N O4 S	285.368	-
212	1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxin	22	C12 H2 O2 Cl6	390.866	-
213	Pyrimethamine	30	C12 H13 N4 Cl	248.717	-
214	1,3-Dimethylxanthine	21	C7 H8 N4 O2	180.169	-

215	Lindane	18	C ₆ H ₆ Cl ₆	290.832	-
216	Hydrochlorothiazide	25	C ₇ H ₈ N ₃ O ₄ S ₂ Cl	297.747	-
217	5-Nitro-2-furaldehyde Semicarbazone	20	C ₆ H ₈ N ₄ O ₄	200.158	-
218	HC yellow 4	31	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₅	242.236	-
219	Dimethoate	24	C ₅ H ₁₂ N O ₃ P S ₂	229.264	-
220	Dieldrin	27	C ₁₂ H ₈ O Cl ₆	380.914	-
221	oxazepam	31	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl	286.72	-
222	2,6-Dichloro-para-phenylenediamine	16	C ₆ H ₆ N ₂ Cl ₂	177.034	-
223	4-Nitroanthranilic acid	19	C ₇ H ₈ N ₂ O ₄	184.155	-
224	4-Nitrobenzoic acid	17	C ₇ H ₅ N O ₄	167.124	-
225	1,1,1,2-Tetrachloroethane	8	C ₂ H ₂ Cl ₄	167.85	-
226	C.I. pigment yellow 12	70	C ₃₂ H ₂₆ N ₆ O ₄ Cl ₂	629.508	-
227	Tolbutamide	36	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	270.356	-
228	C.I. pigment red 23	53	C ₂₄ H ₁₇ N ₅ O ₇	487.435	-
229	D-mannitol	26	C ₆ H ₁₄ O ₆	182.178	-
230	Hexachlorophene	27	C ₁₃ H ₆ O ₂ Cl ₆	406.909	-
231	Methoxychlor	36	C ₁₆ H ₁₅ O ₂ Cl ₃	345.655	-
232	Dichlorodiphenyldichloroethane	28	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₄	320.046	-
233	p,p'-Ethyl-DDD	40	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂	307.264	-
234	(S)-(-)-Tryptophan	27	C ₁₁ H ₁₃ N ₂ O ₂	205.239	-
235	Ethyl Chloride	8	C ₂ H ₅ Cl	64.515	-
236	1,1-dichloroethane	8	C ₂ H ₄ Cl ₂	98.96	-
237	Vinylidene Chloride	6	C ₂ H ₂ Cl ₂	96.944	-
238	Iodoform	5	C H I ₃	393.734	-
239	Nitromethane	7	C H ₃ N O ₂	61.042	-
240	Heptachlor	22	C ₁₀ H ₅ Cl ₇	373.321	-
241	Codeine	43	C ₁₈ H ₂₁ N O ₃	299.373	-
242	Hexachlorocyclopentadiene	11	C ₅ Cl ₆	272.773	-
243	Carbromal	25	C ₇ H ₁₃ N ₂ O ₂ Br	237.099	-
244	3-Sulfolene	13	C ₄ H ₆ O ₂ S	118.158	-
245	Dioxathion	50	C ₁₂ H ₂₆ O ₆ P ₂ S ₄	456.552	-
246	Tris(2-ethylhexyl)phosphate	80	C ₂₄ H ₅₁ O ₄ P	434.646	-
247	Isobutyraldehyde	13	C ₄ H ₈ O	72.108	-
248	Propylene Dichloride	11	C ₃ H ₆ Cl ₂	112.987	-
249	beta-TGdR	32	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	283.315	-
250	1,1,2-Trichloroethane	8	C ₂ H ₃ Cl ₃	133.405	-