

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
*In silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodologyの活用に基づく化学物質の統合的
ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究

令和4年度 分担研究報告書

遺伝毒性評価に資するAmes/QSARの深化

研究分担者 古濱 彩子 国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部 主任研究官

研究分担者 杉山 圭一 国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部 部長

研究分担者 本間 正充 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究要旨

*In silico*による遺伝毒性評価手法のひとつである定量的構造活性相関（QSAR）を用いた Ames 変異原性予測（Ames/QSAR）は行政での活用が進んでいる。Ames/QSAR の活用拡大を目指し、QSAR の高度化に資する Ames 試験データの精緻化を進めると同時に、2020年に始動した第2回国際共同研究プロジェクト（Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクト）の参加21チームから得られた結果の総括を行った。

第2回同プロジェクトで学習データとして提供している労働安全衛生法安衛法に基づき実施された Ames 試験結果は、平成31年度に報告書が入手可能となり、これまで報告書に基づく専門家判断を含めた精査・詳細データの解析を実施してきた。令和4年度はサルモネラ菌 TA100、TA98、TA1535 株でのそれぞれ代謝活性化・非活性化条件での試験結果に注目して解析を実施した。TA100、TA98 株の組合せで 81%、TA100、TA98、TA1535 株の組合せで 91%の Ames 試験陽性の網羅が可能であった。

加えて、QSAR の構築に利用されている既存データベースの更新を図るため、Ames 陽性の懸念が高いが既存データベースでは陰性の報告に偏っている *N*-ニトロソ 15 化合物の Ames 試験実施し、試験結果の考察を進めた。

A. 研究目的

現在、化学物質の人健康影響評価には Ames 変異原性試験の結果が用いられている。Ames 変異原性を定量的構造活性相関（QSAR）によって予測・評価する流れは、ICH M7 ガイドラインに基づいた医薬品不純物の遺伝毒性評価において進められている。化学物質の規制上での Ames 変異原性予測（Ames/QSAR）使用を拡大させるためには、高品質のデータセットの使用、モ

デルの予測精度の更なる向上、予測結果の信頼性を評価する方法等、本アプローチの深化が求められている。

令和4年度は国際共同研究によるモデルの向上の取り組みに加え、Ames 試験データの解析を行い Ames/QSAR の高度化に資する情報を収集することを目的とする。

B. 研究方法

B1. Ames 試験結果の再評価と考察

再評価対象は第1回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクトの評価対象物質であり、第2回物質の学習データに相当する12,140物質の安衛法試験結果とした。A判定（Ames試験における比活性値が1,000 rev/mg以上の強い陽性と判定される物質）およびB判定（Ames試験における比活性値が1,000 rev/mg未満の陽性判定物質）、C判定（Ames試験における陰性判定物質）評価の精査結果から、Ames試験結果の陽性条件の菌株・代謝活性化条件を整理した。Ames試験の標準的5菌株の試験のうち、すべての入手可能な報告書で結果が記載されていたサルモネラ菌 TA100、TA98、TA1535株でのそれぞれ陽性・陰性の分類と解析も同時に実施した。

実際に報告書の入手が可能な報告書は限られており、詳細な評価対象に該当したのは10,673物質（表1：A判定605、B判定986、C判定：9,082）となった。データの精査の詳細については、令和3年度「*In silico* 予測手法の高度化と New Approach Methodology の活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究」の分担報告書等に記載されている。

B2. Ames 変異原性試験の実施

芳香族 N-ニトロソ化合物に注目し、令和3年度（FY2021）の6物質に加え令和4年度（FY2022）は9物質の Ames 試験を実施した。被験物質の名称・CAS 番号純度・用いた溶媒ならびは表2、構造は図1の通りである。本研究では、代表的な商業 QSAR モデル、知識ベースの Lhasa Limited 社 (UK) の DEREK Nexus (ver. 6.2.1, Nexus 2.5.2)、及び統計ベースの MultiCASE 社 (USA) の CASE Ultra (GT1_BMUT モジュール、ver. 1.9.0.2 および GT1_BMUT 1.8.0.1) を用い

た QSAR 評価をおこなった。このほかにブルガス大学 数理化学研究所（ブルガリア）の OASIS TIMES 2.31.2 における Ames mutagenicity v.18.18 モデルと Ames Mutagenicity S9 activated kinetic v.03.03 モデルの Ames 予測結果との比較も行った。後者の S9 activated kinetic は速度論的 *in vitro* Ames 変異原性モデルを指し、令和2年度「インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価戦略の開発」分担課題「代謝予測モデルの改良による MoA に基づいた *in vivo* 遺伝毒性予測性の向上に関する研究」に速度論的モデルの詳細が記載されている。

B3. 第二回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクトの総括

第二回プロジェクト参加各チームは複数のモデルによる予測結果を提出可としたうえで、結果を知る前に各チーム内での Best model を1つ選択するように依頼していた。参加チームのそれぞれ Best model と全ての約50モデルの2パターンで統計量の評価を実施した。

（倫理面への配慮）本研究課題は動物を用いた研究を行わないため対象外である。

C. 研究結果

C1. Ames 試験結果の再評価と考察

評価対象とした10,673物質について、図2に代謝非活性化ならびに活性化条件と Ames 試験陽性の関係のベン図で示した。陽性を示す1,591物質のうち約6割に相当する947物質が代謝非活性化・活性化条件両方で陽性を示した。残りの約4割に相当する624物質は代謝非活性化または活性化条件でのみ陽性を示す。別の表現をすると、

本研究から活性化条件での Ames 試験を実施することで約 3 割の 431 物質の陽性の検知が可能となったことが明らかとなった。

同様に、10,673 物質の陽性の菌株依存性のベン図と概念図を図 3 ならび図 4 に示す。TA100 株の結果で 7 割弱の陽性を網羅し、TA100 と TA98 株の両方・いずれで約 8 割 (81%)、A100、TA98、TA1535 株での陽性の結果で約 9 割 (91%) の陽性が網羅可能となった。なお、代謝非活性化条件では、TA100 株だけで 48%、TA100 と TA98 株の両方・いずれで 57% の陽性が網羅された。換言すると非活性化条件の TA100 株の試験を実施することだけで陽性の半数弱を網羅することが可能な結果が導かれた。

C2. Ames 変異原性試験の実施

Ames 試験結果と QSAR 予測結果を表 3 にまとめた。

令和 3 年度に実施した Ames 試験対象物質は以下の通りである。

FY2021-1: 3-nitrosomethylaminopyridine

FY2021-2: 4-nitrosomethylaminopyridine

FY2021-3: n-nitroso-n-ethylaniline

FY2021-4: benzenamine, n-nitroso-n-phenyl-

FY2021-5: n-nitrosodibenzylamine

FY2021-6: N-methyl-N-phenylnitrous amide

これら 6 物質では、FY2021-4 を除きすべて陽性の結果が得られた。FY2021-1、FY2021-2、FY2021-3、FY2021-5 はハンセンデータの結果と不一致であった。

CASE Ultra の GT1_BMUT モデル (最新版 1.9.0.2 の場合) では、FY2021-1、FY2021-2、FY2021-3 は既知の陰性、FY2021-4、FY2021-5、FY2021-6 は既知の陽性の予測結果となった。FY2021-1、FY2021-2、FY2021-3、FY2021-4 の最新版 1.9.0.2 の予測結果は実試験と不一致となった。なお、FY2021-1、

FY2021-2、FY2021-4 の結果は、最新版 1.9.0.2 と旧版 1.8.0.1 とで相違がみられた。Derek Nexus (最新版 2.5.1) では全て陽性 (PLAUSIBLE) の予測であった。OASIS TIMES Ames mutagenicity v.18.18 モデルでは、FY2021-1、FY2021-5 が陽性、他の 4 物質は陰性の予測結果であり、試験が陽性であった 3 物質で陰性予測となった。一方で OASIS TIMES Ames Mutagenicity S9 activated kinetic v.03.03 モデルでは、6 物質の予測結果が Ames 試験結果と合致した。

令和 4 年度は、9 物質の芳香族 N-ニトロソ化合物に対し Ames 試験を実施した。試験対象物質名は以下の通りである。

FY2022-1: N-Nitrosoanabasine

FY2022-2: Mononitrosocaffeidine

FY2022-3: 2-Nitrosomethylaminopyridine

FY2022-4: N-Nitrosopipicolinic acid

FY2022-5: 1-Nitroso-L-proline

FY2022-6: 1,2,6-Trimethyl-4-nitrosopiperazine

FY2022-7: N-Methyl-p-nitro-N-nitrosoaniline

FY2022-8: N,4-Dinitroso-N-methylaniline

FY2022-9: N-benzyl-N-phenylnitrous amide

FY2022-2、FY2022-5、FY2022-9 は陰性であり、他は陽性の試験結果が得られた。これら 9 物質のうち、ハンセンデータでは、1 物質 (FY2022-2) が陰性、1 物質 (FY2022-3) が陽性の報告であり、今回の Ames 試験結果と一致した。

GT1_BMUT モデル (最新版 1.9.0.2) では FY2022-3、FY2022-4、FY2022-7、FY2022-8、FY2022-9 は既知の陽性、FY2022-1、FY2022-5、FY2022-6 は陽性、FY2022-2 は既知の陰性の予測結果となった。FY2022-5 と FY2022-9 の予測結果は実試験と不一致であった。なお、最新版 1.9.0.2 と旧版 1.8.0.1 とで陽性・陰性の相違は見られなかった。Derek Nexus (最新版 2.5.1) では全て陽性

(PLAUSIBLE) の予測であった。OASIS TIMES Ames mutagenicity v.18.18 モデルでは、FY2022-2、FY2022-3、FY2022-9 が陰性、他の 6 物質は陽性の予測結果であり、FY2022-3、FY2022-5 で実試験結果と矛盾した。一方で OASIS TIMES Ames Mutagenicity S9 activated kinetic v.03.03 モデルでは、FY2022-9 以外は陽性の結果で、FY2022-2、FY2022-5 で実試験結果と矛盾した。

C3. 第二回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクトの総括

第二回プロジェクト参加 21 チームのうち 1 チームは Best model の結果を 2 つ提出した。そのため、合計 22 モデルの Best model の統計指標と、21 チームが提出した約 50 モデル全結果の統計値を整理した。結果は、(a) 全般的に、第二回プロジェクトの結果は特異度（陰性物質を陰性と判定できる能力）が高いが、感度（陽性物質を陽性と判定できる能力）が低い傾向があった。(b) 第二回プロジェクトは前回第一回プロジェクトよりも参加チーム間でのモデルの感度、MCC（総合的な指標）、F1 Score（真陰性を考慮に入れていない精度）の差が顕著であった。(c) Best model 全体の MCC、F1 Score 平均した値は第一回プロジェクト Phase III での結果と同程度であった。

D. 考察

D1. Ames 試験結果の再評価と考察

第一回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクトで評価対象とした 12,140 物質に対し可能な範囲で、安衛法試験結果を見直し精査を完了させた。精査で得られた情報から、TA100、TA98、TA1535 株で 91% の陽性を網羅できるが、完全に網羅するには OECD TG 471 準拠の残り二菌株の情報も重要となる。同様に代謝活性化条件を考慮

しないと 27% の陽性の網羅が不可能である。これらは新規化学物質の陽性の特徴を示す情報になる。今後は化学物質の部分構造・アラート構造毎に菌株依存性や代謝活性化依存性について調査・考察することが、Ames/QSAR の深化に不可欠な変異原性メカニズムを理解する上で必要となる。

D2. Ames 変異原性試験の実施

データベースの精緻化が望まれる物質として、陽性の懸念は高いが陰性の報告がされている物質や Ames/QSAR 予測が難しいアラート構造が挙げられる。これらの物質に対し、Ames 試験を行い、情報を更新することは Ames/QSAR の改善に直接寄与する。前者の典型である芳香族 N-ニトロソ化合物 (N-ニトロソアミン) に注目して、令和 3 年度と令和 4 年度において 15 試験を実施した。図 5 に Ames 試験陰性の構造を図示した。立体的にかさ高い芳香環とニトロソアミンが結合している特徴があり、図 5 の 1 は 2 つのフェニル基 (-C₆H₅) との結合があり、図 5 の 2 はフェニル基ならびにベンジル基 (-CH₂-C₆H₅) との結合がある。また、図 5 の 3 及び 4 はニトロソアミンが 5 員環に結合しているか、5 員環を形成しているという特徴がある。更に図 5 の 3 はアミド基 (-CONH-) と 5 員環の結合があり、図 5 の 4 はカルボキシ基 (-COOH) と 5 員環の結合との結合がある。立体障害等が Ames 試験陰性に影響を及ぼす可能性が存在する。

また、Ames 試験結果と統計ベース・知識ベース QSAR ツールの予測結果やデータベースの結果との不一致も明らかになった一方で、OASIS TIMES Ames Mutagenicity S9 activated kinetic v.03.03 モデルでは 15 物質中 13 物質の予測と Ames 試験結果が一致する結果が得られた。今後は QSAR の構

案に必要な精緻なアラート構造の提案と予測の基盤になる変異原性メカニズムの解明や発がん性や他の遺伝毒性エンドポイントとの関連性について考察を深め毒性予測の深化につなげる必要もある。

D3. 第二回 Ames/QSAR 国際チャレンジプロジェクトの総括

第二回プロジェクトの Best model で感度が 60%以上の 4 モデルの共通点は、第一回プロジェクトに参加したチームであった。過去のチャレンジでの経験が精度向上に資する要因のひとつだと考えられる。この成果は原著論文文化に向けて取りまとめ中である。

E. 結論

精緻化した安衛法 Ames 試験結果のデータベースで得られた菌株や代謝活性化情報と陽性の関係について解析を進めた。Ames 陽性の懸念が高いが既存データベースでは陰性の報告に偏っている N-ニトロソ 15 化合物の Ames 試験実施し、試験結果と QSAR 予測結果の比較と考察を進めた。第二回国際 Ames/QSAR チャレンジプロジェクトは総括の段階にある。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

1. Thakkar S, Slikker W, Yiannas F, Silva P, Blais B, Chng KR, Liu Z, Adholeya A, Pappalardo F, Soares MdLC, Beeler P, Whelan M, Roberts R, Borlak J, Hugas M, Torrecilla-Salinas C, Girard P, Diamond MC, Verloo D, Panda B, Rose MC, Jornet JB, Furuham A, Fang H, Kwegyir-Afful E, Heintz K, Arvidson K, Burgos JG, Horst A, Tong W: Artificial intelligence and real-world data for drug and food safety – A regulatory science perspective,

Regul. Toxicol. Pharmacol., 140 (2023) 105388.

F.2. 学会発表

1. 古濱 彩子、杉山 圭一、本間 正充：大規模変異原性データを用いた第二回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクト. 構造活性相関フォーラム2022 (2022.6.3, Online)
2. 井上 薫、鈴木 洋、橋本 清弘、三島 雅之、古濱 彩子、杉山 圭一、広瀬 明彦：量変異原性不純物として検出されたニトロソアミン類の変異原性及び発がん性ポテンシャルに応じた管理のための条件の検索. 第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2, 北海道)
3. Furuham A, Sugiyama K, Honma M: Overview of Outcomes of 2nd Ames/QSAR Project. International Conference on Environmental Mutagens (ICEM) 2022 (2022.8.27, Ottawa)
4. Morita T, Furuham A, Sugiyama K: Contraception of Genotoxic Pharmaceuticals in Japanese Market. ICEM 2022 (2022.8.29, Ottawa)
5. 古濱 彩子、杉山 圭一、本間 正充：物質の芳香族並びに環状N-ニトロソ化合物の Ames 変異原性の探求. 日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.15, 広島)
6. Honma M: International QSAR Challenge for Mutagenicity. Prediction of Mutagenicity by *in silico* Tools. 62nd SOT Annual Meeting (2023.3.23, Nashville, USA)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 安衛法 Ames 試験データの再評価のまとめ*

	A判定	B判定	C判定	計	備考
総物質数：第1回プロジェクト直後 (A)	672	1,085	10,383	12,140	
試験報告書が存在せず (B)	44	164	1,253	1,461	所在確認とれず
試験報告書があり評価が可能 (C=A-B)	628	921	9,130	10,679	
専門家判断による評価結果訂正数 (D)	26	18	66		
専門家判断前後の評価Class増減 (E)	-23	65	-48	-6	評価不能 (6)
判定結果 (A+E)	605	986	9,082	10,673	最終

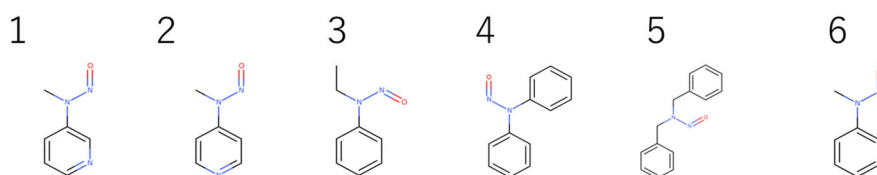
*数値は試験データに該当する化学物質の数を示す。

表2 令和3年度および令和4年度に実施したAmes試験被験物質と溶媒情報

2021ID	Year tested	Name	CAS RN	Purity (%)	Solvent	Hansen data
1	FY2021	3-nitrosomethylaminopyridine	69658-91-9	95.0	Water	Negative
2	FY2021	4-nitrosomethylaminopyridine	16219-99-1	95.0	DMSO	Negative
3	FY2021	n-nitroso-n-ethylaniline	612-64-6	95.0	DMSO	Negative
4	FY2021	benzenamine, n-nitroso-n-phenyl-	86-30-6	99.7	DMSO	Negative
5	FY2021	n-nitrosodibenzylamine	5336-53-8	95.0	DMSO	Negative
6	FY2021	N-methyl-N-phenylnitrous amide	614-00-6	99.0	DMSO	Positive
1	FY2022	N-Nitrosoanabasine	1133-64-8	95.0	DMSO	
2	FY2022	Mononitrosocaffeidine	145438-96-6	95.0	DMSO	Negative
3	FY2022	2-Nitrosomethylaminopyridine	16219-98-0	95.0	DMSO	Positive
4	FY2022	N-Nitrosopipicolinic acid	4515-18-8	95.0	Water	
5	FY2022	1-Nitroso-L-proline	7519-36-0	95.0	Water	
6	FY2022	1,2,6-Trimethyl-4-nitrosopiperazine	75881-18-4	95.0	Water	
7	FY2022	N-Methyl-p-nitro-N-nitrosoaniline	943-41-9	95.0	DMSO	
8	FY2022	N,4-Dinitroso-N-methylaniline	99-80-9	95.0	DMSO	
9	FY2022	N-benzyl-N-phenylnitrous amide	612-98-6	95.0	DMSO	

Hansen data: K. Hansen, et al, *J. Chem. Inf. Model.*, **49** 2077-2081, 2009に記載されているAmes試験の陽性 (Positive) ・陰性 (negative) 情報

FY2021：6物質（芳香族N-nitroso化合物）



FY2022：9物質（芳香族N-nitroso化合物・類似物質）

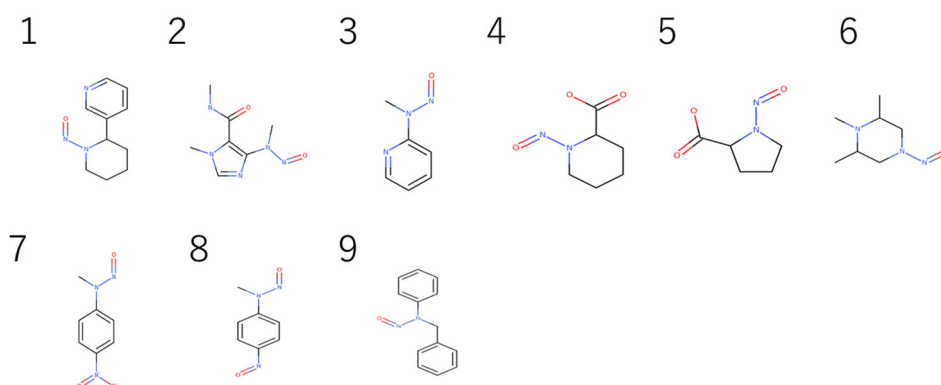


図1 Ames試験対象物質の構造

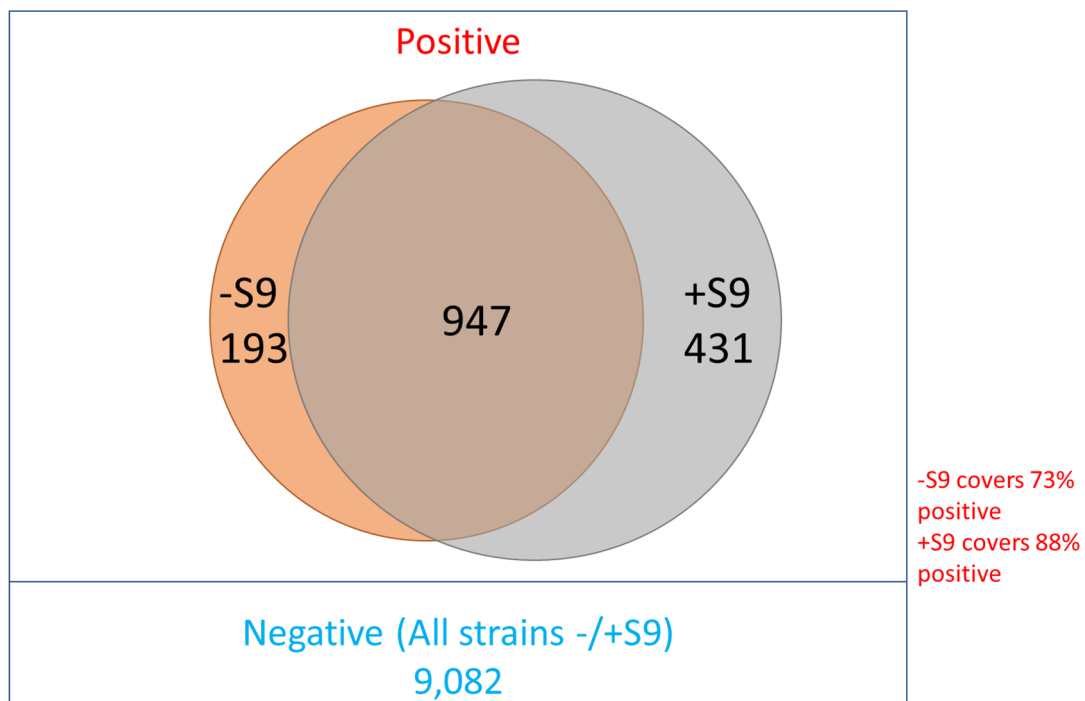


図2 Ames試験の代謝活性化 (+S9)、非活性化 (-S9) 条件と陽性 (Positive) の関係
数値はAmes試験データ (化学物質) の数を示す。

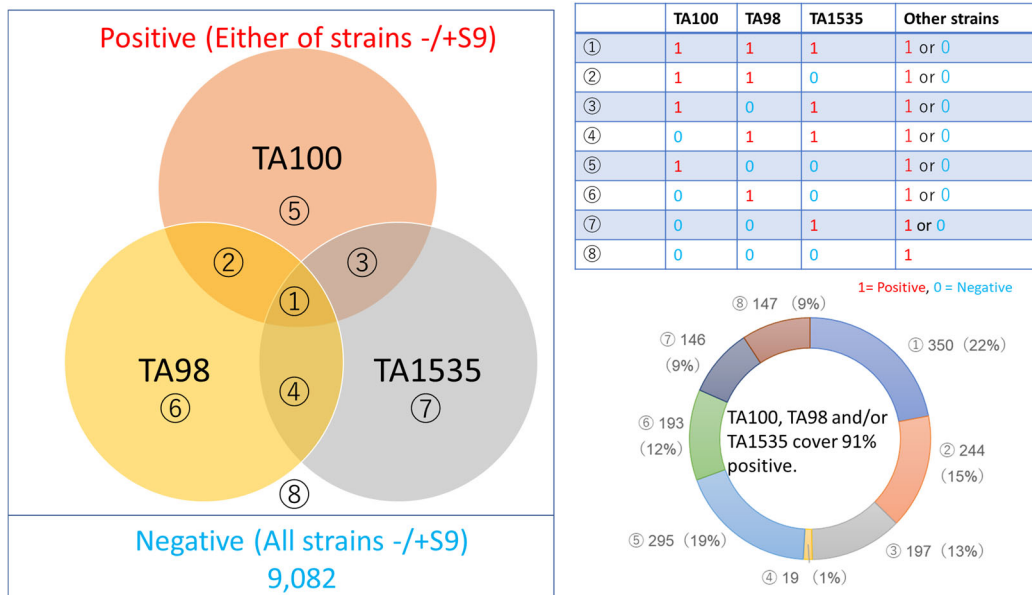


図3 サルモネラ菌TA100株・TA98株・TA1535でのAmes試験と陽性 (Positive) の関係
右下図の数値はAmesデータ数、カッコ内は割合

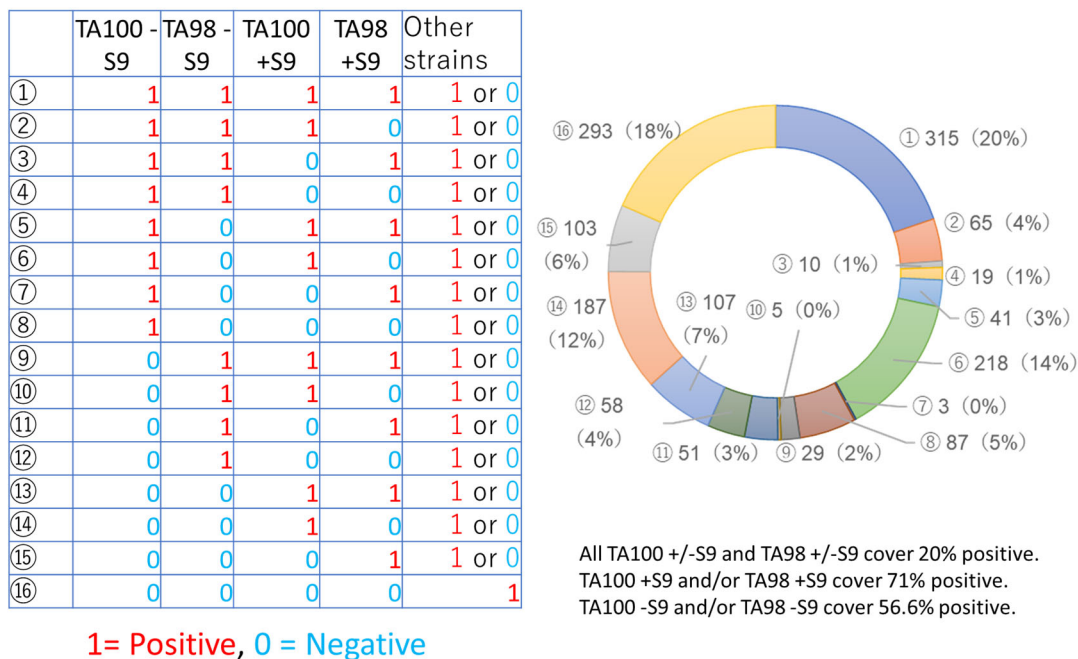


図4 サルモネラ菌TA100株・TA98株での代謝活性化非活性化を考慮したAmes試験と陽性 (Positive) の関係
右下図の数値はAmesデータ数、カッコ内は割合

表3 Ames試験結果およびOSAR予測結果*

ID	Structure	Test results	Strain/activation info	Case Ultra GT1_BMUT 1.8.0.1 (Probability %)	Case Ultra GT1_BMUT 1.9.0.2 (Probability %)	Derek Nexus: 6.2.0 (Nexus: 2.5.1) Results	Ames mutagenicity v.18.18 (OASIS TIMES 2.31.2) Summary Predicted Ames Mutagenicity	Non-kinetic Domain	Ames Mutagenicity S9 activated kinetic v.03.03 (OASIS TIMES 2.31.2) Summary Predicted Ames Mutagenicity [2.0 h]	Kinetic Domain
FY20 21-1		Positive MSA:115 TA1535 +S9	TA1535 +S9	Known Positive 98.2	Known Negative 88.5	PLAUSIBLE	in vitro Ames positive	Out	in vitro Ames positive	Out
FY20 21-2		Positive MSA:27.4 TA100 +S9	TA100 +S9 TA98 ±S9	Known Positive 98.5	Known Negative 88.5	PLAUSIBLE	in vitro Ames negative	Out	in vitro Ames positive	Out
FY20 21-3		Positive MSA:83.6 TA100 +S9	TA98 TA100 WP2uvrA TA1537 ±S9 (TA1537+S9 Main test only)	Known Negative 98.3	Known Negative 96.6	PLAUSIBLE	in vitro Ames negative	Out	in vitro Ames positive	Out
FY20 21-4		Negative		Known Negative 98.0	Known Positive 98.6	PLAUSIBLE	in vitro Ames negative	In	in vitro Ames negative	In
FY20 21-5		Positive MSA:520 WP2uvrA +S9	TA1535 +S9 WP2uvrA +S9	Known Positive 99.1	Known Positive 99.2	PLAUSIBLE	in vitro Ames positive	In	in vitro Ames positive	In
FY20 21-6		Positive MSA:48.6 TA1537 +S9	TA1537 +S9	Known Positive 98.0	Known Positive 91.9	PLAUSIBLE	in vitro Ames negative	Out	in vitro Ames positive	Out

* MSA (maximum specific activity (rev./mg)) : 最大比活性値
赤字が陽性 (positive) 、青字が陰性 (negative) のAmes試験ならびにQSAR予測結果に該当

表3 つづき*

ID	Structure	Test results	Strain/activation info	Case Ultra GT1_BMUT 1.8.0.1 (Probability %)	Case Ultra GT1_BMUT 1.9.0.2 (Probability %)	Derek Nexus: 6.2.0 (Nexus: 2.5.1) Results	Ames mutagenicity v.18.18 (OASIS TIMES 2.31.2) Summary Predicted Ames Mutagenicity	Non-kinetic Domain	Ames Mutagenicity S9 activated kinetic v.03.03 (OASIS TIMES 2.31.2) Summary Predicted Ames Mutagenicity [2.0 h]	Kinetic Domain
FY20 22-1		Positive MSA:12.4 TA1535 +S9	TA1535 +S9	Positive 98.2	Positive 97.9	PLAUSIBLE	in vitro Ames positive	In	in vitro Ames positive	In
FY20 22-2		Negative	TA100 +S9: dose-dependency from 1.4 to 1.7 fold.	Known Negative 94.0	Known Negative 75.0	PLAUSIBLE	in vitro Ames negative	Out	in vitro Ames positive	Out
FY20 22-3		Strongly Positive MSA:2847 TA100 +S9	TA98 TA100 WP2uvrA TA1535 +S9	Known Positive 98.8	Known Positive 95.8	PLAUSIBLE	in vitro Ames negative	Out	in vitro Ames positive	Out
FY20 22-4		Positive MSA: 26 TA98 -S9 (dose finding test)	TA98, TA1537 -S9	Known Positive 98.3	Known Positive 97.3	PLAUSIBLE	in vitro Ames positive	Out	in vitro Ames positive	Out
FY20 22-5		Negative		Positive 99.2	Positive 97.3	PLAUSIBLE	in vitro Ames positive	Out	in vitro Ames positive	Out
FY20 22-6		Positive MSA: 105 TA1535 +S9	TA100, TA1535 +S9	Positive 97.9	Positive 97.9	PLAUSIBLE	in vitro Ames positive	In	in vitro Ames positive	Out
FY20 22-7		Strongly Positive MSA:79757 TA100 +S9 (dose finding test)	All (Dose finding test: except for TA1537 -S9)	Known Positive 100.0	Known Positive 99.9	PLAUSIBLE	in vitro Ames positive	Out	in vitro Ames positive	Out
FY20 22-8		Strongly Positive MSA:367000 TA100 -S9	All	Known Positive 99.7	Known Positive 99.0	PLAUSIBLE	in vitro Ames positive	Out	in vitro Ames positive	Out
FY20 22-9		Negative		Known Positive 98.0	Known Positive 99.6	PLAUSIBLE	in vitro Ames negative	Out	in vitro Ames negative	Out

* MSA (maximum specific activity (rev./mg)) : 最大比活性値
赤字が陽性 (positive) 、青字が陰性 (negative) のAmes試験ならびにQSAR予測結果に該当

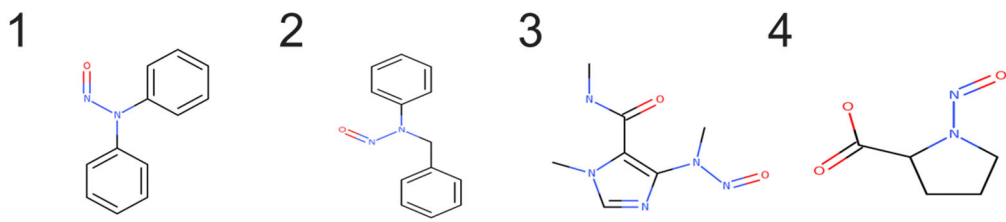


図5 Ames試験陰性の4物質の構造

1および2：立体的にかさ高い芳香環とニトロソアミンが結合
 3および4：ニトロソアミンが5員環に結合しているか、5員環を形成