

TGP1 score (Kiyosawa et al., J. Toxicol. Sci. 31, 433-448, 2006)をヒートマップで表示

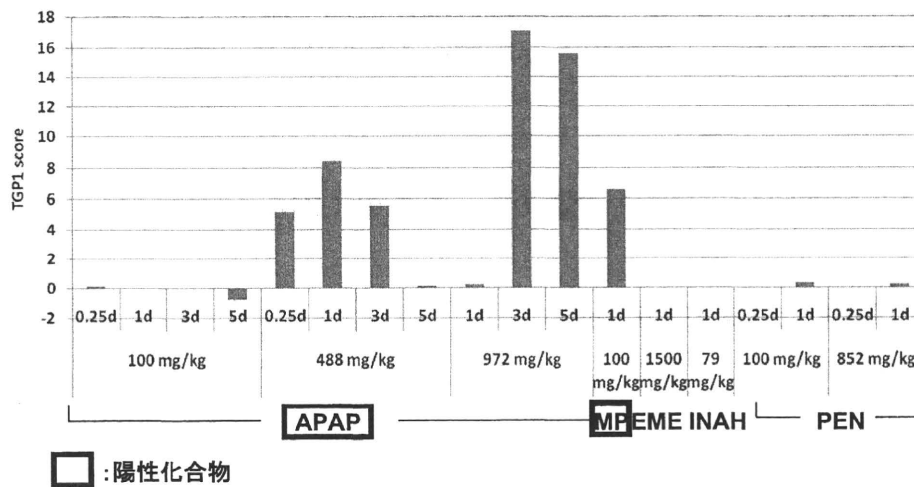
A

	3 hr			6 hr			9 hr			24 hr		
	Low	Middle	High	Low	Middle	High	Low	Middle	High	Low	Middle	High
INAH	4.3	2.5	-0.8	39	80.8	40.2	-3.2	32.9	12	22.2		
TAA	-0.1	0	-0.1	0.7	0.6	-6.8	2.1	-0.3	1.1	-2.4	-8.3	-2.5
ET	-0.8	0.3	1.2	0	1.7	1.9	-3.3	0.7	1.2	3.1	76.7	166.8
HCB	-1.4	-7.4	-0.9	-3.9	-8	-16	-2.1	-0.4	-0.6	-0.9	0	5.6
	0.7	0.6	0	2.7	1.2	1.9	3	2.2	-0.1	0.5	15.7	0
	0.2	2.9	72.3	3	45.1		2.5	15.5	201.1	-0.4	2.3	191.2
	56.7	26.6	2.6	145.1	197.2	-0.1	252.8			30.1		
	27.5	31.8	163.7	39.3	375.9		80.9	327.9		206.9	26.4	
PH	0.3	1.7	4.6	1.7	-0.1	-22	12.4	7.4	2.2	0.1	-0.6	0.3
GBC	-4	-0.3	-0.1	-8.2	-7.1	0.2	0.2	-1.2	0.1	-6.5	-4.6	0.6
	57.7	35.1	155.3	113.6			175.5			4.5	358.2	
EME	0	0	-0.1	1.8	-0.3	8.3	-6.5	-1.2	-1.4	-0.5	4.3	0.7
PEN	-4.1	0.6	-0.6	17.8	0.3	13.6	-0.1	5.2	11.9	-0.9	-0.2	-0.2
	27.9			128.9			89.3			1.2	117.5	
BSO	0.6	0.1	0.7	-0.1	-0.2	0.1	6.1	3.2	26.8	1.4	-1.3	35.8
	42.4	77.7		154.3			38.2			3.7	84	
GMC	-0.1	0	-0.5	-0.2	5.8	21.2	0.2	0.3	-1.8	2.3	0.7	-0.2

Probe set ID	Gene name	Gene symbol
1368121_at	aldo-keto reductase family 7, member A3 (aflatoxin aldehyde reductase)	Akr7a3
1386321_s_at	trichias homolog 3 (Drosophila)	Trh3
1388122_at	glutathione S-transferase, p11	Cyp1

外部データ (NCBI GEO GSE8858) を用いて検証

TGP1 scoreで評価



バイオマーカー候補遺伝子（グレードIV）

◆ペルオキシソーム増殖因子マーカー

Tamura *et al.*, *J. Toxicol. Sci.* **31**, 471-490, 2006

◆グルタチオン(GSH)枯渇マーカー

Kiyosawa *et al.*, *J. Toxicol. Sci.* **32**, 469-486, 2007

◆中性脂質低下のメカニズム判定マーカー

Omura *et al.*, *J. Toxicol. Sci.* **32**, 387-399, 2007

◆リン脂質症マーカー

Hirode *et al.*, *Toxicol. App. Pharmacol.* **229**, 290-299, 2008

⋮

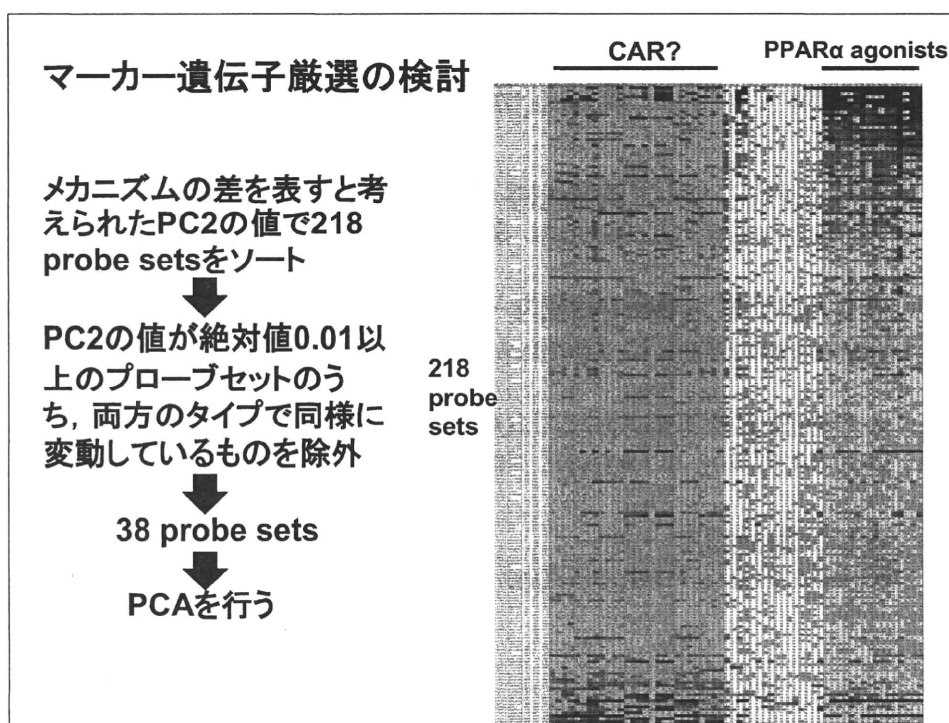
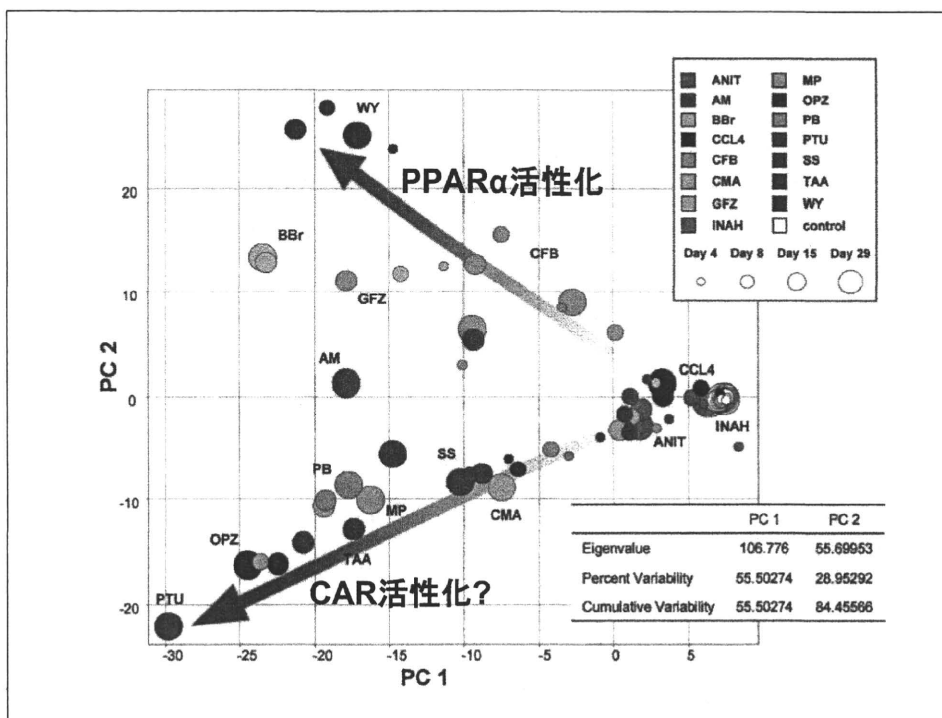
TGP初期化合物のうち脂質低下を起こしたもの（15化合物）
それぞれ3, 7, 14, 28日間連続投与後24時間で摘出した肝臓の発
現データを用い、変動のあった遺伝子をANOVA（ウェルチの
方法）で抽出

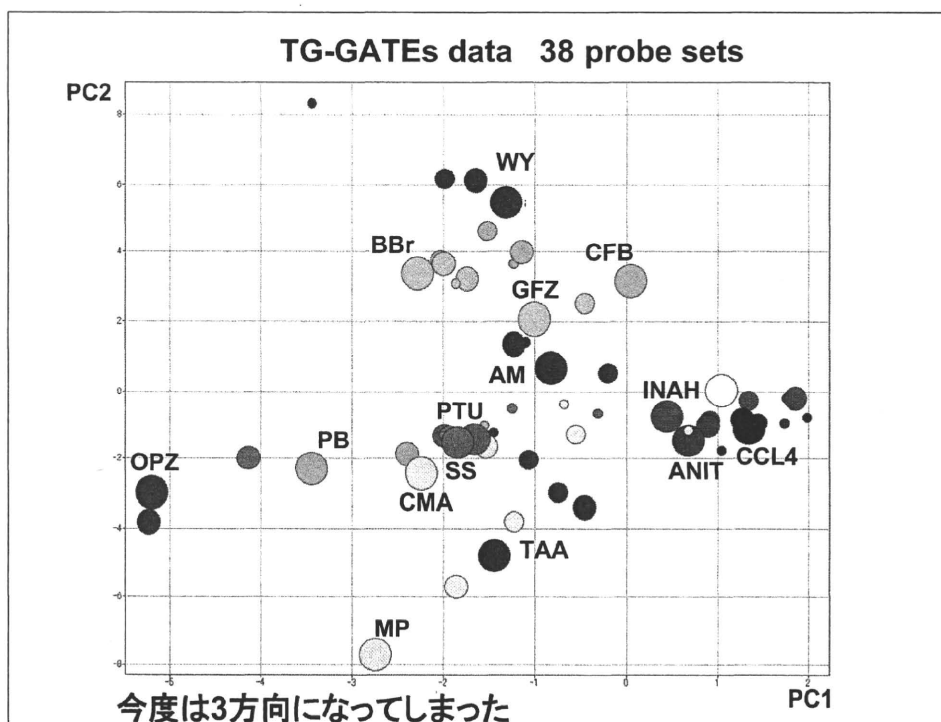


15化合物中10化合物で変動のあったもの：218 probe sets



PCAを行って2次元に表示





バイオマーカー候補遺伝子（グレードIV）

◆ペルオキシソーム増殖因子マーカー

Tamura *et al.*, *J. Toxicol. Sci.* **31**, 471-490, 2006

◆グルタチオン(GSH)枯渇マーカー

Kiyosawa *et al.*, *J. Toxicol. Sci.* **32**, 469-486, 2007

◆中性脂質低下のメカニズム判定マーカー

Omura *et al.*, *J. Toxicol. Sci.* **32**, 387-399, 2007

◆リン脂質症マーカー

Hirode *et al.*, *Toxicol. App. Pharmacol.* **229**, 290-299, 2008

⋮

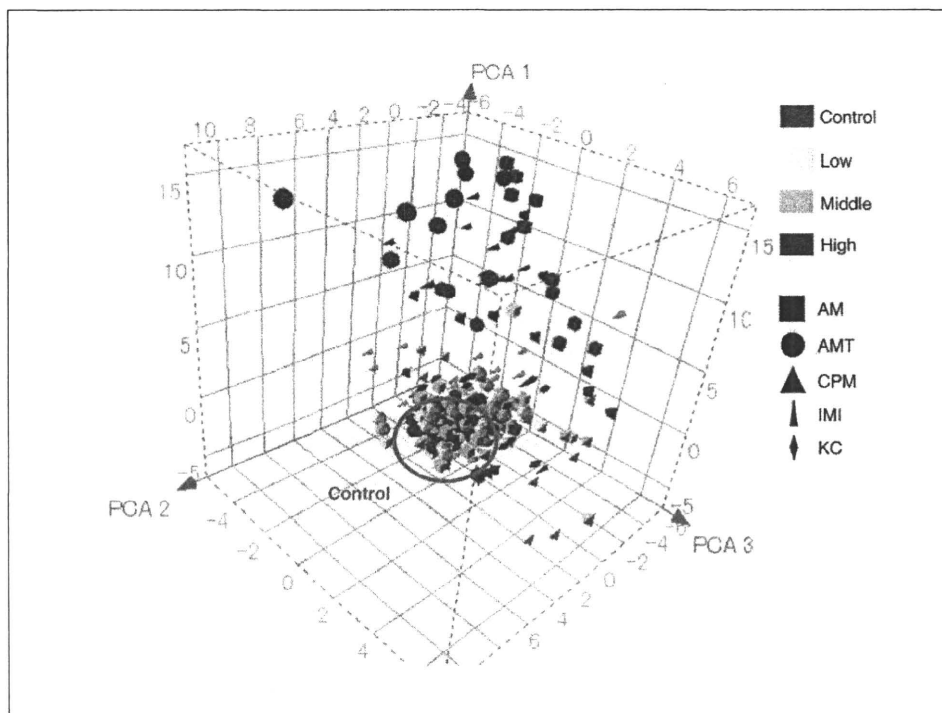
リン脂質症を引き起こす5化合物 [amiodarone (AM), amitriptyline (AMT), clomipramine (CPM), imipramine (IMI), ketoconazole (KC)] それぞれ3, 7, 14, 28日間連続投与後24時間で摘出した肝臓の発現データを用い、いずれかの時点で変動のあった遺伝子をANOVA（ウェルチの方法）で抽出

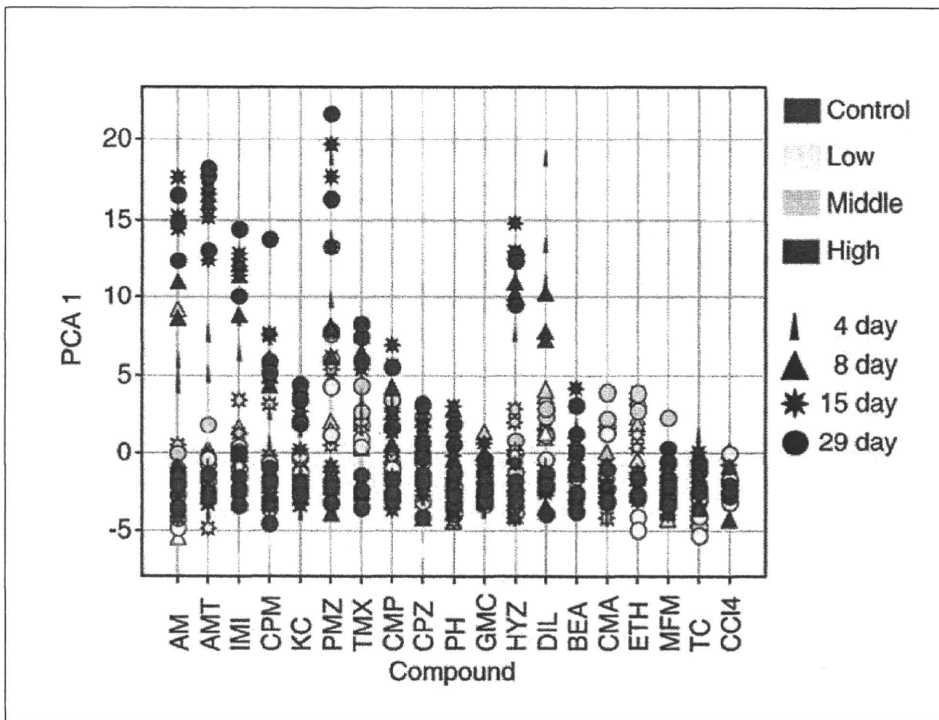


5化合物で共通に変動のあったもの：78 probe sets

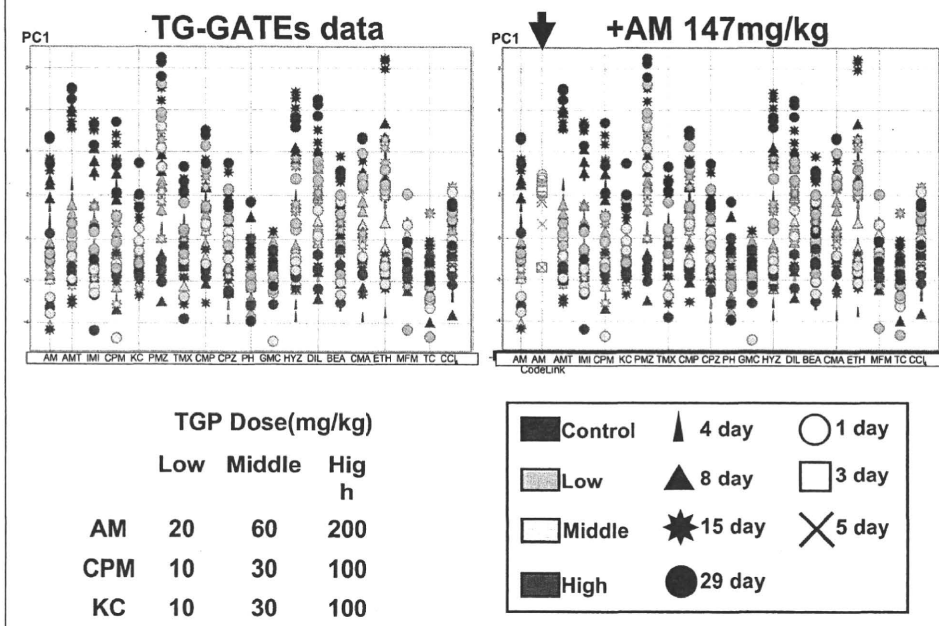


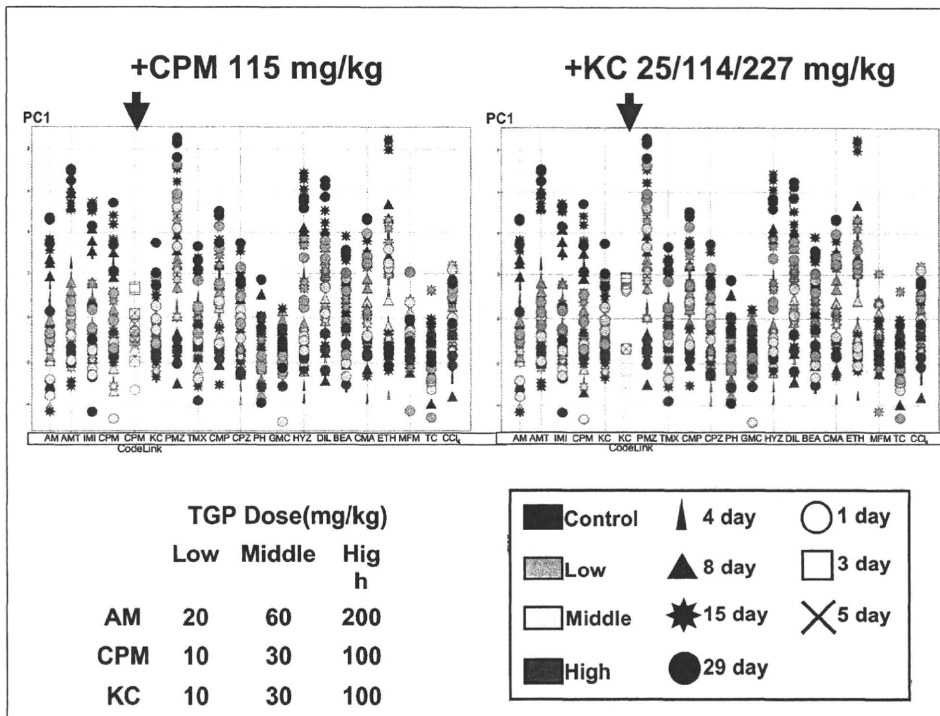
PCAを行う





遺伝子数を絞って外部データ (NCBI GEO GSE8858) で検証





選択された14 probe sets

Probe Set ID	Gene Title	Gene Symbol
1387759_s_at	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	Ugt1a1
1387022_at	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1	Aldh1a1
1371076_at	cytochrome P450, family 2, subfamily b, polypeptide 15	Cyp2b15
1387118_at	cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 1	Cyp3a1
1371089_at	glutathione S-transferase Yc2 subunit	Yc2
1370613_s_at	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	Ugt1a1
1368977_a_at	fractured callus expressed transcript 1	Fxc1
1387669_a_at	epoxide hydrolase 1, microsomal	Ephx1
1370698_at	UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B17	Ugt2b17
1372602_at	starch binding domain 1	Stbd1
1368275_at	sterol-C4-methyl oxidase-like	Sc4mol
1371875_at	mannosidase, beta A, lysosomal	Manba
1371809_at	mitochondrial ribosomal protein S18B	Mrps18b
1373924_at	calcineurin-like phosphoesterase domain containing 1	Cpped1

リン脂質症マーカーとして提案されている遺伝子セット
・・・他に2種類

いずれもラット *in vivo* 肝臓データに適用
しかし共通遺伝子少ない




検証のため *in vitro* の系を構築



メカニズムを含めて比較解析

方法

雄性ラット [Cri:CD(SD)], 6週齢 
門脈より灌流, コラゲナーゼで消化, 肝臓を取り出し細切,
100 μ mナイロンメッシュで濾過, 3回洗浄


コラーゲンコート24ウェルプレート(2 \times 10⁵cells/well)に撒く 

約20時間後

化合物・リン脂質症検出色素曝露 

24時間後

リン脂質症および脂肪化の検出
HCS LipidTOX Phospholipidosis and Steatosis detection kit
(Invitrogen) を用いて固定・染色

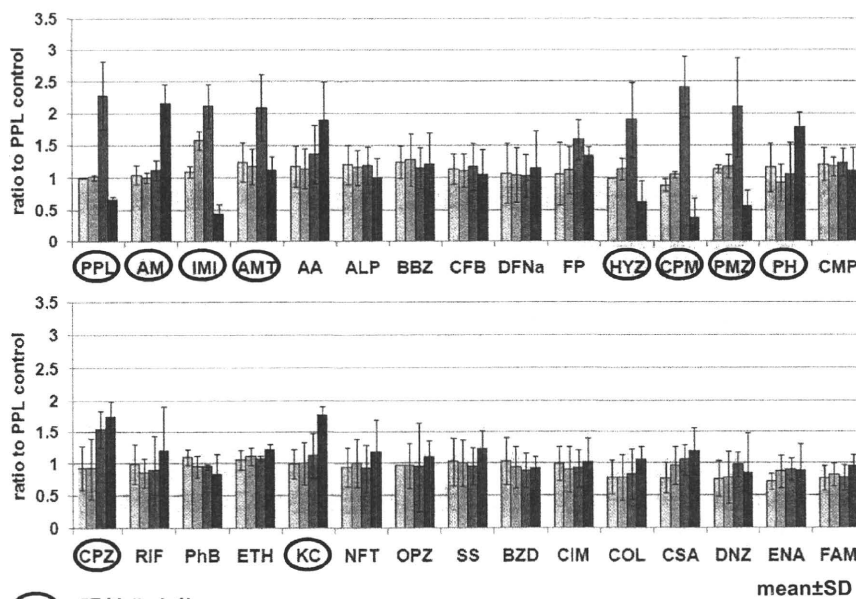
イメージアナライザーFLA-5100 
(Fuji Film)で蛍光画像取得, 定量

使用した化合物

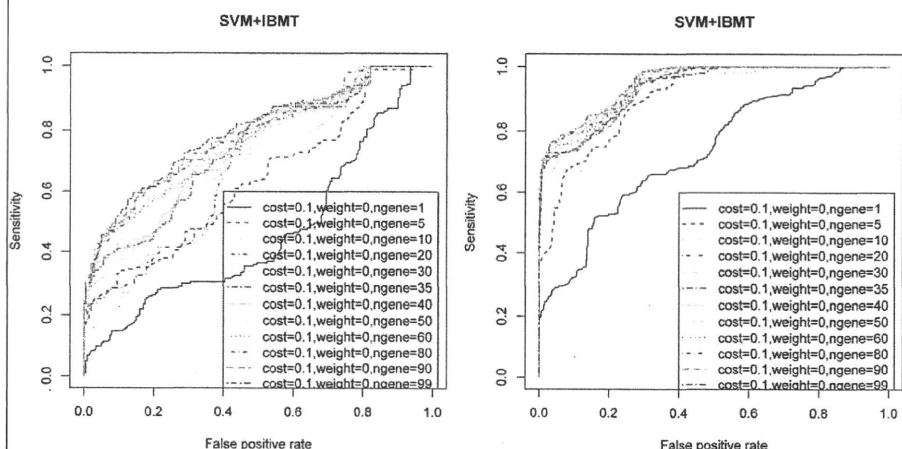
compound name	abbv.	L_dose (μM)	M_dose (μM)	H_dose (μM)	vehicle	TGP pathology (vacuolization)
propranolol	PPL	5	30	150	DMSO	-
amiodarone	AM	0.28	1.4	7	DMSO	day8-29
imipramine	IMI	4	20	100	DMSO	day8-29
amitriptyline	AMT	2.4	12	60	DMSO	day8-29
hydroxyzine	HYZ	6	30	150	culture medium	day15-29
clomipramine	CPM	1.6	8	40	DMSO	day29
promethazine	PMZ	3.2	16	80	DMSO	ND
perhexiline	PH	0.4	2	10	DMSO	ND
chloramphenicol	CMP	18	90	450	DMSO	ND
chlorpromazine	CPZ	0.8	4	20	DMSO	ND
rifampicin	RIF	2.8	14	70	DMSO	9-24h
phenylbutazone	PhB	16	80	400	DMSO	9h
ethionamide	ETH	24	120	600	DMSO	3,6,24h, day4-29
ketoconazole	KC	0.6	3	15	DMSO	day4-29
allyl alcohol	AA	0.8	4	20	culture medium	ND
allopurinol	APL	5.6	28	140	DMSO	ND
bromobenzene	BBZ	80	400	2000	DMSO	ND
clofibrate	CFB	12	60	300	DMSO	ND
diclofenac	DFNa	16	80	400	DMSO	ND
fluphenazine	FP	1.2	6	30	culture medium	ND
nitrofurantoin	NFT	5	25	125	DMSO	ND
omeprazole	OPZ	4.8	24	120	DMSO	ND
sulfasalazine	SS	4	20	100	DMSO	ND
benziodarone	BZD	1	5	25	DMSO	ND
cimetidine	CIM	12	60	300	DMSO	ND
colchicine	COL	200	1000	5000	culture medium	24h, day15
cyclosporin A	CSA				DMSO	ND
danazol	DNZ	1.4	7	35	DMSO	ND
enalapril	ENA	80	400	2000	culture medium	ND
famotidine	FAM	28	140	700	DMSO	ND

□ : 陽性化合物

リン脂質症検出 *in vitro* アッセイの結果



判別分析(SVM)を用いてバイオマーカー候補遺伝子セット抽出検討中...



アッセイで陽性だった用量のみをポジティブセットとして用いた場合のROCカーブ

アッセイ結果に関わらず中・高用量をポジティブセットとして用いた場合のROCカーブ

まとめ

今回、以下のグレードIVマーカーの検証を行った。

◆GSH枯渇マーカーを改めて抽出し、外部データでも同様に検出できることを確認した。

◆中性脂質低下のメカニズム判定マーカーは遺伝子数を絞ろうとしたがうまくいかなかった。

◆リン脂質症マーカーの遺伝子数を絞り、外部データでも矛盾のないことを確認した。In vitroのマーカー抽出を現在行っており、in vivoのマーカーと比較しながら検証をさらに進める予定。

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。Pregnane X Receptor(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 PXR(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 マウス)を作製した。これは hPXRki 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 hPXRki 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、本マウスの PXR リガンドに対する全身臓器のトランスクリプトーム解析を行った。PXR リガンドとして、mPXR に対する選択性が高い Pregnenolone-16alpha-carbonitrile(PCN)と、hPXR に対する選択性が高い Rifampicin(RIF)を用い、脳(海馬)、胸腺、肺、肝、腎、小腸、精巢の7臓器について、Percellome 法を適用したトランスクリプトーム解析を実施した。その結果、肝、小腸において多数の遺伝子の PXR 依存型発現変動を見出したが、それ以外の臓器においては、PXR 活性化パターンを示す遺伝子は少ないことが分かった。また、臓器間で応答遺伝子のレパートリーを比較したところ、それらは大きく異なることが明らかになった。肝、小腸において共通して PXR 依存型発現変動を示した遺伝子のプロモーター配列を解析したところ、共通する転写因子結合配列が見出された。

hPXRki を全身に生理的発現する本マウスは、ヒト PXR に対するリガンド特異性を反映するマウスとして、今後毒性研究における有用なツールとして活用されることが見込まれた。

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、門脈を経由し肝で代謝を受けた後、

或いは乳び管を経由して大循環に入る。小腸や肝には齧歯類では PXR(mPXR)、ヒトでは Steroid X Receptor(SXR)とも呼ばれる核

内受容体 (hPXR) 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。この様な場合を含め、mPXR と hPXR 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 RIF で、hPXR 系は活性化するが mPXR は活性化しない。このタイプの物質の毒性評価は通常の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 等の物質が知られている。

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、hPXR 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、mPXR も発現していることから、ヒト型の反応性の有無を得るに留まるものとなっている。

mPXR と hPXR を比較すると、DNA 結合ドメイン (DBD) のアミノ酸配列は 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/マウスの Phe305 が重要であることが示されている。hPXR の結晶構造を元にした homology modeling により、これらのアミノ酸は 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、このアミノ酸を置換することで Rifampicin に対する種特異性が逆転する。これらの事から、mPXR の LBD を hPXR のものに変えることにより、ヒト型の活性化を示すマウスが作製されることは想像に難くなく、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、hPXR の発現臓器が限定されている等の人工的な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、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 mPXR 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 hPXR 特異的リガンドに対する反応を全身性に示したことを報告する。このマウスは hPXR 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) hPXRki マウス

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 H19 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)リガンド反応性検討

hPXRki マウス及び野生型マウスの雄に対し、vehicle (corn oil+0.1%DMSO)、PCN は 20, 70, 200mg/kg、RIF は 10, 30, 100mg/kg を単回強制経口投与し、投与後 8 時間時に脳(海馬)、胸腺、肺、肝、腎、小腸、精巣の 7 臓器を採取した。肝は小片を 5mm 径の皮膚生検用トレパンにて打ち抜き、RNA later に浸漬した。小腸は粘膜上皮のみを搔爬採取し RNA later に浸漬した。なお、臓器採取は徹底的に手順の効率化を図り、多人数からなるチームにより実施し採取時間を短縮することにより、サンプルの変性及び日内変動の影響を排除するよう努めた。

(3)Percellome 手法を適用した Total RNA の分離精製

組織は採取後すみやかに RNA later (Ambion 社)に4℃一晩浸漬し、RNA 抽出操作までは-80℃にて保存した。抽出に当たっては、RNA later を除いた後、RNeasy キット(キアゲン社)に添付される RLT buffer を添加し、ジルコニアビーズを用いて破碎液を調製した。得られた破碎液の 10uL を取り、DNA 定量蛍光試薬 Picogreen を用いて DNA 含量を測定した。DNA 含量に応じ、あらかじめ臓器毎に設定した割合で GSC (Graded dosed spike cocktail; Bacillus subtilis 由来 RNA 5 種類を濃度を振って混合した溶液)を添加し、

TRIZOL により水層を得、RNeasy キットを用いて全 RNA を抽出した。100ng を電気泳動し RNA の純度及び分解の有無を検討した。

(4)GeneChip 解析

全 RNA 5 µg を取り、アフィメトリクス社のプロトコールに従い、T7 プロモーターにより付されたオリゴ dT 配列をもとに逆転写し cDNA を合成した。得られた cDNA をもとに第二鎖を合成し、二本鎖 DNA とした。次に T7 RNA ポリメラーゼ (ENZO 社キット)を用い、ビオチン化 UTP、CTP を共存させつつ cRNA を合成した。cRNA は Affymetrix 社キットにて精製後、300-500bp となるよう断片化し、GeneChip ターゲット液とした。GeneChip には Mouse Genome 430 2.0 を用いた。ハイブリダイゼーションは 45℃にて 18 時間行い、バッファーによる洗浄後、phycoerythrin (PE)ラベルストレプトアビジンにて染色し、専用スキャナーにて発現データを得た。得られた発現データは、当方が開発した各種ソフトウェアを用いてコピー数に変換 (Percellome 法)し解析に供した。

(5)定量的 RT-PCR (Percellome PCR)

BMC genomics 2006, 7, 64 の方法に従って実施した。以下に手順の概要を記す。組織破碎液中の DNA 含量に応じて spike RNA cocktail を添加し精製した total RNA を、逆転写反応にて cDNA とし、CES6 に対する primer (FW: GGAGCCTGAGTTCAGGACAGAC, RV: ACCCTCACTGTTGGGGTTC) 及び、Bacillus subtilis 由来 RNA 5 種類の spike RNA に対する primer を用いて定量 RT-PCR を行い、spike RNA 量を基準に CES6 のコピー数を

算出した。

(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) 肝、小腸における PXR 応答の確認

まず、PXR 応答臓器であることが知られている肝、小腸について、PXR 応答遺伝子の一つである CES6 の定量 RT-PCR 解析(Percellome 法)を行い、肝、小腸における PXR 応答を検討した。PCN は 20, 70, 200mg/kg、RIF は 10, 30, 100mg/kg を単回強制経口投与し、投与後 8 時間時に臓器を採取した。その結果、mPXR リガンドである PCN は野生型のみ、hPXR リガンドである RIF は hPXRki のみで発現上昇を示した(Figure 1)。またその応答は、投与量依存的であった。従って本実験条件において、PCN、RIF が少なくとも肝、小腸において予想通り PXR を、その LBD の種差に従って活性化していることが確認された。

(2) 全身臓器のトランスクリプトーム解析

定量 RT-PCR 結果を受け、各臓器のトランスクリプトーム解析を、PCN は 70mg/kg、RIF は 30mg/kg について、Affymetrix 社の GeneChip (Mouse Genome 430 2.0) を用いた Percellome 法を用いて実施した。

各臓器において PXR 活性化により発現の変動を示す遺伝子を抽出する為に、野生型で PCN、hPXRki で RIF によって同方向への変化を示す遺伝子を「PXR 依存型発現変動」遺伝子と捉え、統計解析による絞り込みを行った。その結果、まず Figure 2 に示すように、複数の既存の PXR 標的遺伝子が肝もしくは小腸で PXR 依存型発現変動を示すことが確認された。各臓器での PXR 依存型発現変動遺伝子についてはその候補プローブセット数を Table 1 にまとめた。肝、小腸において発現変動を示すプローブセット数が多く、変動幅の大きいプローブセットが認められた。一方、肝、小腸以外の臓器では変動幅が大きいプローブセットは見出されなかった。臓器間における候補プローブセットの重なりを、肝を基準に検討した(Figure 3)。その結果、肝、小腸でも候補プローブセットの重なりは小さいこと、他の臓器においても同様であることが判明した。

(3) プロモーター解析

PXR 依存型発現変動遺伝子のプロモーター配列を解析し、発現を制御する転写因子結合配列の候補抽出を試みた。例えば、GSTM family のうち、GSTM1, 3, 4, 6 が小腸のみで PXR 依存型発現変動を示しているが、それらのプロモーター配列の共通性を検討したところ、GSTM1, 3, 4 に RXR, KLF, SP1 の結合配列がクラスター様に存在することが見出された(Figure 4A)。また、肝、小腸で共通して PXR 依存型発現変動を示す遺伝子のプロモーターを調べたところ、HOMF (Homeodomain transcription factors), CART (cartilage homeoprotein 1) の結合配列が共

通して見出された。このことにより、PXR 依存型発現変動を示す遺伝子群のプロモーターに必ずしも PXRE が存在するわけではないことが判明した。

D. 考察

今年度、我々が作製した hPXRki マウスを用いた全身臓器を対象にしたトランスクリプトーム解析によって、PXR 依存型発現変動を示す遺伝子が多い臓器は肝及び小腸であることが明らかになった。肺や腎においても PXR mRNA 発現が確認されているにもかかわらず、肝、小腸に比べ、PXR 依存型発現変動を示す遺伝子は少なかった。一方で、今回のトランスクリプトーム解析が、臓器全体を対象にしていることを踏まえると、今後は応答細胞が臓器内の特定の細胞に限られる可能性も考慮しつつ、*In situ* hybridization などによる局在解析を含めた慎重な解析を進める必要があると考えられる。

PXR 依存型発現変動を示す遺伝子のプロモーター配列を解析した結果、必ずしも PXR が結合する配列が見出されるわけでは無かった。検索した数 kb のプロモーター領域外に PXR 結合配列が存在する可能性もあるが、PXR が他の DNA 結合性タンパク質と協調して転写を制御している可能性もあり、PXR の機能メカニズムの観点から有用な情報である。

E. 結論

これまでの研究により、独自に作製した mPXR の LBD のみを hPXR の配列で置き換えた hPXRki マウスのリガンド反応性がヒト型化していること、全身を対象とした発現解析に利用可能であることを確認した。

hPXRki マウスは今後 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

Suzuki A, Igarashi K, Aisaki KI, Kanno J, Saga Y., NANOS2 interacts with the CCR4-NOT deadenylation complex and leads to suppression of specific RNAs., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 23;107 (8):3594-9.

Arase S, Ishii K, Igarashi K, Aisaki K, Yoshio Y, Matsushima A, Shimohigashi Y, Arima K, Kanno J, Sugimura Y., Endocrine Disrupter Bisphenol A Increases In Situ Estrogen Production in the Mouse Urogenital Sinus., *Biol Reprod.* 2011 Apr;84(4):734-42. Epub 2010 Dec 1

Yoshida T, Sekine T, Aisaki KI, Mikami T, Kanno J, Okayasu I., CITED2 is activated in ulcerative colitis and induces p53-dependent apoptosis in response to butyric acid., *J Gastroenterol.* 2010 Dec 17.

2. 学会発表

菅野 純、インフォマティクス局面にある Percellome トキシコゲノミクスの食品・食品添加物への適用、第 37 回日本トキシコロジー学会 学術年会(2010.6.16) (沖縄)、口演

菅野 純、相崎健一、北嶋 聡、Percellome

トキシコゲノミクスの抗がん剤研究への応用、
第 69 回日本癌学会学術総会(2010.9.24)
(大阪)口演

Natalia Polouliakh, Jun Kanno, Yukiko
Matsuoka, Ken-Ichi Aisaki, Richard Nock,
Frank Nielsen, Keigo Oka, Satoshi Kitajima
and Hiroaki Kitano, Discovery of Gene
Network Regulated by the Toxicity
Equivalent Factor of
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin
(TCDD) and
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran (TCDF)
chemicals. the 11th International
Conference on System Biology
(2010.10.11) (Edinburgh, UK), Poster
Presentation

Jun Kanno, Percellome Toxicogenomics
Project and its application to studies on
anticancer agents., the 50th Annual
Meeting of the Society of Toxicology,
2011.3.8, Washington D.C., USA, Poster
Presentation

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

なし

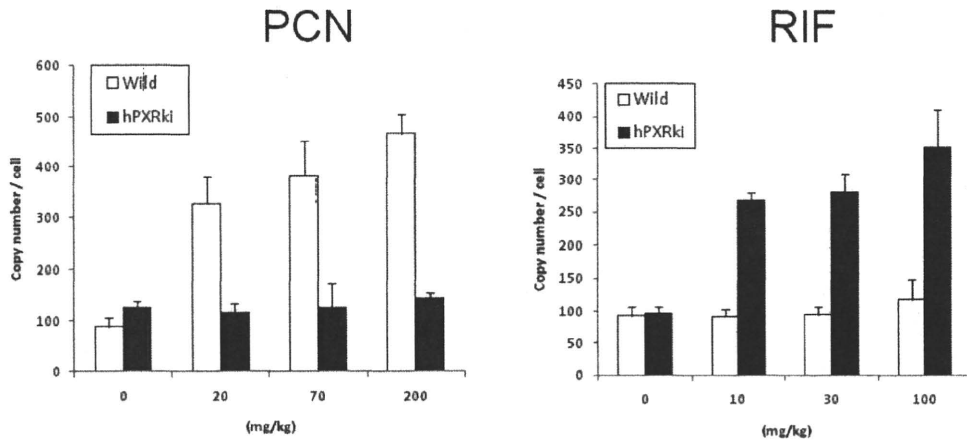
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

A Liver: CES6



B Small Intestine: CES6

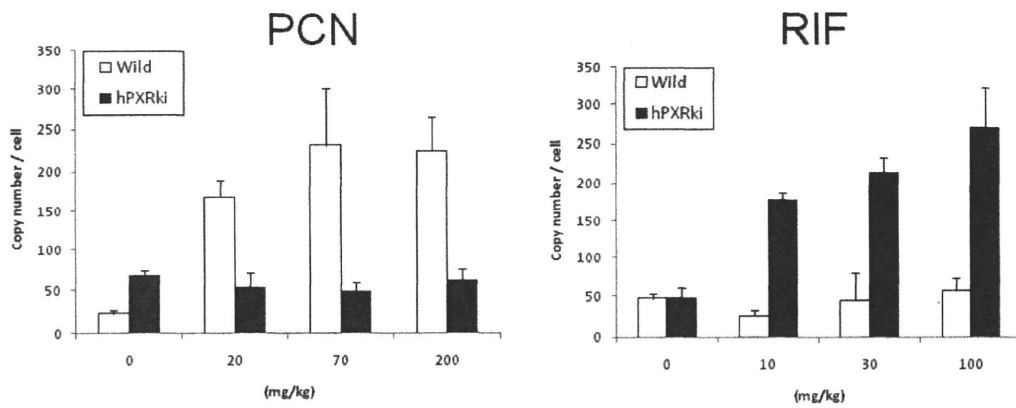


Figure 1 hPXRki マウス肝、小腸におけるヒト型化反応

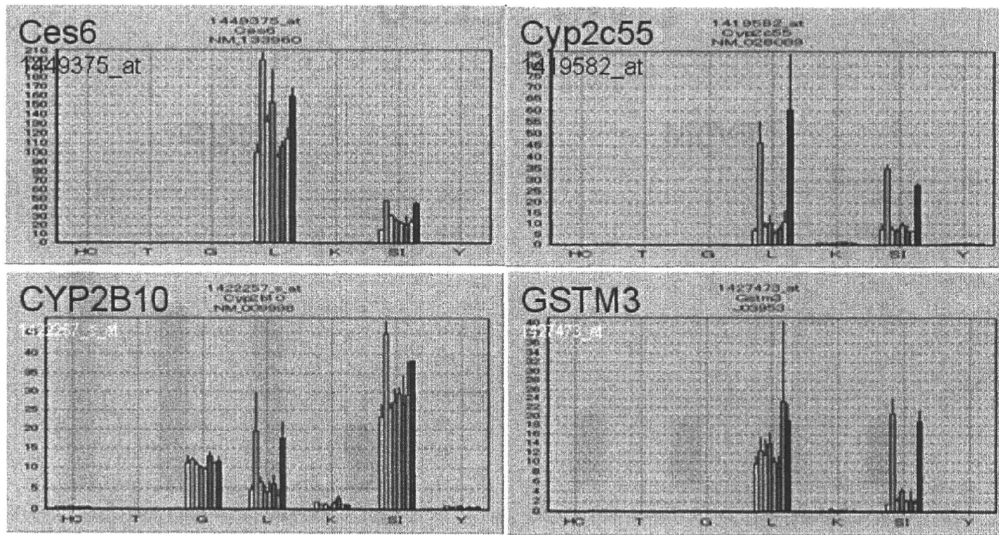


Figure 2 7臓器における応答検討

Table 1 PXR 依存型発現変動候補プローブセット数

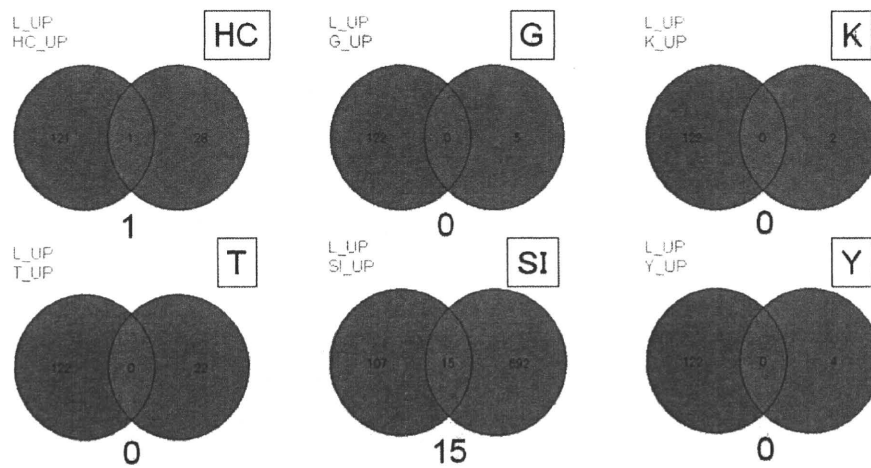
Tissue	UP	DOWN
HC	29	13
T	22	15
G	5	110
L	122	246
K	2	318
SI	707	1
Y	10	4

プローブセットリストの重なり

A

- 発現上昇 -

肝と他の臓器の重なりを比較



プローブセットリストの重なり

B

- 発現減少 -

肝と他の臓器の重なりを比較

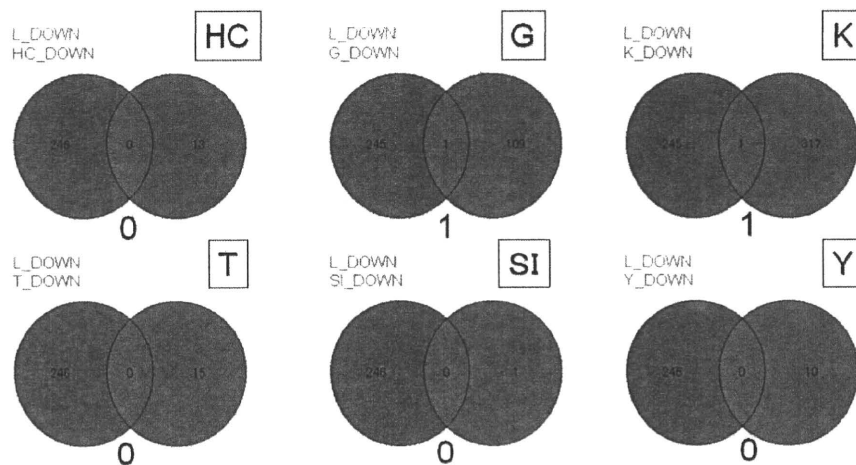


Figure 3 7臓器における発現変動と重なり

A: 発現上昇、B: 発現減少