

201236001B

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～24年度 総合研究報告書

(H22-化学-一般-001)

研究代表者 栗原 正明

平成25(2013)年 3月

## 目 次

|   |       |    |
|---|-------|----|
| I. 総合研究報告                                 |       |    |
| 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. 研究成果の刊行に関する一覧表                        | ..... | 99 |

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
（総合）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。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。部分構造を用いたカテゴリズを行った場合、カテゴリ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。

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

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。現在までいくつも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

B. 研究方法

【データセットの作成】

既存化学物質毒性データベースを用いた検証

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) (別紙 1)

### ISSTOX Chemical Toxicity Database を用いた検証

構造活性相関モデルの検討に用いるデータセットを作成した。ISSTOX Chemical Toxicity Database の提供 (6885 件) から Ames 判定がない化合物と ModelBuilder 未対応化合物 (1776 件) を除いた 5089 化合物を有効母集団とした。有効母集団から任意に 80% 選択した 4072 化合物を学習母集団とした。また 20% をテスト母集団とした。

#### 【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 2)

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。

### ISSTOX Chemical Toxicity Database を用いた検証

有効母集団 (5089 件) から共通部分構造 (213 件) を抽出した。さらに 213 件の中、有効部分構造 (11 件) の出現頻度件数は表 1 の通りである。本年度は、t-statistics の絶対値 1 番と 2 番に高い No9 (LX-C=O) と No5 (LA-NH<sub>2</sub>) の部分構造でカテゴライズを行った。Model Builder を用いて、物理化学的パラメータ (555 件) と上記有効部分構造関連パラメータ (213 件) の合計 (768 件) を発生した。

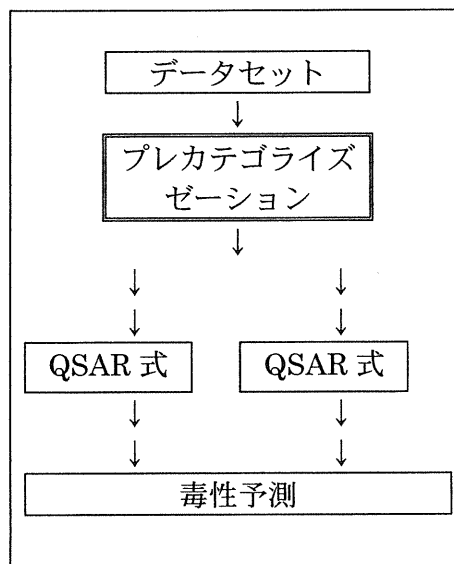


図 2

#### 【化学物質の構造の精密化、高度化】

既存化学物質毒性データベースと NTP から収集したデータセット (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

#### 既存化学物質毒性データベースを用いた検証

部分構造によるカテゴライズを行った。

(図 3) その結果、部分構造を用いたカテゴライズを行った場合、カテゴ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。(表 1)

表 1

| カテゴライズ | 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、カテゴリ分けを行った。

#### ISSTOX Chemical Toxicity Database を用いた検証

各モデルについて、768件パラメータの半分以上が欠損値のデータはサンプルから除外した。各モデルはSGP(Stochastic Gradient Perceptron)の線形学習法により、それぞれの部分構造によるカテゴリ分け(LX-C=O, LA-NH<sub>2</sub>, LB-BZN)に対してモデルを作成した。各カテゴリ分けに対し、テスト母集団(1071件)の外部検証結果は以下の通りであった。(表2)

化学物質の構造の精密化、高度化に関しては、既存化学物質毒性データベースとNTPから収集したデータセット(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。(別紙2)

#### 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

化学物質の有害性を予測する方法論として最も重要と考えられているQSAR(定量的構造活性相関)法の予測精度を向上させる目的で、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分けを行った後に、それぞれの集団ごとにQSAR式を作成する方法論で予測の精度を上げる方法論である。プレカテゴライゼーションの方法として、部分構造によるカテゴリ分けを行った。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。これはQSARの新しい方法論となる可能性が高い。

#### F. 健康危機情報

特に無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

M. Kurihara; Computational study on drug design and prediction of bioactivity for regulation of non-controlled psychotropic substances; *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 128

(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)

Demizu, Y., Sano, K., Terayama, N., Hakamata, W., Sato, Y., Inoue, H., Okuda, H., Kurihara, M.; Solid-phase nucleophilic fluorination; *Synth. Commun.*, 42, 1724 (2012)

Y. Demizu, K. Okuhira, H. Motoi, A. Ohno, T. Shoda, K. Fukuhara, H. Okuda, M. Naito, M. Kurihara; Design and synthesis of estrogen receptor degradation inducer based on a protein knockdown strategy.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 1793 (2012)

- Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Maruyama, T., Suemune, H., Tanaka, M.; One-Handed Helical Screw Direction of Homopeptide Foldamer Exclusively Induced by Cyclic  $\alpha$ -Amino Acid Side-Chain Chiral Centers.; *Chem. Eur. J.*, 18, 2430 (2012)
- Y. Demizu, Y. Yabuki, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, M. Kurihara; Conformations of helical Aib peptides containing a pair of L-amino acid and D-amino acid; *J. Pept. Sci.*, 18: 466 (2012)
- Anan, K., Demizu, Y., Oba, M., Kurihara, M., Doi, M., Suemune, H., Tanaka, M.; Helical structures of bicyclic  $\alpha$ -amino acid homo-chiral oligomers with the chiral centers at the side-chain fused-ring junctions; *Helv. Chim. Acta.*, 95, 1694-1713 (2012)
- Demizu, Y., Nagoya, S., Doi, M., Sato, Y., Tanaka, M., Kurihara, M.; Twisted Structure of a Cyclic Hexapeptide Containing a Combination of Alternating L-Leu-D-Leu-Aib Segments; *J. Org. Chem.*, 77, 9361 (2012)
- M. Kurihara, Y. Demizu, S. Nagoya, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka; Design of Stable Helical Peptides; *Peptide Science 2011*, 213 (2012)
- Y. Demizu, S. Nagoya, Y. Sato, M. Tanaka, M. Doi, H. Okuda, M. Kurihara; Design of Stapled Helical Peptides for Catalytic Enantioselective Epoxidation of  $\alpha,\alpha$ -Unsaturated Ketones; *Peptide Science 2011*, 149(2012)
- T. Sugiyama, Y. Imamura, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Takano, A. Kittaka; Synthesis of Beta-Chiral Peptide Nucleic Acids and Their DNA Binding Properties; *Peptide Science 2011*, 353(2012)
- Y. Hirata, M. Oba, M. Fukudome, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Doi, M. Tanaka; Synthesis and Conformational Analysis of Peptides Composed of Chiral Five-Membered Ring Amino Acids; *Peptide Science 2011*, 101 (2012)
- T. Hanada, T. Kato, E. Ikeda, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Doi, Y. Tsuda, M. Fukudome, M. Oba, M. Tanaka; Design and Synthesis of Conformational Freedom Restricted Endomorphin-2 Analogues; *Peptide Science 2011*, 103 (2012)
- Y. Demizu, D. Wakana, H. Kamakura, M. Kurihara, H. Okuda, Y. Goda; Identification of Mutaprodenafil 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;  $\beta$ -PNA: Peptide nucleic acid (PNA) with a chiral center at the  $\beta$ -position of the PNA backbone; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 7317-7320 (2011)
- 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  $\alpha,\alpha$ -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  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids: chiral cyclic  $\alpha,\alpha$ -dsubstituted  $\alpha$ -amino acid as an  $\alpha$ -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  $\alpha,\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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)
- Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Okuda, H., Kurihara, M.; Controlling the helical screw sense of peptides with C-terminal L-valine; *J. Pept. Sci.* **16**, 153-158(2010)
- Oba, M., Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.; Solid-state conformation of diastereomeric -Pro-Pro-(Aib)<sub>4</sub> sequences; *Tetrahedron*, **66**, 2293-2296 (2010)
- Demizu, Y., Tanaka, M., Suemune, H., Doi,

M., Sato, Y., Okuda, H., Kurihara, M.; Conformational analysis of water-soluble oligopeptide composed of chiral cyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids; *Peptide Science* 2009, 381-382(2010)

Controlling the helical screw sense of peptides by N-terminal proline; *Peptide Science* 2009, 383-384(2010)

Sugiyama, T., Ninomiya, K., Imamura, Y., Kurihara, M., Takano, M., Kittaka, A.; Sequence-specific cleavage of DNA by peptide nucleic acids conjugated with metal complexes; *Peptide Science* 2009, 425-426(2010)

Demizu, Y., Tanaka, M., Doi, M., Kurihara, M., Okuda, H., Suemune, H.; Conformations of peptides containing a chiral cyclic  $\alpha, \alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid within the sequence of Aib residues; *J. Pept. Sci.* **16**, 621-626(2010)

Demizu, Y., Doi, M., Sato, Y., Tanaka, M., Okuda, H., Kurihara, M.; Three-Dimensional Structural Control of Diastereomeric Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib Sequences in the Solid State; *J. Org. Chem.*, **75**, 5234-5239 (2010)

Nagano, M., Doi, M., Kurihara, M., Suemune, H., Tanaka, M.; Stabilized  $\alpha$ -helix-catalyzed enantioselective epoxidation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones; *Org. Lett.*, **12**, 3564-3566 (2010)

Demizu, Y., Nakatsu, A., Sato, Y., Honzawa, S., Yamashita, A., Sugiura, T., Kittaka, A.,

Kato, S., Okuda, H., Kurihara, M.; 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)

栗原正明; コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測; *YAKUGAKU ZASSHI*, **133**, 13-16 (2013)

## 2. 学会発表

栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子; QSARによる化学物質の有害性予測法の開発 日本薬学会第133年会(2013/03/28-30, 横浜)

栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介; コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測 日本薬学会第133年会(2013/03/28-30, 横浜)

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)

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)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



プレカテゴリー化QSAR法  
データセットの作成

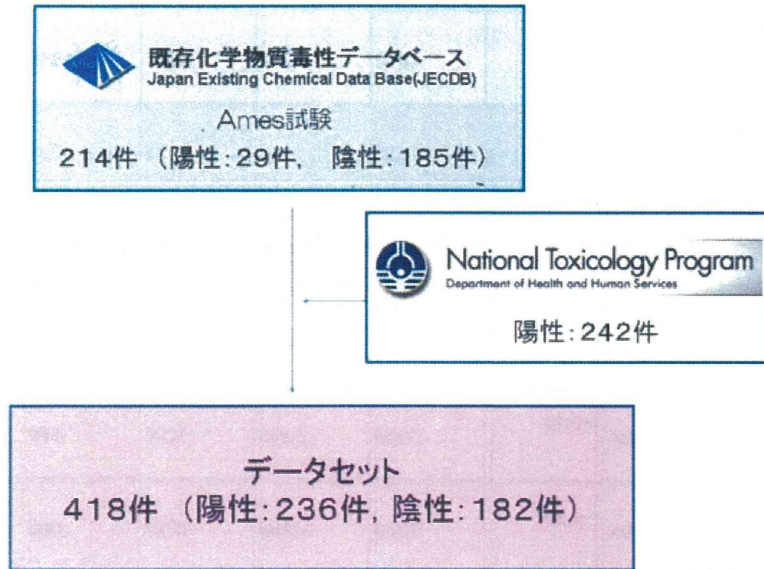


図1

プレカテゴリー化QSAR法

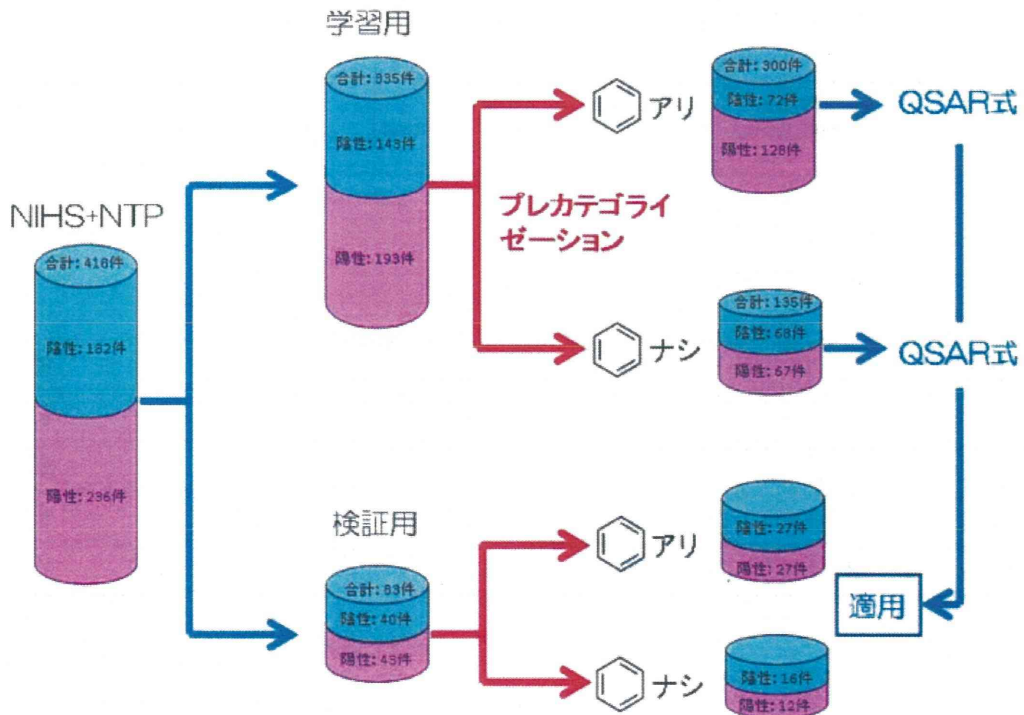


図3

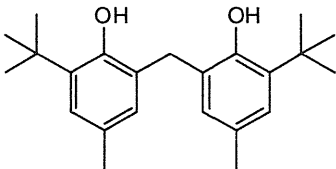
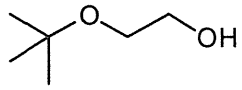
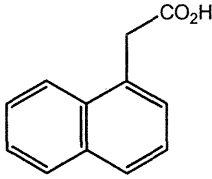
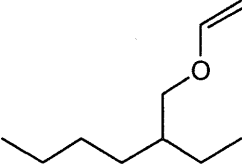
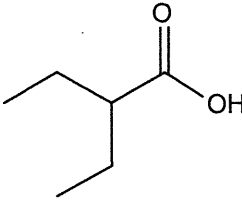
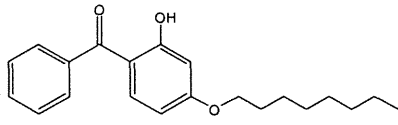
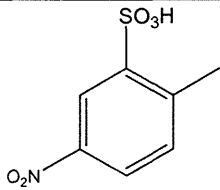
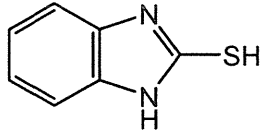
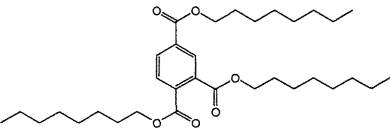
表 2

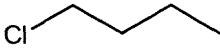
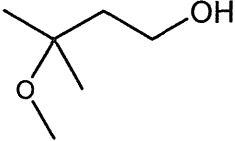
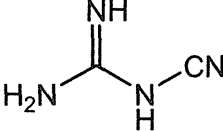
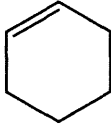
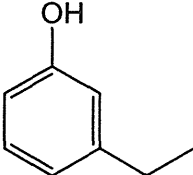
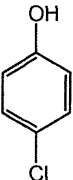
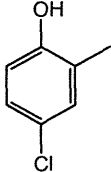
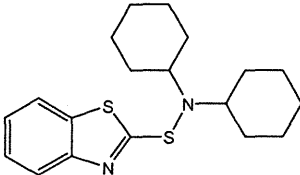
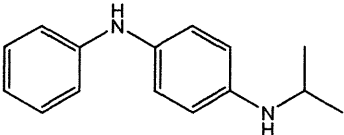
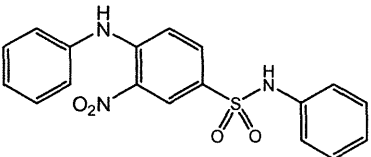
| No. | 有効部分構造一覧  |                              |              | 部分構造を含まない母集団(なし) |       |      | 部分構造を含む母集団(あり) |       |      |
|-----|---|------------------------------|--------------|------------------|-------|------|----------------|-------|------|
|     | 部分構造  | 部分構造名                        | t-statistics | 陰性(-)            | 陽性(+) | 小計   | 陰性(-)          | 陽性(+) | 小計   |
| 1   |    | SC.1JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LA  | -4.75        | 810              | 1051  | 1861 | 1246           | 1982  | 3228 |
| 2   |    | SC.2JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LA  | 3.5          | 20               | 15    | 35   | 2036           | 3018  | 5054 |
| 3   |    | SC.2JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LX  | 4.03         | 937              | 1452  | 2389 | 1119           | 1581  | 2700 |
| 4   |    | SC.3JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LA  | 8.27         | 782              | 1577  | 2359 | 1274           | 1456  | 2730 |
| 5   |    | SC.5JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LA  | -9.15        | 1166             | 1108  | 2274 | 890            | 1925  | 2815 |
| 6   |    | SC.5JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LX  | -4.59        | 1793             | 1909  | 3702 | 263            | 1124  | 1387 |
| 7   |   | SC.6JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LA  | 6.15         | 1680             | 2777  | 4457 | 376            | 256   | 632  |
| 8   |  | SC.11JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LA | 6.44         | 1706             | 2582  | 4288 | 350            | 451   | 801  |
| 9   |  | SC.22JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LX | 11.49        | 1272             | 2252  | 3524 | 784            | 781   | 1565 |
| 10  |  | SC.32JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LA | -4.16        | 973              | 958   | 1931 | 1083           | 2075  | 3158 |
| 11  |  | SC.32JSSTOX-V7.6-6865.2.1-LX | 2.85         | 1306             | 1566  | 2872 | 750            | 1467  | 2217 |

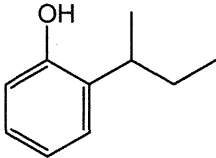
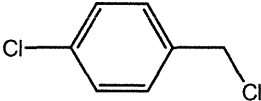
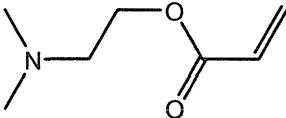
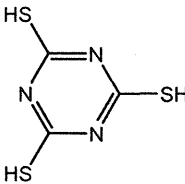

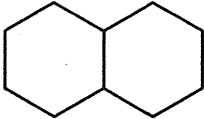
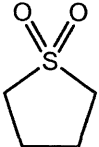
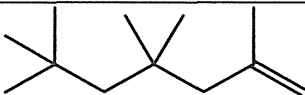
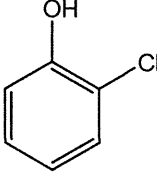
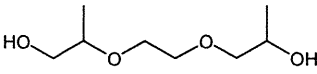
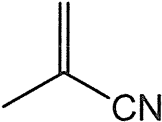
表 3

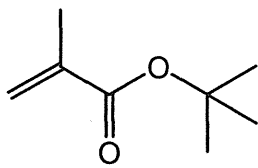
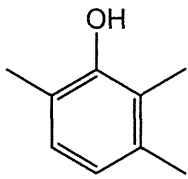
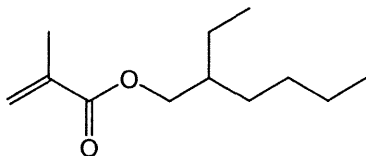
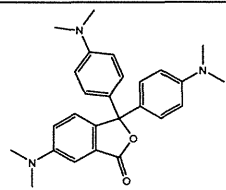
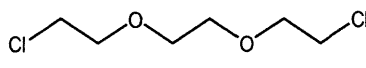
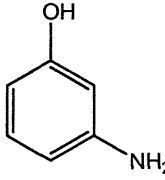
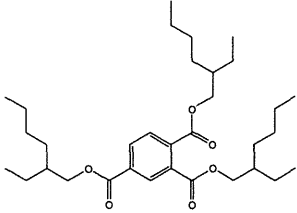
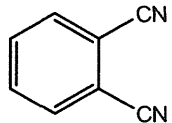
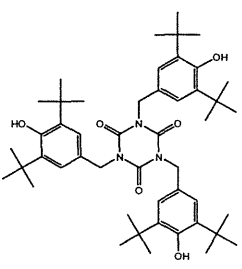
| 部分構造   | モデルパラメータ数    | 予測精度 | 特異度  | 感度   |
|--------|--------------|------|------|------|
| なし     | 61           | 0.79 | 0.70 | 0.85 |
| LX-C=O | あり=57, なし=56 | 0.80 | 0.74 | 0.84 |
| LA-NH2 | あり=57, なし=56 | 0.81 | 0.70 | 0.87 |
| LB-BZN | あり=53, なし=39 | 0.82 | 0.75 | 0.85 |

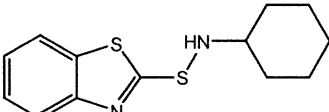
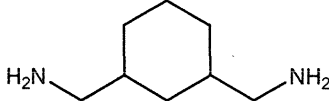
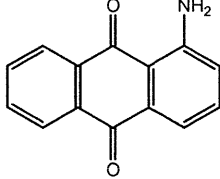
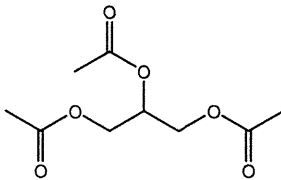
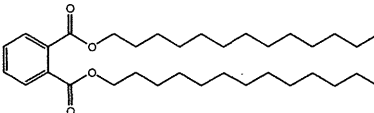
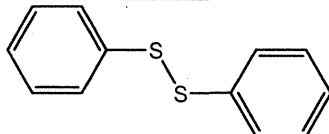
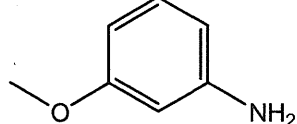
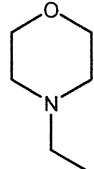
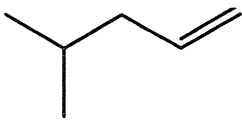
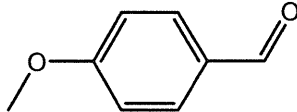
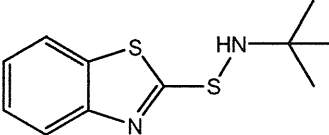
## 別紙 1

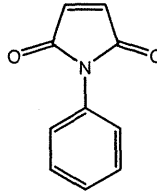
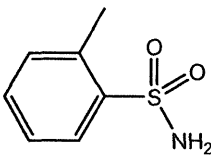
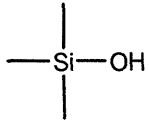
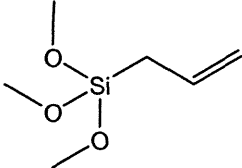
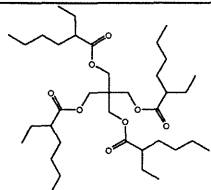
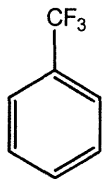
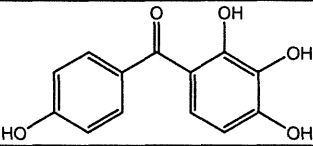
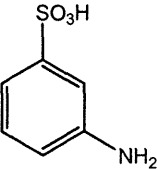
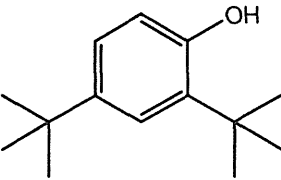
|   | 化合物名                                   | 構造式  |   |
|---|--|--|---|
| 1 | 2,2'-メチレンビス(6-tert-ブチル- $\rho$ -クレゾール) |    | N |
| 2 | 2-tert-ブトキシエタノール                       |    | N |
| 3 | 1-ナフチル酢酸                               |    | N |
| 4 | 2-エチルヘキシル=ビニル=エーテル                     |   | N |
| 5 | 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<br>スルホン酸               |  | N |
| 8 | 2-メルカプトベンツイミダ<br>ゾール                   |  | N |
| 9 | 1,2,4-ベンゼントリカルボ<br>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- <i>o</i> -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<br>-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 |

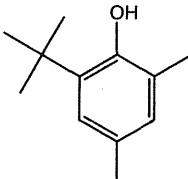
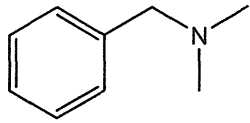
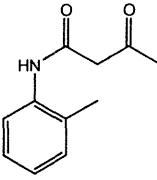
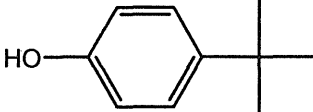
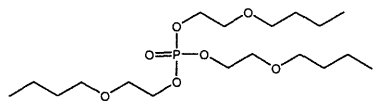
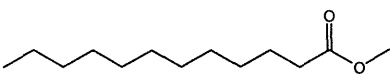
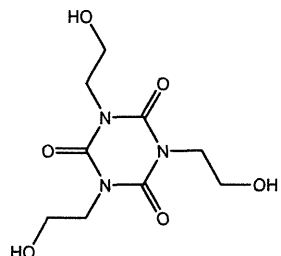
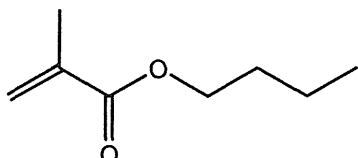
|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
| 32 | メタクリル酸 tert-ブチルエステル                          |    | N |
| 33 | 2,3,6-トリメチルフェノール                             |    | N |
| 34 | 2-エチルヘキシルメタクリラート                             |    | N |
| 35 | 3,3'-ビス(p-ジメチルアミノフェニル)-6-ジメチルアミノフタリド         |    | N |
| 36 | 1,2-ビス(2-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 |

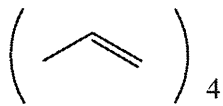
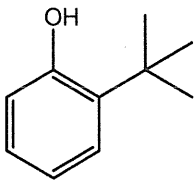
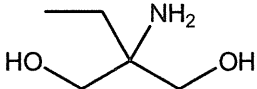
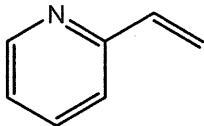
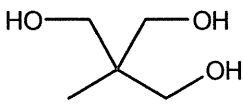
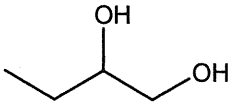
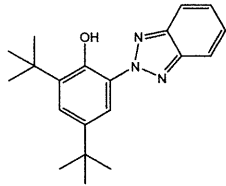
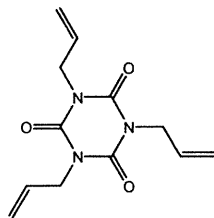
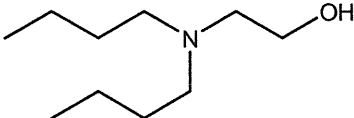
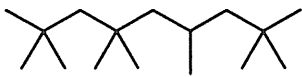
|    |   |  |   |
|----|---|--|---|
| 41 | N-tert-Butyl-2-benzothiazolesulfenamide |    | N |
| 42 | 1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン                   |    | N |
| 43 | 1-アミノアントラキノン                            |    | P |
| 44 | グリセリン三酢酸エステル                            |    | N |
| 45 | ジトリデシルフタレート                             |   | 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 |

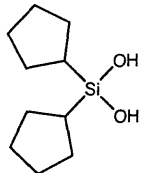
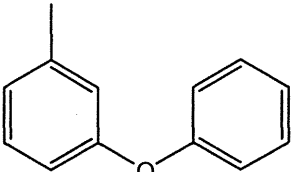
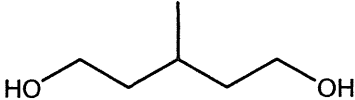
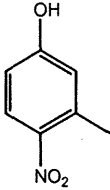
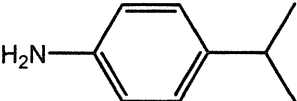
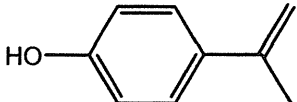
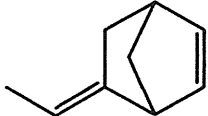
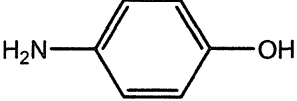
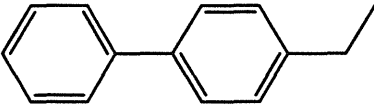
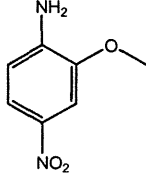
|    |                             |  |   |
|----|-----------------------------|--|---|
| 52 | N-フェニルマレイミド                 |    | P |
| 53 | o-トルエンスルホンアミド               |    | N |
| 54 | トリメチルシラノール                  |    | N |
| 55 | エテニルトリメトキシシラン               |    | N |
| 56 | ペンタエリスリトールテトラ(2-エチルヘキサノアート) |   | 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-メチルエテニルベンゼン              |  | 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 | ヒドラジン一水和物   | $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$                       | 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 |

|     |                    |  |   |
|-----|--------------------|--|---|
| 92  | ジシクロペンチルシランジオール    |    | N |
| 93  | 3-フェノキシトルエン        |    | N |
| 94  | 3-メチル-1,5-ペンタンジオール |    | N |
| 95  | 3-メチル-4-ニトロフェノール   |    | N |
| 96  | 4-(1-メチルエチル)アニリン   |   | P |
| 97  | 4-(1-メチルエテニル)フェノール |  | N |
| 98  | 5-エチリデン-2-ノルボルネン   |  | N |
| 99  | 4-アミノフェノール         |  | N |
| 100 | 4-エチルビフェニル         |  | N |
| 101 | 4-ニトロ-0-アニシジン      |  | P |