

201524001B

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25年度～27年度 総合研究報告書

(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. 総合研究報告

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 160

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

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

インシリコ毒性予測法が化学物質管理の観点から非常に重要となってきた。特に定量的構造活性相関（QSAR）による毒性予測は重要な方法論の一つである。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とを目的とした。構造類似性によるプレカテゴライゼーションQSAR法及び構造類似性のみに基づく予測法の開発を行った。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

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こと、また動物愛護の観点からも、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、定量的構造活性相関（QSAR）等によるインシリコ毒性予測法が化学物質管理の観点から非常に重要となっている。本研究では、現在ある予測法を評価するとともに、様々な手法により、より高度な新しい予測システムを開発する。それにより、厚生労働行政のスタンダードとなる

毒性予測システムを構築する。

B. 研究方法

構造類似学習母集団を用いた QSAR モデルの作成

【データの整備】

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。

（巻末の参考資料）

2012 年度に作成した 3 種類の予測モデル（LX-C=O モデル、LA-NH<sub>2</sub> モデル、LA-BZN モデル）で誤分類された化合物 62 件（表 1）から、任意に 10 件（陽性：5

件、陰性5件) (表2) を選定した。

#### 【類似学習母集団の選定】

検証化合物に対して類似度 95%、90%及び 85%の類似学習母集団を有効母集団 (5067 件) から抽出した。追加検証母集団に対しては類似度 90%の類似学習母集団のみ抽出した。

#### 【類似学習母集団からのモデル作成】

上記の方法で抽出した各検証化合物の類似学習母集団から以下の通りモデルを作成した。

##### (1) 類似学習母集団の確認

各検証化合物の類似学習母集団について、母集団の件数および陽性化合物と陰性化合物の比率を確認した。母集団の件数が 45 件以上かつ陽性化合物と陰性化合物の比率が 0.5 以上の母集団について、モデル式を作成した。それ以外の母集団については、モデル作成困難と判断した。

##### (2) パラメータ発生

上記 (1) の条件を満たした類似学習母集団について、ADMEWORKS/ModelBuilder を用いて、物理化学的パラメータ (555 個) と部分構造関連パラメータ (213 個)、合計 768 個のパラメータを発生した。

##### (3) サンプル抽出

類似学習母集団について、パラメータの欠損値が多く、解析に向かない化合物を確認した結果、学習母集団から除外する必要な化合物はなかった。

##### (4) 特徴抽出

(2) で発生した 768 個のパラメータから欠損値、ゼロ値、高い相関のパラメータを除外し、線形重回帰にて有効なパラメータ ( $|t\text{-statistics}| > 2.0$  かつ  $p\text{-value} < 0.05$ ) に絞った。最終的にパラメータを 47 個に絞った。

##### (5) モデル作成

類似学習母集団を用いて、SGP (Stochastic Gradient Perceptron) の線形学習手法によりモデルを作成し、該当する選定化合物を予測した。

#### 構造類似性に基づく毒性予測法の開発

##### 【データの整備】

前述と同様の手順で有効母集団 5067 化合物を設定した。任意の 214 件を抽出し検証集団とした。

##### 【構造類似化合物の過半数による予測法】

検証化合物のAmes試験を予測するときに構造類似化合物のAmes試験の過半数の結果を予測値とする。

構造類似化合物の過半数による予測については以下の4つの手法で各214件の検証化合物の類似化合物を有効母集団5067件から抽出し、検証した。

- ① 90%以上類似度母集団：母集団の最も多くのAmes試験結果 (90%)
- ② 最も類似した化合物のAmes試験結果 (TOP1)
- ③ 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)
- ④ 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)

##### 【組み合わせによる予測法】

上記の4つの手法の結果を組み合わせる予測する方法も行った。

##### 【類似学習母集団からの予測モデル作成 (QSAR) について】

上記4つの手法で予測結果が一致しなかった83件に対し、以下の方法によって、予測モデル作成を行いました。

- (1) パラメータ発生：ADMEWORKS/ModelBuilderを用いて、物理化学的パラメータ (555個) と部分構造関連パラメータ (213個)、合計768個のパラメータを発生した。
- (2) サンプル抽出：類似学習母集団について

て、パラメータの欠損値が多く、解析に向かない化合物を確認した結果、学習母集団から除外する必要な化合物はなかった。

(3) 特徴抽出: (2) で発生した768個のパラメータから欠損値、ゼロ値、高い相関のパラメータを除外し、線形重回帰にて有効なパラメータ ( $|t\text{-statistics}| > 2.0$  かつ  $p\text{-value} < 0.05$ ) に絞りました。最終的にパラメータを47個に絞った。

(4) モデル作成: 類似学習母集団を用いて、SGP (Stochastic Gradient Perceptron) の線形学習手法によりモデルを作成し、該当する選定化合物を予測した。

### 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

(1) 昨年度までの研究事業で行った部分構造によるプレカテゴライゼーションを用いた毒性予測において、全ての予測法で誤分類された 62 件の化合物を、予測したい化合物 (ターゲット分子) とした。このターゲット分子の構造の精密化、高度化に対応するため、エネルギー安定構造である三次元構造を求めた。

(2) 構造類似性に基づく毒性予測法の開発において検証母集団とした 214 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ーマー (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 DS viewerPro 6.0 を用いて最安定構造を分子モデルで表示した。

(3) 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。方法は前述と同じ方法で行った。

## C. 研究結果

### 構造類似学習母集団を用いた QSAR モデルの作成

表 2 の検証化合物に対して、95%、90%、85% の類似学習母集団にて作成した予測モデルの結果は表 4 ~ 表 6 の通り。

表 3 の追加検証化合物に対して、90% の類

似学習母集団にて作成した予測モデルの結果は表7の通りだった。

全ての方法で誤分類された化合物の半分程度は予測することができた。

#### 構造類似性に基づく毒性予測法の開発

##### 【構造類似化合物の過半数による予測法】

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8に示した。

- ① 90%以上類似度母集団：母集団の最も多くのAmes試験結果（90%）
- ② 最も類似した化合物のAmes試験結果（TOP1）
- ③ 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）
- ④ 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）

##### 【組み合わせによる予測法】

上記の4つの手法が一致した時のAmes試験結果を採用した場合の検証結果は表2の「4」で示した。検証化合物214件中83件が未確定で、131件の予測結果が確定した。確定した予測の内誤分類が6件で、95.4%（125/131）の高予測精度を達成できた。但し、カバー率が61.2%（131/214）で90%以下の低い数字となった。3つが一致した時のAmes試験結果を採用した場合の検証結果は表2の「3」で示した。検証化合物214件中191件の予測結果が確定し、その内誤分類が17件で、91.1%（174/191）の予測精度を達成できた。カバー率が89.3%（191/214）となった。

##### 【類似学習母集団からの予測モデル作成（QSAR）について】

4つの手法が一致した場合の結果を採用し、一致しなかった場合はQSAR予測モデルを採用した結果は表2の「4+QSAR」で示した。

また、4つの手法の内3つが一致した場合

の結果を採用し、2つ以下しか一致しなかった場合はQSAR予測モデルを採用した結果は表9の「3+QSAR」で示した。

#### 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10、表11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）

#### 化学物質の構造の精密化・高度化

- （1）本プロジェクトで用いた、誤分類された62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。（表12）
- （2）本プロジェクトで用いた、検証母集団の214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。（表13）
- （3）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。（表14）

#### D. 考察

##### 構造類似学習母集団を用いたQSARモデルの作成

今回作成した予測モデルにて誤分類された検証化合物では学習母集団の中で最も類似している化合物の実測値が検証化合物の実測値と異なっている。これは、構造活性相関という手法に基づき作成してい

る予測モデルのため、検証化合物の予測結果が最も類似している学習母集団の実測値の影響を大きく受けたため、誤分類されたと考えられる。一方、検証化合物に対して最も類似している母集団とその実測値が一致しているにも関わらず、誤分類された検証化合物が混在していないかどうかを確認する必要があると考えられる。

#### 構造類似性に基づく毒性予測法の開発

予測精度 95%以上かつカバー率 90%以上を目指すために、TOP1 で誤分類された 28 件の化合物の共通点を検証し、その共通点（部分構造など）が存在すれば、予測に誤分類される化合物を予め予測対象から除外できるため、TOP1 手法の予測精度向上を見込める。

#### 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。(図 1, 図 2, 図 3) 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。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

(1) 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。

(2) 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

#### 構造類似学習母集団を用いた QSAR モデルの作成

類似性の高い構造類似集団を学習母集団として QSAR 法によりターゲット化合物の毒性を予測することは有効な方法論である。

#### 構造類似性に基づく毒性予測法の開発

通常の QSAR 法を使わずに、最も構造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、86% の予測精度が得られた。また、カバー率を下げるならば、ある種の化合物に対して非常に高い精度で予測を行えることが明らかとなった。このことは、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

(1) 本プロジェクトで用いた、誤分類された 62 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。

(2) 検証母集団の 214 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。

(3) 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.*, **26**, 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,  $\alpha$ -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid) and its effects on the conformational properties of peptides; *Tetrahedron*, **71**, 2241-2245 (2015)

T. Shoda, K. Okuhira, M. Kato, Y. Demizu, H. Inoue, M. Naito, M. Kurihara; Design and synthesis of tamoxifen derivatives as a selective estrogen receptor down-regulator



- Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 87-89 (2014)
- H. Yamashita, Y. Demizu, T. Shoda, Y. Sato, M. Oba, M. Tanaka, M. Kurihara; Amphipathic short helix-stabilized peptides with cell-membrane penetrating ability  
*Bioorg. Med. Chem.* **22**, 2403–2408(2014)
- K. Zaima, D. Wakana, Demizu, Y. Kumeta, H. Kamakura, T. Maruyama, M. Kurihara, Y. Goda; Isoheleproline: a new amino acid-sesquiterpene adduct from *Inula helenium*; *J Nat Med*, **68**, 432-435(2014)
- Y. Demizu, H. Yamashita, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara; Helical Screw-sense Control of LD-Peptides Containing Equal Amounts of L- and D-Amino Acids  
*Peptide Sciences 2013*, 271-272(2014)
- N. Yamazaki, Y. Demizu, Y. Sato, M. Doi, M. Kurihara; Development of Helical Foldamer Containing a Combination of Cyclopentane-1,2-Diamine and 2,2-Dimethylmalonic Acid; *Peptide Sciences 2013*, 273-274 (2014)
- S. Yamada, Y. Kotake, Y. Demizu, M. Kurihara, Y. Sekino, Y. Kanda; NAD-dependent isocitrate dehydrogenase as a novel target of tributyltin in human embryonic carcinoma cells; *Sci Rep.* **2014**; 4: 5952.
- N. Hirata, S. Yamada, T. Shoda, M. Kurihara, Y. Sekino, Y. Kanda; Sphingosine-1-phosphate promotes expansion of cancer stem cells via S1PR3 by a ligand-independent Notch activation; *Nature Communications* **5**, Article number: 4806
- Imai, K., Nakanishi, I., Ohno, A., Kurihara, M., Miyata, N., Matsumoto, K., Nakamura, A., Fukuhara, K.; Synthesis and radical-scavenging activity of a dimethyl catechin analogue; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 2582-4(2014)
- Oba, M.; Takazaki, H.; Kawabe, N.; Doi, M.; Demizu, Y.; Kurihara, M.; Kawakubo, H.; Nagano, M.; Suemune, H.; Tanaka, M.; Helical peptide-foldamers having a chiral five-membered ring amino acid with two azido functional groups; *J. Org. Chem.*, **79**, 9125–9140(2014)
- M. Oba, N. Kawabe, H. Takasaki, Y. Demizu; M. Doi; M. Kurihara; H. Suemune; M. Tanaka; Conformational studies on peptides having chiral five-membered ring amino acid with two azido or triazole functional groups within the sequence of Aib residues; *Tetrahedron*, **70**, 8900-8907(2014)
- T. Nagakubo, Y. Demizu, Y. Kanda, T. Misawa, T. Shoda, K. Okuhira, Y. Sekino, M. Naito, M. Kurihara; Peptides as Inhibitors of Estrogen Receptor-Mediated Transcription; *Bioconjugate Chem.*, 2014, 25, 1921–1924
- 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)
- Demizu, Y., Nagoya, S., Shirakawa, M., Kawamura, M., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Kurihara, M.; Development of stapled short helical peptides capable of inhibiting vitamin D receptor (VDR)-coactivator interactions; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 4292-4296(2013)
- N. Sakakibara, T. Hamasaki, M. Baba, Y. Demizu, M. Kurihara, K. Irie, M. Iwai, E. Asada, Y. Kato, T. Maruyama; Synthesis and evaluation of novel 3-(3,5-dimethylbenzyl)-uracil analogs as potential anti-HIV-1 agents  
*Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 5900-5906(2013)
- I. Kato, M. Oba, M. Kurihara, Y. Takano, M. Tanaka; Synthesis of Cyclic

$\alpha,\alpha$ -Disubstituted Amino Acid Bearing a Pendent Chiral Center; *Peptide Science 2012*, 129-130 (2013)

A. Imanishi, M. Oba, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Doi, H. Takazaki, H. Suemune, M. Tanaka; Synthesis of Chiral Five-membered Ring Amino Acids with an Azido Group, and Their Peptides; *Peptide Science 2012*, 131-132 (2013)

T. Sugiyama, Y. Imamura, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Takano, A. Kittaka; Synthesis of  $\beta$ -Chiral Peptide Nucleic Acids Bearing Lysine Side Chains; *Peptide Science 2012*, 385-386 (2013)

N. Yamazaki, Y. Demizu, Y. Sato, M. Doi, M. Kurihara; Helical Foldamer Containing a Combination of Cyclopentane-1,2-diamine and 2,2-Dimethylmalonic Acid; *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 9991-9994

M. Oba, N. Ishikawa, Y. Demizu, M. Kurihara, H. Suemune, M. Tanaka; Helical Oligomer with Changeable Chiral Acetal

Moiety; *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 7679-7682

Y. Demizu, H. Yamashita, N. Yamazaki, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara; Oligopeptides with equal amounts of l- and d-amino acids may prefer a helix screw sense; *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 12106-12113

## 2. 学会発表

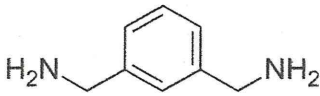
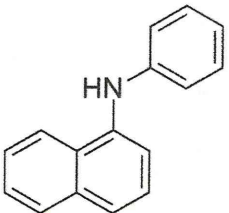
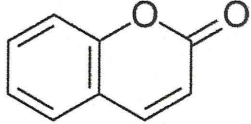
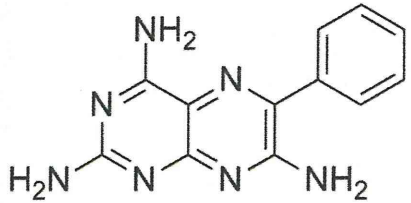
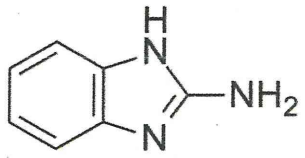
栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子; QSARによる化学物質の有害性予測法の開発  
日本薬学会第133年会 (2013/03/28-30, 横浜)

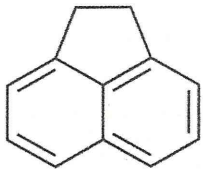
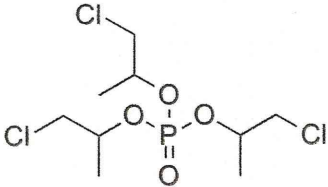
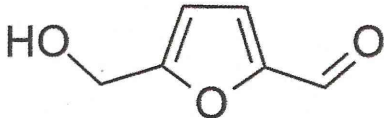
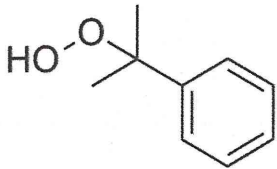
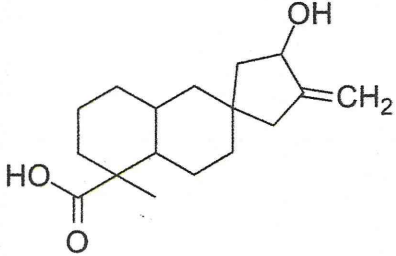
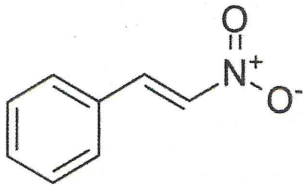
栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介; コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測  
日本薬学会第133年会 (2013/03/28-30, 横浜)

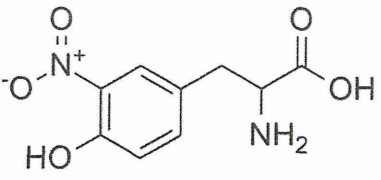
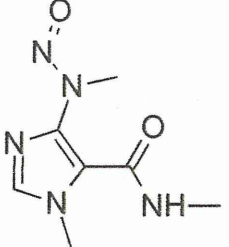
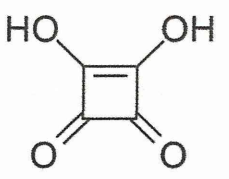
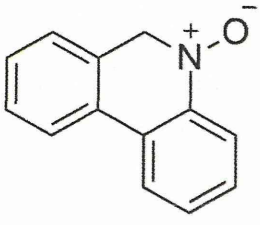
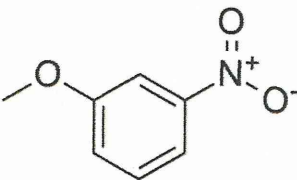
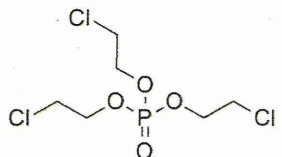
H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

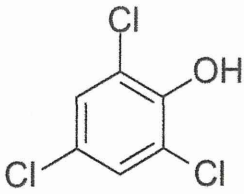
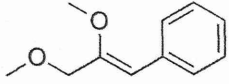
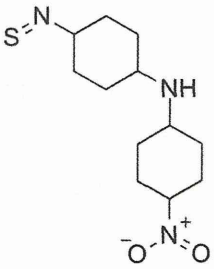
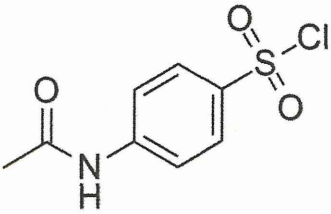
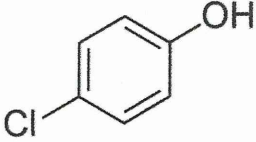
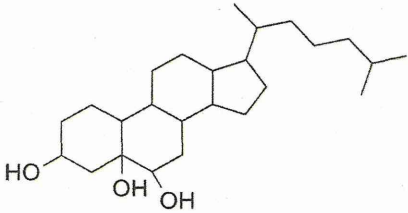
表 1

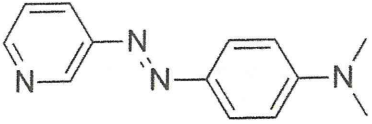
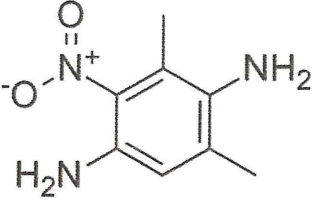
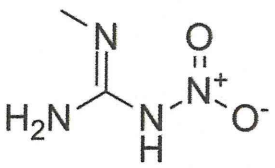
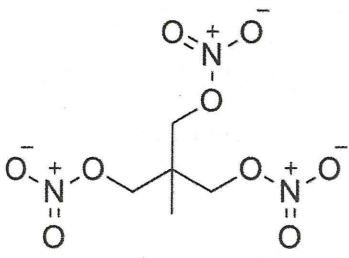
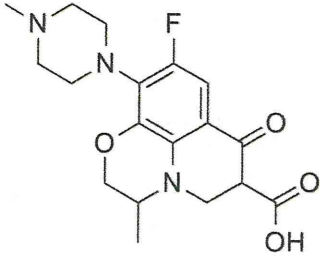

今までの予測モデルで必ず誤分類される化合物

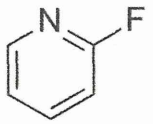
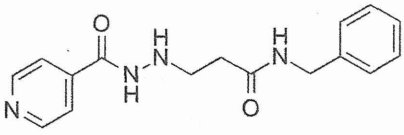
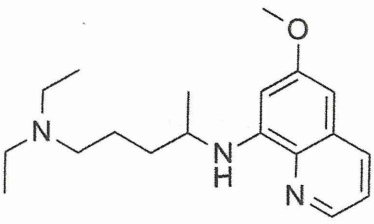
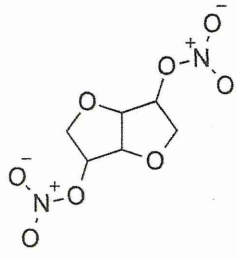
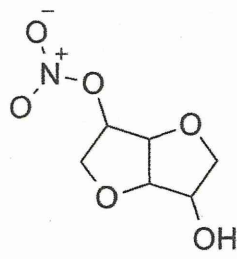
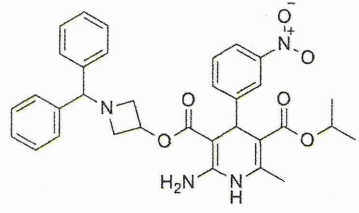
	Structure	ID	Name	AMES
1		m0034	m-xylylenediamine	-
2		m0035	N-phenyl-1-naphthylamine	-
3		m0065	coumarin	+
4		m0078	triamterene	-
5		m0081	2-aminobenzimidazole	-

6		m0099	acenaphthene	-
7		m0102	tris(1-chloro-2-propyl)phosphate	-
8		m0121	5-hydroxymethylfurfural	-
9		m0123	cumenehydroperoxide	+
10		m0156	steviol	+
11		m0164	beta-nitrostyrene	-

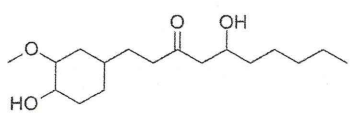
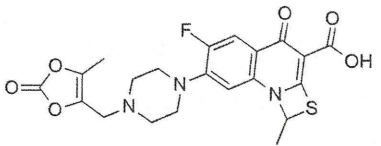
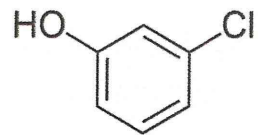
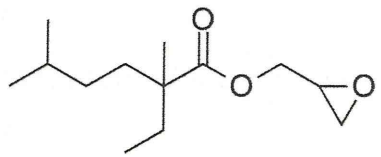
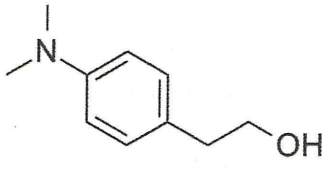
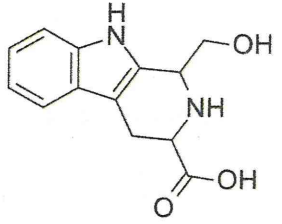
12		m0175	3-nitro-L-tyrosine	
13		m0193	mononitrosocaffeidine	
14		m0196	3,4-dihydroxy-3-cyclobuten e <sup>-</sup> 1,2-dione	
15		m0201	2-nitrobiphenyl	
16		m0238	m-nitroanisole	
17	 <p data-bbox="241 1926 627 1960">This name appears to be ambiguous</p>	m0242	tris(chloroethyl)phosphate	

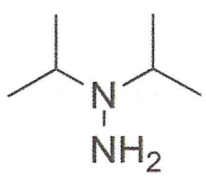
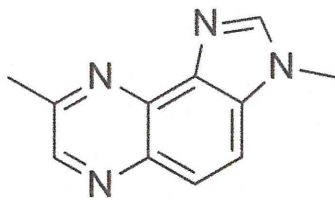
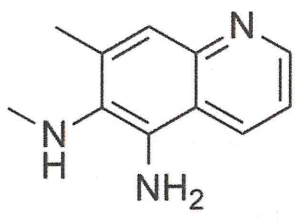
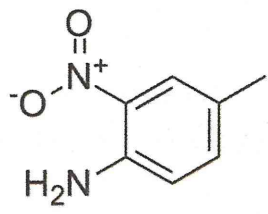
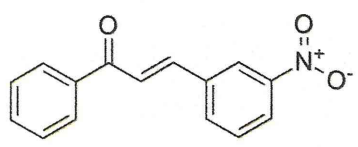

18		m0248	2,4,6-trichlorophenol	+
19	 <p>This name appears to be ambiguous</p>	m0263	z-2,3-dimethoxypropenylbenzene	+
20		m0268	amoscantate	-
21		m0283	4-(acetylamino)benzenesulfonyl chloride	-
22		m0302	4-chlorophenol	+
23		m0354	cholestane-3beta,5alpha,6beta-triol	+

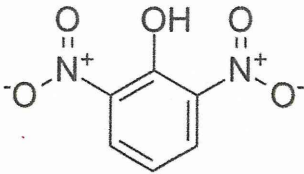
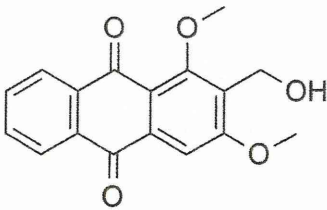
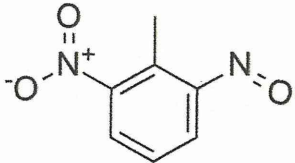
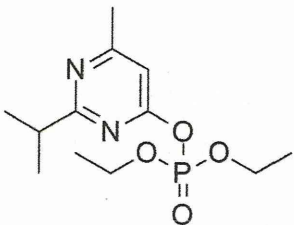
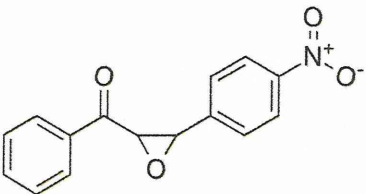
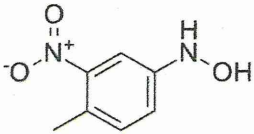
24		m0370	4'-(n,n-dimethylamino)-1'-phenylazo-3-pyridine	-
25		m0380	4-amino-3-nitro-2,6-dimethylaniline	-
26		m0390	n-methyl-n'-nitroguanidine	-
27		m0404	trimethylolethanetrinitrate	-
28		m0447	dr3354	-
29	 Caution: Stereochemical terms discarded: -	m0448	(-)-penbutolol	+

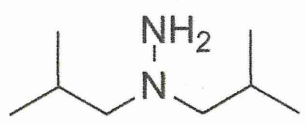
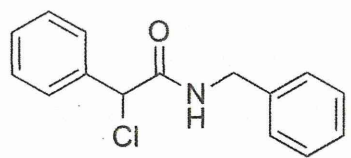
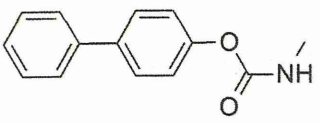
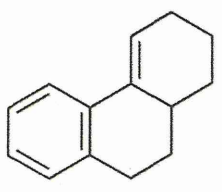
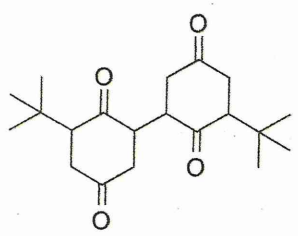
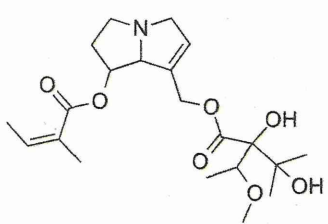
30		m0465	2-fluoropyridine	+
31		m0482	nialamide	+
32		m0487	pamaquine	+
33		m0489	isodinit	-
34		m0491	monisid	-
35		m0495	azelnidipine	-



36		m0509	gingerol	+
37		m0529	prulifloxacin	-
38		m0536	3-chlorophenol	+
39		m0552	neodecanoic acid, 2,3-epoxypropyl ester	+
40		m0577	4-(dimethylamino)benzene ethanol	+
41		m0586	tetrahydro-beta-carboline-3-carboxylic acid	-

42		m0596	n,n-diisopropylhydrazine	+
43		m0624	3,8-dimethyl-3h-imidazo [4,5-f]quinoxaline	-
44		m0625	6,7-dimethylquinoline- 5,6-diamine	-
45		m0634	4-methyl-2-nitroaniline	-
46		m0645	3-nitrochalcone	-
47		m0648	4-aminoquinoline	-

48		m0653	2,6-dinitrophenol	-
49		m0663	2-(hydroxymethyl)- 1,3-dimethoxyanthraquinone	-
50		m0671	2-nitroso-6-nitrotoluene	-
51		m0694	diazoxon	+
52		m0718	4-nitrochalcone oxide	-
53		m0720	4-hydroxylamino-2-nitrotoluen e	-

54		m0726	n,n-diisobutylhydrazine	+
55		m0812	n-benzyl-2-chloro-2-phenylacetamide	+
56		m0814	p-biphenyl-N-methylcarbamate	+
57		m0828	1,2,3,9,10,10a-hexahydrophenanthrene	+
58		m0873	3,3'-di-tert-butylbiphenyldiquinone-(2,5,2',5')	+
59		m0879	lasiocarpine	+