

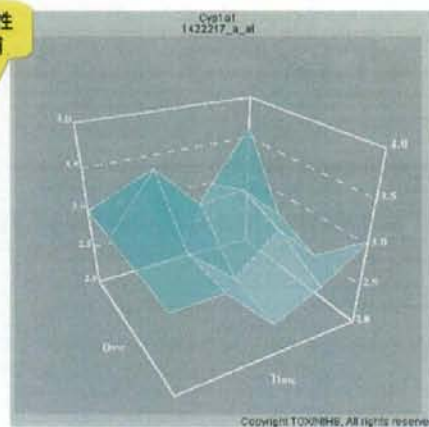
## 1.4. 試行結果 (Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.6505
1階差分	1.2033
1階差分(平均差)	1.2033
時間1階差分	1.1620
用量1階差分	0.9769
平均	1.0694
幾何平均	1.0257
最小	0.9769

Cyp1a1遺伝子は、偶然影響と考えら、面が荒れていると思われる。1階差分の値が大きい。



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.4. 試行結果 (Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.7954
1階差分	0.6103
1階差分(平均差)	0.7575
時間1階差分	0.5337
用量1階差分	0.8979
平均	0.7158
幾何平均	0.8632
最小	0.5337

Cyp1a2遺伝子は、用量の影響が大きな遺伝子であり、1階差分の値が小さい。



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

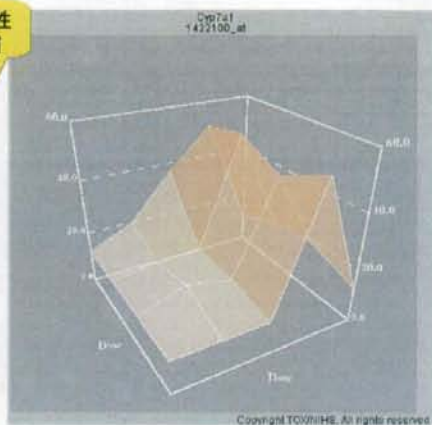
## 1.4.試行結果(Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.7424
1階差分	0.4077
1階差分(平均差)	0.4077
時間1階差分	1.8685
用量1階差分	0.2720
平均	1.0703
幾何平均	0.8734
最小	0.2720

Opal 遺伝子では、8hの全用量でピークを越えており、単純な誤差が分かっていると考えられ、1階差分でのMADが小さな値となっている。



Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

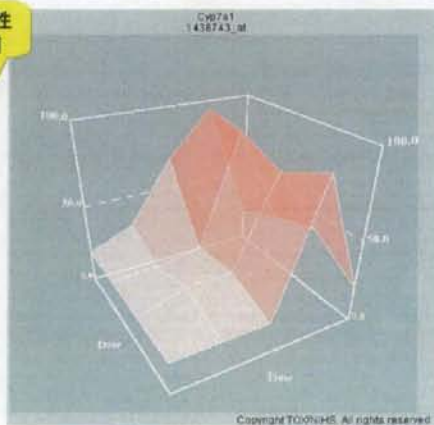
## 1.4.試行結果(Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.8359
1階差分	0.4025
1階差分(平均差)	0.5019
時間1階差分	1.6014
用量1階差分	0.3769
平均	0.9891
幾何平均	0.9039
最小	0.3769

Opal 遺伝子では、8hの全用量でピークを越えており、単純な誤差が分かっていると考えられ、1階差分でのMADが小さな値となっている。



Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

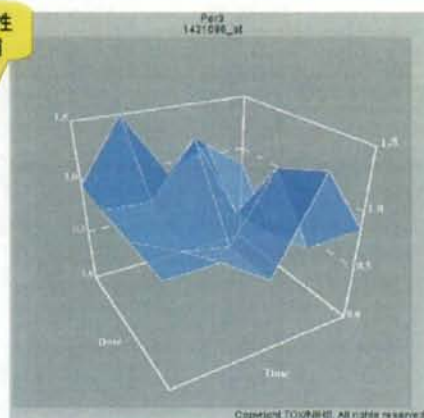
## 1.4. 試行結果(Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.7055
1階差分	1.3817
1階差分(平均差)	1.3816
時間1階差分	1.2753
用量1階差分	1.3649
平均	1.3201
幾何平均	1.1172
最小	1.2753

Fig.3 遺伝子のこのプロブセットでは、偶然の影響と思われる  
見れ方をしており、1階差分での値が大きくなっている。



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

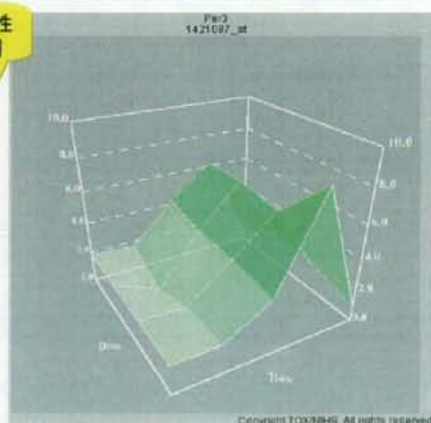
## 1.4. 試行結果(Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.7247
1階差分	0.7649
1階差分(平均差)	0.8055
時間1階差分	1.2594
用量1階差分	0.2554
平均	0.7574
幾何平均	0.7971
最小	0.2554

Fig.3 このプロブセットでは、Bnの全用量でピークを捉えて  
おり、単純な誘導がかかっていると考えられ、1階差分でのMAD  
が小さな値となっている。



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

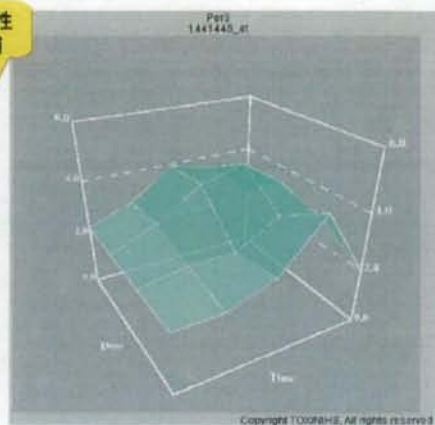
## 1.4.試行結果(Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.8238
1階差分	1.1517
1階差分(平均差)	1.1517
時間1階差分	1.2655
用量1階差分	0.8342
平均	1.0498
幾何平均	1.0109
最小	0.8342

Par9のこの選出子では、ピークがわかりにくく、1階差分も大きな値となっている。



Copyright TOXOHIS, All rights reserved.

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

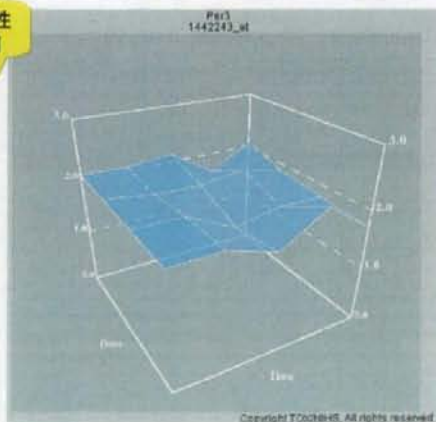
## 1.4.試行結果(Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.7825
1階差分	1.0701
1階差分(平均差)	1.0960
時間1階差分	1.1969
用量1階差分	0.9101
平均	1.0535
幾何平均	1.0173
最小	0.9101

Par9のこのプロブセットでは、ピークがわかりにくく、若干おきな値となっている。



Copyright TOXOHIS, All rights reserved.

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

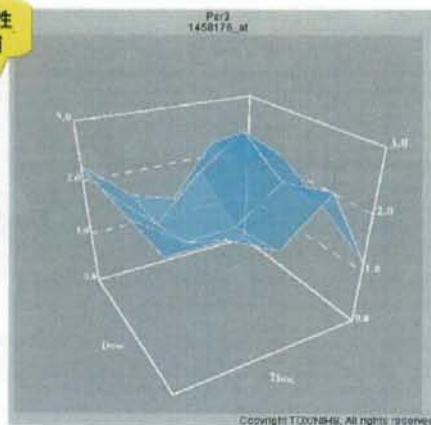
## 1.4.試行結果(Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.7677
1階差分	1.2032
1階差分(平均差)	1.1674
時間1階差分	1.2703
用量1階差分	1.0758
平均	1.1731
幾何平均	1.0645
最小	1.0758

Fig.9のこのプロブセットでは時間変化と用量変化があり、1階差分での値が大きくなっている。



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

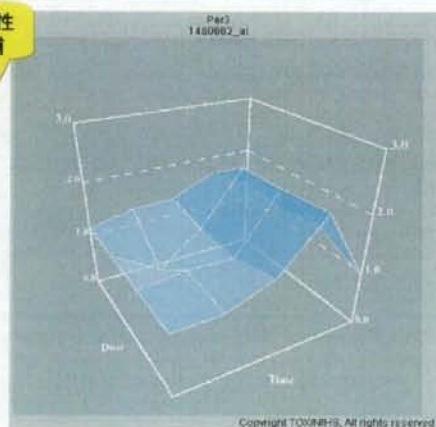
## 1.4.試行結果(Ethanol)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.4851
1階差分	0.8281
1階差分(平均差)	0.8202
時間1階差分	1.5005
用量1階差分	0.2900
平均	0.8952
幾何平均	0.8467
最小	0.2900

Fig.9のこのプロブセットでは、8hでピークがみられ、若干小さな値となっている。



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

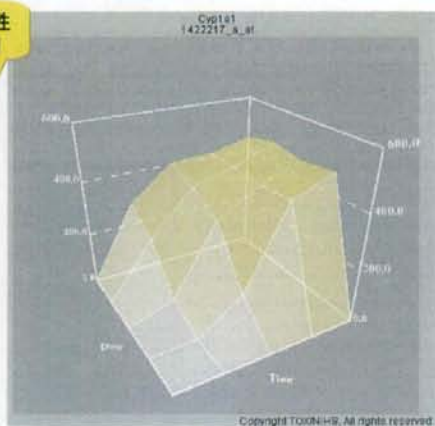
## 1.4.試行結果(TCDD)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.9053
1階差分	0.2799
1階差分(平均差)	0.3959
時間1階差分	0.2697
用量1階差分	0.4910
平均	0.3803
幾何平均	0.6674
最小	0.2697

TCDDにより大きな誤差のかかる選出子であり、1階差分の値も小さくなっている



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

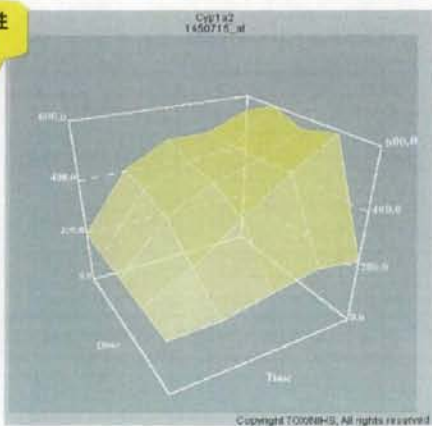
## 1.4.試行結果(TCDD)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.6097
1階差分	0.4056
1階差分(平均差)	0.2829
時間1階差分	0.2361
用量1階差分	0.4564
平均	0.3462
幾何平均	0.6404
最小	0.2361

TCDDにより大きな誤差のかかる選出子であり、1階差分の値も小さくなっている



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

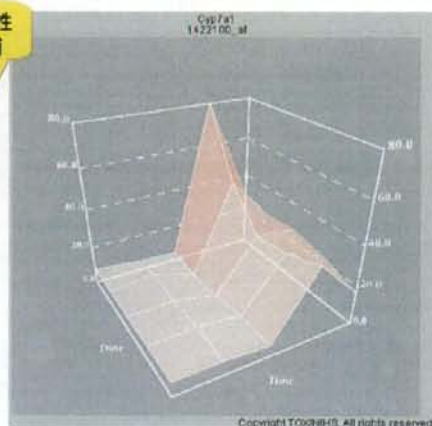
## 1.4. 試行結果 (TCDD)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.8699
1階差分	0.2460
1階差分(平均差)	0.3787
時間1階差分	1.0470
用量1階差分	0.2190
平均	0.6330
幾何平均	0.7449
最小	0.2190

8hで大きく誤差がかかっており、1階差分の値も小さくなっている



Copyright © 2008-2009 NTT DATA Corporation

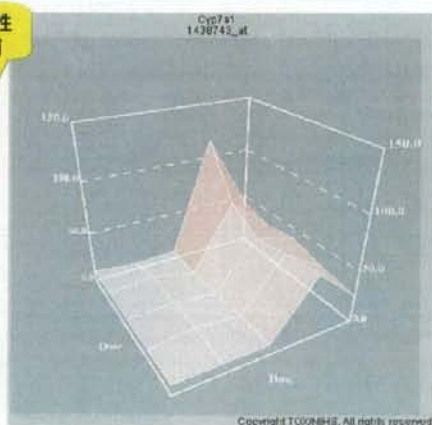
## 1.4. 試行結果 (TCDD)



局所変動性  
指標候補

	正規化MAD
実	0.7587
1階差分	0.2792
1階差分(平均差)	0.3882
時間1階差分	1.3151
用量1階差分	0.2428
平均	0.7790
幾何平均	0.7959
最小	0.2428

8hで大きく誤差がかかっており、1階差分の値も小さくなっている



Copyright © 2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.4. 試行結果まとめ



数値と形状から次のような関係があるのではないかと想像される

範囲	状況
0.4以下	特殊な形状(サーカディアン、TCDDのCyp1a1)
0.4~0.8	意味のありそうな形状
0.8~1.0	判断がつきにくい形状
1.0以上	あまり、意味があるとは思えない形状

Copyright©2009-2009 NTT DATA Corporation

## 1.5. 局所変動性指標 試行計算結果



- 全プローブセットに対して計算を実施し、再現性指標と比較した  
- TTG20(Chemical=TCDD, PJ=1, SFC=3)結果

再現性指標



局所変動性指標



	再現性指標	発現局所性指標
平均	1.17100	0.86673
最小	0.09283	0.07817
最大	3.12992	1.77805
標準偏差	0.31424	0.21137
歪度	0.33884	0.17119

似たような形状を示している

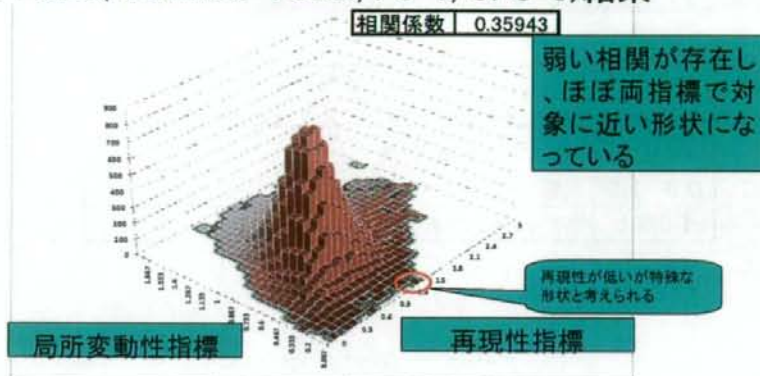
Copyright©2009-2009 NTT DATA Corporation



## 1.5.局所変動性指標 試行計算結果



- TTG20 (Chemical=TCDD, PJ=1, SFC=3)結果



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.5.局所変動性指標 試行計算結果



- 再現性が低い特徴的な形状と考えられる遺伝子

prb no	sd sgnl	mad	ant_val	Prb ID
4650	1.3173	0.1460	Gzmd	1420344_x_at
4744	1.4908	0.0919	Orm2	1420438_at
10461	1.0746	0.1613	Oar2	1426155_a_at
12053	1.4731	0.1066	Lcn2	1427747_a_at
33626	1.2750	0.1956	Saa2	1449326_x_at

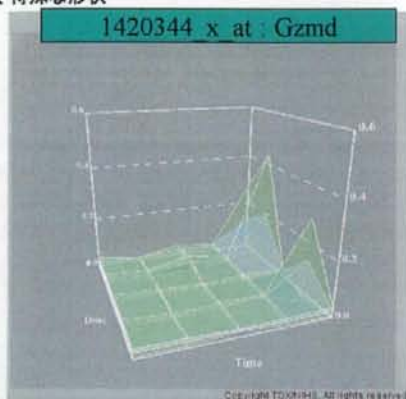
特定時刻、用量で再現性が悪い。

Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.5.局所変動性指標 試行計算結果



再現性が低いが、特殊な形状



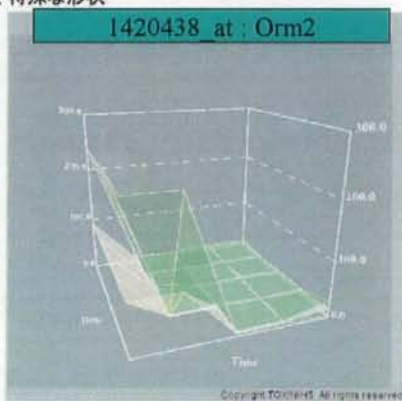
24時間後、Low及びMidHighで、再現性が悪い

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.5.局所変動性指標 試行計算結果



再現性が低いが、特殊な形状

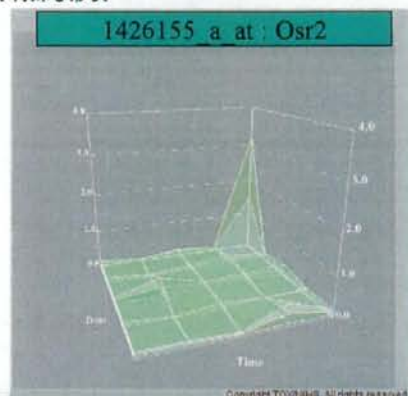


2時間後、Vehicleで、再現性が悪い。(0時間は、2h、Vehicleのコピー)

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.5.局所変動性指標 試行計算結果

再現性が低い、特殊な形状

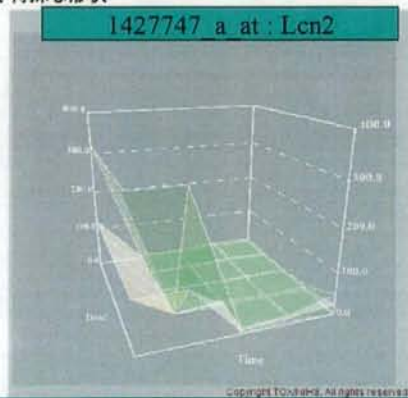


24時間後、High-Dose、再現性が悪い。

Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.5.局所変動性指標 試行計算結果

再現性が低い、特殊な形状



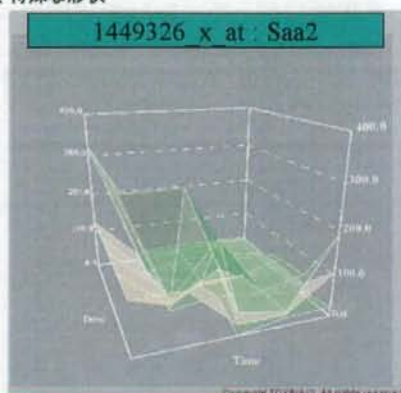
2時間後、Vehicleで、再現性が悪い。(0時間は、2h、Vehicleのコピー)

Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.5.局所変動性指標 試行計算結果



再現性が低いが、特殊な形状



Vehicleで、再現性が悪い。(0時間は、2h、Vehicleのコピー)

Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.5.局所変動性指標 まとめ



- ・ MADを用いた局所変動性指標とN=3の再現性指標の比較を実施した。
- ・ 局所変動性指標と再現性指標は似たような分布を示しており、数値上で結合する扱いが可能である。また、単独指標では発見できない偶然性を見つけ出すことができ、併用することにより、価値のある遺伝子の発見が期待できる。
- ・ 局所変動性指標と再現性指標と結合が可能であり、クラスタリング手法MADICにおいて統一的な取扱が可能である

Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.6.複数臓器比較

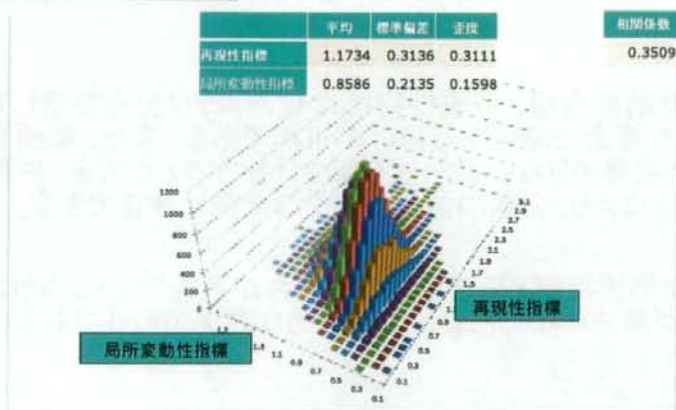
- ・ 肝臓、脳、肺、腎臓で再現性指標と局所変動性指標の対比を実施し、評価する

No	Prj Name	化合物	臓器	Sfc ID
1	TTG020-L	TCDD	Liver	1
113	TTG040-K	Cisplatin	Kidney	1
110	TTG014-G	Formaldehyde	Lung	5
112	ITG016-G	Acetaldehyde	Lung	3
39	ITG047-L	Bisphenol-A	Testis	1
17	TTG040-L	Cisplatin	Liver	1

Copyright(C)2004-2009 NTT DATA Corporation

## 1.6.多臓器比較

TTG020 (TCDD, Liver)

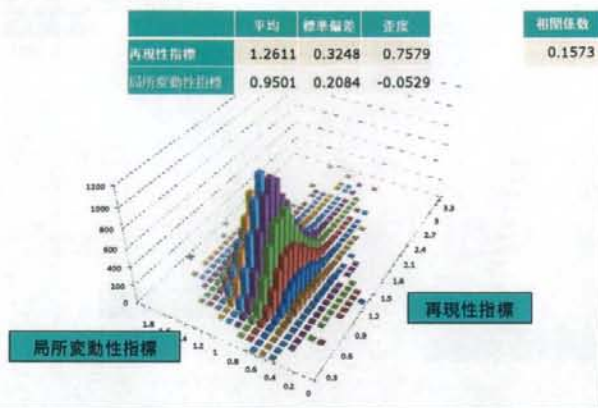


Copyright(C)2004-2009 NTT DATA Corporation

## 1.6.複数臓器比較

TTG040 (Cisplatin, Kidney)

	平均	標準偏差	正規	相関係数
再現性指標	1.2611	0.3248	0.7579	0.1573
局所変動性指標	0.9501	0.2084	-0.0529	

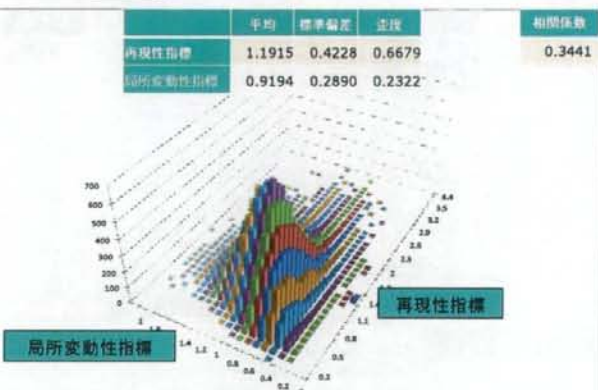


Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.6.複数臓器比較

TTG014 (Formaldehyde, Lung)

	平均	標準偏差	正規	相関係数
再現性指標	1.1915	0.4228	0.6679	0.3441
局所変動性指標	0.9194	0.2890	0.2322	

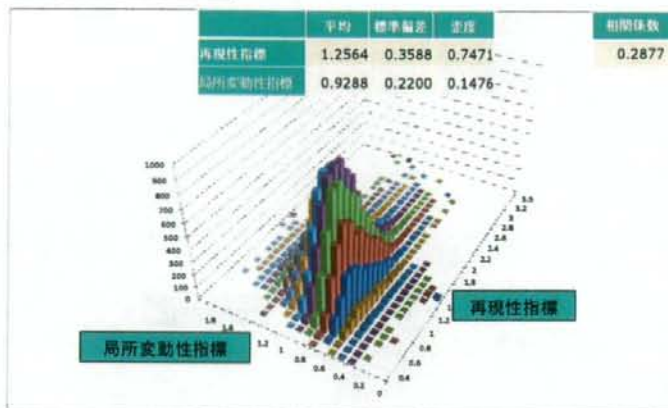


Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.6.複数臓器比較



ITG016 (Acetaldehyde, Lung)

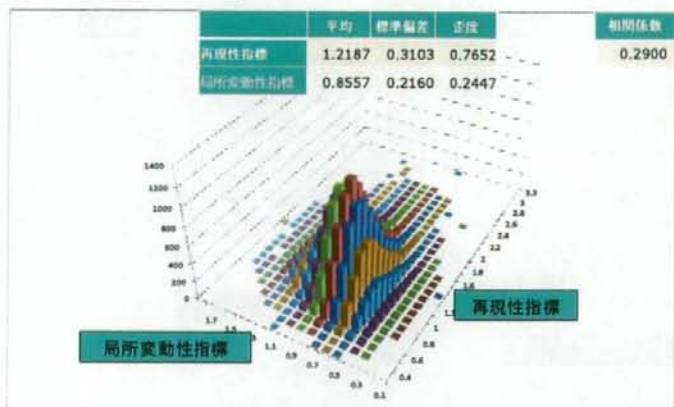


Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.6.複数臓器比較



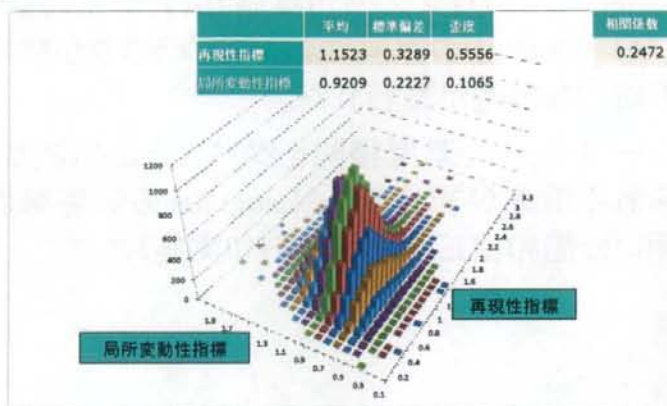
ITG047 (Bisphenol-A, Testis)



Copyright(C)2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.6.複数臓器比較

TTG040-L (Cisplatin, Liver)



Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

## 1.6.複数臓器比較 まとめ

- ・ 相関係数
  - TTG040において若干小さな値となった。
- ・ 再現性指標と局所変動性指標の差異
  - 化合物により、強く誘導されている遺伝子は、両指標ともに小さく、逆であれば、大きな値となるはずであるが、再現性指標がある程度大きいのに、局所変動性指標が極端に小さい遺伝子が存在した。特に肺で顕著であった。単一個体で、両指標の値が異なることにより発生しており、N=3(全体で48)の限界と考えられる。(Nの大きいデータを用いれば、どのような場合に差異が発生するのかさらに深い検討が可能)このような状況を踏まえ、N=3のデータにおいては両指標を使用する。

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation



## 2.データ補正の必要性

- ・ 化合物間クラスタリング (H18実施)において、高発現のプローブセットの差異によって、クラスタが構成され系統的な誤差が疑われた。
- ・ 各プローブセットで濃度相関を調べたところ飽和と考えられる現象が認められ、Langmuirの吸着等温式を用いた飽和補正を試みた (H19実施)。

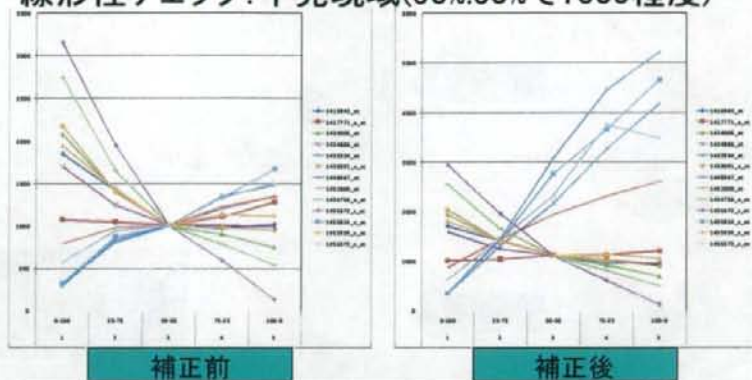
### 2.1.飽和補正 (単一Langmuir)

- ・ H19年度の研究を継続し、次の条件を用いた補正を実施した。
  - 1.Langmuirの吸着等温式を補正に用いる。
  - 2.高濃度域を直線に変換する。
  - 3.MMの補正係数もPMで求める。
  - 4.MAS5のサマライズ計算における飽和上限値を撤廃する。

## 2.1.1.単一Langmuir飽和補正結果(LBM)



- ・ 線形性チェック:中発現域(50:50%で1000程度)



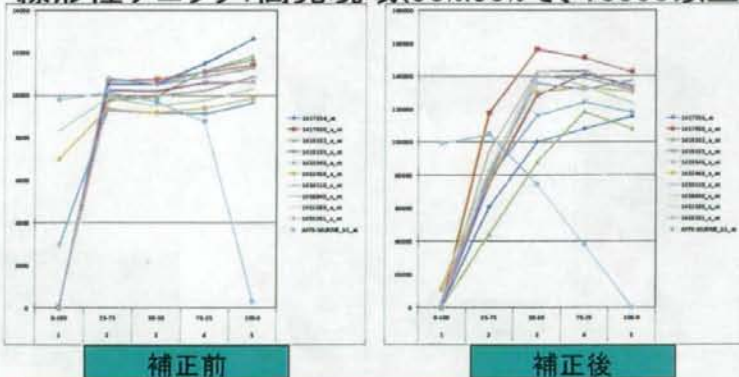
ほぼ、直線に引き延ばされている

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

## 2.1.1.単一Langmuir飽和補正結果(LBM)



- ・ 線形性チェック:高発現域(50:50%で、10000以上)



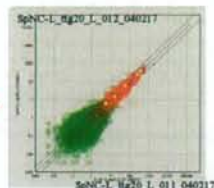
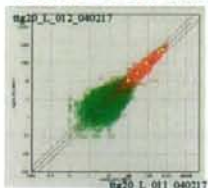
50%までは直線に引き延ばされている

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

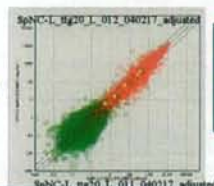
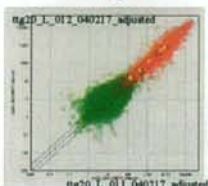
## 2.1.2.単一Langmuir飽和補正結果 2チップ間散布図(TTGO20, 24H-HighDose)



- 絶対化による影響確認



飽和補正



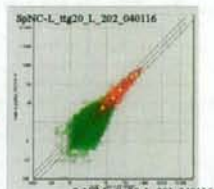
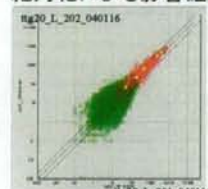
補正の結果、高濃領域で信頼性が不自然に高い状態が改善され、本来の適度な不安定さが再現されたと考えられる

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

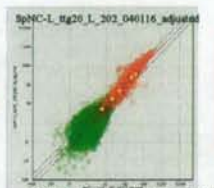
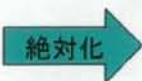
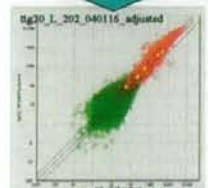
## 2.1.2.単一Langmuir飽和補正結果 2チップ間散布図(TTGO20, 24H-HighDose)



- 絶対化による影響確認



飽和補正



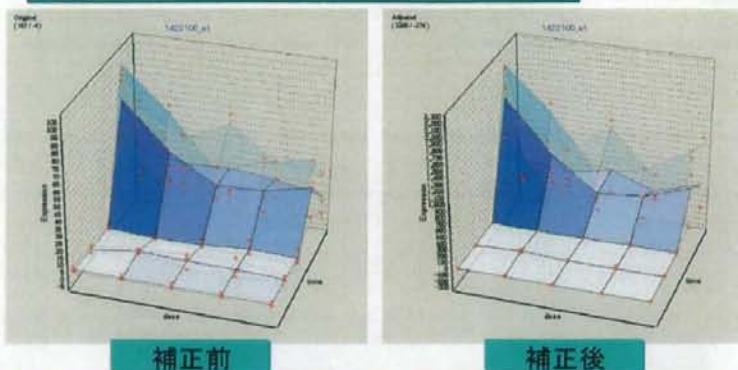
高濃領域でのぶれは、最大スライクが飽和しているにも関わらず、今回の補正計算の対象となっていないためと考えられる。

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

## 2.1.2.単一Langmuir飽和補正結果： TTG20(Cyp7a1:1422100\_at)



### TCDDの影響をうける遺伝子



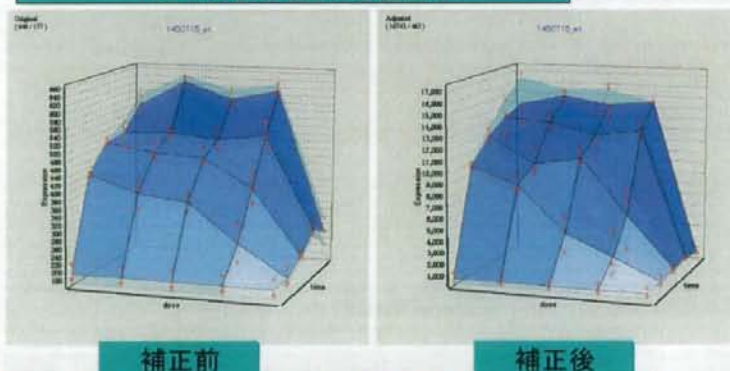
ほぼ同じ形状であるが、補正計算後非常に大きな値となった。

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation

## 2.1.3.単一Langmuir飽和補正結果： TTG20(Cyp1a2:1450715\_at)



### TCDDの影響をうける遺伝子



補正により、24時間での不安定さが増している。また、非常に大きな値となった。

Copyright©2008-2009 NTT DATA Corporation