

[背景]

シックハウス症候群
化学物質過敏症

住居や生活環境中における
化学物質の低濃度曝露が原因

VOC (揮発性有機化合物)
…ホルムアルデヒド、キシレン、トル
エン、パラジクロロベンゼン, etc

- ・気道障害…咽頭痛, 口渇
- ・自律神経障害…頭痛, 倦怠感
- ・精神障害…不安, 不眠, うつ
- ・免疫障害…皮膚炎, 喘息
- ・循環障害…動悸, 不整脈

多くの健康障害が報告
されているが、
その病態や発症機序は
未解明な部分が多い

微量化学物質による影響の病態と発症機序の解明

[目的]

・シックハウス症候群
・化学物質過敏症

化学物質の
低濃度吸入曝露モデル

臓器(肺及び肝臓)中における
遺伝子発現量の解析

血液中ヒスタミン測定

生体反応の定量的評価

遺伝子レベルでの極微量化学物質の影響評価

化学物質の低濃度吸入暴露モデルの構築

低濃度吸入暴露モデルの構築

揮発性有機化合物	主な用途	室内濃度指針値
ホルムアルデヒド	接着剤、防腐剤	0.08 ppm
トルエン	塗料溶剤	0.07 ppm
キシレン	塗料溶剤	0.20 ppm
パラジクロロベンゼン	防虫剤、芳香剤	0.04 ppm
エチルベンゼン	塗料溶剤	0.88 ppm
スチレン	プラスチック・ゴム合成原料	0.05 ppm
クロルピリホス	防蟻剤	0.07 ppb、但し、小児の場合 0.007 ppb
フタル酸ジ-n-ブチル	可塑剤	0.02 ppm
テトラデカン	塗料溶剤	0.04 ppm
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	可塑剤	7.6 ppb
ダイアジノン	殺虫剤	0.02 ppb
アセトアルデヒド	接着剤、防腐剤	0.03 ppm
フェノフカルブ	殺虫剤	3.8 ppb

ホルムアルデヒド

指針値	0.08 ppm	
性質	無色で刺激臭 常温ではガス体	
健康影響	短期	目の刺激・喉の炎症・流涙 し呼吸器に不快感
	長期	発がん性 IARC: 2Aランク (恐らく発がん性がある)

アセトアルデヒド

指針値	0.03 ppm	
性質	無色で刺激臭 常温では液体	
健康影響	短期	蒸気は目・鼻・喉に刺激 麻酔作用・意識混濁など
	長期	直接接触により発赤, 皮膚 炎を起こすことがある

アルデヒド測定法

環境中アルデヒド測定公定法: HPLC-誘導体化法



- ・捕集法: DNPHカートリッジを用いた捕集及び誘導体化
(Sep-Pak XPoSure Aldehyde Sampler, Waters)



- ・分析法: 高速液体クロマトグラフィーによる分析
 - ・Column: L-column ODS 4.6 × 150 mm (化学物質評価研究機構製)
 - ・移動相: アセトニトリル/水
 - ・検出器: UV-VIS検出器
 - ・波長: 360 nm
 - ・検出値: ピーク高さ
 - ・標準品: 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン誘導体化ホルムアルデヒド(和光純薬)
2,4-ジニトロフェニルヒドラジン誘導体化アセトアルデヒド(和光純薬)

平成18年度 実施計画

		暴露時間		
		短時間 (2時間)	中時間 (6時間)	長時間 (22時間)
暴露期間	単回	国衛研	CERI バイオアッセイ	CERI バイオアッセイ
	反復 (3, 7日間)		CERI バイオアッセイ	CERI バイオアッセイ

平成18年度 実施計画

- (1) ホルムアルデヒドのマウスを用いた極低濃度
暴露試験(22時間/日 x 7日間暴露)
- (2) アセトアルデヒドのマウスを用いた極低濃度
暴露試験(6時間/日 x 7日間暴露)
- (3) アセトアルデヒドのマウスを用いた極低濃度
暴露試験(22時間/日 x 7日間暴露)

暴露スケジュール

・ 6時間/日 x 7日間暴露

－ 暴露時刻：12:00－18:00

暴露 (Ex.)	1	2	3	4	5	6	7	
臓器採取 (遺伝解析)	↑	↑		↑				↑
血液採取 (ヒスタミン)	↑	↑					↑	↑
Day	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8

臓器採取 4回
(遺伝子解析)

{ 1日暴露の直後(18:00)と翌日10:00
3日暴露後の翌日10:00
7日暴露後の翌日10:00

採血 4回
(ヒスタミン測定)

{ 1日暴露の直後(18:00)と翌日10:00
7日暴露の直後(18:00)と翌日10:00

暴露スケジュール

・ 22時間/日 x 7日間暴露

－ 暴露時刻: 12:00－翌日10:00

暴露 (Ex.)	1	2	3	4	5	6	7		
臓器採取 (遺伝子解析)		↑		↑				↑	↑
血液採取 (ヒスタミン)		↑						↑	
Day	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9

臓器採取 4回
(遺伝子解析) { 1回暴露の直後(翌日10:00)
3回暴露の直後(翌日10:00)
7回暴露の直後(翌日10:00)と翌々日10:00

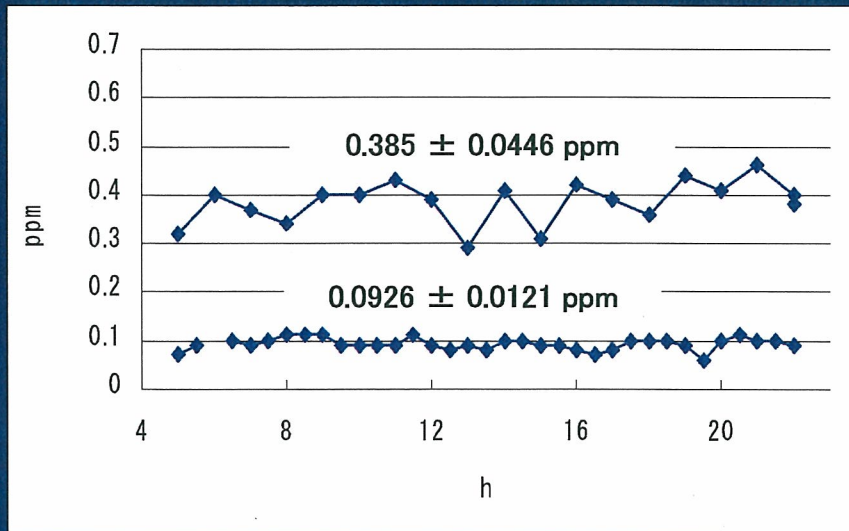
採血 2回
(ヒスタミン測定) { 1回暴露の直後(翌日10:00)
7回暴露の直後(翌日10:00)

ホルムアルデヒドのマウスを用いた 極低濃度暴露試験 (22時間/日 x 7日間暴露)

- ・ 発生法: ばっ気法
- ・ 設定濃度: 0.03、0.1、0.3 ppm
- ・ 濃度確認: HPLC-誘導体化法
 - － 発生1及び21時間後(暴露1、3、7回目)
- ・ 観察項目
 - － 一般状態観察
 - － 体重推移
 - － 肝臓: 相対肝重量、遺伝子解析(国衛研にて実施)
 - － ヒスタミン測定
- ・ 処置
 - － 臓器採取(遺伝子解析): 4回
 - － 採血(ヒスタミン測定): 2回

ホルムアルデヒド22時間暴露

ばっ気法によるホルムアルデヒド発生の確認



ホルムアルデヒドテープモニターによりモニター

ホルムアルデヒド22時間暴露

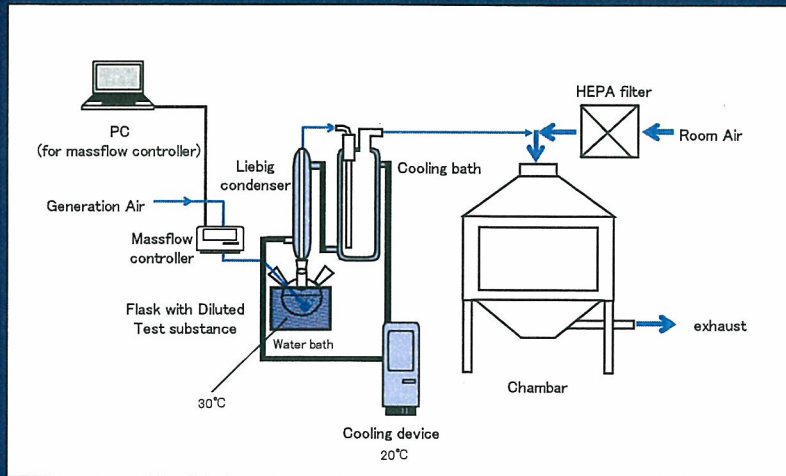
実験前環境濃度

サンプリング	被験物質濃度(ppm)
吸入実験室	0.00318
チャンバー1	0.00505
チャンバー2	0.00866
チャンバー3	0.00556
チャンバー4	0.00518

(参考) H16年度 環境省有害大気汚染物質モニタリング調査結果
 平均 2.9 mg/m^3 (2 ppb)
 [最小: 0.28 mg/m^3 (0.2 ppb), 最大: 11 mg/m^3 (8.8 ppb)]

ホルムアルデヒド22時間暴露

ホルムアルデヒド発生法



試験群	発生流量	チャンバー換気流量
0.03 ppm群	0.2 L/分	300 L/分
0.1 ppm群	0.6 L/分	300 L/分
0.3 ppm群	2 L/分	300 L/分

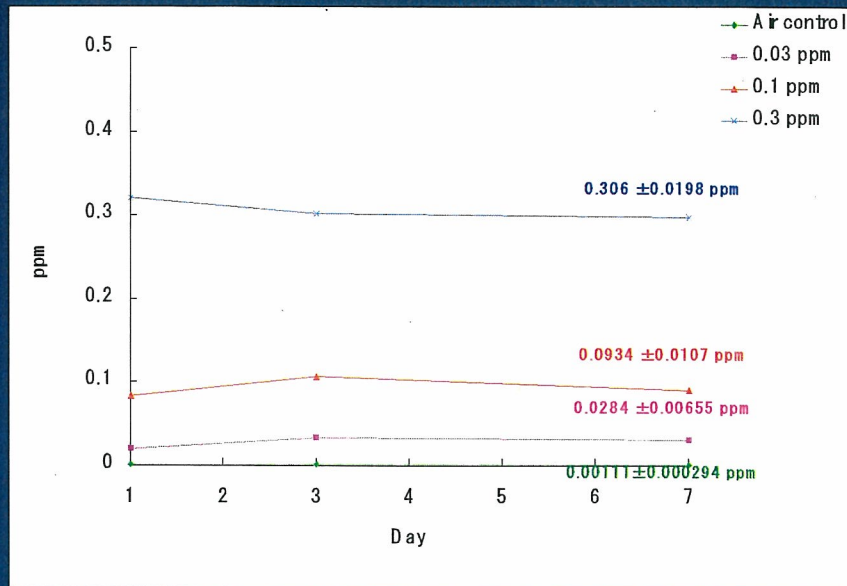
ホルムアルデヒド22時間暴露

ホルムアルデヒド22時間暴露



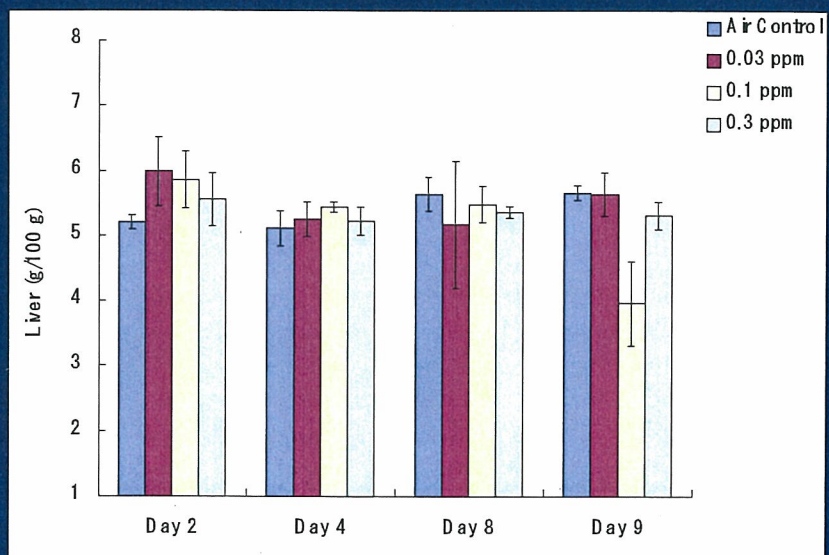
ホルムアルデヒド22時間暴露

ホルムアルデヒド実測濃度



ホルムアルデヒド22時間暴露

相対肝重量



ホルムアルデヒド22時間暴露

ヒスタミン測定

Day	Histamine (ng/mL)			
	Air control	0.03 ppm	0.1 ppm	0.3 ppm
Day 1	28.4 ± 6.01	24.3 ± 7.08	27.3 ± 2.03	18.4 ± 0.82
Day 7	23.3 ± 10.3	23.8 ± 3.56	23.8 ± 3.97	21.5 ± 8.06

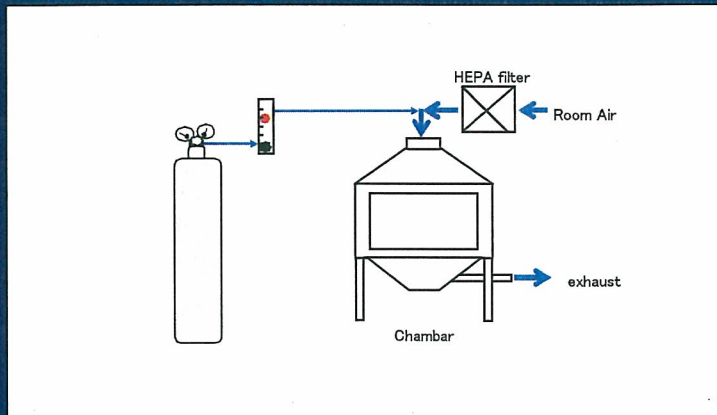
ホルムアルデヒド22時間暴露

アセトアルデヒドのマウスを用いた 極低濃度暴露試験 (6時間/日 × 7日間暴露、22時間/日 × 7日間暴露)

- ・ 発生法: ガスボンベ
- ・ 設定濃度: 0.03、0.1、0.3 ppm
- ・ 濃度確認: HPLC-誘導体化法
 - 6時間暴露: 発生1、3及び5時間後(暴露1、3、7日)
 - 22時間暴露: 発生1及び21時間後(暴露1、3、7回目)
- ・ 観察項目
 - 一般状態観察
 - 体重推移
 - 肝臓: 相対肝重量、遺伝子解析(国衛研にて実施)
 - ヒスタミン測定
- ・ 処置
 - 臓器採取(遺伝子解析): 4回
 - 採血(ヒスタミン測定): 4回(6時間暴露)、2回(22時間暴露)

アセトアルデヒド6及び22時間暴露

アセトアルデヒド発生法



試験群	ポンペ内 被験物質濃度	被験物質 供給流量	チャンバー 換気流量
0.03 ppm群	100 ppm	40~45 mL/分	120 L/分
0.1 ppm群	1,000 ppm	13~15 mL/分	120 L/分
0.3 ppm群	1,000 ppm	45 mL/分	120 L/分

アセトアルデヒド6及び22時間暴露

アセトアルデヒドの室内及び外気中濃度の報告

	検出/測定数	検出範囲 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (ppm)	平均値 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (ppm)	中央値 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (ppm)
室内	96/120	n.d.-63.2 (n.d.- 0.0395 ppm)	16.8 (0.0105 ppm)	14.5 (0.00906 ppm)
外気	16/35	n.d.- 22.6 (n.d.- 0.0141 ppm)	n.d.	n.d.

化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 61 アセトアルデヒド暴露評価: 東京都衛生局, 2002

室内濃度指針値: $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.03 ppm)

アセトアルデヒド6及び22時間暴露

実験前アセトアルデヒド環境中濃度

・ 6時間暴露前

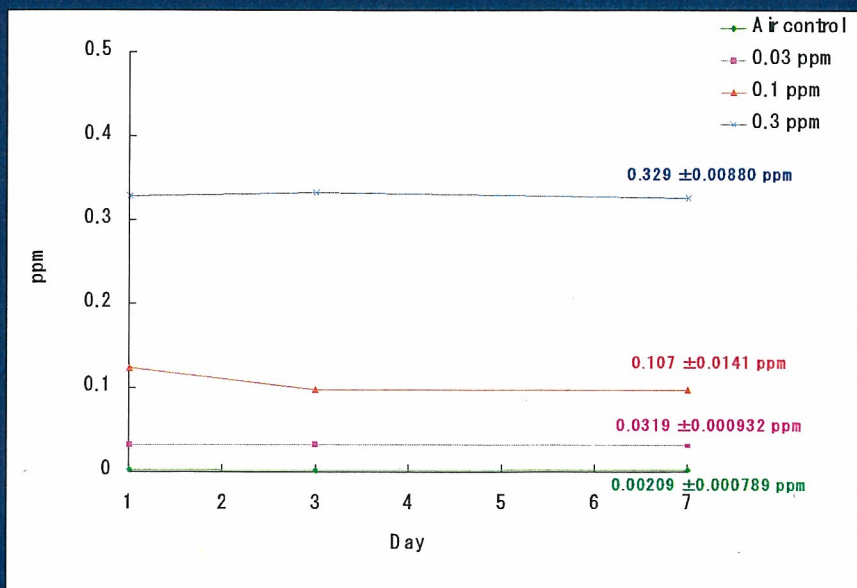
サンプリング	被験物質濃度(ppm)
吸入実験室	0.00117
チャンバー1	0.000721
チャンバー2	0.000344
チャンバー3	0.000377
チャンバー4	0.000151

・ 22時間暴露前

サンプリング	被験物質濃度(ppm)
吸入実験室	0.000477
チャンバー1	0.000770
チャンバー2	0.000606
チャンバー3	0.000789
チャンバー4	0.000860

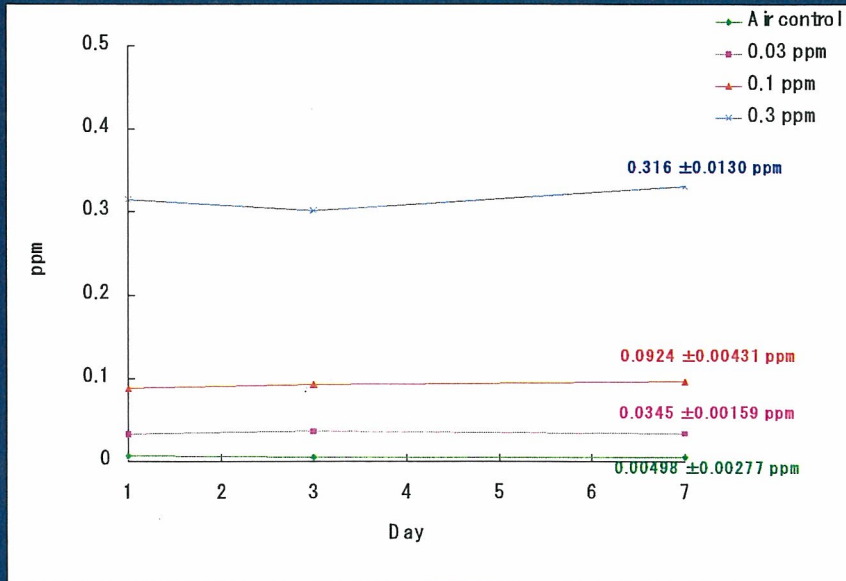
アセトアルデヒド6及び22時間暴露

アセトアルデヒド実測濃度(6時間/日 × 7日間)



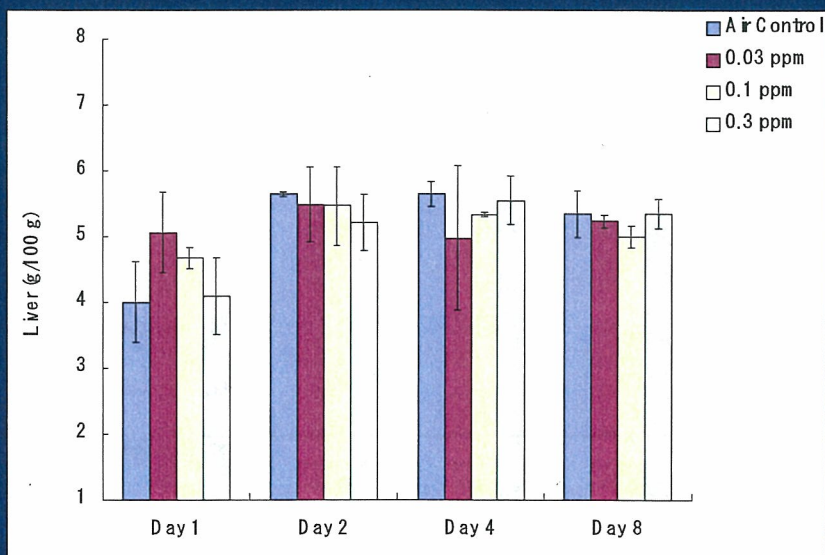
アセトアルデヒド6時間暴露

アセトアルデヒド実測濃度 (22時間/日 × 7日間)



アセトアルデヒド22時間暴露

相対肝重量 (6時間/日 × 7日間)



アセトアルデヒド6時間暴露

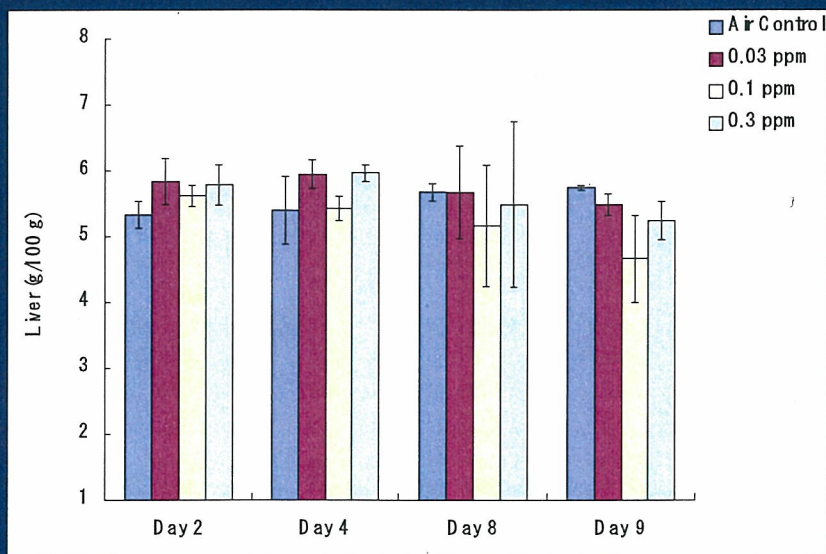
ヒスタミン測定(6時間/日 x 7日間)

Day (point)	Histamine (ng/mL)			
	Air control	0.03 ppm	0.1 ppm	0.3 ppm
Day 1 (immediately)	38.8 ± 13.5	26.1 ± 9.38	16.9 ± 2.52	54.7 ± 51.3*
Day 1 (after 16h)	39.8 ± 7.40	32.0 ± 7.99	32.8 ± 8.57	39.8 ± 22.8
Day 7 (immediately)	26.3 ± 5.22	32.7 ± 10.7	28.0 ± 10.4	23.5 ± 14.4
Day 7 (after 16h)	21.5 ± 7.82	35.6 ± 9.78	19.5 ± 3.54	22.9 ± 4.58

* 1例で113.47 ng/mL 他の2例の平均値は25.33 ng/mL

アセトアルデヒド6時間暴露

相対肝重量(22時間/日 x 7日間)



アセトアルデヒド22時間暴露

ヒスタミン測定(22時間/日 x 7日間)

Day	Histamine (ng/mL)			
	Air control	0.03 ppm	0.1 ppm	0.3 ppm
Day 1	37.7±2.51	27.2±9.07	32.1±1.80	35.2±9.39
Day 7	29.7±11.3	32.1±7.89	29.9±11.7	43.7±6.79

アセトアルデヒド22時間暴露

アルデヒド類の高濃度吸入暴露による
ヒスタミン変動の確認

・ 実験

- 被験物質: ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド
- 使用動物: マウス、C57BL/6 Cr Slc、12-13週齢
- 設定濃度: 3、15 ppm (両物質とも)
- 暴露時間: 6時間
- 暴露回数: 1回
- 採血: 6時間暴露の直後

ヒスタミン測定(22時間/日 x 7日間)

Aldehyde		Air control	3 ppm	15 ppm
HCHO	Actual conc. (ppm)	—	3.73	16.8
	Histamine (ng/mL)	28.2±6.55	27.7±1.89	23.7±4.83
CH ₃ CHO	Actual conc. (ppm)	—	3.44	16.8
	Histamine (ng/mL)	24.0±6.01	40.0±11.1	35.8±9.56

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
菅野 純、北嶋 聡、相崎健一、五 十嵐勝秀、中津則 之、高木篤也、小 川幸男、児玉幸夫	Percellome Project による毒性トランス クリプトミクスの新し い試み		細胞工学	株式会社秀潤 社	東京	2007	71-77
菅野 純	毒性の高精細解 析に向けてのトキ シコゲノミクス、		医学のあゆみ	医歯薬出版株 式会社	東京	2006	No.12 2006.9.16 1035-6

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Shiina H, Matsumoto T, Sato T, Igarashi K, Miyamoto J, Takemasa S, Sakari M, Takada I, Nakamura T, Metzger D, Chambon P, Kanno J, Yoshikawa H, Kato S	Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice	Proc Natl Acad Sci USA	103(1)	224 - 229	2006
Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Atsushi Ono, Yukio Kodama, and Taku Nagao	"Per cell" normalization method for mRNA measurement by quantitative PCR and microarrays	BMC Genomics.	7:64		2006
Grun F, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima K, Chubacha R, Gardiner DM, Kanno J, Iguchi T, Blumberg B.	Endocrine disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates.	Mol Endocrinol.	20(9)	2141 -55	2006
Yasuhiko Y, Haraguchi S, Kitajima S, Takahashi Y, Kanno J, Saga Y.	Tbx6-mediated Notch signaling controls somite-specific Mesp2 expression.	Proc Natl Acad Sci U S A.	103(10)	3651 -6	2006

Special Review

Percellome Projectによる毒性トランスクリプトミクスの新しい試み

Percellome Project as a New Approach to Toxicology Transcriptomics

菅野 純 北嶋 聡 相崎 健一 五十嵐 勝秀 中津 則之 高木 篤也 小川 幸男 児玉 幸夫

Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Atsuya Takagi, Yukio Ogawa, Yukio Kodama

身の回りの物質の毒性(有害性)を予測し、その被害を未然に防ぐのが毒性学の役割である。この精度向上を目指したトキシコゲノミクス研究を実施する際に、マイクロアレイなどから細胞1個当たりのmRNAコピー数を得るPercellome法を開発した。90化合物のマウス肝初期応答データを採取し終え、新たな対象(反復投与、胎児毒性、吸入毒性、多臓器連携)を加えたPercellome Projectを展開している。

key words

トキシコゲノミクス, 分子毒性学, 遺伝子発現カスケード, 標準化, Percellome 法, 3次元多層(Millefeuille) データ

菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 E-mail: kanno@nihs.go.jp

1985年東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程修了。人体病理学, 実験病理学専攻。国立医薬品食品衛生研究所毒性部室長を経て、2002年より同部長。内分泌かく乱関連などの分子毒性学研究, トキシコゲノミクスプロジェクトなどを厚生労働所掌業務との有機的連携のもとに推進。

北嶋 聡, 相崎 健一, 五十嵐 勝秀, 中津 則之, 高木 篤也, 小川 幸男, 児玉 幸夫 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部

はじめに

医薬品, 食品, 化粧品, 生活関連用品など, 身の回りの物質が我々の身体に取り込まれた際に生じる可能性のある毒性(有害性)を予測し, それらの使用に際しての被害を未然に防ぐのが毒性学の役割である^{注1}(図1)。具体的には, 人々の安全を確保するために使用法(用途)や使用量(残留量)を制限したり, 場合によっては禁止したりするための科学的根拠を提供するが, その際, 人の身代わりとして実験動物を用いる場合が多い。このような毒性学の精度向上の一環として, 従来からの毒性研究(毒性症候学, 毒性病理学, など)に加えてのトキシコゲノミクス(Toxicogenomics)研究が進められている。

トキシコゲノミクスでは, 物質が生体に及ぼす影響をトランスクリプトームとして観測・解析する。その際, ①分子毒性学を構築し種差や個体差の問題, 複合暴露の問題などを解決するためには, 遺伝子発現カスケードの全容解明を目指す必要がある, ②形態学的に変化が現れた段階のトランスクリプトームは, 遺伝子発現カスケードの最終段階に過ぎない, ③形態変化の現れないごく初期段階を含む遺伝子発現カスケードを描出するためにはまとまった量のデータの蓄積が必須である, との観点から, 筆者らは, マイクロアレイや定量PCRから細胞1個当たりのmRNAコピー数を得るPercellome手法と, そのデータ解析のための3次元多

層(Millefeuille)システムを開発・実用化した。遺伝子発現量が共通の尺度, すなわち“コピー数/細胞”で表現されることから, 検体間, 実験間, マイクロアレイのバージョン間, 異なったプラットフォーム間, などのデータ比較が直接的に行えるようになり, 数年かけて蓄積したデータの有機的活用が可能となった。現在, 90種類の化学物質によるマウス肝の初期応答データを採取し終えたところである。新たな対象(反復投与, 胎児毒性, 吸入毒性, 多臓器連携)を加えたPercellome Projectの概要を紹介する。

I. Percellome 法: 細胞1個当たりのmRNA絶対量を得る方法

原理は単純である。サンプルの細胞数を計測し, 外部標準mRNA(スパイクRNA)を細胞1個当たり決まった分子数だけそのサンプルに添加し, そしてRNA抽出, 測定に移る。サンプルのRNAの測定値を, スパイクRNAの値を基準に, 細胞1個当たりのコピー数に換算する。実際には細胞数を直接計測するのが困難なことが多いため, その代替指標として細胞核内のゲノムDNA量を用いる^{1), 2)}。定量性・直線性の検証にはLBM標準サンプル(肝[L]と脳[B]を100:0, 75:25, 50:50, 25:75および0:100に混合した5サンプルから成るセット)を用いる。なお, スパイクRNAは, 5種類の枯草菌遺伝子のmRNAを濃度公比3で混合したカクテル(dose-graded spike cocktail; GSC)として用意した。高精度を要求されるDNA定量法は手作業プロトコールおよび自動ロボット(PerkinElmer JANUS)のプロトコールを準備

注1 環境への配慮も含まれる。

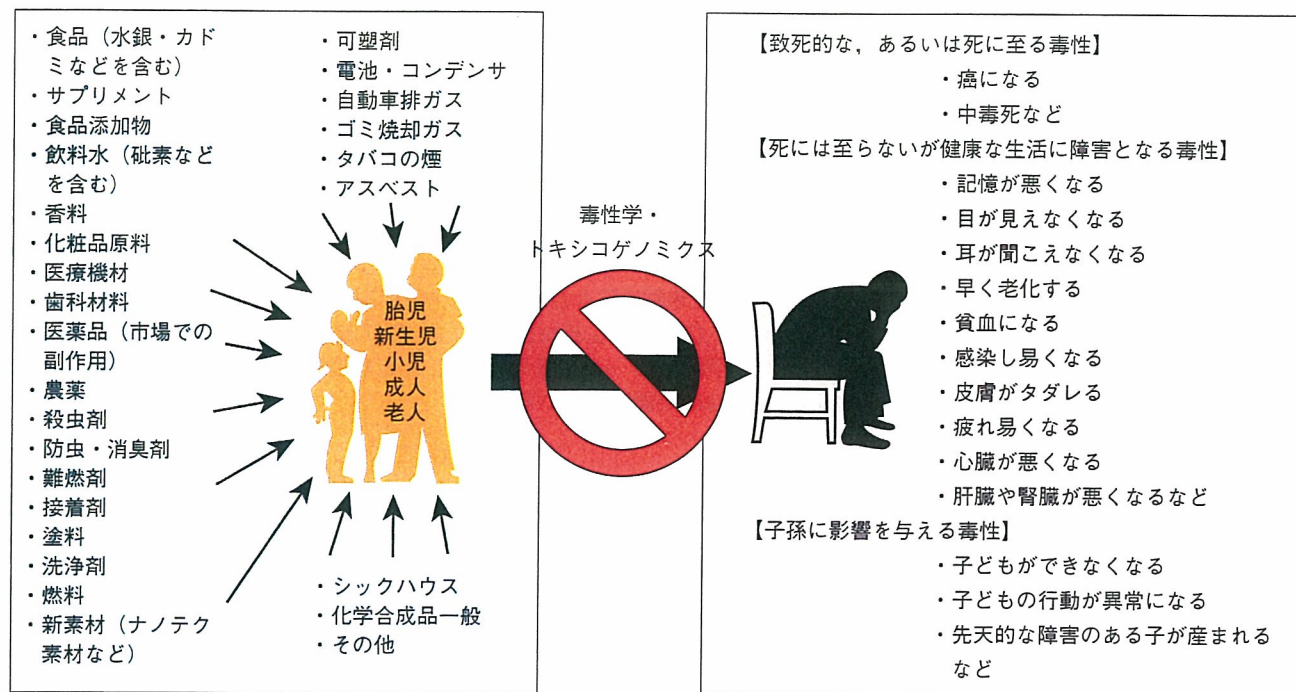


図1. 毒性学の対象

毒性学は、身の回りの物質が引き起こす障害を予測し、その発生を未然に防ぐことを目的としている。トキシコゲノミクス（毒性ゲノミクス）は、最先端の網羅的遺伝子発現解析技術を用いて、従来の毒性学の予測の精度を著しく向上、迅速化させることで、国民の健康安全の確保にさらに貢献することを目指している。

中である。カクテルとも共同研究ベースで供給可能である（連絡先：kanno@nihs.go.jp）。また、ERCC（The External RNA Control Consortium）と連絡をとるとともに、国際的標準化への関与を深めるため平成18年度厚労科研究費「医薬品などの有効性・安全性評価に資する遺伝子発現解析の国際的標準化に関わる研究（H18-特別-指定-023）」を立ち上げた。現在、この他にシックハウス症候群を考慮した低用量域での吸入毒性トキシコゲノミクス、1匹のマウスから多臓器を採取しそれらの連携状況をトランスクリプトームから解析する多臓器トキシコゲノミクスを開始し、特徴的な遺伝子について組織内の発現分布を *in situ* ハイブリダイゼーションで確認する作業を並行している。また、下記の3次元データをweb公開するサーバを整備し、一部の化合物から3次元多層（Millefeuille）データを順次閲覧可能とした（<http://toxicomics.nihs.go.jp/db/>）。

II. 3次元多層（Millefeuille）データシステム：生物系研究者に優しいデータ可視化と解析

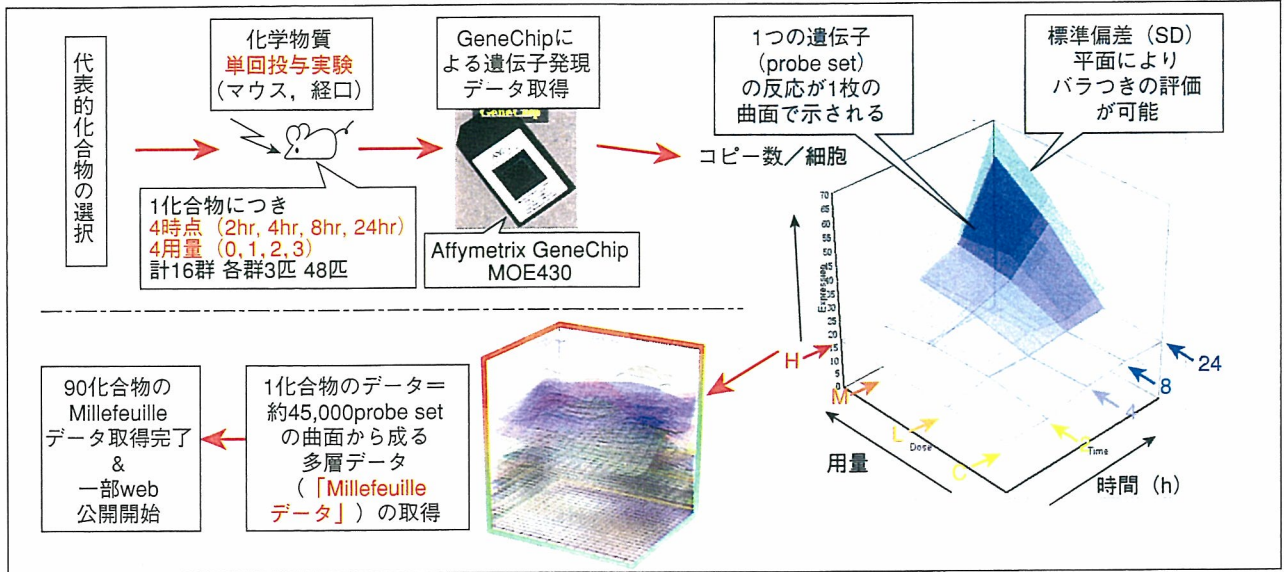
医薬品を含む毒性既知の90化合物について単回経口投与後のトランスクリプトームデータを取得して、初期応答遺伝子カスケードを解析するための基盤データベースを構築した。現在、第二段階として反復暴露データ集積を開始し

た。データは、用量軸、時間軸、および遺伝子発現軸から成る3次元表示により、遺伝子発現の用量および時間に依存した変化を1枚の曲面として表すことで可視的に変化を判別しやすいように配慮した（図2）。これにより、コンピュータが選び出した遺伝子クラスターの中身を確認する際、特に、mRNAの合成分解のスピードなどの知見から生物学的にありえないパターン（用量軸の方向にも時間軸の方向にもジグザグな変化など）を排除する際に威力を発揮している。

1つの実験から排出されるGeneChip約50枚のデータを一括処理する能力を持ったPercellome自動換算・データ品質管理（QC）に関わるソフトウェアに加えて、3次元多層（Millefeuille）データに最適化した、発現パターン類似性による候補遺伝子検索、およびそれを発展させた教師無しクラスタリング³⁾を中心とした解析システム（MF System, MFシリーズ, 開発：相崎 健一）を独自に実用化し、開発継続中である（図3）。これらにより、データQCはその日のうちに、基本的な発現情報検索から全遺伝子の教師無しクラスタリングまでを3日間で完遂できるものとなっている。

この基本解析を用いて、発現パターンによって分類された候補遺伝子リストが多数生成される。一部の幸運な例ではただちに新規と思われる毒性関連反応を見いだすことができた。またそうでない場合のための1つの補強手段とし

単回暴露・初期変化 (TTG1)



慢性暴露影響 (TTG2)

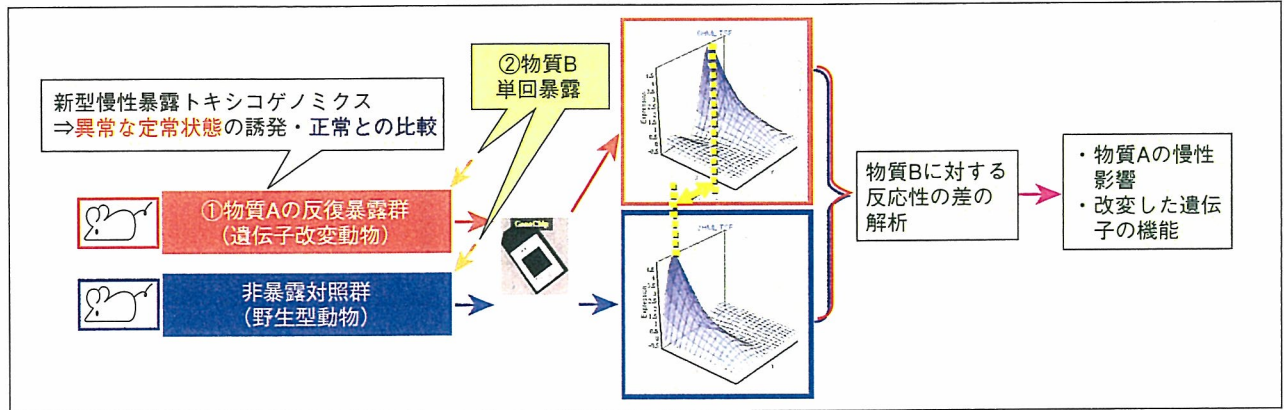


図2. Percellome 法と 3次元表示による多層 (Millefeuille) データシステムを用いたプロジェクトの根幹部分の概要
単回投与による遺伝子発現初期変化データを90化合物について取得 (上段)。現在、反復投与の影響を検討中 (下段)。H;高用量 (high), M;中用量 (medium), L;低用量 (low), C;コントロール (control)。

て、Gene Ontology などの既存知識を利用して候補遺伝子リストの理解を支援するソフトウェア (MF GoPlot) を用意した。このツールは一種の化合物クラスタリングとしても利用することができる。

さらに候補遺伝子リストを基に複数化合物間比較を行い、複数条件下においても同期して発現する遺伝子群を自動抽出するシステムも開発済みである。本システムで得られた同期遺伝子群はシグナルカスケードの構成単位である可能性があり、データベース化しつつ、その解析を進めている (5TB規模のデータベース部分および、大量計算アルゴリズム実装は (株) NTT コムウェアおよび (株) 日本NCR/Teradata との共同開発による)。

Ⅲ. Percellome 手法のリアルタイム PCR を含む他のプラットフォームへの適用

Percellome 手法は、GSC の受け入れ条件を整えることに

より、様々なプラットフォームに適用可能である。その1つとして最も定量性が高いとされるリアルタイム PCR (ABI PRISM 7900 HT・96 ウェルプレート) への適用例を示す。現行の RT-PCR 絶対定量法では、遺伝子ごとに検量線が必要であり、多数のサンプルについて多数の遺伝子を検討するには不向きである。Percellome RT-PCR では、マイクロアレイと同様の原理を用いる。すなわち、サンプル破碎液に、その細胞数に比例する量のスパイクカクテル (GSC) を添加し、それらの Ct 値を PCR プレートごとの検量線とすることにより、測定したい遺伝子の Ct 値を細胞 1 個当たりの mRNA コピー数に換算する。これにより、GAPDH や Actin などのハウスキーピング遺伝子の変動してしまう際の問題、例えば、少数の遺伝子を検討する際に Global normalization 法を適用し難い問題などが解決される。共通サンプルを測定しデータを比較することにより、Affymetrix GeneChip の Percellome 結果と 9 割程度の整合性が確認され、