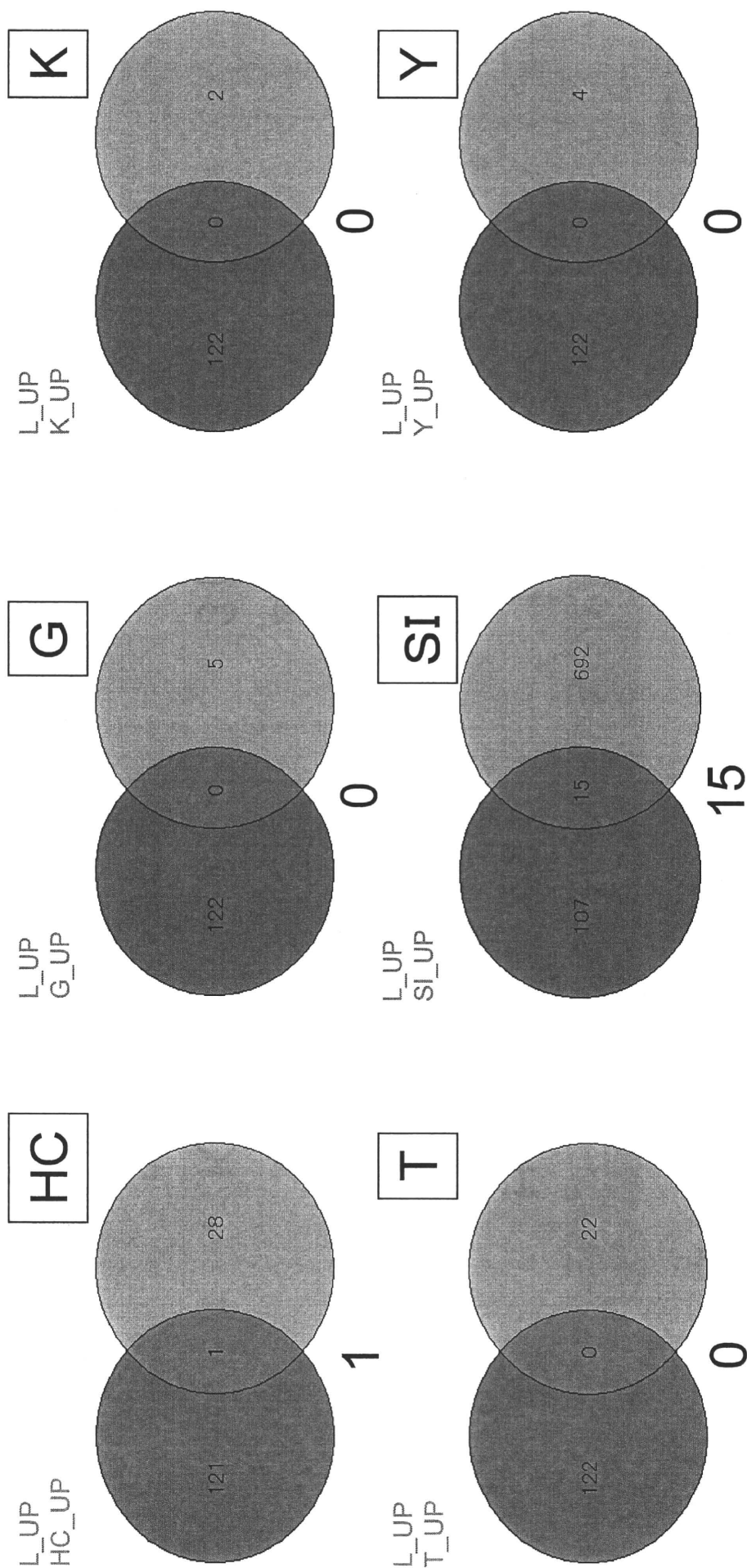


# プローブセットリストの重なり

- 発現上昇 -

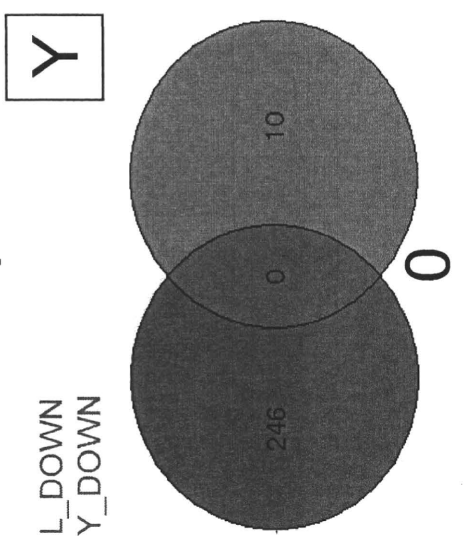
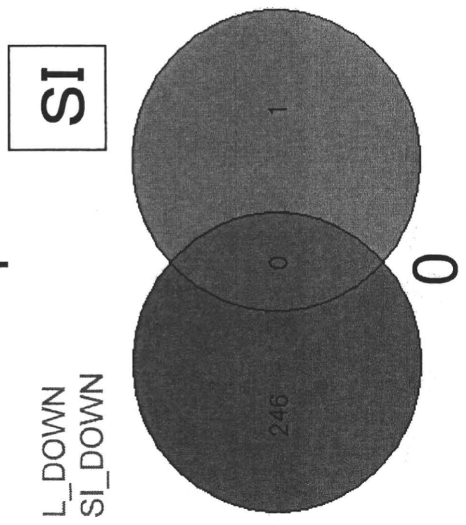
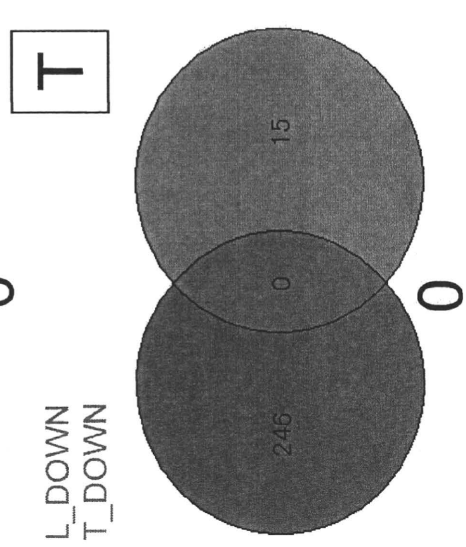
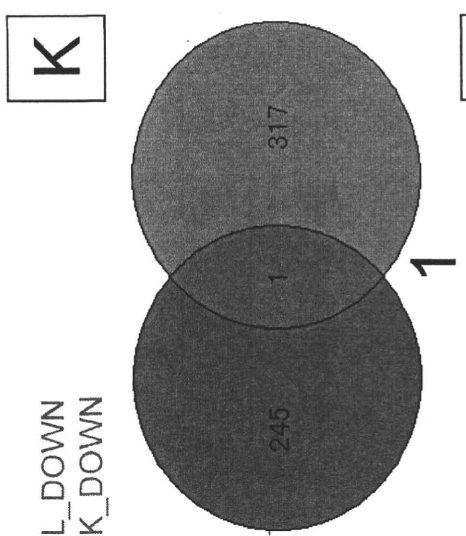
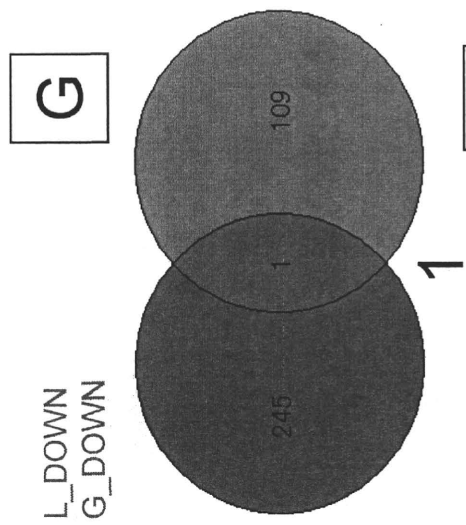
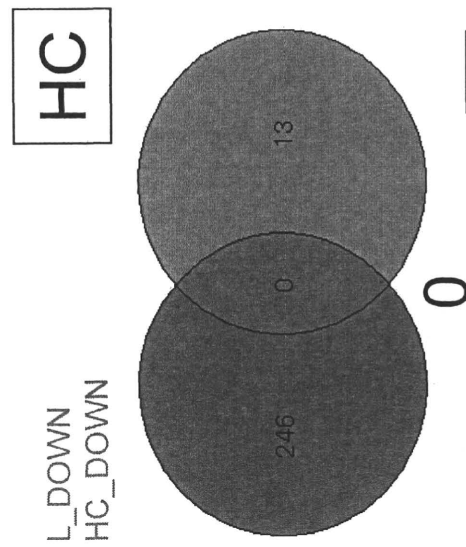
肝と他の臓器の重なりを比較



# プローブセットリストの重なり

- 発現減少 -

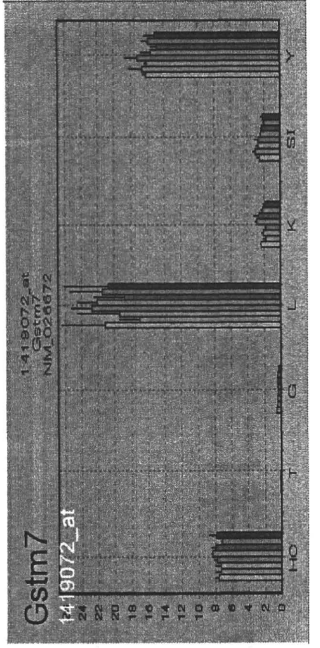
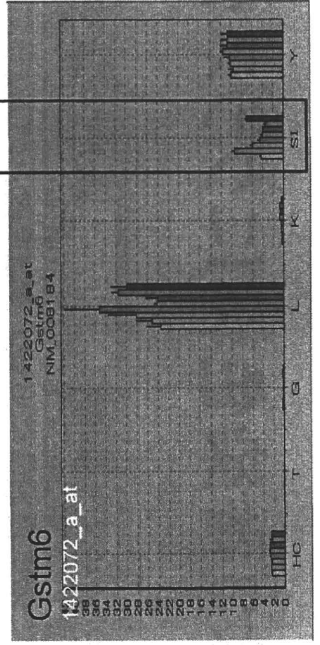
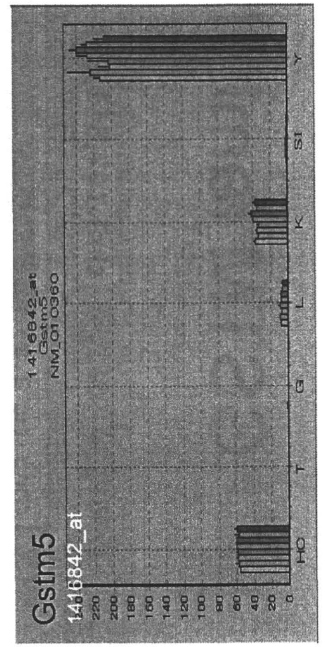
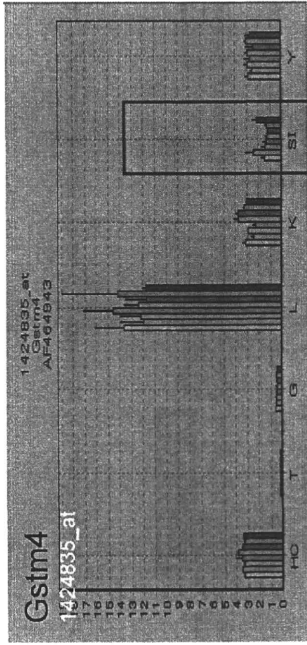
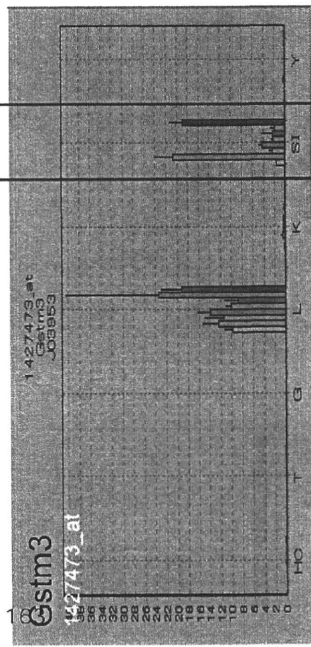
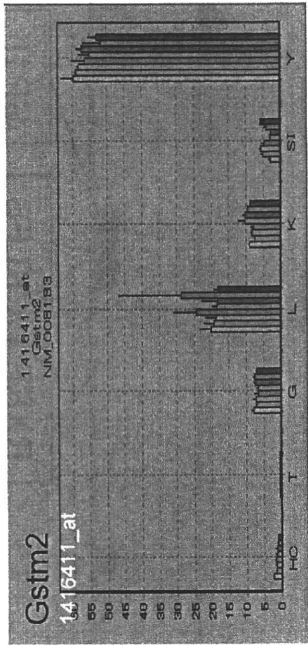
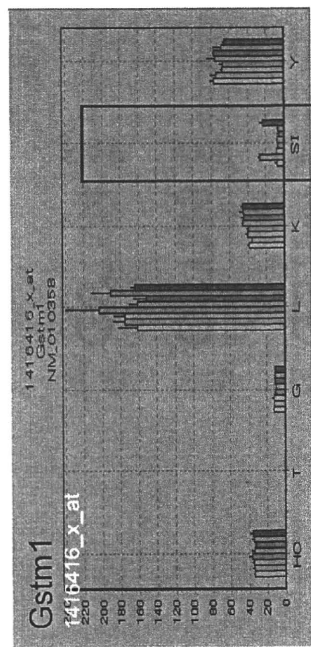
肝と他の臓器の重なりを比較





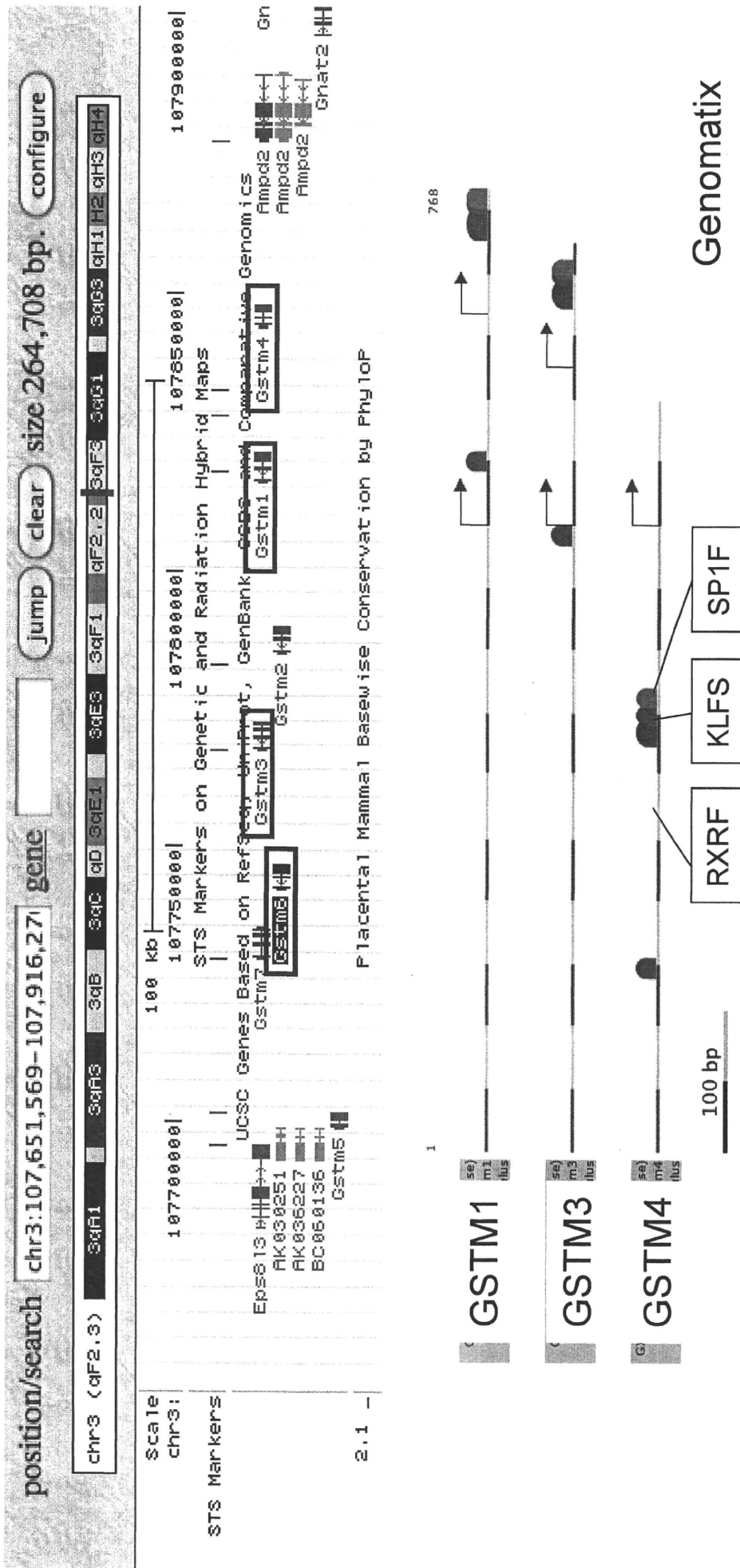
# GSTM familyの発現変化

## 小腸でのみ発現上昇



GSTM1, 3, 4, 6  
は、小腸(SI)のみで  
PXR活性化パターン  
を示している

# GSTM familyは3番染色体にクラスター様に存在



KLF, RXR, SP1エレメントからなる配列がプロモーター上に共通して存在。  
RXRのペアである核内受容体はVDR。

## 7臓器遺伝子発現網羅的解析結果まとめ

1. 肝、小腸において発現変動を示すプロローブセット数が多い
2. 肝、小腸では変動程度が大きいプロローブセットが認められる
3. 肝、小腸以外の臓器では概して変動程度が小さい
4. 肝、小腸でも発現変動を示すプロローブセットの共通性は高くない
5. PXR活性化パターンを示す遺伝子群のプロモーターに必ずしもPXRREが存在するわけではない
6. GSTM familyのように、染色体上で近傍にクラスター様に存在する発現変動遺伝子群が見出される

## Percellome databaseの活用:

- PXRに作用する可能性のある化学物質の抽出 -

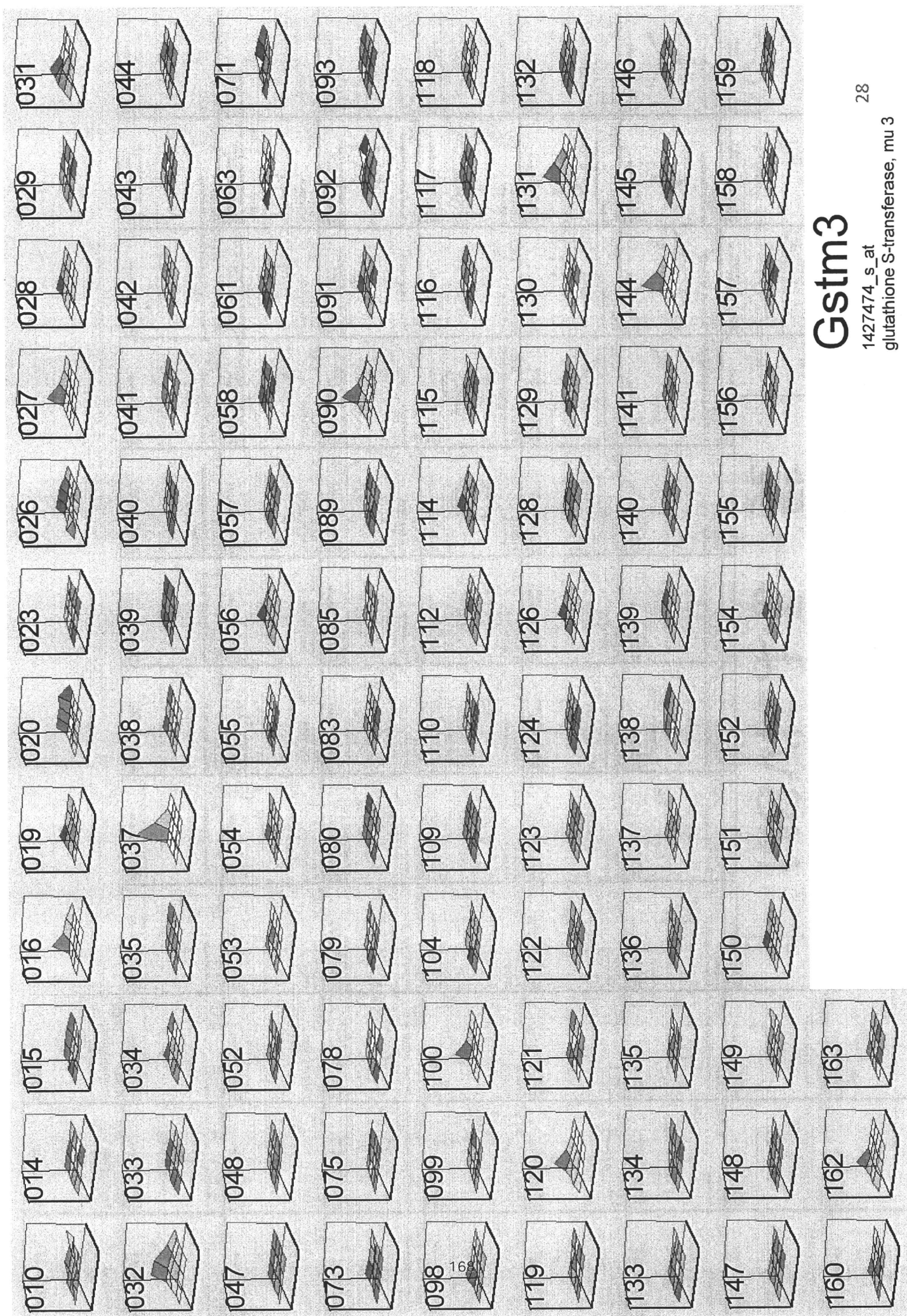
データ一覧ソフト(MSV)により、Percellome databaseを検討し、候補化学物質を抽出する

その際、PCNにより発現が変化した下記遺伝子を指標とする

- ・CYP3A11
- ・CES6
- ・CYP2B10
- ・GSTM3
- ・CYP2C55
- ・GSTA1
- ・CYP3A44

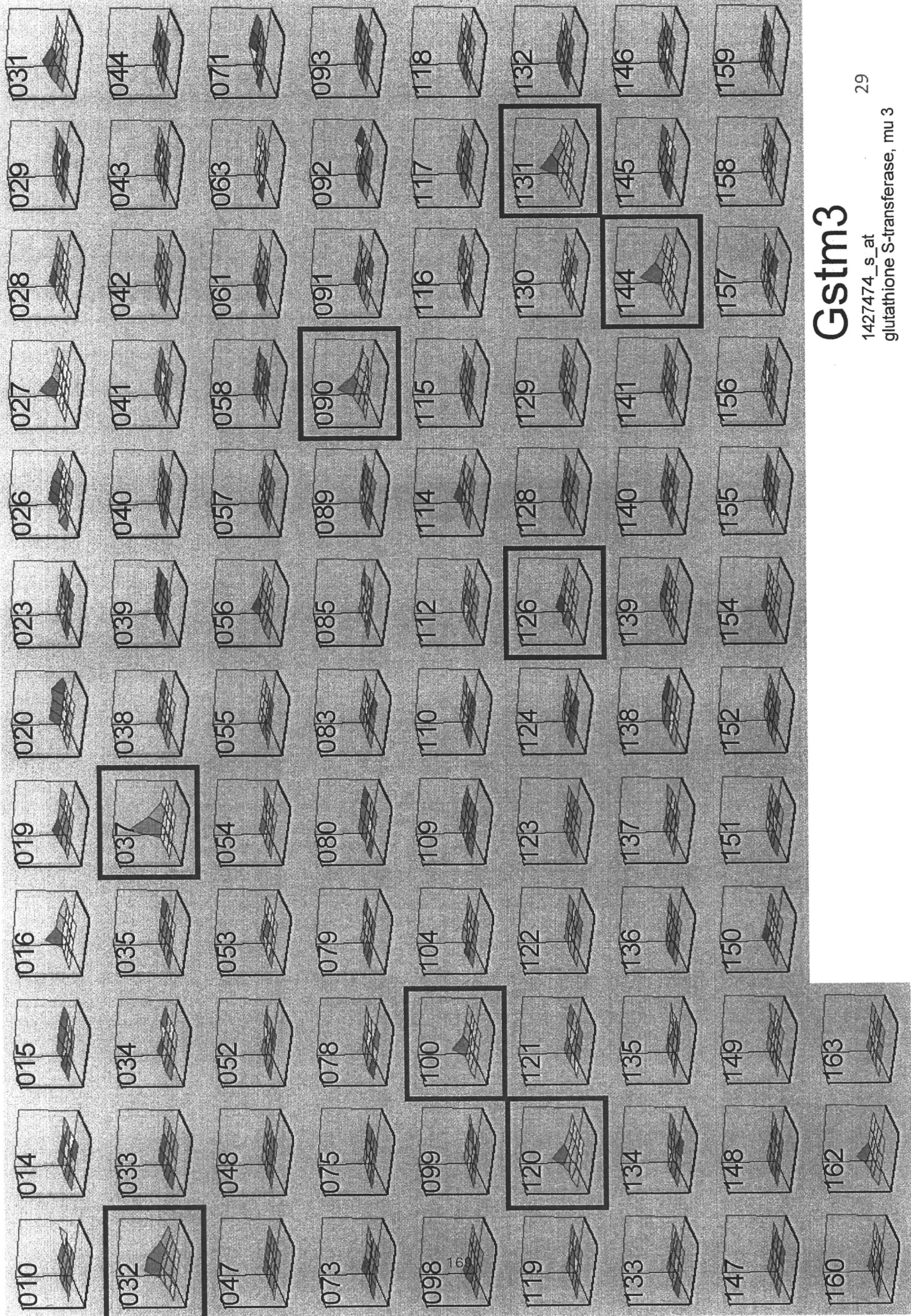
見出された化学物質はPXRを活性化する可能性があり、  
hPXRkiマウスを用いた解析が有用と考えられる





# Gstm3

1427474\_s\_at  
glutathione S-transferase, mu 3



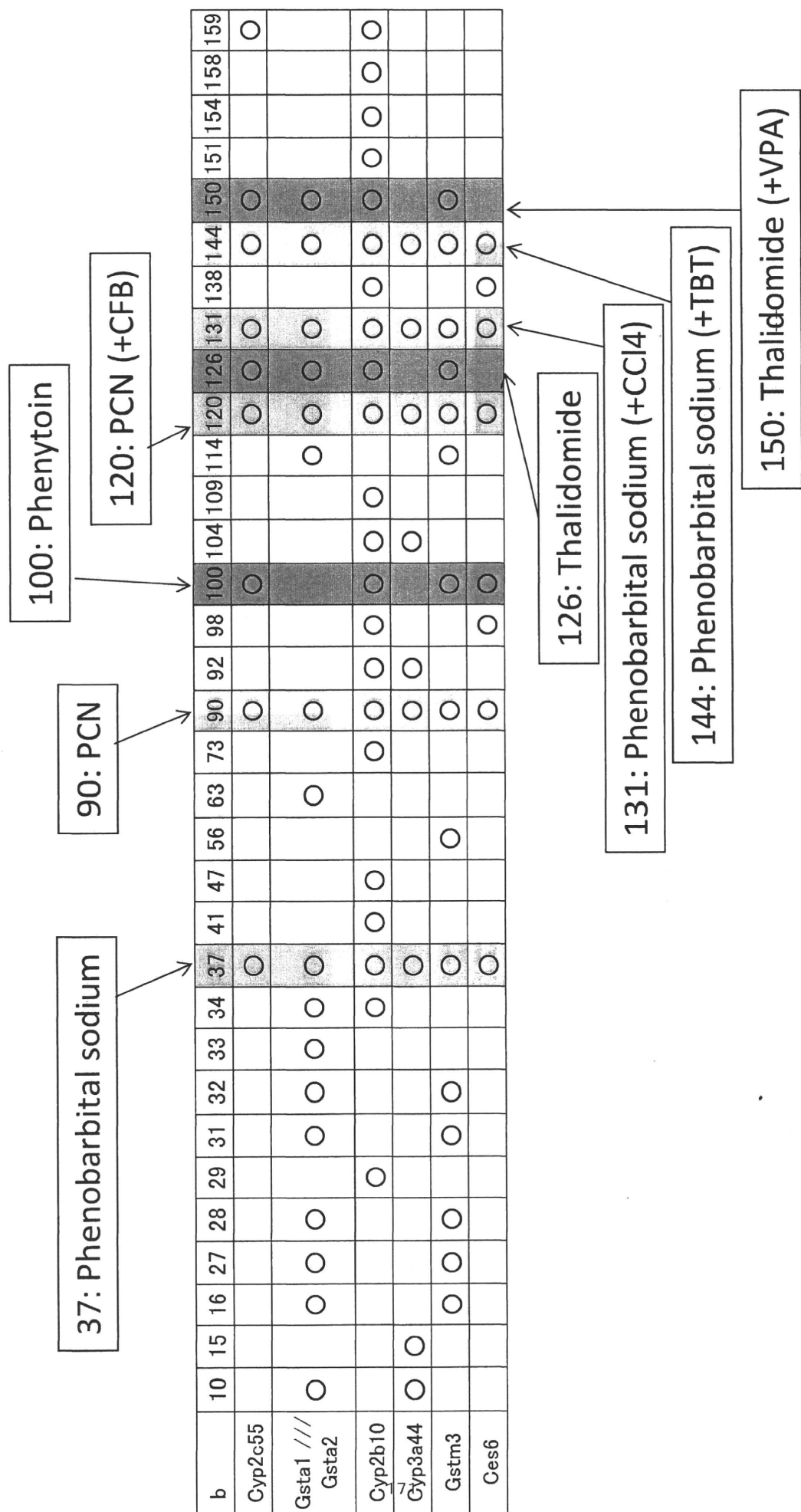
# Gstm3

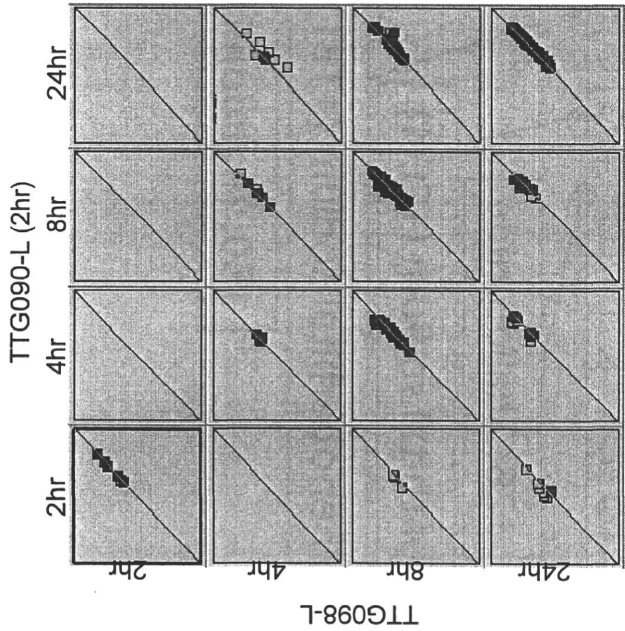
29

1427474\_s\_at  
glutathione S-transferase, mu 3



# PCN(TTG090)と似た発現変動を示した化学物質





TTG098-L

Percolome Explorer ver. 0.2.11 : PDBEx Rsorr\_Kanno110207 Expand...

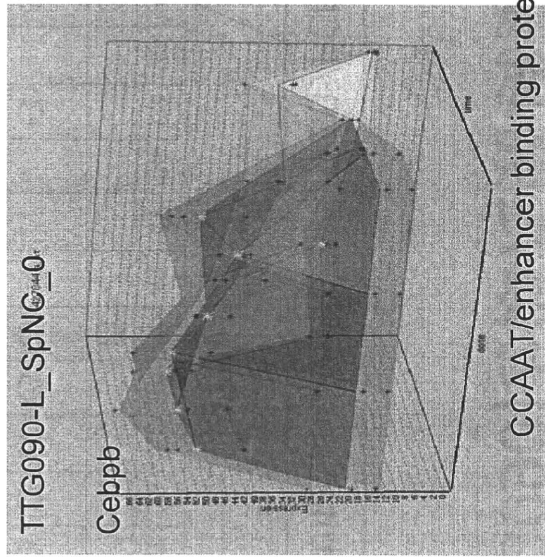
Restriction: <271272>

PTID	Name	Condition	GP	GL	Descrptd Surface	Tissue	Jump	prog	TimeCaur
134	TTG085-Y	Trybutylkn		1125 (MEMO)	C:\MFDB\Surface_5	Testis			0
135	TTG086-L	Coenzyme Q10		1056 (MEMO)	C:\MFDB\Surface_5	Liver			0
136	TTG087-L	Pyriproxyfen		1194 (MEMO)	C:\MFDB\Surface_5	Liver			0
137	TTG088-L	Tabufenazole		415 (MEMO)	C:\MFDB\Surface_5	Liver			0
138	TTG089-L	Rfempich		851 (MEMO)	C:\MFDB\Surface_5	Liver			0
139	TTG090-L	Pregnenolone Carbo		1317 (MEMO)	C:\MFDB\Surface_5	Liver			0
140	TTG091-L	Asacytidine		583 (MEMO)	C:\MFDB\Surface_5	Liver			0
141	TTG092-K	Deet		1140 (MEMO)	C:\MFDB\Surface_5	Kidney			0
142	TTG092-L	Deet		856 (MEMO)	C:\MFDB\Surface_5	Liver			0

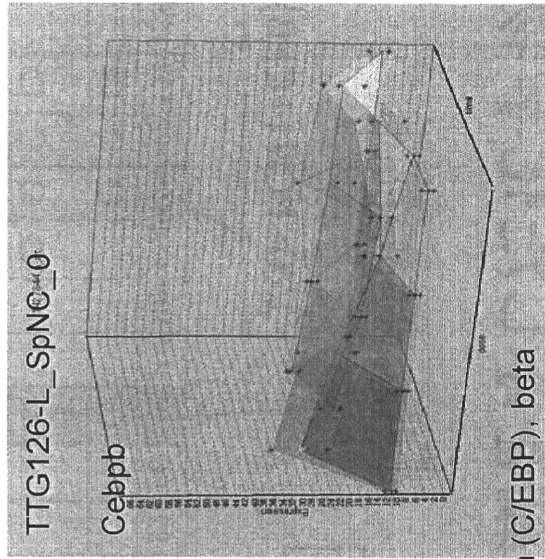
Matching List

vs TTG090-L // Pregnenolone Carbonitrile

Name	Condition	Cor	GL	Surface1	Surface2	Tissue1
TTG090-L	Pregnenolone Carbonitrile	100 (MEMO)		C:\MFDB\Surface_5	C:\MFDB\Surface_5	Liver
TTG120-L	Clifbrate x PCN	8.394 (MEMO)		C:\MFDB\Surface_5	C:\MFDB\Surface_5	Liver
TTG098-L	DHP	6.536 (MEMO)		C:\MFDB\Surface_5	C:\MFDB\Surface_5	Liver
TTG162-L	Sesame seed oil unsaponified matter	6.444 (MEMO)		C:\MFDB\Surface_5	C:\MFDB\Surface_5	Liver
TTG144-L	Tributyltin x Phenobarbital	6.14 (MEMO)		C:\MFDB\Surface_5	C:\MFDB\Surface_5	Liver
TTG168-L	Mastic	5.212 (MEMO)		C:\MFDB\Surface_5	C:\MFDB\Surface_5	Liver
TTG1318-L	CCH x Phenobarbital	4.976 (MEMO)		C:\MFDB\Surface_5	C:\MFDB\Surface_5	Liver
TTG104-L	MEHP	4.817 (MEMO)		C:\MFDB\Surface_5	C:\MFDB\Surface_5	Liver



TTG090-L\_SpNC<sup>14</sup>0



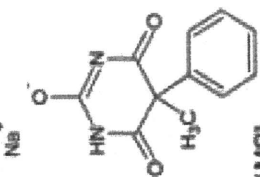
TTG126-L\_SpNC<sup>14</sup>0

CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), beta

TTG037

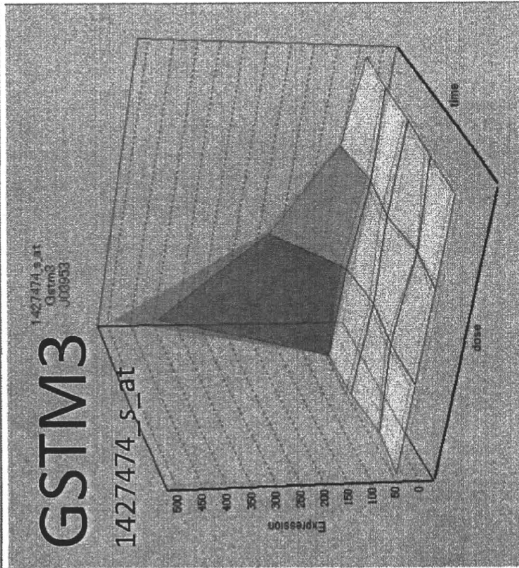
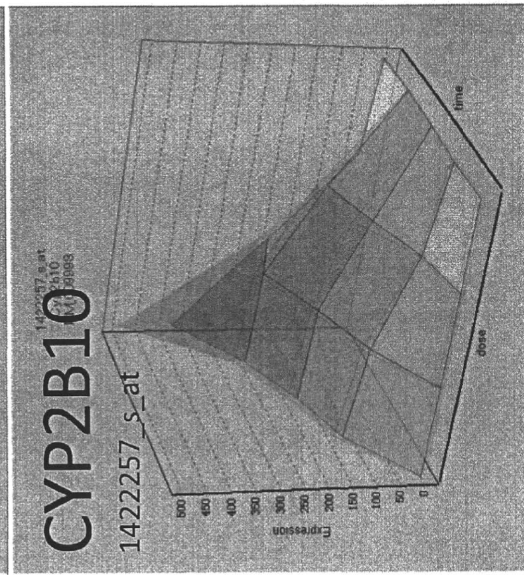
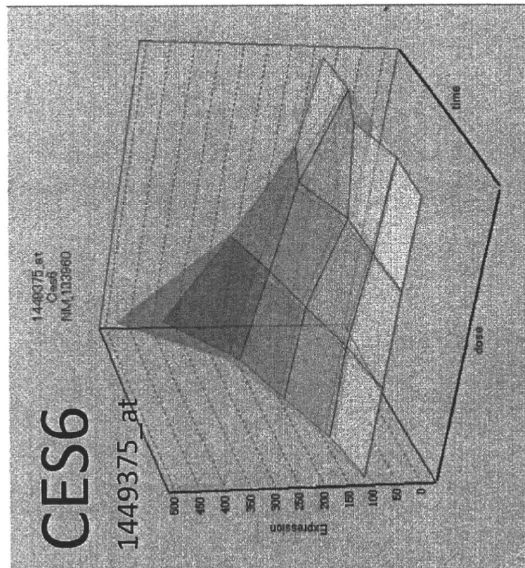
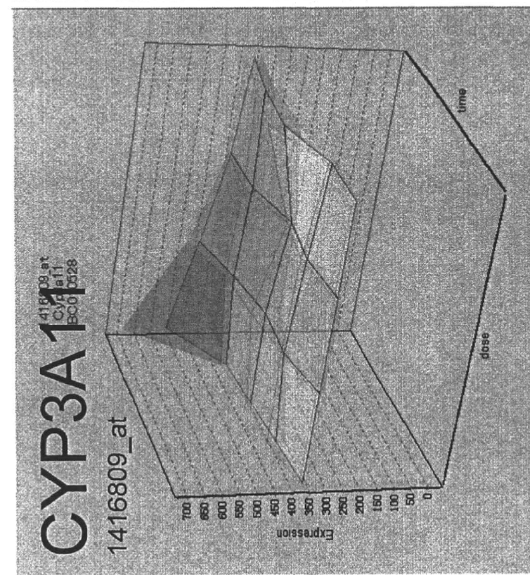
CAS 57-30-7  
MW=254.22

Phenobarbital sodium



vehicle[0.5%MC]  
dosage[0, 15, 50, 150mg/kg]  
time[2, 4, 8, 24hr]

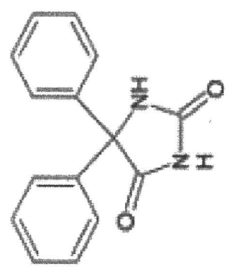
# Phenobarbital



TTG100

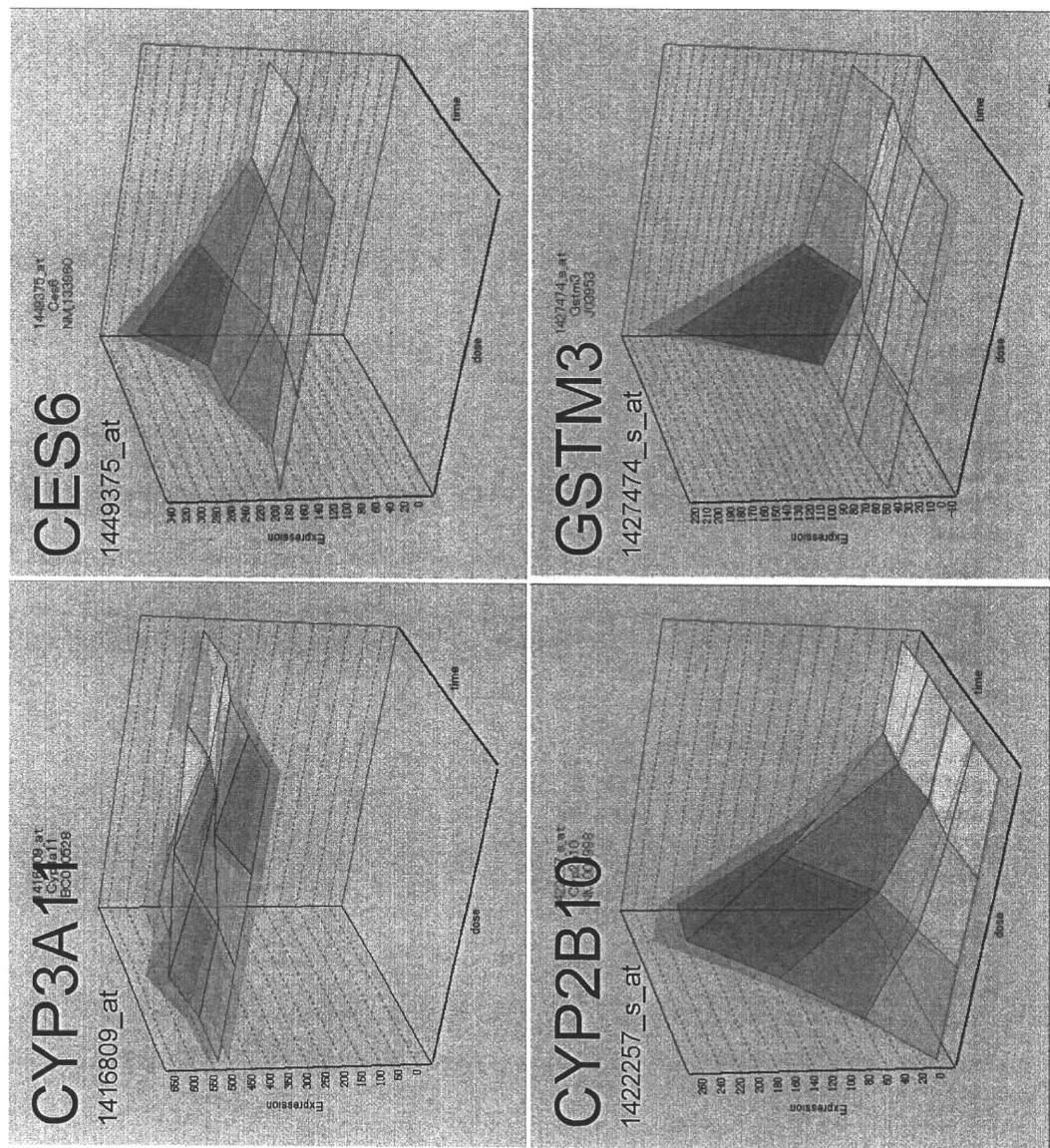
Phenytoin

CAS 57-41-0  
MW=252.266



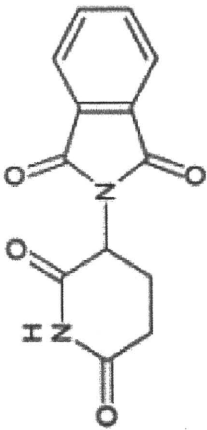
vehicle[0.5%MC]  
dosage[0.5,15,50mg/kg]  
time[2,4,8,24hr]

# Phenytoin



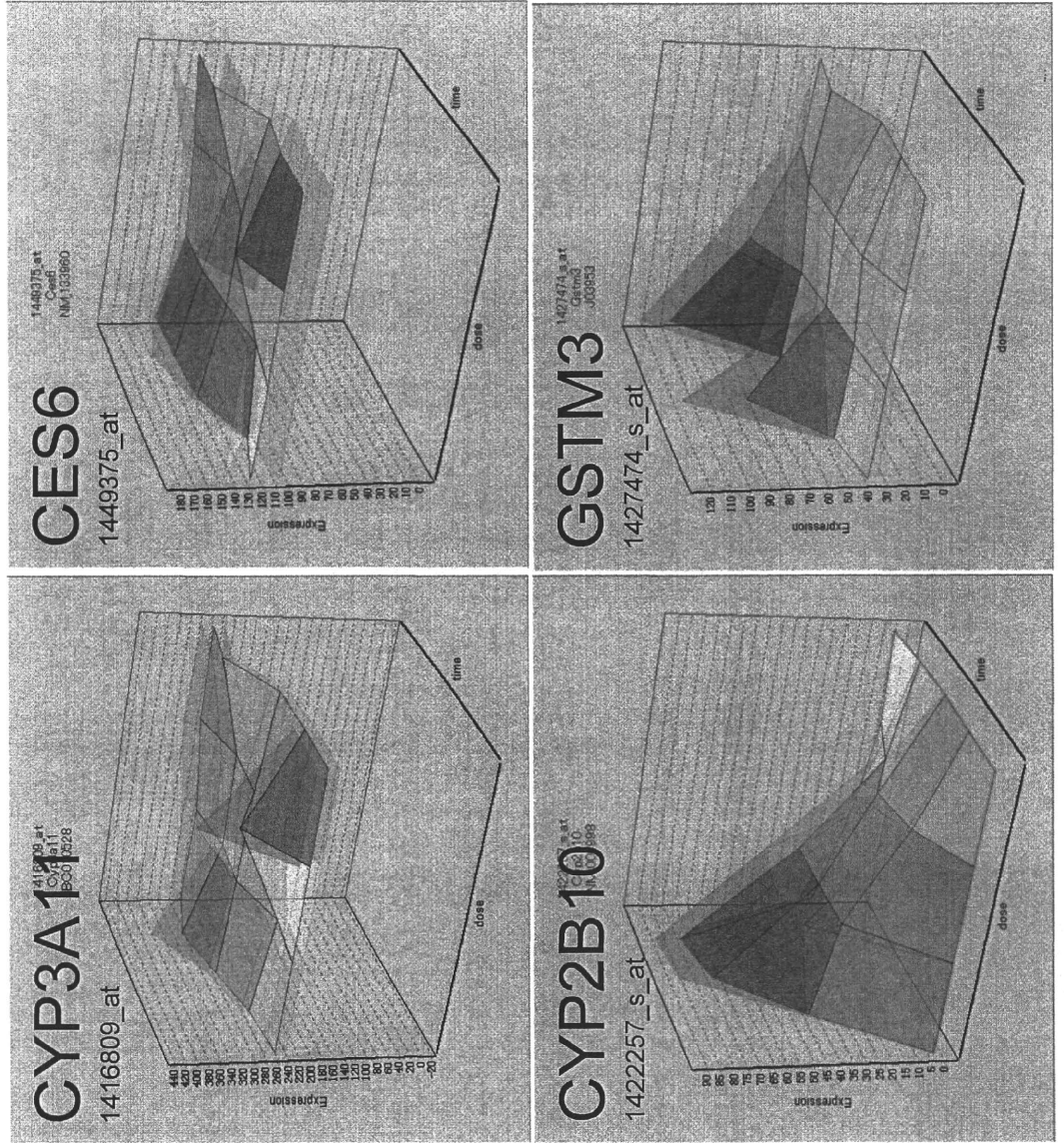
CAS 50-35-1  
MW=258.233

TTG126  
Thalidomide



TTG2 format  
vehicle[0.5%MMC]  
dosage[0, 100, 300, 1000mg/kg]  
time[2, 4, 8, 24hr]

# Thalidomide



# 結果

- 7臓器を対象にした網羅的遺伝子発現解析により、臓器間で応答遺伝子のレパートリーが大きく異なることが明らかになった。
- 肺、腎ではPXR発現が確認されているものの、肝、小腸に比べ、PXR活性化パターンを示す遺伝子は少なかった。応答細胞が臓器内の特定の細胞に限られる可能性も踏まえつつ解析を進める。
- 野生型-PCNのみ、またはhPXRki-RIFのみで変化を示すブローブセットも少なく、標的遺伝子の抽出には野生型とhPXRkiを組み合わせて解析することが有効であった。

## 結論

- 本バックインマウスはhPX<sub>R</sub>を全身に生理的発現し、ヒトPX<sub>R</sub>に対するリガンド特異性を反映するマウスとして、マウス全身を対象とした毒性研究における有用なツールとなると期待される。
- Percellomeデータベースへの新規ソフトウェア群の適用により、正確かつ効率的な毒性解析が促進される。



Percellome Project

## Development of Percellome

(2001~)

Jun Kanno, MD, PhD  
Katsuhide Igarashi, PhD  
Ken-ichi Aisaki, MD, PhD  
Atsushi Ono, PhD  
Tomoko Ando, Ms  
Noriko Moriyama, Ms  
Yuko Kondo, Ms  
Yuko Nakamura, Ms  
Maki Abe, Ms

## Millefeuille Softwares

Ken-ichi Aisaki, MD, PhD

## IT collaboration

NTT COMWARE  
NTT data  
with Teradata, NCR  
(Shinya Matsumoto,  
Bun-ichi Tajima)

## NIHS TGP startup group (with 17 Pharm)

(~summer 2002)

Akihiko Hirose  
Takayoshi Suzuki  
Makoto Shibutani  
Katsuhide Igarashi  
Atsushi Ono  
Ken-ichi Aisaki  
Jun Kanno  
Risk Assess/BSRC/NIHS  
Mutagen/BSRC/NIHS  
Path/BSRC/NIHS  
Tox/BSRC/NIHS  
Tox/BSRC/NIHS  
Tox/BSRC/NIHS  
Tox/BSRC/NIHS

## Percellome Collaborators

Dr. Shigeaki Kato  
Dr. Yoshiaki Fujii-Kuriyama  
Dr. Bruce Blumberg  
Dr. Hironobu Sasano  
Dr. Yumiko Saga  
Dr. Yasufumi Shigeyoshi  
Dr. Takao Yamori  
and others

## Percellome Projects (2003~)

Ken-ichi Aisaki, MD, PhD  
Katsuhide Igarashi, PhD  
(Noriyuki Nakatsu, PhD)  
Yukio Kodama, DVM

Noriko Moriyama, Ms  
Maki Abe, Ms  
Nae Matsuda, DVM  
Kouichi Morita, Mr  
Masaki Tsuji, Mr  
Yusuke Furuikawa, Mr  
Maki Otsuka, MS  
Chi Yuri Aoyagi, Ms  
Hisako Aihara, Ms  
Minobu Hojo, Ms  
(Yuko Kondo, Ms)  
(Yuko Nakamura, Ms)  
(Tomoko Ando, Ms)  
(Kenta Yoshiki, Mr)  
(Ayako Imai, Ms)  
(Shinobu Watanabe, Ms)

Kiyoshi Sekita, DVM  
Yukio Ogawa, DVM (Inhalation)  
Satoshi Kitajima DVM, PhD (Fetus)  
Kentaro Tanemura PhD (Neuro)  
Atsuya Takagi, DVM  
Yuhji Taquahashi, DVM  
Yukuto Yasuhiko, PhD  
Yusuke Okubo, PhD

## Grants

Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) Grant-in-Aid and others

**End**