

表 5 遺伝子傷害性の判定に有効な遺伝子の選択

| Gene | SCORE | | | Gene | SCORE | | |
|-----------|-------|-----|-------|---------|-------|-----|-------|
| | 4h | 48h | Total | | 4h | 48h | Total |
| Phlda3 | 30 | 46 | 76 | Hamp2 | -1 | 9 | 8 |
| Ddit4l | 35 | 25 | 60 | Lpp | 6 | 2 | 8 |
| Cdkn1a | 16 | 42 | 58 | Sds | 7 | 0 | 7 |
| Cyp4a14 | 31 | 20 | 51 | Sult1d1 | 2 | 2 | 4 |
| Ccng1 | 20 | 30 | 50 | Fabp5 | 3 | 1 | 4 |
| Btg2 | 24 | 19 | 43 | Gstm3 | -4 | 7 | 3 |
| Ddit4 | 31 | 11 | 42 | Ccnf | -1 | 2 | 1 |
| Dscr1 | 26 | 13 | 39 | Dscr1 | 1 | 0 | 1 |
| Trp53inp1 | 16 | 18 | 34 | Nono | 1 | 0 | 1 |
| Isg201l | 16 | 16 | 32 | Cyp2b10 | 0 | 0 | 0 |
| Aacs | 22 | 5 | 27 | Eva1 | 0 | 0 | 0 |
| Tubb2c | 16 | 8 | 24 | St3gal5 | 0 | 0 | 0 |
| Jun | 13 | 9 | 22 | Htr1b | 0 | 0 | 0 |
| Mbl2 | 2 | 18 | 20 | Gsta2 | -5 | 4 | -1 |
| Bax | 6 | 13 | 19 | Hhex | -3 | 0 | -3 |
| Mbd1 | 19 | 0 | 19 | Car3 | -6 | -2 | -8 |
| Camk1d | 12 | 4 | 16 | Mtss1 | -14 | 0 | -14 |
| Lrp1 | 13 | 2 | 15 | Gadd45g | -9 | -6 | -15 |
| Ly6a | 0 | 14 | 14 | Igfbp1 | -17 | -3 | -20 |
| Phlda1 | 14 | 0 | 14 | Igfbp1 | -21 | -6 | -27 |
| Mdm2 | -1 | 12 | 11 | | | | |
| Cyr61 | 4 | 6 | 10 | | | | |
| Egfr | 10 | 0 | 10 | | | | |
| Bhlhb2 | 3 | 6 | 9 | | | | |
| Ephx1 | 0 | 9 | 9 | | | | |

選択した
遺伝子



Genes in red; up-regulated in GeneChip
Genes in Blue; down-regulated in GeneChip

* GeneChip との方向性の一致および変化率を考慮した得点による遺伝子のランク付

け

表 6 全遺伝子を用いた統計解析(t-test)にて有意となる遺伝子数およびスコアリング値による判定

| | 4h | | | | | 4h + 48h | | | | |
|--|---------------|------|-----------|-----|-------|---------------|------|-----------|-----|-------|
| | non-genotoxic | | genotoxic | | | non-genotoxic | | genotoxic | | |
| | Cont | DEHP | DDT | Pha | Furan | Cont | DEHP | DDT | Pha | Furan |
| 方向性を考慮した1対1の場合 Directional test considered | 9 | 13 | 5 | 17 | 22 | 0 | 2 | 5 | 14 | 11 |
| | p<0.05 | 7 | 13 | 1 | 16 | 0 | 1 | 3 | 10 | 7 |
| | p<0.025 | 4 | 0 | 0 | 13 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | p<0.01 | 3 | 6 | 0 | 8 | 0 | 1 | 3 | 4 | 17 |
| | p<0.005 | 1 | 1 | 0 | 6 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | p<0.001 | 1 | 1 | 0 | 6 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 方向性を考慮しない場合 Directional test not considered | 9 | 2 | 12 | 12 | 18 | 1 | 0 | 8 | 10 | 21 |
| | p<0.05 | 8 | 1 | 11 | 17 | 0 | 0 | 6 | 6 | 21 |
| | p<0.025 | 5 | 0 | 9 | 10 | 0 | 0 | 2 | 4 | 18 |
| | p<0.01 | 4 | 0 | 8 | 10 | 0 | 0 | 2 | 4 | 15 |
| | p<0.005 | 1 | 0 | 5 | 10 | 0 | 0 | 1 | 1 | 14 |
| | p<0.001 | 1 | 0 | 5 | 10 | 0 | 0 | 1 | 1 | 14 |
| 方向性を考慮しない場合 Directional test not considered | 5 | -1 | 7 | 2 | 14 | 0 | -3 | 2 | 9 | 17 |
| | p<0.05 | 4 | 0 | 6 | 2 | 0 | -2 | 5 | 19 | 10 |
| | p<0.025 | 1 | 0 | 5 | 3 | 1 | -2 | 1 | 4 | 16 |
| | p<0.01 | 2 | 0 | 7 | 3 | 1 | -1 | 1 | 4 | 13 |
| | p<0.005 | 1 | 0 | 4 | 8 | 1 | 0 | 0 | 1 | 13 |
| | p<0.001 | 1 | 0 | 4 | 8 | 1 | 0 | 0 | 1 | 13 |
| 変化を考慮しない場合 Scored by fold changes | 112 | 85 | 111 | 147 | 206 | 72 | 36 | 63 | 55 | 182 |
| | p<0.05 | 64 | 34 | 81 | 82 | 44 | 19 | 39 | 44 | 176 |
| | p<0.025 | 16 | -17 | 51 | 17 | 16 | 2 | 15 | 33 | 170 |
| | p<0.01 | 16 | -17 | 51 | 17 | 16 | 2 | 15 | 33 | 170 |
| | p<0.005 | 16 | -17 | 51 | 17 | 16 | 2 | 15 | 33 | 170 |
| | p<0.001 | 16 | -17 | 51 | 17 | 16 | 2 | 15 | 33 | 170 |
| 最も心配される組み合わせ Best combination | 66 | -7 | 111 | 37 | 232 | 26 | -28 | 35 | 83 | 360 |
| | p<0.05 | 66 | -7 | 111 | 37 | 26 | -28 | 35 | 83 | 360 |
| | p<0.025 | 66 | -7 | 111 | 37 | 26 | -28 | 35 | 83 | 360 |
| | p<0.01 | 66 | -7 | 111 | 37 | 26 | -28 | 35 | 83 | 360 |
| | p<0.005 | 66 | -7 | 111 | 37 | 26 | -28 | 35 | 83 | 360 |
| | p<0.001 | 66 | -7 | 111 | 37 | 26 | -28 | 35 | 83 | 360 |

表7 選択した25 遺伝子による統計解析結果

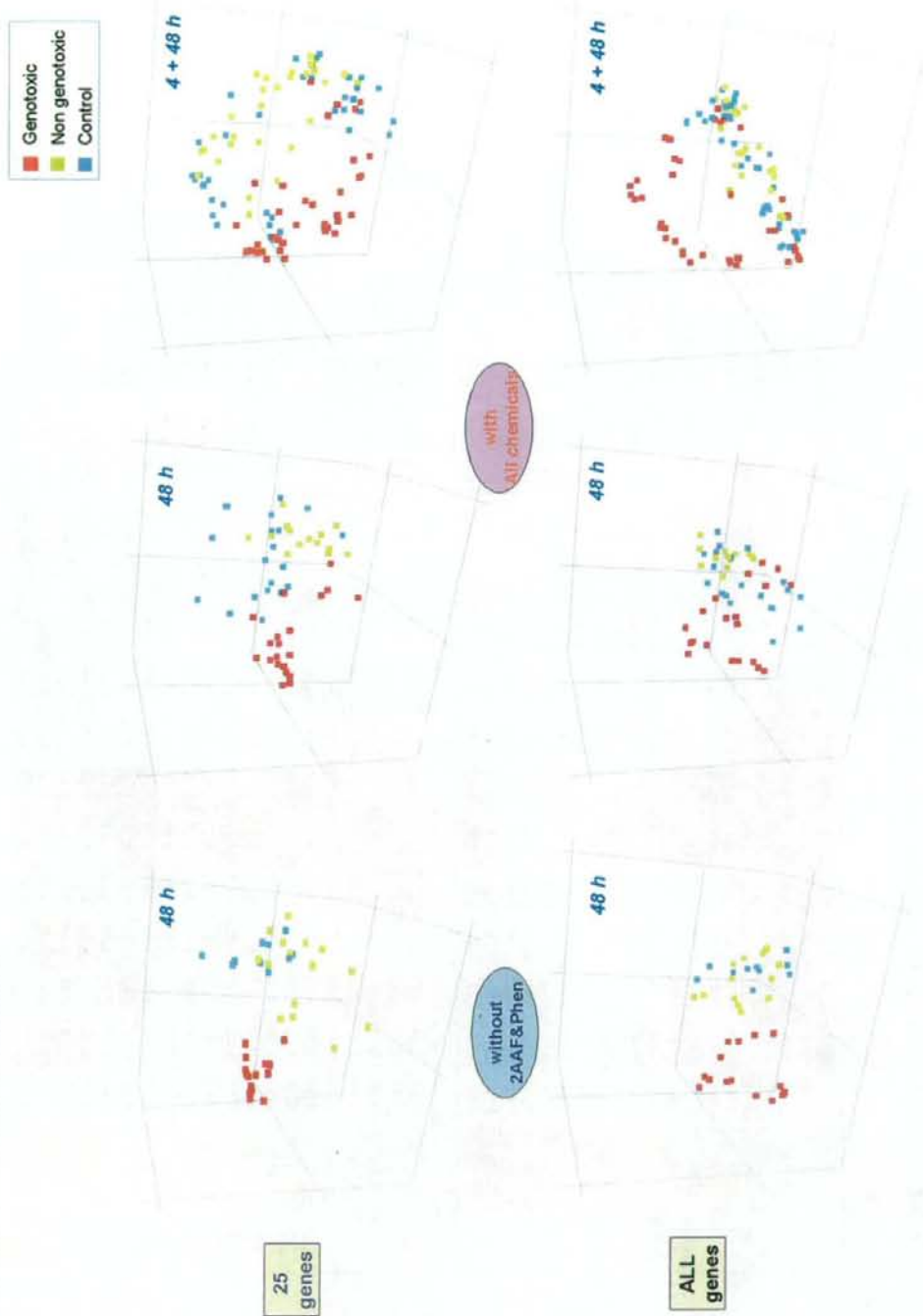
| | 4h | | | | | 4h + 48h | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|------|-----------|-----|-------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|------|------|-----|-----|-------|------|-------|-----|-------|-----------|
| | non-genotoxic | | genotoxic | | | non-genotoxic | | genotoxic | | | | | | | | | | | | |
| | Cont | DEHP | DDT | Pha | Furan | IPNA | Ureth | 2AP | NAK | β | Cont | DEHP | DDT | Pha | Furan | IPNA | Ureth | 2AP | NAK | β |
| 方向性を考慮 しない場合 Direction not considered | 3 | 7 | 3 | 10 | 16 | 16 | 7 | 9 | 17 | 0.414 | 3 | 9 | 8 | 19 | 24 | 36 | 22 | 14 | 37 | 0.122 |
| | | | | | | | | | | $p<0.05$ | | | | | | | | | | $p<0.05$ |
| | 2 | 7 | 0 | 10 | 14 | 15 | 6 | 8 | 17 | 0.262 | 2 | 8 | 3 | 16 | 18 | 33 | 17 | 11 | 34 | 0.113 |
| | | | | | | | | | | $p<0.01$ | | | | | | | | | | $p<0.01$ |
| | 1 | 5 | 0 | 8 | 13 | 15 | 4 | 5 | 17 | 0.311 | 1 | 6 | 2 | 10 | 15 | 32 | 12 | 11 | 34 | 0.088 |
| | | | | | | | | | | $p<0.005$ | | | | | | | | | | $p<0.005$ |
| | 4 | 0 | 0 | 5 | 9 | 14 | 1 | 4 | 15 | 0.396 | 1 | 5 | 1 | 8 | 15 | 29 | 9 | 8 | 33 | 0.123 |
| | | | | | | | | | | $p<0.001$ | | | | | | | | | | $p<0.001$ |
| | 1 | 0 | 0 | 5 | 9 | 14 | 1 | 4 | 15 | 0.273 | 1 | 0 | 7 | 9 | 27 | 7 | 5 | 31 | 31 | 0.110 |
| | | | | | | | | | | $p<0.001$ | | | | | | | | | | $p<0.001$ |
| 方向性を考慮 した場合 Direction considered | 5 | 1 | 7 | 8 | 16 | 6 | 6 | 17 | 0.687 | 0 | 6 | 1 | 11 | 15 | 34 | 19 | 12 | 37 | 0.642 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.025$ | | | | | | | | | | $p<0.025$ |
| | 3 | 0 | 5 | 7 | 15 | 6 | 7 | 17 | 0.691 | 0 | 6 | 0 | 10 | 10 | 33 | 16 | 9 | 34 | 0.647 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.01$ | | | | | | | | | | $p<0.01$ |
| | 2 | 0 | 5 | 7 | 15 | 2 | 5 | 16 | 0.170 | 0 | 3 | 0 | 6 | 9 | 29 | 9 | 8 | 33 | 0.094 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.005$ | | | | | | | | | | $p<0.005$ |
| | 0 | 0 | 4 | 7 | 14 | 1 | 3 | 15 | 0.220 | 0 | 1 | 0 | 5 | 7 | 27 | 7 | 3 | 31 | 0.106 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.001$ | | | | | | | | | | $p<0.001$ |
| 方向性を考慮 し、反対した 場合 Opposite direction abstracted | 3 | -1 | 4 | 0 | 16 | 3 | 7 | 17 | 0.029 | 0 | 3 | -8 | 3 | 6 | 32 | 16 | 10 | 37 | 0.018 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.025$ | | | | | | | | | | $p<0.025$ |
| | 1 | 0 | 2 | 1 | 15 | 4 | 6 | 17 | 0.027 | 0 | 4 | -3 | 4 | 2 | 33 | 15 | 7 | 34 | 0.029 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.01$ | | | | | | | | | | $p<0.01$ |
| | 0 | 0 | 4 | 1 | 13 | 2 | 4 | 16 | 0.077 | 0 | 2 | -2 | 2 | 3 | 32 | 12 | 7 | 34 | 0.029 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.005$ | | | | | | | | | | $p<0.005$ |
| | 0 | 0 | 3 | 5 | 14 | 1 | 2 | 15 | 0.180 | 0 | 1 | 0 | 3 | 5 | 27 | 7 | 1 | 31 | 0.104 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.001$ | | | | | | | | | | $p<0.001$ |
| 変化を考慮 しない場合 Scored by field changes | 76 | 60 | 68 | 119 | 183 | 83 | 78 | 187 | 0.250 | 110 | 86 | 107 | 152 | 313 | 148 | 110 | 323 | 314 | 0.102 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.025$ | | | | | | | | | | $p<0.025$ |
| | 41 | 19 | 59 | 87 | 155 | 57 | 75 | 154 | 0.003 | 73 | 29 | 84 | 96 | 303 | 136 | 101 | 314 | 314 | 0.045 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.005$ | | | | | | | | | | $p<0.005$ |
| | 12 | -22 | 50 | 15 | 147 | 51 | 71 | 148 | 0.071 | 36 | -28 | 61 | 40 | 293 | 130 | 92 | 305 | 305 | 0.022 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.001$ | | | | | | | | | | $p<0.001$ |
| 基準と選択した 遺伝子の対比 | 42 | -22 | 90 | 15 | 297 | 111 | 131 | 318 | 0.021 | 66 | -88 | 91 | 100 | 813 | 290 | 182 | 675 | 675 | 0.020 | |
| | | | | | | | | | | $p<0.001$ | | | | | | | | | | $p<0.001$ |

表8 TLDA データと SyBr Green を用いた RT-PCR 法の比較 (共通した 20 遺伝子)

| | Bax | Bh1hb | Btg2 | Conf | Cong1 | Cd10n | Ddit4 | Deor1 | EsfR | Ephx1 | Hhex | Igfbp1 | Jun | Lpp | Lrp1 | Ly6a | Mbd1 | Phlda | St3ga | Tubb | |
|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 4h | 2 | 2 | | | 1a | 1a | | | | | | | | | | | 3 | 15 | 2c | 15 | 2c |
| TLDA | NNK | 1.29 | 0.48 | 4.48 | 1.50 | 5.52 | 85.8 | 16.8 | 7.01 | 0.38 | 0.72 | 0.69 | 4.06 | 9.50 | 0.37 | 0.31 | 1.11 | 1.73 | 34.4 | 0.78 | 2.80 |
| | | 2.39 | 2.15 | 9.21 | 3.95 | 13.31 | 186 | 16.1 | 18.7 | 0.80 | 1.31 | 1.43 | 8.74 | 14.4 | 0.69 | 0.53 | 3.27 | 3.27 | 75.7 | 0.56 | 5.75 |
| | | 1.95 | 1.94 | 7.97 | 0.17 | 8.31 | 154 | 14.9 | 15.5 | 0.46 | 1.19 | 1.41 | 5.29 | 14.1 | 0.58 | 0.43 | 0.65 | 2.96 | 54.8 | 1.03 | 5.54 |
| | 2AAF | 1.47 | 1.53 | 6.57 | 0.46 | 6.10 | 108 | 10.5 | 11.1 | 0.54 | 1.00 | 1.48 | 3.99 | 11.1 | 0.66 | 0.39 | 0.83 | 2.54 | 39.3 | 1.67 | 3.16 |
| | | 2.66 | 1.93 | 7.08 | 2.72 | 12.16 | 174 | 14.5 | 21.2 | 0.67 | 1.44 | 2.32 | 7.48 | 11.1 | 0.57 | 0.54 | 0.73 | 2.95 | 46.8 | 0.95 | 5.11 |
| | | 1.041 | 2.865 | 1.742 | 0.518 | 0.66 | 24.13 | 15.01 | 1.586 | 0.527 | 1.095 | 0.90 | 8.835 | 2.961 | 0.935 | 0.713 | 0.891 | 1.348 | 1.163 | 2.575 | 1.264 |
| | DEHP | 0.805 | 2.534 | 2.144 | 0.653 | 0.565 | 64.34 | 17.87 | 1.9 | 0.623 | 0.943 | 0.991 | 20.89 | 3.745 | 0.939 | 0.672 | 0.73 | 1.324 | 2.785 | 4.111 | 0.837 |
| | | 0.999 | 2.491 | 1.625 | 1.019 | 1.182 | 71.82 | 10.8 | 2.205 | 0.784 | 1.176 | 0.077 | 13.33 | 3.92 | 1.256 | 1.193 | 0.666 | 1.955 | 5.865 | 4.073 | 0.932 |
| | | 1.194 | 1.348 | 2.339 | 0.993 | 1.077 | 42.79 | 5.292 | 5.171 | 1.272 | 1.003 | 0.119 | 15.35 | 3.859 | 1.504 | 1.469 | 0.788 | 1.74 | 1.261 | 1.967 | 1.239 |
| | DDT | 1.043 | 2.368 | 1.26 | 0.558 | 0.793 | 24.98 | 8.379 | 0.927 | 0.428 | 0.781 | 0.1 | 6.232 | 1.635 | 0.924 | 0.837 | 1.209 | 1.227 | 1.152 | 0.956 | 0.999 |
| 0.99 | | 0.33 | 1.18 | 1.05 | 0.60 | 4.64 | 3.98 | 0.60 | 1.03 | 0.94 | 0.19 | 4.40 | 1.83 | 0.241 | 0.92 | 2.31 | 0.34 | 1.25 | 0.60 | 0.85 | |
| 1.46 | | 0.82 | 2.00 | 1.28 | 0.92 | 16.9 | 5.23 | 1.33 | 1.07 | 1.29 | 0.17 | 9.95 | 3.23 | 0.60 | 1.11 | 1.60 | 0.41 | 4.06 | 1.25 | 0.89 | |
| DDT | 1.12 | 0.30 | 1.24 | 2.17 | 0.60 | 7.57 | 3.75 | 0.84 | 0.75 | 0.18 | 4.82 | 2.71 | 0.53 | 0.77 | 0.88 | 0.31 | 2.21 | 0.61 | 0.70 | 0.71 | |
| | 1.21 | 1.08 | 1.51 | 0.69 | 0.92 | 8.09 | 6.07 | 0.96 | 0.88 | 0.86 | 0.10 | 6.31 | 1.28 | 0.94 | 0.96 | 0.48 | 1.43 | 0.84 | 1.98 | 0.74 | |
| | 1.04 | 1.14 | 2.58 | 0.37 | 0.93 | 10.2 | 13.0 | 1.97 | 0.98 | 1.04 | 1.11 | 3.40 | 2.20 | 1.33 | 1.32 | 0.78 | 1.11 | 3.40 | 0.35 | 0.59 | |
| DDT | 1.31 | 0.75 | 0.88 | 0.89 | 1.47 | 1.76 | 1.86 | 1.00 | 1.18 | 1.55 | 1.10 | 2.11 | 1.65 | 0.61 | 1.32 | 1.11 | 0.30 | 0.77 | 1.36 | 0.71 | |
| | 0.93 | 0.31 | 0.37 | 1.86 | 0.51 | 0.86 | 1.45 | 0.50 | 0.77 | 0.93 | 0.81 | 1.10 | 1.24 | 0.26 | 0.90 | 1.32 | 0.18 | 1.55 | 1.45 | 0.71 | |
| | 1.05 | 0.52 | 0.79 | 0.75 | 1.06 | 0.85 | 0.28 | 1.06 | 1.03 | 1.10 | 2.66 | 0.58 | 1.51 | 0.94 | 1.34 | 0.87 | 0.92 | 1.99 | 1.12 | 1.27 | |
| 0.90 | 0.96 | 1.89 | 1.81 | 0.84 | 25.9 | 9.30 | 0.99 | 0.54 | 1.10 | 0.10 | 10.6 | 0.93 | 0.61 | 0.48 | 0.82 | 1.05 | 2.39 | 2.84 | 0.86 | 0.86 | |

| | Bax | Bh1hb | Btg2 | Conf | Cong1 | Cd10n | Ddit4 | Deor1 | EsfR | Ephx1 | Hhex | Igfbp1 | Jun | Lpp | Lrp1 | Ly6a | Mbd1 | Phlda | St3ga | Tubb | |
|------------|------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|--------|------|-------|------|------|------|-------|-------|------|------|
| 4h | 2 | 2 | | | 1a | 1a | | | | | | | | | | | 3 | 15 | 2c | 15 | 2c |
| SyBr Green | NNK | 1.39 | 0.89 | 4.59 | 1.27 | 5.14 | 17.28 | 5.77 | 3.77 | 0.45 | 0.69 | 0.85 | 1.34 | 11.34 | 0.88 | 0.41 | 0.84 | 0.75 | 7.47 | 1.07 | 7.10 |
| | | 1.81 | 0.89 | 4.35 | 1.87 | 6.15 | 22.85 | 3.80 | 3.76 | 0.40 | 0.87 | 0.81 | 1.67 | 11.95 | 1.10 | 0.39 | 1.42 | 0.24 | 15.66 | 0.83 | 6.80 |
| | | 1.30 | 0.79 | 4.08 | 1.42 | 5.10 | 20.50 | 3.57 | 3.20 | 0.36 | 0.98 | 0.49 | 1.11 | 13.24 | 0.99 | 0.45 | 0.82 | 0.44 | 8.78 | 1.11 | 6.79 |
| | 2AAF | 1.84 | 0.73 | 4.18 | 1.79 | 4.85 | 21.41 | 5.22 | 6.82 | 0.34 | 0.77 | 0.68 | 1.18 | 14.65 | 1.01 | 0.44 | 1.24 | 1.05 | 17.29 | 1.02 | 6.89 |
| | | 1.25 | 0.79 | 3.42 | 1.77 | 3.38 | 18.70 | 5.30 | 5.02 | 0.29 | 0.56 | 0.58 | 3.95 | 19.77 | 1.18 | 0.42 | 1.25 | 0.48 | 20.25 | 1.07 | 6.87 |
| | | 0.95 | 1.74 | 1.36 | 1.31 | 0.73 | 3.79 | 6.53 | 1.50 | 0.44 | 0.74 | 0.07 | 1.65 | 2.37 | 1.00 | 0.57 | 0.49 | 0.57 | 0.76 | 1.93 | 2.08 |
| | DEHP | 0.78 | 1.65 | 1.30 | 1.30 | 0.86 | 13.82 | 6.59 | 1.75 | 0.83 | 0.63 | 0.04 | 2.03 | 2.94 | 1.19 | 0.53 | 0.47 | 0.39 | 0.68 | 2.83 | 3.55 |
| | | 1.05 | 1.55 | 1.38 | 1.73 | 0.70 | 11.64 | 6.24 | 1.51 | 0.50 | 1.03 | 0.07 | 2.21 | 1.51 | 1.78 | 0.62 | 0.81 | 1.37 | 0.89 | 2.99 | 3.21 |
| | | 0.91 | 0.78 | 2.01 | 0.83 | 0.73 | 7.82 | 3.56 | 2.28 | 0.90 | 0.50 | 0.03 | 1.48 | 2.14 | 1.52 | 0.88 | 0.99 | 0.19 | 1.23 | 1.84 | 2.15 |
| | DDT | 0.85 | 1.48 | 1.12 | 1.45 | 0.55 | 6.17 | 5.54 | 1.11 | 0.99 | 0.69 | 0.06 | 1.18 | 2.25 | 1.85 | 0.54 | 1.45 | 0.20 | 1.49 | 1.66 | 1.96 |
| 1.00 | | 0.92 | 1.15 | 1.83 | 0.86 | 2.92 | 2.65 | 0.84 | 1.07 | 0.59 | 0.13 | 1.11 | 0.86 | 2.31 | 0.58 | 0.90 | 0.01 | 1.16 | 1.81 | 1.43 | |
| 1.12 | | 1.34 | 1.52 | 1.82 | 0.87 | 3.34 | 4.50 | 1.24 | 0.90 | 0.55 | 0.22 | 1.05 | 1.52 | 2.41 | 0.78 | 0.85 | 1.49 | 0.51 | 1.56 | 0.90 | |
| DDT | 1.03 | 0.88 | 1.25 | 1.84 | 0.78 | 2.86 | 2.32 | 0.59 | 1.14 | 0.51 | 0.05 | 1.40 | 1.20 | 2.05 | 0.93 | 0.74 | 1.79 | 0.72 | 1.71 | 1.16 | |
| | 0.77 | 0.89 | 1.20 | 1.60 | 0.81 | 2.50 | 5.91 | 1.34 | 0.92 | 0.59 | 0.15 | 1.64 | 1.58 | 1.48 | 1.58 | 0.78 | 1.26 | 0.89 | 1.69 | 0.96 | |
| | 0.99 | 0.60 | 2.07 | 1.05 | 0.87 | 4.98 | 6.08 | 1.33 | 1.13 | 0.69 | 0.08 | 0.40 | 1.93 | 2.38 | 1.43 | 0.90 | 1.74 | 1.13 | 1.33 | 0.95 | |
| DDT | 1.05 | 1.20 | 0.92 | 1.39 | 1.14 | 0.52 | 2.51 | 1.35 | 0.54 | 0.75 | 0.76 | 0.53 | 1.93 | 2.51 | 1.73 | 0.73 | 0.71 | 1.62 | 2.05 | 2.21 | |
| | 1.12 | 3.29 | 0.81 | 2.14 | 0.68 | 0.50 | 3.39 | 0.82 | 0.99 | 0.64 | 0.31 | 0.95 | 1.14 | 2.58 | 1.52 | 2.32 | 1.51 | 1.89 | 1.05 | 2.08 | |
| | 1.21 | 2.94 | 0.81 | 1.94 | 0.84 | 0.61 | 2.82 | 0.95 | 0.48 | 0.55 | 1.31 | 0.18 | 1.94 | 1.79 | 1.51 | 0.81 | 2.62 | 1.49 | 1.21 | 2.07 | |
| DDT | 1.27 | 3.08 | 0.61 | 3.05 | 1.06 | 0.77 | 0.65 | 0.28 | 0.49 | 0.43 | 2.23 | 2.94 | 1.36 | 2.21 | 1.56 | 0.74 | 1.22 | 1.12 | 0.79 | 1.84 | |
| | 1.19 | 2.91 | 0.88 | 1.71 | 0.90 | 9.87 | 6.66 | 1.54 | 0.95 | 1.19 | 0.06 | 0.94 | 1.85 | 1.71 | 1.69 | 0.63 | 0.30 | 1.75 | 1.29 | 2.13 | |

図1 遺伝子発現データを用いた主成分分析



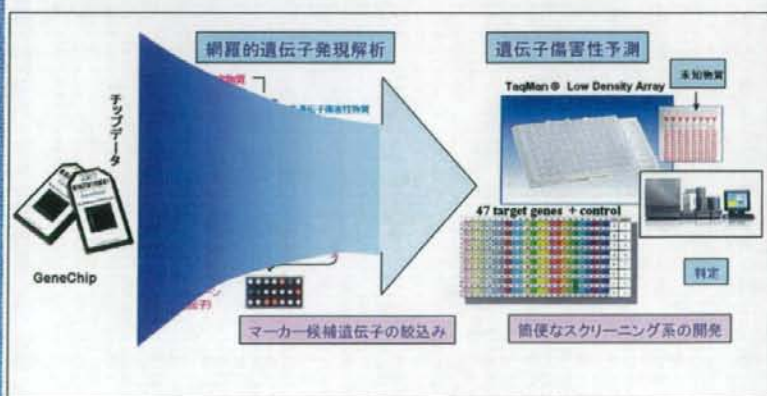
変異原性毒性の生体防御反応としての検出の研究

研究分担者：変異遺伝部 本間 正充

協力研究者：遺伝子細胞医薬部 鈴木 孝昌

TG 巻野城 第三回研究会 2008.2.23 学術総合センター

研究の流れ



GeneChip解析に用いた化合物セット

アルキル化剤

| | | |
|---------------------|-------|-----------|
| Dimethylnitrosamine | (DMN) | 5 mg/kg |
| Diethylnitrosamine | (DEN) | 80 mg/kg |
| Ethyl nitrosourea | (ENU) | 150 mg/kg |
| Dipropylnitrosamine | (DPN) | 250 mg/kg |

多環芳香族化合物

| | | |
|--------------------------------|--------|-----------|
| o-Aminoazotoluene | (AAT) | 300 mg/kg |
| Dibenzo[a, f]pyrene | (DBP) | 6 mg/kg |
| 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene | (DMBA) | 20 mg/kg |

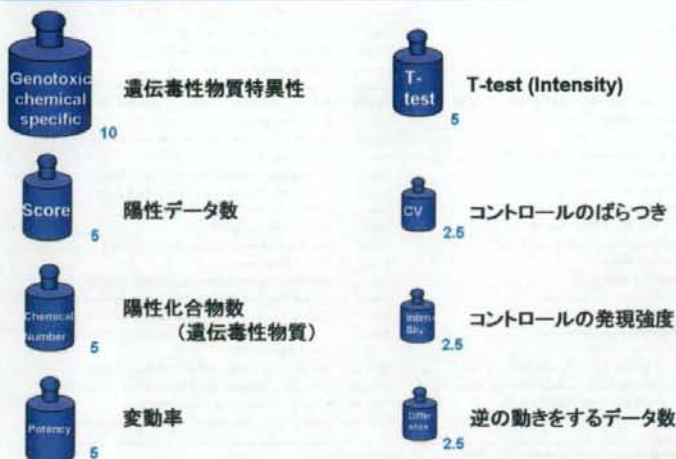
非遺伝子傷害性物質

| | | |
|-----------------------|------------------------------------|------------|
| Ethanol | (EtOH) | 1000 mg/kg |
| Phenobarbital sodium | (PB) | 30 mg/kg |
| Diethylhexylphthalate | (DEHP) | 2000mg/kg |
| Carbontetrachloride | (CCl ₄) | 1000mg/kg |
| Trichloroethylene | (C ₂ HCl ₃) | 1000mg/kg |

遺伝子傷害性物質に特異的に変化の見られた遺伝子

| Genotoxic | | | | | | | | | | | | | | | Non-genotoxic | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | 99 | 100 | 101 | 102 | 103 | 104 | 105 | 106 | 107 | 108 | 109 | 110 | 111 | 112 | 113 | 114 | 115 | 116 | 117 | 118 | 119 | 120 | 121 | 122 | 123 | 124 | 125 | 126 | 127 | 128 | 129 | 130 | 131 | 132 | 133 | 134 | 135 | 136 | 137 | 138 | 139 | 140 | 141 | 142 | 143 | 144 | 145 | 146 | 147 | 148 | 149 | 150 | 151 | 152 | 153 | 154 | 155 | 156 | 157 | 158 | 159 | 160 | 161 | 162 | 163 | 164 | 165 | 166 | 167 | 168 | 169 | 170 | 171 | 172 | 173 | 174 | 175 | 176 | 177 | 178 | 179 | 180 | 181 | 182 | 183 | 184 | 185 | 186 | 187 | 188 | 189 | 190 | 191 | 192 | 193 | 194 | 195 | 196 | 197 | 198 | 199 | 200 | 201 | 202 | 203 | 204 | 205 | 206 | 207 | 208 | 209 | 210 | 211 | 212 | 213 | 214 | 215 | 216 | 217 | 218 | 219 | 220 | 221 | 222 | 223 | 224 | 225 | 226 | 227 | 228 | 229 | 230 | 231 | 232 | 233 | 234 | 235 | 236 | 237 | 238 | 239 | 240 | 241 | 242 | 243 | 244 | 245 | 246 | 247 | 248 | 249 | 250 | 251 | 252 | 253 | 254 | 255 | 256 | 257 | 258 | 259 | 260 | 261 | 262 | 263 | 264 | 265 | 266 | 267 | 268 | 269 | 270 | 271 | 272 | 273 | 274 | 275 | 276 | 277 | 278 | 279 | 280 | 281 | 282 | 283 | 284 | 285 | 286 | 287 | 288 | 289 | 290 | 291 | 292 | 293 | 294 | 295 | 296 | 297 | 298 | 299 | 300 | 301 | 302 | 303 | 304 | 305 | 306 | 307 | 308 | 309 | 310 | 311 | 312 | 313 | 314 | 315 | 316 | 317 | 318 | 319 | 320 | 321 | 322 | 323 | 324 | 325 | 326 | 327 | 328 | 329 | 330 | 331 | 332 | 333 | 334 | 335 | 336 | 337 | 338 | 339 | 340 | 341 | 342 | 343 | 344 | 345 | 346 | 347 | 348 | 349 | 350 | 351 | 352 | 353 | 354 | 355 | 356 | 357 | 358 | 359 | 360 | 361 | 362 | 363 | 364 | 365 | 366 | 367 | 368 | 369 | 370 | 371 | 372 | 373 | 374 | 375 | 376 | 377 | 378 | 379 | 380 | 381 | 382 | 383 | 384 | 385 | 386 | 387 | 388 | 389 | 390 | 391 | 392 | 393 | 394 | 395 | 396 | 397 | 398 | 399 | 400 | 401 | 402 | 403 | 404 | 405 | 406 | 407 | 408 | 409 | 410 | 411 | 412 | 413 | 414 | 415 | 416 | 417 | 418 | 419 | 420 | 421 | 422 | 423 | 424 | 425 | 426 | 427 | 428 | 429 | 430 | 431 | 432 | 433 | 434 | 435 | 436 | 437 | 438 | 439 | 440 | 441 | 442 | 443 | 444 | 445 | 446 | 447 | 448 | 449 | 450 | 451 | 452 | 453 | 454 | 455 | 456 | 457 | 458 | 459 | 460 | 461 | 462 | 463 | 464 | 465 | 466 | 467 | 468 | 469 | 470 | 471 | 472 | 473 | 474 | 475 | 476 | 477 | 478 | 479 | 480 | 481 | 482 | 483 | 484 | 485 | 486 | 487 | 488 | 489 | 490 | 491 | 492 | 493 | 494 | 495 | 496 | 497 | 498 | 499 | 500 | 501 | 502 | 503 | 504 | 505 | 506 | 507 | 508 | 509 | 510 | 511 | 512 | 513 | 514 | 515 | 516 | 517 | 518 | 519 | 520 | 521 | 522 | 523 | 524 | 525 | 526 | 527 | 528 | 529 | 530 | 531 | 532 | 533 | 534 | 535 | 536 | 537 | 538 | 539 | 540 | 541 | 542 | 543 | 544 | 545 | 546 | 547 | 548 | 549 | 550 | 551 | 552 | 553 | 554 | 555 | 556 | 557 | 558 | 559 | 560 | 561 | 562 | 563 | 564 | 565 | 566 | 567 | 568 | 569 | 570 | 571 | 572 | 573 | 574 | 575 | 576 | 577 | 578 | 579 | 580 | 581 | 582 | 583 | 584 | 585 | 586 | 587 | 588 | 589 | 590 | 591 | 592 | 593 | 594 | 595 | 596 | 597 | 598 | 599 | 600 | 601 | 602 | 603 | 604 | 605 | 606 | 607 | 608 | 609 | 610 | 611 | 612 | 613 | 614 | 615 | 616 | 617 | 618 | 619 | 620 | 621 | 622 | 623 | 624 | 625 | 626 | 627 | 628 | 629 | 630 | 631 | 632 | 633 | 634 | 635 | 636 | 637 | 638 | 639 | 640 | 641 | 642 | 643 | 644 | 645 | 646 | 647 | 648 | 649 | 650 | 651 | 652 | 653 | 654 | 655 | 656 | 657 | 658 | 659 | 660 | 661 | 662 | 663 | 664 | 665 | 666 | 667 | 668 | 669 | 670 | 671 | 672 | 673 | 674 | 675 | 676 | 677 | 678 | 679 | 680 | 681 | 682 | 683 | 684 | 685 | 686 | 687 | 688 | 689 | 690 | 691 | 692 | 693 | 694 | 695 | 696 | 697 | 698 | 699 | 700 | 701 | 702 | 703 | 704 | 705 | 706 | 707 | 708 | 709 | 710 | 711 | 712 | 713 | 714 | 715 | 716 | 717 | 718 | 719 | 720 | 721 | 722 | 723 | 724 | 725 | 726 | 727 | 728 | 729 | 730 | 731 | 732 | 733 | 734 | 735 | 736 | 737 | 738 | 739 | 740 | 741 | 742 | 743 | 744 | 745 | 746 | 747 | 748 | 749 | 750 | 751 | 752 | 753 | 754 | 755 | 756 | 757 | 758 | 759 | 760 | 761 | 762 | 763 | 764 | 765 | 766 | 767 | 768 | 769 | 770 | 771 | 772 | 773 | 774 | 775 | 776 | 777 | 778 | 779 | 780 | 781 | 782 | 783 | 784 | 785 | 786 | 787 | 788 | 789 | 790 | 791 | 792 | 793 | 794 | 795 | 796 | 797 | 798 | 799 | 800 | 801 | 802 | 803 | 804 | 805 | 806 | 807 | 808 | 809 | 810 | 811 | 812 | 813 | 814 | 815 | 816 | 817 | 818 | 819 | 820 | 821 | 822 | 823 | 824 | 825 | 826 | 827 | 828 | 829 | 830 | 831 | 832 | 833 | 834 | 835 | 836 | 837 | 838 | 839 | 840 | 841 | 842 | 843 | 844 | 845 | 846 | 847 | 848 | 849 | 850 | 851 | 852 | 853 | 854 | 855 | 856 | 857 | 858 | 859 | 860 | 861 | 862 | 863 | 864 | 865 | 866 | 867 | 868 | 869 | 870 | 871 | 872 | 873 | 874 | 875 | 876 | 877 | 878 | 879 | 880 | 881 | 882 | 883 | 884 | 885 | 886 | 887 | 888 | 889 | 890 | 891 | 892 | 893 | 894 | 895 | 896 | 897 | 898 | 899 | 900 | 901 | 902 | 903 | 904 | 905 | 906 | 907 | 908 | 909 | 910 | 911 | 912 | 913 | 914 | 915 | 916 | 917 | 918 | 919 | 920 | 921 | 922 | 923 | 924 | 925 | 926 | 927 | 928 | 929 | 930 | 931 | 932 | 933 | 934 | 935 | 936 | 937 | 938 | 939 | 940 | 941 | 942 | 943 | 944 | 945 | 946 | 947 | 948 | 949 | 950 | 951 | 952 | 953 | 954 | 955 | 956 | 957 | 958 | 959 | 960 | 961 | 962 | 963 | 964 | 965 | 966 | 967 | 968 | 969 | 970 | 971 | 972 | 973 | 974 | 975 | 976 | 977 | 978 | 979 | 980 | 981 | 982 | 983 | 984 | 985 | 986 | 987 | 988 | 989 | 990 | 991 | 992 | 993 | 994 | 995 | 996 | 997 | 998 | 999 | 1000 |

遺伝子を採点



*それぞれの項目に関して5段階で評価を行い、各項目のウエイトを掛けて加算。

Applied Biosystems 7900HT Micro Fluidic Card



Pre-Developed TaqMan® Assay Reagents

Assays-on-Demand™

いままてご登録を!

genetix assays

- ヒト 遺伝子発現定量 21,500 遺伝子アッセイ 販売中
- マウス 遺伝子発現定量 13,214 遺伝子アッセイ 販売中
- ラット 遺伝子発現定量 1,331 遺伝子アッセイ 販売中
- 2007年11月1日現在アッセイ数



47 target genes + control



95 target genes + control



380 target genes + control



TLDAに搭載した遺伝子

| | | | |
|---------|--|-----------|---|
| Aacs | acetoacetyl-CoA synthetase | Gata2 | glutathione S-transferase, alpha 2 (Yu2) |
| Bax | Bcl2-associated X protein | Gata3 | glutathione S-transferase, mu 3 |
| Bhlhe42 | basic helix-loop-helix domain containing, class B2 | Hamp2 | hepcidin antimicrobial peptide 2 |
| Btg2 | B-cell translocation gene 2, anti-proliferative | Hhex | hematopoietically expressed |
| CaMK1d | calcium/calmodulin-dependent protein kinase ID | Htr1b | 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B |
| Car3 | carbonic anhydrase 3 | Igfbp1 | insulin-like growth factor binding protein 1 |
| Cori1 | cyclin G1 | Isg20X1 | interferon stimulated exonuclease gene 20-like 1 |
| Cdkn1a | cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21) | Jun | Jun oncogene |
| Cyp2b10 | cytochrome P450, 2b10 | Lcp | LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma |
| Cyp4a14 | cytochrome P450, 4a14 | Lrp1 | low density lipoprotein receptor-related protein 1 |
| Cyp6l | cysteine rich protein 61 | Ly6e | lymphocyte antigen 6 complex, locus A |
| Ddit4 | DNA-damage-inducible transcript 4 | Mb2 | mannose binding lectin (C) |
| Ddit4l | DNA-damage-inducible transcript 4-like | Mdm2 | transformed mouse 3T3 cell double minute 2 |
| Dscr1 | regulator of calcineurin 1 | Mtas1 | metastasis suppressor 1 |
| Dscr1 | regulator of calcineurin 1 | Nono | non-POU-domain-containing, octamer binding protein |
| Egfr | epidermal growth factor receptor | Phd1a1 | pleckstrin homology-like domain, family A, member 1 |
| Elovl6 | ELOVL family member 6 | Phd1a3 | pleckstrin homology-like domain, family A, member 3 |
| Ephx1 | epoxide hydrolase 1, microsomal | Puma3 | proteasome (prosome, macropain) subunit, alpha type 3 |
| Eva1 | myelin protein zero-like 2 | Sds | serine dehydratase |
| Fabp5 | fatty acid binding protein 5, epidermal | Slc4a4 | solute carrier family 4 (anion exchanger), member 4 |
| Gadd45g | growth arrest and DNA-damage-inducible 45 gamma | Sl3ga5 | ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 5 |
| Gata2a | GATA zinc finger domain containing 2A | Sult1d1 | sulfotransferase family 1D, member 1 |
| Glu1 | glutamate-oxaloacetate transaminase (glutamine synthetase) | Trp53inp1 | transformation related protein 53 inducible nuclear protein 1 |

HS999... ; Ribosomal protein (control gene for TLDA) Puma3; control gene from GeneChip

遺伝子傷害性物質検出のためのTLDA Card (48genes x 8 format)

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|--------|--------|-------|-----|---------|--------|-------|------|----------|------|-----|---------|--------|-------|
| Lrp1 | Sl3ga5 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sl3ga5 | Car3 | Hamp2 | Ly6e | Hs999999 | Igf2 | Mx1 | Car3 | Sl3ga5 | Igf1 |
| Cyp4a14 | Phd1a3 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Lrp1 | Sl3ga5 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Cyp4a14 | Phd1a3 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Lrp1 | Sl3ga5 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Cyp4a14 | Phd1a3 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Lrp1 | Sl3ga5 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Cyp4a14 | Phd1a3 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Lrp1 | Sl3ga5 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Cyp4a14 | Phd1a3 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Lrp1 | Sl3ga5 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |
| Cyp4a14 | Phd1a3 | Phd1a1 | Dscr1 | Lcp | Sult1d1 | Gata2a | Aacs | Dd4 | Egfr | Car3 | Hns | Gadd45g | Sds | Fabp5 |

マイクロアレイ実験から得られた標的遺伝子46種類とコントロール遺伝子2種類を搭載

バリデーション試験のための化合物セットー1

• 4 genotoxins (hepatocarcinogen)

- 4-(dimethylamino)azobenzene (DMAA)
- 4,6-diaminotoluene (DT)
- N-nitrosomorpholine (NNM)
- Quinoline (Qn)



TeqMan® Low Density Array

• 4 non-genotoxins

(carcinogens)

- Clofibrate (Cl)
- 1,4-dichlorobenzene (DCB)

(non-carcinogens)

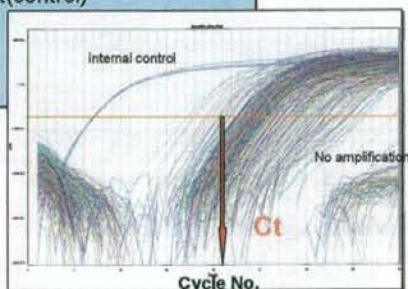
- 1-naphthylisothiocyanate (NITC)
- Glycine (Gl)

TG, MNアッセイのデータがある化合物が望ましい。
Single Dose, Double sampling time (4 or 48h)

データ解析手法

Data analysis (modified $\Delta \Delta Ct$ method)

- Average Ct (without 5 weak targets) in each sample
- $\Delta Ct = Ct - Ave. Ct$
- $\Delta \Delta Ct = \Delta Ct(\text{sample}) - \Delta Ct(\text{control})$
- $RQ(\text{ratio}) = 2^{-\Delta \Delta Ct}$

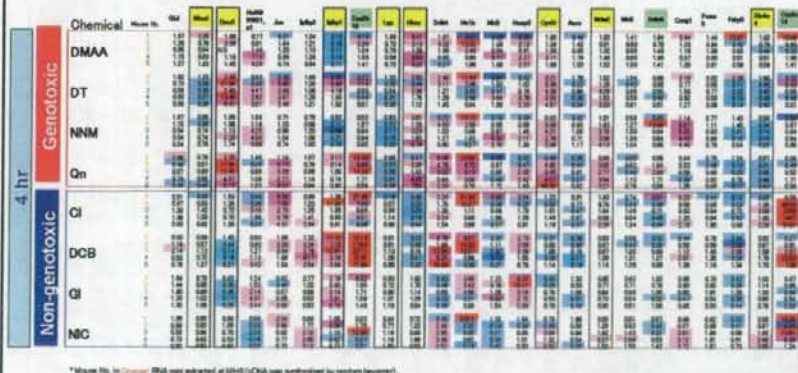


TLDAによる発現解析結果-1 (4時間-1)

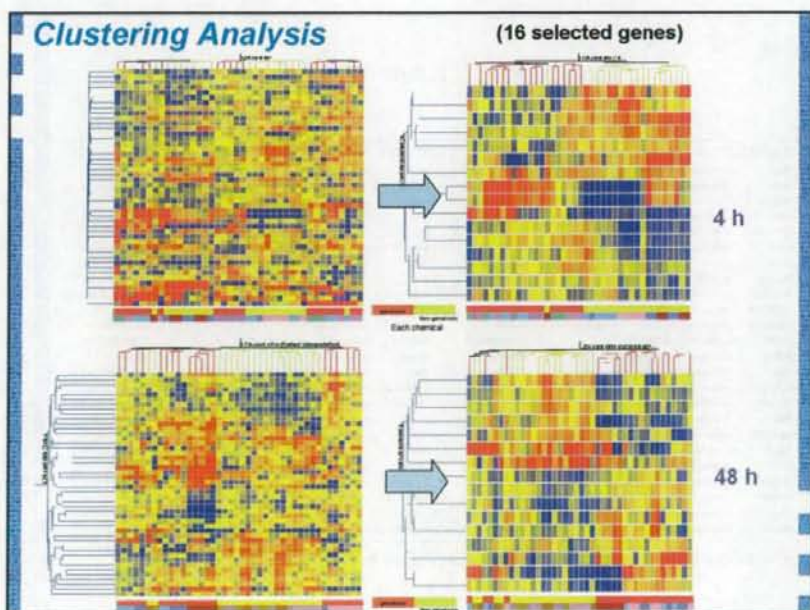


実は遺伝子名が合っていないことが判明！

TLDAによる発現解析結果-1 (4時間-2)



Gene Expression Changes (Ratio) of 46 Selected Genes in TLDA at 4 and 48 hr



結果-1のまとめ

- GeneChip解析をもとに選択した46遺伝子を搭載したTLDAを用い、遺伝子傷害性のスクリーニング系を構築した。
- 化合物セット-1を用いた評価では、非遺伝子傷害性物質についても多くの変化が見られ、期待したほどのパフォーマンスは得られなかった。
- 反応性の良い遺伝子を選択することにより、判別性は上がり、さらに遺伝子セットの吟味が必要であった。
- サンプル調製が統一されていないことが、データのばらつきの一因と考えられた。

新しく設計したTLDA用遺伝子

| Gene Symbol | Gene Name | Ref Seq | Gene Symbol | Gene Name | Ref Seq |
|-------------|---|--------------|-------------|--|---------------|
| Acox | acetyl-CoA synthase | M=0013427_m1 | Igf1p1 | insulin-like growth factor binding protein 1 | M=0011114_m1 |
| Bax | Bcl-2-associated X protein clone | M=0042050_m1 | Igf1p1 | insulin-like growth factor binding protein 1 | M=0002047_m1 |
| Bcl2l2 | bcl-2 helix-loop-helix domain containing class B2 | M=0047052_m1 | Igf201 | insulin-like growth factor binding protein 2-like 1 | M=00471054_m1 |
| Btg2 | B-cell translocation gene 2, anti-proliferative | M=0047162_m1 | Jun | Jun oncogene | M=0040002_x1 |
| Camk1d | calcium/calmodulin-dependent protein kinase ID | M=0018505_m1 | Lpp | LIM domain containing preferred translocation partner in leukaemia | M=00721478_m1 |
| Car3 | carbonic anhydrase 3 | M=0048301_m1 | Lrp1 | low density lipoprotein receptor-related protein 1 | M=00484808_m1 |
| Casf1 | caprin 1 | M=0043281_m1 | Lyla1 | lymphocyte antigen 8 complex, locus A | M=00729501_x1 |
| Ccng1 | cyclin G1 | M=0043084_m1 | Lysb1 | lysine-binding domain protein 1 | M=0002010_m1 |
| Cdk1a | cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p34) | M=0043248_m1 | Msi2 | metastasis binding protein 2 | M=00487623_m1 |
| Cyp2b10 | cytochrome P450 family 2 subfamily 3 polypeptide 10 | M=0040501_m1 | Mdm2 | transformed mouse 3T3 cell double minute 2 | M=00487657_m1 |
| Cyp4a14 | cytochrome P450 family 4 subfamily 4 polypeptide 14 | M=0048132_m1 | Mgpb1 | myoglobin gene-like 2 | M=00480327_m1 |
| Cyr61 | cysteine rich protein 61 | M=0048768_m1 | Mmp24 | mitochondrial ribosomal protein S24 | M=00480329_m1 |
| Dd14 | DNA-damage-inducible transcript 4 | M=0051252_g1 | Msr1 | metastasis suppressor 1 | M=0048014_m1 |
| Ddit4 | DNA-damage-inducible transcript 4-like | M=0051231_m1 | Nano | nanoparticle-binding domain-containing protein | M=00480141_g1 |
| Egr | epidermal growth factor receptor | M=0043023_m1 | Phf1a1 | pleckstrin homology-like domain family A, member 1 | M=00480461_m1 |
| Egfr | epidermal growth factor receptor | M=0048752_m1 | Phf1a2 | pleckstrin homology-like domain family A, member 2 | M=00480462_m1 |
| Fabp5 | fatty acid binding protein 5, epidermal | M=0078371_x1 | Rcan1 | regulator of calcineurin 1 | M=00482772_m1 |
| Gadd45g | growth arrest and DNA-damage-inducible 45 gamma | M=0044235_m1 | Rcan1 | regulator of calcineurin 1 | M=00517084_m1 |
| Gdh | glyoxalase-1 | M=0048011_g1 | Sde | serine dehydratase | M=00481128_m1 |
| Gata2 | glucocorticoid-inducible alpha 2 (vH) | M=0050352_m1 | Stip165 | ST3 beta-galactoside alpha-1,2-sialyltransferase 1 | M=00480322_m1 |
| Gata3 | glucocorticoid-inducible alpha 3 | M=0050353_m1 | Stt3t1 | sulfotransferase family 1D, member 1 | M=00503533_m1 |
| Hamp2 | heparan sulfate proteoglycan 2 | M=0048254_g1 | Trp53inp1 | transformation related protein 53 inducible nuclear protein 1 | M=00482541_m1 |
| Hhex | hematopoietically expressed homeobox | M=0043285_m1 | Tubb2a | tubulin, beta 2a | M=00487604_g1 |
| Htr1b | 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B Gene | M=0048377_x1 | U699890L1 | U699890L1 Eukaryotic 12S rRNA | |

赤字: 新しく選択したマーカー候補遺伝子 青字: 内在性コントロール遺伝子

新たなバリデーション化合物セット-2

Genotoxic carcinogens (4)

1. 4-(mehylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) 、250mg/kg bw, olive oil
2. urethane, 1000 mg/kg bw, saline
3. 2-acetylammofluorene, 300 mg/kg bw, olive oil
4. diisopropanolnitrosamine, 500mg/kg bw , saline

Non-genotoxic carcinogens (3)

5. di(2-ethylhexyl)phtalate (peroxisome proliferator), 2000 mg/kg bw, olive oil
6. dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) (not peroxisome proliferator) 、50 mg/kg bw, olive oil
7. furan (not peroxisome proliferator), 30 mg/kg bw, olive oil

Hepatotoxin

8. phenacetin, 400 mg/kg bw, olive oil

TLDAによる発現解析結果-2 (4時間-1)

