

Korea, Oct 1, 2004.

Kim DK, Kim JK, Kim IN, Hwang S, Choi BK, Jung KY, Lee S, Kanai Y and Endou H: System L amino acid transporters are differently expressed in rat astrocyte and C6 glioma cells. The 17th Korea-Japan joint seminar on Pharmacology, Jeonju, Korea, Oct 1, 2004.

金井好克: アミノ酸トランスポーターをとりまく蛋白質間相互作用. 平成 16 年度生理学研究所研究会「バイオ分子センサー研究会」, 岡崎, 平成 16 年 9 月 9 日.

Kanai Y: The Na⁺-independent system-L like amino acid transporter family. Membrane Transport Proteins; Physiological and Pathophysiological Implications. Les Diablerets, Switzerland, Oct 3, 2004.

Iribe Y, Mutou T, Kanai Y and Endou H: Transcriptional profiling in human bladder carcinoma cells after application of L-Type amino acid transporter inhibitors. Toxicogenomics International Forum 2004, Kyoto, Oct 12, 2004.

安西尚彦, 宮崎博喜, 平田拓, Arthit Chairoungdua, 榎本 篤, 金井好克, 遠藤 仁: マルチバレル PDZ ドメインタンパク質による腎尿酸トランスポーター-URAT の輸送調節. 第 77 回日本生

化学会大会, 横浜, 平成 16 年 10 月 13 日.

亀山 恵, 竹口紀晃, 田淵圭章, 浅野真司, Arthit Chairoungdua, 金井好克: ヒト癌細胞における L 型アミノ酸トランスポーター-1 のサブユニット間相互作用の役割, 第 77 回日本生化学会大会, 横浜, 平成 16 年 10 月 13 日.

安西尚彦, 宮崎博喜, 野城理絵, Chiroungdua A, 平田 拓, 金井好克, 遠藤 仁: PDZ ドメインタンパク質 PDZK1 による尿酸トランスポーター-URAT1 輸送機能制御. 第 111 回日本薬理学会関東部会, つくば, 平成 16 年 10 月 23 日.

金井好克: 尿細管トランスポーター: ポストゲノムの視点から. 第 34 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 平成 16 年 11 月 5 日.

金井好克: アミノ酸トランスポーターの上皮細胞における極性集積と細胞膜移行を規定する因子の探索. 生理学研究所研究会「生体防御の最前線: 上皮輸送制御因子の構造活性相関」, 岡崎, 平成 16 年 11 月 16 日.

金井好克: 尿酸トランスポーターの機能制御と疾患. 第 26 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 東京, 平成 16 年 11 月 26 日.

安西尚彦, 宮崎博喜, 平田 拓, 坂田 武, 金井好克, 遠藤 仁: 有機

アニオントランスポーターOAT4 と 2 つの PDZ タンパク質との相互作用. 第 27 回日本分子生物学会年会, 神戸, 平成 16 年 12 月 8 日.

金井好克: ヘテロ二重体型アミノ酸トランスポーターの細胞内極性集積の機序. 生理学研究所研究会「生体防御の最前線: 上皮輸送制御因子の構造活性相関」, 岡崎, 平成 16 年 11 月 16 日.

金井好克: 有機溶質トランスポーターを巡るタンパク質間相互作用: トランスポーターの機能協調を可能とする分子複合体の探索. 日本生体エネルギー研究会 (JBEG) 第 30 回 JBEG2004「膜と輸送とエネルギーと」, 大阪, 平成 16 年 12 月 17 日.

金井好克: ヘテロ二重体型アミノ酸トランスポーターの細胞内極性集積の機序. 日本生物物理学会シンポジウム, 京都, 平成 16 年 12 月 14 日

Kanai Y: The role of amino acid transporters in the methylmercury transport. NIIMD Forum 2005-Pre-Conference- Current problems in risk evaluation and risk management of methylmercury and cadmium. メチル水銀とカドミウムの生体影響に関する合同ワークショップ, 水俣, 平成 17 年 1 月 13 日.

Kanai Y: The role of amino acid transporters in the methylmercury

transport. NIIMD Forum 2005 'Joint Workshop on Health Effects of Methylmercury and Cadmium. メチル水銀とカドミウムの生体影響に関する合同ワークショップ, 水俣, 平成 17 年 1 月 13 日.

金井好克: アミノ酸輸送体阻害薬による細胞増殖抑制の細胞内機序と遺伝子発現解析. トキシコゲノミクスを用いた医薬品安全性評価予測システムの構築とその基盤に関する研究・報告会. 渋谷, 東京, 平成 17 年 1 月 25 日.

高橋真美、坂野克久、仁保直子、杉村 隆、若林敬二。高脂血症／糖尿病モデル OLETF ラットにおけるアゾキシメタン誘発大腸アベラントクリプトの形成。第 11 回日本がん予防研究会。東京、平成 16 年 7 月 16 日。

仁保直子、北村知宏、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。EP1 選択的阻害剤 ONO-8711 の AOM 誘発ラット大腸発がん抑制作用。第 11 回日本がん予防研究会。東京、平成 16 年 7 月 16 日。

竹内良人、高橋真美、仁保直子、杉村 隆、若林敬二。BOP 誘発ハムスター膀胱がんにおける基礎飼料の影響。第 63 回日本癌学会総会。福岡、平成 16 年 9 月 29 日。

松原智史、柴田英之、高橋真美、石川文保、横倉照男、杉村 隆、若林敬二。スナネズミの H. pylori 誘発胃炎における炎症性蛋白質の発現。第 63 回日本癌学

会総会. 福岡、平成 16 年 9 月 29 日。

庄司 豊、高橋真美、高須賀信夫、仁保直子、成宮 周、杉村 隆、若林敬二。
マウス皮膚発がんにおけるプロスタグランジン E2 受容体 EP3 欠損の影響。第 63 回日本癌学会総会。福岡、平成 16 年 9 月 29 日。

仁保直子、武藤倫弘、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。Apc 遺伝子欠損マウスにおける高脂血症と腸ポリープ形成との関連。第 63 回日本癌学会総会。福岡、平成 16 年 10 月 1 日。

武藤倫弘、仁保直子、北村知宏、高橋真美、杉村 隆、若林敬二。AOM 誘発ラット大腸発がんに対する EP1 選択的阻害剤 ONO-8711 の発がん抑制作用。第 63 回日本癌学会総会。福岡、平成 16 年 10 月 1 日。

Mutoh, M., Niho, N., Takahashi, M., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation by a PPAR gamma ligand, pioglitazone, in Apc-deficient mice. The 3rd Annual AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research, #C41 (poster). Seattle, Washington, USA. October, 16-20, 2004.

2. 論文発表

T. Urushidani and T. Nagao.

Toxicogenomics: Japanese Initiative. Handbook of Toxicogenomics. Ed. by J. Borlak, Wiley-VCH, 2005, p.623-631.

Ito K., Kajikawa S., Nii A., Hanada T., and Doi K. Nitrofurazone-induced gene expressions in rat hepatocytes and their modification by N-acetylcysteine. *Exp. Toxicol. Pathol.*, in press.

Katayama K., Ueno M., Yamauchi H., Nakayama H., and Doi K. Microarray analysis of genes in the fetal central nervous system after ethylnitrosourea administration. *Develop. Reprod. Toxicol.*, in press.

Ejiri N., Katayama K., Kiyosawa N., Baba Y., and Doi K. Microarray analysis on CYPs expression in pregnant rats after treatment with pregnenolone-16alpha-carbonitrile and Phenobarbital. *Exp. Mol. Pathol.*, 78, 71-77, 2005.

Ejiri N., Katayama K., and Doi K. Induction of cytochrome P450 isozymes by phenobarbital in pregnant rat fetal livers and placenta. *Exp. Mol. Pathol.*, 78, 150-155, 2005.

Kume E., Aruga C., Takahashi K., Miwa S., Ito M., Fujimura H., Toriumi W., Kitamura K., and Doi K. Gene expression profiling in streptozotocin

- treated mouse liver using DNA microarray. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 56, 235-244, 2005.
- Kume E., Aruga C., Takahashi K., Miwa S., Dekura E., Ito M., Fujimura H., Toriumi W., and Doi K. Morphological and gene expression analysis in mouse primary culture hepatocytes exposed to streptozotocin. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 56, 245-253, 2005.
- Katayama K., Ueno M., Yamauchi H., Nagata T., Nakayama H., and Doi K. Ethylnitrosourea induces neural progenitor cell apoptosis after S-phase accumulation in a p53-dependent manner. *Neurobiol. Dis.*, 18, 218-225, 2005.
- He X. J., Ejiri N., Nakayama H., and Doi K. Effects of pregnancy on CYPs protein expression in rat liver. *Exp. Mol. Pathol.*, 78, 64-70, 2005.
- Yamauchi H., Katayama K., Ueno M., Uetsuka K., Nakayama H., and Doi K. Involvement of p53 in 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine-induced trophoblastic cell apoptosis and impaired proliferation in rat placenta. *Biol. Reprod.*, 70, 1762-1767, 2004.
- Yamauchi H., Katayama K., Ueno M., Uetsuka K., Nakayama H., and Doi K. Involvement of p53 in 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine-induced rat fetal brain lesions. *Neurotox. Teratol.*, 26, 579-586, 2004.
- Sehata S., Kiyosawa N., Makino T., Atsumi F., Ito K., Yamoto T., Teranishi M., Baba Y., Uetsuka K., Nakayama H., and Doi K. Morphological and microarray analysis of T-2 toxin-induced fetal brain brain lesion. *Food Chem. Toxicol.*, 42, 1727-1736, 2004.
- Sehata S., Kiyosawa N., Sakuma S., Ito K., Yamoto T., Teranishi M., Uetsuka K., Nakayama H., and Doi K. Gene expression profiles in pregnant rats treated with T-2 toxin. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 55, 357-366, 2004.
- Baba Y. and Doi K. MHC class II-related genes expression in porcine-serum-induced rat hepatic fibrosis. *Exp. Mol. Pathol.*, 77, 214-221, 2004.
- Sehata S., Teranishi M., Yamoto T., Matsunuma N., and Doi K. T-2 toxin-induced toxicity in pregnant rats-histopathology and gene expression profiles- Proceedings of International Symposium of Mycotoxicology, Kagawa. Japanese Association of Mycotoxicology, pp33-39, 2004.
- Kume E., Fujimura H., Matsuki N., Ito M., Aruga C., Toriumi W., Kitamura K.,

- and Doi K. Hepatic changes in the acute phase of streptozotocin (SZ)-induced diabetes in mice. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 55, 467-480, 2004.
- Sakata T, Anzai N, Shin HJ, Norhiro R, Hirata T, Yokoyama H, Kanai Y and Endou H.: Novel single nucleotide polymorphisms of organic cation transporter 1 (*SLC22A1*) affecting transport functions. *Biochem Biophys Res Comm.* 313: 789-793, 2004.
- Verrey F, Closs EI, Wagner CA, Palacin M, Endou H, Kanai Y.: CATs and HATs: the SLC7 family of amino acid transporters. *Pflugers Arch.* 447:532-542, 2004.
- Ekaratanawong S, Anzai N, Jutabha P, Miyazaki H, Noshiro R, Takeda M, Kanai Y and Endou H.: Human organic anion transporter 4 is a renal apical organic anion / dicarboxylate exchanger in the proximal tubules. *J Pharmacol Sci* 94:297-304, 2004.
- Yoon JH, Kim YB, Kim MS, Park JC, Cook JK, Kook KK, Jung HM, Kim SG, Yoo H, Ko YM, Lee SH, Kim BY, Chun HS, Kanai Y, Endou H and Kim DK: Expression and functional characterization of the system L amino acid transporter in KB human oral epidermoid carcinoma cells. *Cancer Lett.* 205: 215-226, 2004.
- Park JC, Kim YB, Yoon H, Kim HJ, Kim SN, Kanai Y, Endou H and Kim DK: Preferential expression of L-type amino acid transporter 1 in ameloblasts during rat tooth development. *Anat Histol Embryol* 33:119-124, 2004.
- Anzai N, Miyazaki H, Noshiro R, Khandang S, Chairoungdua A, Shin HJ, Enomoto A, Sakamoto S, Hirata T, Tomita K, Kanai Y and Endou H: The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus. *J Biol Chem* 279(44): 45942-45950, 2004.
- Kim do K, Kim IJ, Hwang S, Kook JH, Lee MC, Shin BA, Bae CS, Yoon JH, Ahn SG, Kim SA, Kanai Y, Endou H, Kim JK. System L-amino acid transporters are differently expressed in rat astrocyte and C6 glioma cells. *Neurosci Res.* 50(4):437-46, 2004,
- Nishida A, Iwata H, Kudo Y, Kobayashi T, Matsuoka Y, Kanai Y, Endou H. Measurement of glutamate uptake and reversed transport by rat synaptosome transporters. *Biol Pharm Bull.* 27(6):813-6, 2004.
- Nishida A, Iwata H, Kudo Y, Kobayashi T, Matsuoka Y, Kanai Y, Endou H. Nicergoline enhances glutamate uptake via glutamate transporters in rat cortical synaptosomes. *Biol Pharm Bull.*

27(6):817-20, 2004.

Kim do K, Ahn SG, Park JC, Kanai Y, Endou H, Yoon JH. Expression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and 4F2 heavy chain (4F2hc) in oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *Anticancer Res.* 24(3a):1671-5, 2004.

Takabe W, Kanai Y, Chairoungdua A, Shibata N, Toi S, Kobayashi M, Kodama T, Noguchi N. Lysophosphatidylcholine enhances cytokine production of endothelial cells via induction of L-type amino acid transporter 1 and cell surface antigen 4F2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24(9):1640-5, 2004.

Kleta R, Romeo E, Ristic Z, Ohura T, Stuart C, Arcos-Burgos M, Dave MH, Wagner CA, Camargo SR, Inoue S, Matsuura N, Helip-Wooley A, Bockenbauer D, Warth R, Bernardini I, Visser G, Eggermann T, Lee P, Chairoungdua A, Jutabha P, Babu E, Nilwarangkoon S, Anzai N, Kanai Y, Verrey F, Gahl WA, Koizumi A. Mutations in SLC6A19, encoding B⁰AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet.* 36(9):999-1002, 2004.

Palacin M, Kanai Y. The ancillary proteins of HATs: SLC3 family of amino acid transporters. *Pflugers Arch.* 447(5):490-4, 2004.

Kanai Y, Hediger MA. The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1: molecular, physiological and pharmacological aspects. *Pflugers Arch.* 447(5):469-79, 2004.

細山田 真、金井 好克、遠藤 仁：尿酸トランスポーターの分子実体、*Gout and Nucleic Acid Metabolism* 28(1), 1-5, 2004.

金井 好克：尿素トランスポーターの分子実体と尿濃縮における役割、腎と透析 57(4)、478-482、2004

金井 好克：近位尿細管輸送機能異常—基礎医学的観点から、腎と透析 58(2)、185-189、2005。

金井 好克：グリア細胞のシスチノーグ ルタミン酸交換輸送機構と酸化ストレス、*Clinical Neuroscience* 23(2)、219-222、2005。

金井 好克：シスチン尿症、先端医療シリーズ 31 腎臓病—診断と治療の最前線、浅野泰、下条文武、秋澤忠男編、pp. 49-54、先端医療技術研究所、東京、2004。

金井 好克：アミノ酸代謝、腎臓ナビゲーター、浦信行、柏原直樹、熊谷裕生、竹内和久編、pp. 48-49、メディカルレビュー社、東京、2004。

Shoji, Y., Takahashi, M., Kitamura T., Watanabe K., Kawamori, T., Maruyama, T.,

- Sugimoto, Y., Negishi, M., Narumiya, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Down-regulation of prostaglandin E receptor subtype EP₃ during colon cancer development. *Gut* (2004), 53: 1151-1158.
- Matsubara, S., Shibata, H., Takahashi, M., Ishikawa, F., Yokokura T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Cloning of Mongolian gerbil cDNAs encoding inflammatory proteins, and their expression in glandular stomach during *H. pylori* infection. *Cancer Sci.* (2004), 95: 798-802.
- Kawamori, T., Totsuka, Y., Uchiya, N., Kitamura, T., Shibata, H., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Carcinogenicity of aminophenylnorharman, a possible novel endogenous mutagen, formed from norharman and anilin, in F344 rats. *Carcinogenesis.* (2004), 25: 1967-1972.
- Takahashi, M., Wakabayashi, K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents. *Cancer Sci.* (2004), 95: 475-480.
- Nishigaki, R., Totsuka, Y., Takamura-Enya, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Identification of cytochrome P-450s involved in the formation of APNH from norharman and aniline. *Mutat. Res.* (2004), 562: 19-25.
- Kitamura, T., Itoh, M., Noda, T., Matsuura, M., Wakabayashi, K. Combined effects of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selective inhibitors on intestinal tumorigenesis in *adenomatous polyposis coli* gene knockout mice. *Int. J. Cancer* (2004), 109: 576-580.
- Totsuka, Y., Takamura-Enya, T., Nishigaki, R., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Mutagens formed from β -carboline with aromatic amines. *J. Chromatography B* (2004), 802: 135-141.

H. 知的財産権の出願・登録状況

「中性アミノ酸トランスポーターによる癌の検出法、及びそのためのキット」
特願 2004-76282

トキシコゲノミクスプロジェクトの現状と展望ー1. 遺伝子発現解析

国立医薬品食品衛生研究所
大阪支所医薬基盤研究施設
基盤研究第1プロジェクト

トキシコゲノミクスプロジェクト

漆谷徹郎

プロジェクトの特徴

- 1) 定量的に優れたAffymetrix社GeneChipを採用。
DNA量に基づいたSpike RNAを添加して細胞1個あたりのmRNA量を評価する手法も採用
- 2) 全被検化合物150は標準的医薬品が中心であり、臨床で副作用が明らかとなり開発・市販中止となった薬物や、企業提供の独自化合物を多く含む
- 3) 十分な用量・時間設定のもとに得られた各種毒性学的データのフルセットを、遺伝子発現データとリンクさせ、かつ口途情報と有機的に結びつけ、統合データベースとして構築する
- 4) 種差のブリッジングを考慮している

実験プロトコール: in vivo

- ・ **動物**

Sprague-Dawley male SPF rats, 6 weeks

これまでの膨大な毒性データの蓄積
全ゲノム解析が完了する

- ・ **対象臓器**

肝臓、腎臓

- ・ **検査対象**

血液学、血液生化学、病理組織、臓器重量、
体重、摂餌量、全身状態、剖検時所見

実験プロトコール: in vivo

- ・ **群構成**

1 群 5 匹、3 匹を GeneChip 解析

- ・ **用量**

0、低用量、中用量、高用量、原則的に経口

- ・ **単回投与試験**

4 時点 (3, 6, 9, 24 時間後剖検)

- ・ **連続投与試験**

4 時点 (3, 7, 14, 28 日間連続投与、翌日剖検)

実験プロトコール:in vitro

ラット肝臓一次培養細胞

0、低、中、高濃度; 2, 8, 24 時間処理
細胞生存率・GeneChip解析

ヒト肝臓一次培養細胞

0、低、中、高濃度; 2, 8, 24 時間処理
細胞生存率・GeneChip解析

例1: 溶媒対照群 GeneChip RAE230A

対象臓器: 肝臓

単回投与: 溶媒 (0.5% MC or Corn oil) 経口投与

剖検 3, 6, 9, 24 時間

サーカディアン遺伝子を検出できる

反復投与: 溶媒 経口投与

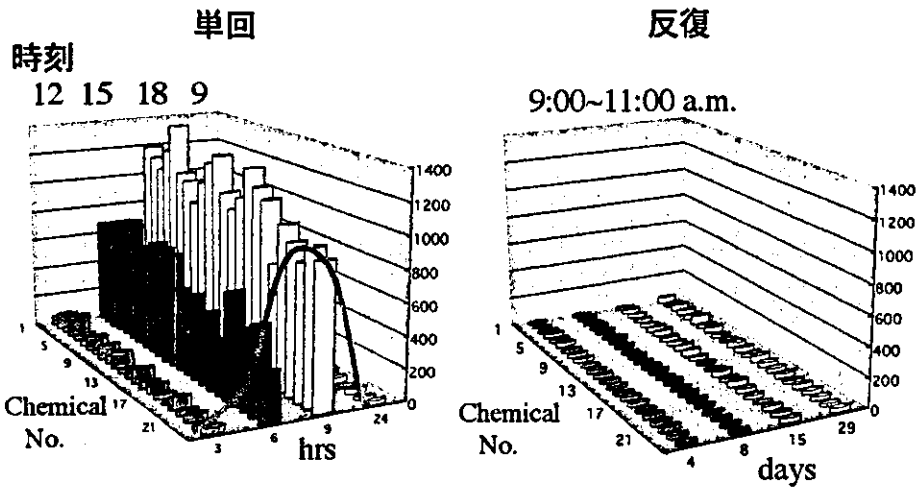
3, 7, 14, 28 日間連続投与 (午前中)

剖検 最終投与後24時間

週令で変化する遺伝子を検出できる

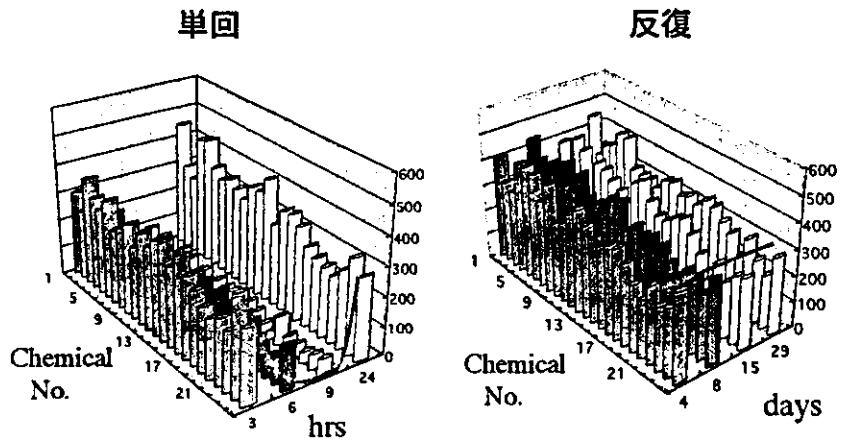
溶媒対照群：サーカディアン遺伝子 - 1

D site albumin promoter binding protein

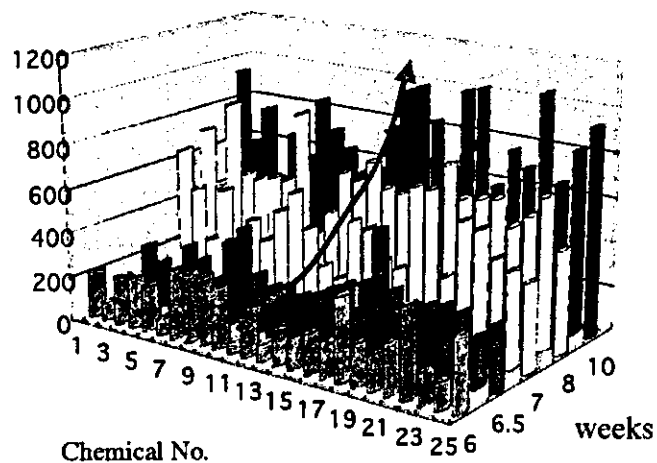


溶媒対照群：サーカディアン遺伝子 - 2

aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like



CYP3A9 の発現は週令に従い増加する (6週～10週)



トキシコロジストフレンドリーな データベース

- ・ 品質保証されたデータ群
- ・ 用量・時間依存性が確認可能
- ・ 連続投与した結果のフェノタイプが確認可能
- ・ 毒性メカニズムに特化した処理

他の毒性関連データベースとの比較

- よくあるパターン

“毒性用量” (+薬理量)

単回投与3用量1時点(+連続投与3日・・・)

ヒト肝細胞由来セルライン、化合物種多数

既報に基づいた化合物特異的プロトコール

・
・
・

Omeprazole 病理まとめ

ある用量で連投すると病理変化が出る
ある時点で用量を上げると病理変化が出る

Omeprazole

100mg/kg

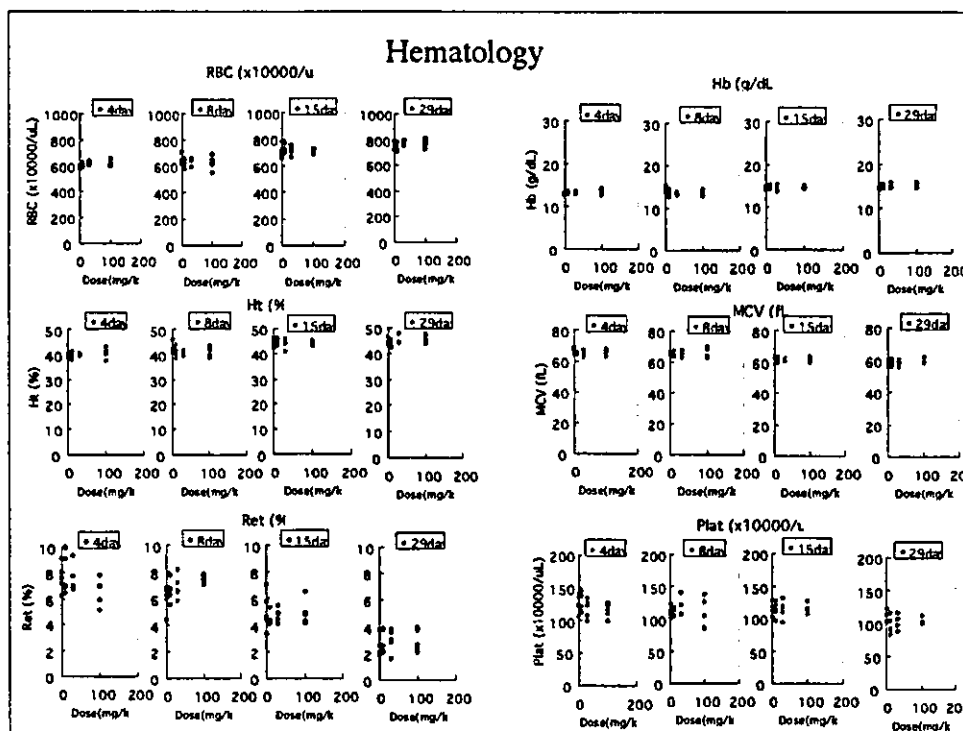
Pathological Findings	3hr	6hr	9hr	1day	4day	8day	15day	29day
Periportal / Change, eosinophilic			slight(2)					
Necrosis		minimal			minimal	minimal		
Centrilobular / Hypertrophy							slight(1)	moderate(2)
Portal / Cellular infiltration								
Cellular infiltration						minimal		

300mg/kg

Pathological Findings	3hr	6hr	9hr	1day	4day	8day	15day	29day
Periportal / Change, eosinophilic		slight(3)	slight(4)					
Necrosis		minimal	minimal				minimal	
Centrilobular / Hypertrophy					slight(1)	slight(2)	slight(3)	moderate(4)
Portal / Cellular infiltration							minimal	
Cellular infiltration						minimal	minimal	

1000mg/kg

Pathological Findings	3hr	6hr	9hr	1day	4day	8day	15day	29day
Periportal / Change, eosinophilic		slight(3)	moderate(2)					
Necrosis		minimal						
Centrilobular / Hypertrophy						moderate(1)	slight(2)	moderate(3)
Portal / Cellular infiltration						minimal		
Cellular infiltration						minimal		



Omeprazole : 病理・生化学

	Compound T2: Omeprazole							
	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d
Necrosis								
Periportal / eosinophilic hypertrophy								
Cellular infiltration								
Total Body Weight								
Relative Liver Weight								
RBC								
Hb								
Ht								
MCV								
MCH								
Ret								
Plat								
WBC								
APTT								
Fbg								
ALP								
TC								
TG								
PL								
Glu								
BUN								
AST(GOT)								
ALT (GPT)								
LDH								
γ-GTP								

Dose-dependent increase:

Dose-dependent decrease:

Omeprazoleによる遺伝子変化

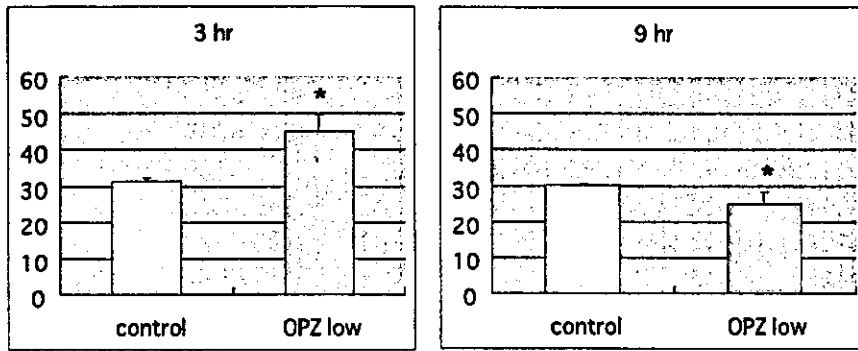
P<0.05 36883 P<0.001 1639

380784 380784

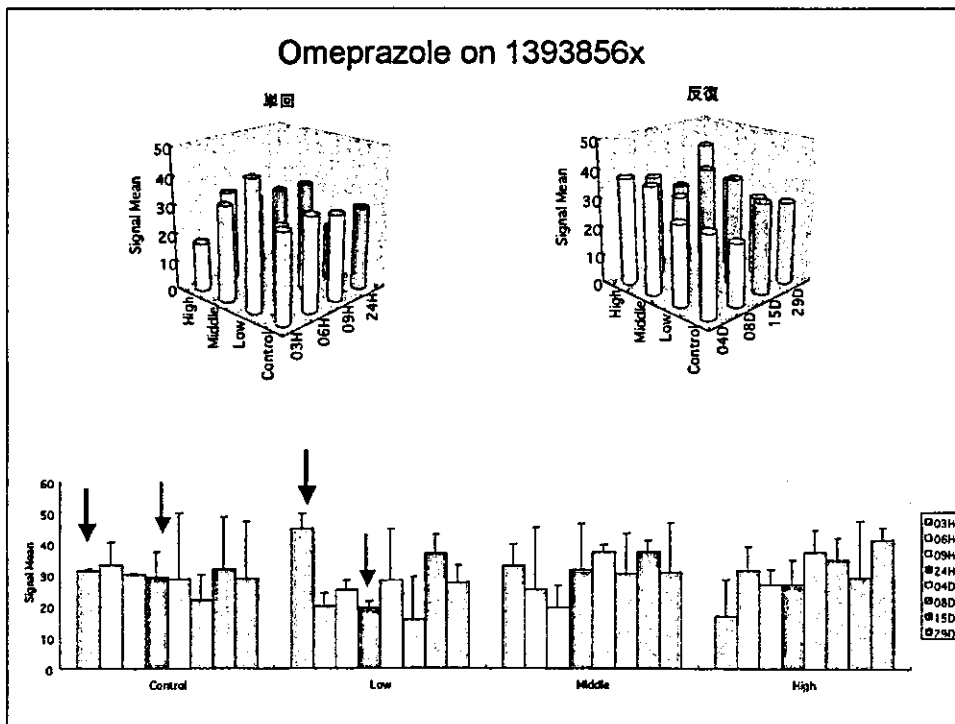
ProbeID	GeneName	3h			6h			9h			24h			3d			7d			14d			28d		
		L	M	H	L	M	H	L	M	H	L	M	H	L	M	H	L	M	H	L	M	H	L	M	H
136745	SMT3 suppressor of mif two 3 ho																								
136745	cell division cycle 37 homolog (S.																								
136745	beta prime GCP																								
136745	valosin-containing protein																								
136745	ubiquitin-conjugating enzyme E2																								
136745	beclin 1 (coiled-coil, mrosin-like B																								
136745	lysophospholipase II																								
136745	ADP-ribosylation factor 1																								
136746	guanosine diphosphate dissociati																								
136746	coatamer protein complex, subun																								
136746	calpain small subunit 1																								
136746	B-cell receptor-associated protei																								
136746	slah binding protein 1 FBP interac																								
136746	defender against cell death 1																								
136746	Similar to splicing factor Prp8																								
136746	Similar to nitrogen fixation cluste																								
136746	Similar to leucine-rich-domain inte																								
136746	eukaryotic translation initiation fa																								
136747	Similar to SAR1a gene homolog																								
136747	Similar to Potr2e protein																								
136747	NA																								
136747	Similar to Mitochondrial import re																								
136747	alpha3-fucosyltransferase 11																								
136747	cell division cycle 42 homolog S.																								
136747	Similar to signal recognition parti																								
136747	Similar to Mylk protein																								
136747	Similar to serine protease OMI																								
136747	Transcribed sequence with strong																								
136748	NA																								
136748	Similar to vacuolar protein sorting																								
136748	Transcribed sequence with strong																								
136748	Similar to RIKEN cDNA 3110001D03																								
136748	Transcribed sequence with strong																								
136748	Similar to transcription elongator																								
136748	Similar to zinc finger protein 289																								

	3h	6h	9h	24h	3d	7d	14d	28d
1393739	NA							
1393751	Transcribed sequence with moderate							
1393759	NA							
1393766	NA							
1393767	NA							
1393770	NA							
1393799	alpha thalassemia mental retardat							
1393829	wound inducible transcript 3.0							
1393841	Similar to hypothetical protein FL							
1393856	Similar to C11orf17 protein							
1393860	Similar to flavoprotein oxidoreduc							
1393861	strain Fischer nuclear receptor CAR							
1393867	NA							
1393869	Transcribed sequences							
1393870	Transcribed sequence							
1393873	Transcribed sequence with strong							
1393886	NA							
1393888	NA							
1393889	NA							
1393891	Similar to Collagen alpha 1 VIII chr							
1393894	Transcribed sequences							
1393902	Similar to estradiol 17beta-dehydr							
1393907	Similar to Pentide YY precursor P1							
1393908	Transcribed sequence with moderate							
1393915	Similar to putative transmembran							
1393920	NA							
1393933	Similar to gp250 precursor							
1393934	NA							
1393941	NA							
1393946	Similar to neural specific sr prote							
1393962	NA							
1393963	bovine alveol DNA alveolase A							
1393976	NA							
1393979	NA							
1393985	Transcribed sequence with weak							
1393988	NA							
1393993	NA							
1394007	Transcribed sequence with strong							
1394008	Similar to Ciliary neurotrophic fac							
1394012	Similar to Ab2-064							
1394014	Similar to PHD zinc finger transcr							
1394026	Transcribed sequences							
1394061	Transcribed sequences							
1394066	Similar to GIL-2 related mol							

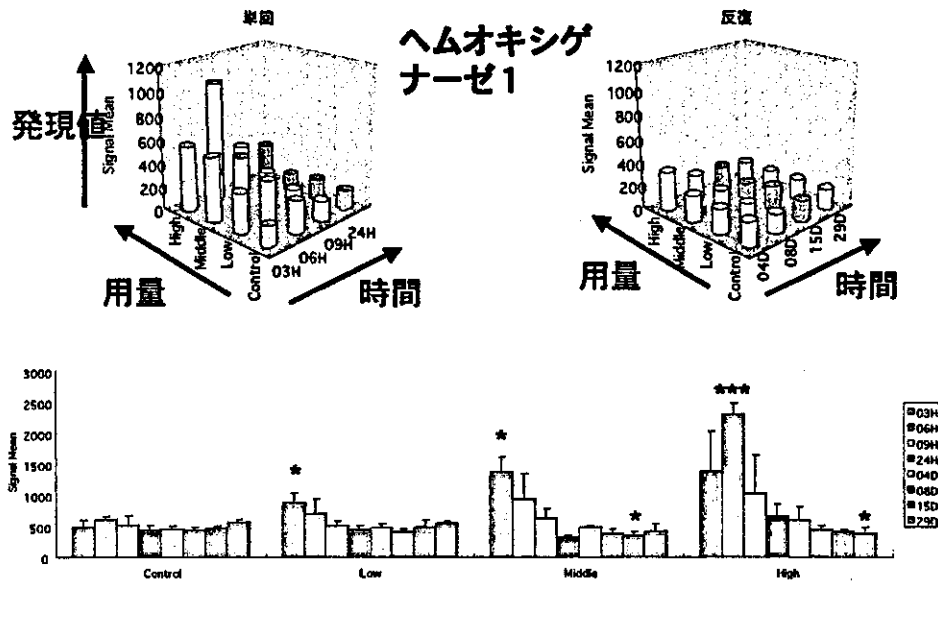
Omeprazole on 1393856x



Omeprazole on 1393856x



Omeprazoleによる遺伝子発現変化 (肝臓: N = 3)



Omeprazoleの作用に関して、合理的な結論

1. 1393856x遺伝子の変化の結果は信用できない
2. Hmox1の発現が誘導され、ピークは投与3～6時間であった。連続投与によってもほとんど変化しないか、若干低下する

低用量のみの実験を行っていた場合

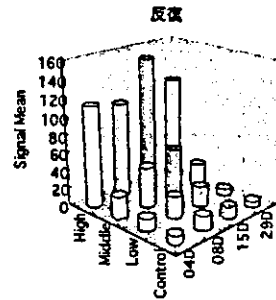
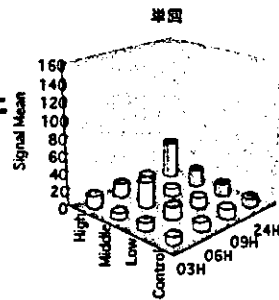
1. 投与後3時間での評価: 1393856xとHmox1は上昇する。
2. 投与9時間での評価: 1393856xは低下し、Hmox1は不変

3用量で行った場合

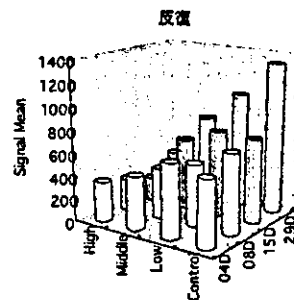
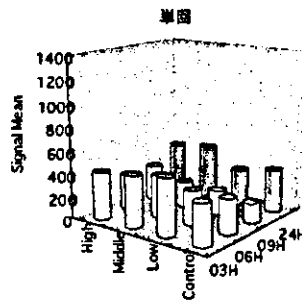
1. 1393856x遺伝子の変化の結果は信用できない
2. Hmox1の上昇を検出できるのは投与3～6時間後に剖検するときのみである。

Omeprazoleによる遺伝子発現変化 (肝臓: N=3)

グルタチオン
Sトランスフェ
ラーゼYb4



CYP3A9

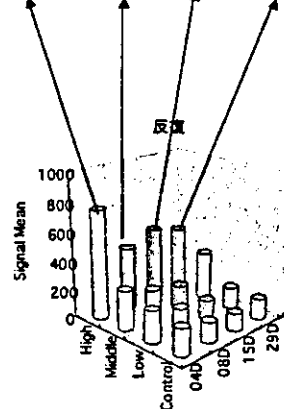
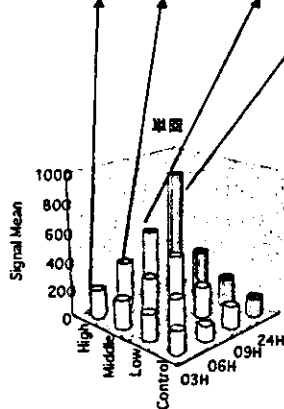


Dose-dependent increase:
 Dose-dependent decrease:



	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d
Necrosis								
Periportal / eosinophilic hypertrophy								
Cellular infiltration								

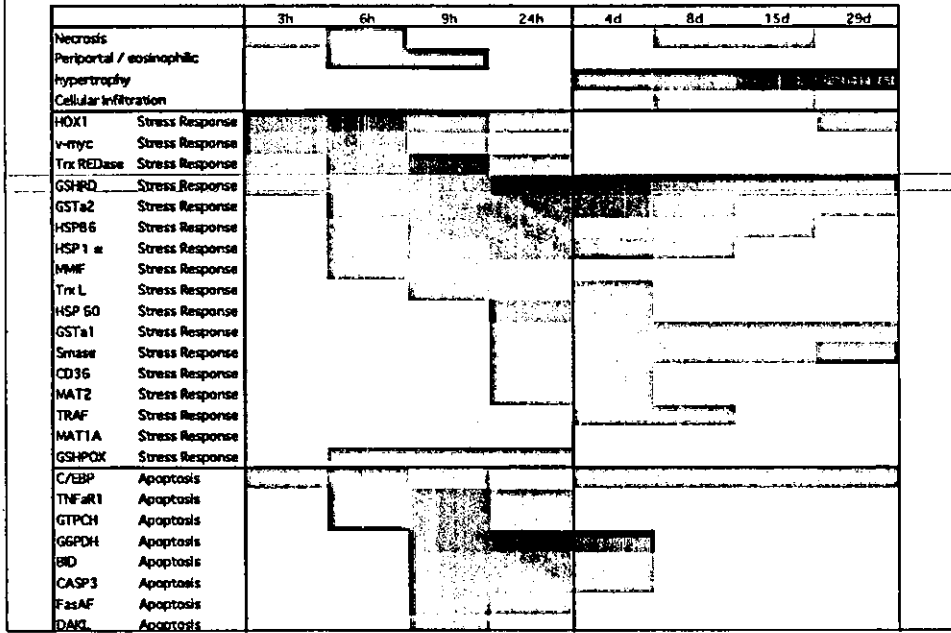
グルタチオンレダクターゼ

IGSHRD Stress Response



Omeprazole: Summary
Pathology/Gene Expression

Dose-dependent increase: 
Dose-dependent decrease: 



ProbelD Gene	3h	6h	9h	24h	3d	7d	14d	28d		3h	6h	9h	24h	3d	7d	14d	28d
	MHI	MHI	MHI	MHI	MHI	MHI	MHI	MHI									
137008:Hmx1	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
136970:Epas1	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
137605:Cry11	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
136757:Hspb1	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
136773:Ca2	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
138885:Hspca	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
138781:Keap1	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
138697:Ca3	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
137533:HSP84	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
137168:Canx	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
137700:TCP-1	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
138304:KelchL	*	*	*	*	*	*	*	*	stress								
139879:Txnr1	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
137194:GSTth3	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
136787:TxnL2	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
136906:Gsr	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
136818:Gsta2	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
137590:GstM4	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
137229:Gst8	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
138812:Gstp2	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
137259:GST2	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
136770:Glx1	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
136835:Gstt1	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
137036:Gss	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
137407:Gpx2	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
136796:Prdx6	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
138925:Vnn1	*	*	*	*	*	*	*	*	redox								
138348:mdm2	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
138744:Btdb1	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
136762:Dapld	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
136968:Bid	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
138769:Casp3	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
136994:Dap	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
136999:Faf1	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
136854:Nol3	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
138917:CIDE	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
136783:Tp53	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								
136853:Rd3	*	*	*	*	*	*	*	*	apoptosis								

