

201524001A

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

QSAR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27年度 総括・分担研究報告書

(H25-化学-一般-001)

研究代表者 栗原 正明

平成28(2016)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

QSAR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. 構造類似性に基づく毒性予測法の開発と適用 栗原 正明	20
2. 化学物質の構造の精密化・高度化に関する研究 出水 庸介	98

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

QSAR 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。本年度は特に構造類似性のみに基づいた新規予測法の開発を行った。本方法論を用いて新規1000化合物の毒性予測を行なった。また、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

A. 研究目的

化学物質のリスクから国民生活の安全を確保する観点から、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。また、動物愛護の観点からも動物試験を減らすことは重要である。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）等のインシリコ毒性予測が化学物質管理の観点から非常に重要である。本研究では、透明性を確保した新しい毒性予測システムを開発することを目的とする。

B. 研究方法

【データの整備】

昨年と同様に以下の手順で有効母集団 5067 化合物を設定した。

ISSTOX Chemical Toxicity Database（総数 6865）から以下のものを除外した。

（1）Ames 試験結果が不明確な化合物 1023 件

（2）Model Builder 未対応化合物（混合物や金属系化合物）735 件

（3）同一化合物に対して、異なる Ames 試験結果が掲載されている化合物 22 件
その結果、5067 件を有効母集団とした。

【構造類似性に基づく予測法の開発】

有効母集団 5067 から構造類似性の高いものを抽出し、以下の 4 つの手法で評価した。構造類似性は ADMEWORKS/ModelBuilder（富士通九州システムズ）を用いて求めた。

（1）最も類似した化合物の Ames 試験結

果を予測値とする。

(2) 最も類似した3つの化合物から過半数の Ames 試験結果を予測値とする。

(3) 最も類似した5つの化合物から過半数の Ames 試験結果を予測値とする。

(4) 上記の3つの手法の結果が一致した時の Ames 試験結果を予測値とする。

【構造類似性に基づく予測法の適用】

国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部が行っている AMES/QSAR International Collaborative Study のデータ 4021 件中の任意の 1000 件を用いて予測法を適用した。

【化学物質の構造の精密化、高度化】

AMES/QSAR International Collaborative Study のデータ 4021 件中の任意の 1000 件のなかの A グループ (47 件) 及び B グループ (79 件) の化合物について化学計算による化合物の精密な構造データの取得を行った。方法は昨年度と同じ方法で行った。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。

(I) 初期座標の入力

グラフィカルユーザーインターフェース (GUI) である Maestro 9.1 を用いて初期構造を入力した。構造異性体を含むと考えられる化学物質については、妥当と考えられる代表的な構造を用いた。分子力学計算で安定化を行い、構造を整えた。(ローカルミニマム)

(II) 配座探索により最安定構造 (グローバルミニマム) を求める

配座探索 (Conformational Search) の方法は Macromodel の MCMM (Torsion sampling) 法を用いた。力場は MMFF, OPLS 2005 を用いた。1000 個の初期座標を発生させ、それぞれの安定配座を計算し、

最もエネルギーの低いものを最安定コンフォマー (最安定構造) とした。

(III) ファイルフォーマットの変換
最安定構造の座標を mol2 ファイルに変換した。mol2 ファイルは生物活性値とデータセットを作る際の必要となる。

(IV) 最安定構造の表示
分子表示ソフトウェア Chem3D を用いて最安定構造を分子モデルで表示した。

C. 研究結果

【構造類似性に基づく予測法の適用】

AMES/QSAR International Collaborative Study のデータ 4021 件中の任意の 1000 件について、構造類似化合物の過半数による予測の結果については表 1 に示した。

(1) 最も類似した化合物の Ames 試験結果 (TOP1)

(2) 最も類似した3つの化合物から最も多くの Ames 試験結果 (TOP3)

(3) 最も類似した5つの化合物から最も多くの Ames 試験結果 (TOP5)

(4) 上記の3つの手法が一致した時の Ames 試験結果 (ALL3)

*データは分担研究報告書を参照

【化学物質の構造の精密化、高度化】

AMES/QSAR International Collaborative Study のデータ 4021 件中の任意の 1000 件のなかの A グループ (47 件) 及び B グループ (79 件) の化合物について最安定構造 (最安定コンフォマー) を計算した。

*データは分担研究報告書を参照

D. 考察

【構造類似性に基づく予測法の適用】

4つの手法の一致した場合の予測値は、カバー率 (81%) は低いが高い予測精度 (74%) を得ることができた。QSAR 式を使わずに最

も類似性の高い化合物の Ames 試験結果を予測値とするだけで、70%の予測精度が得られることは、この手法の可能性を示すことができた。構造類似性と予測率の関係をプロットすると構造類似性が高いデータを使った方が予測率が高いことがわかった。これは学習母集団の充実が予測率に重要であることがわかる。(図1, 図2, 図3) 感度 (sensitivity) が悪かったことが問題点であった。部分構造アラートなどの導入が必要であると考えられる。

【化学物質の構造の精密化、高度化】

現在のところ2次元の構造類似性による予測法を行っているが、3次元構造による構造類似性による予測法を検討することは非常に興味深い問題である。特に、最も構造類似性の高い化合物と活性が不一致のものについては化学構造及び立体構造による考察が必要であると考えられる

E. 結論

【構造類似性に基づく予測法の適用】

国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部が行っている AMES/QSAR International Collaborative Study に適用し、予測率は74%であった。

【化学物質の構造の精密化、高度化】

AMES/QSAR International Collaborative Study のデータ 4021 件中の任意の 1000 件のなかの A グループ (47 件) 及び B グループ (79 件) の化合物について最安定構造最安定構造を計算した。今後、分子の3次元構造を用いる構造活性相関の解析に使用できるようになった。現在のところ2次元の構造類似性による予測法を行っているが、3次元構造による構造類似性による予測法を検討したい。

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)

H. Yamashita, M. Oba, T. Misawa, M. Tanaka, T. Hattori, M. Naito, M. Kurihara, and Y. Demizu; A Helix-Stabilized Cell-Penetrating Peptide as an Intracellular Delivery Tool; *ChemBioChem*, 17, 137-140 (2016)

Demizu, Y., Ohoka, N., Nagakubo, T., Yamashita, H., Misawa, T., Okuhira, K., Naito, M., Kurihara, M.; Development of a peptide-based inducer of nuclear receptors degradation; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2655-2658 (2016)

栗原正明, 危険ドラッグ規制の戦略, *日本薬理学会雑誌*, 146, 315-320(2015)

T. Shoda, M. Kato, R. Harada, T. Fujisato, K. Okuhira, Y. Demizu, H. Inoue, M. Naito, M. Kurihara; Synthesis and evaluation of tamoxifen derivatives with a long alkyl side chain as selective estrogen receptor down-regulators; *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 3091-3096(2015)

Y. Demizu, H. Yamashita, M. Doi, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, and M. Kurihara; Topological Study of the Structures of Heterochiral Peptides Containing Equal Amounts of l-Leu and d-Leu; *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 8597-603.

Misawa, T, Yorioka, M, Demizu, Y, Noguchi-Yachide, T, Ohoka, N, Kurashima-Kinoshita, M, Motoyoshi, H, Nojiri, H, Kittaka, A, Makishima, M, Naito, M, Kurihara, M., Effects of alkyl side chains and terminal hydrophilicity on vitamin D

receptor (VDR) agonistic activity based on the diphenylpentane skeleton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 5362-5366 (2015)

Demizu Y, Misawa T, Nagakubo T, Kanda Y, Okuhira K, Sekino Y, Naito M, Kurihara M. Structural development of stabilized helical peptides as inhibitors of estrogen receptor (ER)-mediated transcription. *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 4132-4138 (2015)

T. Misawa, Y. Demizu, M. Kawamura, N. Yamagata, M. Kurihara; Structural development of stapled short helical peptides as vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction inhibitors; *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 1055-1061 (2015)

Y. Demizu, H. Yamashita, T. Misawa, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara; Effects of D-Leu residues on the helical secondary structures of L-Leu-based nonapeptides; *Chem. Pharm. Bull.* **63**, 218-224 (2015)

H. Yamashita; Y. Demizu; T. Misawa; T. Shoda; M. Kurihara; Synthesis of a bis-cationic α,α -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid) and its effects on the conformational properties of peptides; *Tetrahedron*, **71**, 2241-2245(2015)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1

Item	NIHS	AMES	TOP1	TOP3	TOP5	ALL3	1POS
1 JP.109-08-0	C	-	-	-	-	-	-
2 JP.14405-03-9	C	-	+	+	+	+	?
3 JP.1533-78-4	A	+	+	+	+	+	?
4 JP.19649-68-4	A	+	+	+	+	+	?
5 JP.13138-21-1	B	+	+	-	-	?	+
6 JP.16582-59-5	C	-	-	-	+	?	+
7 JP.17606-31-4	B	+	-	-	-	-	-
8 JP.103-29-7	C	-	-	-	-	-	-
9 JP.1634-04-4	C	-	-	-	-	-	-
10 JP.104267-74-5	C	-	-	-	-	-	-
11 JP.17295-26-0	C	-	-	-	-	-	-
12 JP.1897-52-5	C	-	-	-	-	-	-
13 JP.15332-99-7	C	-	-	-	-	-	-
14 JP.19201-36-6	C	-	-	-	-	-	-
15 JP.16648-51-4	C	-	-	-	-	-	-
16 JP.14730-30-4	B	+	-	-	-	-	-
17 JP.1563-38-8	C	-	-	-	-	-	-
18 JP.15764-16-6	C	-	-	-	-	-	-
19 JP.18760-44-6	C	-	-	-	-	-	-
20 JP.1772-43-6	C	-	-	-	-	-	-
21 JP.19083-52-4	C	-	-	-	+	?	+
22 JP.1205-30-7	C	-	-	-	-	-	-
23 JP.16674-04-7	A	+	-	-	-	-	-
24 JP.113576-52-6	C	-	+	+	+	+	?
25 JP.15206-55-0	C	-	-	-	-	-	-
26 JP.16217-22-4	C	-	+	+	+	+	?
27 JP.14906-64-0	C	-	-	+	-	?	+
28 JP.16170-33-5	C	-	-	-	-	-	-
29 JP.1455-42-1	C	-	+	+	+	+	?
30 JP.111753-22-1	C	-	-	-	-	-	-
31 JP.13167-25-4	C	-	-	-	-	-	-
32 JP.109870-95-3	B	+	-	-	-	-	-
33 JP.1563-66-2	C	-	+	+	+	+	?
34 JP.10482-55-0	C	-	-	-	-	-	-
35 JP.142-26-7	A	+	-	-	-	-	-
36 JP.17832-28-9	C	-	-	-	-	-	-
37 JP.1741-78-2	C	-	+	+	+	+	?
38 JP.10004-39-4	C	-	-	-	-	-	-
39 JP.10416-59-8	C	-	-	-	-	-	-
40 JP.118938-30-0	B	+	-	-	-	-	-
41 JP.1448-98-2	C	-	+	-	+	?	+
42 JP.13710-19-5	C	-	+	+	-	?	+
43 JP.16898-52-5	C	-	-	-	-	-	-
44 JP.17252-51-6	C	-	+	+	+	+	?
45 JP.16813-43-7	C	-	-	+	+	?	+
46 JP.1539-42-0	B	+	+	+	+	+	?
47 JP.19618-37-2	C	-	-	-	-	-	-
48 JP.18600-59-4	C	-	+	+	+	+	?
49 JP.13657-16-4	B	+	+	+	+	+	?
50 JP.18699-02-0	C	-	-	-	-	-	-
51 JP.13475-17-7	C	-	-	-	-	-	-
52 JP.100010-02-4	C	-	+	+	+	+	?
53 JP.123660-04-8	C	-	-	-	-	-	-
54 JP.1871-89-2	C	-	-	+	+	?	+
55 JP.18217-00-0	A	+	-	-	-	-	-
56 JP.100362-51-4	C	-	-	-	-	-	-
57 JP.120-87-6	C	-	-	-	-	-	-
58 JP.134764-36-6	B	+	+	+	+	+	?
59 JP.108780-97-8	C	-	-	+	+	?	+
60 JP.126660-84-2	C	-	-	-	-	-	-
61 JP.1622-32-8	B	+	-	-	-	-	-
62 JP.111672-81-2	C	-	-	-	-	-	-
63 JP.1823-18-3	C	-	+	+	+	+	?
64 JP.1484-12-4	A	+	+	+	+	+	?
65 JP.1622-67-9	C	-	-	-	-	-	-

66	JP.1421-49-4	C	-	-	-	-	-	-
67	JP.128254-00-2	C	-	+	+	+	+	?
68	JP.13080-86-9	C	-	+	-	-	-	?
69	JP.10191-18-1	C	-	-	-	-	-	-
70	JP.103556-61-2	C	-	-	-	-	-	-
71	JP.10601-73-7	C	-	-	-	-	-	-
72	JP.118364-97-9	C	-	-	+	+	?	+
73	JP.17620-38-1	A	+	+	-	-	?	+
74	JP.10287-53-3	C	-	-	-	-	-	-
75	JP.120-43-4	C	-	+	+	-	?	+
76	JP.1078-17-7	C	-	-	-	-	-	-
77	JP.113053-50-2	C	-	-	-	-	-	-
78	JP.13881-91-9	C	-	-	-	-	-	-
79	JP.14203-64-6	C	-	-	-	-	-	-
80	JP.14091-77-1	B	+	-	-	-	-	-
81	JP.13457-18-6	C	-	-	-	-	-	-
82	JP.124350-82-9	C	-	+	+	+	+	?
83	JP.1026-92-2	C	-	-	-	-	-	-
84	JP.1125-21-9	B	+	-	-	-	-	-
85	JP.1547-26-8	C	-	-	-	-	-	-
86	JP.16156-59-5	C	-	+	+	+	+	?
87	JP.106-71-8	C	-	-	-	-	-	-
88	JP.1144-50-9	C	-	-	-	-	-	-
89	JP.109-90-0	C	-	-	-	-	-	-
90	JP.126581-52-0	C	-	-	-	-	-	-
91	JP.1707-67-1	C	-	+	+	+	+	?
92	JP.18300-87-3	C	-	-	-	-	-	-
93	JP.1631-25-0	C	-	-	-	-	-	-
94	JP.101967-86-6	C	-	+	+	+	+	?
95	JP.101967-83-3	C	-	-	-	+	?	+
96	JP.108766-16-1	C	-	-	-	-	-	-
97	JP.1678-25-7	C	-	+	-	-	?	+
98	JP.103445-01-8	C	-	-	-	-	-	-
99	JP.111010-36-7	B	+	-	-	-	-	-
100	JP.108673-51-4	C	-	-	-	-	-	-
101	JP.1197-19-9	B	+	+	+	+	+	?
102	JP.1759-55-3	C	-	-	-	-	-	-
103	JP.102405-48-1	C	-	+	+	+	+	?
104	JP.1072-11-3	C	-	-	-	-	-	-
105	JP.102405-96-9	A	+	-	-	-	-	-
106	JP.104362-33-6	C	-	-	-	-	-	-
107	JP.102405-80-1	B	+	-	+	+	?	+
108	JP.105127-42-2	C	-	-	-	-	-	-
109	JP.17625-83-1	C	-	+	+	+	+	?
110	JP.100559-67-9	C	-	+	+	+	+	?
111	JP.128954-38-1	C	-	-	-	-	-	-
112	JP.101510-35-4	C	-	-	-	-	-	-
113	JP.104207-29-6	C	-	-	-	-	-	-
114	JP.105487-54-5	C	-	-	-	-	-	-
115	JP.110882-70-7	A	+	+	+	+	+	?
116	JP.103425-88-3	C	-	-	-	-	-	-
117	JP.18671-97-1	C	-	-	-	-	-	-
118	JP.18063-03-1	C	-	-	-	-	-	-
119	JP.101329-30-0	B	+	+	+	+	+	?
120	JP.102405-54-9	A	+	-	-	-	-	-
121	JP.13589-02-1	C	-	+	-	-	?	+
122	JP.19438-61-0	C	-	-	-	-	-	-
123	JP.102232-11-1	C	-	-	-	-	-	-
124	JP.104847-99-6	C	-	-	-	-	-	-
125	JP.14065-32-8	B	+	-	-	-	-	-
126	JP.156-83-2	C	-	-	-	-	-	-
127	JP.110-99-6	C	-	-	-	-	-	-
128	JP.104207-31-0	C	-	-	-	-	-	-
129	JP.1424-65-3	C	-	-	-	-	-	-
130	JP.103079-11-4	C	-	-	+	+	?	+
131	JP.106686-59-3	C	-	-	+	+	?	+
132	JP.107014-69-7	C	-	+	+	+	+	?
133	JP.118578-14-6	B	+	+	+	+	+	?
134	JP.14352-65-9	C	-	+	-	-	?	+

135	JP.13579-23-2	C	-	+	+	+	+	?	+
136	JP.1217-08-9	C	-	-	-	-	-	-	-
137	JP.111130-86-0	C	-	+	+	-	?	+	+
138	JP.1579-78-8	C	-	-	-	-	-	-	-
139	JP.118938-38-8	C	-	-	-	-	-	-	-
140	JP.10457-90-6	C	-	-	-	-	-	-	-
141	JP.13252-14-7	C	-	-	-	-	-	-	-
142	JP.1203-17-4	C	-	-	-	-	-	-	-
143	JP.129398-84-1	C	-	-	-	-	-	-	-
144	JP.108-55-4	C	-	-	-	-	-	-	-
145	JP.14362-12-0	C	-	-	-	-	-	-	-
146	JP.127003-40-1	C	-	+	+	+	+	?	+
147	JP.134964-55-9	A	+	-	-	-	-	-	-
148	JP.14345-84-7	A	+	+	-	-	?	+	+
149	JP.14346-17-9	A	+	+	+	+	+	?	+
150	JP.102259-23-4	B	+	-	-	-	-	-	-
151	JP.13647-35-3	C	-	+	+	+	+	?	+
152	JP.1586-88-5	A	+	+	+	+	+	?	+
153	JP.1590-87-0	C	-	-	-	-	-	-	-
154	JP.107396-23-6	C	-	-	-	-	-	-	-
155	JP.106519-15-7	B	+	+	+	+	+	?	+
156	JP.1000-86-8	C	-	-	-	-	-	-	-
157	JP.109625-50-5	C	-	-	-	-	-	-	-
158	JP.1726-47-2	C	-	+	-	-	?	+	+
159	JP.102890-68-6	C	-	-	-	-	-	-	-
160	JP.111130-87-1	C	-	-	-	-	-	-	-
161	JP.14310-20-4	C	-	+	-	-	?	+	+
162	JP.13200-83-4	C	-	+	+	+	+	?	+
163	JP.120-94-5	C	-	-	-	-	-	-	-
164	JP.108691-83-4	C	-	-	-	-	-	-	-
165	JP.1145-23-9	C	-	-	-	-	-	-	-
166	JP.127-69-5	C	-	-	-	-	-	-	-
167	JP.122-07-6	C	-	+	+	-	?	+	+
168	JP.1201-31-6	C	-	-	-	-	-	-	-
169	JP.1219-84-7	C	-	-	-	-	-	-	-
170	JP.1137-42-4	C	-	-	-	-	-	-	-
171	JP.16883-83-3	C	-	-	-	-	-	-	-
172	JP.1520-43-0	C	-	-	-	-	-	-	-
173	JP.115-19-5	C	-	-	-	-	-	-	-
174	JP.104376-79-6	C	-	-	-	-	-	-	-
175	JP.1897-50-3	C	-	-	-	-	-	-	-
176	JP.107572-09-8	C	-	-	-	-	-	-	-
177	JP.107572-08-7	C	-	-	-	-	-	-	-
178	JP.107572-07-6	C	-	-	-	-	-	-	-
179	JP.13380-89-7	C	-	-	-	-	-	-	-
180	JP.1135-22-4	C	-	-	-	-	-	-	-
181	JP.1008-88-4	C	-	+	+	+	+	?	+
182	JP.1623-95-6	B	+	-	-	-	-	-	-
183	JP.1138-80-3	C	-	-	-	-	-	-	-
184	JP.10116-20-8	C	-	+	+	+	+	?	+
185	JP.15121-89-8	A	+	+	+	-	?	+	+
186	JP.1121-84-2	C	-	-	-	-	-	-	-
187	JP.14417-22-0	C	-	-	-	-	-	-	-
188	JP.1118-84-9	C	-	-	-	-	-	-	-
189	JP.105463-44-3	C	-	-	-	-	-	-	-
190	JP.104581-68-2	C	-	+	-	-	?	+	+
191	JP.104903-49-3	C	-	-	-	-	-	-	-
192	JP.112008-25-0	C	-	+	+	+	+	?	+
193	JP.15195-14-9	C	-	-	-	-	-	-	-
194	JP.1668-19-5	C	-	-	-	-	-	-	-
195	JP.108261-02-5	C	-	+	+	+	+	?	+
196	JP.107715-17-3	C	-	-	-	-	-	-	-
197	JP.107715-18-4	C	-	-	-	-	-	-	-
198	JP.13680-35-8	C	-	-	-	-	-	-	-
199	JP.1835-65-0	C	-	-	-	-	-	-	-
200	JP.1404-90-6	C	-	+	+	+	+	?	+
201	JP.105443-13-8	C	-	+	+	+	+	?	+
202	JP.100070-43-7	C	-	-	+	+	?	+	+
203	JP.116414-91-6	C	-	-	-	-	-	-	-

204	JP.108408-68-0	C	-	-	-	-	-	-
205	JP.1187-59-3	C	-	-	-	-	-	-
206	JP.13295-40-4	C	-	-	-	-	-	-
207	JP.108261-06-9	C	-	+	+	+	+	?
208	JP.103597-45-1	C	-	-	-	-	-	-
209	JP.108261-07-0	C	-	+	+	+	+	?
210	JP.113641-66-0	C	-	-	-	-	-	-
211	JP.114774-08-2	C	-	-	-	+	?	+
212	JP.1189-71-5	C	-	+	+	+	+	?
213	JP.115392-27-3	C	-	-	-	-	-	-
214	JP.111153-58-3	C	-	-	-	-	-	-
215	JP.1596-13-0	C	-	-	-	-	-	-
216	JP.101664-25-9	C	-	-	-	-	-	-
217	JP.1084-11-3	C	-	-	-	-	-	-
218	JP.106790-29-8	C	-	+	+	+	+	?
219	JP.106790-31-2	C	-	+	+	+	+	?
220	JP.111850-25-0	C	-	-	-	-	-	-
221	JP.100165-87-5	C	-	+	+	+	+	?
222	JP.18039-42-4	C	-	-	-	-	-	-
223	JP.103425-55-4	B	+	-	-	-	-	-
224	JP.103425-60-1	C	-	+	+	+	+	?
225	JP.1914-20-1	C	-	-	+	+	?	+
226	JP.1817-95-4	C	-	-	-	-	-	-
227	JP.107220-26-8	C	-	-	+	-	?	+
228	JP.16475-90-4	C	-	-	-	-	-	-
229	JP.109578-13-4	C	-	+	+	-	?	+
230	JP.13225-00-8	C	-	-	-	-	-	-
231	JP.117659-55-9	C	-	+	+	-	?	+
232	JP.1676-63-7	C	-	-	-	-	-	-
233	JP.109871-07-0	C	-	+	+	+	+	?
234	JP.108434-79-3	B	+	-	-	-	-	-
235	JP.17865-32-6	C	-	-	-	-	-	-
236	JP.107758-96-3	C	-	-	-	-	-	-
237	JP.105254-85-1	C	-	-	-	-	-	-
238	JP.107787-11-1	C	-	+	+	+	+	?
239	JP.102887-94-5	C	-	-	+	-	?	+
240	JP.109995-82-6	C	-	+	-	-	?	+
241	JP.1634-36-2	C	-	-	-	-	-	-
242	JP.119052-50-5	C	-	-	-	-	-	-
243	JP.114774-09-3	C	-	-	-	-	-	-
244	JP.18312-46-4	B	+	+	+	+	+	?
245	JP.17527-29-6	C	-	-	-	-	-	-
246	JP.101669-07-2	C	-	-	-	-	-	-
247	JP.108948-37-4	C	-	-	-	-	-	-
248	JP.100501-62-0	C	-	+	-	-	?	+
249	JP.112576-45-1	C	-	-	-	-	-	-
250	JP.103426-86-4	C	-	-	-	-	-	-
251	JP.110656-67-2	B	+	-	-	+	?	+
252	JP.109871-03-6	C	-	-	-	-	-	-
253	JP.103576-38-1	B	+	+	+	+	+	?
254	JP.119052-51-6	C	-	-	-	-	-	-
255	JP.113762-33-7	C	-	-	-	-	-	-
256	JP.120030-91-3	B	+	+	-	-	?	+
257	JP.101648-62-8	C	-	-	-	-	-	-
258	JP.1143-72-2	C	-	+	+	+	+	?
259	JP.100501-60-8	C	-	-	-	-	-	-
260	JP.1462-55-1	C	-	-	-	-	-	-
261	JP.101648-64-0	C	-	-	-	-	-	-
262	JP.14062-23-8	C	-	-	-	-	-	-
263	JP.10526-07-5	C	-	+	+	+	+	?
264	JP.102116-33-6	C	-	-	+	+	?	+
265	JP.108948-36-3	C	-	+	+	+	+	?
266	JP.110483-07-3	C	-	-	-	-	-	-
267	JP.101648-63-9	B	+	+	-	-	?	+
268	JP.114773-97-6	C	-	-	+	+	?	+
269	JP.14576-08-0	C	-	-	-	-	-	-
270	JP.1956-45-2	C	-	-	+	-	?	+
271	JP.126389-08-0	A	+	+	+	+	+	?
272	JP.124675-60-1	C	-	-	-	-	-	-

273	JP.114002-70-9	C	-	-	-	-	-	-
274	JP.1073-93-4	C	-	-	-	-	-	-
275	JP.100-12-9	C	-	-	-	-	-	-
276	JP.13519-75-0	C	-	+	+	?	+	+
277	JP.103576-41-6	C	-	+	+	+	?	+
278	JP.110553-23-6	B	+	+	+	+	?	+
279	JP.121629-10-5	C	-	+	+	+	?	+
280	JP.104660-32-4	C	-	-	-	-	-	-
281	JP.1193-81-3	C	-	-	-	-	-	-
282	JP.100-45-8	B	+	-	-	-	-	-
283	JP.17869-77-1	C	-	-	-	-	-	-
284	JP.104330-55-4	C	-	-	-	-	-	-
285	JP.115-08-2	C	-	-	-	-	-	-
286	JP.1632-73-1	C	-	-	-	-	-	-
287	JP.15499-84-0	C	-	+	-	+	?	+
288	JP.104080-17-3	C	-	-	+	-	?	+
289	JP.104080-19-5	C	-	-	+	-	?	+
290	JP.114315-44-5	C	-	-	-	-	-	-
291	JP.114136-87-7	B	+	-	-	-	-	-
292	JP.105076-77-5	A	+	+	+	+	?	+
293	JP.1560-06-1	C	-	-	-	-	-	-
294	JP.1113-59-3	B	+	+	-	-	?	+
295	JP.17096-07-0	C	-	-	-	-	-	-
296	JP.103691-23-2	C	-	+	-	-	?	+
297	JP.117278-59-8	C	-	-	-	-	-	-
298	JP.117046-35-2	C	-	-	-	-	-	-
299	JP.119344-09-1	C	-	+	+	+	+	?
300	JP.113762-28-0	C	-	-	-	-	-	-
301	JP.117224-50-7	C	-	+	-	-	?	+
302	JP.15090-24-1	C	-	+	-	-	?	+
303	JP.103576-30-3	C	-	-	-	-	-	-
304	JP.117224-69-8	C	-	+	+	+	+	?
305	JP.14698-56-7	C	-	-	-	+	?	+
306	JP.13912-65-7	C	-	-	-	-	-	-
307	JP.1679-51-2	C	-	-	-	-	-	-
308	JP.19544-44-6	C	-	-	-	-	-	-
309	JP.117584-16-4	C	-	+	+	+	+	?
310	JP.115571-66-9	C	-	-	-	-	-	-
311	JP.18964-69-7	A	+	+	+	+	?	+
312	JP.17788-00-0	C	-	-	-	-	-	-
313	JP.119344-18-2	C	-	+	+	+	+	?
314	JP.105078-26-0	C	-	+	+	+	+	?
315	JP.114309-89-6	C	-	-	-	-	-	-
316	JP.13360-85-5	C	-	-	-	-	-	-
317	JP.113969-05-4	C	-	-	-	-	-	-
318	JP.13675-20-2	C	-	-	-	-	-	-
319	JP.10595-31-0	C	-	-	-	-	-	-
320	JP.105357-12-8	C	-	-	-	-	-	-
321	JP.113762-27-9	C	-	+	+	+	+	?
322	JP.102904-85-8	C	-	-	-	-	-	-
323	JP.13162-05-5	C	-	-	-	-	-	-
324	JP.1142-20-7	C	-	+	+	+	+	?
325	JP.1080-32-6	B	+	-	-	-	-	-
326	JP.122666-11-9	C	-	-	-	-	-	-
327	JP.109447-73-6	C	-	-	-	-	-	-
328	JP.102276-58-4	C	-	-	-	-	-	-
329	JP.16604-99-2	B	+	+	+	+	?	+
330	JP.111031-74-4	C	-	-	-	-	-	-
331	JP.102268-15-5	C	-	-	-	-	-	-
332	JP.105151-39-1	C	-	-	-	-	-	-
333	JP.102116-30-3	C	-	+	+	-	?	+
334	JP.19264-74-5	C	-	+	+	+	+	?
335	JP.13796-06-0	C	-	+	+	+	+	?
336	JP.134220-37-4	C	-	+	-	-	?	+
337	JP.104147-32-2	C	-	-	-	-	-	-
338	JP.17741-62-7	B	+	+	+	+	?	+
339	JP.13019-04-0	C	-	-	-	-	-	-
340	JP.119388-74-8	C	-	+	+	+	+	?
341	JP.102116-31-4	C	-	-	-	-	-	-

342	JP.1647-16-1	C	-	-	-	-	-	-	
343	JP.110726-28-8	C	-	-	-	-	-	-	
344	JP.1571-75-1	C	-	-	-	-	-	-	
345	JP.16926-87-7	C	-	+	-	-	?	+	+
346	JP.18181-71-0	C	-	+	-	-	?	+	+
347	JP.104482-86-2	C	-	-	-	-	-	-	-
348	JP.113762-35-9	C	-	-	-	-	-	-	-
349	JP.15396-00-6	C	-	+	-	-	?	+	+
350	JP.101002-44-2	C	-	-	-	-	-	-	-
351	JP.134237-56-2	C	-	-	-	-	-	-	-
352	JP.120505-96-6	C	-	+	+	+	+	?	+
353	JP.113366-97-5	C	-	-	-	-	-	-	-
354	JP.102275-34-3	C	-	-	-	-	-	-	-
355	JP.134179-50-3	C	-	-	-	-	-	-	-
356	JP.103564-47-2	C	-	-	-	-	-	-	-
357	JP.117651-91-9	C	-	-	-	-	-	-	-
358	JP.109074-54-6	C	-	-	-	-	-	-	-
359	JP.17804-35-2	C	-	-	+	-	?	+	+
360	JP.119116-46-0	C	-	+	+	+	+	?	+
361	JP.13200-85-6	C	-	-	-	-	-	-	-
362	JP.113915-67-6	C	-	+	+	+	+	?	+
363	JP.1145-93-3	C	-	-	-	-	-	-	-
364	JP.104222-32-4	C	-	-	-	-	-	-	-
365	JP.13826-10-3	C	-	-	-	-	-	-	-
366	JP.117339-01-2	C	-	-	-	-	-	-	-
367	JP.14143-32-9	C	-	-	-	-	-	-	-
368	JP.113776-20-8	C	-	-	-	-	-	-	-
369	JP.13030-62-1	C	-	+	+	-	?	+	+
370	JP.10151-78-7	C	-	-	-	-	-	-	-
371	JP.116312-81-3	C	-	-	-	-	-	-	-
372	JP.13435-43-3	C	-	-	-	-	-	-	-
373	JP.1151-93-5	C	-	-	+	+	?	+	+
374	JP.113915-68-7	C	-	-	+	-	?	+	+
375	JP.115168-59-7	B	+	-	-	-	-	-	-
376	JP.16909-78-7	C	-	+	+	+	+	?	+
377	JP.1939-36-2	C	-	-	-	-	-	-	-
378	JP.121709-83-9	C	-	+	+	+	+	?	+
379	JP.101-39-3	C	-	-	-	+	?	+	+
380	JP.110689-83-3	C	-	-	-	-	-	-	-
381	JP.115099-58-6	C	-	+	+	-	?	+	+
382	JP.1128-76-3	C	-	+	-	-	?	+	+
383	JP.121872-94-4	C	-	+	+	+	+	?	+
384	JP.110877-64-0	C	-	-	-	-	-	-	-
385	JP.116312-72-2	C	-	-	-	-	-	-	-
386	JP.111911-87-6	C	-	-	-	-	-	-	-
387	JP.15545-48-9	C	-	+	-	-	?	+	+
388	JP.1853-39-0	C	-	-	-	-	-	-	-
389	JP.120370-27-6	C	-	-	-	-	-	-	-
390	JP.115168-60-0	B	+	-	-	-	-	-	-
391	JP.1435-48-9	C	-	-	-	-	-	-	-
392	JP.18361-45-0	C	-	-	-	-	-	-	-
393	JP.100508-61-0	C	-	-	-	-	-	-	-
394	JP.104536-64-3	B	+	-	-	+	?	+	+
395	JP.110011-21-7	C	-	-	-	-	-	-	-
396	JP.19247-05-3	C	-	-	-	-	-	-	-
397	JP.1205-74-9	A	+	-	-	-	-	-	-
398	JP.14070-48-5	B	+	+	+	+	+	?	+
399	JP.14205-46-0	C	-	-	-	-	-	-	-
400	JP.121487-83-0	C	-	+	+	+	+	?	+
401	JP.100491-29-0	C	-	-	-	-	-	-	-
402	JP.105152-45-2	C	-	-	+	+	?	+	+
403	JP.105152-39-4	B	+	+	+	+	+	?	+
404	JP.105152-47-4	C	-	-	-	-	-	-	-
405	JP.105152-18-9	C	-	-	+	+	?	+	+
406	JP.115241-77-5	C	-	-	-	-	-	-	-
407	JP.17998-86-6	C	-	-	-	-	-	-	-
408	JP.102672-57-1	A	+	-	+	+	?	+	+
409	JP.17773-22-7	C	-	-	-	-	-	-	-
410	JP.106394-03-0	C	-	-	-	-	-	-	-

411	JP.106108-22-9	B	+	+	-	-	?	+	+
412	JP.13027-88-8	C	-	+	-	-	?	+	+
413	JP.15761-38-3	C	-	+	+	-	?	+	+
414	JP.128251-50-3	C	-	-	-	-	-	-	-
415	JP.121664-65-1	C	-	-	-	-	-	-	-
416	JP.115922-43-5	A	+	-	-	-	-	-	-
417	JP.13695-27-7	B	+	-	-	-	-	-	-
418	JP.100-81-2	C	-	-	-	-	-	-	-
419	JP.10094-45-8	C	-	-	-	-	-	-	-
420	JP.128251-53-6	C	-	-	-	-	-	-	-
421	JP.119142-30-2	C	-	-	-	-	-	-	-
422	JP.131059-23-9	C	-	-	-	-	-	-	-
423	JP.113375-00-1	C	-	+	+	+	+	?	+
424	JP.114608-55-8	C	-	+	+	-	?	+	+
425	JP.104146-10-3	B	+	+	-	-	?	+	+
426	JP.104660-33-5	C	-	-	-	-	-	-	-
427	JP.1519-55-7	C	-	-	-	-	-	-	-
428	JP.110967-78-7	C	-	-	-	-	-	-	-
429	JP.17302-82-8	C	-	-	-	-	-	-	-
430	JP.18241-31-1	C	-	-	-	-	-	-	-
431	JP.115895-09-5	C	-	-	-	-	-	-	-
432	JP.129695-66-5	C	-	-	-	-	-	-	-
433	JP.10543-57-4	C	-	-	-	-	-	-	-
434	JP.13782-76-8	C	-	-	-	-	-	-	-
435	JP.13037-46-2	A	+	-	-	-	-	-	-
436	JP.114747-29-4	C	-	-	-	-	-	-	-
437	JP.111285-72-4	C	-	-	-	-	-	-	-
438	JP.119313-12-1	C	-	-	-	-	-	-	-
439	JP.10188-69-9	C	-	+	+	+	+	?	+
440	JP.119142-67-5	C	-	-	-	-	-	-	-
441	JP.111284-03-8	C	-	-	-	-	-	-	-
442	JP.124773-10-0	C	-	+	-	+	?	+	+
443	JP.129120-25-8	C	-	-	-	-	-	-	-
444	JP.119403-37-1	C	-	-	-	-	-	-	-
445	JP.120074-86-4	C	-	-	-	-	-	-	-
446	JP.105247-17-4	C	-	-	-	-	-	-	-
447	JP.125904-18-9	C	-	-	-	-	-	-	-
448	JP.119142-63-1	C	-	-	-	-	-	-	-
449	JP.1004-66-6	C	-	-	-	-	-	-	-
450	JP.105465-13-2	C	-	+	+	+	+	?	+
451	JP.104040-78-0	C	-	+	-	-	?	+	+
452	JP.103518-40-7	B	+	-	-	-	-	-	-
453	JP.103497-00-3	C	-	+	+	+	+	?	+
454	JP.119142-62-0	C	-	-	-	-	-	-	-
455	JP.124591-08-8	C	-	+	+	+	+	?	+
456	JP.139299-59-5	C	-	-	-	-	-	-	-
457	JP.1652-81-9	C	-	-	-	-	-	-	-
458	JP.121895-64-4	C	-	-	-	-	-	-	-
459	JP.104040-76-8	C	-	-	-	-	-	-	-
460	JP.104040-74-6	C	-	-	-	-	-	-	-
461	JP.115304-48-8	C	-	-	-	-	-	-	-
462	JP.103496-99-7	C	-	+	+	+	+	?	+
463	JP.108-03-2	C	-	-	-	-	-	-	-
464	JP.14804-38-7	C	-	-	-	-	-	-	-
465	JP.18471-40-4	C	-	-	-	-	-	-	-
466	JP.1680-51-9	C	-	-	-	-	-	-	-
467	JP.110553-27-0	C	-	-	-	-	-	-	-
468	JP.14071-33-1	C	-	+	+	+	+	?	+
469	JP.106773-36-8	A	+	+	-	-	?	+	+
470	JP.111982-96-8	B	+	-	-	-	-	-	-
471	JP.123524-52-7	C	-	-	-	-	-	-	-
472	JP.1205-06-7	C	-	-	-	-	-	-	-
473	JP.116169-88-1	A	+	-	-	-	-	-	-
474	JP.126586-91-2	C	-	-	-	-	-	-	-
475	JP.103300-91-0	C	-	-	-	-	-	-	-
476	JP.116169-90-5	C	-	-	-	-	-	-	-
477	JP.139093-37-1	C	-	-	-	-	-	-	-
478	JP.140-18-1	B	+	+	-	-	?	+	+
479	JP.116574-14-2	C	-	-	-	-	-	-	-

480	JP.113842-75-2	C	-	-	-	-	-	-	
481	JP.105391-33-1	C	-	-	-	-	-	-	
482	JP.10527-64-7	C	-	-	-	-	-	-	
483	JP.1579-40-4	C	-	-	-	-	-	-	
484	JP.10009-20-8	C	-	+	+	+	+	?	+
485	JP.103621-96-1	C	-	-	-	-	-	-	-
486	JP.116508-58-8	C	-	-	+	+	?	+	+
487	JP.105754-54-9	C	-	-	-	-	-	-	-
488	JP.119192-01-7	B	+	+	-	-	?	+	+
489	JP.101907-41-9	A	+	+	+	+	+	?	+
490	JP.131024-55-0	C	-	-	-	-	-	-	-
491	JP.1088-11-5	C	-	-	-	-	-	-	-
492	JP.122857-45-8	C	-	+	-	-	?	+	+
493	JP.13291-46-8	C	-	+	+	-	?	+	+
494	JP.130288-19-6	A	+	+	+	+	+	?	+
495	JP.132769-83-6	C	-	-	-	-	-	-	-
496	JP.132769-89-2	C	-	-	-	-	-	-	-
497	JP.129188-99-4	C	-	-	-	-	-	-	-
498	JP.13283-72-2	C	-	-	-	-	-	-	-
499	JP.134329-36-5	C	-	-	-	-	-	-	-
500	JP.117342-26-4	C	-	-	-	-	-	-	-
501	JP.13423-15-9	C	-	-	-	-	-	-	-
502	JP.112343-34-7	C	-	-	-	-	-	-	-
503	JP.123968-25-2	C	-	-	-	-	-	-	-
504	JP.13472-08-7	C	-	-	-	-	-	-	-
505	JP.101611-82-9	B	+	+	+	+	+	?	+
506	JP.126050-54-2	C	-	-	-	-	-	-	-
507	JP.105024-66-6	C	-	-	-	-	-	-	-
508	JP.112525-75-4	C	-	-	-	-	-	-	-
509	JP.116624-99-8	C	-	-	-	-	-	-	-
510	JP.116822-18-5	C	-	+	+	+	+	?	+
511	JP.15180-00-4	C	-	-	-	-	-	-	-
512	JP.19404-57-0	C	-	-	-	-	-	-	-
513	JP.129672-77-1	C	-	-	+	-	?	+	+
514	JP.103577-61-3	C	-	-	-	-	-	-	-
515	JP.14395-61-0	C	-	-	-	-	-	-	-
516	JP.19362-77-7	B	+	+	+	-	?	+	+
517	JP.103300-89-6	C	-	-	-	-	-	-	-
518	JP.13820-09-2	C	-	-	-	-	-	-	-
519	JP.105112-76-3	C	-	+	+	+	+	?	+
520	JP.100478-25-9	C	-	-	-	-	-	-	-
521	JP.105112-75-2	C	-	+	+	+	+	?	+
522	JP.129348-96-5	C	-	+	+	+	+	?	+
523	JP.16224-36-5	C	-	-	-	-	-	-	-
524	JP.103577-66-8	C	-	-	-	-	-	-	-
525	JP.111980-81-5	C	-	-	-	-	-	-	-
526	JP.124858-35-1	C	-	-	-	+	?	+	+
527	JP.131190-82-4	C	-	+	+	+	+	?	+
528	JP.114753-64-9	C	-	-	-	-	-	-	-
529	JP.14905-30-7	C	-	-	-	-	-	-	-
530	JP.110-59-8	C	-	-	-	-	-	-	-
531	JP.119376-60-2	C	-	-	+	-	?	+	+
532	JP.103577-45-3	C	-	+	+	+	+	?	+
533	JP.124973-78-5	C	-	-	-	-	-	-	-
534	JP.137786-56-2	C	-	-	-	-	-	-	-
535	JP.120236-27-3	C	-	+	+	+	+	?	+
536	JP.131190-72-2	B	+	+	-	-	?	+	+
537	JP.102781-19-1	C	-	-	+	-	?	+	+
538	JP.127892-62-0	C	-	-	-	-	-	-	-
539	JP.124800-34-6	C	-	-	-	-	-	-	-
540	JP.115167-15-2	C	-	+	+	+	+	?	+
541	JP.138781-36-9	C	-	-	-	-	-	-	-
542	JP.134338-99-1	C	-	+	+	+	+	?	+
543	JP.107703-70-8	C	-	+	+	+	+	?	+
544	JP.13118-94-0	C	-	+	+	+	+	?	+
545	JP.126748-42-3	C	-	-	+	+	?	+	+
546	JP.119168-77-3	C	-	-	+	+	?	+	+
547	JP.1623-05-8	A	+	+	+	-	?	+	+
548	JP.124044-11-7	C	-	-	-	-	-	-	-

549	JP.142248-11-1	C	-	-	-	-	-	-
550	JP.131190-71-1	C	-	-	-	-	-	-
551	JP.132056-88-3	C	-	+	+	+	+	?
552	JP.13485-59-1	C	-	-	-	-	-	-
553	JP.13468-92-3	C	-	-	-	-	-	-
554	JP.119543-21-4	C	-	-	-	-	-	-
555	JP.128537-26-8	C	-	+	-	-	?	+
556	JP.10508-41-5	C	-	-	-	-	-	-
557	JP.129560-00-5	A	+	-	+	+	?	+
558	JP.121579-86-0	B	+	+	+	-	?	+
559	JP.13851-11-1	C	-	-	-	-	-	-
560	JP.148-86-7	C	-	-	-	-	-	-
561	JP.13246-52-1	C	-	-	-	-	-	-
562	JP.100349-42-6	C	-	-	-	-	-	-
563	JP.100298-37-1	C	-	-	-	-	-	-
564	JP.111812-58-9	C	-	-	-	-	-	-
565	JP.109925-10-2	C	-	-	-	-	-	-
566	JP.118021-16-2	C	-	-	-	-	-	-
567	JP.132459-54-2	C	-	-	-	-	-	-
568	JP.114138-05-5	C	-	-	-	-	-	-
569	JP.103137-52-6	B	+	+	+	+	+	?
570	JP.118020-93-2	C	-	-	-	-	-	-
571	JP.111874-19-2	C	-	+	+	-	?	+
572	JP.122929-14-0	C	-	+	+	+	+	?
573	JP.105699-59-0	C	-	+	+	+	+	?
574	JP.142078-72-6	C	-	+	+	+	+	?
575	JP.17133-48-1	B	+	+	+	-	?	+
576	JP.103918-72-5	C	-	+	+	+	+	?
577	JP.103918-71-4	C	-	-	-	-	-	-
578	JP.1516-17-2	C	-	-	-	-	-	-
579	JP.17742-69-7	A	+	-	+	+	?	+
580	JP.17268-47-2	C	-	-	-	-	-	-
581	JP.123852-99-3	C	-	-	-	-	-	-
582	JP.103918-73-6	C	-	-	+	+	?	+
583	JP.108051-48-5	C	-	-	-	-	-	-
584	JP.1517-63-1	C	-	-	-	+	?	+
585	JP.149-32-6	C	-	-	+	-	?	+
586	JP.124351-77-5	C	-	-	+	+	?	+
587	JP.139478-01-6	C	-	+	+	+	+	?
588	JP.125949-72-6	C	-	-	-	-	-	-
589	JP.15805-10-4	C	-	+	+	-	?	+
590	JP.137339-27-6	C	-	-	-	-	-	-
591	JP.101930-01-2	B	+	-	-	-	-	-
592	JP.114192-14-2	C	-	+	-	-	?	+
593	JP.114192-13-1	C	-	+	+	+	+	?
594	JP.133825-38-4	C	-	+	+	+	+	?
595	JP.1122-28-7	C	-	-	-	-	-	-
596	JP.128800-41-9	C	-	-	-	-	-	-
597	JP.13547-70-1	C	-	-	-	-	-	-
598	JP.16547-11-8	C	-	-	-	-	-	-
599	JP.127485-31-8	C	-	+	+	+	+	?
600	JP.135472-54-7	C	-	+	+	-	?	+
601	JP.106972-52-6	C	-	-	-	-	-	-
602	JP.128800-34-0	C	-	-	-	-	-	-
603	JP.125818-45-3	C	-	+	+	+	+	?
604	JP.13461-16-0	C	-	-	-	-	-	-
605	JP.111991-09-4	C	-	+	-	-	?	+
606	JP.112006-75-4	C	-	-	-	-	-	-
607	JP.104713-75-9	C	-	-	-	-	-	-
608	JP.17755-33-8	C	-	-	-	-	-	-
609	JP.129348-98-7	C	-	+	+	+	+	?
610	JP.114747-44-3	C	-	+	+	+	+	?
611	JP.114747-45-4	C	-	-	+	+	?	+
612	JP.115716-64-8	C	-	+	+	+	+	?
613	JP.141946-28-3	C	-	+	+	-	?	+
614	JP.123312-53-8	B	+	+	+	+	+	?
615	JP.136364-58-4	C	-	-	+	+	?	+
616	JP.17194-82-0	C	-	+	-	-	?	+
617	JP.121671-22-5	C	-	+	+	+	+	?

618	JP.115168-69-9	C	-	-	+	+	?	+	+
619	JP.144938-16-9	C	-	-	+	+	?	+	+
620	JP.1644-10-6	C	-	-	+	+	?	+	+
621	JP.108-72-5	A	+	+	+	+	+	?	+
622	JP.15520-10-2	C	-	-	-	-	-	-	-
623	JP.114192-36-8	C	-	-	+	+	?	+	+
624	JP.123-20-6	C	-	-	-	-	-	-	-
625	JP.116091-63-5	B	+	-	-	-	-	-	-
626	JP.120398-59-6	C	-	-	-	-	-	-	-
627	JP.11210-81-2	C	-	-	-	-	-	-	-
628	JP.133309-87-2	C	-	-	-	-	-	-	-
629	JP.122371-93-1	A	+	+	+	+	+	?	+
630	JP.1892-43-9	C	-	-	-	-	-	-	-
631	JP.117704-25-3	C	-	-	-	-	-	-	-
632	JP.132571-92-7	C	-	-	-	-	-	-	-
633	JP.139478-04-9	C	-	+	+	+	+	?	+
634	JP.127978-04-5	C	-	-	-	-	-	-	-
635	JP.13080-85-8	C	-	+	+	+	+	?	+
636	JP.143824-74-2	C	-	-	-	-	-	-	-
637	JP.17095-00-0	C	-	+	+	+	+	?	+
638	JP.129983-63-7	C	-	-	-	-	-	-	-
639	JP.143378-76-1	C	-	-	-	-	-	-	-
640	JP.117-93-1	C	-	+	+	+	+	?	+
641	JP.122224-46-8	C	-	+	+	+	+	?	+
642	JP.1806-29-7	C	-	-	-	-	-	-	-
643	JP.134641-08-0	C	-	-	-	-	-	-	-
644	JP.120705-88-6	C	-	+	+	+	+	?	+
645	JP.107035-28-9	C	-	+	+	-	?	+	+
646	JP.107035-39-2	B	+	+	+	+	+	?	+
647	JP.10595-06-9	C	-	-	-	-	-	-	-
648	JP.13114-72-2	C	-	-	-	-	-	-	-
649	JP.121565-95-5	C	-	-	+	+	?	+	+
650	JP.106917-18-4	C	-	-	-	-	-	-	-
651	JP.1565-17-9	C	-	-	-	-	-	-	-
652	JP.110871-86-8	C	-	-	+	+	?	+	+
653	JP.106595-73-7	C	-	+	-	+	?	+	+
654	JP.16712-69-9	C	-	-	-	-	-	-	-
655	JP.138-38-5	C	-	-	-	-	-	-	-
656	JP.110-76-9	C	-	-	-	-	-	-	-
657	JP.114007-54-4	C	-	+	+	+	+	?	+
658	JP.115716-55-7	C	-	+	+	+	+	?	+
659	JP.107564-01-2	C	-	-	-	-	-	-	-
660	JP.107564-02-3	C	-	-	+	+	?	+	+
661	JP.124508-73-2	B	+	+	+	+	+	?	+
662	JP.144862-20-4	C	-	+	+	+	+	?	+
663	JP.114007-51-1	C	-	-	-	-	-	-	-
664	JP.13080-89-2	C	-	-	-	-	-	-	-
665	JP.124508-75-4	C	-	+	+	+	+	?	+
666	JP.18664-94-3	C	-	-	-	-	-	-	-
667	JP.105004-34-0	C	-	+	+	+	+	?	+
668	JP.126407-76-9	C	-	+	-	+	?	+	+
669	JP.18642-17-6	C	-	-	-	-	-	-	-
670	JP.16079-88-2	C	-	-	-	-	-	-	-
671	JP.114341-88-7	C	-	+	+	-	?	+	+
672	JP.132664-15-4	C	-	-	+	+	?	+	+
673	JP.110872-04-3	C	-	+	+	+	+	?	+
674	JP.141818-73-7	C	-	-	-	-	-	-	-
675	JP.132112-04-0	C	-	+	+	-	?	+	+
676	JP.115716-66-0	C	-	+	+	+	+	?	+
677	JP.106246-33-7	C	-	-	+	+	?	+	+
678	JP.100304-95-8	C	-	+	+	+	+	?	+
679	JP.17573-92-1	C	-	-	-	-	-	-	-
680	JP.111011-78-0	C	-	+	+	+	+	?	+
681	JP.111011-83-7	C	-	-	-	-	-	-	-
682	JP.111011-79-1	C	-	+	+	+	+	?	+
683	JP.116965-07-2	C	-	-	-	-	-	-	-
684	JP.140895-67-6	C	-	+	-	-	?	+	+
685	JP.109348-06-3	C	-	-	-	-	-	-	-
686	JP.105318-28-3	B	+	-	-	-	-	-	-

687	JP.142775-56-2	C	-	-	-	-	-	-	
688	JP.125340-39-8	C	-	-	-	-	-	-	
689	JP.111011-80-4	C	-	-	-	-	-	-	
690	JP.133536-69-3	C	-	-	-	-	-	-	
691	JP.131851-69-9	C	-	-	-	-	-	-	
692	JP.129308-00-5	C	-	+	-	-	?	+	+
693	JP.137149-72-5	C	-	+	+	+	+	?	+
694	JP.101947-16-4	C	-	-	-	-	-	-	-
695	JP.104788-63-8	C	-	+	-	-	?	+	+
696	JP.132467-74-4	C	-	-	-	+	?	+	+
697	JP.106797-53-9	C	-	-	-	-	-	-	-
698	JP.139504-83-9	C	-	+	+	+	+	?	+
699	JP.18173-64-3	C	-	-	-	-	-	-	-
700	JP.105318-07-8	C	-	+	+	+	+	?	+
701	JP.119907-13-0	C	-	+	+	+	+	?	+
702	JP.119907-14-1	C	-	+	+	+	+	?	+
703	JP.119907-11-8	C	-	-	-	+	?	+	+
704	JP.139504-68-0	C	-	-	-	-	-	-	-
705	JP.101828-21-1	C	-	-	-	-	-	-	-
706	JP.119907-09-4	C	-	-	+	+	?	+	+
707	JP.128895-18-1	C	-	+	+	+	+	?	+
708	JP.1458-98-6	A	+	+	+	+	+	?	+
709	JP.132929-84-1	A	+	-	-	-	-	-	-
710	JP.113147-66-3	C	-	+	+	+	+	?	+
711	JP.113167-61-6	C	-	+	+	+	+	?	+
712	JP.13732-00-8	C	-	-	-	-	-	-	-
713	JP.124409-98-9	A	+	+	+	+	+	?	+
714	JP.115295-90-4	C	-	-	-	-	-	-	-
715	JP.1471-15-4	B	+	-	-	-	-	-	-
716	JP.15446-14-7	C	-	+	-	-	?	+	+
717	JP.19149-54-3	C	-	-	-	-	-	-	-
718	JP.126084-22-8	C	-	-	-	-	-	-	-
719	JP.136450-10-7	C	-	-	-	-	-	-	-
720	JP.136450-09-4	C	-	-	-	-	-	-	-
721	JP.137786-58-4	C	-	-	-	-	-	-	-
722	JP.113477-02-4	C	-	-	-	-	-	-	-
723	JP.137-64-4	C	-	-	-	-	-	-	-
724	JP.142051-60-3	C	-	-	-	-	-	-	-
725	JP.1927-95-3	C	-	-	-	-	-	-	-
726	JP.103429-90-9	C	-	-	-	-	-	-	-
727	JP.136450-11-8	C	-	+	+	+	+	?	+
728	JP.131390-30-2	C	-	-	-	-	-	-	-
729	JP.16114-24-2	C	-	+	+	+	+	?	+
730	JP.115275-47-3	B	+	+	+	+	+	?	+
731	JP.139092-93-6	C	-	-	-	-	-	-	-
732	JP.124532-06-5	C	-	-	-	-	-	-	-
733	JP.106939-43-9	C	-	-	-	-	-	-	-
734	JP.115295-89-1	C	-	+	-	-	?	+	+
735	JP.118337-09-0	C	-	-	-	-	-	-	-
736	JP.147678-87-3	C	-	-	-	-	-	-	-
737	JP.136450-05-0	C	-	-	-	-	-	-	-
738	JP.132971-87-0	C	-	-	-	-	-	-	-
739	JP.1450-75-5	C	-	-	-	-	-	-	-
740	JP.141420-50-0	C	-	+	-	-	?	+	+
741	JP.107097-59-6	C	-	+	-	-	?	+	+
742	JP.16839-48-8	C	-	-	-	-	-	-	-
743	JP.16613-04-0	C	-	-	-	-	-	-	-
744	JP.123040-69-7	C	-	-	-	-	-	-	-
745	JP.128895-17-0	C	-	-	+	+	?	+	+
746	JP.108227-50-5	C	-	+	+	+	+	?	+
747	JP.123040-75-5	C	-	-	+	+	?	+	+
748	JP.125630-94-6	C	-	-	-	-	-	-	-
749	JP.10488-69-4	B	+	-	-	-	-	-	-
750	JP.123040-50-6	C	-	-	-	+	?	+	+
751	JP.123040-79-9	C	-	-	+	+	?	+	+
752	JP.141761-83-3	C	-	-	+	+	?	+	+
753	JP.141942-85-0	C	-	-	-	-	-	-	-
754	JP.143212-75-3	C	-	+	+	+	+	?	+
755	JP.111631-47-1	C	-	-	-	-	-	-	-

756	JP.10549-76-5	C	-	-	-	-	-	-	
757	JP.115625-86-0	C	-	-	-	-	-	-	
758	JP.111631-87-9	C	-	-	-	-	-	-	
759	JP.111130-51-9	C	-	-	-	-	-	-	
760	JP.104512-64-3	C	-	-	-	-	-	-	
761	JP.126911-69-11	C	-	-	-	-	-	-	
762	JP.1010-48-6	C	-	-	-	-	-	-	
763	JP.111681-72-2	C	-	-	-	-	-	-	
764	JP.114210-98-9	C	-	-	-	-	-	-	
765	JP.129586-18-1	C	-	-	-	-	-	-	
766	JP.115851-44-0	C	-	+	-	-	?	+	+
767	JP.125225-28-7	C	-	-	-	-	-	-	-
768	JP.115851-73-5	C	-	-	-	-	-	-	-
769	JP.112281-82-0	B	+	-	+	+	?	+	+
770	JP.13155-57-2	C	-	-	-	-	-	-	-
771	JP.128119-89-1	C	-	+	+	+	+	?	+
772	JP.17350-17-3	C	-	-	-	-	-	-	-
773	JP.118343-81-0	C	-	+	+	+	+	?	+
774	JP.1187-74-2	C	-	-	-	-	-	-	-
775	JP.124703-78-2	C	-	-	-	-	-	-	-
776	JP.16331-45-6	C	-	+	+	+	+	?	+
777	JP.136450-08-3	C	-	+	+	-	?	+	+
778	JP.119513-38-1	C	-	+	+	-	?	+	+
779	JP.13617-28-2	C	-	-	-	-	-	-	-
780	JP.136122-15-1	C	-	+	-	-	?	+	+
781	JP.131273-09-1	C	-	-	-	-	-	-	-
782	JP.13633-25-5	C	-	-	-	-	-	-	-
783	JP.112243-65-9	C	-	+	+	+	+	?	+
784	JP.109886-70-1	C	-	-	-	-	-	-	-
785	JP.107534-96-3	C	-	-	-	-	-	-	-
786	JP.112811-70-8	C	-	-	-	-	-	-	-
787	JP.115617-41-9	C	-	-	-	-	-	-	-
788	JP.129349-78-6	B	+	-	-	-	-	-	-
789	JP.118797-50-5	C	-	+	+	+	+	?	+
790	JP.112811-66-2	B	+	-	-	-	-	-	-
791	JP.137649-69-5	C	-	-	-	-	-	-	-
792	JP.145329-12-0	C	-	-	-	-	-	-	-
793	JP.130726-68-0	C	-	+	+	+	+	?	+
794	JP.19065-49-7	C	-	-	-	-	-	-	-
795	JP.132230-40-1	A	+	+	+	+	+	?	+
796	JP.1806-23-1	A	+	-	+	-	?	+	+
797	JP.18060-79-2	C	-	-	-	-	-	-	-
798	JP.100784-20-1	C	-	+	-	-	?	+	+
799	JP.100784-27-8	C	-	-	-	-	-	-	-
800	JP.142270-81-3	C	-	-	-	-	-	-	-
801	JP.120051-40-3	C	-	-	-	-	-	-	-
802	JP.1066-54-2	C	-	-	-	-	-	-	-
803	JP.15438-70-7	C	-	+	+	-	?	+	+
804	JP.107570-93-4	C	-	-	-	-	-	-	-
805	JP.110235-47-7	C	-	+	+	+	+	?	+
806	JP.145133-17-1	C	-	+	+	+	+	?	+
807	JP.143807-66-3	C	-	-	-	-	-	-	-
808	JP.10578-34-4	C	-	-	-	-	-	-	-
809	JP.135397-28-3	A	+	-	-	-	-	-	-
810	JP.117977-19-2	C	-	-	-	-	-	-	-
811	JP.122008-85-9	C	-	-	-	-	-	-	-
812	JP.127842-10-8	C	-	-	-	+	?	+	+
813	JP.109056-69-1	C	-	-	-	-	-	-	-
814	JP.113840-79-2	C	-	-	-	-	-	-	-
815	JP.1072-68-0	C	-	-	-	-	-	-	-
816	JP.117977-18-1	B	+	-	-	-	-	-	-
817	JP.118175-10-3	C	-	-	-	-	-	-	-
818	JP.1591-31-7	C	-	-	-	-	-	-	-
819	JP.143860-04-2	C	-	-	-	-	-	-	-
820	JP.1072-43-1	C	-	-	-	-	-	-	-
821	JP.10141-22-7	A	+	+	+	-	?	+	+
822	JP.160545-17-5	C	-	-	-	-	-	-	-
823	JP.131341-86-1	C	-	+	+	+	+	?	+
824	JP.136355-24-3	C	-	+	+	+	+	?	+

825	JP.10263-19-1	A	+	-	-	-	-	-	-
826	JP.15742-68-4	C	-	+	-	-	-	?	+
827	JP.117344-32-8	C	-	-	-	-	-	-	-
828	JP.148398-19-0	C	-	-	-	-	-	-	-
829	JP.10029-04-6	B	+	-	-	-	-	-	-
830	JP.159339-70-5	C	-	-	-	-	-	-	-
831	JP.101385-90-4	C	-	-	+	+	+	?	+
832	JP.100059-56-1	B	+	+	+	+	+	+	+
833	JP.116287-14-0	C	-	-	-	-	-	?	+
834	JP.116751-24-7	C	-	-	-	-	-	-	-
835	JP.18171-11-4	C	-	+	+	+	+	+	?
836	JP.120162-55-2	C	-	+	-	-	-	?	+
837	JP.101990-73-2	B	+	-	-	-	-	-	-
838	JP.146270-01-1	C	-	-	+	-	-	?	+
839	JP.143418-49-9	B	+	-	-	-	-	-	-
840	JP.168163-92-6	C	-	+	+	+	+	+	?
841	JP.160057-45-4	C	-	-	-	-	-	-	-
842	JP.131807-57-3	C	-	-	-	-	-	-	-
843	JP.148908-68-2	C	-	+	+	+	+	+	?
844	JP.121660-11-5	C	-	-	-	-	-	-	-
845	JP.121660-37-5	C	-	+	+	+	+	+	?
846	JP.121659-86-7	C	-	-	-	-	-	-	-
847	JP.17231-94-6	C	-	-	-	-	-	-	-
848	JP.1835-49-0	C	-	-	-	-	-	-	-
849	JP.1038-95-5	C	-	-	-	-	-	-	-
850	JP.137897-99-5	C	-	-	-	-	-	-	-
851	JP.194037-25-7	C	-	+	+	+	+	+	?
852	JP.18979-61-8	C	-	-	-	-	-	-	-
853	JP.15224-43-3	C	-	-	-	-	-	-	-
854	JP.18085-40-0	C	-	+	-	-	-	?	+
855	JP.115372-36-6	C	-	-	-	-	-	-	-
856	JP.113713-60-3	C	-	-	-	-	-	-	-
857	JP.14080-23-0	B	+	-	-	-	-	-	-
858	JP.102-49-8	C	-	-	-	-	-	-	-
859	JP.111-95-5	C	-	-	-	-	-	-	-
860	JP.111988-49-9	C	-	+	-	-	-	?	+
861	JP.1798671-58-4	C	-	-	-	-	-	-	-
862	JP.152894-10-5	C	-	-	-	-	-	-	-
863	JP.175463-81-7	C	-	+	+	-	-	?	+
864	JP.1139-52-2	C	-	-	-	-	-	-	-
865	JP.1516-96-7	C	-	-	-	-	-	-	-
866	JP.13220-33-2	C	-	-	-	-	-	-	-
867	JP.153752-15-9	C	-	+	+	+	+	+	?
868	JP.110267-86-2	B	+	-	-	-	-	-	-
869	JP.14214-31-4	A	+	-	+	-	-	?	+
870	JP.10572-60-8	C	-	+	+	+	+	+	?
871	JP.105827-91-6	A	+	-	-	-	-	-	-
872	JP.173027-19-5	C	-	-	-	-	-	-	-
873	JP.153752-16-0	C	-	-	+	+	+	?	+
874	JP.147622-85-3	C	-	-	-	-	-	-	-
875	JP.162208-27-7	C	-	-	-	-	-	-	-
876	JP.148869-66-3	C	-	+	+	+	+	+	?
877	JP.125962-80-3	C	-	+	-	-	-	?	+
878	JP.17790-81-7	C	-	-	-	-	-	-	-
879	JP.148867-40-3	C	-	+	+	+	+	+	?
880	JP.158554-82-6	C	-	-	-	-	-	-	-
881	JP.187149-02-6	C	-	+	+	+	+	+	?
882	JP.159141-33-0	C	-	-	-	-	-	-	-
883	JP.144171-61-9	C	-	+	+	+	+	+	?
884	JP.1482-15-1	C	-	-	-	-	-	-	-
885	JP.144870-62-2	A	+	-	-	-	-	-	-
886	JP.151900-44-6	C	-	-	+	-	-	?	+
887	JP.1645-24-5	C	-	-	-	-	-	-	-
888	JP.1468-95-7	C	-	+	+	+	+	+	?
889	JP.1823-59-2	C	-	-	-	-	-	-	-
890	JP.132220-02-1	A	+	-	-	-	-	-	-
891	JP.124351-81-1	C	-	-	-	-	-	-	-
892	JP.16704-71-5	C	-	-	-	-	-	-	-
893	JP.118234-41-6	C	-	-	-	-	-	-	-

894	JP.139215-89-7	C	-	-	-	-	-	-
895	JP.132015-00-0	C	-	-	-	+	?	+
896	JP.15546-43-7	C	-	+	+	+	+	+
897	JP.173873-35-9	C	-	-	-	-	-	-
898	JP.120-74-1	C	-	-	-	-	-	-
899	JP.179688-29-0	C	-	-	+	+	?	+
900	JP.16479-72-4	C	-	+	-	-	?	+
901	JP.157688-46-5	C	-	+	-	-	?	+
902	JP.137644-54-3	C	-	-	-	-	-	-
903	JP.16490-46-3	C	-	-	-	+	?	+
904	JP.193681-12-8	C	-	+	+	+	+	?
905	JP.195986-47-1	C	-	+	+	+	+	?
906	JP.16525-3-31-6	C	-	-	-	-	-	-
907	JP.128639-02-1	B	+	-	-	-	-	-
908	JP.1929-82-4	B	+	+	+	-	?	+
909	JP.16490-49-6	A	+	-	-	+	?	+
910	JP.186312-71-0	C	-	-	-	-	-	-
911	JP.185808-79-1	C	-	-	-	-	-	-
912	JP.128-38-1	C	-	-	-	-	-	-
913	JP.128924-29-8	C	-	-	-	-	-	-
914	JP.154482-30-1	C	-	-	-	-	-	-
915	JP.168688-99-1	C	-	+	+	+	+	?
916	JP.13189-98-5	C	-	-	-	-	-	-
917	JP.138526-69-9	C	-	-	-	-	-	-
918	JP.13865-56-0	C	-	+	+	-	?	+
919	JP.183298-93-3	C	-	-	-	-	-	-
920	JP.168688-97-9	C	-	+	+	+	+	?
921	JP.162537-11-3	C	-	-	-	-	-	-
922	JP.14648-57-8	C	-	-	-	-	-	-
923	JP.157057-20-0	C	-	+	+	-	?	+
924	JP.14906-59-3	C	-	-	+	-	?	+
925	JP.148477-71-8	C	-	-	-	-	-	-
926	JP.17331-13-4	C	-	-	-	+	?	+
927	JP.111090-66-5	C	-	-	-	-	-	-
928	JP.138529-84-7	C	-	-	-	-	-	-
929	JP.141702-36-5	C	-	+	+	-	?	+
930	JP.13673-95-5	C	-	-	-	-	-	-
931	JP.179125-68-9	C	-	+	+	+	+	?
932	JP.159622-09-0	C	-	+	+	+	+	?
933	JP.1194-02-1	C	-	-	-	-	-	-
934	JP.1184-85-6	C	-	-	-	-	-	-
935	JP.147011-39-0	C	-	+	+	-	?	+
936	JP.152719-40-9	B	+	+	+	+	+	?
937	JP.179162-63-1	C	-	-	-	-	-	-
938	JP.15383-49-0	C	-	+	-	-	?	+
939	JP.105919-21-9	C	-	+	+	+	+	?
940	JP.105919-22-0	C	-	+	+	+	+	?
941	JP.1753-47-5	C	-	-	-	-	-	-
942	JP.119344-86-4	C	-	-	-	-	-	-
943	JP.122931-48-0	C	-	+	-	-	?	+
944	JP.1131-62-0	C	-	-	-	-	-	-
945	JP.127199-17-1	C	-	-	-	-	-	-
946	JP.144282-40-6	C	-	-	-	-	-	-
947	JP.144282-35-9	B	+	-	-	-	-	-
948	JP.129306-04-3	B	+	+	-	-	?	+
949	JP.147011-42-5	C	-	-	-	-	-	-
950	JP.144862-19-1	C	-	-	-	-	-	-
951	JP.168110-44-9	C	-	-	-	-	-	-
952	JP.179162-64-2	C	-	-	-	-	-	-
953	JP.163748-41-2	C	-	-	-	-	-	-
954	JP.147011-40-3	C	-	+	+	+	+	?
955	JP.1096-84-0	C	-	+	-	+	?	+
956	JP.13060-24-7	C	-	-	-	-	-	-
957	JP.129499-78-1	C	-	-	-	-	-	-
958	JP.1759-63-3	C	-	-	-	-	-	-
959	JP.17341-93-4	C	-	-	+	-	?	+
960	JP.145409-81-0	C	-	-	-	-	-	-
961	JP.1512-30-7	B	+	+	-	+	?	+
962	JP.196597-76-9	C	-	-	-	-	-	-