

## 化学物質一覧

一覧表の一部: TTG No. 1~33まで

| TTG No. | Chemical Name             | Category | Exposure | Effect | Remarks |
|---------|---------------------------|----------|----------|--------|---------|
| 1       | Isosazid                  | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 2       | Clozapin                  | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 3       | Acetaminophen             | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 4       | Paracetamol               | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 5       | Valproic Acid             | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 6       | Thalidomide               | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 7       | Sodium arsenite (NaAsH2O) | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 8       | Paracetamol               | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 9       | Methoprene                | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 10      | Acetophenone              | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 11      | Carbaryl                  | Medicine | ...      | ...    | ...     |
| 12      | Citric acid               | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 13      | Hydroxyacetic Acid        | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 14      | Formalin                  | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 15      | Caffeine                  | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 16      | Diethylstilbestrol        | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 17      | Bisphenol A               | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 18      | Genistein                 | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 19      | Testosterone propionate   | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 20      | Clofibrate                | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 21      | Troglozone                | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 22      | Levotyrosine              | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 23      | All-trans-retinoic acid   | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 24      | 9-cis-retenoic acid       | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 25      | Methoprene acid           | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 26      | Tributyltin               | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 27      | TCDF                      | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 28      | TCDF                      | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 29      | Indigo                    | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 30      | 3-methylcholanthrene      | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 31      | Dexamethasone             | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 32      | 2,4-dinitrophenol         | Food     | ...      | ...    | ...     |
| 33      | 4-aminobiphenyl           | Food     | ...      | ...    | ...     |

- ・肝臓に作用する化学物質を主に選んだ。
- ・TTG No (実験番号)をつけ、整理した。
- ・肝臓は全化学物質で解析対象とした。
- ・腎臓は全化学物質について採取対象とし、6化学物質を解析した。
- ・肺は8化学物質を解析した。
- ・核内受容体作用性物質(14種類)は精製も採取し解析した。
- ・異なるマウス系統(基本系統C57BL/6J/C3H、比較系統C3H)を用いた解析を行った(1種類)。
- ・投与量範囲を定めた解析を5化学物質について行った。

### 化学物質:カテゴリー分類

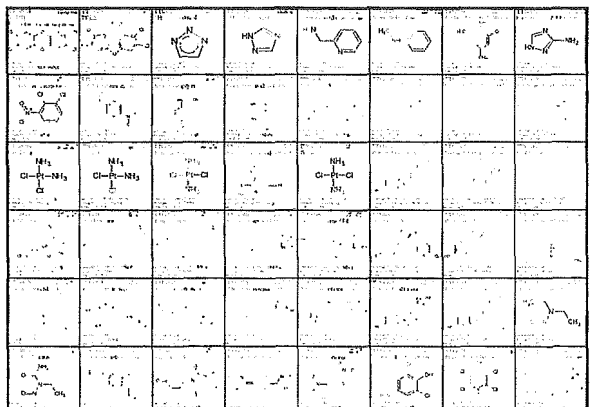
| 医薬品                       | 化学名                          | 核内受容体作用性物質              |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Isosazid                  | 2,4-dinitrophenol            | Ethylstilbestrol        |
| Clozapin                  | 4-aminobiphenyl              | Bisphenol A             |
| Acetaminophen             | Pentachlorophenol            | Genistein               |
| Paracetamol               | 2-Aminomethylpyridine        | Testosterone propionate |
| Valproic Acid             | 2-Vinylpyridine              | Clofibrate              |
| Thalidomide               | 1,2,3-Triazole               | Troglozone              |
| Sodium arsenite (NaAsH2O) | 1,2,4-Triazole               | Levotyrosine            |
|                           | 3-Amino-1H-1,2,4-triazole    | All-trans-retinoic acid |
|                           | N-Methylamine                | 9-cis-retenoic acid     |
|                           | 2-Chloro-4,6-dimethylaniline | Methoprene acid         |
|                           | 1,2-Dichloro-3-nitrobenzene  | Tributyltin             |
|                           | 4-Ethynitrobenzene           | TCDF                    |
|                           |                              | TCDF                    |
|                           |                              | Indigo                  |
|                           |                              | 3-methylcholanthrene    |
|                           |                              | Dexamethasone           |

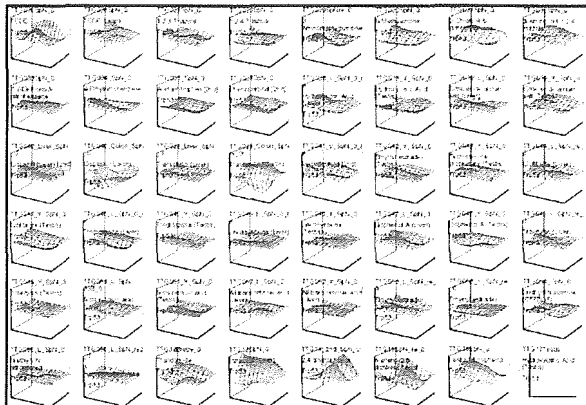
### 化学物質:カテゴリー分類

| 医薬品                       | 化学名                          | 核内受容体作用性物質              |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Isosazid                  | 2,4-dinitrophenol            | Ethylstilbestrol        |
| Clozapin                  | 4-aminobiphenyl              | Bisphenol A             |
| Acetaminophen             | Pentachlorophenol            | Genistein               |
| Paracetamol               | 2-Aminomethylpyridine        | Testosterone propionate |
| Valproic Acid             | 2-Vinylpyridine              | Clofibrate              |
| Thalidomide               | 1,2,3-Triazole               | Troglozone              |
| Sodium arsenite (NaAsH2O) | 1,2,4-Triazole               | Levotyrosine            |
|                           | 3-Amino-1H-1,2,4-triazole    | All-trans-retinoic acid |
|                           | N-Methylamine                | 9-cis-retenoic acid     |
|                           | 2-Chloro-4,6-dimethylaniline | Methoprene acid         |
|                           | 1,2-Dichloro-3-nitrobenzene  | Tributyltin             |
|                           | 4-Ethynitrobenzene           | TCDF                    |
|                           |                              | TCDF                    |
|                           |                              | Indigo                  |
|                           |                              | 3-methylcholanthrene    |
|                           |                              | Dexamethasone           |

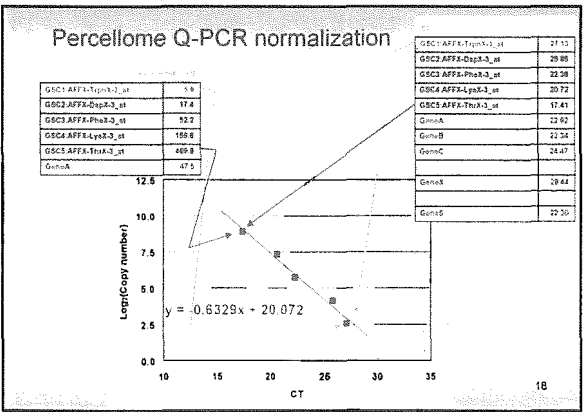
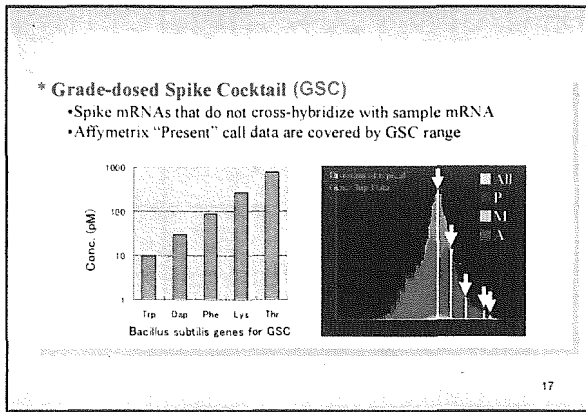
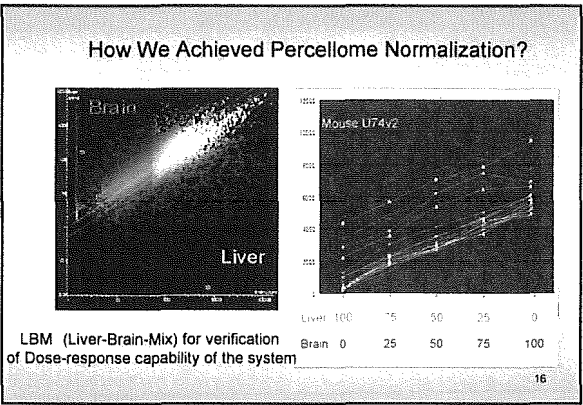
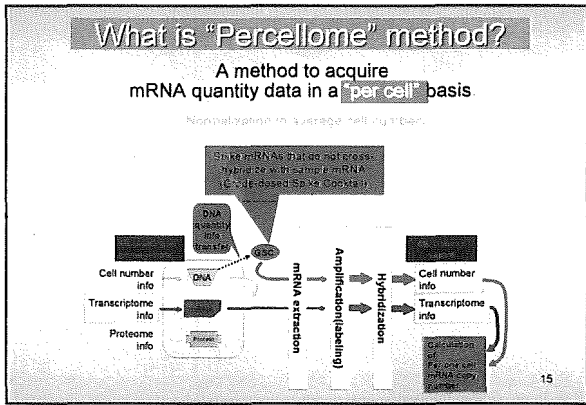
### 化学物質:カテゴリー分類

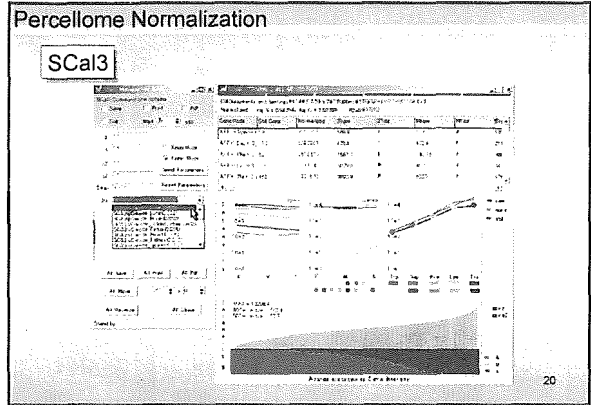
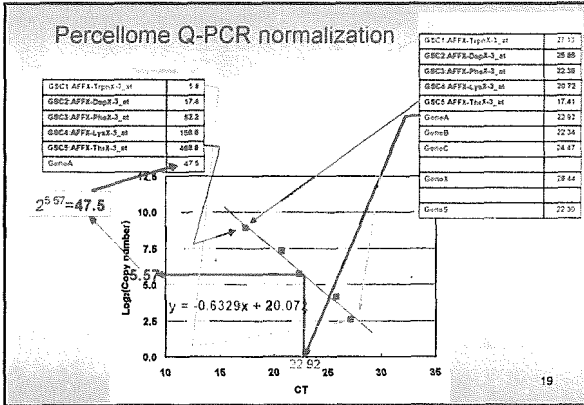
| 医薬品                       | 化学名                          | 核内受容体作用性物質              |
|---------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Isosazid                  | 2,4-dinitrophenol            | Ethylstilbestrol        |
| Clozapin                  | 4-aminobiphenyl              | Bisphenol A             |
| Acetaminophen             | Pentachlorophenol            | Genistein               |
| Paracetamol               | 2-Aminomethylpyridine        | Testosterone propionate |
| Valproic Acid             | 2-Vinylpyridine              | Clofibrate              |
| Thalidomide               | 1,2,3-Triazole               | Troglozone              |
| Sodium arsenite (NaAsH2O) | 1,2,4-Triazole               | Levotyrosine            |
|                           | 3-Amino-1H-1,2,4-triazole    | All-trans-retinoic acid |
|                           | N-Methylamine                | 9-cis-retenoic acid     |
|                           | 2-Chloro-4,6-dimethylaniline | Methoprene acid         |
|                           | 1,2-Dichloro-3-nitrobenzene  | Tributyltin             |
|                           | 4-Ethynitrobenzene           | TCDF                    |
|                           |                              | TCDF                    |
|                           |                              | Indigo                  |
|                           |                              | 3-methylcholanthrene    |
|                           |                              | Dexamethasone           |



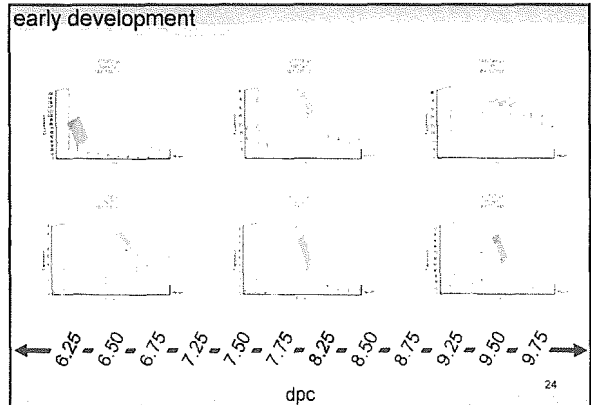
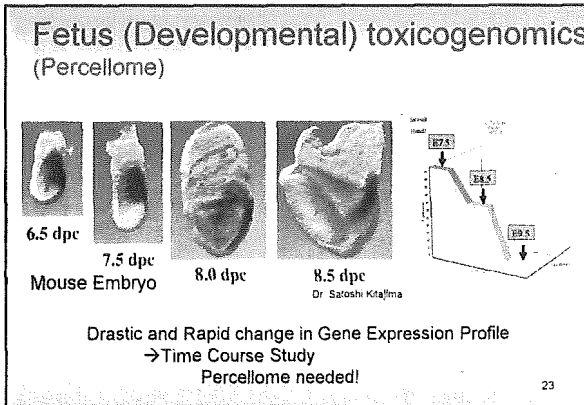
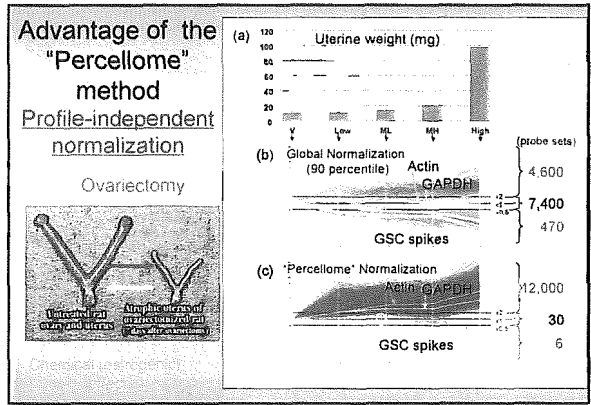


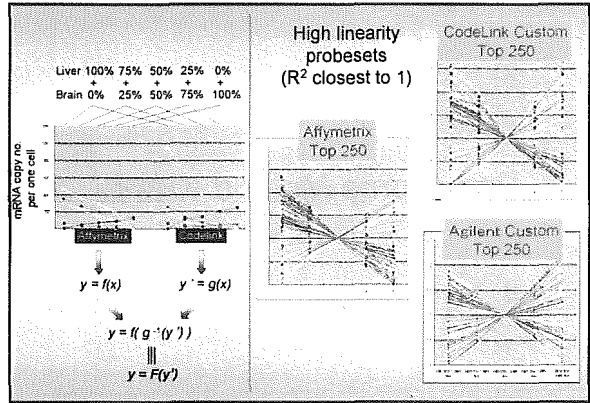
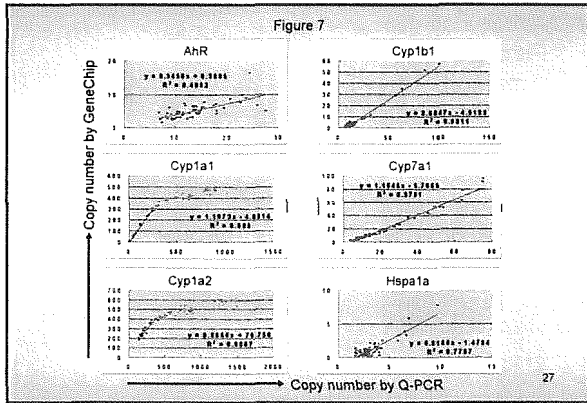
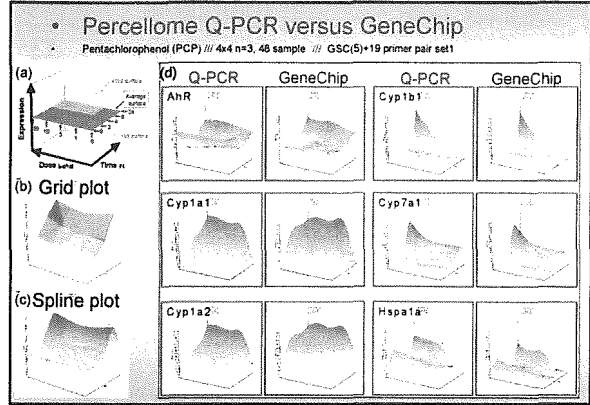
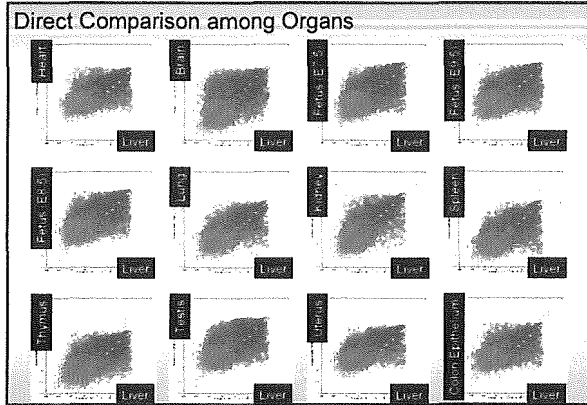
# Percellome Method





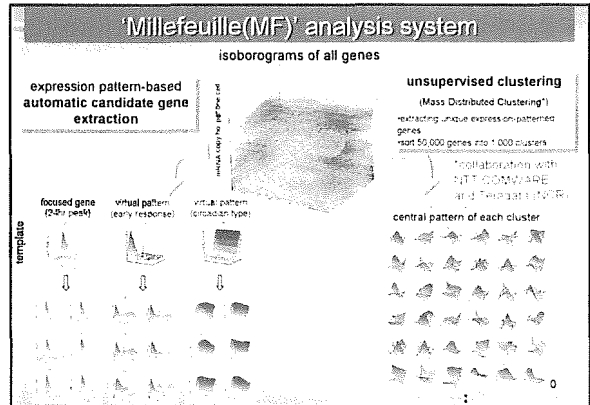
## Percellome Method の特長

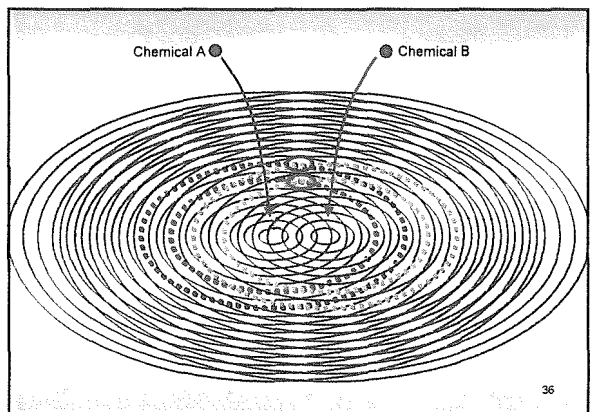
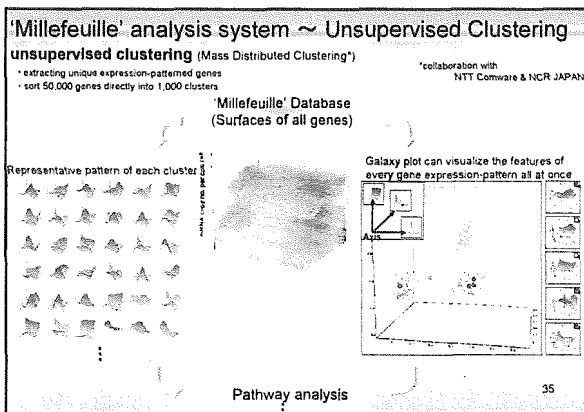
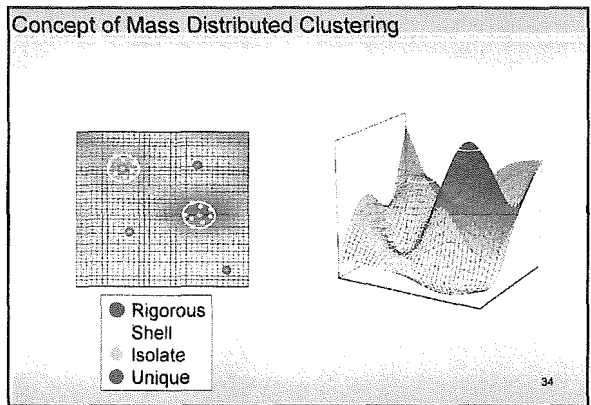
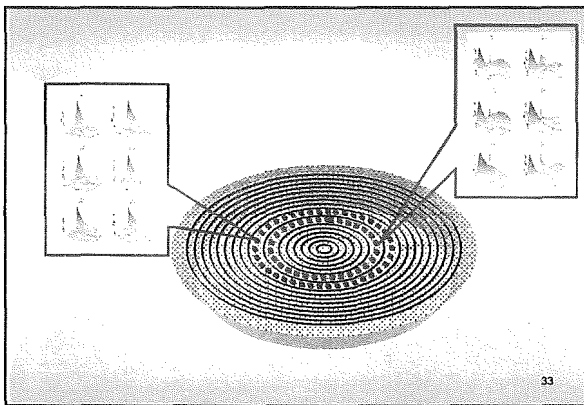
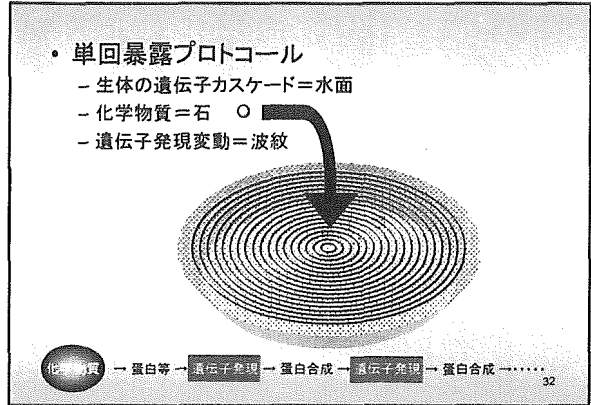
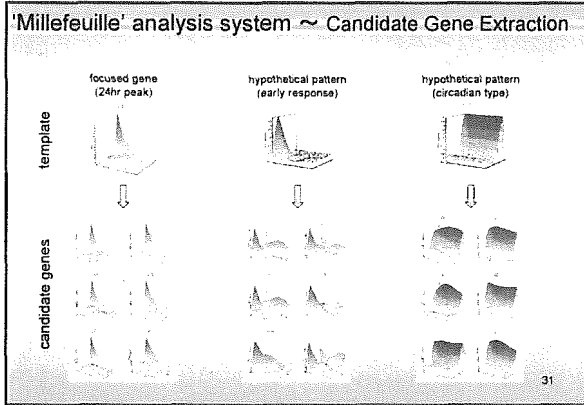


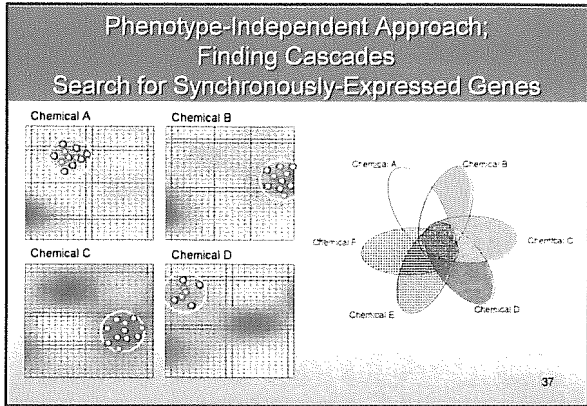


Percellome データの  
Millefeuille 表示の  
特性を生かした  
データ解析法の概要

29







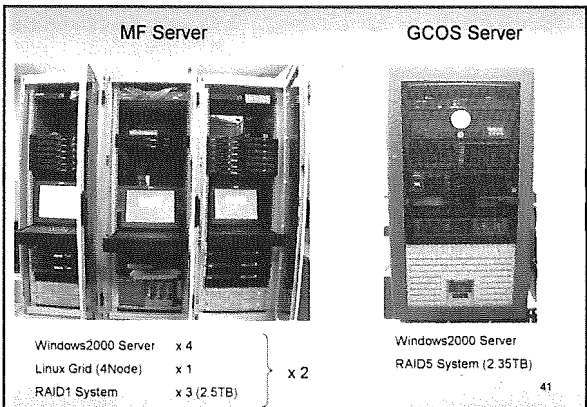
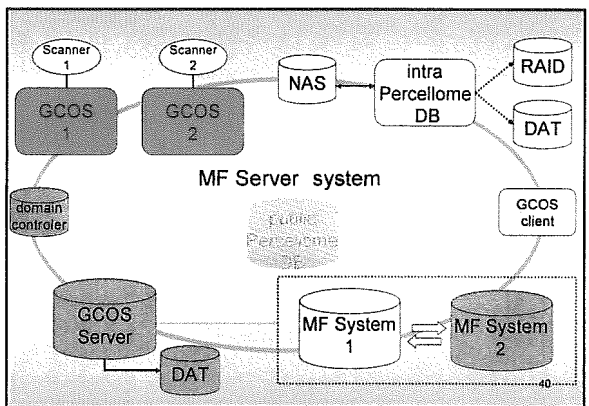
## Percellome Project IT: Hardware & Software

38

### Percellome System

GCOS Server  
MF Server  
MF Tools

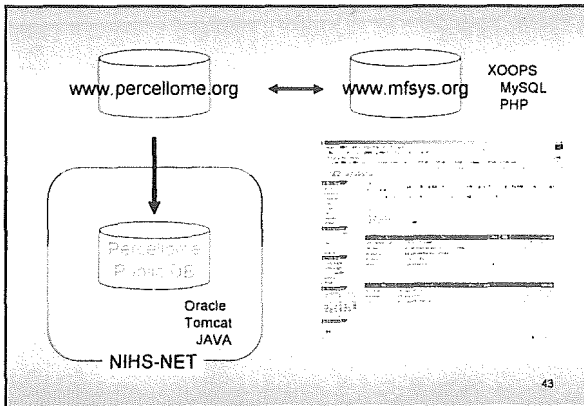
39



### Public Database Site

[www.percellome.org](http://www.percellome.org)

42



Data解析

44

- ### データ例示
1. 未報告の遺伝子クラスターの抽出(ひとつの化学物質のデータから)
  2. 標的臓器の検出(複数の臓器の反応比較)
  3. 慢性(的)影響の解析 ⇒ 次期申請の基礎データ
  4. 多臓器機能連携解析 ⇒ 次期申請の基礎データ
5. 胎児 ⇒ 北嶋班員
  6. カスケード描出 ⇒ 解析中
- 45

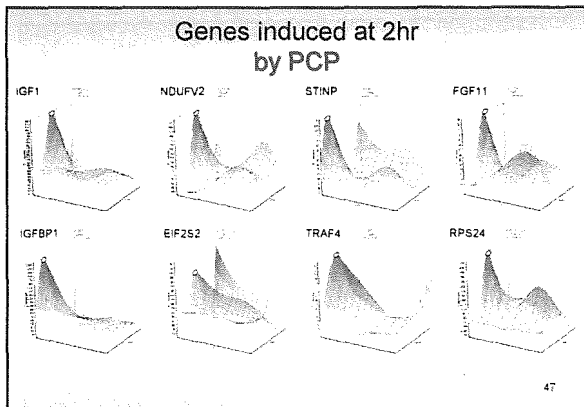
### 例1: 未報告の遺伝子クラスター

Pentachlorophenol (PCP)

-CS7BL/6, 12W ♂  
 -単回強制経口投与  
 -4時点 2, 4, 8, 24hr に検体採取  
 -4用量 (公比√10)  
 -1化合物 16群、各3匹、合計48匹  
 -RNAは、個体ごとに採取  
 -肝、腎および標的臓器を採取  
 -肝の遺伝子発現を解析

0, 10, 30, 100mg/kg

46



### Genes induced at 2hr by PCP

IGF/IGF- 増殖・分化因子として働く

NDUFV2- NADH dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein 2, 24kDa  
NADH → NAD<sup>+</sup>の反応の際の電子受容体として働く

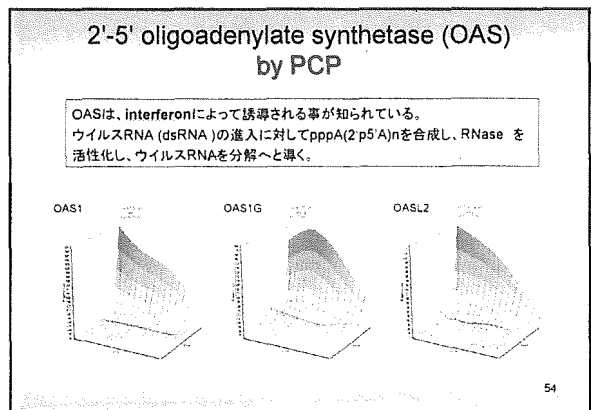
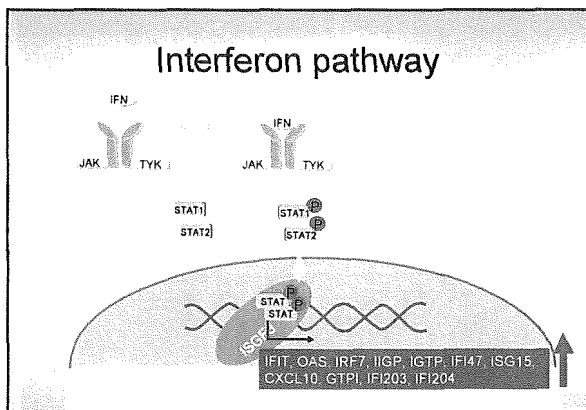
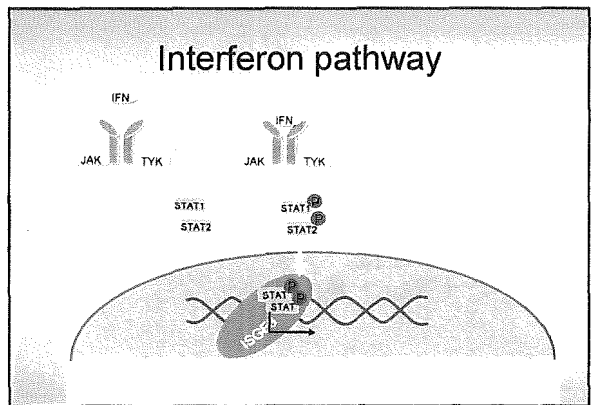
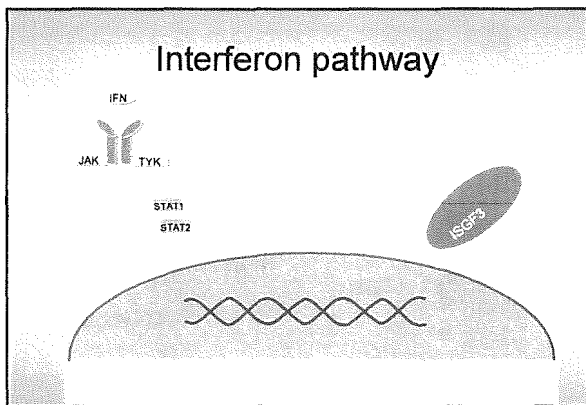
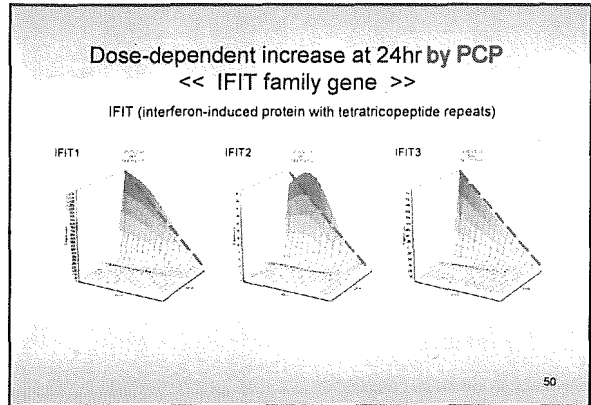
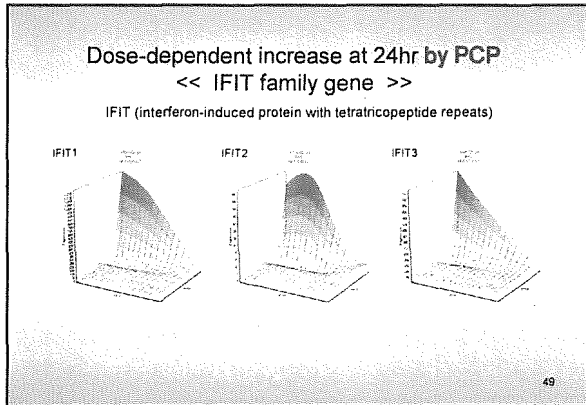
STNP- tumor protein p53 inducible nuclear protein 1  
p53によって誘導され、p53/p53のリン酸化反応のcofactorとして働き、p53依存的アポトーシスを誘導する。

TRAF4- tumor necrosis receptor-associated factor 4  
補体システムに反応して、TNF受容体からのシグナルを伝達し、p38を介したアポトーシスを誘導する。

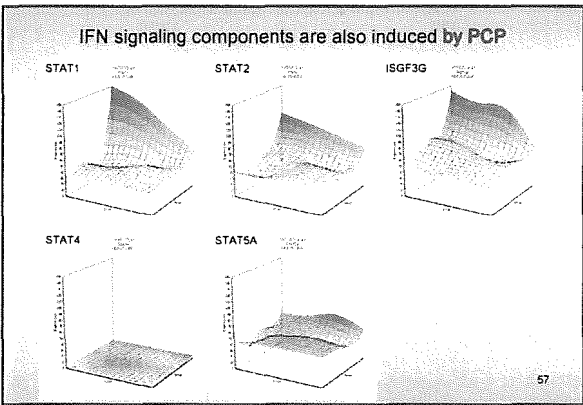
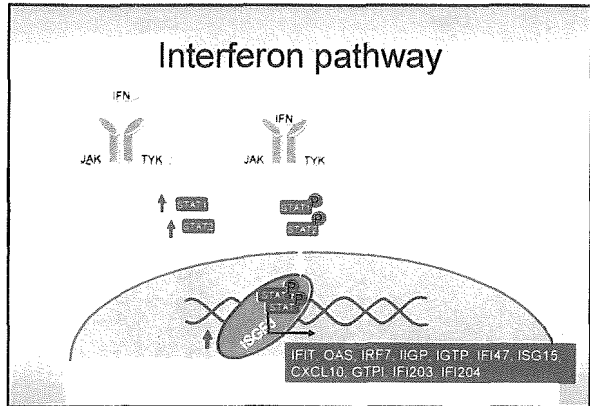
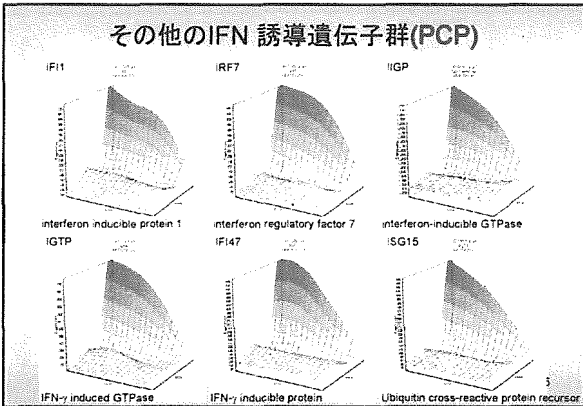
FGF11- 増殖・分化因子として働く

RPS24- リボソームの構成要素

48







### 例2: 標的臓器の検出

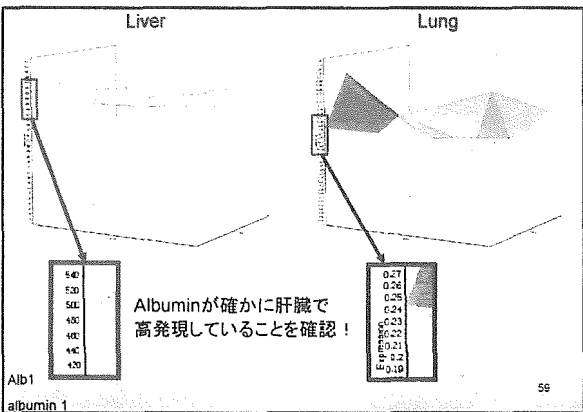
#### Carbon tetrachloride

CAS: 56-23-5  
 LD50: 8,263 mg/kg (mouse, oral)

ClC(Cl)(Cl)Cl

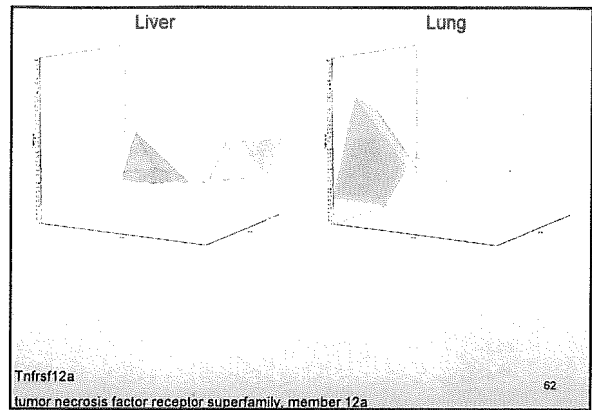
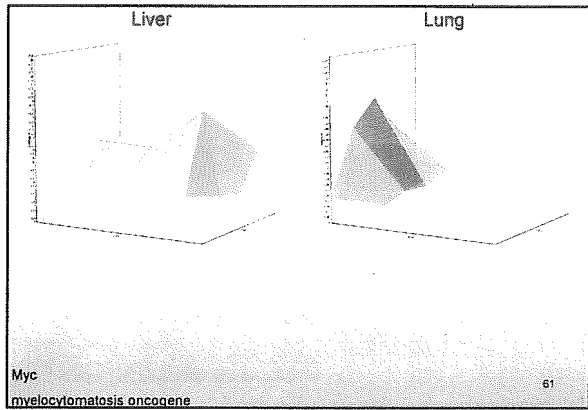
解析した臓器: Liver, Lung  
 投与量: 0.7, 2, 7 mg/kg  
 採取時間: 2, 4, 8, 24 hrs

Percellome解析結果:  
 ・肝臓よりも肺で多数の遺伝子発現変化が観察された。  
 ・変化した遺伝子のカテゴリーはApoptosis, drug metabolism, heat shock proteinなどであった。



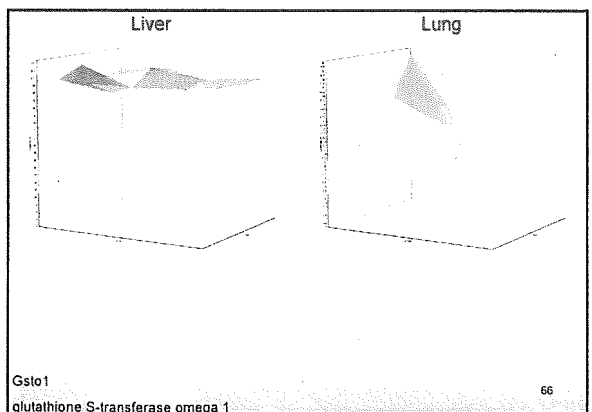
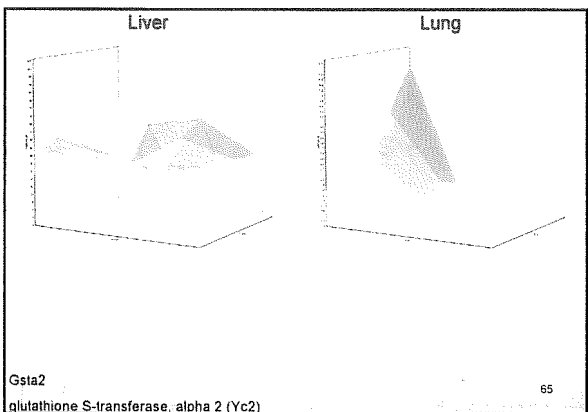
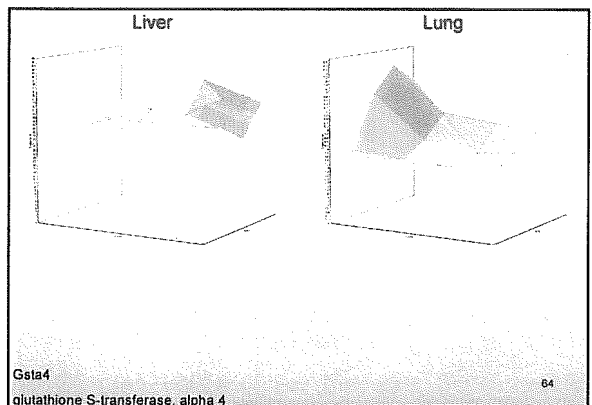
### 遺伝子カテゴリー毎の解析

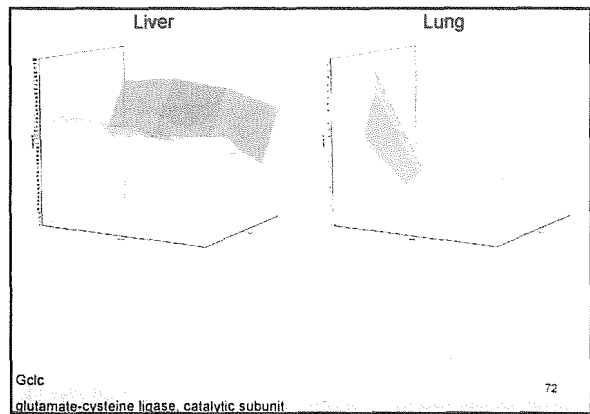
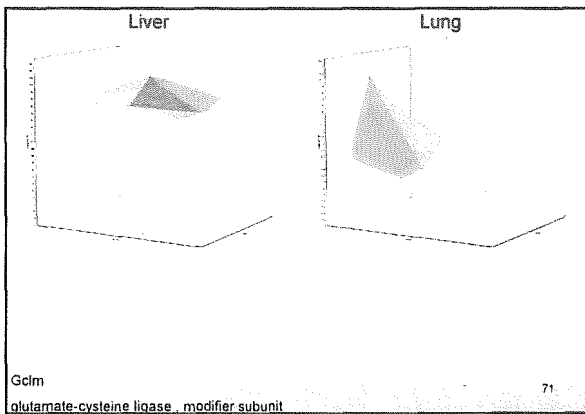
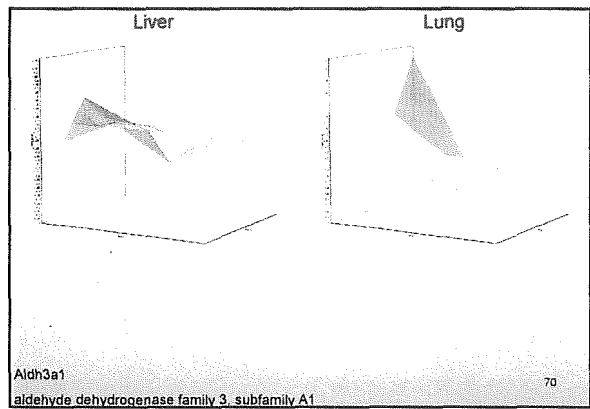
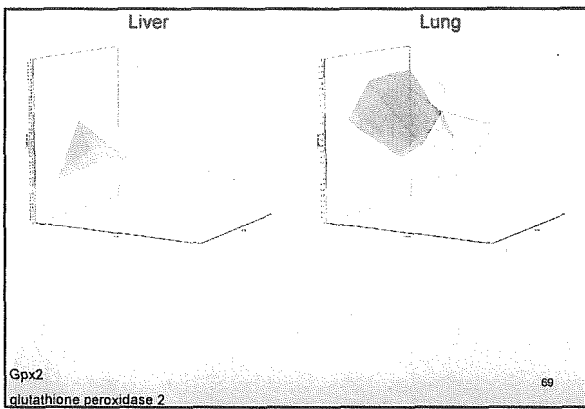
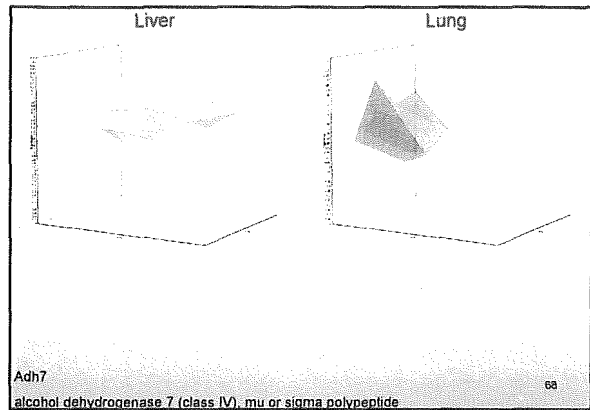
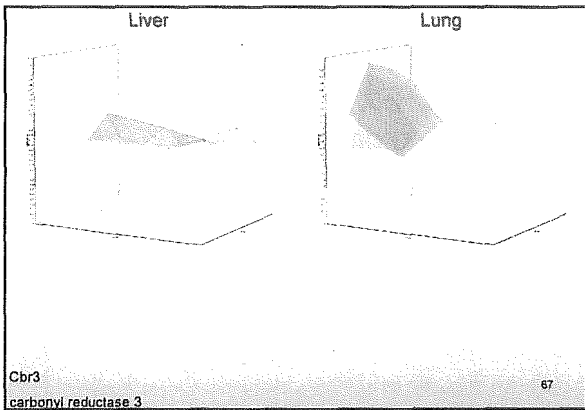
- apoptosis -

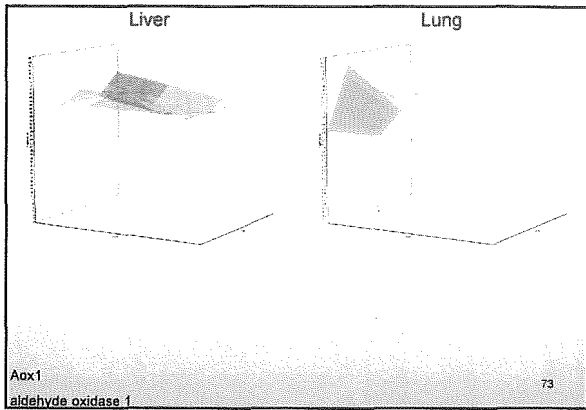


遺伝子カテゴリー毎の解析  
- drug metabolism -

63

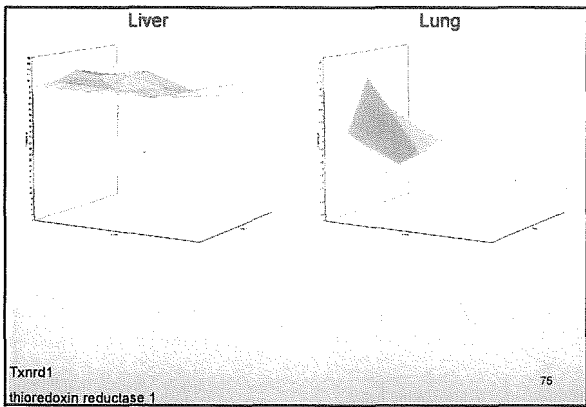






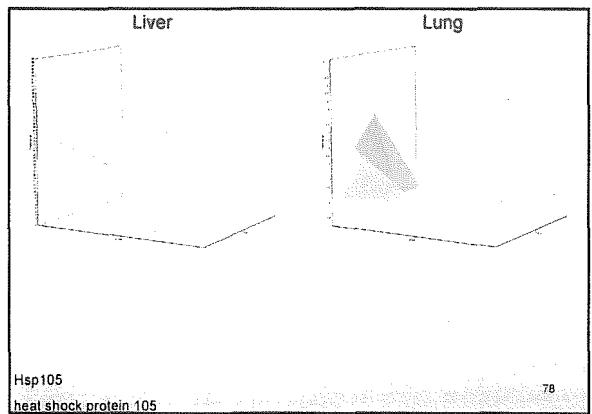
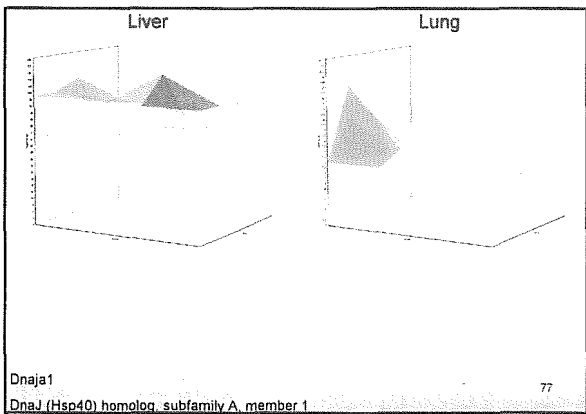
遺伝子カテゴリー毎の解析  
- oxidative stress -

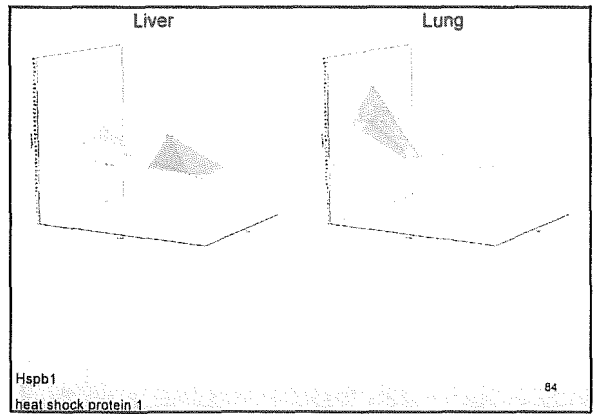
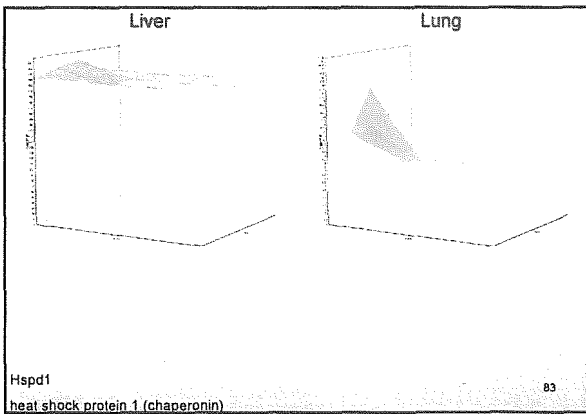
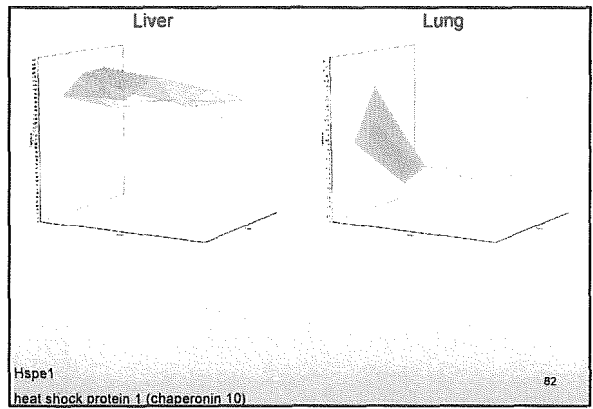
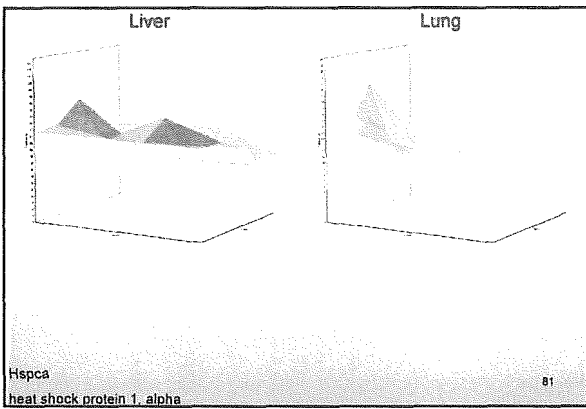
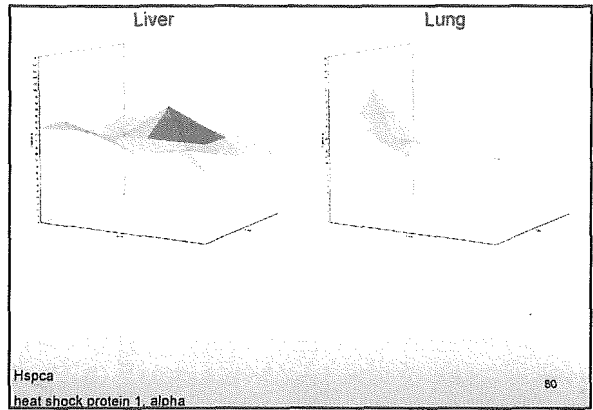
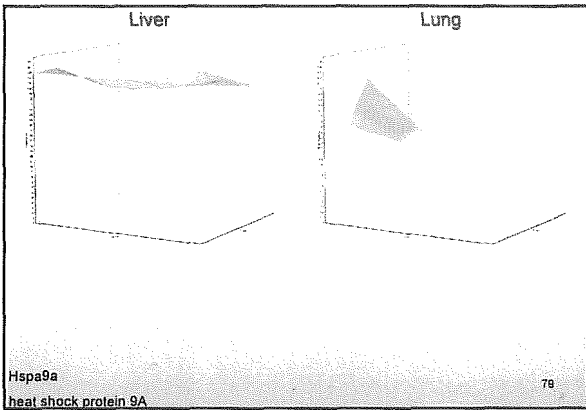
74

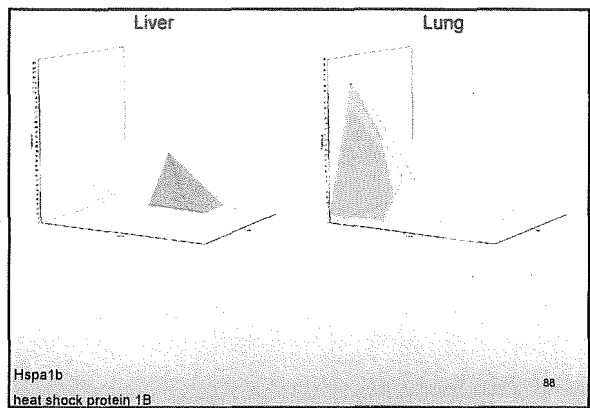
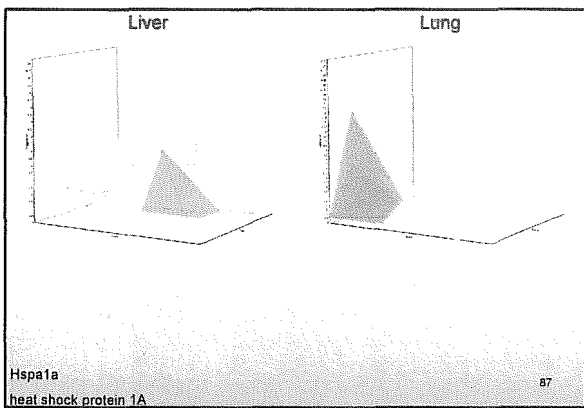
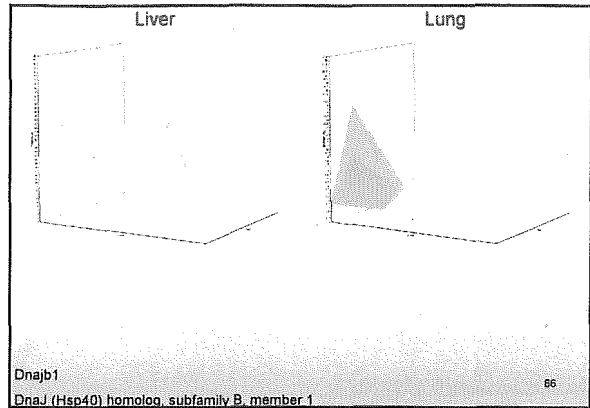
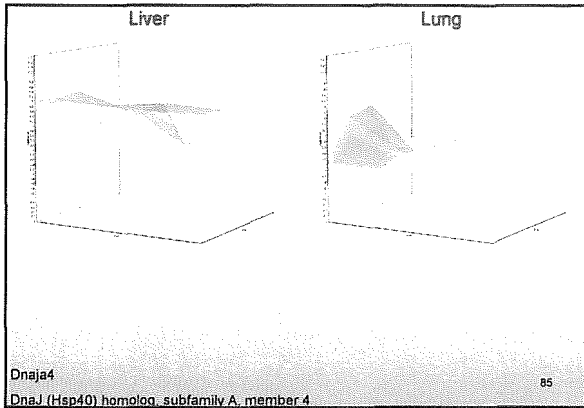


遺伝子カテゴリー毎の解析  
- Heat Shock Protein (HSP) -

76





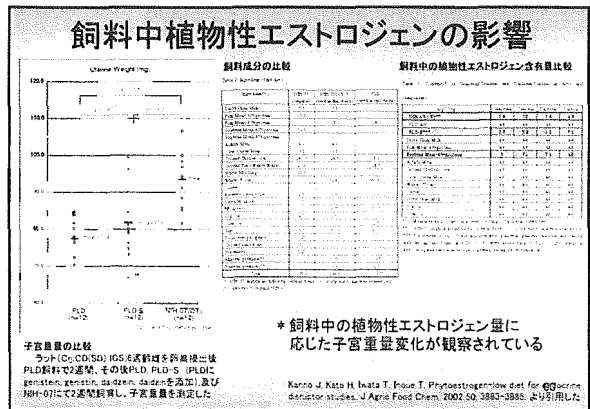


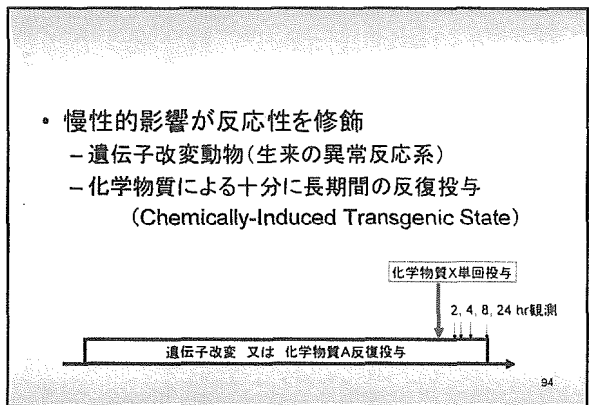
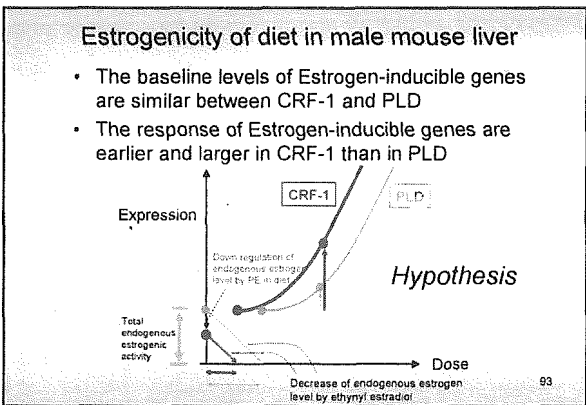
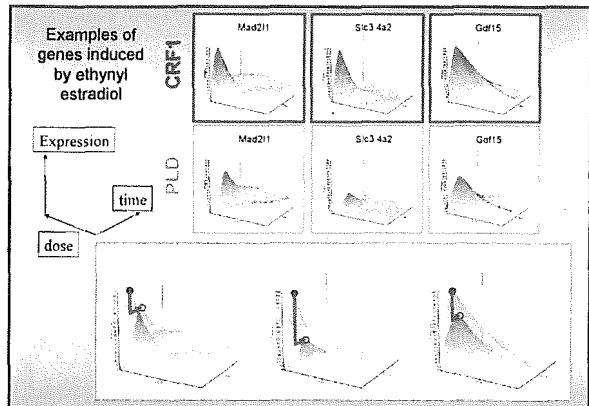
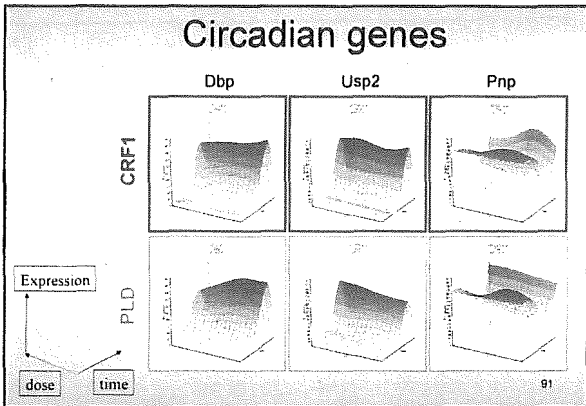
例3: 慢性(的)影響の解析  
飼料の違いによる反応性検討  
PLD vs CRF-1

Experimental condition

- **Ethynyl Estradiol** in corn oil  
0, 1, 3, & 10 microg/kg
- Oral gavage
- C57BL/6 CrSlc male, 12 w old
- 3 mice per group
- Sampling timing:  
2hr, 4hr, 8hr, & 24hr

89





### 例4: 多臓器機能連携解析

#### 雌性動物の性周期に応じた発現変動解析

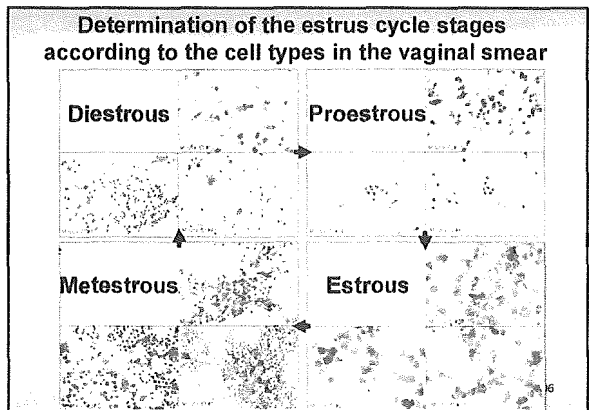
Mice: C57BL/6CrSlc ♀ 11week old  
 Estrous cycle: 4stages  
 Proestrous, Estrous, Metestrous, Diestrous

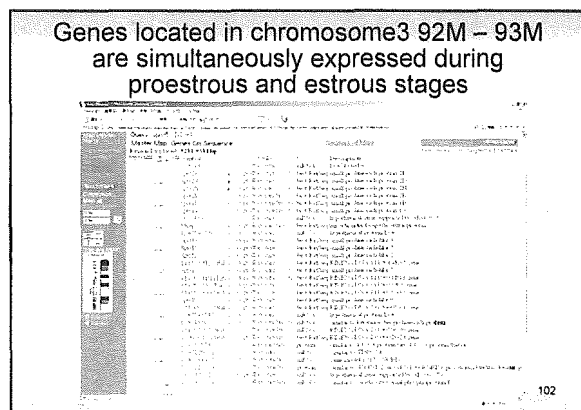
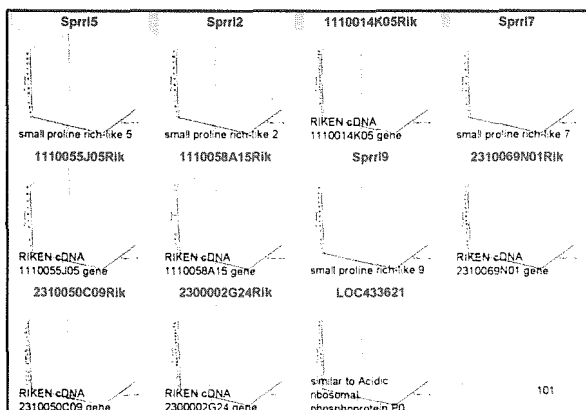
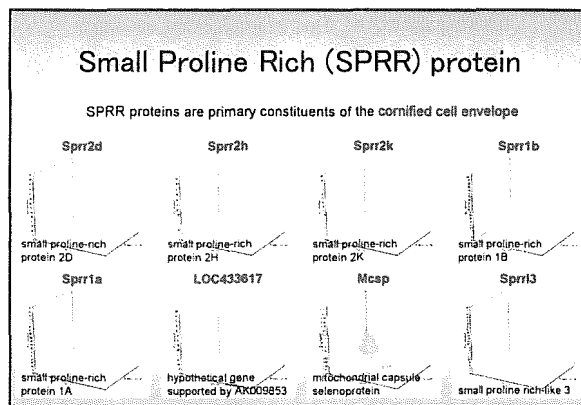
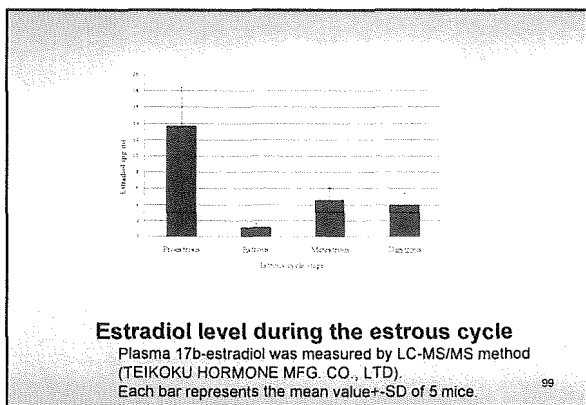
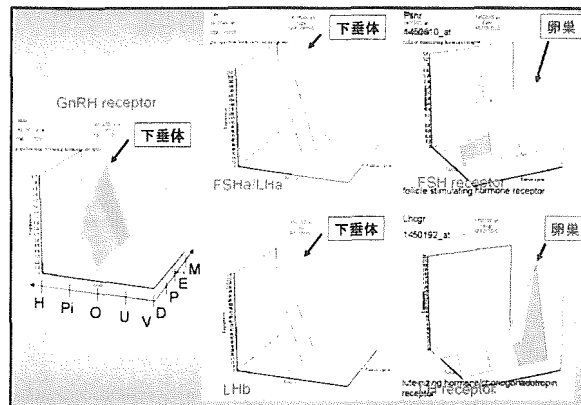
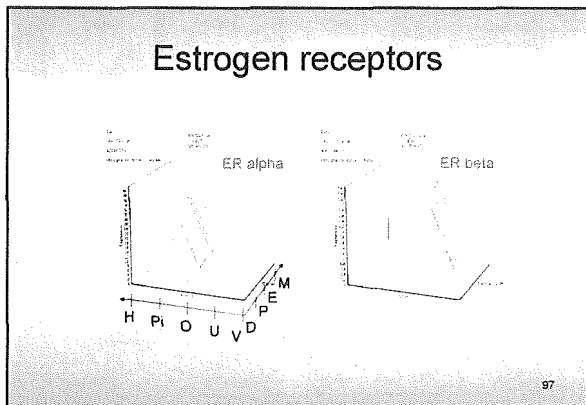
Tissues: 5tissues  
 Hypothalamic region, Pituitary, Ovary, Uterus, Vagina

Comprehensive gene expression analysis  
 : Perceollome method  
 GeneChip Mouse Genome 430 2.0 (Affymetrix Inc.)

Animal number: 5 mice per group

95







## まとめ

- データベース生成研究
  - 小型実験動物実験システム整備
    - 安定したデータの採取が可能な暴露システム及び遺伝子発現プロファイル生成システム
  - 化学物質数:
    - ほぼ目標を達成
  - 評価システムの構築:
    - 基本ソフトウェア開発
    - 教師無しクラスタリングシステム
    - クラスター間の共通要素を分析するソフトウェア
    - サーバシステムの導入
- 基盤研究
  - データベースの検証に寄与する基礎的な検討を実施
  - 各分担研究での網羅的遺伝子発現解析データの取得

103

## Percellome Project としての展開


- TTG(本研究H15-17) Adult mouse toxicogenomics (Liver, etc.)
  - Oral route
    - Single administration (2003-, 90 chem database by 2005)
    - Gene knockout mouse
- TTG2(H18-申請中) Adult mouse toxicogenomics
  - Oral route
    - Repeated administration
    - Multiple Organ
    - Gene knockout mouse
- ITG(H17-19) Adult mouse inhalation toxicogenomics (Lung & Liver)
  - 2hr exposure (2004-)
- FTG(本研究にて立ち上げ) Developmental toxicogenomics (Fetus)
  - Basic data accumulation (wild type mouse embryo)(2004-)
    - Various developmental stages
    - Gene knockout mouse embryo
- Percellome Consortium Data Disclosure to Consortium Members(2004-)
  - New Collaborations(2004-)
  - Multi-species database (phylogenetic developmental TG)(xenopus, rat, etc)
  - Toxicomics Forum

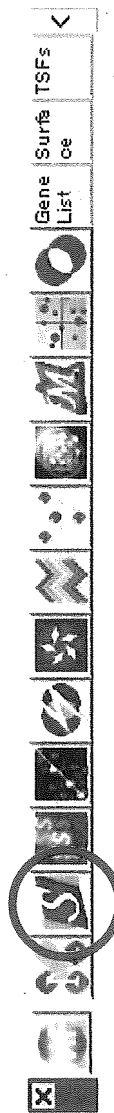
104

## MF Surfaceとは

複数の実験条件(用量・時間など)を有する遺伝子発現データを3次元平面(Surface)として表示することで、遺伝子発現変化の様態を的確に把握するためのツール。  
標準偏差平面の半透明表示などが可能で、各実験条件での信頼性・再現性を評価しつつ、データを閲覧することが可能。

## MF Surfaceの起動

- ①MFアイコン  をダブルクリックしてプログラムランチャを立ち上げる。
- ②MF Surfaceのアイコンをクリックする。

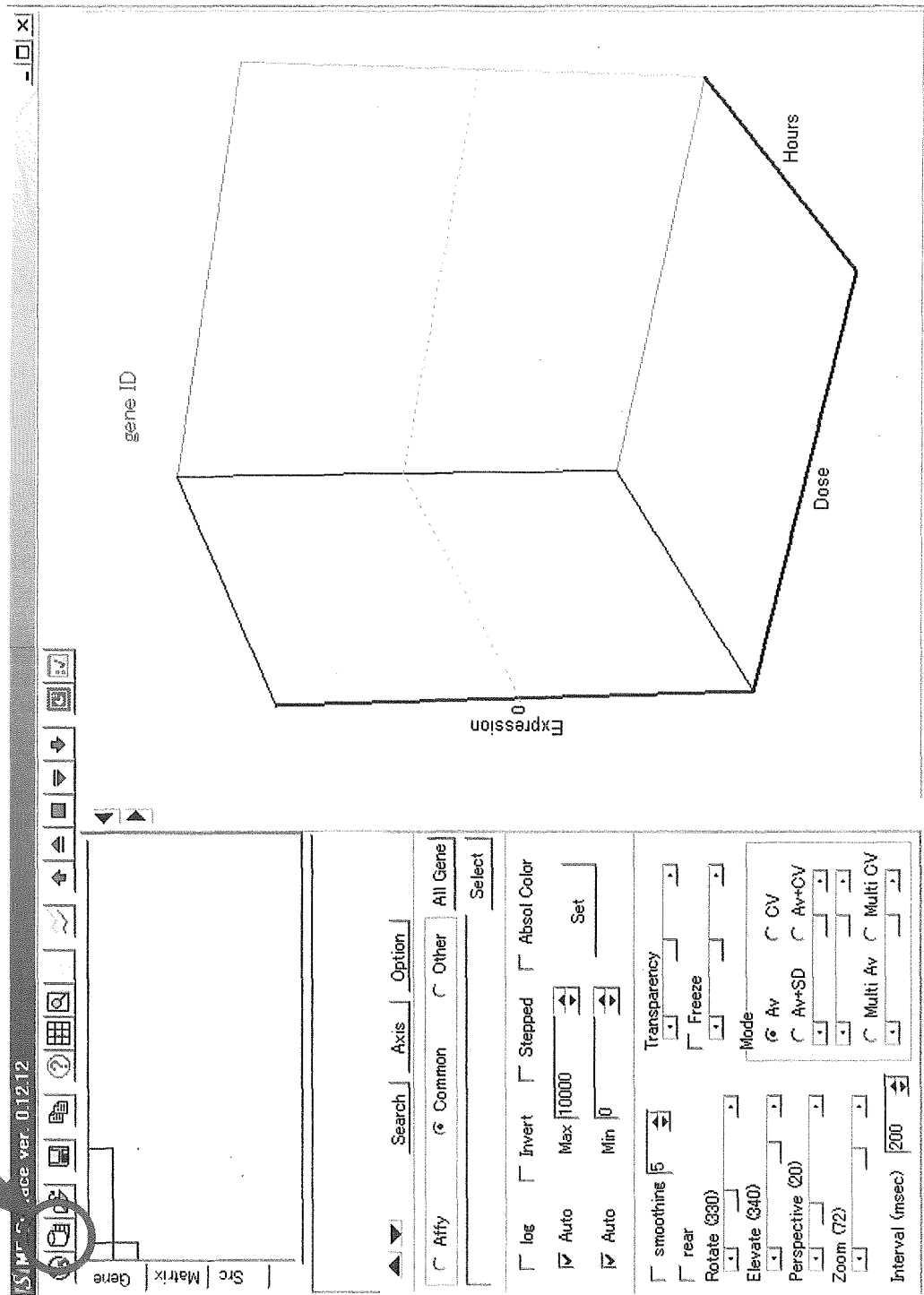


※:C:\Program Files\Millefeuille\MFSurface.exeから直接立ち上げること



# データセットの読み込み

クリックして読み込むプロジェクトデータを指定する



※データセットは各プロジェクトフォルダ下のMFSurfaceフォルダ内にあります。  
(例えば、¥TTG020-L¥MFSurface¥TTG020\_L\_SpNC\_0.ESD1

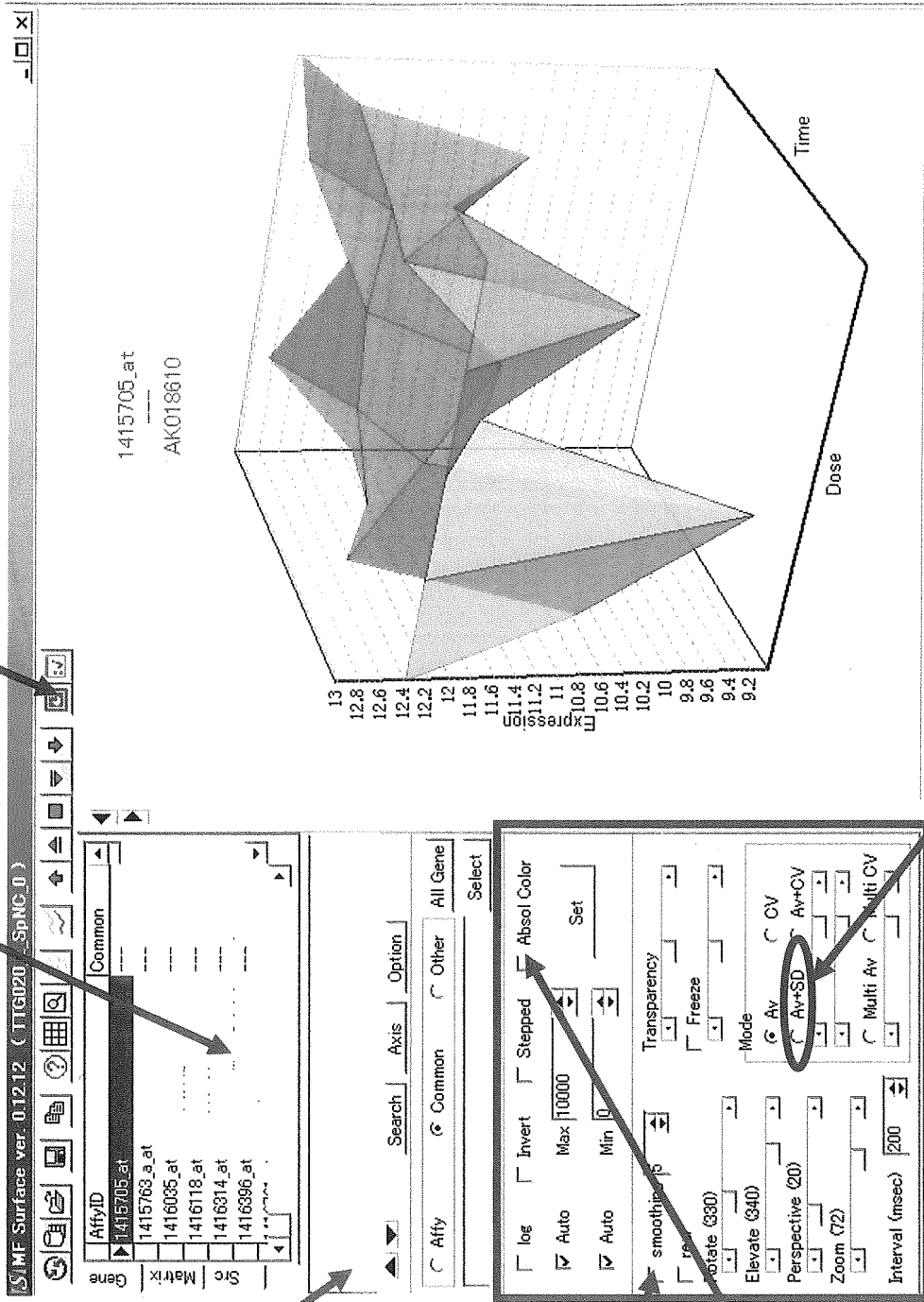


# 基本操作

遺伝子リスト(行頭に Affymetrix ProbeSet IDを記載したタブテキスト。タブ以降はコメントとして無視される)をMFSurfaceにドラッグ&ドロップすると、読み込まれる。リストをクリックすると対応するSurfaceグラフが表示される

クリックすると対応するSurfaceグラフが表示される

現在のSurfaceグラフをPowerPointに貼り込む  
(貼り込み設定は右隣のアイコン)



B Spline補間表示

発現値に応じた色で描画する

主平面(平均値平面)の上下にSd平面を半透明で表示する

※遺伝子リストのサンプルはこちら

