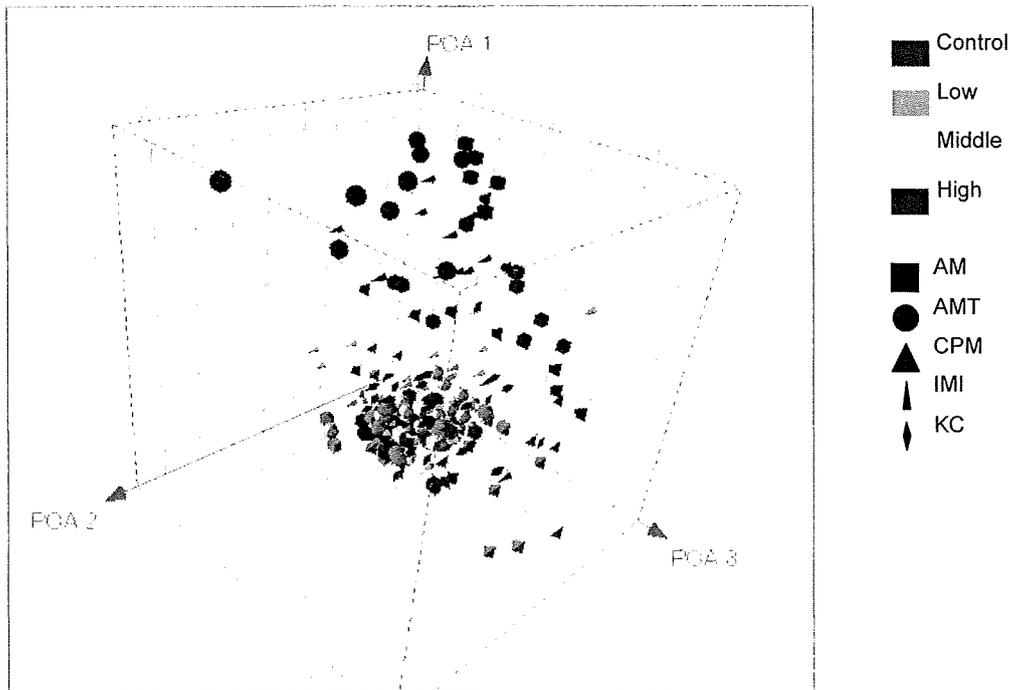
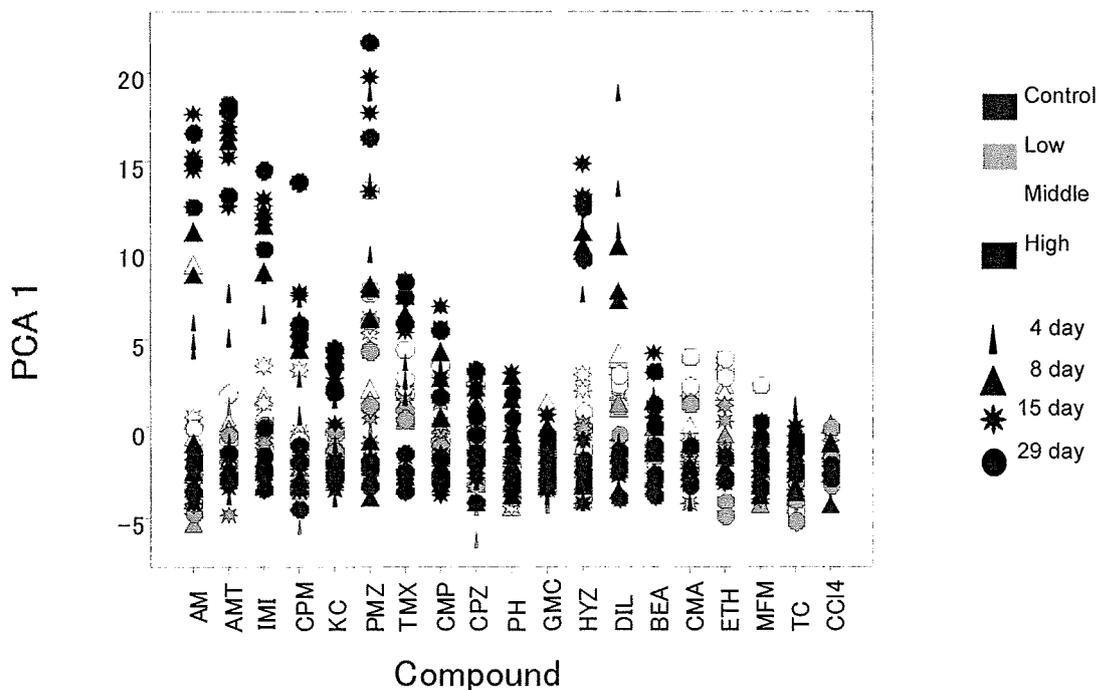


解析例: phospholipidosis のリスク評価



Hirode et al., Toxicol Appl. Pharmacol. 229:290- 2008

解析例: phospholipidosis のリスク評価

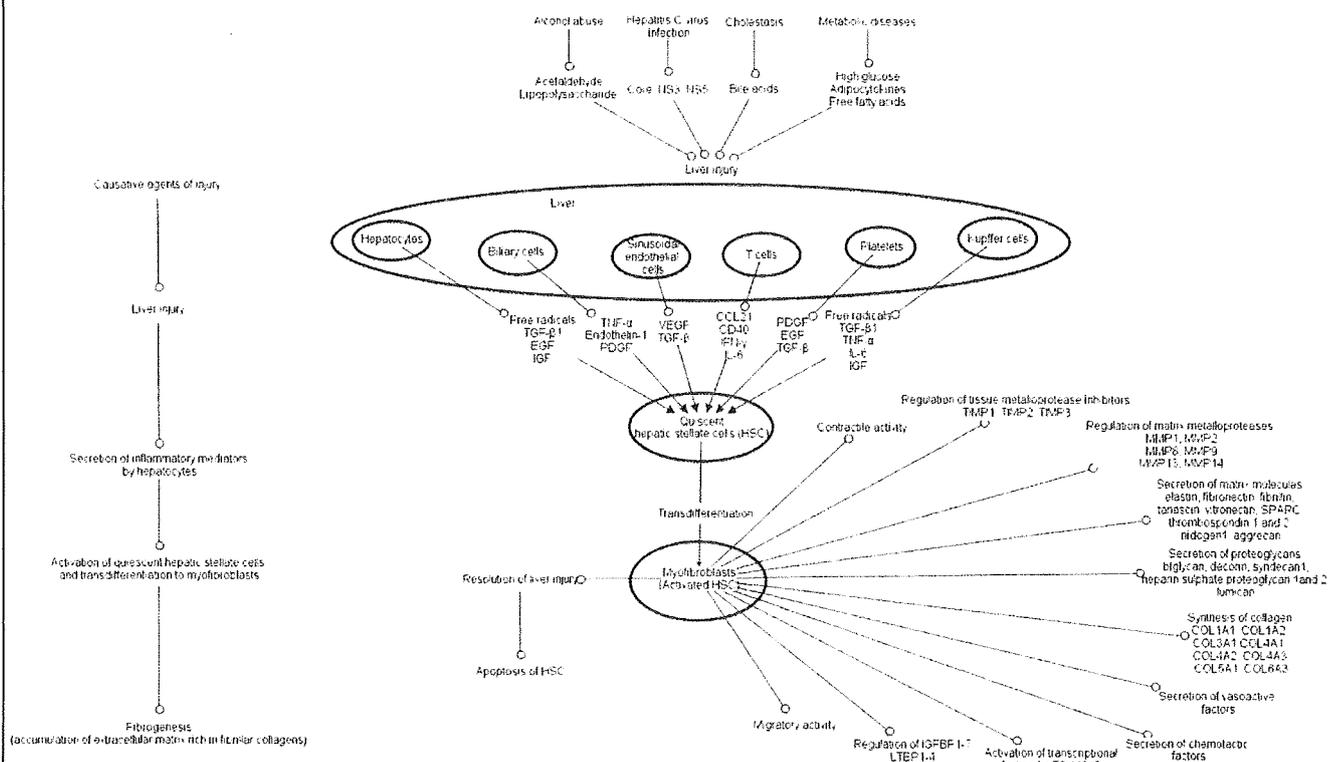


Hirode et al., Toxicol Appl. Pharmacol. 229:290- 2008

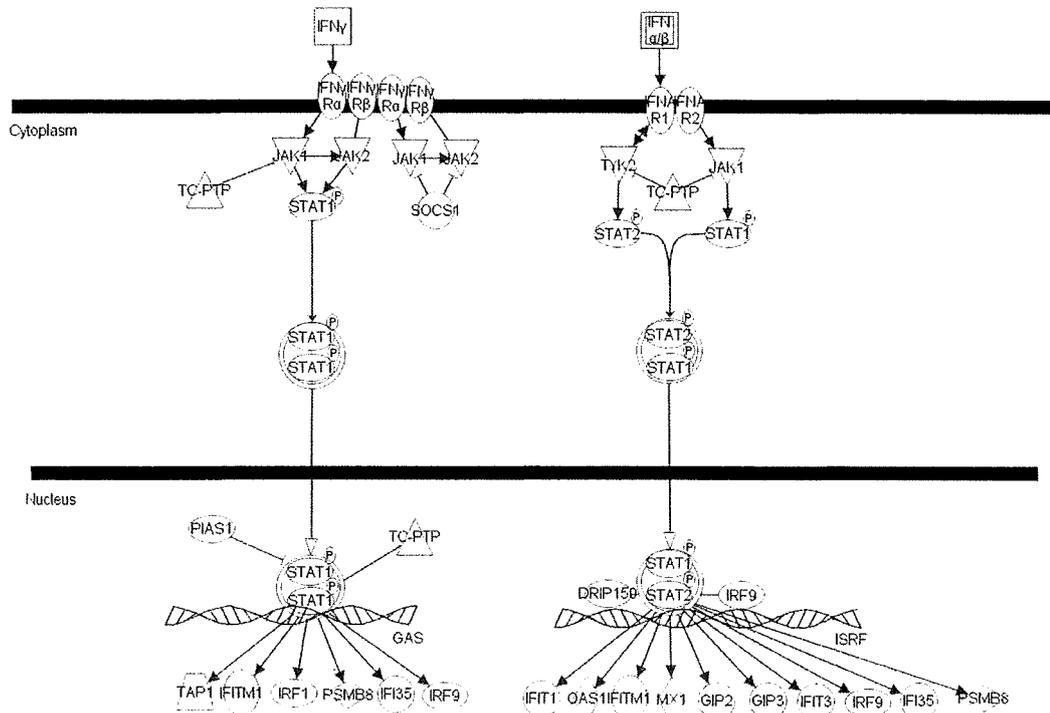
研究成果 (5/5)

マーカー (IV)	内容
20 肝繊維化マーカー	データベース中、肝繊維化を生じた6種の化合物の発現データから、決定木手法を用いてマーカーを探索した。その結果、CC12, Lbp, Gstm4の3つの遺伝子を用いることにより、良好な診断結果が得られた。また、一部の化合物については、繊維化発症以前に陽性判定され、予測マーカーとしても有望であった。
21 非遺伝毒性化合物の肝発ガンマーカー	Ames試験陰性でありながら肝発癌性を示す化合物において有意に変動する遺伝子群を抽出し、これらを用いて判別分析(SVM)を行った。これにより、10~30程度のプローブセット、予測精度74%程度の判別期が得られた。今後これを改良していく。
22 転写因子関連マーカー	本マーカーは、他のマーカーと異なる戦略で抽出した。すなわち、酸化ストレス応答で重要な役割を果たすと考えられているNrf2を中心に、文献情報を基にしてその制御下にある遺伝子をリスト化した。こうして得た93プローブセットを用いてデータベース内の化合物群を解析したところ、酸化ストレスによる肝障害惹起物質を分類することができた。
23 肝細胞壊死	反復投与の肝臓遺伝子発現データを用いて、肝細胞壊死の判別モデル(LDA法)を構築し、112プローブセットを得た。テスト化合物における陽性判定率60%を達成するためには、擬陽性が10%生じる。以後、最適な閾値を設定することによりこれを改良する予定である。

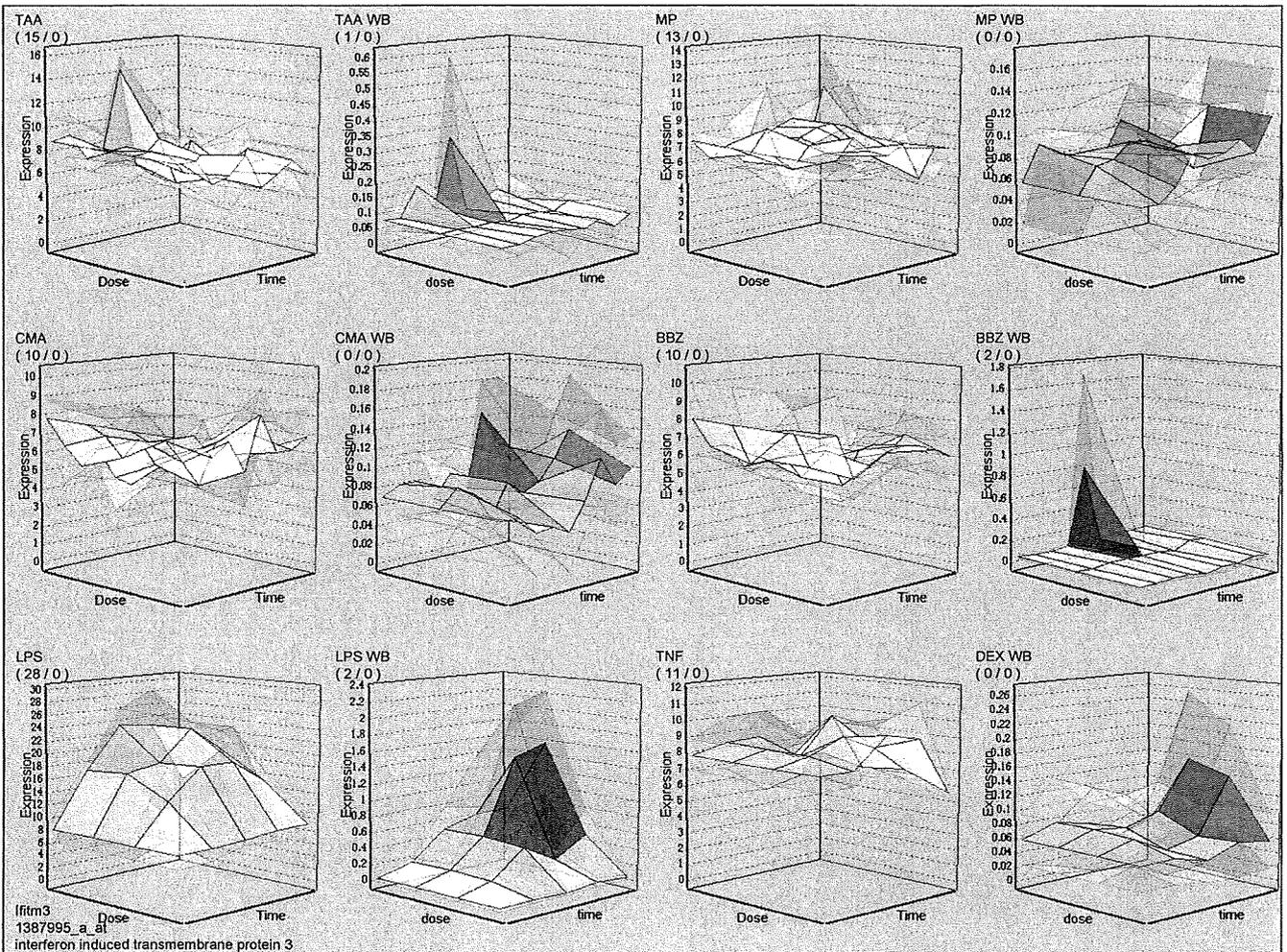
シグナルパスウェイからのマーカー抽出

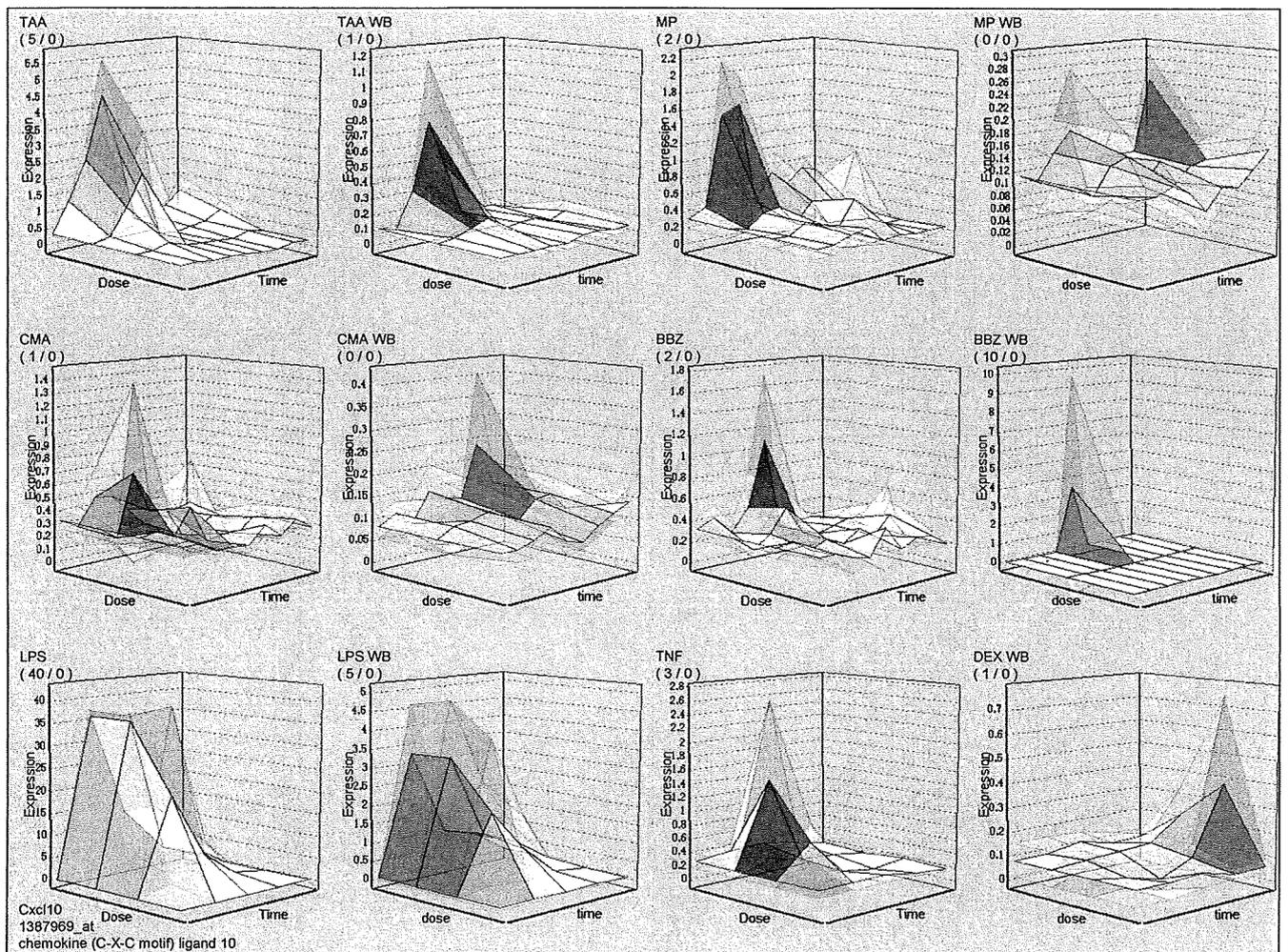
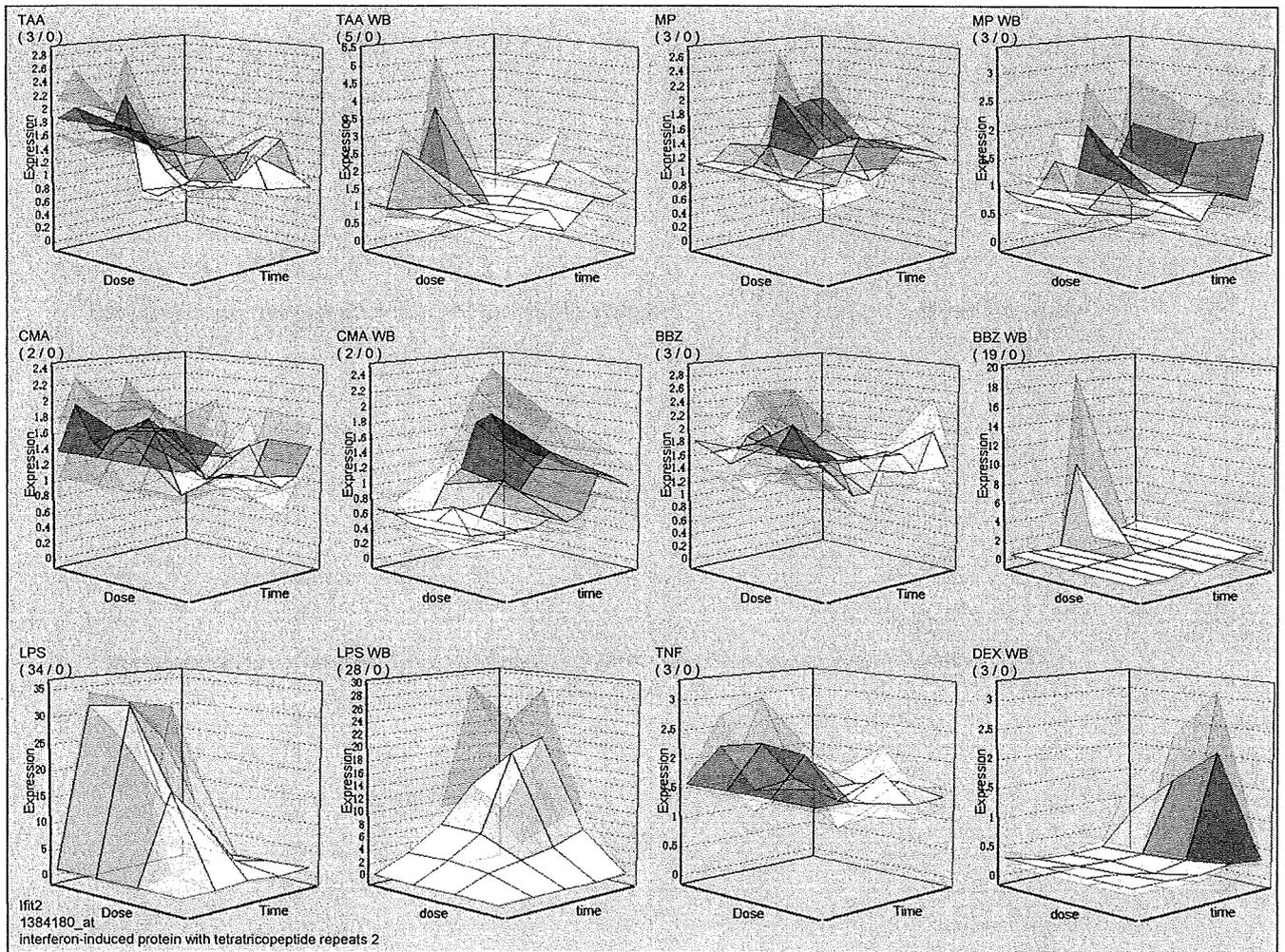


Interferon Signaling



© 2000-2009 Ingenuity Systems, Inc. All rights reserved.



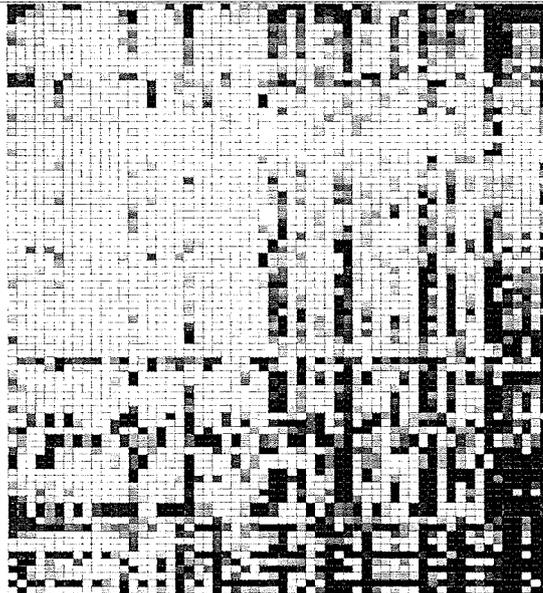


バイオマーカーを活用した化合物評価

スコア低 ← → スコア高

横軸：化合物

縦軸：バイオマーカー



バイオマーカーレベルのプロファイル
類似性評価：「Knowledge array」

Sig Gene Hypertrophy & ALT modified Single Posi-Nega
uehara_033AM_H_welch0.05_fold1.5_down_15and29D
mat_lipidosis_down_050427
TAA Single Pearson minus less 0.6

PPAR α Specific Gene
Sig Gene Cellular Infiltration & ALT 24H Posi-Nega
uehara_033AM_H_welch0.05_fold1.5_up_15Dand29D
BBR Repeat TG inverse association 163 gene
酸化ストレス
Sig 90gene AND APAP 8H ,24H same change
vitro_cluster1
Sig gene necrosis & ALT UP modified Single
ONO PPAR α single24h
Hamp
Tamura PPAR α SigGene

バイオマーカー探索

目的・ラベル・仮説設定

参加企業

バイオマーカー探索のためのテーマ募集

①各社興味のあるテーマを選択
②分担確定

①テーマ毎の対象化合物リスト作成
②文献情報等を基にしたラベル・仮説の決定

バイオマーカーWG

目的・ラベル・仮説の妥当性について最終協議

遺伝子選択・解析

TGP2
(参加企業)

インフォマティクス：
Gene Selection フィルタリング up/down (ttest, fold change) →
Analysis 判別解析, 相関解析 →

参加企業
TGP2

担当テーマに関する遺伝子リスト評価

遺伝子リスト評価

バイオマーカーWG

評価の妥当性について最終協議

発展

公募研究

動物試験

・血液トランスクリプトーム
・機序解析用化合物
・検証用化合物
etc.

In vitro試験

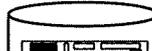
・ヒト初代肝細胞
etc.

要望

上記
インフォマティクス研究

追加情報

充実



TG-GATEs

応用

検証実験

連携

機能解析実験

連携

メタボロミクス

ES細胞
iPS細胞

ヒト試料での
トキシコゲノミクス

レギュラトリーサイエンスへの展開

参加企業

バリデーションデータ

インフォマティクス
部門による解析

協議

PMDA

国衛研

ゲノミクスデータをレギュラトリーサイエンスに応用する場合の
指針提案

トキシコゲノミクス・インフォマティクス プロジェクト(TGP2) H19~H23

1) TGP1の成果(TG-GATE)を活用してハイ
マーカー候補を創出する

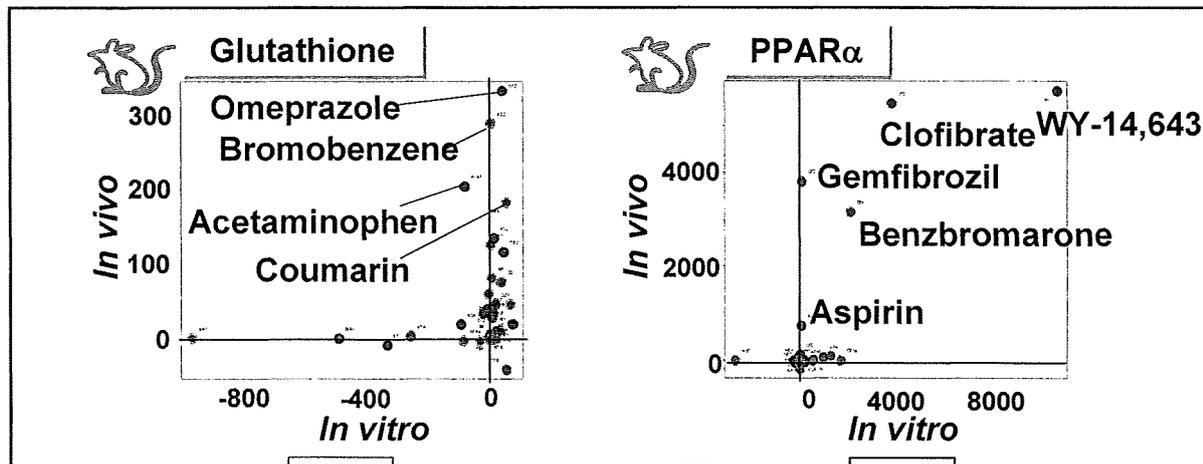
2) トランスクリプトームで種差の壁に挑戦する

3) トキシコゲノミクス手法の施設間バリゲーション
を行い、レキコラトリーサイエンスへの応用の
基盤を整備する

ヒト→ラット:種差のブリッジング戦略

1. Human Cell Line・・・TGP1でHepG2を検討したが却下
2. Primary Cultured Cellで比較・・・TGP1・2で採用
3. ES, iPS細胞・・・機が熟していない(?)→スーパー特区
4. ヒト型遺伝子導入動物・・・分担研究(菅野)
5. Toxicological Pathwayで推定・・・知識の蓄積これから
6. 血球細胞を用いる・・・技術的に可能か?
7. 臨床研究・・・TGP内では困難→公募研究との連携

マーカー遺伝子のin vivo – in vitro相関性



グルタチオン欠乏評価マーカー:
*in vivo*と*in vitro*の相関低

PPARα 制御下遺伝子セット:
*in vivo*と*in vitro*の相関高

Kiyosawa et al., J. Toxicol. Sci. 31: 433-, 2006.

血液による臓器障害性診断・予測

1. 血液サンプルを用いたトランスクリプトミクス

- * 代表的な肝障害物質による薬物特異的な発現変動を観察
- * 網状赤血球変動の影響をキャンセルする方法の検討

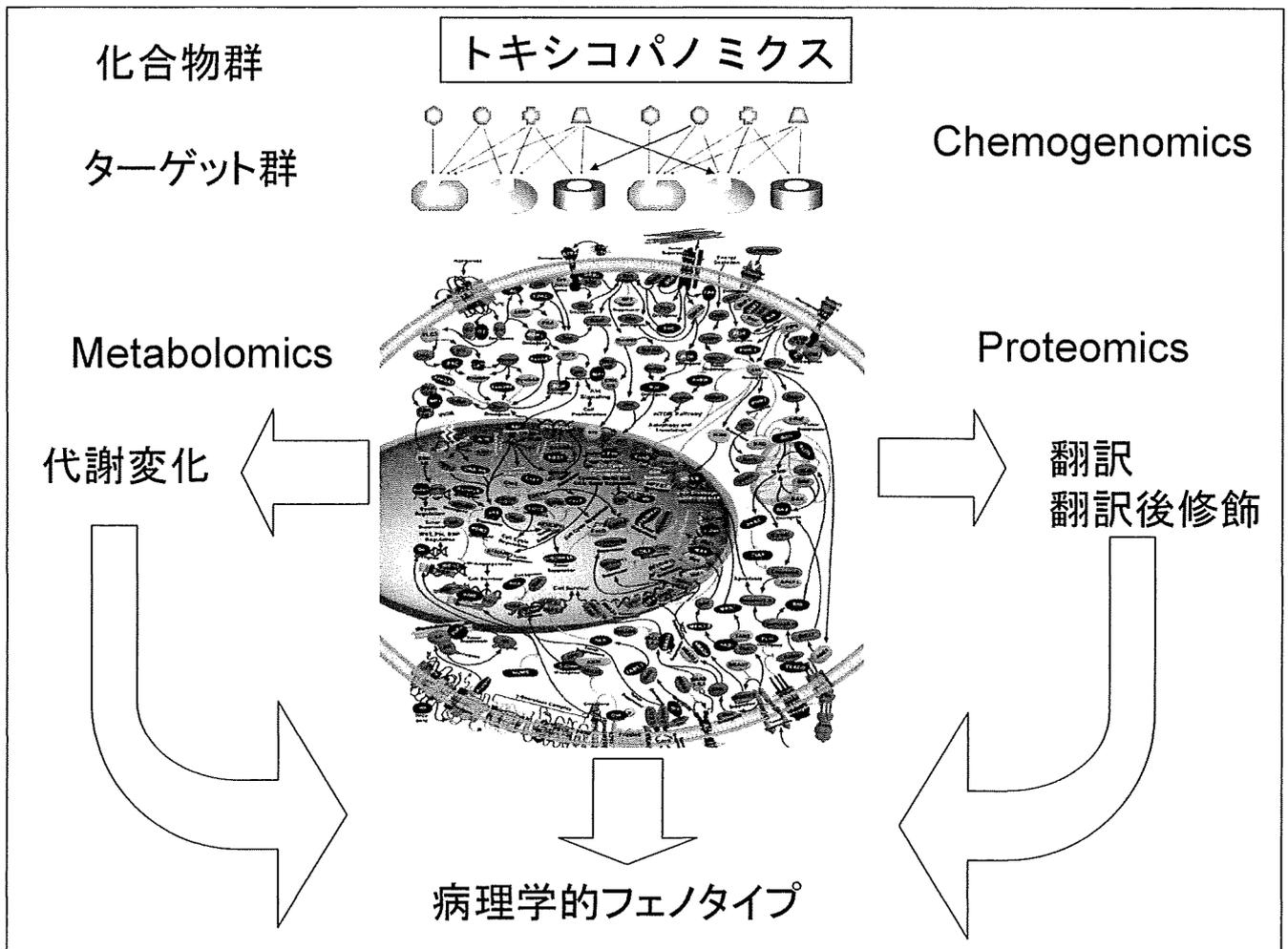
2. 末梢血中mRNAを指標とした臓器障害バイオマーカー Toxicological Sciences 2008 106(2):538-545

3. 末梢血miRNAを指標とした臓器障害バイオマーカー PNAS 2009 106:4402-4407

4. 血漿サンプルのメタボロミクスとトランスクリプトミクスの融合 グレードII、グレードIのマーカー候補各1

トキシコゲノミクス: 将来への課題

- トキシコパノミクス
- システムズバイオロジーへの展開
 他のオミクステクノロジーとの融合
- Idiosyncrasyへの対応
- 個別医療への対応
 iPS細胞を用いた“バーチャル被験者”



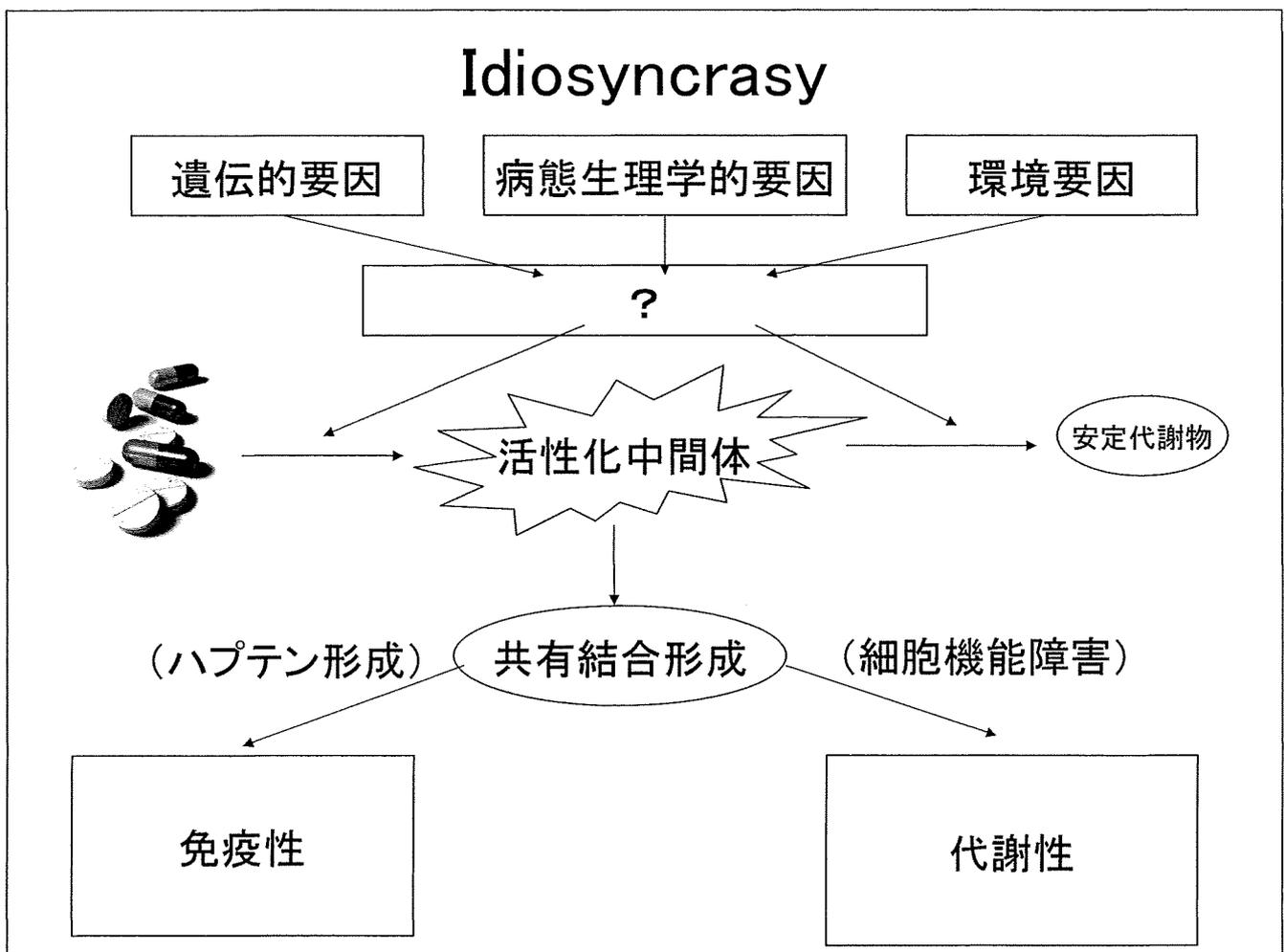
Idiosyncrasy

- Dose independent, unpredictable
- 1/1,000 ~ 1/100,000

Troglitazone, isoniazid, ...

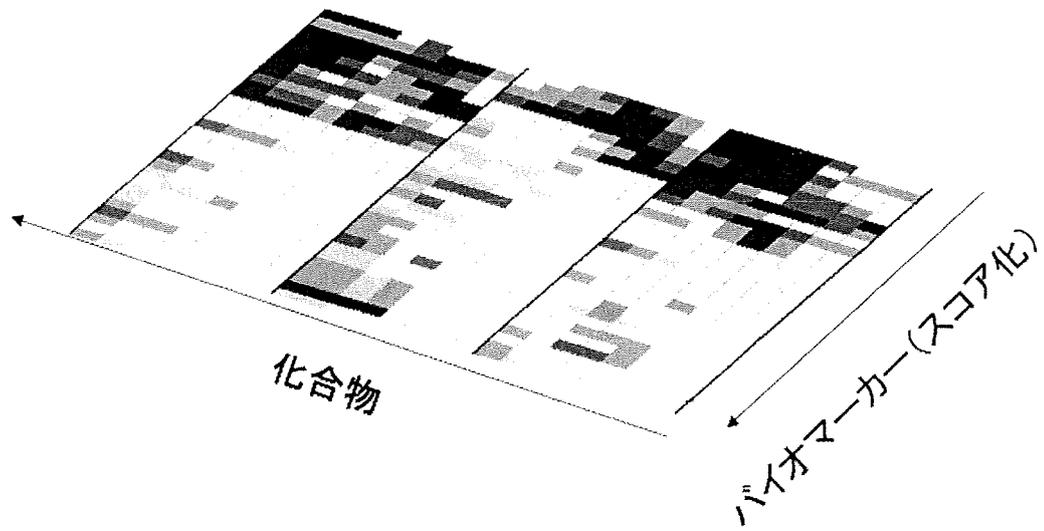
- アレルギー性
adduct 形成の評価
- 代謝性
Troglitazone

TIPS 22(6) 298-305, 2001

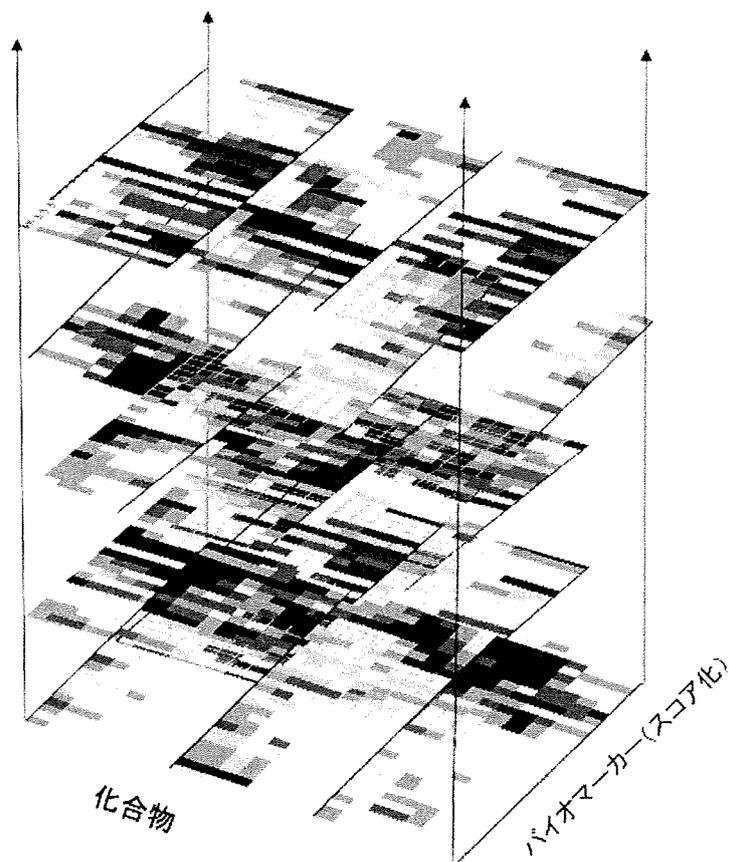


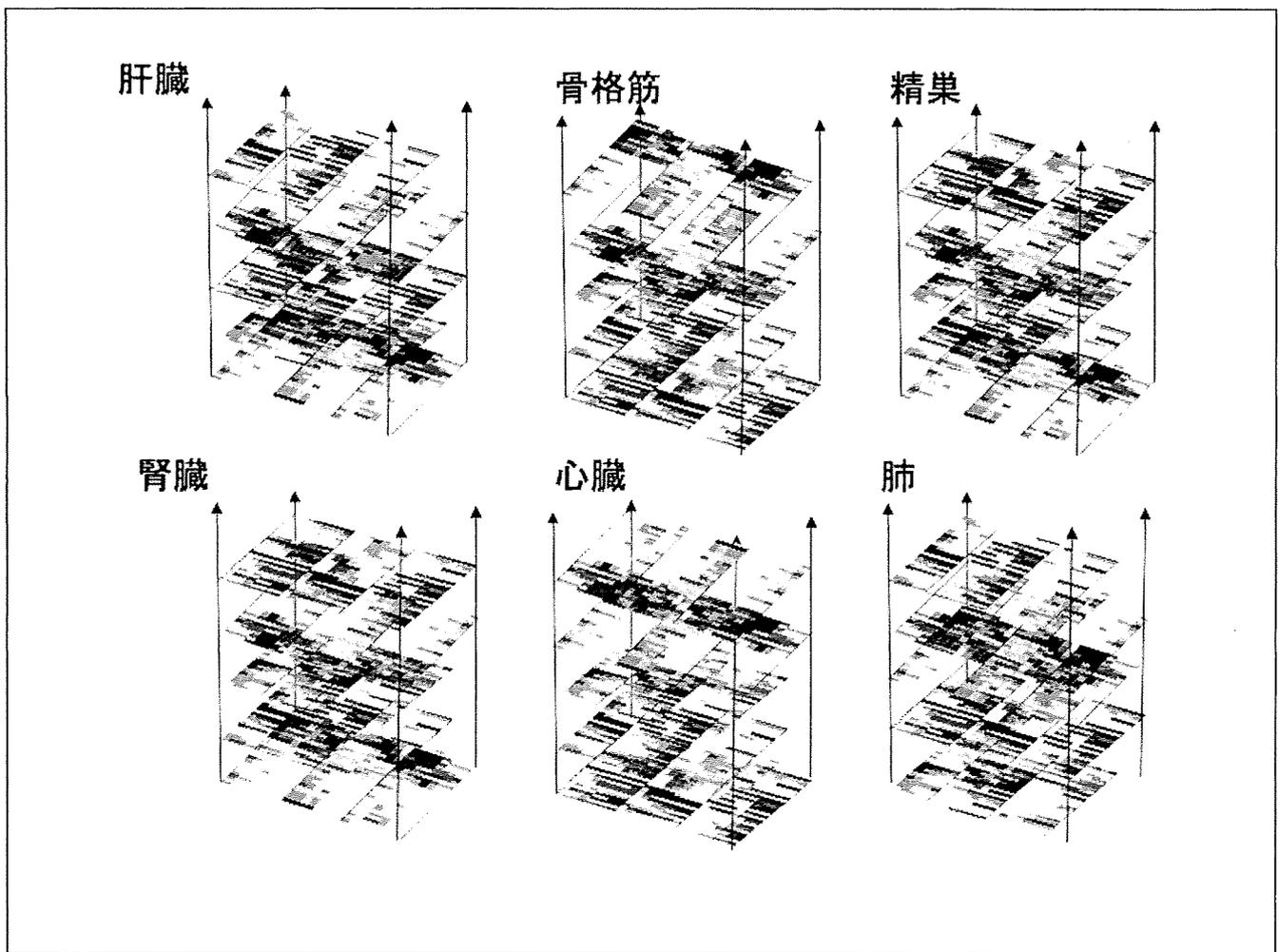
iPS細胞が実用化されたら・・・

あるジェノタイプの一臓器



個別の遺伝子型





iPS細胞を用いた“バーチャル被験者”

種々の遺伝的背景を持った個体

→ iPS細胞から各臓器に分化

→ 各臓器に関して代表的薬物を用いたトランスクリプトーム解析

→ 各臓器におけるバイオマーカー群に対する応答性を示すパネル作成

→ 個々の遺伝子背景をもつ個体特有の安全性評価が可能？

研究開発

iPS細胞スーパー特区

(独)医薬基盤研究所【iPS・幹細胞創薬基盤プロジェクトチーム】
 ヒトiPS細胞および分化した細胞コレクションの作製(肝臓等)
 ヒトiPS細胞の品質管理・品質評価法の開発
 ヒトiPS細胞の創薬応用に向けたin vitro新規毒性評価系の開発

トシコゲ/ミクスの世界最大規模のデータベースの実績、20年以上の公的バンクのノウハウ、従来型の100倍の導入効率の改良型アデノウイルスベクターの技術を有する機関

基礎研究、再生医療研究、疾患病態解明
 ヒトiPS細胞分与技術指導
 研究成果の評価

京都大学

共同研究
 研究成果の提供

国立医薬品食品衛生研究所
 ヒトiPS細胞の肝、心筋、神経細胞への分化誘導、分化ヒトiPS細胞を利用した安全性予測システムの構築、ガイドライン案作成

国立成育医療センター
 ヒトiPS細胞の品質管理・品質評価法の開発、ヒトiPS細胞コレクションの作製

OES細胞のノウハウやiPS細胞のコレクションを多数有する

その他のiPS細胞研究機関
 慶応大、ハーバード大(米)、シェフィールド大(英)他

連携

医薬品のレギュラトリーサイエンスを行う国内唯一の研究機関
 薬物安全性(毒性)評価の実績を有する

国立病院機構大阪医療センター
 ヒトiPS細胞コレクションの作製
 ヒトiPS細胞の神経細胞への分化誘導

iPS細胞のコレクションを多数有する

国立がんセンター 熊本大学
 ヒトiPS細胞の肝細胞への分化誘導
 iPS細胞等の肝臓等への分化誘導技術を有する機関

製薬企業

連携

基準づくり

国立医薬品食品衛生研究所
 ヒトiPS細胞を利用した評価の毒性試験ガイドライン案作成
 ⇒医薬品承認申請資料としての基盤整備

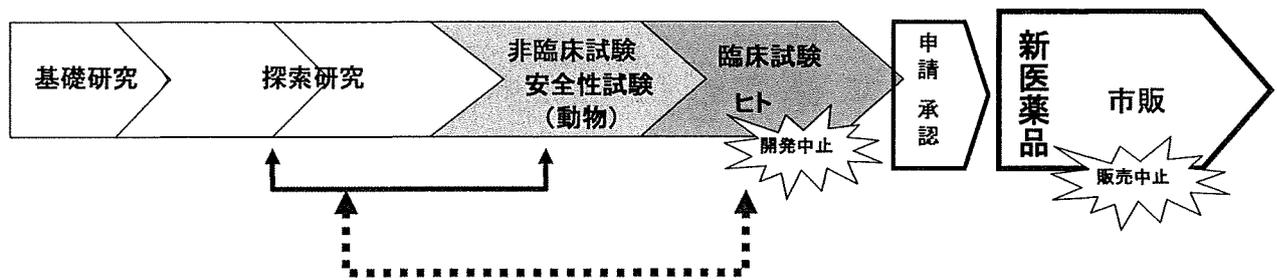
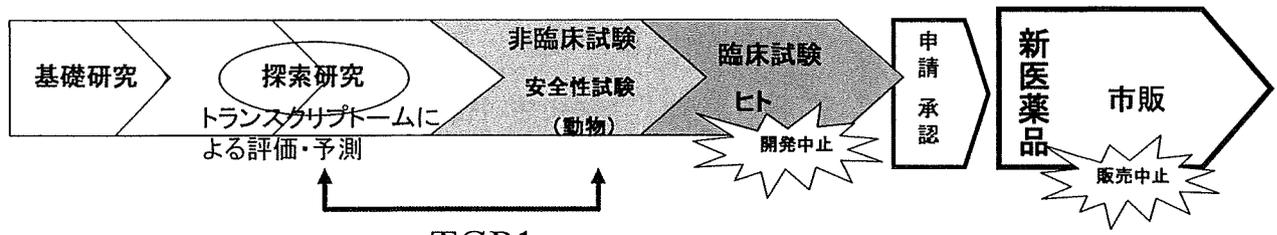
協力

(独)医薬品医療機器総合機構

日本製薬工業協会

新薬開発の効率化・加速化に向けて

創薬研究 (Critical Path) 9~17年(製薬協)



TGP2共同研究体制

- リーダー : 大野泰雄(国立医薬品食品衛生研究所)
- サブリーダー : 漆谷徹郎(基盤研、同志社女子大)
- 基盤研サブリーダー : 山田 弘
- 基盤研顧問 : 奥野恭史(京都大学)
- 医薬基盤研究所: 中津則之(ゲノミクス)、箕輪洋介、五十嵐芳暢(インフォマティクス)、高衛華
- 国立医薬品食品衛生研究所: 菅野純(分担研究者)、小野敦(インフォマティクスWG、バイオマーカーWGリーダー)
- 同志社女子大学薬学部: 水川裕美子(分担研究者)
- 製薬企業13社: アステラス、エーザイ、大塚、小野、キッセイ、三和化学、塩野義、住友化学、第一三共、大日本住友、武田、田辺三菱、中外
- バイオマーカーWG: 住田佳代(サブリーダー・住友)、堀之内彰(サブリーダー・武田)、清水俊敦(サブリーダー・田辺三菱)
- 血液ゲノミクスWG: 神吉将之(リーダー・アステラス)
- 研究支援部門: 矢本敬(第一三共)、新田浩之(小野)、廣出充洋(武田)、上原健城(塩野義)、宇波明(アステラス)、垣内太(エーザイ)

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業(創薬バイオマーカー探索研究事業))
分担研究報告書

創薬基盤としての分子毒性学研究

研究分担者 菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所・毒性部長

研究要旨

毒性予測に際して、実験動物(マウス)からヒトへの外挿の際に考察を要する因子のひとつに、外来性化学物質の代謝機能に関する種差が挙げられる。PXRは薬剤代謝酵素の誘導に関わる重要な受容体であるが、そのリガンド選択性に種差が大きいことが知られている。本分担研究では、ヒト受容体 hPXR のリガンド選択性を考慮した全身的な毒性検討が可能なマウスモデルを作出するために、遺伝子相同組み換え技術を用い、hPXR のリガンド結合ドメイン(LBD)のみをマウス PXR(mPXR)の LBD と入れ替えたノックインマウス(hPXRki mouse)を作製した。これはhPXRの発現及び上・下流の制御は野生型マウスと同等で、リガンド特異性のみがヒト型化したモデルの作出を狙ったものである。このKIマウスと野生型マウスの毒性発現を比較し、ヒトへ外挿するモデル系としての基盤情報を得るべく検討を進める。

本年度は、野生型マウスでの検討でmPXRを活性化する可能性が示唆された化学物質のhPXRへの影響を、hPXRki mouse 肝初代培養系(肝スフェロイド培養系)により検討した。その結果、PhenytoinとThalidomideがmPXRにより強く作用する可能性があること、Phenobarbitalは逆にhPXRにより強く作用する可能性があることが明らかになった。以上から、hPXRki mouse を用いた肝初代培養系で、肝におけるhPXRへの作用を簡便に調べることが可能であることが示された。

A. 研究の目的

経口摂取された化学物質は消化管から吸収され、門脈を經由し肝で代謝を受けた後、或いは乳び管を經由して大循環に入る。小腸や肝には齧歯類ではPXR、ヒトではSXRとも呼ばれる核内受容体が外来異物センサーとして存在し、化学物質を極性物質に代謝し体外への排出を促進する酵素 CYP3A 等の発現誘導を制御することが知られている。

CYP3A は複数の医薬品の代謝における相互干渉の問題において特に重要視されて

おり、治療効果減少や、毒性増強に関わるとされている。このような場合を含め、PXRとSXRのリガンド選択性に大きな種差があることから、この受容体系の反応が毒性を左右する物質については、齧歯類を用いた試験結果からヒトでの毒性の予測は行えない可能性が指摘されている。選択性の高いリガンドの実例はリファンピシン(RIF: Rifampicin)で、ヒトSXR系は活性化するがマウスPXRは活性化しない。このタイプの物質の毒性評価はマウスを用いた試験からは困難であることに

なる。逆の事例に PCN (pregnenolone-16alpha-carbonitrile)等の物質が知られており、この場合はマウスからはヒトに該当しない結果を得ることになる。

ヒト型の反応を示すマウスの作製は、既に試みられている。初期のものに、ヒト SXR 遺伝子をアルブミンプロモータ下に肝に強制発現させるトランスジェニックマウスがある。この場合、発現部位が肝に限定されることと、マウスの PXR が発現していることから、ヒト型の反応性の指標を得るに留まるものとなっている。

PXR と SXR を比較すると、DNA 結合ドメイン (DBD)の amino acid 配列は 95%保存されているのに対し、LBD は 77%保存にとどまっている。ヒトとラットのキメラタンパク質を用いた解析により、LBD 内に種差を規定する領域が存在することが明らかにされており、ヒトの Leu308 とラットの Phe305 (マウスも同じ)が重要であることが示されている。ヒト PXR の結晶構造を元にした homology modeling により、これらの amino acid は located within or neighboring the flexible loop that forms part of the pore to the ligand-binding cavity であることが示唆されている。実際に、この amino acid を置換することで Rifampicin に対する種特異性が逆転する。これらの事から、マウス PXR の LBD をヒト SXR のものに変えることにより、ヒト型の活性化パターンを示すマウスが作製されることは想像に難しくなく、実際に、幾つかのノックインマウスが報告されている。しかし、それらは、相同組換え体の設計の問題から、ヒト型 PXR の発現臓器が限定されている等の人工的な第二の要素が加わっており、マウスを用いての、全身を対象とした網羅性を重視する毒性評価に利用する為には十分

な性能を有していないことが考えられた。

そこで、我々は LBD の部分のみをヒト型化し、DBD を含むそれ以外の部分はマウス型のままとするノックインマウスを作製することとした。これにより、マウスゲノム内に多数存在する cis-element への結合パターンに変化が生じないこと、及び、転写開始点上流の配列が維持されることから、マウス PXR 本来の組織発現パターンとその誘導様態が保たれることを見込むものである。LBD のみをヒト型化したキメラタンパク質 (hPXR) をコードする cDNA をマウス PXR 遺伝子座の Exon3 に knock-in したマウスを作製し、そのマウスが実際にヒト SXR 特異的リガンドに対する反応を示したことを報告する。このマウスはヒト SXR を介した全身毒性の研究を行うための有用なツールとなると期待される。

B. 研究の方法

(1) hPXR-KI mouse

マウス LBD の代わりにヒト LBD を持つ hPXR chimeric protein を発現するノックインマウス (独自作製の詳細は昨年度報告書に詳述) を用いた。ES 相同組み換え体取得に利用したネオマイシン耐性遺伝子は CAG-Cre マウスとの交配により除去し、得られたマウスを C57BL/6 CrSlc に少なくとも 6 回バッククロスし、ホモ体を得て以降の解析に供した。

(2) 肝初代培養

コラゲナーゼ灌流法によって肝細胞を回収し、マイクロスフェアアレイ (ステムバイオメソッド社) 中で培養し、肝スフェロイドを形成させた。また、付着培養の場合は、コラーゲンをコートした 24well 容器に肝細胞を播いた。

コラゲナーゼ灌流法の手順は以下の通り。麻酔下マウスを開腹し、EGTA を添加した PBS を下大静脈から灌流する。血液が除かれたら、コラゲナーゼ溶液に切り替え、10 分間灌流する。肝臓をシャーレに採取し洗浄液中、実体顕微鏡下、胆嚢を除去し、被膜をはがし、肝臓をばらす。70um のセルストレーナーを通した後、50g, 2 分, 4℃遠心し、沈澱してくる細胞を回収する。洗浄操作を3回繰り返した後、培地を添加し生細胞数を数え、マイクロスフェアアレイに(400um 径アレイの場合、 1.25×10^5 / 0.25mL)添加する。細胞が容器底に沈んだら培地を交換する。連日培地交換を続けながら5日間培養を継続し、肝スフェロイド形成が確認されたら化学物質添加実験に供する。

(3) 定量的 RT-PCR (Percellome PCR)

全体の解析手法は BMC genomics 2006, 7, 64 の方法に従った。簡略に記すと、細胞を RLT buffer (Qiagen GmbH., Germany)にて破碎した後、DNA 量を測定し、それに応じて spike RNA cocktail を添加した。その破碎液から total RNA を精製し、逆転写反応にて cDNA とし、各遺伝子に対する primer を用いて定量 RT-PCR を行い、spike RNA 量を基準にコピー数に変換した。用いた各遺伝子の primer 配列は下記の通り。

CYP1A1

FW: TGCTCTGCCACCTGCTGA

RV: GGAGCACCTGTTTGTTCATG

CYP3A11

FW: CAGCTTGGTGCTCCTCTACC

RV: TCAAACAACCCCATGTTTT

CES6

FW: GGAGCCTGAGTTCAGGACAGAC

RV: ACCCTCACTGTTGGGGTTC

CYP2B10

FW: AATCAATCAACTGTCTTTCTTGACA

RV: AATCAATCAACTGTCTTTCTTGACA

GSTM3

FW: TCAAGCCCATGCAGCCTTTA

RV: GGAGCCTGAGTTCAGGACAGAC

(倫理面への配慮)

動物飼育、管理、動物実験に当たっては、国立医薬品食品衛生研究所・動物実験委員会の制定になる国立医薬品食品衛生研究所・動物実験の適正な実施に関する規程(平成19年4月版)に則って行った。動物はすべてエーテル深麻酔下で大動脈からの脱血により屠殺し、動物に与える苦痛は最小限に留めた。

C. 研究結果

(1) mPXR に作用する可能性のある化学物質の抽出

我々は、独自にマウス肝のトキシコゲノミクスデータベースを構築している。化学物質の種類は 109 に至り、現在も増え続けている。このデータベースは濃度 4 点、時間 4 点(投与後 2, 4, 8, 24 時間)の 16 群の網羅的発現データが各々の化学物質について蓄積されているものである。

マウスの PXR(mPXR)を活性化し、ヒトの PXR(hPXR)を活性化しない PCN についても上記データベースに含めたデータがあり、その解析から、PCN によって発現が上昇する遺伝子として、よく知られた Cyp3a11(発現が高いため GeneChip では変化を検出できない)に加え、Cyp2b10, Ces6, Gstm3 を用いることが可能であることが分かった(Figure 1)。

そこで、これらを mPXR 活性化のマーカ一遺伝子として、全化学物質のデータを一覽できる (Figure 2) MSV ソフトウェアを用いて PCN 同様の発現上昇を示す化学物質を検索した。その結果、合計 4 種類の化学物質 (PCN 自身に加え、Phenytoin, Thalidomide, Phenobarbital) が抽出された。

(2) 肝スフェロイドの検討

これらの化学物質の hPXR への作用を、肝スフェロイドを用い mPXR と比較して検討した。肝スフェロイドは Figure 3 に示すように、細胞の境界が不明瞭な凝集体として培養形成されるもので、付着培養よりも肝細胞の特性保持に優れていることを特徴とする。実際、PCN による Cyp3a11 の誘導を肝スフェロイドと付着培養で比較したところ、肝スフェロイドで顕著な誘導が確認されている。

まず、肝スフェロイドが検討系として妥当であるかを、ヒト型化反応を指標に検討した。ヒト特異的 agonist として RIF を、マウス特異的 agonist として PCN を用いて検討した。それぞれ 20uM、2uM を培養液に添加し 24 時間後に CYP3A11 mRNA の発現量を定量 RT-PCR で調べたところ、典型的なヒト型反応を示すことが確認された (Figure 4)。

(3) 肝スフェロイドを用いた候補化学物質作用の検討

Phenytoin, Thalidomide, Phenobarbital の作用を肝スフェロイドを用いて検討した。Phenytoin は 6.32uM, 20uM を、Thalidomide は 100, 316.2, 1000uM を、Phenobarbital は 315.2, 1000uM を用い、培養系に添加して 24 時間後に肝スフェロイドを回収し、Cyp3a11,

Ces6, Cyp2b10, Gstm3 を定量 RT-PCR (Percellome PCR) にて測定した。その結果、Phenytoin は野生型で CYP3A11, CES6, CYP2B10, GSTM3 の誘導作用を示す一方、hPXRki では作用を示さなかった (Figure 5)。Thalidomide は野生型で CYP3A11, CES6, CYP2B10, GSTM3 の誘導作用を示す一方、hPXRki には作用を示さなかった (Figure 6)。Phenobarbital は、hPXRki の方でより低い濃度から誘導作用が認められた (Figure 7)。

以上のように、検討した 3 種の化学物質は mPXR と hPXR に対し、作用の程度が異なる結果が得られた。

D. 考察

今年度の検討により、我々が作製した hPXRki mouse と、肝初代培養系 (肝スフェロイド系) を用いることで、化学物質の hPXR への作用を効率的に調べることが出来ることが示された。

我々の野生型マウスを対象にした化学物質の肝遺伝子発現データベース (Percellome database) から mPXR を活性化することが示唆された化学物質、Phenytoin, Thalidomide, Phenobarbital の作用を検討した結果、mPXR, hPXR への作用の程度が実際に異なることが明らかになった。その違いが化学物質作用の種差の一因になっているか今後注目する必要がある。

E. 結論

これまでの研究により、独自に作製したマウス PXR の LBD のみをヒト SXR の配列で置き換えた hPXRki mouse のリガンド反応性がヒト型化していることを複数の遺伝子について確認した。また、肝初代培養系と組み合わせ

ることで化学物質のhPXRへの作用を簡便に調べるスクリーニング系として利用可能であることを確認した。

hPXRki mouseは今後hPXRリガンド特異性を反映した毒性研究を行うための有用なツールとして活用されていくことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsunaga N, Kanno J, Hamada C; Yoshimura I. An experimental design for judging synergism on consideration to endocrine disruptor animal experiments. *Environmetrics* 2009; 20:1-13.

Ishimaru N, Takagi A, Kohashi M, Yamada A, Arakaki R, Kanno J, Hayashi Y. Neonatal exposure to low-dose 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes autoimmunity due to the disruption of T cell tolerance. *J Immunol.* 2009 May 15;182(10):6576-86.

Upham BL, Park JS, Babica P, Sovadinova I, Rummel AM, Trosko JE, Hirose A, Hasegawa R, Kanno J, Sai K. Structure-activity-dependent regulation of cell communication by perfluorinated fatty acids using in vivo and in vitro model systems. *Environ Health Perspect.* 2009 Apr;117(4):545-51.

2. 学会発表

菅野 純、相崎健一、Percellomeトキシコゲノミクスプロジェクトの進捗—インフォマティクス構築へ—、第36回日本トキシコロジー学会学術年会、2009年7月7日、岩手、口

演

菅野 純、分子メカニズムとヒト影響を結ぶツールとしてのパーセローム系の開発、第3回 In vivo 実験医学シンポジウム、学士会館、平成21年12月9日

Jun Kanno, Katsuhide Igarashi, Kentaro Tanemura, Hirotsugu Asano, Kinichi Nakashima, Glucocorticoid induces expression of astrocyte marker GFAP mRNA in mouse neural stem cells. 14th International Congress of Endocrinology, 2010.3.29, Kyoto, poster

H. 知的財産所有権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

特許第4415079号、2009年12月4日登録、遺伝子の絶対発現量測定方法

2. 実用新案登録

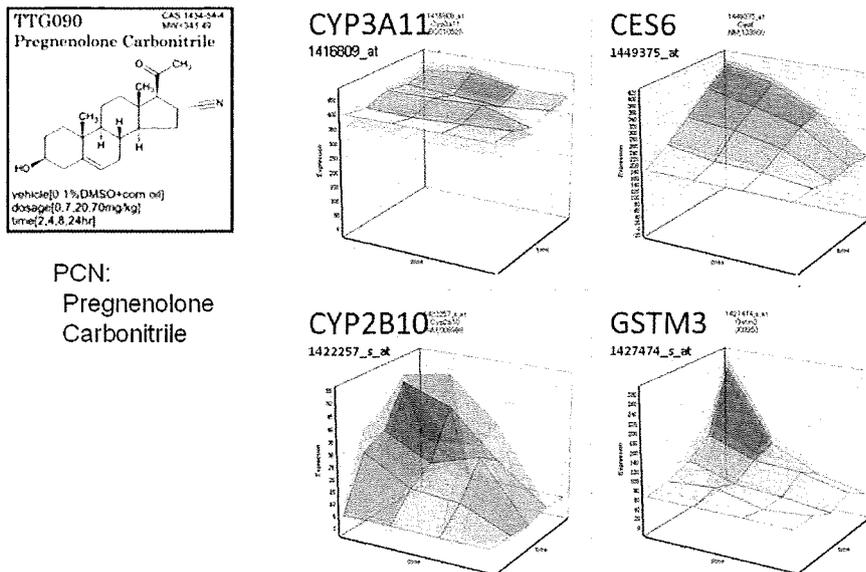
なし

3. その他

なし

マウス型物質PCNによる発現変動

Wild type: TTG90 Liver Percellome data



PCN:
Pregnenolone
Carbonitrile

Figure 1 PCNによる野生型マウス肝での発現誘導

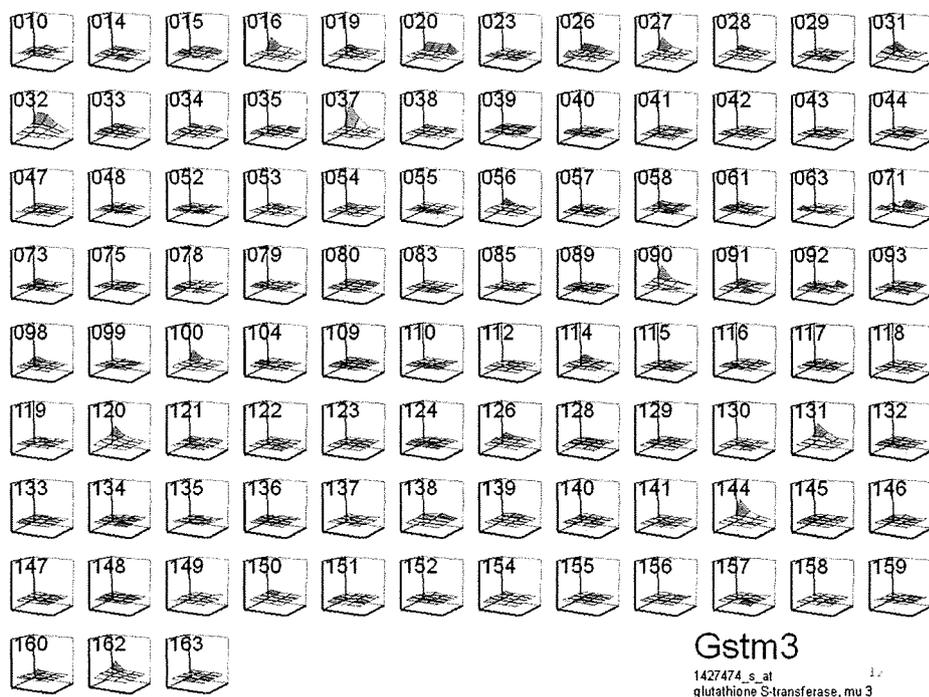


Figure 2 MSV (Multi Surface Viewer)による遺伝子発現データの一覧比較

Hepatospheroid

- 培養経時変化 -

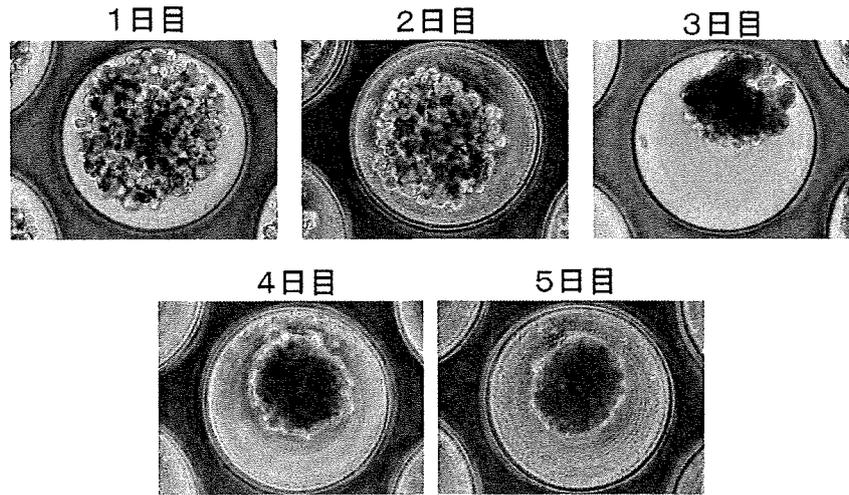


Figure 3 肝スフェロイド:培養経時変化

hPXRki hepatospheroid

- ヒト型化反応 -

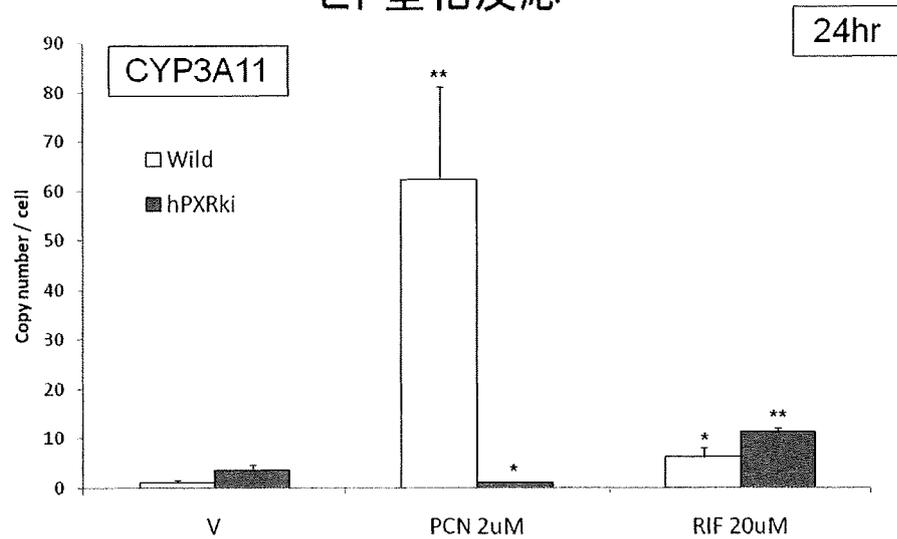


Figure 4 肝スフェロイドにおけるヒト型化反応の確認