

表1 化合物投与に対する遺伝子発現変動数

2up: 2倍以上有意に増加, 2down: 2倍以上有意に低下

Ethinyl estradiol												
	Time (hr)	2			8			24				
	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1	3	10	1	3	10	1	3	10		
2up		4	15	22	2	26	32	31	23	6		
2down		2	13	19	2	0	0	1	1	4		
Testosterone propionate												
	Time (hr)	2			8			24				
	Dose (mg/kg)	1	3	10	1	3	10	1	3	10		
2up		4	7	5	9	2	5	4	3	5		
2down		3	6	7	6	31	20	8	9	388		
Levothyroxine												
	Time (hr)	2			8			24				
	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	3	10	30	1	3	10	1	3	10		
2up		42	0	13	7	6	20	0	6	39		
2down		3	52	23	0	34	85	28	4	1		

Clofibrate													
	Time (hr)	2			4			8			24		
	Dose (mg/kg)	10	30	100	10	30	100	10	30	100	10	30	100
2up		13	28	101	25	63	235	1	20	98	4	11	67
2down		15	11	19	21	10	10	2	3	7	2	4	14

All trans retinoic acid													
	Time (hr)	2			4			8			24		
	Dose (mg/kg)	0.3	1	3	0.3	1	3	0.3	1	3	0.3	1	3
2up		10	6	11	5	9	23	0	4	11	12	57	28
2down		0	0	1	52	16	8	0	0	1	0	2	4

Dexamethasone													
	Time (hr)	2			4			8			24		
	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	10	30	100	10	30	100	10	30	100	10	30	100
2up		5	25	61	11	31	117	18	28	68	29	8	29
2down		0	6	32	12	19	90	4	9	88	1	0	1

Troglitazone													
	Time (hr)	2			4			8			24		
	Dose (mg/kg)	1	3	10	1	3	10	1	3	10	1	3	10
2up		6	1	2	1	3	12	0	2	0	0	4	3
2down		0	3	1	2	9	50	5	2	3	1	3	7

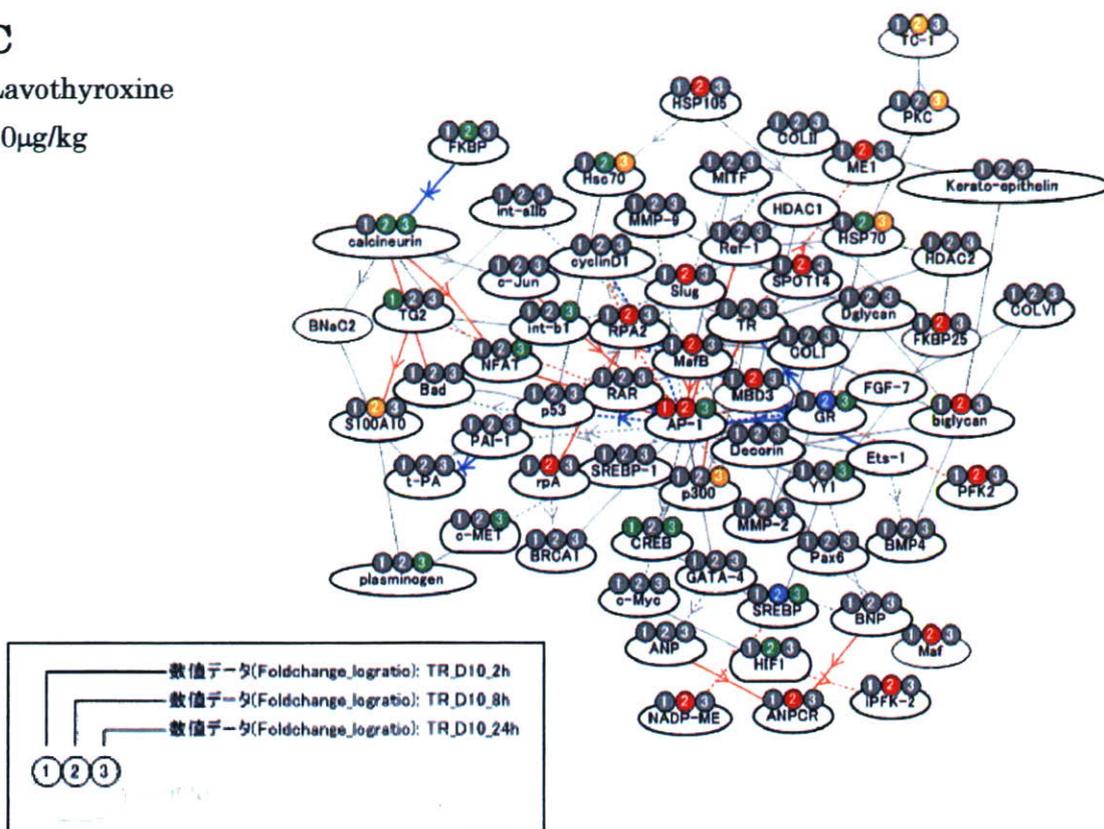
Genistein													
	Time (hr)	2			4			8			24		
	Dose (mg/kg)	10	30	100	10	30	100	10	30	100	10	30	100
2up		1	0	2	4	4	1	19	7	9	32	29	52
2down		1	2	11	4	1	2	8	7	11	0	1	0

Tamoxifen													
	Time (hr)	2			4			8			24		
	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1	3	10	1	3	10	1	3	10	1	3	10
2up		1	0	0	7	3	11	0	3	4	4	20	2
2down		7	11	4	1	11	3	9	31	4	0	0	2

C

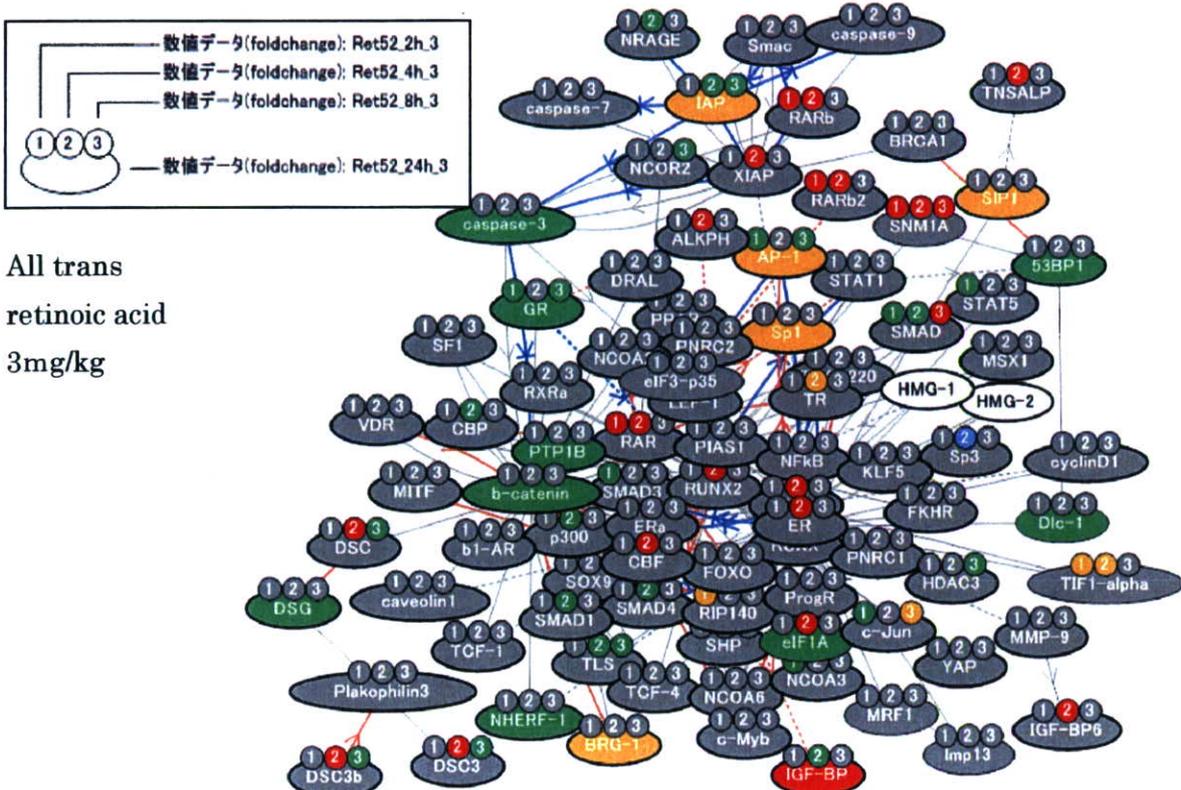
Lavothyroxine

10μg/kg



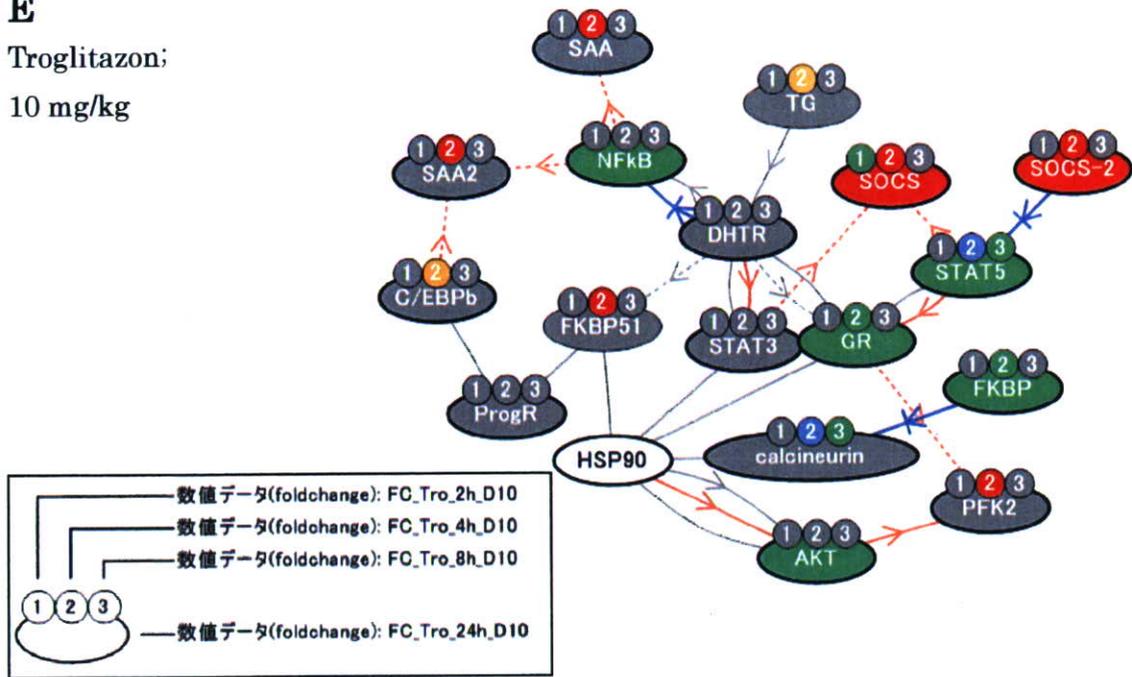
D

All trans
retinoic acid
3mg/kg



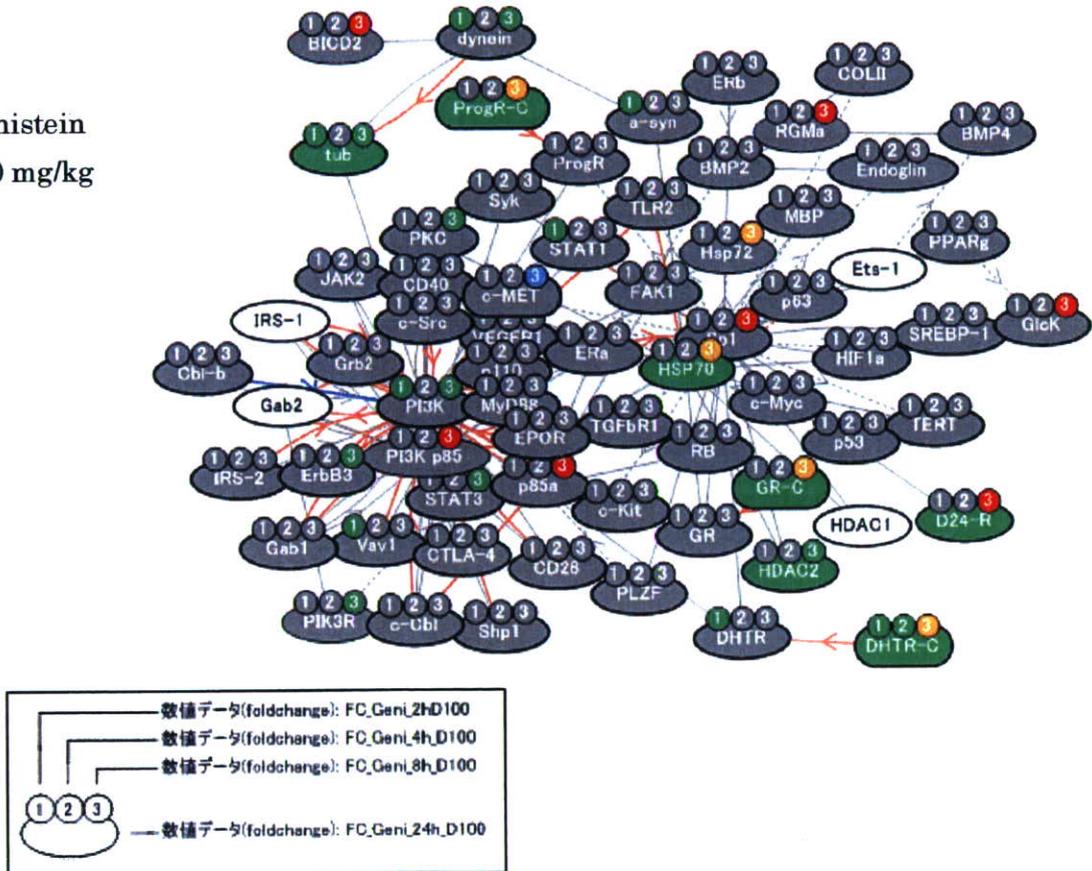
E

Troglitazon:
10 mg/kg



F

Genistein
100 mg/kg



G

Tamoxifen

10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

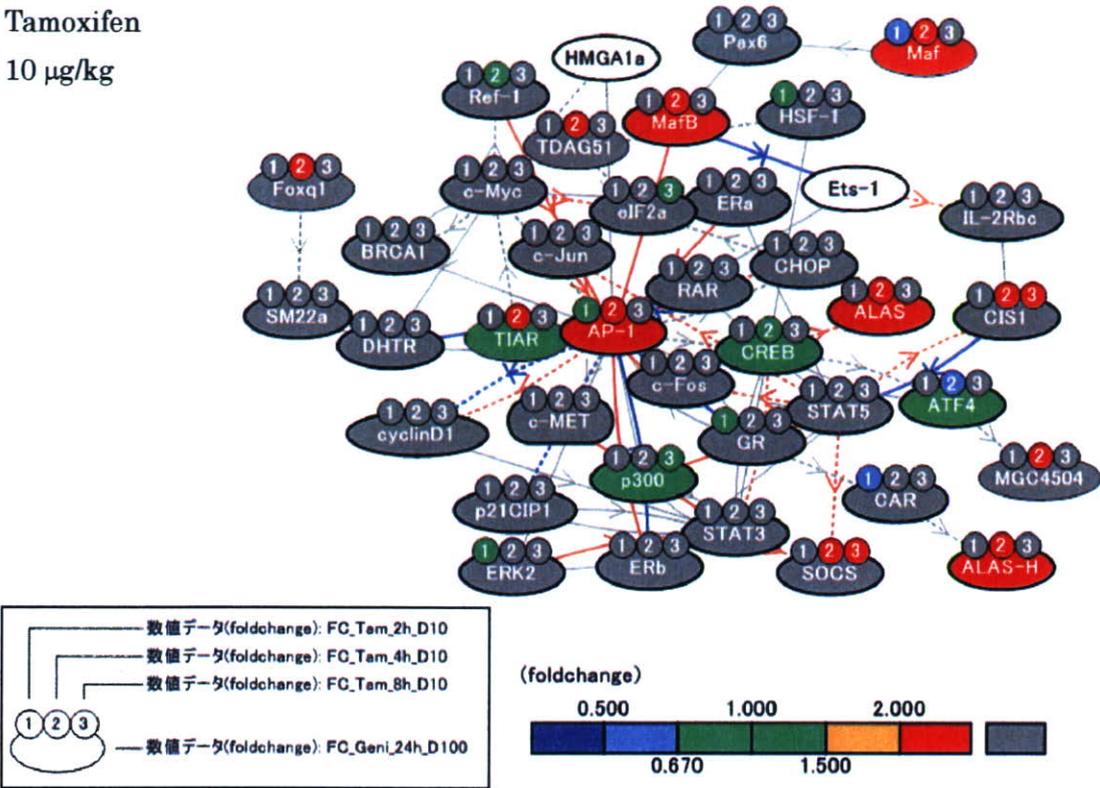


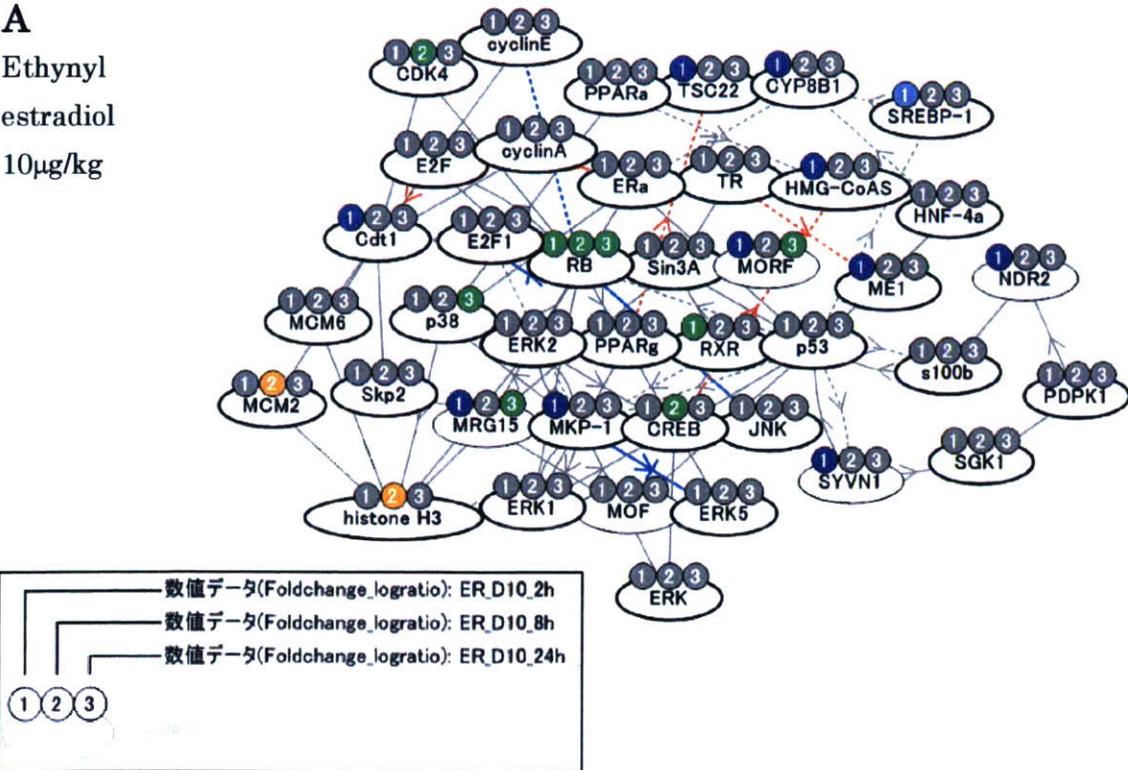
図2 Upregulated networks

A

Ethynyl

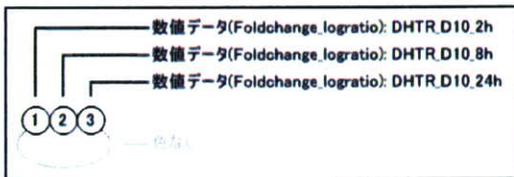
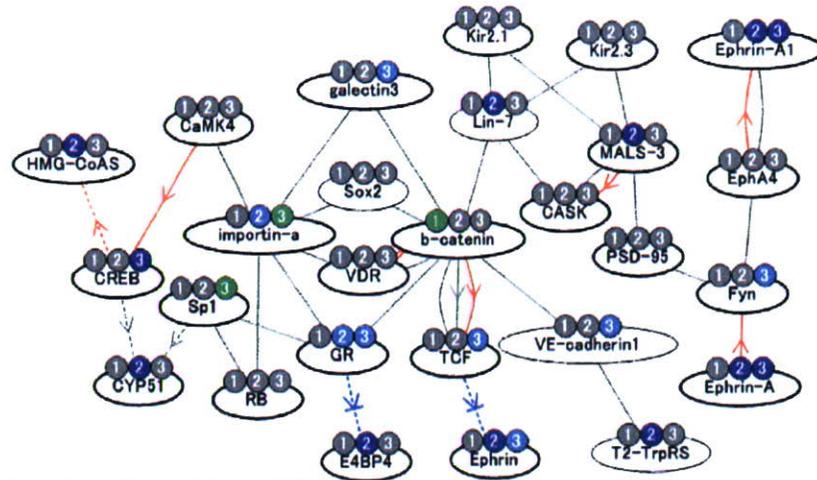
estradiol

10 $\mu\text{g}/\text{kg}$



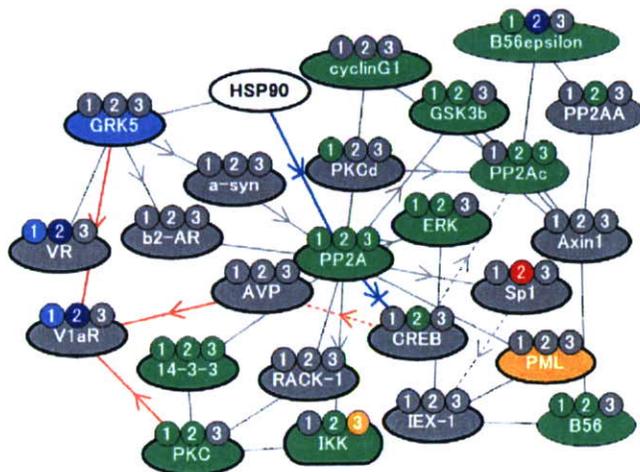
B

Testosterone
propionate
10mg/kg



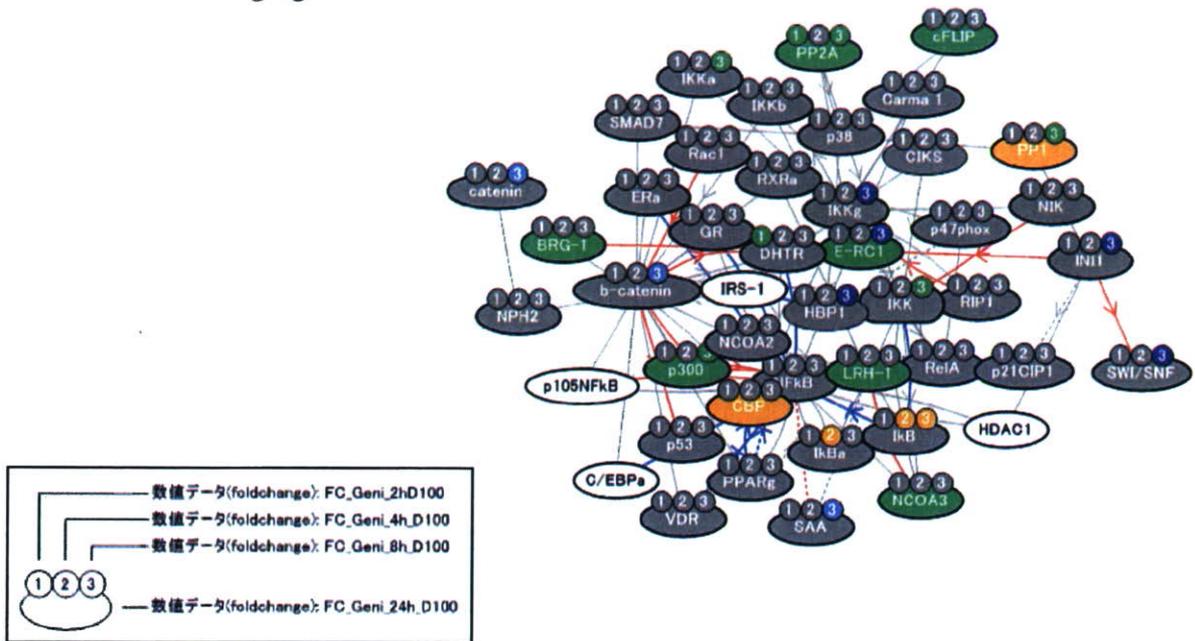
C

Clofibrate 100 mg/kg



D

Genistein 100 mg/kg



E

Tamoxifen 3μg/kg

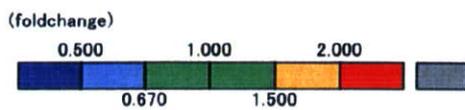
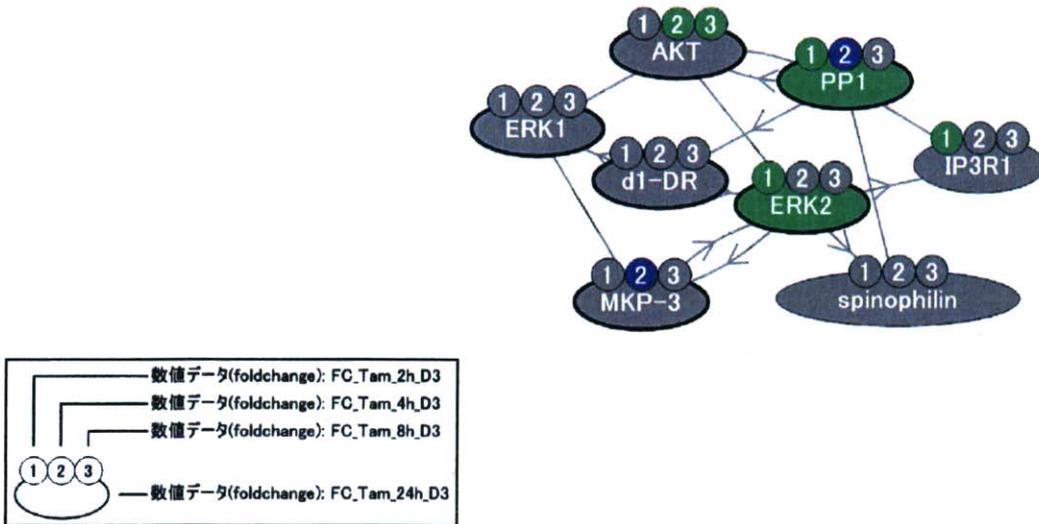


図 3 Downregulated networks

表 2 分子ネットワークのサマリー

•Ethinyl estradiol (10 µg/kg-8h)

Pathway

rank	name	score
1	STAT による発現調節	19.493
2	TG2 シグナル伝達	17.985
3	gp130 シグナル伝達	13.598
4	IL-5 シグナル伝達	12.496
4	IL-10 シグナル伝達	12.496
6	Tyro3 ファミリーシグナル伝達	9.957
7	IL-3 シグナル伝達	7.919
8	IFNa/b シグナル伝達	5.884
9	IL-7 シグナル伝達	5.839
10	IL-15 シグナル伝達	5.656

Pathological Event

rank	name	score
1	癌 (Cancer)	39.494
2	赤血球生成 (Erythropoiesis)	33.375
3	血栓 (Thrombosis)	24.761
4	肥満細胞機能 (Mast-cell Function)	22.936
5	高血圧 (Hypertension)	13.5
6	嗅覚 (Smell)	12.564
7	骨制御 (Bone Regulation)	12.258
8	鉄代謝 (Iron Regulation)	11.676
9	免疫システム (Immune System)	10.48
10	インスリン制御 (Insulin Regulation)	10.27

•Testosterone propionate (1 mg/kg-8h)

Pathway

rank	name	score
1	TPO シグナル伝達	18.465
2	CD44 シグナル伝達	15.628
3	GH シグナル伝達	8.195
4	IL-7 シグナル伝達	7.041
5	ErbB シグナル伝達	6.707

Pathological Event

rank	name	score
1	癌 (Cancer)	18.59
2	赤血球生成 (Erythropoiesis)	18.331
3	神経毒性 (Nephrotoxicity)	12.695
4	結合組織制御 (Connective Tissue Regulation)	12.507
5	微生物感染 (Microbial Infection)	11.388
6	タイトジャンクション (Tight Junction)	10.456
7	嗅覚 (Smell)	8.567
8	自己免疫 (Autoimmune)	7.495
9	血管新生 (Angiogenesis)	7.224
10	化学療法 (Chemotherapy)	

•Levothyroxine (10 µg/kg-8h)

Pathway

rank	name	score
1	AP-1 による発現調節	24.652
2	TR による発現調節	9.778

Pathological Event

rank	name	score
1	結合組織制御 (Connective Tissue Regulation)	22.651
2	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	15.035
3	癌 (Cancer)	14.839
4	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	13.748
5	低酸素症 (Hypoxia)	13.453
6	線維芽細胞機能 (Fibroblast Function)	12.760
7	ステロイド制御 (Steroid Regulation)	10.471
8	心不全 (Heart Failure)	9.933
9	アテローム発生 (Atherogenesis)	8.700
10	血小板機能 (Platelet Function)	8.565

•Clofibrate (100 mg/kg-4hr)

Pathway

rank	name	score
1	IGF receptor シグナル伝達	18.19
2	AP-1 による発現調節	18.175
3	GM-CSF シグナル伝達	16.923
4	IL-3 シグナル伝達	12.498
5	PPAR α による発現調節	11.753
6	IL-5 シグナル伝達	5.875

Pathological Event

rank	name	score
1	癌 (Cancer)	72.057
2	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	56.561
3	赤血球生成 (Erythropoiesis)	46.677
4	肥満細胞機能 (Mast-cell Function)	37.733
5	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	33.192
6	化学療法 (Chemotherapy)	27.914
7	タイトジャンクション (Tight Junction)	22.313
8	血管新生 (Angiogenesis)	21.198
9	インスリン制御 (Insulin Regulation)	18.424
10	アポトーシス (Apoptosis)	

•All trans retinoic acid (3 mg/kg-4h)

Pathway

rank	name	score
1	RAR による発現調節	14.534
2	RUNX による発現調節	12.467
3	ER による発現調節	10.696
4	SMAD による発現調節	9.115
5	cytochrome c シグナル伝達	6.42

Pathological Event

rank	name	score
1	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	27.972
2	アポトーシス (Apoptosis)	19.629
3	癌 (Cancer)	18.728
4	骨制御 (Bone Regulation)	17.902

5	赤血球生成 (Erythropoiesis)	8.325
6	性分化 (Sexual Differentiation)	7.84
7	ビタミン D 制御 (Vitamin D Regulation)	7.015
8	薬物毒性 (Drug-Induced Toxicity)	6.173
8	リン酸制御 (Phosphorus Regulation)	6.173
10	ステロイド制御 (Steroid Regulation)	6.087

• Dexamethasone (100 µg/kg-4h)

Pathway

rank	name	score
1	C/EBP による発現調節	32.94
2	Forkhead(FOXO)による発現調節	15.964
3	FGF シグナル伝達	10.233
4	ADF/cofilin シグナル伝達	

Pathological Event

rank	name	score
1	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	63.268
2	癌 (Cancer)	42.368
3	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	33.21
4	タイトジャンクション (Tight Junction)	17.552
5	化学療法 (Chemotherapy)	17.274
6	アポトーシス (Apoptosis)	17.01
7	細胞周期 (Cell Cycle)	15.489
8	血管新生 (Angiogenesis)	15.075
9	肥満細胞機能 (Mast-cell Function)	14.669
10	薬物毒性 (Drug-Induced Toxicity)	13.62

• Troglitazon (10 mg/kg -4h)

Pathway

rank	name	score
1	TPO シグナル伝達	9.827
2	AKT シグナル伝達	7.046
3	GR による発現調節	5.308

Pathological Event

rank	name	score
1	癌 (Cancer)	23.697
2	赤血球生成 (Erythropoiesis)	15.211

3	骨制御 (Bone Regulation)	13.581
4	血管新生 (Angiogenesis)	8.781
5	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	8.031
6	ステロイド制御 (Steroid Regulation)	7.722
7	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	7.511
8	肥満細胞機能 (Mast-cell Function)	7.075
9	血小板機能 (Platelet Function)	6.725
10	日光暴露 (Sun Exposure)	5.38

• Genistein (100 mg/kg -8h)

Pathway

rank	name	score
1	HGF シグナル伝達	9.07
2	prolactin シグナル伝達	8.315
3	Neurotrophin シグナル伝達	6.348
4	IL-4 シグナル伝達	5.148

• Pathological Event

rank	name	score
1	癌 (Cancer)	54.517
2	赤血球生成 (Erythropoiesis)	33.507
3	肥満細胞機能 (Mast-cell Function)	24.167
4	血栓 (Thrombosis)	13.375
5	インスリン制御 (Insulin Regulation)	12.121
6	過敏性 (Hypersensitivity)	11.522
7	自己免疫 (Autoimmune)	9.267
8	自食作用 (Autophagy)	8.601
9	血管新生 (Angiogenesis)	8.369
10	骨制御 (Bone Regulation)	7.6

• Tamoxifen (10 µg/kg-4h)

Pathway

rank	name	score
1	AP-1 による発現調節	28.406
2	TPO シグナル伝達	11.643
3	IL-7 シグナル伝達	10.489
4	IL-5 シグナル伝達	8.025
5	ER による発現調節	7.272

Pathological Event

rank	name	score
1	癌 (Cancer)	33.424
2	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	14.088
3	依存症 (Addiction)	12.212
4	赤血球生成 (Erythropoiesis)	11.579
5	嗅覚 (Smell)	7.771
6	卵巣機能 (Ovary Function)	7.227
7	骨制御 (Bone Regulation)	5.924
8	タイトジャンクション (Tight Junction)	5.458
9	ステロイド制御 (Steroid Regulation)	5.423

表3 分子ネットワークのサマリー

Ethynyl estradiol (10 µg/kg-2h)**Pathological Event**

rank	name	score
1	癌 (Cancer)	29.121
2	細胞周期 (Cell Cycle)	28.021
3	化学療法 (Chemotherapy)	25.599
4	肥満細胞機能 (Mast-cell Function)	16.632
5	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	9.776
6	ウイルス感染 (Viral Infection)	8.209
7	神経毒性 (Nephrotoxicity)	6.966
8	過敏性 (Hypersensitivity)	6.123
9	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	5.288

-Testosterone propionate (10 mg/kg-8h)**Pathway**

rank	name	score
1	TCFによる発現調節	7.165

Pathological Event

rank	name	score
1	タイトジャンクション (Tight Junction)	11.053
2	血栓 (Thrombosis)	6.332
3	ヘモグロビン制御 (Hemoglobin Regulation)	5.959
4	認知症 (Dementia)	5.062

-Levothyroxine (10µg/kg-8h)

Pathway

rank	name	score
1	HNF による発現調節	11.303
2	thioredoxin によるレドックス制御	8.141
3	CASK シグナル伝達	6.393

Pathological Event

rank	name	score
1	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	49.612
2	癌 (Cancer)	40.109
3	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	28.157
4	タイトジャンクション (Tight Junction)	26.377
5	赤血球生成 (Erythropoiesis)	21.125
6	薬物毒性 (Drug-Induced Toxicity)	11.753
7	成長ホルモン制御 (Growth Hormone Regulation)	11.496
8	ウイルス感染 (Viral Infection)	11.249
8	アポトーシス (Apoptosis)	11.249
10	骨制御 (Bone Regulation)	10.855

-Clofibrate (100 mg/kg-4hr)

Pathway

rank	name	score
1	vasopressin シグナル伝達	16.895

Pathological Event

rank	name	score
1	水バランス (Water Balance)	13.994
2	バソプレッシン制御 (Vasopressin Regulation)	12.081
3	微生物感染 (Microbial Infection)	11.831
4	認知症 (Dementia)	11.155
5	心不全 (Heart Failure)	8.455
6	神経毒性 (Nephrotoxicity)	7.974
7	ショック (Shock)	7.912
8	癌 (Cancer)	7.475

9	高ナトリウム血症 (Hypernatremia)	6.319
10	ヘモグロビン制御 (Hemoglobin Regulation)	5.907

• All trans retinoic acid (0.3 mg/kg-4h)

Pathway

rank	name	score
1	CD40 シグナル伝達	10.264
2	RANK シグナル伝達	5.706
3	KLF ファミリーによる発現調節	5.279

Pathological Event

rank	name	score
1	癌 (Cancer)	59.66
2	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	53.239
3	肥満細胞機能 (Mast-cell Function)	41.013
4	血管新生 (Angiogenesis)	34.025
5	タイトジャンクション (Tight Junction)	24.15
6	血栓 (Thrombosis)	22.623
7	赤血球生成 (Erythropoiesis)	20.653
8	線維芽細胞機能 (Fibroblast Function)	18.954
9	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	18.786
10	血小板機能 (Platelet Function)	18.656

• Dexamethasone (100 µg/kg-4h)

Pathway

rank	name	score
1	ZO シグナル伝達	17.697
2	DBP による発現調節	10.677

Pathological Event

rank	name	score
1	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	60.651
2	タイトジャンクション (Tight Junction)	54.648
3	癌 (Cancer)	35.031
4	血管新生 (Angiogenesis)	21.594
5	アポトーシス (Apoptosis)	16.688

6	小胞体ストレス(Endoplasmic Reticulum Stress)	15.164
7	赤血球生成 (Erythropoiesis)	13.113
8	血栓 (Thrombosis)	13.109
9	ヘモグロビン制御 (Hemoglobin Regulation)	11.787
10	自己免疫 (Autoimmune)	11.148

Troglitazon (10 mg/kg-4h)

Pathway

rank	name	score
1	G タンパク質(Gi/o)シグナル伝達	19.257
2	CASK シグナル伝達	6.344
3	TCR(a/b)シグナル伝達	5.321

Pathological Event

rank	name	score
1	癌 (Cancer)	77.513
2	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	54.547
3	肥満細胞機能 (Mast-cell Function)	34.99
4	タイトジャンクション (Tight Junction)	33.059
5	赤血球生成 (Erythropoiesis)	27.238
6	血管新生 (Angiogenesis)	20.842
7	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	17.542
8	化学療法 (Chemotherapy)	16.21
9	アポトーシス (Apoptosis)	16.179
10	血栓 (Thrombosis)	15.194

•Genistein (100 mg/kg-8hr)

Pathway

rank	name	score
1	NFkB シグナル伝達	32.348
2	TLR3 シグナル伝達	9.341
3	TLR4 シグナル伝達	7.479
4	TLR1/2/6 シグナル伝達	7.254
5	RIG-Iシグナル伝達	6.352
6	TLR5/7/8/9 シグナル伝達	6.11
7	LRH-1 による発現調節	5.888

Pathological Event

rank	name	score
1	上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition)	21.559
2	癌 (Cancer)	19.167
3	微生物感染 (Microbial Infection)	19.088
4	小胞体ストレス (Endoplasmic Reticulum Stress)	18.2
5	日光暴露 (Sun Exposure)	15.112
6	薬物毒性 (Drug-Induced Toxicity)	13.301
7	骨制御 (Bone Regulation)	9.594
8	細胞周期 (Cell Cycle)	8.801
9	食細胞システム (Phagocyte System)	8.186
10	血小板機能 (Platelet Function)	7.377

•Tamoxifen (10 µg/kg-4h)

Pathological Event

rank	name	score
1	神経毒性 (Nephrotoxicity)	18.943
2	肥満細胞機能 (Mast-cell Function)	15.587
3	癌 (Cancer)	13.069
4	幻覚症状 (Delirium)	6.189
5	依存症 (Addiction)	5.47
6	赤血球生成 (Erythropoiesis)	5.261
7	線維芽細胞機能 (Fibroblast Function)	5.05
9	薬物毒性 (Drug-Induced Toxicity)	7.724
10	骨制御 (Bone Regulation)	5.332

別添4

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
水澤博 小原 有弘 増井徹	バイオ研究の舞台 裏－細胞バンクと研 究倫理－		ポピュラーサ イエンス 282	裳華房		2007	

雑誌

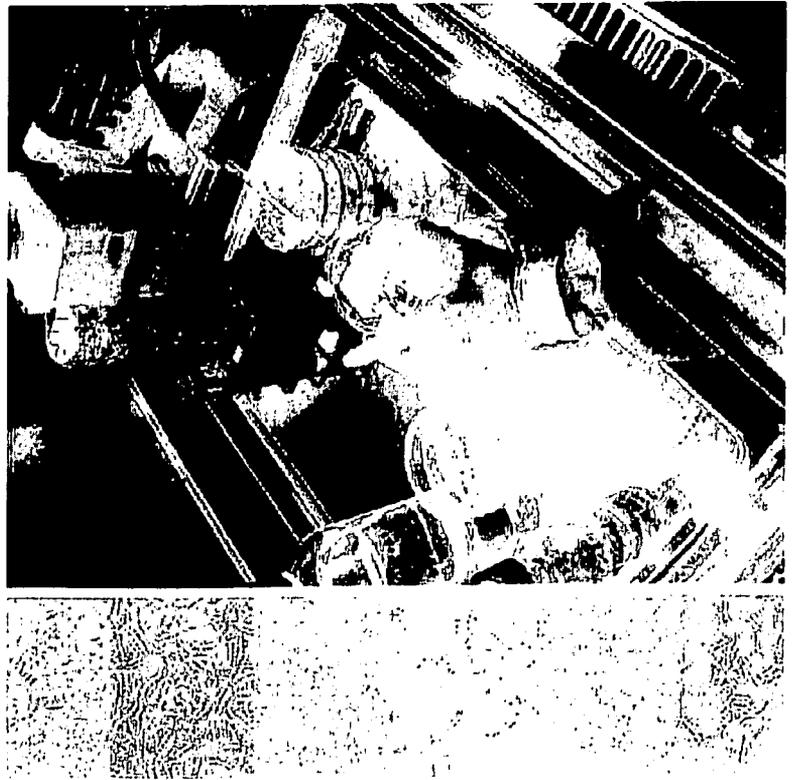
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Mizutani, M. Y.; Takamatsu, Y.; Ichinose, T.; Nakamura, K.; Itai A.	Effective handling of induced-fit motion in flexible docking	PROTEINS	63	878 - 891	2006
Mizutani, M. Y.; Nakamura, K.; Ichinose, T.; Itai, A.	Starting point to molecular design: Efficient automated 3D model builder Key3D	Chem. Pharm. Bull	54	1680 - 1685	2006
Kiyosawa N, Uehara T, Gao W, Omura K, Hirode M, Shimizu T, Mizukawa Y, Ono A, Miyagishima T, Nagao T, and Urushidani T	Identification of glutathione depletion-responsive genes using phorone-treated rat liver	J Toxicol Sci	32(5)	469 - 486	2007
Omura K, Kiyosawa N, Uehara T, Hirode M, Shimizu T, Miyagishima T, Ono A, Nagao T, and Urushidani T	Gene expression profiling of methapyrilene-induced hepatotoxicity in rat	J Toxicol Sci	32(4)	387 - 399	2007
Uehara T, Kiyosawa N, Hirode M, Omura K, Shimizu T, Ono A, Mizukawa Y, Miyagishima T, Nagao T, and Urushidani T	Gene expression profiling of methapyrilene-induced hepatotoxicity in rat	J Toxicol Sci	33(1)	37 - 50	2008
Takeuchi M, Takeuchi K, Kohara A, Satoh M, Shioda S, Ozawa Y, et al	Chromosomal instability in human mesenchymal stem cells immortalized with human papilloma virus E6, E7, and hTERT genes	In Vitro Cell Dev Biol Anim	43 (3-4)	129 - 138	2007
Ono K., Satoh M., Yoshida T., Ozawa Y., Kohara A., Takeuchi M., Mizusawa H., Sawada H.	Species identification of animal cells by nested PCR targeted to mitochondrial DNA	In Vitro Cell Dev Biol Anim	43	168 - 175	2007

小原有弘, 水澤博	JCRB 細胞バンクの事業の概要,	分子細胞治療	Vol 5, no 2		2006
水谷実穂, 板井昭子	論理的分子設計に基づく創薬	バイオテクノロジージャーナル	7(2)	247 - 250	2007
水谷実穂, 板井昭子	分子構造から考える薬物の作用機序(2) 論理的分子設計からの創薬	医薬ジャーナル	No.3	5-10	2007
武藤進, 水谷実穂, 板井昭子	蛋白構造と論理的分子設計に基づく創薬	Medical Science Digest	33(10)	1057 - 1060	2007
小原有弘, 水澤博	JCRB 細胞バンク:厚生労働省	細胞工学	26(10)	1177-8	2007
水澤博, 小原有弘, 増井徹	わが国におけるヒト研究資源バンクの現状と今後	医学のあゆみ	222(2)	113	2007
小原有弘, 大谷梓, 小澤裕, 塩田節子, 増井徹, 水澤博	培養細胞研究資源のマイコプラズマ汚染調査	Tiss. Cult. Res. Commun.	26	159 -163	2007
水澤博, 増井徹, 竹内昌男, 小原有弘	-190C 気相式液体窒素細胞保存システム	Tiss. Cult. Res. Commun.	26	165 -170	2007
小野敦	トキシコゲノミクスプロジェクト(3) トキシコゲノミクスの IT 戦略と TG-GATEs の構築	Drug Metabolism and Pharmacokinetics	Vol. 22		2007
水澤博, 小澤裕, 小原有弘, 増井徹, 佐藤元信, 岩瀬秀, 深海薫, 西條薫, 中村幸夫	培養細胞で頻発するクロスコンタミネーションへの警戒(印刷中)	実験医学			2008

バイオ研究の舞台裏

——細胞バンクと研究倫理——

水澤 博・小原有弘・増井 徹 共著



水澤 博
小原 有弘
増井 徹 共著

裳華房

バイオ研究の舞台裏 細胞バンクと研究倫理



9784785387822

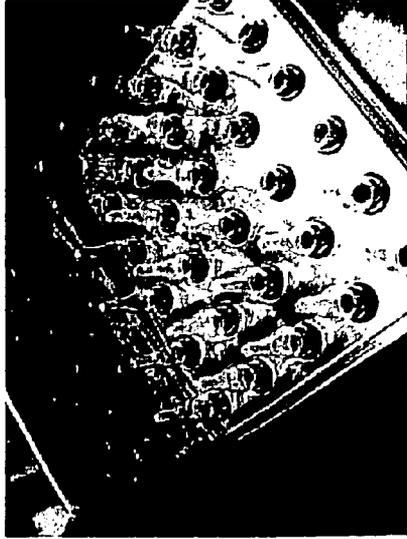


1920045016004

ISBN978-4-7853-8782-2

C0045 ¥1600E

定価 (本体1600円+税)



SHOKABO