

201133011A

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23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24(2012)年 3月

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. プレカテゴライゼーション法によるQSARモデルの作成

栗原 正明 5

2. 化学物質の構造の精密化・高度化

出水 庸介 51

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 部長

研究要旨

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となってきた。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、これまでに、データセットの作成、QSARモデルの作成、プレカテゴライズ法によるQSARモデルの作成、化学物質の構造の精密化、高度化を行った。

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
第二室長

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、化合物の毒性予想データベースを構築する。

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、

B. 研究方法

データセットの作成

プレカテゴライズ法を行うためのデータセットを作成した。国立医薬品食品衛生研究所が公表している既存化学物質毒性データベースの Ames 試験結果より解析に用いることが可能なデータ 214 件（陽性 29 件、陰性 185 件）に NTP（National Toxicology Program）データベースより任意に抽出した陽性データを加えて、418 件（陽性 236 件、陰性 182 件）のデータセットを作成した。

プレカテゴライゼーション法による QSAR
モデルの作成

QSAR法の精度を上げるためにプレカテゴリーライゼーション法を考案した。これは、データセットにまず適当なカテゴリーライズを行った後に、それぞれの集団ごとにQSAR式を作成する方法論で、予測精度を向上できると考えた。(図1)

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。

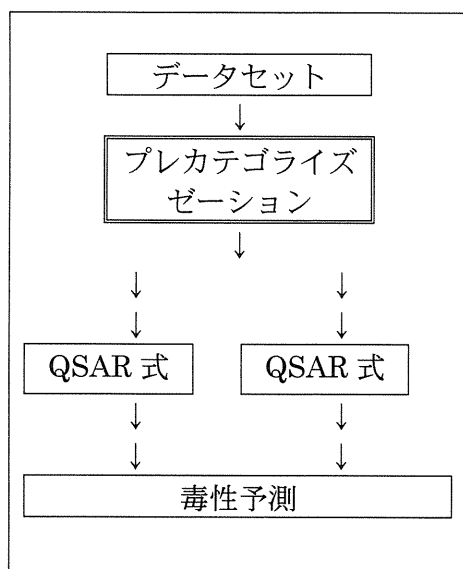


図1

化学物質の構造の精密化、高度化

本年度プレカテゴリーライゼーション法で使用したデータセット(418化合物)の全ての化合物の最安定構造(最安定コンフォーマー)を計算した。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

部分構造によるカテゴリーライズを行った。その結果、部分構造を用いたカテゴリーライズを行った場合、カテゴリーライズを行わない時と比較して、「特異度(specificity)」、「感度(sensitivity)」ともよい結果を与えた。

本年度作成したプレカテゴリーライゼーション法で使用したデータセット(418化合物)

の全ての化合物の最安定構造(最安定コンフォーマー)を計算した。

D. 考察

プレカテゴリーライゼーション法が予測精度の向上に有効であることが明らかとなった。今後の課題は、様々なカテゴリー分けを行って、より有効な方法を見出すことである。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。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

プレカテゴリーライゼーション法が予測精度の向上に有効であることが明らかとなった。今後の課題は、様々なカテゴリー分けを行って、より有効な方法を見出すことである。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

(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)

Y. Demizu, D. Wakana, H. Kamakura, M. Kurihara, H. Okuda, Y. Goda; Identification of Mutaprodanafil in a

- Dietary Supplement and its Subsequent Synthesis; *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 1314-1316 (2011)
- Y. Demizu, A. Nakatsu, Y. Sato, S. Honzawa, A. Yamashita, T. Sugiura, A. Kittaka, S. Kato, H. Okuda, M. Kurihara; Facile synthesis of stereoisomers of the non-secosteroidal ligand LG190178 and their evaluation using the mutant vitamin D receptor, *Lett. Org. Chem.* **8**, 43-47 (2011)
- Y. Demizu, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara; Screw-Sense Control of Helical Oligopeptides Containing Equal Amounts of l- and d-Amino Acids; *Chem. Eur. J.*, **17**, 11107 – 11109 (2011)
- Y. Demizu, T. Takahashi, F. Kaneko, Y. Sato, H. Okuda, E. Ochiai, K. Horie, K. Takagi, S. Kakuda, M. Takimoto-Kamimura, M. Kurihara; Design, synthesis and X-ray crystallographic study of new nonsecosteroidal vitamin D receptor ligands; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 6104-6107 (2011)
- Y. Demizu, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara; Effect of one D-Leu residue on right-handed helical -L-Leu-Aib-peptides in the crystal state; *J. Pept. Sci.*, **17**, 420-426 (2011)
- T. Sugiyama, Y. Imamura, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Takano, A. Kittaka; β -PNA: Peptide nucleic acid (PNA) with a chiral center at the β -position of the PNA backbone; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 7317-7320 (2011)
- Y. Demizu, K. Sano, N. Terayama, W. Hakamata, Y. Sato, H. Inoue, H. Okuda, M. Kurihara; Solid-Phase Nucleophilic Fluorination; *Synth. Commun.*, *in press*
- Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Nagasawa, K., Okuda, H., Kurihara, M.; Design of a stabilized short helical peptide and its application to catalytic enantioselective epoxidation of (E)-chalcone *Tetrahedron Lett.*, **52**, 798-801 (2011)
- Y. Demizu, N. Yamagata, S. Nagoya, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, K. Nagasawa, H. Okuda, M. Kurihara; Enantioselective epoxidation of α,α -unsaturated ketones catalyzed by stapled helical L-Leu-based peptides *Tetrahedron*, **67**, 6155-6165 (2011)
- Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Okuda, H., Nagano, M., Suemune, H., Tanaka, M.,; Conformational studies on peptides containing α,α -disubstituted α -amino acids: chiral cyclic α,α -dsubstituted α -amino acid as an α -helical inducer; *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 3303–3312
- M. Kurihara, Y. Demizu, Y. Sato, N. Yamagata, H. Okuda, M. Nagano, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune; Computational study on conformation of oligopeptides containing α,α -Disubstituted Amino Acids; *Peptide Science 2010*, 135 (2011)
- N. Yamagata, Y. Demizu, Y. Sato, K. Nagasawa, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara; Design of short α -helical peptides for transcriptional inhibitor of nuclear receptor; *Peptide Science 2010*, 137 (2011)
- Y. Demizu, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara; Conformational studies of diastereomeric -Leu-Aib- peptides; *Peptide Science 2010*, 140 (2011)
- Tanaka, M., Nagano, M., Doi, M., Kurihara, M., Suemune, H.; Stabilized α -helical peptide-catalyzed asymmetric epoxidation of chalcone derivatives; *Peptide Science 2010*, 213 (2011)
- T. Sugiyama, Y. Imamura, Y. Demizu, M.

Kurihara, M. Takano, A. Kittaka; Synthesis of 4-Substituted Chiral PNA Monomers; *Peptide Science* 2010, 285 (2011)

M. Tanaka, M. Nagano, Y. Demizu, M. Doi, M. Kurihara, and H. Suemune; Helical Secondary Structures of Oligopeptides Composed of Chiral Five-membered Ring Amino Acids; *Peptides: Building Bridges*, 124-125 (2011)

M. Kurihara, Y. Demizu, N. Yamagata, Y. Sato, Y. Takeuchi, M. Doi, M. Tanaka, and H. Okuda; Design of a Stabilized Short Helical Peptide and Its Application; *Peptides: Building Bridges*, 126-127 (2011)

2. 学会発表

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, 静岡)

Design of a stabilized helical peptides and its application

M. Kurihara, Y. Demizu, N. Yamagata, Y. Sato, Y. Takeuchi, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda
22nd American peptide symposium
(2011/06, San Diego)

Controlling helical peptides containing equal numbers of L- and D-amino acids

Demizu, Y., Doi, M., Sato, Y., Tanaka, M., Okuda, H., Kurihara, M.
22nd American peptide symposium
(2011/06, San Diego)

Demizu, Y., Sato, Y., Horie, K., Takagi, K., Kakuda, S., Takimoto-Kamimura, M., Okuda, H., Kurihara, M.

Design of non-secosteroidal VDR ligands and binding mode to VDR-LBD
4th European Conference on Chemistry

for Life Sciences
(2011.8, Budapest, Hungary)

コンピュータシミュレーションによる違法性薬物のレギュレーション
栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子, 花尻瑠理, 合田幸広
第 55 回日本薬学会関東支部大会
(2011/10, 千葉)

Design of Non-secosteroidal VDR Ligands and Hydrogen-Bond Network in VDR-LBD

M. Kurihara, Y. Demizu, M. Kurashima, Y. Sato, K. Horie, K. Takagi, S. Kakuda, M. T.-Kamimura, and H. Okuda
AIMECS11 (2011/11, Tokyo)

Design and Synthesis of ER Degradation Inducer for Protein Knockdown Strategy

Y. Demizu, H. Motoi, K. Okuhira, K. Fukuhara, H. Okuda, M. Naito, and M. Kurihara
AIMECS11 (2011/11, Tokyo)

Design of Stabilized α -Helical Peptides for Transcriptional Inhibitor of Nuclear Receptor

S. Nagoya, Y. Demizu, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara
AIMECS11(2011/11, Tokyo)

Synthesis and DNA Binding Properties of β -Chiral Peptide Nucleic Acid

T. Sugiyama, Y. Imamura, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Takano, A Kittaka
AIMECS11(2011/11, Tokyo)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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：プレカテゴライゼーション法による QSAR モデルの作成

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 部長

研究要旨

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。本年度はプレカテゴライズ法による QSAR モデルの作成を行った。また、モデルを構築するために必要なデータセットを作成した。

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。本年度は、プレカテゴライズ法によるQSARモデルの作成を目的とした。

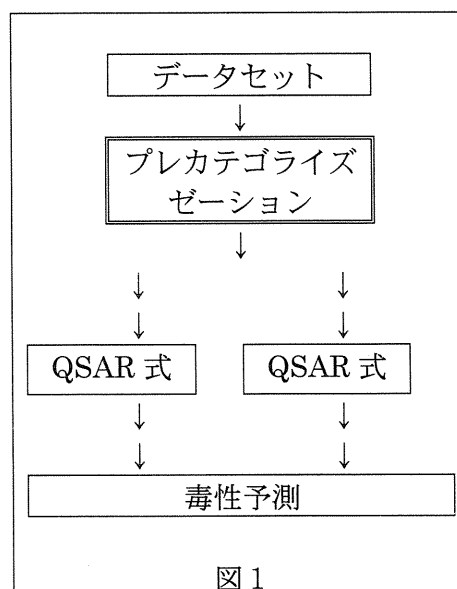
プレカテゴライゼーション法による QSAR
モデルの作成

QSAR法の精度を上げるためにプレカテゴライゼーション法を考案した。これは、データセットにまず適当なカテゴリズを行った後に、それぞれの集団ごとに QSAR 式を作成する方法論で、予測精度を向上できると考えた。（図2）

B. 研究方法

データセットの作成

プレカテゴライズ法を行うためのデータセットを作成した。国立医薬品食品衛生研究所が公表している既存化学物質毒性データベースの Ames 試験結果より解析に用いることが可能なデータ 214 件（陽性 29 件、陰性 185 件）に NTP（National Toxicology Program）データベースより任意に抽出した陽性データを加えて、418 件（陽性 236 件、陰性 182 件）のデータセットを作成した。（図1）



QSARモデルの構築に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。

C. 研究結果

部分構造によるカテゴリ分けを行った。(図3) その結果、部分構造を用いたカテゴリ分けを行った場合、カテゴリ分けを行わない時と比較して、「特異度 (specificity)」、「感度 (sensitivity)」ともよい結果を与えた。

(表1)

表1

カテゴリー	Concordance	Specificity	Sensitivity
なし	0.84	0.74	0.95
方法1	0.90	0.86	0.95
方法2	0.90	0.84	0.97

方法1：部分構造としてベンゼン環を有するかどうかで、カテゴリー分けを行った。

方法2：部分構造としてベンゼン環（2環性のものは除く）を有するかどうかで、カテゴリー分けを行った。

D. 考察

プレカテゴライゼーション法が予測精度の向上に有効であることが明らかとなった。今後の課題は、様々なカテゴリー分けを行って、より有効な方法を見出すことである。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

プレカテゴライゼーション法が予測精度の向上に有効であることが明らかとなった。今後の課題は、様々なカテゴリー分けを行って、より有効な方法を見出すことである。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(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)

Y. Demizu, D. Wakana, H. Kamakura, M. Kurihara, H. Okuda, Y. Goda; Identification of Mutaprodrenafil in a Dietary Supplement and its Subsequent Synthesis; *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 1314-1316 (2011)

Y. Demizu, A. Nakatsu, Y. Sato, S. Honzawa, A. Yamashita, T. Sugiura, A. Kittaka, S. Kato, H. Okuda, M. Kurihara; Facile synthesis of stereoisomers of the non-secosteroidal ligand LG190178 and their evaluation using the mutant vitamin D receptor, *Lett. Org. Chem.* **8**, 43-47 (2011)

Y. Demizu, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara; Screw-Sense Control of Helical Oligopeptides Containing Equal Amounts of l- and d-Amino Acids; *Chem. Eur. J.*, **17**, 11107 – 11109 (2011)

Y. Demizu, T. Takahashi, F. Kaneko, Y. Sato, H. Okuda, E. Ochiai, K. Horie, K. Takagi, S. Kakuda, M. Takimoto-Kamimura, M. Kurihara; Design, synthesis and X-ray crystallographic study of new nonsecosteroidal vitamin D receptor ligands; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 6104-6107 (2011)

Y. Demizu, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara; Effect of one D-Leu residue on right-handed helical -L-Leu-Aib-peptides in the crystal state; *J. Pept. Sci.*, **17**, 420-426 (2011)

T. Sugiyama, Y. Imamura, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Takano, A. Kittaka; β -PNA:

Peptide nucleic acid (PNA) with a chiral center at the β -position of the PNA backbone; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 7317-7320 (2011)

Y. Demizu, K. Sano, N. Terayama, W. Hakamata, Y. Sato, H. Inoue, H. Okuda, M. Kurihara; Solid-Phase Nucleophilic Fluorination; *Synth. Commun.*, in press

Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Nagasawa, K., Okuda, H., Kurihara, M.; Design of a stabilized short helical peptide and its application to catalytic enantioselective epoxidation of (E)-chalcone *Tetrahedron Lett.*, **52**, 798-801 (2011)

Y. Demizu, N. Yamagata, S. Nagoya, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, K. Nagasawa, H. Okuda, M. Kurihara; Enantioselective epoxidation of α,α -unsaturated ketones catalyzed by stapled helical L-Leu-based peptides *Tetrahedron*, **67**, 6155-6165 (2011)

Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Okuda, H., Nagano, M., Suemune, H., Tanaka, M.,; Conformational studies on peptides containing α,α -disubstituted α -amino acids: chiral cyclic α,α -dsubstituted α -amino acid as an α -helical inducer; *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, 3303-3312

M. Kurihara, Y. Demizu, Y. Sato, N. Yamagata, H. Okuda, M. Nagano, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune; Computational study on conformation of oligopeptides containing α,α -Disubstituted Amino Acids; *Peptide Science 2010*, 135 (2011)

N. Yamagata, Y. Demizu, Y. Sato, K. Nagasawa, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara; Design of short α -helical peptides for transcriptional inhibitor of nuclear receptor; *Peptide Science 2010*, 137 (2011)

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

Okuda, M, Kurihara; Conformational studies of diastereomeric -Leu-Aib- peptides; *Peptide Science 2010*, 140 (2011)

Tanaka, M., Nagano, M., Doi, M, Kurihara, M., Suemune, H.; Stabilized α -helical peptide-catalyzed asymmetric epoxidation of chalcone derivatives; *Peptide Science 2010*, 213 (2011)

T. Sugiyama, Y. Imamura, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Takano, A. Kittaka; Synthesis of 4-Substituted Chiral PNA Monomers; *Peptide Science 2010*, 285 (2011)

M. Tanaka, M. Nagano, Y. Demizu, M. Doi, M. Kurihara, and H. Suemune; Helical Secondary Structures of Oligopeptides Composed of Chiral Five-membered Ring Amino Acids; *Peptides: Building Bridges*, 124-125 (2011)

M. Kurihara, Y. Demizu, N. Yamagata, Y. Sato, Y. Takeuchi, M. Doi, M. Tanaka, and H. Okuda; Design of a Stabilized Short Helical Peptide and Its Application; *Peptides: Building Bridges*, 126-127 (2011)

2. 学会発表

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, 静岡)

Design of a stabilized helical peptides and its application

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

22nd American peptide symposium
(2011/06, San Diego)

Controlling helical peptides containing equal numbers of L- and D-amino acids

Demizu, Y., Doi, M., Sato, Y., Tanaka, M.,
Okuda, H., Kurihara, M.
22nd American peptide symposium
(2011/06, San Diego)

Demizu, Y., Sato, Y., Horie, K., Takagi, K.,
Kakuda, S., Takimoto-Kamimura, M.,
Okuda, H., Kurihara, M.
Design of non-secosteroidal VDR ligands
and binding mode to VDR-LBD
4th European Conference on Chemistry
for Life Sciences
(2011.8, Budapest, Hungary)

コンピュータシミュレーションによる
違法性薬物のレギュレーション
栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子, 花
尻瑠理, 合田幸広
第 55 回日本薬学会関東支部大会
(2011/10, 千葉)

Design of Non-secosteroidal VDR Ligands
and Hydrogen-Bond Network in
VDR-LBD
M. Kurihara, Y. Demizu, M. Kurashima, Y.
Sato, K. Horie, K. Takagi, S. Kakuda, M.
T.-Kamimura, and H. Okuda
AIMECS11 (2011/11, Tokyo)

Design and Synthesis of ER Degradation
Inducer for Protein Knockdown Strategy
Y. Demizu, H. Motoi, K. Okuhira, K.
Fukuhara, H. Okuda, M. Naito, and M.
Kurihara
AIMECS11 (2011/11, Tokyo)

Design of Stabilized α -Helical Peptides for
Transcriptional Inhibitor of Nuclear
Receptor
S. Nagoya, Y. Demizu, Y. Sato, M. Doi, M.
Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara
AIMECS11(2011/11, Tokyo)

Synthesis and DNA Binding Properties of
 β -Chiral Peptide Nucleic Acid
T. Sugiyama, Y. Imamura, Y. Demizu, M.

Kurihara, M. Takano, A Kittaka
AIMECS11(2011/11, Tokyo)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

プレカテゴライゼーションQSAR法 データセットの作成

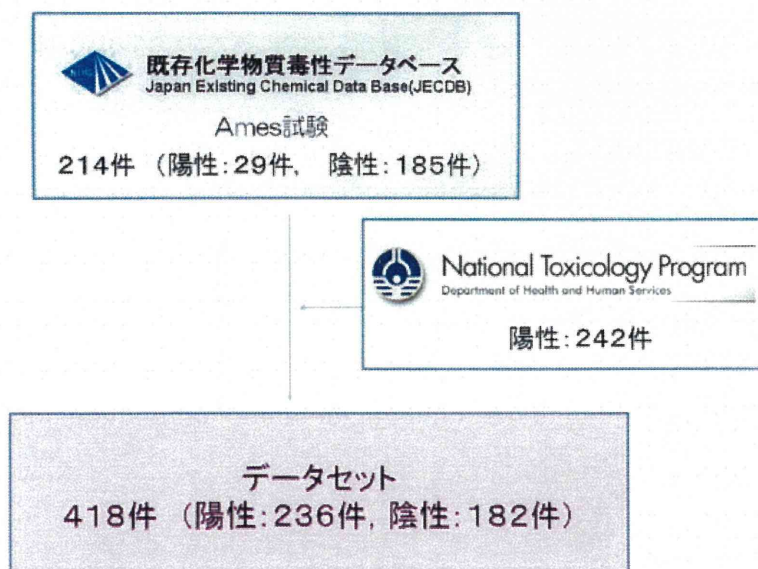


図1

プレカテゴライゼーションQSAR法

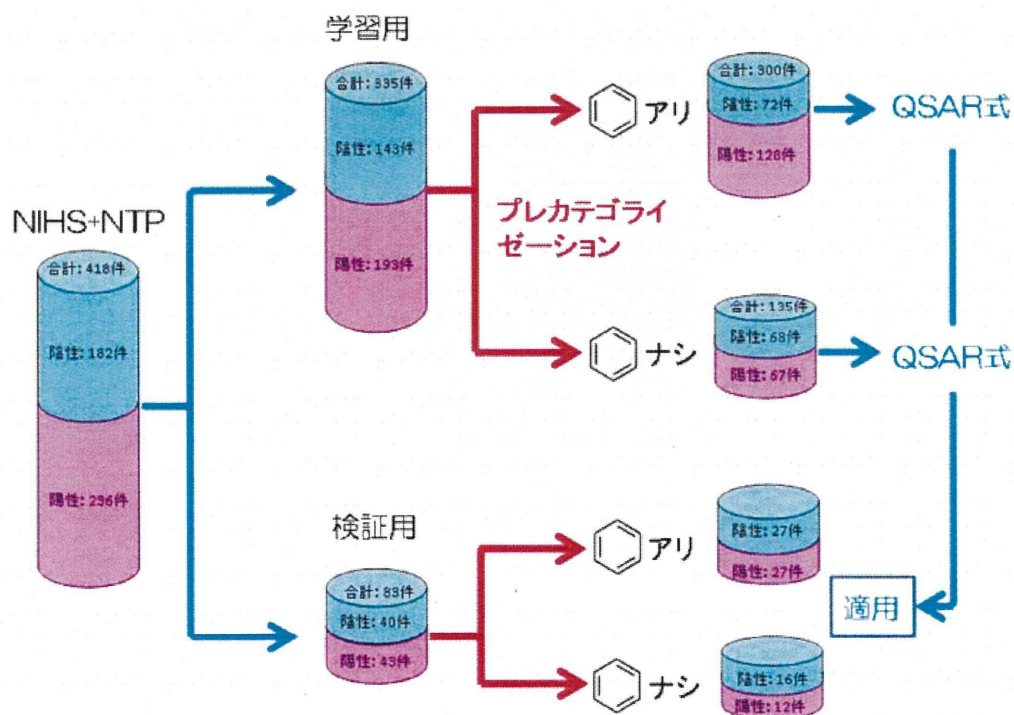
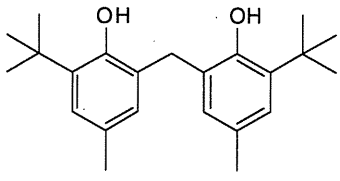
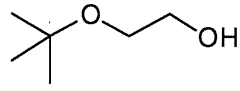
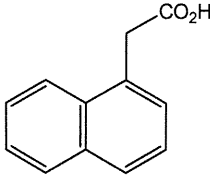
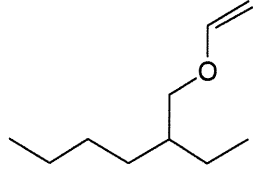
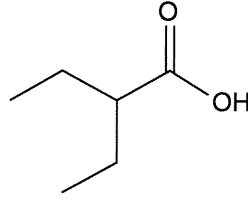
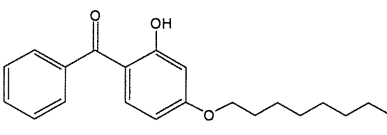
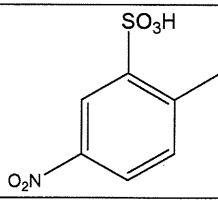
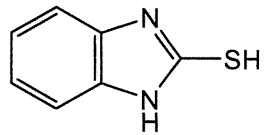
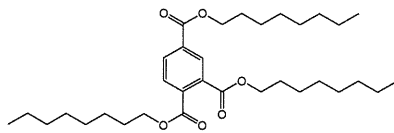
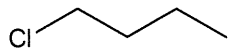
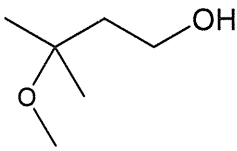
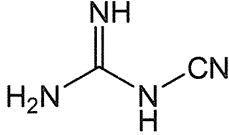
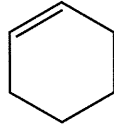
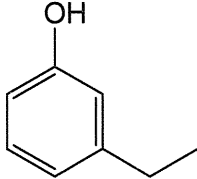
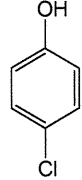
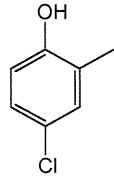
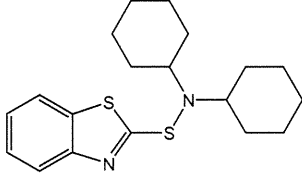
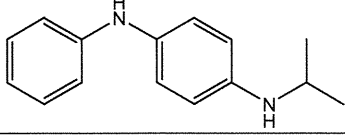
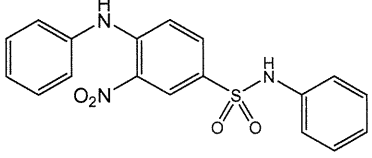
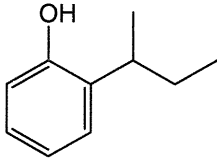
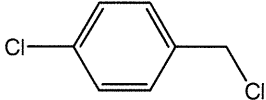
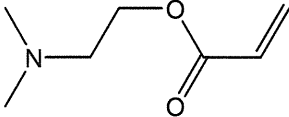
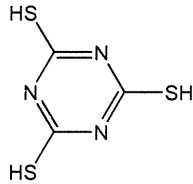

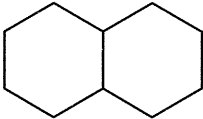
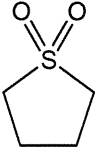

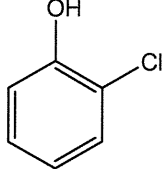
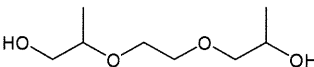
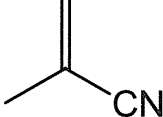


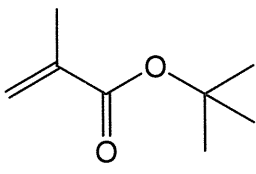
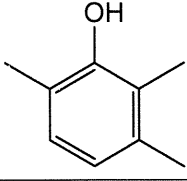
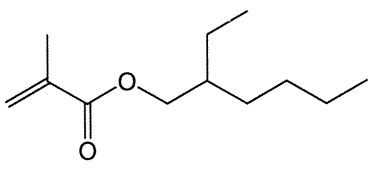
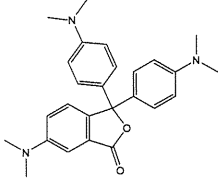
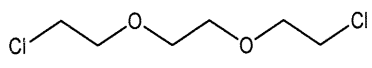
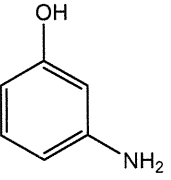
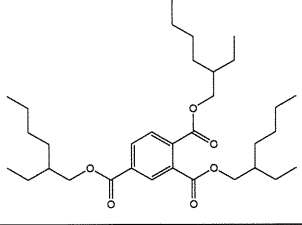
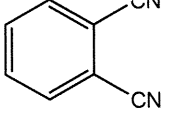
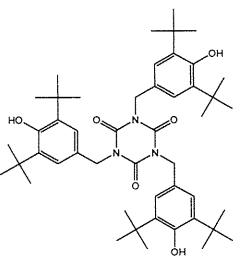
図3

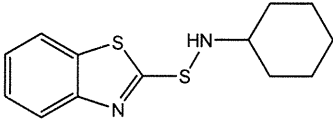
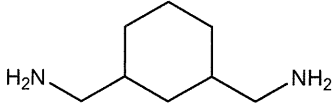
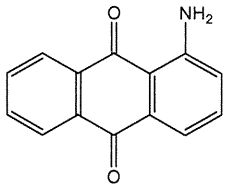
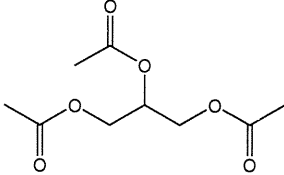
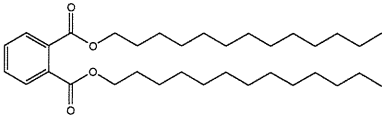
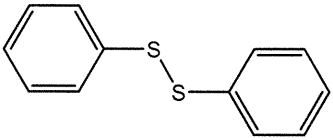
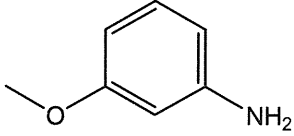
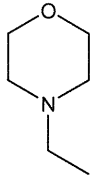
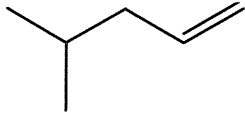
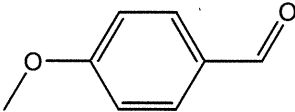
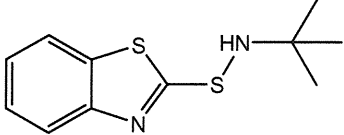
別表 1

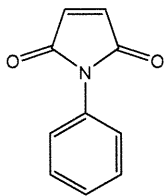
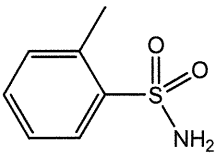
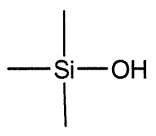
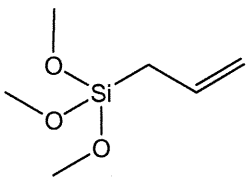
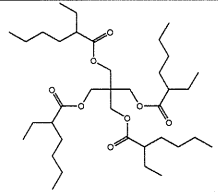
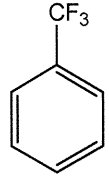
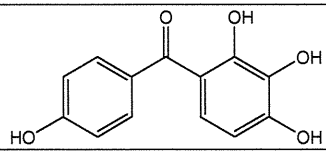
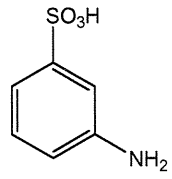
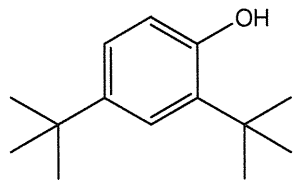
	化合物名	構造式	
1	2,2'-メチレンビス(6-tert-ブチル- <i>p</i> -クレゾール)		N
2	2-tert-ブトキシエタノール		N
3	1-ナフチル酢酸		N
4	2-エチルヘキシル=ヒニル=エーテル		N
5	2-エチル酪酸		N
6	2-ヒドロキシ-4-(オクチルオキシ)ベンゾフェノン		N
7	2-メチル-5-ニトロベンゼン スルホン酸		N
8	2-メルカプトベンツイミダ ゾール		N
9	1,2,4-ベンゼントリカルボ ン酸トリオクチル		N

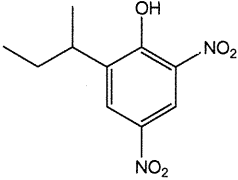
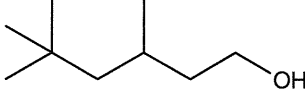
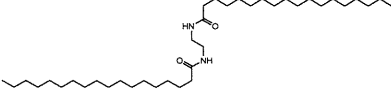
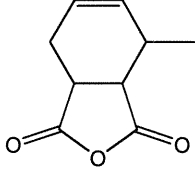
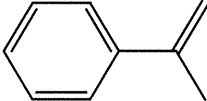
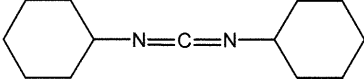
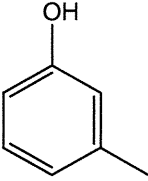
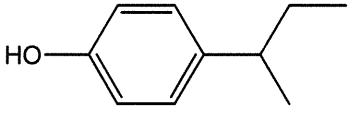
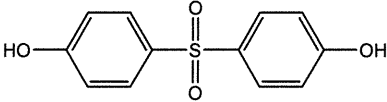
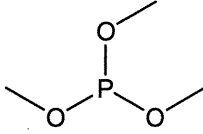
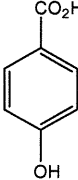
10	1-クロロブタン		N
11	3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール		N
12	シアノグアニジン		N
13	シクロヘキセン		N
14	3-エチルフェノール		N
16	4-Chloro-o-cresol		N
17	4-クロロ-o-クレゾール		N
18	N,N-ジシクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド		N
19	N-フェニル-N'-イソプロピル-p-フェニレンジアミン		N
20	ディスパーズイエロー 42		N

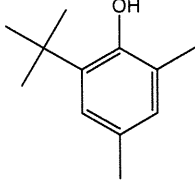
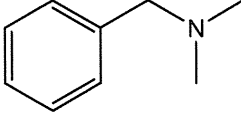
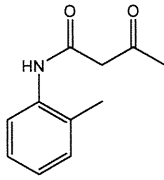
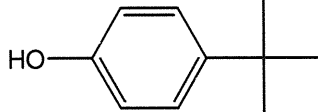
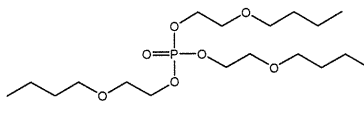
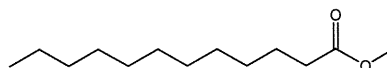
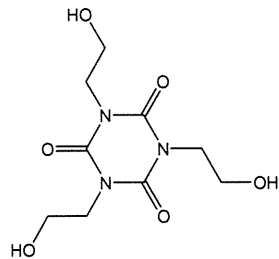
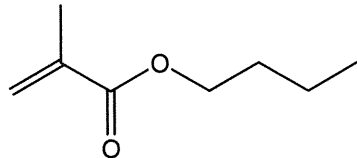
21	o-sec-ブチルフェノール		N
22	$\alpha,4$ -ジクロロトルエン		N
23	アクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチルエステル		P
24	トリチオシアヌル酸		N
25	チオフェン		N
26	デカヒドロナフタレン [ビシクロ [4,4,0] デカン]		N
27	テトラヒドロチオフェン -1,1-ジオキシド		N
28	トリイソブチレン		N
29	2-クロロフェノール		N
30	トリプロピレングリコール		N
31	メタクリロニトリル		N

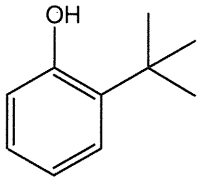
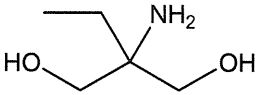
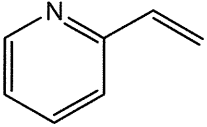
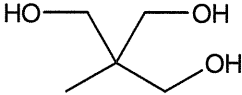
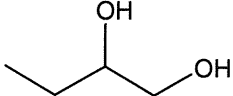
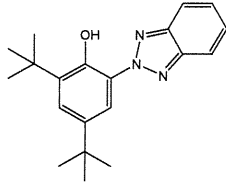
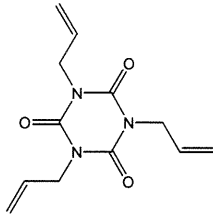
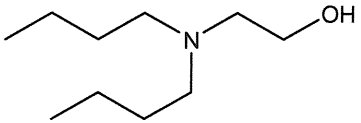
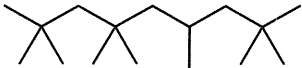
32	メタクリル酸 tert-ブチルエステル		N
33	2,3,6-トリメチルフェノール		N
34	2-エチルヘキシルメタクリラート		N
35	3,3'-ビス(p-ジメチルアミノフェニル)-6-ジメチルアミノフタリド		N
36	1,2-ビス(2-クロロエトキシ)エタン		P
37	3-アミノフェノール		N
38	1,2,4-ベンゼントリカルボン酸トリス(2-エチルヘキシル)エステル		N
39	1,2-ジシアノベンゼン		N
40	1,3,5-トリス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)イソシアヌル酸		N

41	N-tert-Butyl-2-benzothiazolesulfenamide		N
42	1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン		N
43	1-アミノアントラキノン		P
44	グリセリン三酢酸エステル		N
45	ジトリデシルフタレート		N
46	ジフェニルジスルフィド		N
47	3-メトキシベンゼナミン		P
48	4-エチルモルホリン		N
49	4-メチル-1-ペンテン		N
50	4-メトキシベンズアルデヒド		N
51	N-tert-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド		N

52	N-フェニルマレイミド		P
53	o-トルエンスルホンアミド		N
54	トリメチルシラノール		N
55	エテニルトリメトキシシラン		N
56	ペンタエリスリトールテトラ(2-エチルヘキサノアート)		N
57	(トリフルオロメチル)ベンゼン		N
58	2,3,4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン		N
59	3-アミノベンゼンスルホン酸		N
60	2,4-ジtert-ブチルフェノール		N

61	2-sec-ブチル-4,6-ジニトロフェノール		N
62	3,5,5-トリメチルヘキサン-1-オール		N
63	1,2-ビス(ステアロイルアミノ)エタン		N
64	1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチル		N
65	1-メチルエチニルベンゼン		N
66	ジシクロヘキシルカルボジイミド		N
67	3-メチルフェノール		N
68	4-(1-メチルプロピル)フェノール		N
69	4,4'-スルホニルジフェノール		N
70	トリメチル亜リン酸		N
71	4-ヒドロキシ安息香酸		N

72	6-tert-ブチル-2,4-キシレノール		N
73	N,N-ジメチルベンジルアミン		N
74	o-アセトアセトトルイジド		N
75	p-tert-ブチルフェノール		N
76	イソチオシアン酸メチル	$\text{N}=\text{C}=\text{S}$	N
77	リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル		N
78	ドデカン酸メチルエステル		N
79	1,3,5-トリス(2-ヒドロキシエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-(1H,3H,5H)-トリオン		N
80	ヒドラジンー水和物	NH_2 NH_2	P
81	ブチルメタクリラート		N

82	プロピレンテトラマー		N
83	2-tert-ブチルフェノール		N
84	2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール		N
85	2-ビニルピリジン		P
86	1,1,1-トリス(ヒドロキシメチル)エタン		N
87	1,2-ブタンジオール		N
88	2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール		N
89	1,3,5-トリス(2-プロペニル)イソシアヌル酸		N
90	2-(ジ-n-ブチルアミノ)エタノール		N
91	2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン		N