

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 吸入チャンバー内の被験物質濃度

吸入チャンバー内の被験物質濃度を表 4 に示した。

吸入チャンバー内の被験物質濃度は、目標暴露濃度 0、0.07、0.21 及び 0.7 ppb に対し、測定値の平均±標準偏差（最低～最高値）は、それぞれ 0 ± 0 ppb（全期間とも 0 ppb）、 0.070 ± 0.006 ppb（0.053 ppb～0.115 ppb）、 0.247 ± 0.004 ppb（0.200 ppb～0.317 ppb）及び 0.750 ± 0.014 ppb（0.687 ppb～0.867 ppb）であった。

Ⅲ-2 動物の生死及び一般状態

全ての動物が、定期解剖時まで生存した。また、いずれの動物も特記すべき一般状態の変化を認めなかった。

Ⅲ-3 体重

解剖時の体重を表 5 に示した。

Ⅲ-4 病理学的検査

Ⅲ-4-1 剖検観察

肺と肝臓の剖検所見を表 6 に示した。

いずれの動物も特記すべき変化を認めなかった。

Ⅲ-4-2 臓器重量

肝臓の実重量を表 5 に示した。

Ⅲ-4-3 病理組織学的検査

肺と肝臓の病理組織学的検査の結果を表 7 に示した。

いずれの動物も特記すべき変化を認めなかった。

Ⅳ 遺伝子発現解析のためのサンプルの送付

遺伝子発現解析のための肺及び肝臓の RNA 用サンプルは、2009 年 7 月 27 日に、ドライアイスを入れて冷凍便で下記宛先に送付した。

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

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 五十嵐 勝秀

参考文献

- 1) McLafferty FW ed. 1994. Wiley Registry of Mass Spectral Data, 6th ed. New York, NY: John Wiley and Sons.

表 1 吸入チャンバー内環境の測定結果:温度(22時間暴露)

単位:°C

チャンバー	CH-1	CH-2	CH-3	CH-4
群	対照群	0.07ppb 群	0.21ppb 群	0.7ppb 群
全期間				
平均値	22.0	22.0	22.1	22.2
標準偏差	0.1	0.0	0.1	0.1
日別平均値				
7月14日	22.0	22.0	22.0	22.2
7月15日	22.0	22.0	22.0	22.2
7月16日	22.0	22.1	22.1	22.3
7月17日	22.2	22.1	22.3	22.4
7月18日	22.0	22.0	22.1	22.2
7月19日	22.0	22.0	22.2	22.3
7月20日	22.0	22.0	22.1	22.1
7月21日	22.0	22.0	22.0	22.0
7月22日	22.0	22.0	22.0	22.0

表 2 吸入チャンバー内環境の測定結果:湿度(22時間暴露)

単位:%

チャンバー	CH-1	CH-2	CH-3	CH-4
群	対照群	0.07ppb 群	0.21ppb 群	0.7ppb 群
全期間				
平均値	51.5	52.3	52.6	50.5
標準偏差	1.1	1.2	1.1	0.9
日別平均値				
7月14日	53.8	55.1	54.3	51.3
7月15日	52.2	52.7	53.6	51.1
7月16日	52.1	51.7	52.5	49.8
7月17日	50.2	50.8	50.6	48.7
7月18日	51.6	52.3	53.2	51.0
7月19日	51.3	51.8	51.4	49.6
7月20日	50.3	52.0	52.3	50.4
7月21日	51.0	52.2	52.7	51.4
7月22日	51.0	52.2	52.6	50.8

表 3 吸入チャンバー内環境の測定結果:換気量と換気回数(22時間暴露)

単位:換気量 L/min 換気回数 回/時

チャンバー 群	CH-1		CH-2		CH-3		CH-4	
	対照群		0.07ppb 群		0.21ppb 群		0.7ppb 群	
	換気量	換気回数	換気量	換気回数	換気量	換気回数	換気量	換気回数
全期間								
平均值	212.4	12.0	213.3	12.1	213.0	12.1	213.1	12.1
標準偏差	0.5	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	0.7	0.0
日別平均值								
7月14日	213.1	12.1	214.3	12.1	213.9	12.1	214.2	12.1
7月15日	212.4	12.0	212.5	12.0	212.5	12.0	212.6	12.0
7月16日	212.9	12.1	213.1	12.1	213.3	12.1	213.6	12.1
7月17日	212.6	12.0	212.7	12.0	212.7	12.0	213.3	12.1
7月18日	212.5	12.0	213.4	12.1	212.7	12.0	213.4	12.1
7月19日	212.2	12.0	213.6	12.1	213.0	12.1	213.0	12.1
7月20日	212.2	12.0	213.6	12.1	213.1	12.1	212.9	12.1
7月21日	212.0	12.0	213.5	12.1	213.5	12.1	213.4	12.1
7月22日	211.5	12.0	213.0	12.1	212.6	12.0	211.7	12.0

表 4 吸入チャンバー内の被験物質濃度(22時間暴露)

単位:ppb

	対照群	0.07ppb群	0.21ppb群	0.7ppb群
7月14日午後0時から6月19日午前10時	0	0.086	0.266	0.802
7月15日午後0時から6月20日午前10時	0	0.102	0.312	0.845
7月16日午後0時から6月21日午前10時	0	0.069	0.228	0.729
7月17日午後0時から6月22日午前10時	0	0.058	0.202	0.696
7月18日午後0時から6月23日午前10時	0	0.057	0.232	0.726
7月19日午後0時から6月24日午前10時	0	0.058	0.234	0.713
7月20日午後0時から6月25日午前10時	0	0.061	0.256	0.737
平均濃度	0	0.070	0.247	0.750
標準偏差	0	0.006	0.004	0.014

表 5 解剖時体重及び肝臓重量(22時間暴露)

1日目解剖

群	動物番号	解剖時体重(g)	肝臓重量(g)
対照群	1001	25.2	1.265
	1002	27.0	1.442
	1003	25.7	1.405
0.07ppb 群	1101	26.5	1.442
	1102	27.8	1.536
	1103	25.3	1.364
0.21ppb 群	1201	27.5	1.555
	1202	25.9	1.398
	1203	24.5	1.262
0.7ppb 群	1301	27.2	1.533
	1302	26.1	1.411
	1303	26.6	1.474

3日目解剖

群	動物番号	解剖時体重(g)	肝臓重量(g)
対照群	1004	27.0	1.148
	1005	26.3	1.362
	1006	26.8	1.493
0.07ppb 群	1104	26.5	1.348
	1105	27.5	1.510
	1106	26.2	1.328
0.21ppb 群	1204	26.9	1.518
	1205	20.3	0.913
	1206	25.5	1.185
0.7ppb 群	1304	27.5	1.587
	1305	25.9	1.283
	1306	26.6	1.297

7日目解剖

群	動物番号	解剖時体重(g)	肝臓重量(g)
対照群	1007	26.0	1.402
	1008	26.1	1.335
	1009	26.2	1.316
0.07ppb 群	1107	27.6	1.517
	1108	25.8	1.361
	1109	27.5	1.127
0.21ppb 群	1207	26.0	1.331
	1208	26.6	1.466
	1209	26.4	1.341
0.7ppb 群	1307	25.7	1.448
	1308	27.2	1.414
	1309	26.9	1.426

暴露終了翌日解剖

群	動物番号	解剖時体重(g)	肝臓重量(g)
対照群	1010	25.7	1.400
	1011	26.1	1.032
	1012	25.1	1.387
0.07ppb 群	1110	26.0	1.336
	1111	27.7	1.534
	1112	24.5	1.242
0.21ppb 群	1210	26.3	1.380
	1211	25.9	1.313
	1212	26.4	1.365
0.7ppb 群	1310	25.1	1.286
	1311	25.8	1.285
	1312	26.4	1.405

表 6 剖検所見(22時間暴露)

1日目解剖

群	動物番号	肺	肝臓
対照群	1001	著変なし	著変なし
	1002	著変なし	著変なし
	1003	著変なし	著変なし
0.07ppb 群	1101	著変なし	著変なし
	1102	著変なし	著変なし
	1103	著変なし	著変なし
0.21ppb 群	1201	著変なし	著変なし
	1202	著変なし	著変なし
	1203	著変なし	著変なし
0.7ppb 群	1301	著変なし	著変なし
	1302	著変なし	著変なし
	1303	著変なし	著変なし

3日目解剖

群	動物番号	肺	肝臓
対照群	1004	著変なし	著変なし
	1005	著変なし	著変なし
	1006	著変なし	著変なし
0.07ppb 群	1104	著変なし	著変なし
	1105	著変なし	著変なし
	1106	著変なし	著変なし
0.21ppb 群	1204	著変なし	著変なし
	1205	著変なし	著変なし
	1206	著変なし	著変なし
0.7ppb 群	1304	著変なし	著変なし
	1305	著変なし	著変なし
	1306	著変なし	著変なし

7日目解剖

群	動物番号	肺	肝臓
対照群	1007	著変なし	著変なし
	1008	著変なし	著変なし
	1009	著変なし	著変なし
0.07ppb 群	1107	著変なし	著変なし
	1108	著変なし	著変なし
	1109	著変なし	著変なし
0.21ppb 群	1207	著変なし	著変なし
	1208	著変なし	著変なし
	1209	著変なし	著変なし
0.7ppb 群	1307	著変なし	著変なし
	1308	著変なし	著変なし
	1309	著変なし	著変なし

暴露終了翌日解剖

群	動物番号	肺	肝臓
対照群	1010	著変なし	著変なし
	1011	著変なし	著変なし
	1012	著変なし	著変なし
0.07ppb 群	1110	著変なし	著変なし
	1111	著変なし	著変なし
	1112	著変なし	著変なし
0.21ppb 群	1210	著変なし	著変なし
	1211	著変なし	著変なし
	1212	著変なし	著変なし
0.7ppb 群	1310	著変なし	著変なし
	1311	著変なし	著変なし
	1312	著変なし	著変なし

表 7 病理組織所見(22時間暴露)

1日目解剖

群	動物番号	肺	肝臓
対照群	1001	著変なし	著変なし
	1002	著変なし	著変なし
	1003	著変なし	著変なし
0.07ppb 群	1101	著変なし	著変なし
	1102	著変なし	著変なし
	1103	著変なし	著変なし
0.21ppb 群	1201	著変なし	著変なし
	1202	著変なし	著変なし
	1203	著変なし	著変なし
0.7ppb 群	1301	著変なし	著変なし
	1302	著変なし	著変なし
	1303	著変なし	著変なし

3日目解剖

群	動物番号	肺	肝臓
対照群	1004	著変なし	著変なし
	1005	著変なし	著変なし
	1006	著変なし	著変なし
0.07ppb 群	1104	著変なし	著変なし
	1105	著変なし	著変なし
	1106	著変なし	著変なし
0.21ppb 群	1204	著変なし	著変なし
	1205	著変なし	著変なし
	1206	著変なし	著変なし
0.7ppb 群	1304	著変なし	著変なし
	1305	著変なし	著変なし
	1306	著変なし	著変なし

7日目解剖

群	動物番号	肺	肝臓
対照群	1007	著変なし	著変なし
	1008	著変なし	著変なし
	1009	著変なし	著変なし
0.07ppb 群	1107	著変なし	著変なし
	1108	著変なし	著変なし
	1109	著変なし	著変なし
0.21ppb 群	1207	著変なし	著変なし
	1208	著変なし	著変なし
	1209	著変なし	著変なし
0.7ppb 群	1307	著変なし	著変なし
	1308	著変なし	著変なし
	1309	著変なし	著変なし

暴露終了翌日解剖

群	動物番号	肺	肝臓
対照群	1010	著変なし	著変なし
	1011	著変なし	著変なし
	1012	著変なし	著変なし
0.07ppb 群	1110	著変なし	著変なし
	1111	著変なし	著変なし
	1112	著変なし	著変なし
0.21ppb 群	1210	著変なし	著変なし
	1211	著変なし	著変なし
	1212	著変なし	著変なし
0.7ppb 群	1310	著変なし	著変なし
	1311	著変なし	著変なし
	1312	著変なし	著変なし

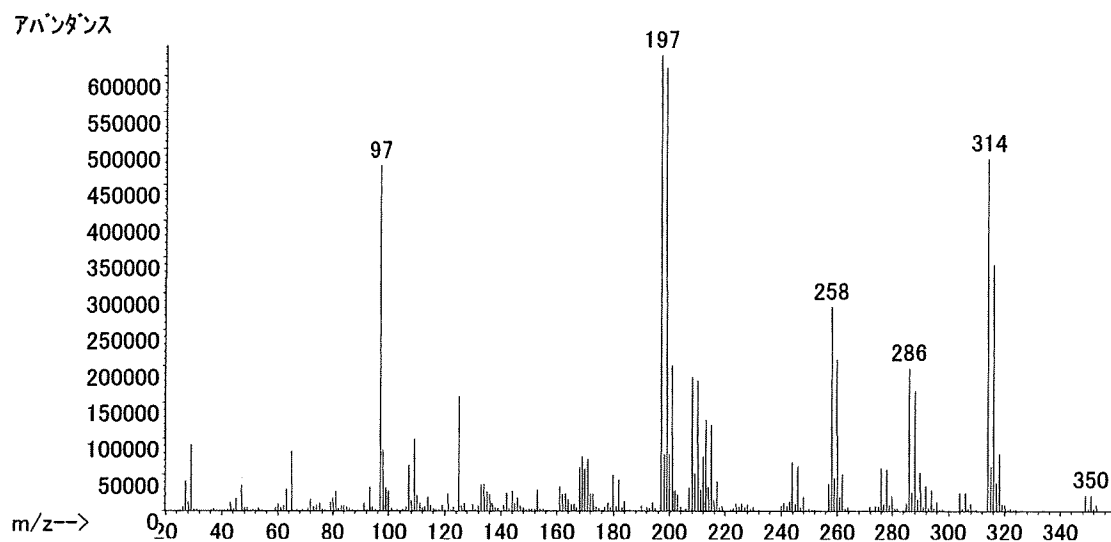


図 1-1 被験物質のマススペクトル

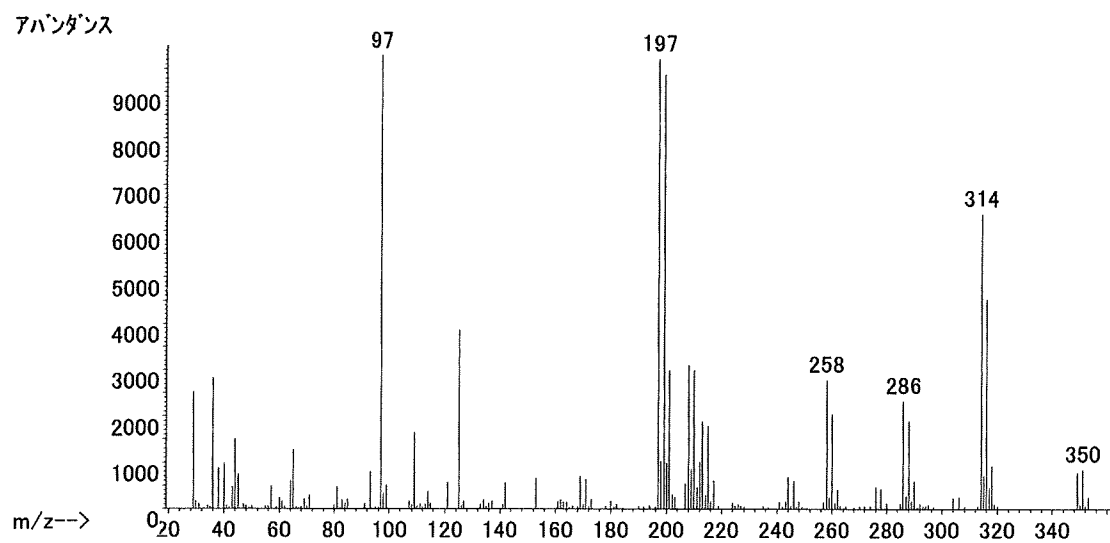


図 1-2 クロルピリフィオスのマススペクトル(文献1)

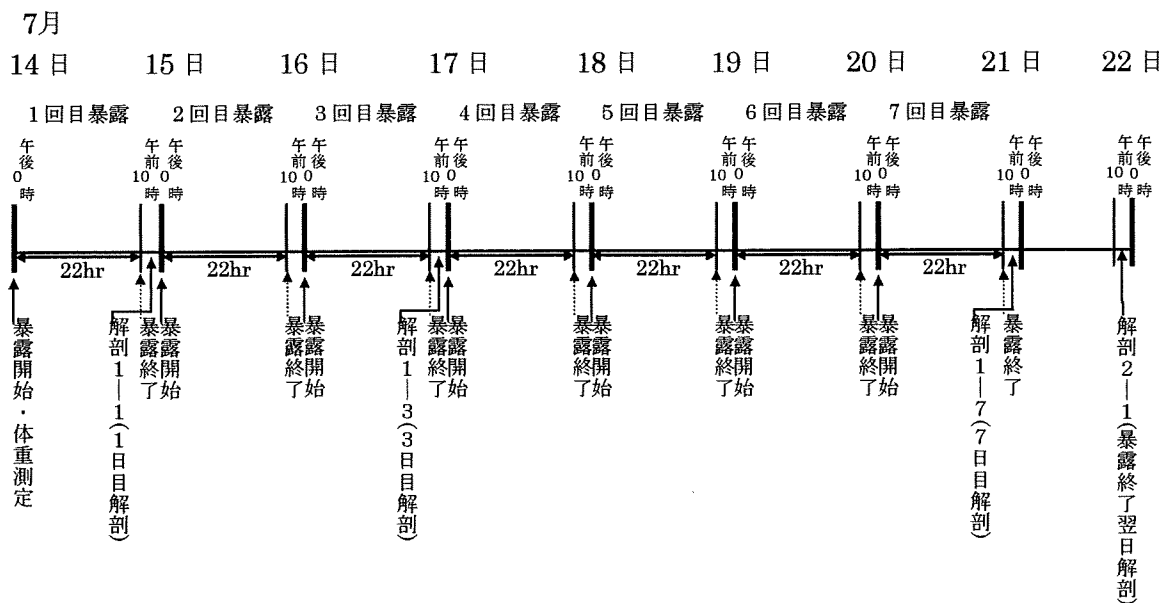


図 2 試験スケジュール(22 時間暴露)

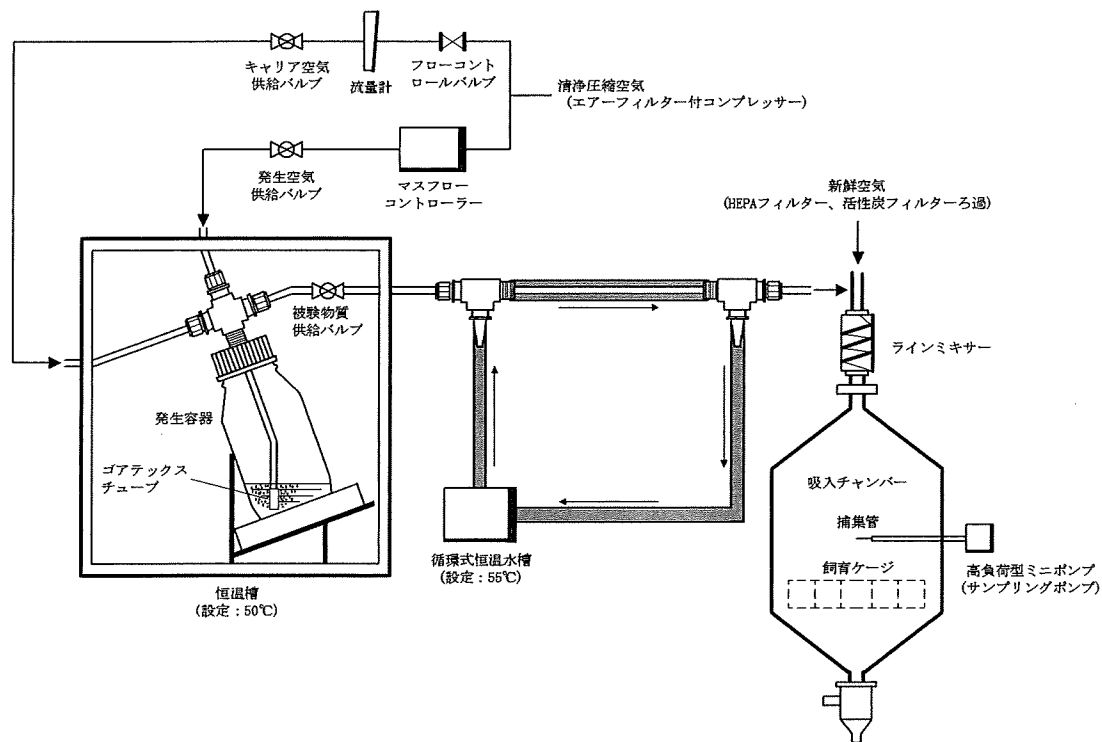


図 3 吸入装置のシステム

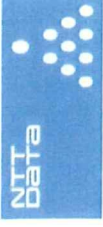
国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 御中



委託研究報告書 (STEP8)

プローブ補正インフォマティクス研究

テーマ



平成20年度の研究では、半特異的結合を考慮した補正方法の基本部分を作成した。

平成21年度は半特異的結合を考慮した補正手法をMFシステムへ組み込み、既存データの補正計算を可能にする。また、大規模に適用する際の課題を解決するとともに、補正精度の向上を図るための計算方法の修正を行う。

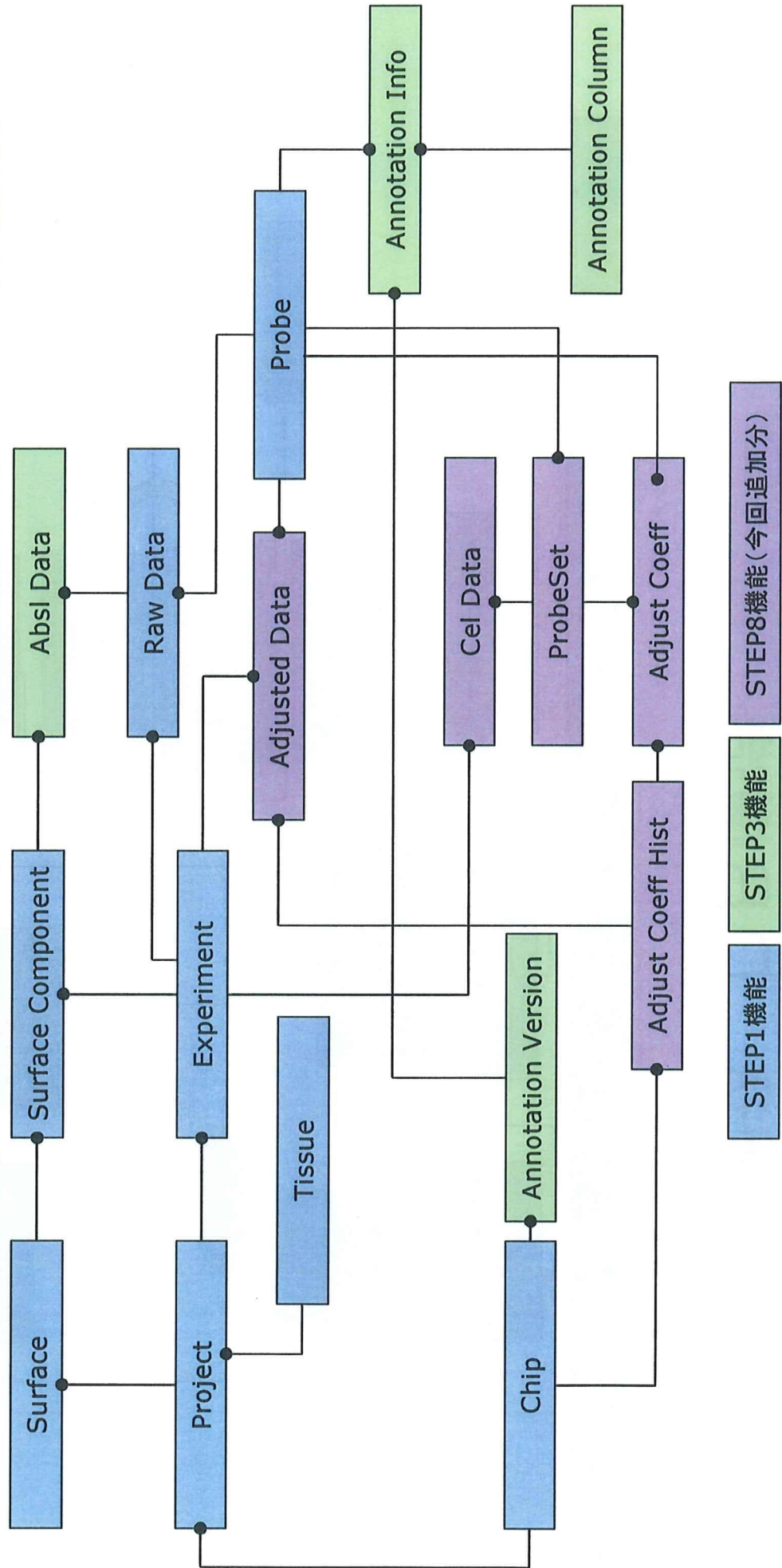
1.1. システム組込 概要

既存システムとの整合性をとりつつ、行うために以下の機能追加を行う

分類	小分類	説明
係数ファイル	データロード	外部から1単位の係数データをロードする
	データエクスポート	外部へ、1単位の係数を対象とする
	削除	1単位の係数を削除する
	係数コピー	1単位の係数をコピーし、新たな単位を作成する
	係数学習	セルファイルを用いて、係数ファイルに学習をさせる
	係数公開	補正係数とし、公開し固定することを宣言する
	データロード	セルファイルをDBにロードする。
セルファイル	データ削除	セルファイルをDBから削除する
	補正計算実施	セルファイルに対して補正計算を実施する
補正済みファイル	データエクスポート	補正済みファイルをファイルとして出力する。出力フォーマットはMAS5のサマライズ後のテキストデータと同一とする
	データ削除	補正済みのデータをDBから削除する

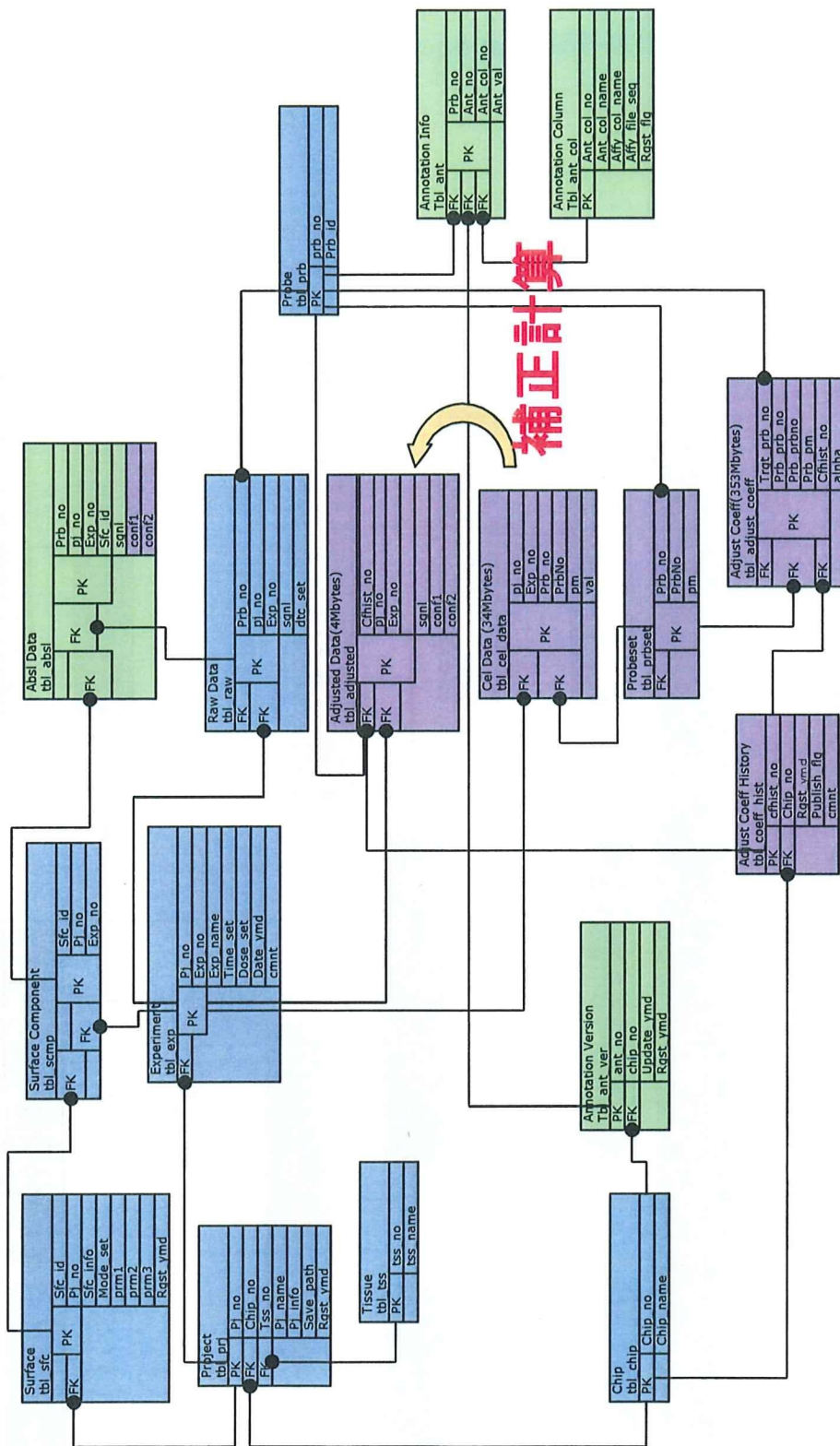
1.2. システム組込 DB構造

DB構造として、追加分を示す



1.2.システム組込 DB構造

DB構造として、追加分を示す



STEP1機能

STEP3機能

STEP8機能(今回追加分)

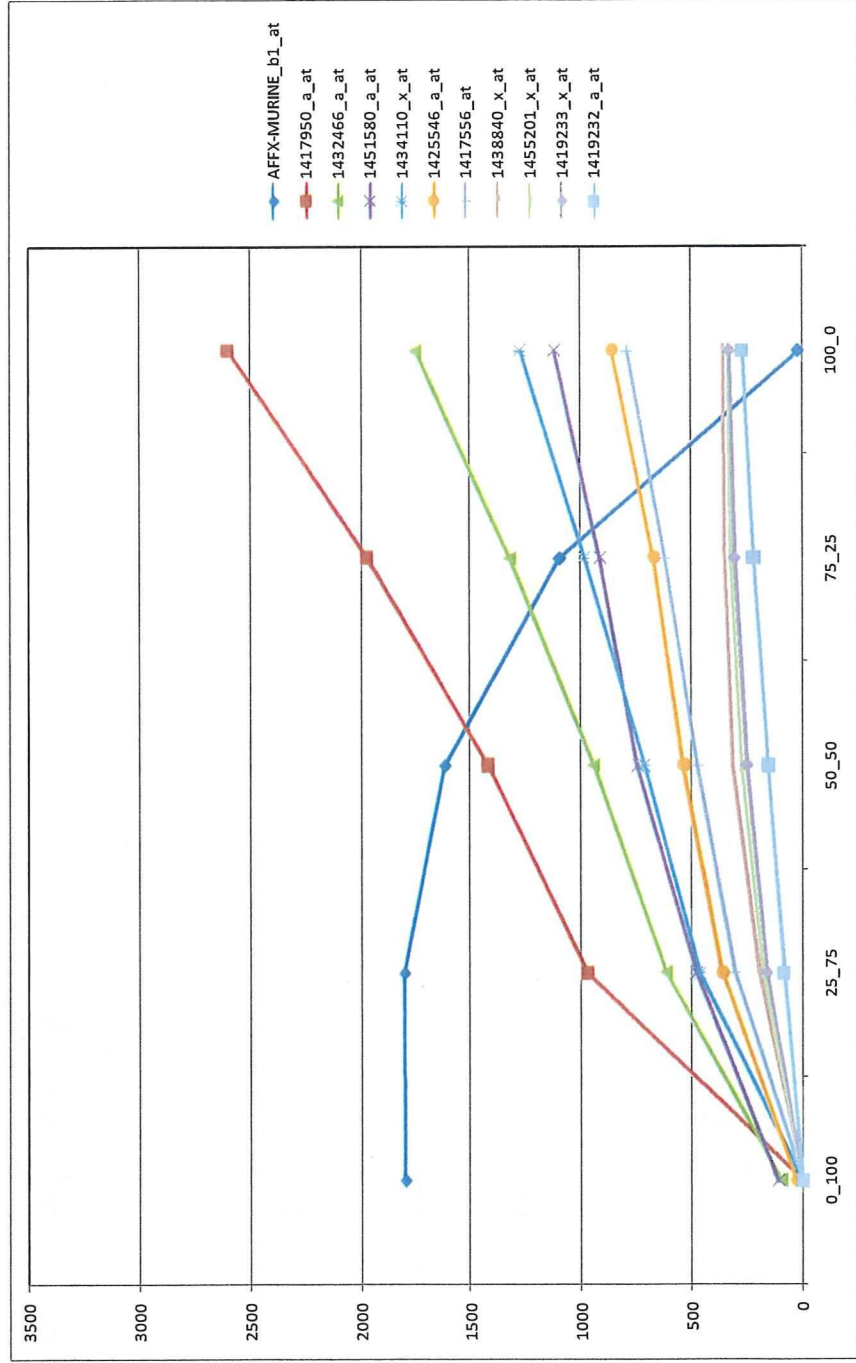
1.3. システム組込 実装方針

次の点を実装方針（制約事項とする）

- Percellome計算は、MFサーバー外で実施する
 - Percellome計算の今後の拡張柔軟性を確保する
- 補正計算は、既存のサーバーユニットごとに実施する
 - サーバース内異なる補正計算係数を用いてはいけない(運用上制約)
 - 補正計算係数の情報は、サーバーエースのコメントとして記述する
- 補正計算係数は、頻繁に更新しないと仮定する。
 - 初期には、係数自身の同定のため繰り返されることも予想されるが、通常は3か月、1年に一回程度を想定し、更新データは、適切な子エックがなされると仮定する。新チップへの対応は要注意
- 補正計算係数の元情報の生成は行わない
 - 配列情報を見て、半特異的結合の可能性のある組み合わせを探すことが必要であり、今回の実装の範囲外とします
- 今回追加したデータは、手動で削除する
 - 既存の仕組みより規模の大きなデータを使用する(マイクロレイ1枚当たり約20倍)ので、補正計算後のデータは、削除ジョブを実行し、削除するものとします。
- 補正計算係数の管理
 - 補正計算係数は大規模データになるため、エクスポート、削除、インポートを実施できるようにし、外部で管理可能とする。
 - 外部管理時の不整合、インポート時の不整合はチェックしない。
 - 出力形式は、Teradata固有ファイルとする。ファイルサイズの増大を防ぐため

1.4. システム組込 補正結果 (Liver-Brain-Mixture, LBMによる検討)

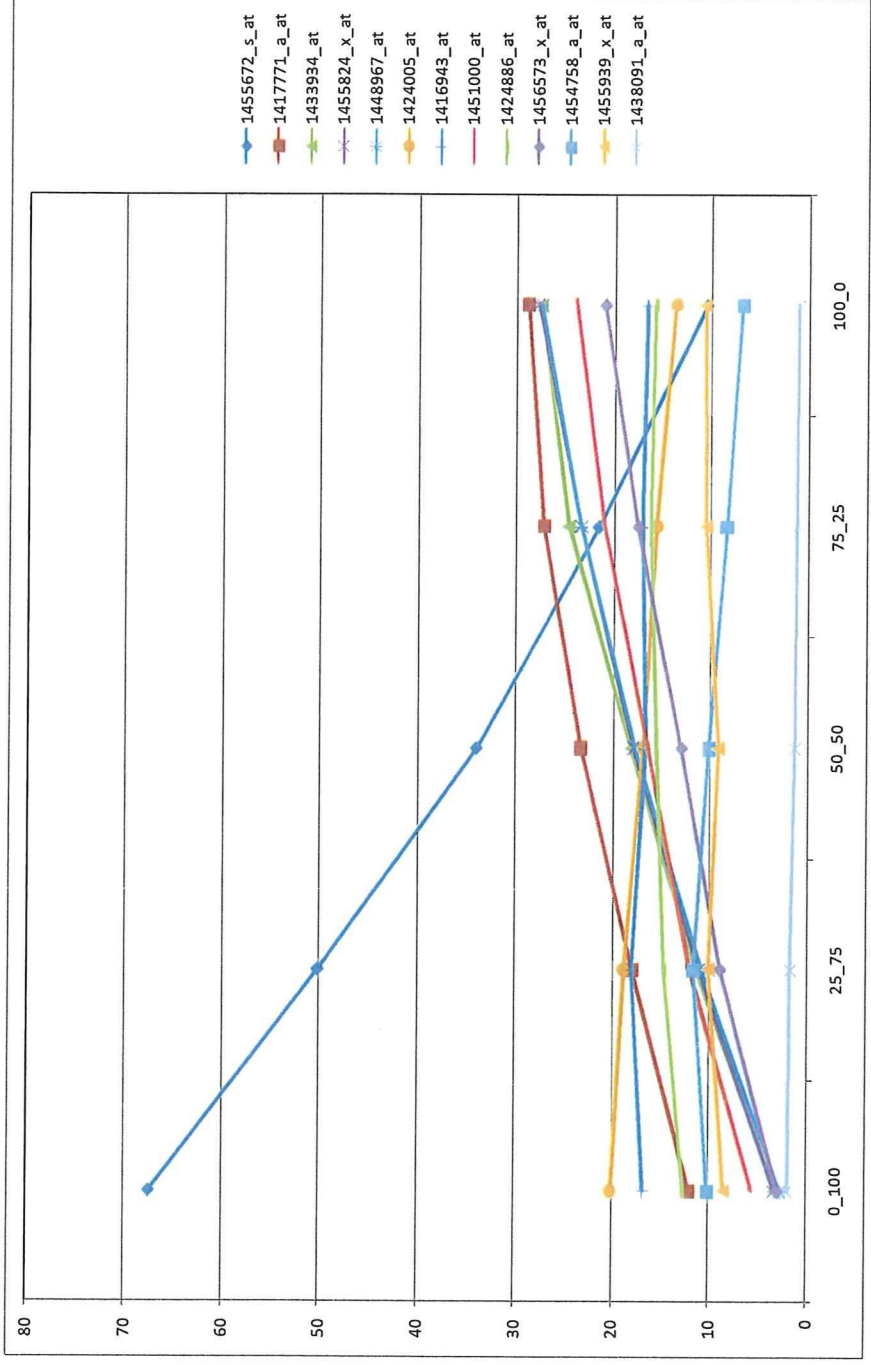
- 高発現域(50%:50%で、raw10000以上)



AFFX-MURINE_b1_atがBrain側飽和という特殊な状況であるが、概ね直線に引き伸ばされている

1.4.システム組込 補正結果 (Liver-Brain-Mixture, LBMによる検討)

● 中発現域(50%:50%で、raw1000程度)



概ね直線に引き伸ばされている