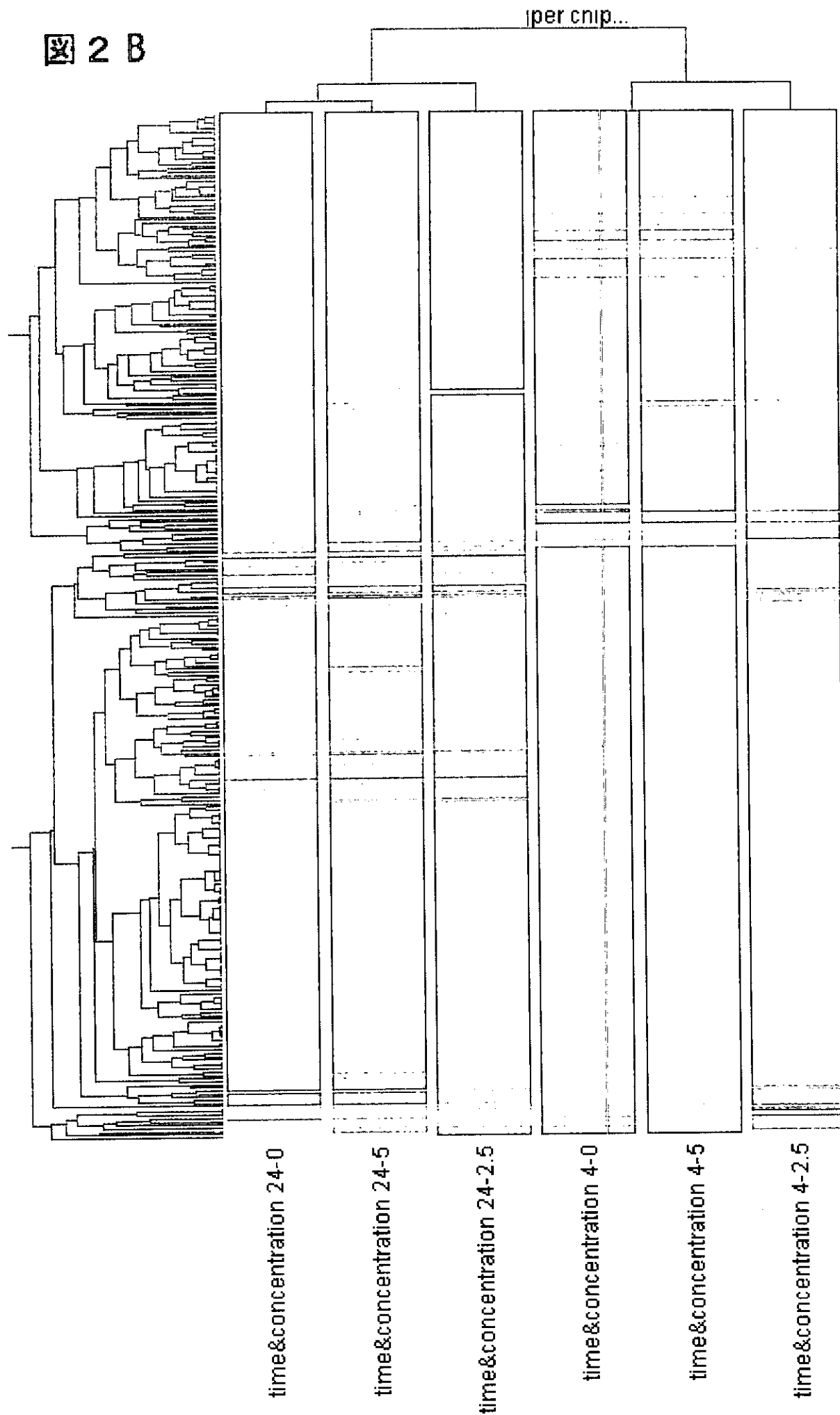


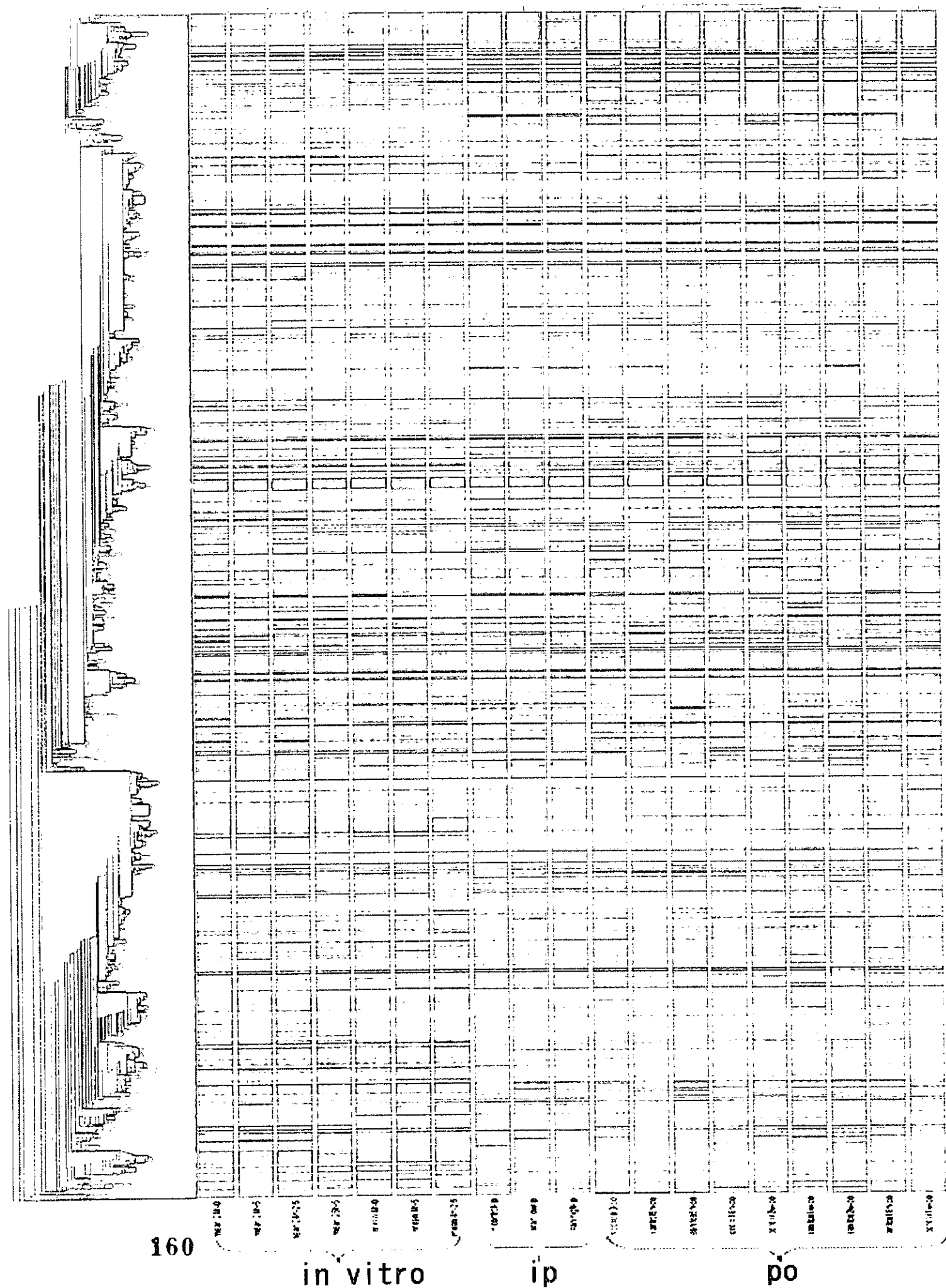
图 2 B



Selected Gene Tree: per chip normalize...
 Selected Experiment Tree: per chip normalize...

Colored by: N/A
 Gene List: all genes (12489)

J. L. G. & J. M. P.



Post a Reply to: ["The 100 Best Books of 2014"](#)

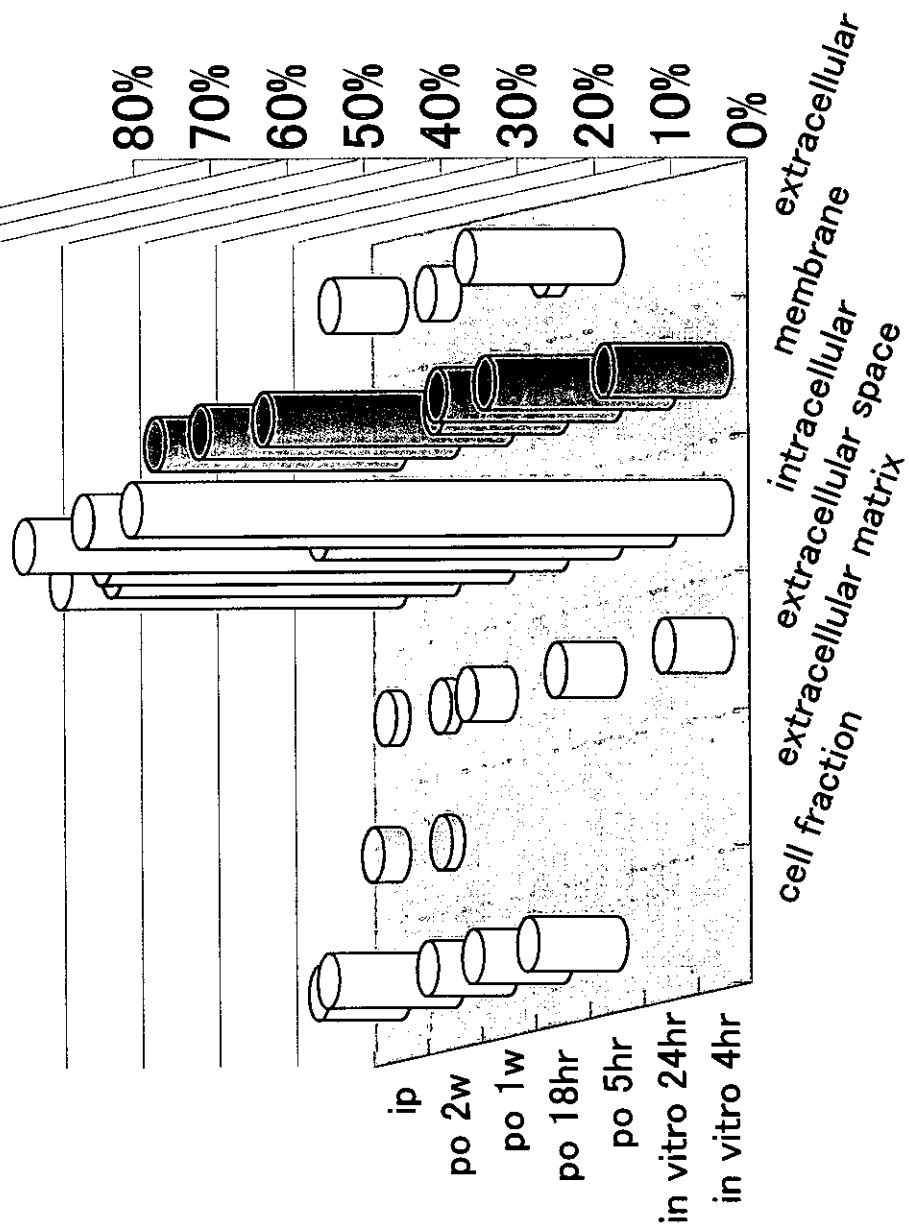


ip

po

[illegible]

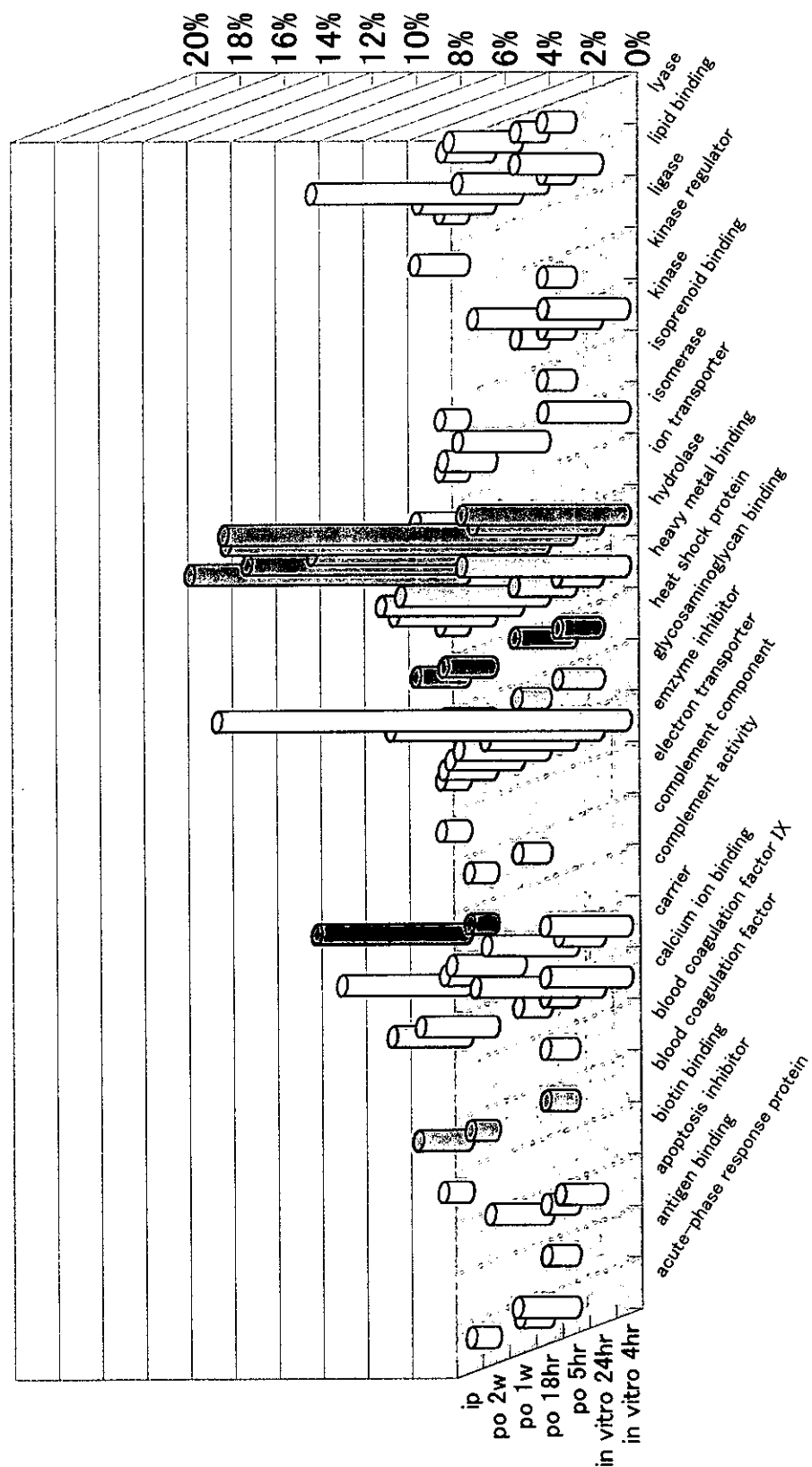
4A cellular component



4B biological process



4C molecular function 1



4D molecular function 2

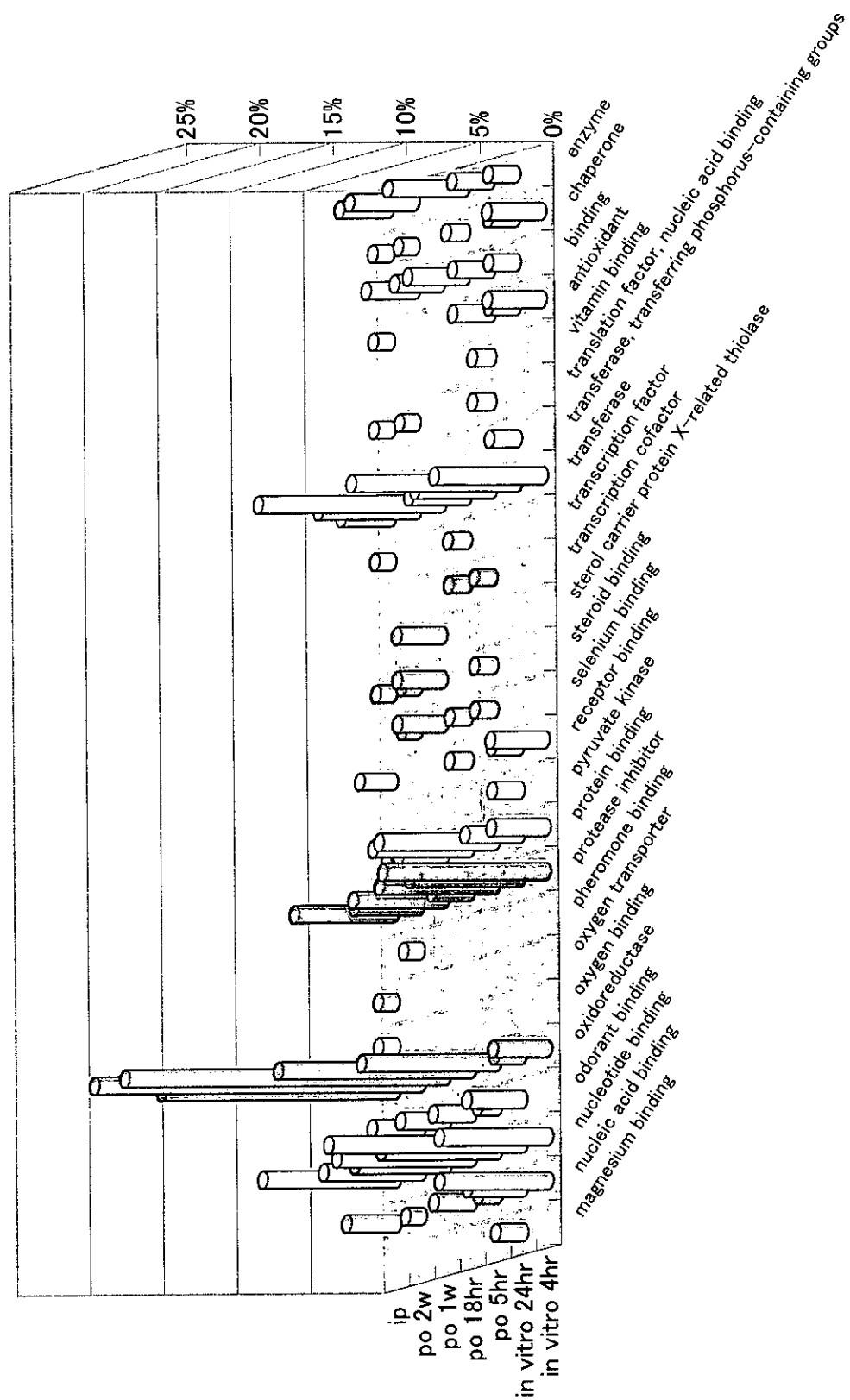


表1A
in vitro マウス 4時間曝露で有意差を示した遺伝子リスト

Affymetrix No	GI No	Gene name	4hr 2.5mM	4hr 5mM	24hr 2.5mM	24hr 5mM
94734_at	M12566	alpha-1-acid glycoprotein; Mouse alpha-1-acid glycoprotein (AGP) mRNA, 3' end.	0.69	1.04	1.68	1.06
96900_at	AW125480	UI-M-BH2.2-aqm-c-05-0-UI.s1 NIH_BMAP_M.S3.2 Mus musculus cDNA clone UI-M-BH2.2-aqm-c-05-0-UI.3', mRNA sequence.	0.88	1.14	1.58	1.37
96962_at	X81987	M.musculus mRNA for TAX responsive element binding protein 107.	0.76	1.24	1.79	1.36
93293_at	M27844	Mus musculus calmodulin synthesis (CaM) cDNA, complete cds.	0.69	1.03	1.44	1.34
100574_f.at	L09104	putative; Mus musculus glucose phosphate isomerase mRNA, 3' end.	0.80	1.07	1.52	1.12
99862_at	AF025821	fetuin; insulin receptor tyrosine kinase inhibitor/binding protein for hydroxylapatite; similar to fetuin homolog encoded by GenBank Accession Number S96534; Mus musculus alpha 2-hermans-Schmid-glycoprotein (Ahsig) gene, exons 2, 3, and 4, and partial cds.	0.83	1.19	1.61	1.29
97696_r.at	M29015	ribosomal protein L7; Mouse ribosomal protein L7 (rpl7) gene, complete cds.	0.77	1.35	4.54	2.91
98342_at	M93980	Mouse 24.6 kda protein mRNA, complete cds.	0.60	1.18	1.74	1.17
101572_f.at	M75721	Mus musculus alpha-1 protease inhibitor 1 (alpha-1 PI-1) mRNA, complete cds.	0.86	1.30	2.03	1.24
92851_at	U49430	multi-copper oxidase; Mus musculus ceruloplasmin mRNA, complete cds.	0.73	1.21	1.42	1.08
96919_at	M64298	Mouse vacuolar H(+)-ATPase (mvp) mRNA, complete cds.	0.64	1.14	1.07	0.84
AFFX-b-Actin	M12481	cytoplasmic beta-actin; Mouse cytoplasmic beta-actin mRNA.	0.68	1.00	1.21	0.64
160089_at	M32015	lysosomal membrane glycoprotein-type A precursor; Mouse lysosomal membrane glycoprotein-type A (lgp-120) mRNA, complete cds.	0.70	1.32	1.02	0.62
101009_at	X15662	cytochrome c; Mouse gene for cytochrome c (no 8) 5' end.	0.39	1.03	0.90	0.51
96573_at	M21495	gamma-actin; Mouse cytoskeletal gamma-actin mRNA, complete cds.	1.07	1.25	0.90	0.61
AFFX-MURINE	K00131	mouse b2 repeat sequence from clone mm61.	0.86	0.97	1.21	1.60
101984_at	AF004591	murine ATX1 homolog; similar to yeast Atx1 and human HAH1; Mus musculus copper transport protein Atx1 (ATOX1) mRNA, complete cds.	0.48	1.08	1.01	0.66
98564_f.at	U67770	ribosomal protein S26; Mus musculus ribosomal protein S26 (RPS26) mRNA, complete cds.	0.90	1.68	1.03	0.79
93109_f.at	M75718	Mus musculus alpha-1 protease inhibitor 4 (alpha-1 PI-4) mRNA, complete cds.	0.91	0.77	1.20	1.14
93346_at	M15668	X-linked; Mus musculus X chromosome-linked phosphoglycerate kinase (pgk-1) mRNA, complete cds.	1.20	1.35	1.01	0.72
97758_at	AB023564	Mus musculus gene for type I peroxiredoxin, exon 6 and complete cds.	1.09	1.58	1.13	0.89
101255_at	X51703	Mouse mRNA for ubiquitin.	0.79	0.78	1.07	1.07
98759_f.at	M28727	alpha-tubulin; Mouse alpha-tubulin gene M-alpha-2, 3' end.	0.53	1.62	1.10	0.58
93740_at	U33196	similar to the E. coli major cold shock protein and related family; Y-box binding protein; Mus musculus Y-box binding protein mYB-1a mRNA, complete cds.	0.97	1.31	0.92	0.61
98085_f.at	U11248	Mus musculus C57BL/6J ribosomal protein S28 mRNA, complete cds.	1.00	1.07	1.17	0.97
101577_at	Z54209	M.musculus rps6 gene.	0.88	1.45	0.76	0.67
92553_at	AB025408	Mus musculus mRNA for sid478p, complete cds.	0.61	1.04	0.90	0.50
102707_f.at	X61597	M.musculus gene for kallikrein-binding protein.	1.98	1.89	1.09	0.68
94045_at	X68680	M.musculus AMBP mRNA for alpha-1-microglobulin/bikunin precursor.	1.06	1.16	1.01	0.85
99197_at	M55413	Mus musculus vitamin D-binding protein (GC) mRNA, partial cds.	1.01	0.91	0.80	0.56
100581_at	U59807	also known as stefin B; Mus musculus cystatin B (Stfb) gene, complete cds.	0.50	0.81	0.98	0.67

表1B

in vitro マウス 24時間曝露で有意差を示した遺伝子リスト

Affymetrix No	GI No	Gene name	4hr 2.5mM	4hr 5mM	24hr 2.5mM	24hr 5mM
AFFX-GapdhMu	M32599	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; Mouse glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase mRNA, complete cds.				
97540_f at	M69069	ORF; Mus Musculus mRNA, complete cds.	0.58	1.24	1.95	1.28
97885_at	AB031386	Mus musculus mRNA for Clast1, complete cds.	0.74	1.17	1.31	0.99
		XL2; translated solely from exon XL2; NTas; translated from exons XL2 and 2-13; Mus musculus neuroendocrine-specific golgi protein p55 isoform 2 and guanine nucleotide-binding protein (XLa1phas) alternatively spliced mRNA, complete cds.	0.73	1.18	1.43	0.97
93271_s at	AF107848	musculus neuroendocrine-specific golgi protein p55 isoform 2 and guanine nucleotide-binding protein (XLa1phas) alternatively spliced mRNA, complete cds.				
		uj58h09.y1 Sugano mouse liver mla Mus musculus cDNA clone IMAGE:1924193 5' similar to gb:K02566 KININOGEN, LMW PRECURSOR (HUMAN); mRNA sequence.	0.84	1.30	1.54	1.08
93837 at	A1786089	lysosomal membrane glycoprotein-type A precursor; Mouse lysosomal membrane glycoprotein-type A (lgp-120) mRNA, complete cds.	0.92	1.15	1.46	1.21
160089 at	M32015	lysosomal membrane glycoprotein-type A (lgp-120) mRNA, complete cds.	0.83	1.19	1.61	1.29
101212 at	AF043285	Mus musculus ribosomal protein S7 (rpS7) gene, complete cds.	0.95	1.29	1.65	1.21
99583 at	X53451	glutathione S-transferase II (AA 1-210); Mouse mRNA for glutathione S-transferase II (EC 2.5.1.18).	0.45	1.27	2.86	1.44
101572_f at	M75721	Mus musculus alpha-1 protease inhibitor 1 (alpha-1 PI-1) mRNA, complete cds.	0.69	1.03	1.44	1.34
101566_f at	M17818	urinary protein; Mouse major urinary protein group 1 gene, 5' end, clone BL6-3.	0.93	1.19	1.36	1.09
101213 at	X15267	PO protein; Mouse mRNA for acidic ribosomal phosphoprotein PO.	0.96	1.13	1.63	1.30
98085_f at	U11248	Mus musculus C57BL/6J ribosomal protein S28 mRNA, complete cds.	0.86	1.30	2.03	1.24
98759_f at	M28727	alpha-tubulin; Mouse alpha-tubulin gene M-alpha-2, 3' end.	0.60	1.18	1.74	1.17
101682_f at	M16358	Mouse major urinary protein IV (MUP IV) mRNA, complete cds.	0.82	1.51	1.64	1.18
101137 at	X76772	M.musculus mRNA for ribosomal protein S3.	1.02	1.15	1.45	1.18
96358 at	A1837403	UI-M-AP0-abm-e-02-0-UI.s1 NIH_BMAP_MST Mus musculus cDNA clone UI-M-AP0-abm-e-02-0-UI 3', mRNA sequence.	0.70	1.10	2.20	1.94
101574_f at	M75717	Mus musculus alpha-1 protease inhibitor 5 (alpha-1 PI-5) mRNA, complete cds.	0.61	1.06	1.51	1.13
AFFX-GapdhMu	M32599	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; Mouse glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase mRNA, complete cds.	0.78	1.13	1.56	1.06
94269_at	L40934	rab6 and rab5 potential partner; Mus musculus rab6/rab5-associated protein (rab6) mRNA, partial cds.	0.94	1.08	1.33	0.98
96640_at	A1644158	vw55c12 x1 Soares_mammary_gland_NMLMG Mus musculus cDNA clone IMAGE:1247734 3', mRNA sequence.	0.84	1.09	1.33	0.91
99872_s at	L39879	Mus musculus ferritin L-subunit gene exons 1-4, complete cds.	0.98	1.10	1.53	1.30
99340_at	D29802	Mouse mRNA for G protein beta subunit homologue, complete cds.	0.87	1.17	1.64	1.32
97544_at	D83037	Mouse mRNA for 14-3-3 zeta, complete cds.	0.84	1.22	1.45	0.92
101565_f at	M75720	Mus musculus alpha-1 protease inhibitor 3 (alpha-1 PI-3) mRNA, complete cds.	0.22	1.12	1.76	1.44
96919_at	M64298	Mouse vacuolar H(+)-ATPase (mvp) mRNA, complete cds.	0.80	1.07	1.52	1.12
98333_at	AF100956		0.81	1.22	1.54	1.30
94767_at	U93864	Rps11; Mus musculus ribosomal protein S11 mRNA, complete cds.	1.05	1.13	1.37	1.08
92539_at	M16465	calpactin I light chain; Mouse calpactin I light chain (p11) mRNA, complete cds.	0.80	1.14	1.50	1.16
96575 at	U67771	Mus musculus ribosomal protein L8 (RPL8) mRNA, complete cds.	0.83	1.21	1.60	1.18

99098_at	AW045533	UI-M-BH1-aks-c-08-0-UI.s1 NIH_BMAP_M_S2 Mus musculus cDNA clone UI-M-BH1-aks-c-08-0-UI 3', mRNA sequence.	0.58	0.98	1.37	1.02
99862_at	AF025821	fetuin; insulin receptor tyrosine kinase inhibitor/binding protein for hydroxylapatite; similar to fetuin homolog encoded by GenBank Accession Number S96534; Mus musculus alpha 2-Heremans-Schmid-glycoprotein (Ahsig) gene, exons 2, 3, and 4, and partial cds.	0.88	1.14	1.58	1.37
92587_at	L29123	Mus musculus adrenodoxin mRNA, complete cds.	0.93	1.08	1.42	1.01
98254_f at	AW209004	un98f06.x1 NCI_CGAP_Mam6 Mus musculus cDNA clone IMAGE:2581955 3' similar to. gb:M10062 Mouse IgE-binding factor mRNA, complete cds (MOUSE); mRNA sequence.	0.66	1.10	1.51	0.93
99335_at	J05277	hexokinase (EC 2.7.1.1); Mouse hexokinase mRNA, complete cds.	0.91	1.34	1.63	0.91
101576_f at	M25529	alpha-1 antitrypsin precursor; Mouse alpha-1-antitrypsin (Aat) mRNA, complete cds.	0.50	1.23	1.87	1.44
96290_f at	U93863	Rpl21; Mus musculus ribosomal protein L21 mRNA, complete cds.	0.96	1.26	1.39	1.01
98518_f at	AI604345	vv70f10.x1 Stratagene mouse skin (#937313) Mus musculus cDNA clone IMAGE:1227787 3', mRNA sequence.	0.51	0.58	1.26	0.86
99590_at	D25213	Mouse rpS17 mRNA for ribosomal protein S17, complete cds.	0.71	1.27	1.38	0.65
96066_s at	X97047	M.musculus mRNA for M2-type pyruvate kinase.	0.99	1.21	1.37	0.87
104148_at	AA939571	vz51d08.r1 Soares_thymus_2NbMT Mus musculus cDNA clone IMAGE:1329999 5', mRNA sequence.	0.86	0.97	1.39	0.96
95356_at	D00466	Mus musculus gene for apolipoprotein, exons 1,2,3,4, complete cds.	0.30	1.64	2.27	1.15
102126_at	X15962	ribosomal protein S12 (AA 1 - 132); Mouse mRNA for ribosomal protein S12.	1.14	1.31	1.43	0.97
97696_r at	M29015	ribosomal protein L7; Mouse ribosomal protein L7 (rpL7) gene, complete cds.	0.76	1.24	1.79	1.36
102599_at	X06407	21 kd polypeptide; Mouse mRNA for 21 kd polypeptide under translational control.	0.77	1.16	1.77	1.33
101909_f at	M16357	major urinary protein III; Mouse major urinary protein III (MUP III) mRNA, partial cds.	0.42	1.12	2.29	1.02
101577_at	Z54209	M.musculus rpS6 gene.	0.73	1.21	1.42	1.08
95282_at	J04633	heat shock protein 86; Mouse heat shock protein 86 mRNA, complete cds, and 28S ribosomal RNA, partial sequence.	0.85	1.06	1.48	0.94
97758_at	AB023564	Mus musculus gene for type I peroxiredoxin, exon 6 and complete cds.	0.71	1.28	1.52	1.02
100729_at	X80699	M.musculus L26 mRNA.	0.68	1.28	1.75	1.15
99849_at	C85523	C85523 Mouse fertilized one-cell-embryo cDNA Mus musculus cDNA clone J0209F01 3', mRNA sequence.	0.22	1.40	5.25	2.87
96307_s at	AW121947	UI-M-BH2.3-ajf-f-05-0-UI.s1 NIH_BMAP_M_S3.3 Mus musculus cDNA clone UI-M-BH2.3-ajf-f-05-0-UI 3', mRNA sequence.	0.70	1.24	1.66	0.91
92770_at	X66449	M.musculus mRNA for calcyclin.	0.30	0.60	1.30	0.79
92625_at	X68193	M.musculus mRNA for nucleoside diphosphate kinase B.	0.95	1.21	1.46	0.93
100569_at	M14044	calpactin I heavy chain (p36); Mouse calpactin I heavy chain (p36) mRNA, complete cds.	0.80	1.27	1.34	0.86
AFFX-MURINE	K00131	mouse b2 repeat sequence from clone mm61.	0.77	1.35	4.54	2.91
92807_at	X77585	M.musculus mRNA for thioredoxin.	0.83	1.19	1.31	0.94
101555_at	X57277	open reading frame shows 92% homology with human rac1; M.musculus rac1 gene.	0.80	1.08	1.46	0.97
98956_at	AI844979	UI-M-BG0-ahu-c-07-0-UI.s1 NIH_BMAP_MSC Mus musculus cDNA clone UI-M-BG0-ahu-c-07-0-UI 3', mRNA sequence.	1.22	1.24	2.01	0.91
94789_r at	X04663	beta-tubulin [AA 1-444] (79 is 1st base in codon); Mouse mRNA for beta-tubulin (isotype Mbeta 5).	1.25	1.04	1.92	1.04
100686_at	M20632	LLRep3 protein; Mouse LLRep3 protein mRNA from a repetitive element, complete cds.	1.04	1.07	2.39	1.77
94734_at	M12566	alpha-1-acid glycoprotein; Mouse alpha-1-acid glycoprotein (AGP) mRNA, 3' end.	0.69	1.04	1.68	1.06

表2 有意差があった遺伝子

腹腔内投与実験と経口投与実験で有意差があった遺伝子

Affymetrix ID	Gene name
103689_at	uc91f12.r1 Soares_NMPu Mus musculus cDNA clone IMAGE:1433039 5' similar to gb:X78338 MULTIDRUG RESISTANCE-ASSOCIATED PROTEIN (HUMAN);, mRNA sequence.
97681_f_at	glutathione transferase (EC 2.5.1.18); Mouse, glutathione transferase GT9.3 mRNA, 3' end.
160194_at	Mus musculus glutaryl-CoA dehydrogenase mRNA, complete cds.
102847_s_at	testosterone 15-alpha-hydroxylase; Mouse testosterone 15-alpha-hydroxylase mRNA type II, complete cds.
96764_at	Mus musculus mRNA for IIGP protein.
95350_at	Mus musculus gene for prealbumin, complete cds.
92800_i_at	UI-M-AJ0-aax-a-08-0-UI.s1 NIH_BMAP_MOB Mus musculus cDNA clone UI-M-AJ0-aax-a-08-0-UI 3', mRNA sequence.

腹腔内投与実験とin vitro実験で有意差があった遺伝子

Affymetrix ID	Gene name
162125_f_at	AV305832 RIKEN full-length enriched, 8 days embryo Mus musculus cDNA clone 5730533E22 3' similar to D50527 Mouse mRNA for TI-225, mRNA sequence.
93793_at	UI-M-BH2.1-aoy-c-12-0-UI.s1 NIH_BMAP_M_S3.1 Mus musculus cDNA clone UI-M-BH2.1-aoy-c-12-0-UI 3', mRNA sequence.
99019_at	Mouse mRNA for NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase, complete cds.
92851_at	multi-copper oxidase; Mus musculus ceruloplasmin mRNA, complete cds.
160089_at	lysosomal membrane glycoprotein-type A precursor; Mouse lysosomal membrane glycoprotein-type A (lgp-120) mRNA, complete cds.
96829_at	UI-M-BH1-alr-f-05-0-UI.s1 NIH_BMAP_M_S2 Mus musculus cDNA clone UI-M-BH1-alr-f-05-0-UI 3', mRNA sequence.
104148_at	vz51d08.r1 Soares_thymus_2NbMT Mus musculus cDNA clone IMAGE:1329999 5', mRNA sequence.
100599_at	murine homolog of TAXREB67/ATF4; M.musculus mATF4 (mTR67) mRNA, complete

経口投与実験とin vitro実験で有意差があった遺伝子

Affymetrix ID	Gene name
100436_at	Mouse alpha-1 acid glycoprotein (Agp-1B) mRNA, complete cds.
97216_at	Mus musculus alpha-2-macroglobulin mRNA, complete cds.
93014_at	Mus musculus mRNA for F1F0-ATP synthase, g subunit.
101287_s_at	testosterone 16-alpha-hydroxylase (CC); Mouse testosterone 16-alpha-hydroxylase (CC) gene, complete cds.
94042_f_at	UI-M-AP1-agh-b-10-0-UI.s1 NIH_BMAP_MST_N Mus musculus cDNA clone UI-M-AP1-agh-b-10-0-UI 3', mRNA sequence.
102599_at	21 kd polypeptide; Mouse mRNA for 21 kd polypeptide under translational control.
94794_at	Mouse gene for ferritin H subunit.
101013_at	Mus musculus ornithine decarboxylase antizyme gene, complete cds.
98588_at	M.musculus mRNA for fumarylacetoacetase.
101565_f_at	Mus musculus alpha-1 protease inhibitor 3 (alpha-1 PI-3) mRNA, complete cds.
160564_at	M.musculus 24p3 gene.
93310_at	UI-M-AI0-aak-b-03-0-UI.s1 NIH_BMAP_MBS Mus musculus cDNA clone UI-M-AI0-aak-b-03-0-UI 3', mRNA sequence.
102712_at	Mouse gene exon 2 for serum amyloid A (SAA) 3 protein.
160139_at	UI-M-AJ1-ahg-e-08-0-UI.s1 NIH_BMAP_MOB_N Mus musculus cDNA clone UI-M-AJ1-ahg-e-08-0-UI 3', mRNA sequence.
101255_at	Mouse mRNA for ubiquitin.
161626_f_at	AV028204 Mus musculus adult C57BL/6J liver Mus musculus cDNA clone 1300018L03, mRNA sequence.

93109_f_at	Mus musculus alpha-1 protease inhibitor 4 (alpha-1 PI-4) mRNA, complete cds.
94057_g_at	stearoyl-CoA desaturase; Mouse stearoyl-CoA desaturase gene, exon 6.
101576_f_at	alpha-1 antitrypsin precursor; Mouse alpha-1-antitrypsin (Aat) mRNA, complete cds.
94324_f_at	HMG CoA lyase; Mus musculus 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase (Hmgcl) gene, exon 9 and complete cds.
94489_at	Mus musculus protein tyrosine phosphatase (PRL-1) mRNA, complete cds.
99862_at	fetuin; insulin receptor tyrosine kinase inhibitor/binding protein for hydroxylapatite; similar to fetuin homolog encoded by GenBank Accession Number S96534; Mus musculus alpha 2-Heremans-Schmid-glycoprotein (Ahsg) gene, exons 2, 3, and 4, and
101574_f_at	Mus musculus alpha-1 protease inhibitor 5 (alpha-1 PI-5) mRNA, complete cds.
99583_at	glutathione S-transferase II (AA 1-210); Mouse mRNA for glutathione S-transferase II (EC 2.5.1.18).
97758_at	Mus musculus gene for type I peroxiredoxin, exon 6 and complete cds.
93837_at	uj58h09.y1 Sugano mouse liver mlia Mus musculus cDNA clone IMAGE:1924193 5' similar to gb:K02566 KININOGEN, LMW PRECURSOR (HUMAN);, mRNA sequence.
101572_f_at	Mus musculus alpha-1 protease inhibitor 1 (alpha-1 PI-1) mRNA, complete cds.
95064_at	UI-M-AJ1-agz-g-06-0-UI.s1 NIH_BMAP_MOB_N Mus musculus cDNA clone UI-M-AJ1-agz-g-06-0-UI 3', mRNA sequence.
99197_at	Mus musculus vitamin D-binding protein (GC) mRNA, partial cds.
102096_f_at	ui89h12.x1 Sugano mouse liver mlia Mus musculus cDNA clone IMAGE:1889639 3' similar to gb:M28649 Mouse major urinary protein mRNA, complete cds (MOUSE);, mRNA sequence.
103896_f_at	M.musculus mRNA for insulin-like growth factor binding protein-1.
160101_at	M.musculus gene for haem oxygenase (exon 1).
101213_at	PO protein; Mouse mRNA for acidic ribosomal phosphoprotein PO.
93730_at	synaptic vesicle associated protein; Mus musculus synapsin Ib (SynI) mRNA, complete cds.
99133_at	4F2 heavy chain (AA 1-526); Murine mRNA for 4F2 antigen heavy chain.
101577_at	M.musculus rpS6 gene.
97268_i_at	UI-M-AH1-agv-g-05-0-UI.s1 NIH_BMAP_MCE_N Mus musculus cDNA clone UI-M-AH1-agv-g-05-0-UI 3', mRNA sequence.
98119_at	Mouse ribosomal protein L30 gene, complete cds.
96290_f_at	Rpl21; Mus musculus ribosomal protein L21 mRNA, complete cds.
95723_r_at	UI-M-AH0-acy-a-04-0-UI.s1 NIH_BMAP_MCE Mus musculus cDNA clone UI-M-AH0-acy-a-04-0-UI 3', mRNA sequence.
101016_at	Mus musculus mRNA for ARF1, complete cds.
AFFX-b-ActinM	cytoplasmic beta-actin; Mouse cytoplasmic beta-actin mRNA.
101984_at	murine ATX1 homolog; similar to yeast Atx1 and human HAH1; Mus musculus copper transport protein Atox1 (ATOX1) mRNA, complete cds.
101543_f_at	alpha-tubulin isotype M-alpha-6; Mouse alpha-tubulin isotype M-alpha-6 mRNA, complete cds.
98759_f_at	alpha-tubulin; Mouse alpha-tubulin gene M-alpha-2, 3' end.
102098_at	mb90h11.x1 Soares mouse p3NMF19.5 Mus musculus cDNA clone IMAGE:336741 3' similar to gb:M15661 60S RIBOSOMAL PROTEIN L44 (HUMAN);, mRNA sequence.
101566_f_at	urinary protein; Mouse major urinary protein group 1 gene, 5' end, clone BL6-3.
99849_at	C85523 Mouse fertilized one-cell-embryo cDNA Mus musculus cDNA clone J0209F01 3', mRNA sequence.
100581_at	also known as stefin B; Mus musculus cystatin B (Stfb) gene, complete cds.
103006_at	Mus musculus mRNA for ATFx, partial cds.
94270_at	Mus musculus cytokeratin (endoB) gene, complete cds.
103033_at	Slp(w7); Mouse mRNA for sex-limited protein Slp(w7) alpha-gamma chain.
96024_at	copper binding protein; Mus musculus (clone C7/B9) S-adenosyl homocysteine hydrolase (ahcy) mRNA, complete cds.
100574_f_at	putative; Mus musculus glucose phosphate isomerase mRNA, 3' end.
98333_at	
96575_at	Mus musculus ribosomal protein L8 (RPL8) mRNA, complete cds.
101009_at	cytokeratin endo A; Mouse gene for cytokeratin endo A (no 8) 5' end.

92577_f_at	UI-M-BH1-alu-a-05-0-UI.s1 NIH_BMAP_M_S2 Mus musculus cDNA clone UI-M-BH1-alu-a-05-0-UI 3', mRNA sequence.
AFFX-GapdhM	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; Mouse glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase mRNA, complete cds.
98342_at	Mouse 24.6 kda protein mRNA, complete cds.
96358_at	UI-M-AP0-abm-e-02-0-UI.s1 NIH_BMAP_MST Mus musculus cDNA clone UI-M-AP0-abm-e-02-0-UI 3', mRNA sequence.
92553_at	Mus musculus mRNA for sid478p, complete cds.
99335_at	hexokinase (EC 2.7.1.1); Mouse hexokinase mRNA, complete cds.
98564_f_at	ribosomal protein S26; Mus musculus ribosomal protein S26 (RPS26) mRNA, complete cds.
95356_at	Mus musculus gene for apolipoprotein, exons 1,2,3,4, complete cds.
103465_f_at	Mus musculus serum amyloid A protein isoform 2 mRNA, complete cds.
AFFX-b-ActinM	cytoplasmic beta-actin; Mouse cytoplasmic beta-actin mRNA.
102109_at	member of L13E family of ribosomal proteins; similar to the 60S ribosomal protein L13 from rat, Swiss-Prot Accession Number P41123, human, Swiss-Prot Accession Number P26373, and chicken, Swiss-Prot Accession Number P41125; Mus musculus 60S ribosomal protein (A52) mRNA, complete cds.
100078_at	putative; Mouse apolipoprotein A-IV (apoA-A) mRNA, complete cds.
101909_f_at	major urinary protein III; Mouse major urinary protein III (MUP III) mRNA, partial cds.
160611_at	mw79c03.r1 Soares mouse NML Mus musculus cDNA clone IMAGE:676900 5', mRNA sequence.
97680_at	Mouse murinoglobulin (MUG3) mRNA, last 2 exons.
92539_at	calpactin I light chain; Mouse calpactin I light chain (p11) mRNA, complete cds.
93543_f_at	glutathione transferase (EC 2.5.1.18); Mouse, glutathione transferase GT8.7 mRNA, complete cds.
101887_at	Mus musculus angiotensinogen precursor, gene, exon 5 and complete cds.
104519_at	M.musculus mRNA for inter-alpha-inhibitor H2 chain.
98549_at	Mouse vitronectin mRNA, complete cds.
101179_at	translocation break point; Mouse mRNA for murine RCK, complete cds.
93512_f_at	UI-M-BH2.3-anx-b-02-0-UI.s2 NIH_BMAP_M_S3.3 Mus musculus cDNA clone UI-M-BH2.3-anx-b-02-0-UI 3', mRNA sequence.
97420_at	uo69b04.y1 NCI_CGAP_Mam1 Mus musculus cDNA clone IMAGE:2647759 5' similar to SW:A2GL_HUMAN P02750 LEUCINE-RICH ALPHA-2-GLYCOPROTEIN ;, mRNA sequence.
97887_at	M.musculus APOC2 gene, complete CDS ,and exons 2 and 3.
98116_at	serum protein; Mus musculus hemopexin mRNA, partial cds.
161815_f_at	AV355798 RIKEN full-length enriched, adult male adrenal gland Mus musculus cDNA clone 7330417P17 3' similar to M28649 Mouse major urinary protein mRNA, mRNA sequence.
100729_at	M.musculus L26 mRNA.
93996_at	URF; Mouse mRNA fragment for repetitive element B2.
101682_f_at	Mouse major urinary protein IV (MUP IV) mRNA, complete cds.

腹腔内投与実験、経口投与実験、in vitro実験で有意差があった遺伝子

Affymetrix ID	Gene name
100574_f_at	putative; Mus musculus glucose phosphate isomerase mRNA, 3' end.
103033_at	Slp(w7); Mouse mRNA for sex-limited protein Slp(w7) alpha-gamma chain.
161815_f_at	AV355798 RIKEN full-length enriched, adult male adrenal gland Mus musculus cDNA clone 7330417P17 3' similar to M28649 Mouse major urinary protein mRNA, mRNA sequence.

付. TCE 曝露マウス初代肝細胞における抗生物質・抗真菌剤の影響の検討 —ヒト初代培養肝細胞 TCE 曝露実験のための予備実験—

要旨 ヒト初代培養肝細胞は国内では入手困難であるが、アメリカより輸入が可能である。培養にあたっては、メーカー、代理店が抗生物質、抗真菌剤の使用を勧めている。そこで、初代培養肝細胞をトリクロロエチレンに曝露する際に、抗生物質、抗真菌剤が P450 等の遺伝子発現に与える影響についてリアルタイム PCR を使って検討した。100 U/ml ペニシリン、100 μ g/ml ストレプトマイシン、2.5 μ g/ml アンフォテリシン B の添加では、遺伝子発現が減弱する傾向がみられた。

ヒト初代培養肝細胞は国内では入手困難であるが、アメリカより輸入が可能であり、参考に示すプロトコールを定めて入荷を待っている。アメリカにおけるメーカーは in vitro technology 社であり、日本における代理店は、日本チャールス・リバーである。培養にあたっては、メーカー、代理店が抗生物質、抗真菌剤の使用を勧めている。そこで、初代培養肝細胞をトリクロロエチレン（以下、TCE）に曝露する際に、抗生物質、抗真菌剤が遺伝子発現に与える影響についてリアルタイム PCR を使って検討した。

材料と方法

実験動物は雄性 B6C3F1 マウスで 8 週齢のものをを用いた。コラゲナーゼ還流法により初代培養肝細胞を得た。初代培養肝細胞は生存率 85% 以上を実験に供した。コラーゲンをフラスコにコーティングした上に分離した肝細胞を 1.5×10^6 cell/ml で撒き、インスリンとデキサメサゾン含有の WE 培地で細胞がディッシュ上に接着するまで培養し、細胞が接着後コラーゲンを細胞の上に重層させて培地を Hepatozyme-SFM に変更して 37°C、5% CO₂ の条件で 38 時間培養した。

TCE を DMSO に溶解して最終濃度が 5 mM となるよう、添加し 37°C、5% CO₂ の条件で 24 時間した。対照群には DMSO のみを 0.1% となるよう添加した。抗生物質、抗真菌剤として 100 U/ml ペニシリン、100 μ g/ml ストレプトマイシン、2.5 μ g/ml アンフォテリシン B を添加した。曝露の有無、抗生物質・抗真菌剤の有無により 4 枚フラ

スコを用意した。

曝露終了後、培養細胞から total RNA を回収、cDNA を合成し RT-PCR を行った。リアルタイム PCR を用いた RT-PCR 法を行い、P450 系として Cyp4a10、Cyp2b10、Cyp2a4、Cyp2e1 と ADH の各遺伝子について発現を検討した。検体間の補正は、beta-actin によった。

曝露終了後に培地を回収し、TCE の代謝物として尿中総三塩化物 (TTC)、トリクロロ酢酸 (TCA) を測定した。

なお、この動物実験は慶應義塾大学医学部動物実験ガイドライン（平成 9 年改正）に基き計画を立案し、慶應義塾大学医学部動物実験委員会の承認を得て実施したものである。

結果と考察

培養に使用している Hepatozyme-SFM 培地に添加する抗生物質がペニシリン、ストレプトマイシンであったのでこの組み合わせを選択した。アンフォテリシン B は細胞の培養によく用いられる抗真菌剤であり 0.25~2.5 μ g/ml の濃度で使用される。

培地中の代謝物は、TCE を 5 mM 添加したもので、TTC が 2.5mg/ml（抗生物質・抗真菌剤添加あり）および 1.1mg/ml（抗生物質・抗真菌剤添加なし）検出された（表 1）。

遺伝子発現の結果を表 2 に示す。100 U/ml ペニシリン、100 μ g/ml ストレプトマイシン、2.5 μ g/ml アンフォテリシン B の添加では、遺伝子発現が減弱する傾向がみられた。100 U/ml ペニシリン、100 μ

g/ml ストレプトマイシン、2.5 μ g/ml アン
フォテリシン B の条件で抗生物質、抗真菌
剤を添加する際には、遺伝子発現における
P450 等の結果の解釈に注意を要するもの
と考えられた。

健康危害情報
なし

研究発表
未

知的財産権の出願・登録状況
未

(参考)

ヒト TCE 曝露実験プロトコール

ヒトの新鮮肝細胞はバイオハザードとして扱い、手袋、保護眼鏡等の使用に留意する。

A. 入荷

1. 箱を開け、シールのパラフィルムをはずしたら、輸送用培地のもれがないか確認する。
2. エタノールで外側を消毒し、クリーンベンチに入れる。
3. 肝細胞のモノレイヤーを壊さぬよう慎重に吸引する。
4. 直ちに室温にした incubation media*を満たす。容量は以下の通り。

25cm²-flask 7 m l

75cm²-flask 20 m l

5. キャップを緩めてインキュベーターへ入れる。37℃、5%CO₂で48時間培養し、生理機能を回復させる。

B. 曝露

1. incubation media に HEPSE を添加し、95%O₂、5%CO₂で5分以上バブリング。
2. フラスコに所定量の incubation media を入れる。
3. DMSO、TCE を目的の濃度となるよう添加し、キャップをしっかり締め、37℃、5%CO₂で培養。

25cm²-flask 3 m l

75cm²-flask 10 m l

C. RNA Extraction

1. incubation media を吸引し、2ml スクリューキャップチューブに入れ SRL へ提出。
2. フラスコを PBS(-)で2回洗う。
3. Trizol を10 m l 加え、なじませた後、スクレイパーで細胞を掻き取る。
4. ピペットで10回上下させ、50ml ファルコンチューブへ入れる。

* : Hepatozyme-SFM supplemented with L-glutamine, 100 U/ml Penicillin, 100 μg/ml Streptomycin, ファンギソン

表 1. 培地中の代謝物

	TTC(mg/dl)	TCA(mg/dl)
抗生物質・抗真菌剤 (+)		
DMSO	n.d.	n.d.
TCE 5 mM	2.5	n.d.
抗生物質・抗真菌剤 (✕)		
DMSO	n.d.	n.d.
TCE 5 mM	1.1	n.d.

表 2. 遺伝子発現

	Cyp4a10	Cyp2a4	Cyp2b10	Cyp2e1	ADH
抗生物質・抗真菌剤 (-)					
DMSO	1	1	1	1	1
TCE 5 mM	1.048504704	2.09216988	1.675974269	3.305801273	1.38831345
抗生物質・抗真菌剤 (+)					
DMSO	1	1	1	1	1
TCE 5 mM	0.604997045	1.04608494	0.790041312	1.618884433	0.635075491

1-2-5. ジクロロメタンによる遺伝子発現の研究

要旨 ジクロロメタン (以下、DCM) は、主に肝で CYP2E1 と GSTT1 との2つの経路により代謝される。DCM の発がん性には種差があり、マウスでは肝細胞がんの増加が認められるが、ラットでは見られない。GSTT1 によって産生される S-chloromethyl glutathione、formaldehyde には遺伝子障害性があり、発がん性の種差は、GSTT1 の活性が種によって異なるためと考えられている。われわれは、多数の遺伝子の発現解析が簡便に行える DNA チップを用いて遺伝子の発現プロファイルを得ているが、14 年度は in vivo で DCM 曝露を行った後の遺伝子発現をラットの肝臓で検討した。オス Sprague Dawley ラットを、8,000ppm の DCM に6時間曝露させ、曝露終了後0、3、6、24、48 時間後に一群4匹で解剖し、肝臓の mRNA を抽出、この発現プロファイルを DNA チップ(Rat Genome U34A, Affimetrix)で解析した。対照群は6時間空気曝露を行い、曝露終了後直ちに解剖した。cross-gene error model により、対照群といずれかの時点で差のある遺伝子を抽出したところ、177 のプローブが抽出された。発現亢進したものには GST M2、G6Pase、メタロチオネイン等があり、減少したものには 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2 等があった。また、代謝経路の一つである Cyp2e1 遺伝子の発現が10倍以上亢進していた。Cyp2e1 による DCM の代謝は、DCM による DNA 障害を低減する方向に働くので、Cyp2e1 遺伝子の発現亢進は、マウスとラットの種差を説明するための新たな糸口となる可能性も考えられた。

以下の理由で Dichloromethane(以下 DCM)を曝露物質として、選択した。DCM を今回の実験で用いる化学物質として選択した理由としては、次のような点が挙げられる。

- ① DCM は産業現場で多く使われてきた物質であり、PRTR 報告では第3位にランクされる環境排出量の多い物質である。その毒性に関しては既知の情報が数多くあり、入手可能である点。
- ② DCM の毒性のひとつである発癌性に関しては、ヒト、マウス、ラットにおいて種差があることが知られている点。
- ③ 発癌性の種差を大きく決定する代謝酵素(cytochrome p450 2E1: 以下 Cyp2E1、gluathione S-transferase theta class1: 以下 GSTT1)がすでに知られている点。
- ④ 広く産業分野で使用されているにもかかわらず、ヒトへの発癌性の有無は明らかにされておらず、今回の実験の結果を利用してヒトへの発癌性を検討できれば、産業衛生上意義深い情報となりうる点。
- ⑤ 遺伝子毒性に関するメカニズムが詳細には明らかにされていないため、全遺伝子の発現程度を俯瞰できる DNA chip を用い

た実験を行うことによって、新たな知見が得られる可能性がある点。

DCM は、塗料剥離用溶剤、脱脂洗浄剤、フィルム製造溶剤、フォーム製造用発泡剤などとして、産業界で広く用いられている化学物質である。その毒性に関しては以下のようなことが現在までに知られている。DCM は、ヒトでは産業現場において、主に吸入曝露、ついで経皮曝露により体内に吸収される。動物実験によると、消化管からも吸収されうる。吸収された DCM は主に肝臓で CYP2E1、GSTT1、そしてヒト及びラットにおいてはごく一部が GSTM1 により代謝される。CYP2E1 の経路では、中間代謝産物である dichloromethanol、formyl chloride を経て最終的に一酸化炭素、二酸化炭素が産生される。一方 GSTT1 の経路では、S-chloromethyl glutathione、formaldehyde、formic acid を経て二酸化炭素が生産される。これら2経路のうち、DCM 低濃度曝露においては CYP2E1 による代謝が主代謝経路であるが、この系が飽和すると、GSTT1 による代謝が行われる。

産業現場における疫学調査から、DCM のヒトに対する毒性は、急性毒性としては中

中枢神経系の麻酔作用、代謝産物の一酸化炭素がヘモグロビンに結合した血中カルボキシヘモグロビン濃度の増加が知られている。また、慢性毒性としては肝障害を示唆する肝細胞逸脱酵素 AST と total bilirubin の血中濃度の増加、血中カルボキシヘモグロビン濃度の増加、虚血性心疾患の増加、精巣毒性が知られている。発癌性に関しては、肝・胆道系癌、前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、脳腫瘍などのリスクが疑われてはいるものの、証拠は不十分であり、現在までの知見ではヒトに対する発癌性があるとは断言できない。産業現場における DCM の主な曝露形態は吸入曝露と経皮曝露である。

実験動物に対する *in vivo* での毒性は、急性毒性としてはヒトと同じく中枢神経系の麻酔作用、血中カルボキシヘモグロビン濃度の増加が知られており、慢性毒性としてはマウスにおいて精巣および卵巣萎縮、肺胞・気管支癌、肝細胞腺腫、肝細胞癌の増加が認められた。これに対してラットでは良性の乳腺腫瘍の増加は見られたものの、悪性腫瘍の有意な増加は認められていない。また *in vitro* では変異原性試験では軽度陽性であり、遺伝子傷害性としては、代謝産物である formaldehyde による DNA-protein crosslink(DPX)と、グルタチオン抱合体 S-chloromethyl glutathione による DNA-single strand break(DNA-ss)が知られている。

このように DCM の発癌性には種差があることが知られているが、これは先に述べた GSTT1 の活性が動物種によって異なるためと考えられている。GSTT1 の活性はマウス>ラット>ヒトという順に強く、この代謝活性が強いほど遺伝子毒性があるといわれる formaldehyde と S-chloromethyl glutathione が多く産生されるのである。以上の知見を踏まえて、われわれは DNA chip を利用して有害物質による健康障害発生の種差を検討する物質として、TCE の次に DCM を選択し、その第一段階として、マウスへの曝露実験を行った。平成 13 年度のマウスの結果に引き続き、DCM 曝露後の遺伝子発現をラットで検討した結果を掲

載する。

材料と方法

動物

オス Sprague Dawley ラット (Japan Charles River) を温度 23~25℃、湿度 50~80%、12 時間の明暗サイクル下で 1 週間馴化した後、実験に供した。通常の餌、水は自由に与えた。

曝露方法

ラットを各群 4 匹ずつの 6 群に分け、そのうち 6 群は曝露群として高濃度 dichloromethane(8,000ppm) を 6 時間曝露し、曝露終了後、群ごとに時間差をつけて解剖し、各々臓器(肝臓、肺)を採取した。曝露終了から検体採取までの時間は、各々 0、3、6、24、48 時間である。1 群は対照群とし、room air を 6 時間曝露した後、直ちに解剖し、曝露群と同様に臓器(肝臓、肺)を採取した。検体は採取後、速やかに液体窒素で冷凍し、-80℃にて保存した。

曝露方法は、全個体に血中濃度が同程度になるような量を曝露でき、また産業現場におけるヒトに対する曝露形態とも共通しているという点から、DCM 蒸気の吸入曝露という方法を選択した。DCM は沸点 39.8℃、蒸気圧 440mmHg(25℃)の、室温で容易に揮発する非爆発性の液体であり、この性質を利用して曝露実験を行った。

曝露濃度・時間はマウスに準じ、8000ppm・6 時間とした

DCM 吸入曝露は、DCM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Purity 99%) を、35℃の恒温槽で加温、気化させ、発生した DCM の蒸気と room air を混合し、チャンバー内に流入させることにより行った。チャンバー内の DCM 濃度は、パックドカラム付き (PEG6000 10% 2 m×4 mm I.D., Shimadzu, Kyoto, Japan) ガスクロマトグラフ (Hitachi G-3000, Hitachi Co Ltd., Hitachi Japan) により 3 分毎に測定して確認し、調節を行った。測定条件はインジェクター 150℃、検出器 150℃、カラム温度 140℃、キャリアーガスはヘリウムであった。

検体の処理

採取したラットの肝臓は total RNA を抽出した後、mRNA を精製し、これに相補的な cDNA、さらに cRNA を合成し、これを断片化して DNA chip (Genechip Rat Genome U34A, Affymetrix) に hybridization を行った。各群 4 匹ずつから得られた肝臓は、total RNA 抽出後に分光光度計にて量を測定し、total RNA 量が等しくなるように取り分けて合わせ、各群のサンプルを 1 つずつにし、合計 6 つのサンプルにまとめた。

解析方法

上記 6 つのサンプルから得られた結果を解析に供した。チップ間の比較のため各チップ上の有効遺伝子の中央値で Normalization を行った。遺伝子発現程度を示すシグナルが absent になったものに関しては、そのシグナルは遺伝子発現を正しく反映していない値であると考え、欠損値と解釈した。cross-gene error model により $p < 0.1$ を基準として、対照群といずれかの時点で差のある遺伝子を抽出した。解析ソフトは Gene Spring Ver. 5.0.2 を用いた。

なお、この動物実験は慶應義塾大学医学部動物実験ガイドライン（平成 9 年改正）に基き計画を立案し、慶應義塾大学医学部動物実験委員会の承認を得て実施したものである。

結果と考察

cross-gene error model により、対照群といずれかの時点で差のある遺伝子を抽出したところ、177 のプローブが抽出された（表 1）。直後から 48 時間までの時点別に、発現の亢進したプローブ、低下したプローブ毎に表を作成した（表 2～11）。表 2～11 は 4 倍以上の増減に限定している。発現亢進したものには GST M2、G6Pase、メタロチオネイン等があり、減少したものには 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2 等があった。また、代謝経路の一つである Cyp2e1 遺伝子の発現が 10 倍以上亢

進していた。

マウスに対する DCM の発がん性は、DNA と class theta glutathione S-transferase T1-1 (GST T1-1) によって生成されるグルタチオン抱合物の相互作用による。そして、ラットとマウスで種差があるのは、標的臓器における GSTT1-1 活性に大きな差があることに加えて、マウスでは GSTT1-1 が核にしていることであるとされている。マウスの DNA チップ Murine Genome U74A には Cyp2e1 が載っており、13 年度に行ったマウスの実験では、Cyp2e1 遺伝子の発現についての情報がない。また、ラットにおいても蛋白レベルでの Cyp2e1 の上昇は確認していない。しかし、Cyp2e1 による DCM の代謝は DNA 障害を低減する方向に働くので、マウスで DCM 曝露により Cyp2e1 の発現が亢進していなければマウスとラットの種差を説明する候補となり、ラットでみられた Cyp2e1 遺伝子の発現亢進は興味深い事実と考えられた。

結論

DNA microarray は large scale の遺伝子の探索に有用と考えられた。

健康危害情報

なし

研究発表

未

知的財産権の出願・登録状況

未

参考文献

1) Sherratt PJ, Williams S, Foster J, Kernohan N, Green T, Hayes JD. Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 179: 89-97.