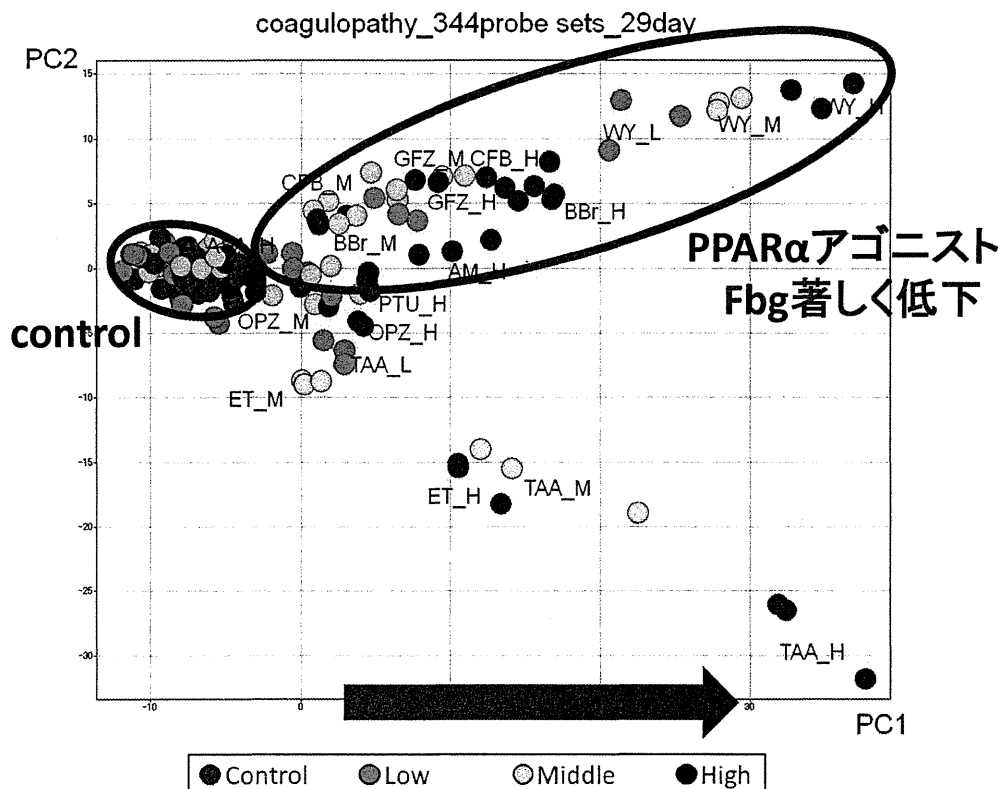


## PCAの結果



## 判別モデルの構築と検証

### SVMを用いて判別モデル構築

学習セット: 反復投与全時点, 高用量の対照群に対するratioをZ-score化した値を用いた. 陽性化合物としてグレードIVマーカー抽出に用いた8化合物のうち, Fbg低下が激しいものを除いた5化合物を用いた. 陰性化合物として11化合物を用いた.

344プローブセットのうち, annotation grade A (Affymetrix) でMann-WhitneyのU検定で $p < 0.01$ の遺伝子を選択し, SVMによる判別モデルに適用. 変動倍率, U検定の $p$ 値, SVM Marginを統合したランキングに従いROCカーブのAUC最大となる遺伝子数を選択し, 判別マーカーとした.

TG-GATEsのデータに適用して判別し, 検証

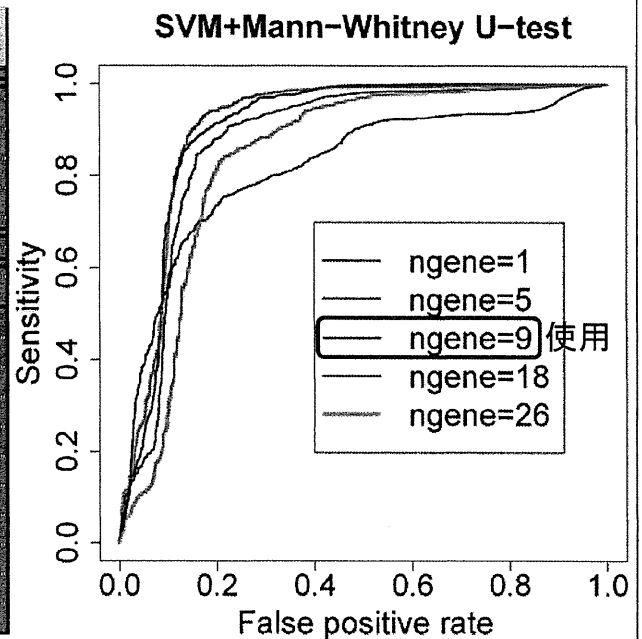
↓ PT, APTT, Fbgの測定結果と比較

外部データに適用して判別し, 検証

NCBI GEOのデータのうち, Affymetrix Rat Genome 230 2.0 arrayで取得された, 陽性化合物投与後のラット肝臓の遺伝子発現データを用いた. CELファイルをダウンロードし, TG-GATEsのデータと同様にデータ処理後, 判別モデルにかけた.

## 判別モデルの学習セットとROCカーブ

Compound No	Abbr.	Compound Name	High: 4day	High: 8day	High: 15day	High: 29day
00006	CFB	clofibrate	P	P	P	P
00012	OPZ	omeprazole	P	P	P	P
00013	ET	ethionine	P	P	P	P
00017	TAA	thioacetamide	P	P	P	P
00021	BBr	benzbromarone	P	P	P	P
00028	PTJ	propylthiouracil	P	P	P	P
00030	WY	WY-14803	P	P	P	P
00033	AM	amiodarone	P	P	P	P
00010	AA	allyl alcohol	N	N	N	N
00020	NFT	nitrofurantoin	N	N	N	N
00024	CPA	cyclophosphamide	N	N	N	N
00026	PHE	phenytoin	N	N	N	N
00031	GFZ	gemfibrozil	N	N	N	N
00042	GBC	glibenclamide	N	N	N	N
00045	PH	perhexiline	N	N	N	N
00047	KC	ketoconazole	N	N	N	N
00048	TC	tetracycline	N	N	N	N
00049	LS	lomustine	N	N	N	N
00053	MFM	metformin	N	N	N	N



グレードIVマーカー抽出に用いた8化合物のうち、Fbg低下が激しいものを除いた5化合物を陽性として学習に用いた。

344プローブセットのうち、Mann-WhitneyのU検定で $p < 0.01$ の遺伝子を選択後、SVMによる判別モデルに適用。ランキングに基づき、ROCカーブのAUC最大となる遺伝子数を選択。

## 抽出されたマーカー遺伝子

### 以下の9プローブセット

1386884_at	Htra1	HtrA serine peptidase 1
1368674_at	Pygl	phosphorylase, glycogen, liver
1368077_at	Fbp1	fructose-1,6- biphosphatase 1
1371789_at	Clpp	ClpP caseinolytic peptidase, ATP-dependent, proteolytic subunit homolog (E. coli)
1371809_at	Mrps18b	mitochondrial ribosomal protein S18B
1386917_at	Pc	pyruvate carboxylase
1389903_at	Pttg1ip	pituitary tumor-transforming 1 interacting protein
1368651_at	Pklr	pyruvate kinase, liver and RBC
1377033_at	Serpinf2	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade F, member 2

1つ(serpinf2)はKEGGのcomplement and coagulation cascadesに含まれている。その他解糖系やピルビン酸代謝に関連する遺伝子が多い。

# TG-GATEsデータの判別結果-1

学習セット			low															middle															high														
化合物番号	化合物名	化合物名	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d																					
00012	OPZ	omeprazole	0.002	0.006	0.022	0.007	0.005	0.015	0.017	0.030	0.003	0.009	0.060	0.044	0.088	0.039	0.061	0.201	0.000	0.020	0.070	0.033	0.077	0.033	0.077	0.033																					
00013	ET	etiopirone	0.004	0.015	0.035	0.001	0.011	0.018	0.067	0.055	0.000	0.038	0.154	0.013	0.411				0.000	0.074	0.582	0.321																									
00017	TAA	thiacetamide	0.003	0.003	0.019	0.004	0.040	0.004	0.056	0.088	0.004	0.011	0.092	0.019	0.372				0.005	0.005	0.225	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000																					
00021	BBc	benzobromarone	0.002	0.002	0.003	0.002	0.014	0.003	0.003	0.004	0.003	0.002	0.011	0.099	0.342	0.024	0.169	0.123	0.003	0.031	0.114																										
00033	AM	amidarone	0.001	0.002	0.002	0.006	0.004	0.003	0.001	0.002	0.006	0.001	0.002	0.006	0.012	0.002	0.004	0.111	0.004	0.007	0.002	0.012	0.538	0.580																							
00010	AA	allyl alcohol	0.001	0.007	0.011	0.001	0.001	0.004	0.007	0.001	0.000	0.001	0.031	0.001	0.004	0.001	0.004	0.001	0.001	0.005	0.049	0.011	0.021	0.005	0.003	0.003																					
00020	NFT	nitrofurantoin	0.000	0.001	0.008	0.003	0.011	0.001	0.001	0.003	0.000	0.001	0.003	0.137	0.010	0.001	0.002	0.006	0.001	0.001	0.006	0.084	0.010	0.001	0.002	0.014																					
00024	CPA	cyclophosphamide	0.001	0.005	0.001	0.008	0.001	0.000	0.001	0.003	0.002	0.004	0.002	0.038	0.019	0.002	0.001	0.001	0.006	0.017	0.001	0.023	0.008	0.000	0.001	0.008																					
00026	PHE	phenyletoin	0.006	0.016	0.006	0.079	0.003	0.002	0.001	0.003	0.002	0.002	0.005	0.136	0.003	0.003	0.011	0.001	0.002	0.001	0.011	0.539	0.089	0.019	0.004	0.012																					
00031	GFZ	gemfibrozil	0.001	0.005	0.000	0.035	0.087	0.162	0.129	0.012	0.001	0.005	0.007	0.027	0.097	0.053	0.086	0.037	0.000	0.006	0.186	0.467	0.168	0.217	0.073																						
00042	GBG	elbenclamide	0.005	0.007	0.001	0.001	0.001	0.008	0.004	0.005	0.003	0.002	0.002	0.000	0.002	0.006	0.002	0.001	0.005	0.009	0.001	0.008	0.001	0.007	0.001	0.000																					
00045	PH	perhexiline	0.005	0.003	0.003	0.001	0.001	0.002	0.001	0.002	0.002	0.001	0.003	0.000	0.000	0.000	0.002	0.001	0.008	0.000	0.003	0.003	0.001	0.003	0.003	0.000																					
00047	KC	ketoconazole	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.001	0.001	0.002	0.000	0.001	0.002	0.012	0.000	0.002	0.001	0.004	0.001	0.001	0.003	0.074	0.001	0.007	0.006	0.009																					
00048	TC	tetracycline	0.001	0.001	0.001	0.014	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.003	0.006	0.001	0.002	0.001	0.001	0.003	0.004	0.001	0.011	0.012	0.006	0.004	0.004																					
00049	LS	lomustine	0.002	0.003	0.001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.001	0.002	0.000	0.002	0.000	0.002	0.002	0.002	0.004	0.004	0.018	0.050																					
00053	MEM	melphalan	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.003	0.002	0.002	0.001	0.001	0.002	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.002	0.003	0.002	0.009																					
00001	APAP	acetaminophen	0.002	0.004	0.019	0.009	0.003	0.001	0.001	0.000	0.002	0.003	0.011	0.156	0.002	0.002	0.001	0.000	0.004	0.002	0.010	0.386	0.034	0.012	0.044	0.002																					
00002	INAH	isoniazid	0.001	0.002	0.000	0.002	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.000	0.001	0.329	0.000	0.003	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	0.119	0.003	0.003	0.000	0.012																					
00003	CCL4	carbon tetrachloride	0.001	0.002	0.007	0.003	0.001	0.000	0.002	0.003	0.002	0.002	0.002	0.004	0.003	0.002	0.014	0.006	0.005	0.028	0.046	0.002	0.002	0.007	0.095	0.099																					
00004	PB	phenobarbital	0.004	0.002	0.007	0.234	0.004	0.007	0.004	0.011	0.002	0.004	0.007	0.279	0.027	0.020	0.007	0.097	0.007	0.007	0.007	0.305	0.061	0.243	0.196																						
00005	VPA	valproic acid	0.009	0.001	0.001	0.002	0.006	0.006	0.004	0.004	0.004	0.011	0.037	0.015	0.009	0.006	0.011	0.006	0.026	0.000	0.000	0.122	0.044	0.025	0.007	0.037																					
00006	CFB	clofibrate	0.004	0.000	0.011	0.013	0.004	0.008	0.003	0.010	0.006	0.001	0.009	0.024	0.081	0.035	0.165	0.021	0.026	0.004	0.035	0.000	0.000	0.308	0.541	0.165																					
00007	MTX	methotrexate	0.003	0.002	0.003	0.003	0.001	0.002	0.001	0.008	0.002	0.009	0.007	0.114	0.001	0.002	0.000	0.010	0.001	0.002	0.003	0.028	0.000	0.001	0.008	NA																					
00008	RIF	rifampicin	0.001	0.003	0.003	0.007	0.009	0.000	0.001	0.003	0.000	0.002	0.011	0.111	0.002	0.000	0.001	0.002	0.001	0.001	0.006	0.074	0.217	0.006	0.003	0.009																					
00009	ANIT	naphthyl isothiocyanate	0.002	0.001	0.000	0.021	0.000	0.001	0.030	0.003	0.004	0.001	0.019	0.004	0.003	0.004	0.009	0.002	0.002	0.000	0.265	0.039	0.014	0.110	0.092																						
00011	PhB	phenylbutazone	0.001	0.001	0.001	0.001	0.005	0.004	0.002	0.003	0.005	0.004	0.001	0.018	0.005	0.006	0.002	0.009	0.003	0.001	0.005	0.597	0.288	0.102	0.296	0.397																					
00014	ASA	aspirin	0.000	0.000	0.005	0.538	0.002	0.002	0.011	0.002	0.000	0.000	0.001	0.443	0.004	0.002	0.019	0.003	0.000	0.000	0.003	0.000	0.046	0.050	0.091	0.139																					
00015	IM	indomethacin	0.002	0.000	0.001	0.003	0.004	0.003	0.001	0.001	0.002	0.001	0.007	0.003	0.004	0.006	0.002	0.001	0.001	0.001	0.004	0.000	0.141	0.079	0.053	NA																					
00016	CPZ	chlorpromazine	0.001	0.000	0.001	0.019	0.017	0.005	0.018	0.001	0.000	0.000	0.007	0.008	0.002	0.011	0.015	NA	NA	NA	NA	0.002	0.006	0.060	0.024																						
00018	CBZ	carbamazepine	0.005	0.002	0.025	0.044	0.017	0.005	0.018	0.010	0.001	0.158	0.386	0.026	0.016	0.004	0.009	0.005	0.003	0.062	0.356	0.147	0.010	0.052	0.519																						
00019	DFNa	diclofenac	0.008	0.001	0.008	0.001	0.001	0.003	0.001	0.001	0.004	0.003	0.007	0.027	0.001	0.001	0.001	0.006	0.006	0.001	0.004	0.006	0.003	0.004	0.232																						
00022	HCB	hexachlorobenzene	0.001	0.002	0.007	0.006	0.018	0.040	0.014	0.003	0.003	0.001	0.029	0.005	0.009	0.009	0.009	0.002	0.000	0.005	0.003	0.077	0.000	0.000	0.000																						
00023	DZP	diazepam	0.001	0.001	0.006	0.008	0.002	0.005	0.003	0.002	0.001	0.017	0.011	0.012	0.029	0.006	0.002	0.001	0.001	0.003	0.244	0.189	0.059	0.015																							
00025	MP	methapyrilene	0.002	0.002	0.003	0.004	0.004	0.007	0.004	0.001	0.009	0.011	0.012	0.024	0.125	0.053	0.093	0.010	0.005	0.397	0.000	0.000	0.000	0.000																							
00027	CMA	coumarin	0.001	0.010	0.107	0.001	0.001	0.004	0.003	0.003	0.003	0.079	0.025	0.002	0.003	0.007	0.007	0.001	0.002	0.000	0.016	0.053	0.200	0.109																							
00028	APL	allopurinol	0.002	0.001	0.002	0.001	0.003	0.001	0.000	0.001	0.007	0.011	0.007	0.002	0.002	0.000	0.000	0.003	0.004	0.007	0.002	0.015	0.017	0.128	0.040																						
00029	PTU	propylthiouracil	0.001	0.002	0.007	0.006	0.126	0.402	0.131	0.003	0.001	0.007	0.011	0.323	0.000	0.000	0.000	0.001	0.007	0.054	0.233	0.169	0.151	0.000																							
00030	WY	WY-14643	0.001	0.002	0.008	0.123	0.038	0.249	0.077	0.059	0.001	0.001	0.016	0.519	0.023	0.011	0.149	0.030	0.001	0.001	0.018	0.000	0.000	0.000	0.000																						
00032	BBZ	bromobenzene	0.002	0.008	0.006	0.006	0.004	0.005	0.008	0.000	0.006	0.057	0.023	0.011	0.149	0.030	0.001	0.000	0.000	0.151	0.234	0.005	0.000	0.000																							
00034	SS	sulfasalazine	0.002	0.000	0.001	0.006	0.001	0.001	0.003	0.003	0.002	0.000	0.003	0.024	0.019	0.005	0.011	0.014	0.003	0.000	0.008	0.000	0.000	0.000	0.000																						
00035	CDM	cimetidine	0.004	0.003	0.004	0.006	0.002	0.000	0.005	0.001	0.002	0.009	0.024	0.005	0.008	0.000	0.003	0.001	0.006	0.004	0.021	0.111	0.015	0.000	0.017	0.001																					
00036	HPL	haloperidol	0.001	0.001	0.012	0.005	0.003	0.008	0.024	0.039	0.000	0.006	0.004	0.001	0.002	0.003	0.003	0.003	0.000	0.000	0.007	0.007	0.022	0.004	0.008	0.006																					
00037	KE	ketorolac	0.000	0.002	0.006	0.006	0.010	0.071	0.072	0.039	0.001	0.003	0.002	0.452	0.009	0.011	0.019	0.018	0.001	0.001	0.006	0.228	0.305	0.403	0.174	0.589																					
00038	TRZ	thiazolidine	0.000	0.001	0.002	0.001	0.001	0.002	0.005	0.000	0.002	0.001	0.002	0.001	0.001	0.004	0.003	0.001	0.001	0.000	0.002	0.000	0.006	0.005	0.127	0.004																					
00039	ADP	adapin	0.001	0.001	0.00																																										

# TG-GATEsデータの判別結果-3

学習セット			low					middle					high														
			3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	
00103	MEX	mexiletine	0.000	0.004	0.002	0.006	0.001	0.004	0.008	0.009	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.010	0.000	0.001	0.004	0.079	0.010	0.000	0.001	0.005	0.001		
00104	TIO	tiopronin	0.001	0.002	0.003	0.001	0.001	0.002	0.001	0.003	0.001	0.001	0.002	0.001	0.007	0.000	0.002	0.000	0.003	0.004	0.007	0.004	0.003	0.001	0.004		
00106	K11	K11	0.005	0.001	0.005	0.007	0.002	0.004	0.004	0.002	0.003	0.010	0.058	0.051	0.004	0.003	0.004	0.006	0.002	0.023	0.020	0.457	0.229	0.086	0.013	0.006	
00107	K12	K12	0.000	0.002	0.008	0.029	0.001	0.001	0.002	0.008	0.001	0.002	0.000	0.349	0.012	0.002	0.014	0.145	0.001	0.003	0.003	0.003	0.011	0.124	0.030		
00107	K13	K13	0.003	0.002	0.002	0.005	0.001	0.000	0.001	0.002	0.003	0.002	0.005	0.006	0.005	0.001	0.001	0.012	0.006	<b>DSF</b>	0.037	0.006	0.007	0.002	0.137		
00108	ACZ	acetazolamide	0.001	0.001	0.002	0.001	0.003	0.018	0.011	0.015	0.000	0.001	0.009	0.002	0.006	0.002	0.001	0.006	0.001	0.001	0.006	0.011	0.001	0.001	0.050		
00109	DSF	disulfiram	0.002	0.002	0.006	0.248	0.042	0.033	0.013	0.021	0.006	0.001	0.066	0.182	0.166	0.316	0.133	0.002	0.004	0.080	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		
00110	PMZ	promethazine	0.002	0.002	0.005	0.003	0.004	0.004	0.005	0.040	0.001	0.002	0.012	0.009	0.015	0.002	0.068	0.029	0.000	0.001	0.003	0.022	0.291	0.007	0.149	0.525	
00111	K14	K14	0.000	0.002	0.002	0.001	0.002	0.005	0.029	0.006	0.003	0.003	0.001	0.000	0.003	0.002	0.028	0.012	0.001	0.001	0.004	0.002	0.019	0.014	0.061	0.010	
00112	K15	K15	0.003	0.009	0.003	0.034	0.006	0.001	0.007	0.001	0.001	0.003	0.012	0.066	0.020	0.019	0.023	0.002	0.000	0.006	0.009	0.000	0.059	0.041	0.070	0.115	
00113	COL	colchicine	0.005	0.003	0.005	0.001	0.001	0.002	0.000	0.002	0.006	0.008	0.063	0.086	0.002	0.001	0.001	0.006	0.009	0.015	0.480	0.000	0.119	0.001	0.004	0.008	
00114	TLD	tolbutamide	0.002	0.006	0.003	0.002	0.001	0.005	0.008	0.001	0.003	0.007	0.006	0.002	0.011	0.001	0.003	0.001	0.001	0.007	0.000	0.035	0.091	0.021	0.004	0.045	
00115	SLP	zuloide	0.001	0.003	0.004	0.001	0.000	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.005	0.000	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.003	0.005	0.002	0.001	0.001	0.002	0.002	
00116	ACA	acarbose	0.002	0.001	0.001	0.000	0.004	0.002	0.001	0.002	0.001	0.000	0.003	0.001	0.004	0.001	0.003	0.001	0.001	0.001	0.004	0.000	0.002	0.004	0.004	0.003	
00117	SST	simvastatin	0.003	0.002	0.003	0.002	0.007	0.001	0.003	0.000	0.005	0.001	0.006	0.003	0.086	0.010	0.015	0.006	0.002	0.002	0.014	0.156	0.029	0.143	0.250	0.135	
00118	AJM	ajmaline	0.002	0.003	0.007	0.002	0.011	0.007	0.005	0.003	0.001	0.006	0.006	0.005	0.004	0.004	0.002	0.001	0.001	0.001	0.211	0.023	0.029	0.024	0.008	0.006	
00119	DTL	dantrolene	0.003	0.001	0.004	0.015	0.004	0.005	0.004	0.021	0.001	0.001	0.002	0.104	0.126	0.054	0.092	0.034	0.001	0.000	0.002	0.095	0.321	0.026	0.383	0.541	
00120	TZM	triazolam	0.002	0.002	0.003	0.001	0.015	0.002	0.002	0.003	0.002	0.001	0.014	0.002	0.006	0.005	0.017	0.017	0.003	0.001	0.013	0.005	0.200	0.036	0.007	0.011	
00121	CPM	clomipramine	0.000	0.002	0.000	0.001	0.025	0.002	0.003	0.001	0.002	0.002	0.002	0.008	0.040	0.005	0.009	0.003	0.001	0.001	<b>TBF</b>	0.000	0.014	0.047	0.068	0.347	
00122	TMD	trimethadione	0.002	0.002	0.002	0.002	0.000	0.002	0.001	0.001	0.002	0.005	0.024	0.005	0.005	0.001	0.014	0.004	0.002	0.014	0.032	0.577	0.034	0.455	0.164	0.068	
00123	TBF	terbinafine	0.000	0.001	0.002	0.006	0.020	0.006	0.003	0.004	0.002	0.001	0.006	0.013	0.166	0.122	0.031	0.064	0.002	0.003	0.003	0.251	0.000	0.000	0.000	0.000	
00124	MLX	meloxicam	0.003	0.003	0.011	0.002	0.002	0.005	0.001	0.004	0.004	0.000	0.005	0.003	0.001	0.011	0.002	0.001	0.002	0.003	0.023	0.224	0.445	0.000	0.010	NA	
00125	LNx	loroxicam	0.001	0.001	0.002	0.002	0.028	0.002	0.001	0.002	0.001	0.002	0.000	0.005	0.008	0.002	0.002	0.015	0.002	0.003	0.001	0.026	0.253	0.053	0.005	0.005	
00126	CLM	chlorazepate	0.001	0.002	0.001	0.001	0.000	0.000	0.009	0.002	0.001	0.004	0.001	0.001	0.000	0.001	0.002	0.003	0.001	0.006	0.002	0.001	0.000	0.000	0.006	0.002	
00127	DNZ	denzol	0.000	0.003	0.006	0.041	0.003	0.007	0.003	0.001	0.001	0.003	0.003	0.001	0.011	0.004	0.006	0.001	0.001	0.008	0.574	0.003	0.034	0.035	0.044	0.006	
00128	K16	K16	0.000	0.001	0.000	0.002	0.022	0.002	0.001	0.005	0.000	0.001	0.002	0.005	0.004	0.003	0.002	0.003	0.000	0.000	0.000	0.009	0.017	0.012	0.004	0.006	
00129	BDZ	benzazac	0.001	0.002	0.002	0.007	0.003	0.007	0.002	0.001	0.001	0.014	0.003	0.161	0.006	0.019	0.010	0.002	0.000	0.008	0.031	0.000	0.372	0.206	0.236	0.204	
00130	BZD	benzodiazepine	0.001	0.001	0.001	0.019	0.004	0.033	0.002	0.014	0.004	0.002	0.002	0.291	0.074	0.036	0.096	0.068	0.002	0.014	0.032	0.402	0.386	0.000	0.517	0.579	
00131	ETP	etoposide	0.001	0.004	0.001	0.003	0.001	0.007	0.002	0.005	0.001	0.006	0.003	0.030	0.001	0.004	0.002	0.006	0.002	0.003	0.001	0.015	0.003	0.002	0.002	0.002	
00132	CSP	cisplatin	0.002	0.001	0.003	0.001	0.001	0.001	0.003	0.000	0.003	0.001	0.000	0.001	0.002	0.002	0.002	0.001	0.005	0.004	0.005	0.001	0.005	0.005	0.005	0.306	0.267
00133	CBP	carboplatin	0.002	0.000	0.002	0.000	0.000	0.001	0.002	0.001	0.000	0.001	0.003	0.001	0.000	0.001	0.003	0.001	0.001	0.001	<b>ETH</b>	0.005	0.006	0.003	0.006	0.005	0.267
00134	BEA	bromethanamine	0.004	0.001	0.038	0.002	0.002	0.001	0.002	0.005	0.002	0.002	0.014	0.023	0.005	0.001	0.002	0.004	0.003	0.003	0.100	0.013	0.001	0.021	0.015	0.015	
00135	ETH	ethionamide	0.008	0.079	0.279	0.067	0.000	0.004	0.002	0.001	0.005	0.013	0.198	0.022	0.003	0.003	0.005	0.009	0.002	0.028	0.383	0.000	0.025	0.142	0.116	0.167	
00136	NIM	nimesulide	0.001	0.008	0.005	0.006	0.002	0.002	0.003	0.001	0.001	0.002	0.007	0.106	0.002	0.008	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
00137	ETN	ethanol	0.000	0.000	0.001	0.002	0.012	0.012	0.009	0.003	0.000	0.000	0.000	0.002	0.004	0.005	0.004	0.006	0.000	0.000	0.000	0.004	0.009	0.054	0.009	0.010	0.010
00138	PCT	phenacetin	0.000	0.000	0.000	0.015	0.002	0.002	0.001	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.251	0.512	0.148	0.245	
00139	BCT	bucetin	0.003	0.004	0.004	0.009	0.001	0.004	0.009	0.003	0.001	0.000	0.002	0.234	0.003	0.003	0.007	0.002	0.001	0.001	0.002	0.348	0.101	0.060	0.167	0.007	
00140	NPA	phenylalanine acid	0.000	0.003	0.005	0.156	0.003	0.007	0.003	0.001	0.001	0.002	0.013	0.029	0.019	0.069	0.024	0.000	0.001	0.006	0.000	0.225	0.059	0.000	0.072	0.000	
00141	CLT	cephalotin	0.002	0.005	0.002	0.002	0.001	0.002	0.005	0.006	0.007	0.015	0.016	0.006	0.001	0.002	0.005	0.003	0.075	0.021	0.010	0.014	0.001	0.007	0.010		
00142	CSA	cyclosporine A	0.000	0.003	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000	0.002	0.004	0.001	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.014	0.011	
00143	PAN	puromycin aminonucleoside	0.000	0.001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.007	0.233	0.001	0.000	0.026	0.002	0.003	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.111	0.015	0.000	0.000	0.000	
00144	AAF	acetamidofluorene	0.002	0.006	0.047	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000	0.005	0.027	0.085	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004	0.044	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
00145	DEN	nitrosodiethylamine	0.005	0.020	0.015	0.003	0.004	0.018	0.022	0.007	0.006	0.063	0.215	0.018	0.016	0.032	0.061	0.420	0.008	0.126	0.000	0.000	0.350	0.000	0.000	0.000	
00146	TCP	ticlopidine	0.002	0.024	0.035	0.178	0.019	0.054	0.001	0.002	0.005	0.005	0.075	0.000	0.173	0.180	0.049	0.006	0.005	0.007	0.012	0.000	0.000	0.000	0.336	0.180	
00147	GMC	gentamicin	0.000	0.001	0.000	0.001	0.002	0.0																			

## 外部データの判別結果

GEO ID	Compound	Abbr.	Dose	Time	Probability	判別結果
GSE24363	thioacetamide	TAA	15 mg/kg	48 h	0.01149029	Negative
			50 mg/kg	48 h	1	Positive
			150 mg/kg	48 h	1	Positive
GSE31307	clofibrate	CFB	不明	72 h	0.00020518	Negative
	ethionine	ET	不明	72 h	0.99423674	Positive

いずれもポジティブ化合物のラット肝臓Rat230 2.0 Chipデータ。  
NCBI GEOから各データセットのCELファイルをダウンロードし、TG-GATEsのデータと同様にデータ処理後、判別モデルにかけた。

TAAは濃度依存的に陽性の判別結果が出た。CFBは陽性化合物にもかかわらず陰性と判別されたが、用量不足の可能性もある。



外部データについても判別可能。

## 小括

- ラット反復投与の肝臓の発現データからPCAを用いて血液凝固不全を評価するグレードIVマーカーの検証を行った。その過程で、SVMを用いた判別モデルを作成し、評価法を陰性、陽性の判定ができるこの方法に変更した。
- グレードIVの段階で344プローブセットであったマーカー遺伝子数を9遺伝子と、大幅に減じることができた。
- 判別モデルの性能は内部データでは矛盾するケースはあるもののまずまず良好であった。外部データでもほぼ正しく判別可能であった。
- 血液凝固異常はフェノタイプが容易に測定できるが、機序解明や、多数のマーカーを一斉に解析する場合には有用と考えられる。

## 検証を行ったバイオマーカー(グレードIV→III)

- グルタチオン(GSH)枯渇マーカー(ラット単回投与, 肝臓)  
Kiyosawa *et al.*, *J. Toxicol. Sci.* **32**, 469-486, 2007  
Gao *et al.*, *Toxicol. App. Pharmacol.* **247**, 211-221, 2010
- リン脂質症マーカー(ラット反復投与, 肝臓)  
Hirode *et al.*, *Toxicol. App. Pharmacol.* **229**, 290-299, 2008
- リン脂質症マーカー(ラット初代培養肝細胞)
- 血液凝固不全マーカー(ラット反復投与, 肝臓)  
Hirode *et al.*, *J. Toxicol. Sci.*, **34**, 281-293, 2009
- PPAR $\alpha$ アゴニストマーカー(ラット単回肝臓, ラット肝細胞, ヒト肝細胞)  
Tamura *et al.*, *J. Toxicol. Sci.* **31**, 471-490, 2006

## ラット用グレードIVマーカー抽出の方法

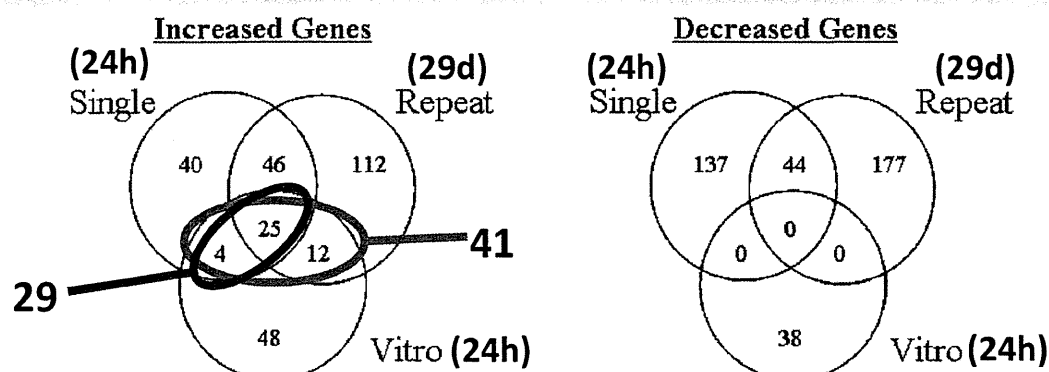
ラット肝臓(*in vivo*)および初代培養肝細胞(*in vitro*)の遺伝子発現データにおいて, PPAR $\alpha$ アゴニストで共通に変動する遺伝子を抽出

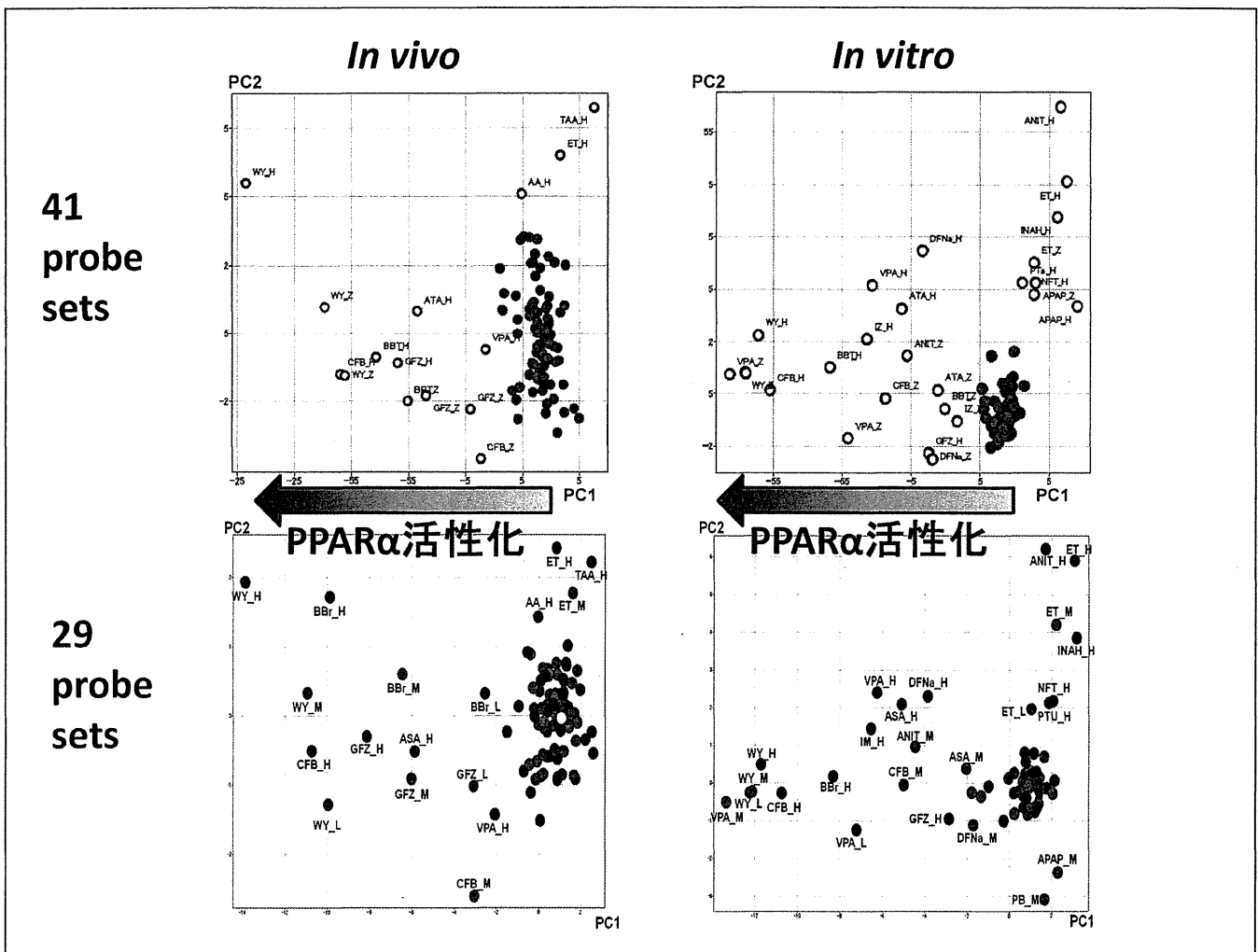
使用化合物: clofibrate (CFB), WY-14643 (WY), gemfibrozil (GFZ)

データ取得: Affymetrix Rat Expression array 230AまたはRat Genome 230 2.0 array, MAS 5.0を使用.

データ処理: global (mean)補正, 半数以上のサンプルでAbsentのプローブセットを除外. 時点ごとに, 3化合物中2化合物以上で共通に中用量, 高用量の両方で1.5倍以上変動し, かつ(*in vivo*の場合は) *t*検定で $p < 0.05$ のプローブセットを抽出.

In vivo 24h & in vitro 24h または In vivo 29d & in vitro 24hの共通変動遺伝子を抽出.





## 判別モデルの構築と検証

### SVMを用いて判別モデル構築

学習セット: CFB, WY, GFZ, aspirin (ASA), benzbromarone (BBr)を陽性, 22化合物を陰性として学習。  
 単回(24h)とvitroの共通29プローブセットからESTを除いてvivo, vitroそれぞれSVMによる判別モデルに適用し, 変動倍率, U検定のp値, SVM Marginを統合したランキングに従いROCカーブのAUC最大となる遺伝子数に絞った。

### TG-GATEsのデータに適用して判別し, 検証

PPARα活性化アッセイキット(EnBio RCAS for PPARα; 藤倉化成)の結果および文献情報と比較。

### 外部データに適用して判別し, 検証

NCBI GEOのデータのうち, Affymetrix Rat Genome 230 2.0 arrayで取得された, 陽性化合物投与後のラット肝臓またはラット初代培養肝細胞の遺伝子発現データを用いた。  
 CELファイルをダウンロードし, TG-GATEsのデータと同様にデータ処理後, 判別モデルにかけた。

## 判別モデルの学習セット

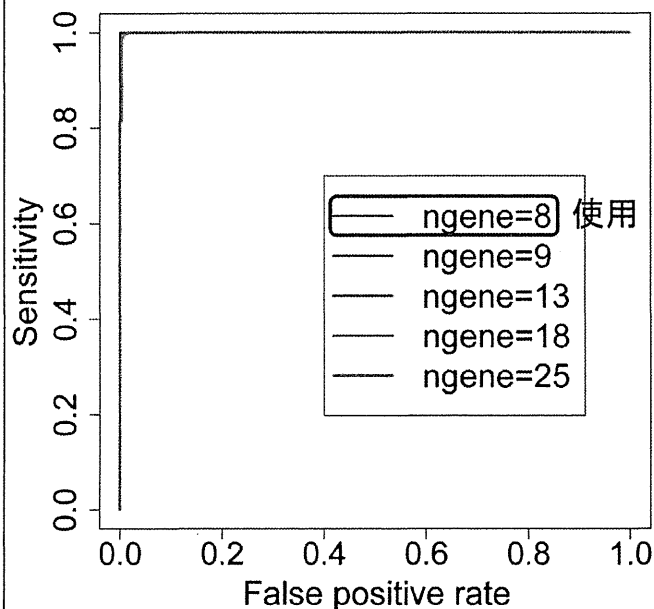
化合物番号	化合物略称	化合物名	H:24H
00006	CFB	clofibrate	P
00014	ASA	aspirin	P
00021	BBr	benzbromarone	P
00030	WY	WY-14643	P
00031	GFZ	gemfibrozil	P
00001	APAP	acetaminophen	N
00002	INAH	isoniazid	N
00003	CCL4	carbon tetrachloride	N
00004	PB	phenobarbital	N
00007	MTX	methotrexate	N
00008	RIF	rifampicin	N
00009	ANIT	naphthyl isothiocyanate	N
00010	AA	allyl alcohol	N
00012	OPZ	omeprazole	N
00013	ET	ethionine	N
00016	CPZ	chlorpromazine	N
00017	TAA	thioacetamide	N
00018	CBZ	carbamazepine	N
00020	NFT	nitrofurantoin	N
00022	HGB	hexachlorobenzene	N
00023	DZP	diazepam	N
00024	CPA	cyclophosphamide	N
00025	MP	methapyrilene	N
00026	PHE	phenytoin	N
00027	CMA	coumarin	N
00028	APL	allopurinol	N
00029	PTU	propylthiouracil	N

陽性 (5化合物)と  
陰性 (22化合物)  
の24h高用量デー  
タで学習させた。

## 判別モデルのROCカーブ

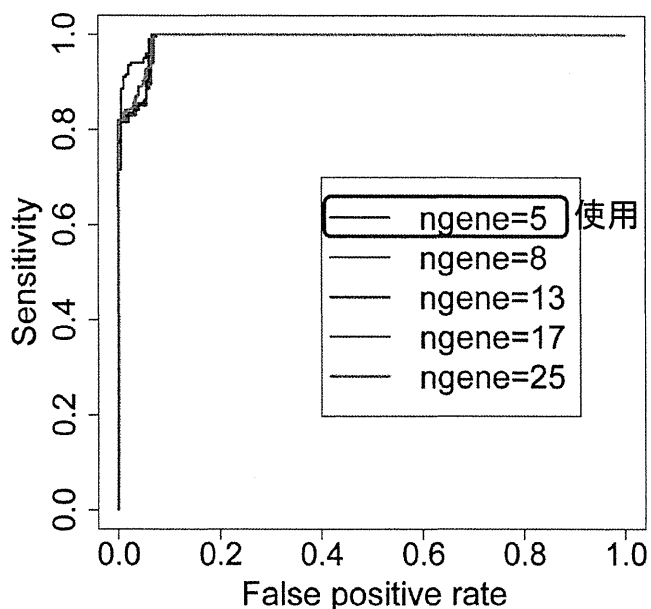
### *In vivo* モデル

SVM+Mann-Whitney U-test



### *In vitro* モデル

SVM+Mann-Whitney U-test



いずれも非常に良い判別結果を示した。



# 抽出されたマーカー遺伝子

*In vivo*用: 8プローブセット

*In vitro*用: 5プローブセット

- ★★ 1388211\_s\_at Acot1 /// Acot2
- ★★ 1368283\_at Ehhadh
- 1389253\_at Vnn1
- 1377037\_at Acot4
- ★★ 1368934\_at Cyp4a1 /// Cyp4a10
- ★ 1367659\_s\_at Dci
- 1370818\_at Decr2
- ★ 1386880\_at Acaa2

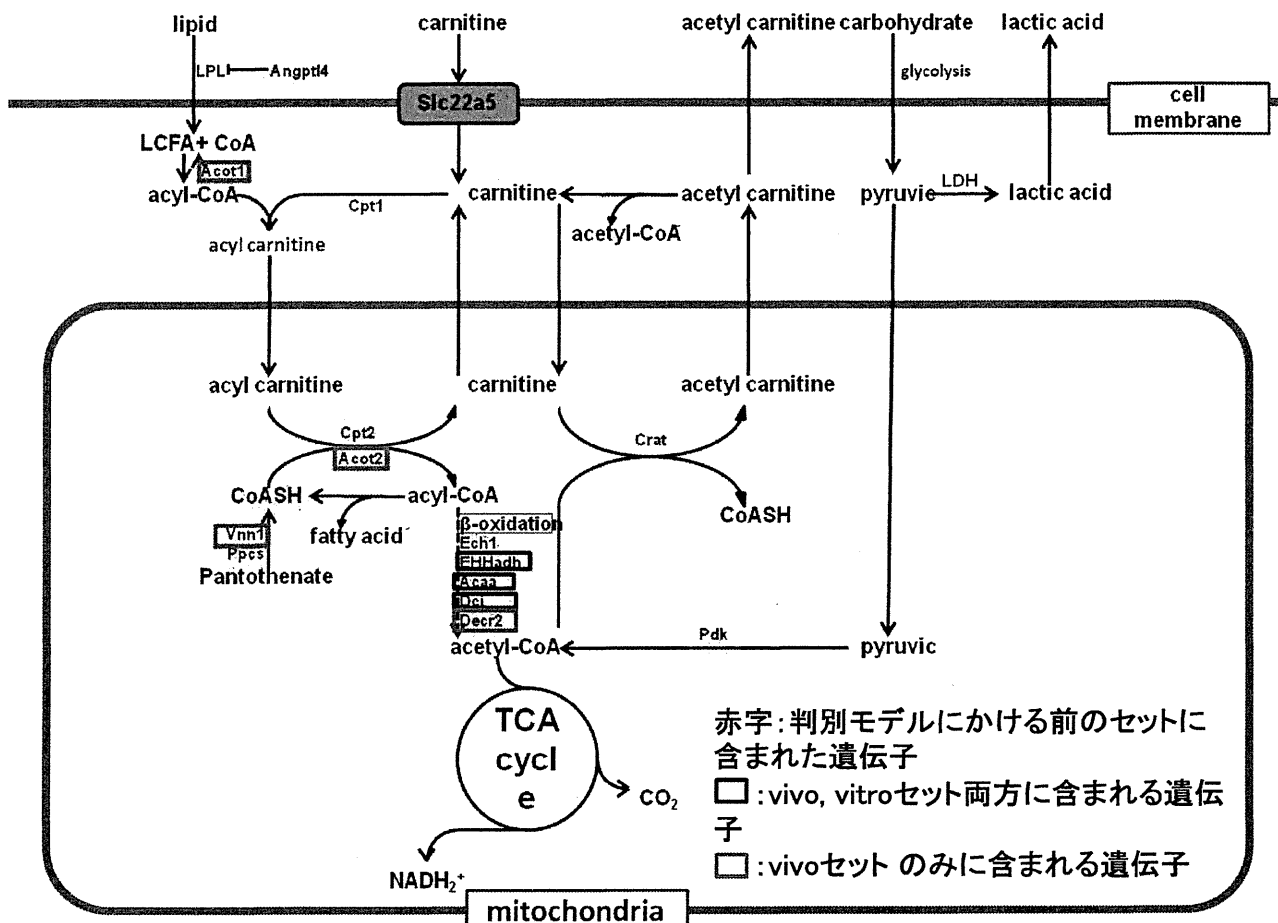
- ★★ 1368283\_at Ehhadh
- ★★ 1370397\_at Cyp4a3
- ★★ 1387783\_a\_at Acaa1 /// RGD1562373
- ★ 1367659\_s\_at Dci
- 1367777\_at Decr1

Acot: acyl-CoA thioesterase, Ehhadh: enoyl-Coenzyme A hydratase, Vnn: vanin, Cyp: cytochrome P450, Dci: dodecenoyl-Coenzyme A delta isomerase, Decr: 2,4-dienoyl CoA reductase, Acaa: acetyl-Coenzyme A acyltransferase

- ★: KEGGのPPAR signaling pathwayに含まれる
- ★: KEGGのfatty acid metabolism pathwayに含まれる

*In vivo*用, *in vitro*用で共通の遺伝子が複数ある。  
PPARとの関連の知られた遺伝子が多い。

## マーカー遺伝子の生物学的役割



# TG-GATEs in vivoデータの判別結果-1

化合物番号	化合物名	化学名	low															middle															high														
			3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d																					
00006	CFB	clofibrate	0.098	0.017	0.066	0.021	0.040	0.062	0.052	0.048	0.049	0.272	0.020	0.356	0.031	0.022	0.032	0.022	0.119	0.429	0.066	0.066	0.066	0.066	0.066	0.066																					
00014	ASA	aspirin	0.020	0.029	0.096	0.012	0.005	0.011	0.006	0.011	0.027	0.036	0.011	0.031	0.022	0.032	0.022	0.011	0.023	0.067	0.066	0.066	0.066	0.066	0.066																						
00021	BBZ	benzobromarone	0.026	0.054	0.101	0.053	0.065	0.069	0.141	0.107	0.041	0.030	0.030	0.030	0.031	0.022	0.032	0.022	0.066	0.066	0.066	0.066	0.066	0.066	0.066	0.066																					
00030	WY	WY-14643	0.419	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.311	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.458	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012																					
00031	GFZ	gemfibrozil	0.006	0.005	0.013	0.160	0.006	0.006	0.009	0.009	0.020	0.053	0.104	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.056	0.138	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006																					
00001	APAP	acetaminophen	0.006	0.010	0.006	0.007	0.007	0.004	0.006	0.009	0.009	0.008	0.003	0.005	0.009	0.018	0.007	0.027	0.005	0.008	0.008	0.004	0.010	0.016	0.023	0.017																					
00002	INAH	isoniazid	0.007	0.006	0.004	0.007	0.006	0.003	0.007	0.012	0.006	0.005	0.008	0.012	0.004	0.005	0.008	0.005	0.006	0.010	0.004	0.031	0.003	0.006	0.004	0.008																					
00003	COL4	carbon tetrachloride	0.004	0.006	0.005	0.008	0.009	0.015	0.010	0.019	0.007	0.005	0.003	0.008	0.017	0.016	0.013	0.068	0.004	0.004	0.003	0.009	0.013	0.045	0.089	0.102																					
00004	PB	phenobarbital	0.005	0.003	0.002	0.004	0.004	0.009	0.009	0.006	0.005	0.003	0.002	0.005	0.006	0.005	0.006	0.010	0.006	0.007	0.003	0.008	0.006	0.004	0.006	0.005																					
00007	MTX	methotrexate	0.009	0.004	0.009	0.003	0.008	0.005	0.004	0.005	0.008	0.005	0.006	0.003	0.006	0.007	0.003	0.004	0.006	0.008	0.007	0.003	0.006	0.005	0.002	NA																					
00008	RIF	rifampicin	0.009	0.006	0.004	0.006	0.004	0.004	0.009	0.003	0.010	0.007	0.008	0.011	0.007	0.006	0.012	0.004	0.008	0.010	0.021	0.040	0.030	0.016	0.035	0.016																					
00009	ANIT	naphthyl isothiocyanate	0.003	0.008	0.009	0.007	0.008	0.008	0.009	0.006	0.005	0.005	0.015	0.006	0.009	0.013	0.006	0.012	0.006	0.004	0.008	0.010	0.008	0.010	0.017	0.015																					
00010	AA	allyl alcohol	0.014	0.013	0.023	0.007	0.006	0.006	0.003	0.006	0.011	0.010	0.012	0.006	0.011	0.009	0.003	0.005	0.006	0.016	0.005	0.003	0.035	0.013	0.005	0.009																					
00012	OPZ	omeprazole	0.004	0.006	0.003	0.015	0.009	0.017	0.017	0.006	0.005	0.006	0.007	0.010	0.010	0.012	0.014	0.009	0.006	0.007	0.003	0.015	0.017	0.006	0.005	0.005																					
00013	ET	ethionine	0.004	0.008	0.006	0.002	0.007	0.010	0.008	0.006	0.005	0.006	0.004	0.001	0.013	0.016	0.005	0.007	0.003	0.004	0.004	0.001	0.032	0.035	0.043	0.022																					
00016	CPZ	chlorpromazine	0.009	0.027	0.016	0.018	0.005	0.004	0.005	0.005	0.004	0.031	0.023	0.167	0.003	0.008	0.007	0.005	NA	NA	NA	NA	0.005	0.004	0.007	0.005																					
00017	TAA	thioacetamide	0.005	0.004	0.004	0.005	0.008	0.005	0.003	0.008	0.004	0.003	0.002	0.003	0.006	0.005	0.005	0.010	0.006	0.003	0.002	0.000	0.011	0.005	0.007	0.010																					
00018	CBZ	carbamazepine	0.003	0.008	0.006	0.004	0.008	0.003	0.002	0.003	0.002	0.008	0.007	0.004	0.005	0.008	0.003	0.004	0.003	0.006	0.010	0.012	0.025	0.004	0.004	0.004																					
00020	NFT	nitrofurantoin	0.014	0.008	0.007	0.015	0.007	0.006	0.011	0.006	0.024	0.013	0.008	0.027	0.008	0.004	0.005	0.004	0.008	0.022	0.016	0.062	0.005	0.005	0.008	0.008																					
00022	HCB	hexachlorobenzene	0.004	0.007	0.007	0.003	0.003	0.004	0.006	0.007	0.006	0.012	0.013	0.002	0.003	0.002	0.003	0.004	0.004	0.009	0.010	0.002	0.002	0.003	0.002	0.005																					
00023	DZP	diazepam	0.006	0.016	0.003	0.009	0.006	0.004	0.012	0.010	0.012	0.006	0.002	0.008	0.010	0.010	0.008	0.015	0.006	0.005	0.002	0.008	0.029	0.032	0.018	0.010																					
00024	CPA	cyclophosphamide	0.003	0.008	0.003	0.008	0.005	0.007	0.003	0.005	0.006	0.009	0.004	0.017	0.009	0.004	0.003	0.007	0.004	0.006	0.004	0.022	0.011	0.006	0.003	0.004																					
00025	MP	methapyrilene	0.009	0.004	0.004	0.007	0.005	0.012	0.005	0.013	0.007	0.005	0.007	0.006	0.009	0.017	0.033	0.058	0.008	0.003	0.003	0.009	0.017	0.061	0.089	0.065																					
00026	PHE	phenytoin	0.006	0.006	0.006	0.011	0.009	0.003	0.003	0.004	0.005	0.006	0.009	0.014	0.006	0.006	0.009	0.002	0.005	0.004	0.008	0.047	0.009	0.004	0.005	0.002																					
00027	GMA	coumarin	0.010	0.003	0.006	0.006	0.010	0.007	0.003	0.008	0.006	0.005	0.010	0.009	0.022	0.012	0.004	0.012	0.005	0.003	0.003	0.007	0.027	0.022	0.009	0.010																					
00028	APL	allopurinol	0.005	0.009	0.009	0.012	0.005	0.010	0.010	0.006	0.003	0.003	0.008	0.006	0.007	0.007	0.005	0.009	0.002	0.007	0.003	0.003	0.006	0.009	0.004	0.020																					
00029	PTU	propylthiouracil	0.009	0.004	0.008	0.007	0.004	0.003	0.005	0.005	0.011	0.003	0.009	0.009	0.007	0.005	0.006	0.010	0.005	0.003	0.007	0.005	0.003	0.005	0.008	0.015																					
00005	PA	valproic acid	0.005	0.005	0.013	0.008	0.009	0.015	0.007	0.007	0.009	0.011	0.047	0.026	0.011	0.010	0.011	0.011	0.020	0.058	0.008	0.223	0.008	0.004	0.063	0.131																					
00011	PhB	phenbutazone	0.004	0.005	0.008	0.005	0.004	0.006	0.005	0.006	0.009	0.004	0.013	0.006	0.006	0.005	0.003	0.007	0.005	0.008	0.006	0.004	0.012	0.005	0.003	0.008																					
00015	IM	indomethacin	0.005	0.004	0.005	0.004	0.003	0.007	0.004	0.005	0.003	0.009	0.005	0.000	0.005	0.006	0.003	0.008	0.003	0.005	0.008	0.000	0.000	0.001	0.001	NA																					
00019	DFNa	diclofenac	0.005	0.003	0.014	0.004	0.008	0.004	0.004	0.006	0.004	0.003	0.008	0.002	0.007	0.005	0.006	0.008	0.006	0.003	0.004	0.008	0.004	0.005	0.003	0.003																					
00032	BBZ	bromobenzene	0.005	0.007	0.005	0.007	0.010	0.011	0.008	0.005	0.009	0.008	0.011	0.018	0.015	0.014	0.014	0.008	0.006	0.008	0.028	0.002	0.016	0.019	0.015	0.008																					
00033	AM	amidarone	0.007	0.010	0.010	0.050	0.011	0.005	0.006	0.007	0.007	0.005	0.017	0.054	0.010	0.016	0.015	0.014	0.005	0.017	0.013	0.123	0.189	0.053	0.013	0.007																					
00034	SS	sulfasalazine	0.003	0.003	0.006	0.014	0.008	0.006	0.007	0.010	0.007	0.004	0.007	0.014	0.008	0.005	0.011	0.016	0.004	0.006	0.015	0.063	0.019	0.028	0.038	0.035																					
00035	CIM	cimetidine	0.005	0.006	0.005	0.002	0.007	0.004	0.007	0.010	0.005	0.010	0.003	0.003	0.006	0.004	0.007	0.007	0.004	0.012	0.004	0.004	0.003	0.004	0.006	0.007																					
00036	HPL	haloperidol	0.008	0.005	0.006	0.005	0.006	0.005	0.006	0.006	0.007	0.020	0.014	0.010	0.008	0.008	0.006	0.004	0.004	0.015	0.012	0.044	0.009	0.008	0.007	0.008																					
00037	FP	fluphenazine	0.007	0.006	0.009	0.005	0.005	0.005	0.007	0.007	0.005	0.006	0.020	0.011	0.008	0.009	0.005	0.004	0.005	0.011	0.027	0.017	0.011	0.008	0.007	0.008																					
00038	TRZ	thioridazine	0.011	0.009	0.010	0.011	0.005	0.005	0.009	0.007	0.010	0.009	0.010	0.016	0.004	0.010	0.006	0.010	0.015	0.026	0.014	0.017	0.007	0.008	0.007	0.008																					
00039	ADP	adapin	0.003	0.012	0.009	0.006	0.003	0.005	0.006	0.006	0.004	0.015	0.011	0.034	0.002	0.010	0.004	0.006	0.013	0.005	0.014	0.014	0.013	0.011	0.011	0.011																					
00040	LBT	labetalol	0.007	0.004	0.011	0.005	0.007	0.006	0.004	0.008	0.012	0.003	0.017	0.006	0.007	0.006	0.006	0.007	0.013	0.005	0.014	0.014	0.013	0.011	0.011	0.011																					
00041	MES	methyltestosterone	0.007	0.007	0.011	0.005	0.005	0.004	0.005	0.005	0.016	0.011	0.010	0.006	0.013	0.006	0.004	0.005	0.020	0.058	0.008	0.223	0.008	0.004	0.063	0.131																					
00042	GBC	glibenclamide	0.004	0.002	0.002	0.012	0.009	0.006	0.005	0.007	0.004	0.003	0.002	0.007	0.012	0.010	0.006	0.009	0.002	0.002	0.003	0.010	0.007	0.015	0.006	0.002																					
00043	GF	griseofulvin	0.009	0.004	0.003	0.007	0.005	0.004	0.011	0.003	0.007	0.004	0.006	0.006	0.007	0.008	0.009	0.002	0.007	0.002	0.004	0.007	0.009	0.006	0.005	0.002																					
00044	FT	flutamide	0.011	0.010	0.010	0.003	0.005																																								

# TG-GATEs in vivoデータの判別結果-3

		low								middle								high								
		3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	3h	6h	9h	24h	4d	8d	15d	29d	
00102	DIS	disopyramide	0.006	0.004	0.004	0.006	0.004	0.004	0.008	0.005	0.004	0.003	0.004	0.007	0.005	0.003	0.006	0.012	0.009	0.003	0.005	0.013	0.025	0.006	0.013	0.014
00103	MEX	mexiletine	0.005	0.006	0.003	0.004	0.005	0.012	0.006	0.011	0.009	0.009	0.007	0.004	0.004	0.008	0.003	0.011	0.009	0.003	0.007	0.007	0.008	0.009	0.008	0.027
00104	TIO	tiopronin	0.005	0.005	0.007	0.005	0.005	0.008	0.007	0.006	0.003	0.007	0.012	0.003	0.006	0.010	0.006	0.005	0.006	0.009	0.021	0.003	0.006	0.011	0.011	0.011
00105	K11	K11	0.003	0.008	0.012	0.007	0.002	0.005	0.003	0.003	0.006	0.010	0.015	0.013	0.006	0.008	0.007	0.006	0.007	0.008	0.026	0.100	0.007	0.007	0.008	0.003
00106	K12	K12	0.002	0.007	0.011	0.012	0.007	0.005	0.003	0.012	0.003	0.005	0.007	0.012	0.017	0.009	0.005	0.008	0.004	0.003	0.010	0.009	0.013	0.010	0.012	0.006
00107	K13	K13	0.005	0.006	0.007	0.006	0.007	0.009	0.005	0.003	0.007	0.008	0.005	0.011	0.007	0.008	0.005	0.007	0.006	0.008	0.011	0.008	0.005	0.007	0.008	0.004
00108	ACZ	acetazolamide	0.006	0.004	0.005	0.007	0.009	0.008	0.009	0.007	0.005	0.004	0.005	0.011	0.010	0.010	0.005	0.010	0.008	0.004	0.004	0.006	0.013	0.017	0.008	0.011
00109	DSF	disulfiram	0.008	0.005	0.012	0.004	0.006	0.005	0.009	0.007	0.005	0.004	0.010	0.013	0.005	0.005	0.008	0.003	0.007	0.006	0.005	0.003	0.012	0.003	0.004	0.010
00110	PMZ	promethazine	0.004	0.005	0.008	0.005	0.007	0.005	0.004	0.006	0.004	0.006	0.009	0.008	0.011	0.005	0.007	0.011	0.003	0.006	0.013	0.019	0.020	0.006	0.018	0.017
00111	K14	K14	0.005	0.003	0.004	0.004	0.006	0.007	0.004	0.007	0.004	0.005	0.003	0.005	0.004	0.005	0.005	0.005	0.006	0.004	0.002	0.006	0.004	0.002	0.005	
00112	K15	K15	0.006	0.017	0.054	0.009	0.019	0.011	0.015	0.009	0.006	0.090	0.249	0.232	0.221	0.070	0.110	0.055	0.014	0.227	0.398	0.395	0.431	0.352	0.352	0.352
00113	COL	colchicine	0.005	0.007	0.005	0.006	0.007	0.003	0.004	0.007	0.011	0.006	0.002	0.006	0.011	0.005	0.004	0.005	0.006	0.003	0.001	0.001	0.007	0.022	0.010	0.009
00114	TLB	tolbutamide	0.008	0.005	0.004	0.007	0.008	0.005	0.006	0.004	0.006	0.006	0.003	0.005	0.007	0.004	0.007	0.003	0.006	0.007	0.004	0.010	0.014	0.007	0.006	0.005
00115	SLP	sulpiride	0.005	0.004	0.008	0.005	0.003	0.003	0.004	0.006	0.003	0.003	0.003	0.006	0.003	0.004	0.007	0.008	0.003	0.010	0.006	0.006	0.003	0.004	0.006	0.007
00116	ACA	acarbose	0.011	0.006	0.005	0.006	0.004	0.005	0.004	0.007	0.005	0.018	0.010	0.012	0.005	0.004	0.004	0.009	0.008	0.010	0.018	0.021	0.006	0.005	0.005	0.006
00117	SST	simvastatin	0.007	0.008	0.012	0.009	0.018	0.010	0.007	0.008	0.015	0.042	0.030	0.024	0.132	0.031	0.063	0.036	0.012	0.018	0.199					
00118	AJM	ajmaline	0.011	0.006	0.003	0.005	0.006	0.007	0.004	0.004	0.008	0.007	0.003	0.010	0.006	0.009	0.003	0.007	0.006	0.005	0.002	0.008	0.007	0.008	0.006	0.004
00119	DTL	dantrolene	0.007	0.004	0.005	0.019	0.014	0.016	0.014	0.011	0.003	0.005	0.008	0.023	0.015	0.014	0.020	0.027	0.005	0.007	0.006	0.018	0.018	0.018	0.041	0.011
00120	TZM	triazolam	0.004	0.007	0.012	0.006	0.017	0.009	0.010	0.011	0.003	0.004	0.006	0.005	0.010	0.008	0.011	0.017	0.005	0.003	0.009	0.006	0.018	0.017	0.007	0.009
00121	CPM	clomipramine	0.003	0.005	0.006	0.010	0.003	0.009	0.004	0.006	0.004	0.013	0.008	0.005	0.004	0.015	0.006	0.008	0.005	0.010	0.004	0.004	0.003	0.016	0.007	0.009
00122	TMD	trimethadione	0.005	0.005	0.008	0.004	0.005	0.005	0.003	0.005	0.003	0.003	0.005	0.004	0.005	0.003	0.003	0.004	0.004	0.003	0.007	0.005	0.008	0.003	0.003	0.004
00123	TBF	terbufine	0.006	0.005	0.015	0.013	0.024	0.019	0.022	0.034	0.011	0.019	0.026	0.095	0.247	0.117	0.101	0.136	0.009	0.095	0.098					
00124	MLX	mexicam	0.008	0.007	0.013	0.004	0.008	0.004	0.014	0.034	0.009	0.010	0.004	0.004	0.005	0.004	0.015	0.003	0.004	0.011	0.015	0.001	0.003	0.003	0.009	NA
00125	LNK	loroxicam	0.006	0.006	0.007	0.003	0.005	0.004	0.008	0.005	0.004	0.005	0.008	0.003	0.003	0.005	0.005	0.005	0.007	0.007	0.010	0.001	0.003	0.001	0.002	NA
00126	CLM	chlormedione	0.004	0.006	0.003	0.004	0.004	0.003	0.002	0.004	0.006	0.006	0.003	0.004	0.006	0.003	0.003	0.003	0.005	0.002	0.002	0.002	0.005	0.005	0.005	0.003
00127	DNZ	danazol	0.008	0.009	0.005	0.004	0.005	0.003	0.006	0.004	0.008	0.004	0.004	0.003	0.004	0.006	0.005	0.003	0.003	0.004	0.001	0.001	0.008	0.004	0.004	0.004
00128	K16	K16	0.006	0.010	0.006	0.011	0.005	0.008	0.009	0.007	0.003	0.017	0.007	0.008	0.005	0.007	0.012	0.005	0.014	0.012	0.002	0.008	0.007	0.010	0.009	0.009
00129	BDZ	bendazac	0.004	0.015	0.035	0.024	0.007	0.006	0.007	0.010	0.013	0.055	0.335	0.355	0.016	0.022	0.012	0.029	0.014	0.043	0.313	0.448	0.356	0.161	0.161	0.161
00130	BZD	benzodiarone	0.045	0.059	0.102	0.050	0.061	0.094	0.035	0.080	0.184	0.362				0.421	0.410		0.198							
00131	ETP	etoposide	0.003	0.008	0.003	0.007	0.004	0.003	0.005	0.003	0.002	0.007	0.004	0.006	0.004	0.005	0.005	0.006	0.002	0.008	0.002	0.007	0.003	0.003	0.010	0.006
00132	CSP	cisplatin	0.006	0.005	0.005	0.004	0.006	0.009	0.004	0.005	0.008	0.004	0.013	0.003	0.010	0.003	0.005	0.007	0.007	0.002	0.008	0.005	0.005	0.006	0.003	0.003
00133	CBP	carboplatin	0.006	0.007	0.005	0.003	0.007	0.004	0.005	0.007	0.008	0.008	0.009	0.005	0.010	0.005	0.006	0.010	0.008	0.012	0.009	0.005	0.013	0.010	0.018	0.018
00134	BEA	bromoethanamine	0.006	0.007	0.005	0.008	0.007	0.016	0.006	0.007	0.007	0.006	0.005	0.012	0.004	0.010	0.003	0.010	0.006	0.011	0.023	0.035	0.015	0.001	0.001	0.001
00135	ETH	ethionamide	0.003	0.003	0.003	0.011	0.010	0.012	0.007	0.003	0.003	0.007	0.002	0.005	0.005	0.034	0.016	0.014	0.004	0.009	0.003	0.005	0.001	0.010	0.010	0.010
00136	NIM	nimesulide	0.003	0.004	0.009	0.007	0.004	0.007	0.006	0.007	0.003	0.006	0.023	0.010	0.006	0.012	0.009	0.006	0.004	0.010	0.022	0.027	0.013	0.009	0.009	0.016
00137	ETN	ethanol	0.008	0.004	0.005	0.007	0.008	0.007	0.011	0.009	0.005	0.006	0.010	0.010	0.004	0.005	0.011	0.005	0.010	0.003	0.006	0.006	0.010	0.016	0.022	0.018
00138	PCT	phenacetin	0.006	0.010	0.016	0.016	0.009	0.004	0.004	0.008	0.007	0.017	0.010	0.010	0.005	0.005	0.009	0.009	0.009	0.020	0.124	0.034	0.005	0.012	0.010	0.010
00139	BCT	bucetin	0.006	0.008	0.012	0.005	0.009	0.004	0.008	0.004	0.005	0.015	0.011	0.012	0.011	0.006	0.011	0.004	0.008	0.016	0.008	0.013	0.008	0.008	0.008	0.007
00140	NPAA	phenylanthranilic acid	0.013	0.011	0.007	0.022	0.008	0.006	0.005	0.005	0.010	0.022	0.058	0.262	0.015	0.015	0.011	0.011	0.023	0.007	0.049					0.020
00141	CLT	cephalothin	0.001	0.003	0.007	0.007	0.008	0.004	0.004	0.009	0.003	0.003	0.007	0.007	0.005	0.002	0.006	0.005	0.002	0.002	0.006	0.012	0.008	0.008	0.008	0.009
00142	CSA	cyclosporine A	0.003	0.003	0.003	0.006	0.005	0.004	0.006	0.004	0.003	0.004	0.002	0.003	0.006	0.009	0.018	0.012	0.002	0.002	0.002	0.002	0.004	0.018	0.021	0.009
00143	PAN	puromycin aminonucleoside	0.004	0.012	0.008	0.004	0.008	0.015	0.005	0.002	0.005	0.009	0.005	0.009	0.005	0.006	0.003	0.006	0.004	0.011	0.011	0.007	0.003	0.014	NA	NA
00144	AAF	acetamidofluorene	0.008	0.006	0.008	0.004	0.026	0.006	0.011	0.017	0.009	0.005	0.032	0.027	0.091	0.035	0.025	0.008	0.005	0.008	0.007	0.001	0.005	0.008	0.041	0.052
00145	DEN	nitrosodihyflamine	0.008	0.004	0.002	0.008	0.004	0.012	0.004	0.003	0.009	0.008	0.003	0.007	0.006	0.015	0.004	0.004	0.005	0.009	0.002	0.002	0.007	0.024	0.002	NA

## TG-GATEs *in vitro*データの判別結果-2

			low			middle			high			hr
			2	8	24	2	8	24	2	8	24	
			00038	TRZ	thioridazine	0.054	0.047	0.047	0.040	0.056	0.040	
00039	ADP	adapin	0.043	0.042	0.047	0.046	0.046	0.060	0.043	0.029	0.016	
00040	LBT	labetalol	0.041	0.047	0.039	0.056	0.034	0.035	0.045	0.021	0.010	
00041	MTS	methyltestosterone	0.043	0.048	0.045	0.054	0.050	0.043	0.061	0.041	0.026	
00042	GBC	glibenclamide	0.050	0.044	0.045	0.054	0.051	0.048	0.070	0.045	0.131	
00043	GF	griseofulvin	0.064	0.046	0.046	0.070	0.046	0.048	0.062	0.039	0.032	
00044	FT	flutamide	0.048	0.075	0.042	0.052	0.068	0.041	0.035	0.062	0.035	
00045	PH	perhexiline	0.060	0.045	0.040	0.054	0.035	0.038	0.069	0.028	0.028	
00046	AZP	azathioprine	0.040	0.066	0.054	0.040	0.064	0.035	0.041	0.060	0.020	
00047	KC	ketoconazole	0.060	0.060	0.049	0.062	0.057	0.039	0.049	0.023	0.004	
00048	TC	tetracycline	0.037	0.038	0.047	0.056	0.063	0.043	0.054	0.053	0.055	
00049	LS	lomustine	0.047	0.035	0.038	0.057	0.049	0.045	0.048	0.030	0.077	
00050	CPX	ciprofloxacin	0.044	0.038	0.045	0.053	0.051	0.046	0.053	0.051	0.050	
00051	PML	pemoline	0.038	0.068	0.059	0.036	0.083	0.046	0.066	0.068	0.048	
00052	CMN	chlormezanone	0.039	0.066	0.042	0.045	0.101	0.058	0.047	0.082	0.068	
00053	MFM	metformin	0.049	0.031	0.041	0.044	0.036	0.049	0.044	0.029	0.012	
00054	TMX	tamoxifen	0.053	0.042	0.057	0.039	0.048	0.052	0.040	0.044	0.047	
00055	EE	ethinylestradiol	0.054	0.056	0.034	0.055	0.086	0.061	0.066	0.053	0.033	
00056	MDP	methyl dopa	0.053	0.036	0.035	0.049	0.056	0.044	0.043	0.049	0.061	
00057	MTZ	methimazole	0.035	0.052	0.055	0.048	0.023	0.038	0.046	0.032	0.051	
00058	MCT	monocrotaline	0.063	0.040	0.055	0.042	0.038	0.033	0.039	0.024	0.023	
00059	VA	vitamin A	0.040	0.050	0.048	0.031	0.071	0.043	0.041	0.095	0.076	
00060	TAC	tacrine	0.054	0.035	0.049	0.047	0.029	0.045	0.066	0.014	0.012	
00061	MXS	moxisylyte	0.053	0.052	0.038	0.051	0.051	0.027	0.061	0.023	0.017	
00062	IPA	iproniazid	0.067	0.037	0.065	0.051	0.028	0.156	0.055	0.030	0.135	
00063	K01	K01	0.056	0.062	0.061	0.032	0.055	0.042	0.034	0.049	0.061	
00064	CMP	chloramphenicol	0.037	0.067	0.042	0.063	0.047	0.032	0.043	0.035	0.021	
00065	NFZ	nitrofurazone	0.048	0.041	0.051	0.029	0.045	0.023	0.036	0.031	0.008	
00066	K02	K02	0.035	0.066	0.026	0.025	0.051	0.035	0.041	0.072	0.060	
00067	K03	K03	0.033	0.072	0.068	0.034	0.060	0.056	0.029	0.038	0.016	
00068	K04	K04	0.043	0.056	0.044	0.053	0.082	0.045	0.041	0.032	0.075	
00069	IMI	imipramine	0.050	0.052	0.058	0.045	0.055	0.034	0.042	0.018	0.006	
00070	AMT	amitriptyline	0.054	0.052	0.062	0.053	0.028	0.055	0.055	0.013	0.021	
00071	HYZ	hydralazine	0.044	0.061	0.054	0.034	0.046	0.022	0.041	0.018	0.002	
00072	IBU	ibuprofen	0.061	0.022	0.031	0.062	0.006	0.000	0.072	0.466	0.022	
00073	NPX	naproxen	0.057	0.110	0.234	0.072	0.017	0.011	0.066	0.071	0.010	
00074	QND	quindine	0.053	0.060	0.054	0.043	0.052	0.035	0.062	0.028	0.001	
00075	K05	K05	0.049	0.057	0.060	0.046	0.068	0.059	0.031	0.060	0.044	

In vivo  
でも陽性  
 NSAID

数字はprobability, ピンク: ポジティブ判定(probability>0.5)

## TG-GATEs *in vitro*データの判別結果-3

			low			middle			high			hr
			2	8	24	2	8	24	2	8	24	
			00076	K06	K06	0.050	0.042	0.047	0.043	0.050	0.029	
00077	K07	K07	0.041	0.045	0.044	0.055	0.063	0.060	0.048	0.057	0.061	
00078	FJR	furosemide	0.050	0.049	0.051	0.067	0.084	0.122	0.083	0.098	0.207	
00079	FFB	fenofibrate	0.062	0.142	0.175	0.072	0.023	0.035	0.097	0.016	0.000	
00080	CPP	chlorpropamide	0.061	0.037	0.025	0.078	0.052	0.031	0.068	0.043	0.040	
00081	NIC	nicotinic acid	0.054	0.044	0.042	0.064	0.053	0.060	0.064	0.098	0.304	
00082	EME	erythromycin ethylsuccinate	0.069	0.044	0.056	0.061	0.051	0.056	0.060	0.058	0.054	
00083	FRJ	ethambutol	0.039	0.049	0.053	0.033	0.043	0.035	0.022	0.020	0.007	
00084	MEF	mefenamic acid	0.052	0.061	0.054	0.043	0.071	0.054	0.058	0.415	0.022	
00085	FAM	famotidine	0.054	0.044	0.046	0.038	0.053	0.049	0.043	0.047	0.051	
00086	RAN	ranitidine	0.035	0.048	0.034	0.062	0.056	0.024	0.095	0.039	0.001	
00087	K08	K08	0.048	0.123	0.403	0.039	0.074	0.099	0.042	0.022	0.000	
00088	K09	K09	0.052	0.041	0.036	0.069	0.055	0.031	0.069	0.039	0.014	
00089	K10	K10	0.034	0.045	0.024	0.039	0.048	0.019	0.041	0.038	0.022	
00090	CHL	chlorpheniramine	0.035	0.027	0.039	0.036	0.027	0.017	0.030	0.020	0.003	
00091	NIF	nifedipine	0.043	0.027	0.044	0.060	0.021	0.031	0.100	0.017	0.045	
00092	DIL	diltiazem	0.050	0.035	0.044	0.048	0.054	0.031	0.039	0.018	0.002	
00093	TAN	tannic acid	0.037	0.037	0.067	0.037	0.043	0.041	0.036	0.021	0.003	
00094	CAP	captopril	0.055	0.069	0.070	0.050	0.097	0.195	0.068	0.353	0.005	
00095	ENA	enalapril	0.042	0.048	0.056	0.039	0.066	0.052	0.048	0.083	0.007	
00096	TEO	theophylline	0.044	0.062	0.062	0.043	0.135	0.172	0.065	0.071	0.356	
00097	CAF	caffeine	0.053	0.052	0.108	0.056	0.096	0.354	0.048	0.145	0.022	
00098	PAP	papaverine	0.050	0.044	0.032	0.055	0.042	0.034	0.057	0.071	0.005	
00099	PEN	penicillamine	0.050	0.050	0.057	0.047	0.059	0.064	0.067	0.075	0.070	
00100	SUL	sulindac	0.061	0.051	0.021	0.059	0.078	0.055	0.068	0.234	0.004	
00101	TRI	triarterene	0.053	0.063	0.048	0.058	0.077	0.060	0.042	0.061	0.049	
00102	DIS	disopyramide	0.059	0.037	0.033	0.042	0.027	0.012	0.045	0.011	0.001	
00103	MEX	mexiletine	0.050	0.045	0.036	0.053	0.055	0.045	0.033	0.057	0.035	
00104	TIO	tiopronin	0.053	0.046	0.054	0.049	0.051	0.059	0.059	0.052	0.061	
00105	K11	K11	0.061	0.049	0.043	0.062	0.043	0.032	0.053	0.021	0.003	
00106	K12	K12	0.036	0.041	0.040	0.042	0.050	0.030	0.038	0.061	0.032	
00107	K13	K13	0.042	0.079	0.037	0.048	0.073	0.042	0.045	0.071	0.015	
00108	ACZ	acetazolamide	0.047	0.054	0.044	0.049	0.063	0.053	0.046	0.059	0.047	
00109	DSF	disulfiram	0.041	0.039	0.040	0.053	0.055	0.046	0.073	0.028	0.019	
00110	PMZ	promethazine	0.051	0.042	0.046	0.052	0.057	0.042	0.050	0.025	0.016	
00111	K14	K14	0.065	0.056	0.054	0.050	0.047	0.045	0.062	0.034	0.039	
00112	K15	K15	0.038	0.066	0.070	0.053	0.192	0.241	0.065	0.028	0.456	
00113	COL	colchicine	0.070	0.030	0.010	0.065	0.039	0.011	0.049	0.045	0.001	

In vivo  
でも陽性  
 NSAID

数字はprobability, ピンク: ポジティブ判定(probability>0.5)

## TG-GATEs *in vitro* データの判別結果-4

			low			middle			high			hr
			2	8	24	2	8	24	2	8	24	
			SST →	00114	TLB	tolbutamide	0.067	0.057	0.032	0.066	0.046	
	00115	SLP	sulpiride	0.053	0.036	0.056	0.061	0.030	0.044	0.060	0.009	0.003
	00116	ACA	acarbose	0.042	0.051	0.059	0.043	0.045	0.050	0.045	0.031	0.043
	00117	SST	simvastatin	0.041	0.061	0.142	0.043	0.293	0.961	0.037	0.707	0.008
	00118	AJM	ajmaline	0.040	0.052	0.038	0.030	0.059	0.021	0.032	0.029	0.005
	00119	DTL	dantrolene	0.049	0.062	0.036	0.040	0.061	0.033	0.038	0.062	0.023
	00120	TZM	triazolam	0.047	0.078	0.048	0.061	0.070	0.049	0.053	0.061	0.049
	00121	CPM	clomipramine	0.038	0.045	0.067	0.041	0.032	0.047	0.072	0.015	0.007
	00122	TMD	trimethadione	0.038	0.043	0.030	0.035	0.044	0.032	0.043	0.049	0.025
	00123	TBF	terbinafine	0.028	0.049	0.056	0.028	0.059	0.041	0.036	0.075	0.090
	00124	MLX	meloxicam	0.048	0.052	0.053	0.046	0.073	0.045	0.041	0.071	0.053
	00125	LNK	lornoxiam	0.056	0.036	0.054	0.044	0.059	0.038	0.038	0.048	0.025
	00126	CLM	chlormadinone	0.050	0.037	0.071	0.053	0.042	0.031	0.046	0.012	0.012
	00127	DNZ	danazol	0.033	0.064	0.033	0.029	0.047	0.048	0.023	0.018	0.027
	00128	K16	K16	0.064	0.077	0.075	0.071	0.332	0.454	0.092	0.114	0.000
BZD →	00129	BDZ	benzazac	0.060	0.067	0.039	0.064	0.069	0.096	0.069	0.117	0.000
	00130	BZD	benziodarone	0.049	0.038	0.036	0.052	0.267	0.822	0.063	0.228	0.000
	00131	ETP	etoposide	0.043	0.062	0.033	0.053	0.066	0.035	0.068	0.077	0.058
	00132	GSP	cisplatin	0.049	0.058	0.031	0.047	0.055	0.014	0.045	0.127	0.088
	00133	CBP	carboplatin	0.064	0.036	0.018	0.071	0.037	0.009	0.046	0.054	0.007
	00134	BEA	bromoethanamine	0.063	0.037	0.048	0.064	0.050	0.058	0.070	0.022	0.034
	00135	ETH	ethionamide	0.045	0.054	0.039	0.056	0.060	0.041	0.042	0.044	0.037
	00136	NIM	nimesulide	0.040	0.044	0.066	0.030	0.062	0.055	0.027	0.042	0.051
	00137	ETN	ethanol	0.047	0.052	0.037	0.046	0.051	0.050	0.040	0.050	0.107
	00138	PCT	phenacetin	0.051	0.065	0.115	0.058	0.084	0.038	0.062	0.122	0.044
	00139	BCT	bucetin	0.049	0.044	0.047	0.043	0.058	0.048	0.049	0.049	0.043
	00140	NPAA	phenylanthranilic acid	0.056	0.054	0.043	0.065	0.081	0.060	0.054	0.559	0.370
	00141	CLT	cephalothin	0.050	0.054	0.034	0.051	0.060	0.054	0.047	0.051	0.002
	00142	CSA	cyclosporine A	0.043	0.027	0.022	0.050	0.034	0.024	0.066	0.022	0.010
	00143	PAN	puromycin aminonucleoside	0.050	0.064	0.018	0.036	0.066	0.020	0.056	0.137	0.055
	00144	AAF	acetamidofluorene	0.057	0.095	0.316	0.066	0.193	0.307	0.043	0.213	0.056
	00145	DEN	nitrosodiethylamine	0.049	0.068	0.034	0.042	0.063	0.028	0.042	0.034	0.018
	00146	TCP	ticlopidine	0.062	0.066	0.062	0.049	0.097	0.055	0.059	0.110	0.232
	00147	GMC	gentamicin	0.050	0.063	0.037	0.052	0.076	0.026	0.069	0.135	0.005
	00148	VMC	vancomycin	0.064	0.062	0.039	0.052	0.071	0.050	0.045	0.062	0.060
	00149	DOX	doxorubicin	0.079	0.055	0.037	0.074	0.051	0.045	0.070	0.074	0.052
	00150	K17	K17	0.053	0.064	0.058	0.056	0.029	0.043	0.052	0.024	0.001

数字はprobability, ピンク: ポジティブ判定(probability>0.5)

*In vivo*  
でも陽性

NSAID

## 陽性と判別されたNSAIDなどの非フィブラート化合物

いわゆるPPAR $\alpha$ アゴニスト(フィブラート系化合物)の他, *in vivo* ではamiodarone (AM), terbinafineなど, *in vitro* ではvalproic acid (VPA), NSAIDsなどが陽性と判定された. simvastatin (SST) とbenziodarone (BZD)は*in vivo*, *in vitro*両方で陽性だった. NSAIDなどは、PPAR $\alpha$ アゴニスト活性ありとの報告がある.

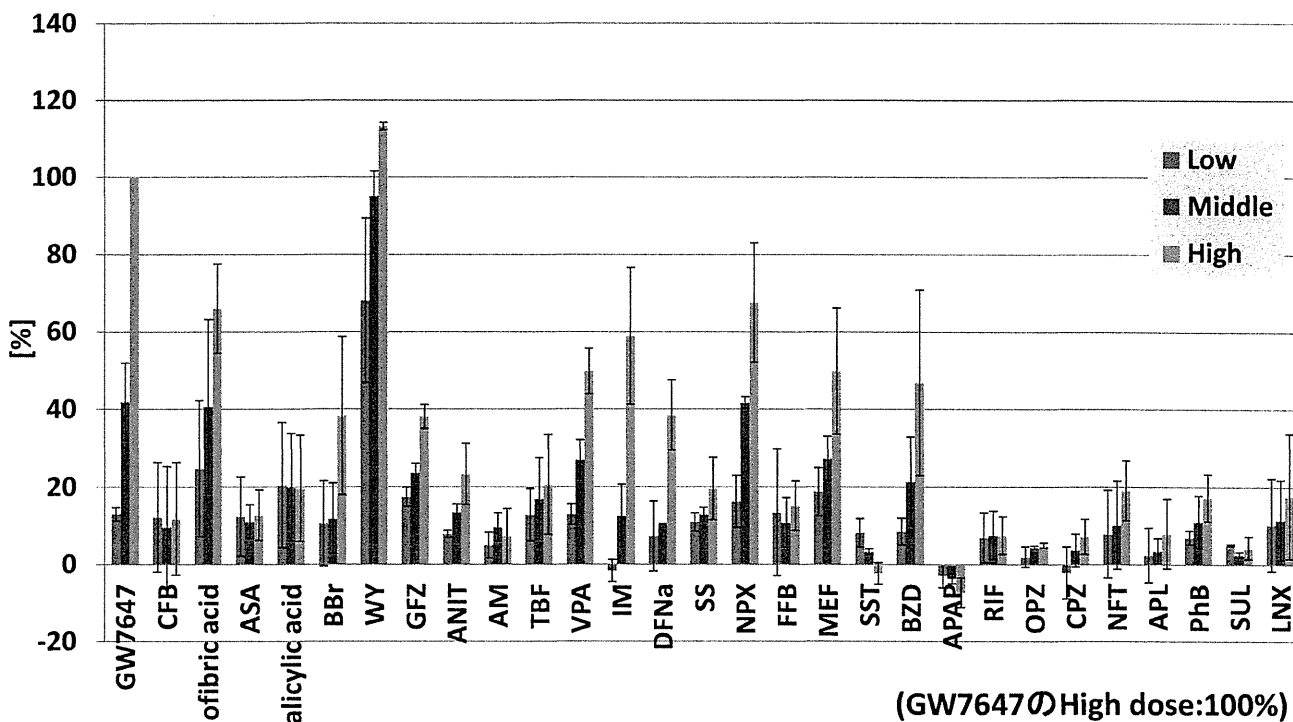
Lehmann *et al.*, "Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs."

*J. Biol. Chem.*, 272, 3406-3410, 1997.



これらの結果をもとに、学習に用いた陽性セットの化合物、陰性化合物, *in vivo*と*in vitro*で一致しないもの、NSAIDsなどについて、セルフリーのPPAR $\alpha$ 活性化アッセイを行った。(EnBio RCAS for PPAR $\alpha$ ; 藤倉化成)

# 化合物のPPAR $\alpha$ に対するリガンド作用の検証

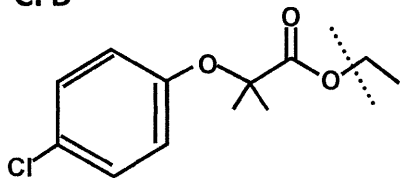


EnBio RCAS for PPAR $\alpha$  (藤倉化成)を用いたセルフフリーアッセイでPPAR $\alpha$ 活性化のフェノタイプを検証した。HumanのPPAR $\alpha$ を用いたキット。

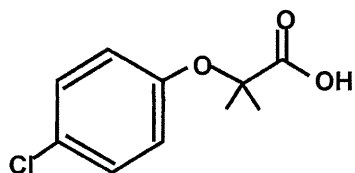
abbrv.	compound name	vivo H:24h	vitro H:24h	Assay
CFB	clofibrate	○	○	×
ASA	aspirin	○	○	×
BBr	benzbromarone	○	○	○
WY	WY-14643	○	○	○
GFZ	gemfibrozil	○	○	○
ANIT	naphtyl isothiocianate	×	M:8,24h	○
AM	amiodarone	H:8,15,29D	×	×
TBF	terbinafine	○	×	×
VPA	valproic acid	×	○	○
IM	indometacin	×	○	○
DFNa	diclofenac	×	M:24h	○
SS	sulfasalazine	×	○	×
NPX	naproxen	×	○	○
FFB	fenofibrate	○	○	×
MEF	mefenamic acid	×	○	○
SST	simvastatin	○	○	×
BZD	benziodarone	○	○	○
APAP	acetaminophen	×	×	×
RIF	rifampicin	×	×	×
OPZ	omeprazol	×	×	×
CPZ	chlorpromazine	×	×	×
NFT	nitrofurantoin	×	×	×
APL	allopurinol	×	×	×
PhB	phenylbutazone	×	×	×
SUL	sulindac	×	×	×
LNX	lornoxicam	×	×	×
	clofibric acid			○
	salicylic acid			×

代謝物が  
アゴニスト活性を  
持つと考えられる

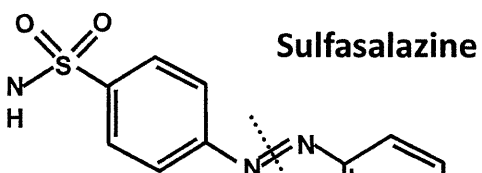
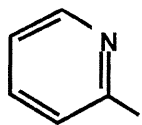
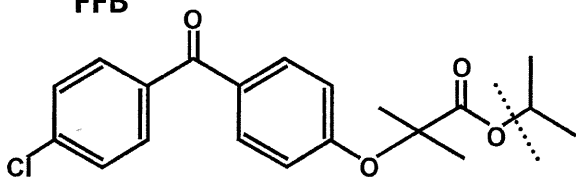
CFB



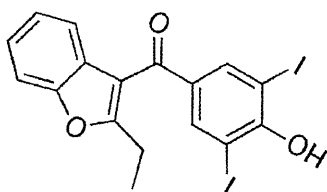
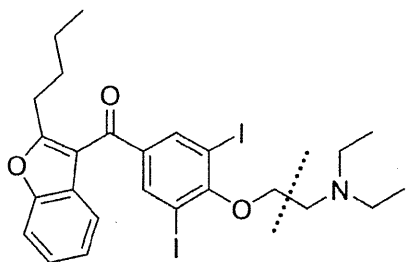
clofibric acid



FFB



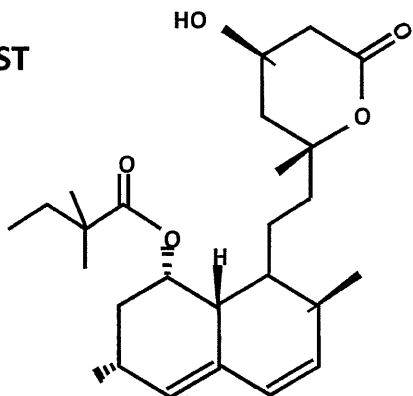
Sulfasalazine



amiodarone (negative in vitro)

benziodarone (positive in vitro)

SST

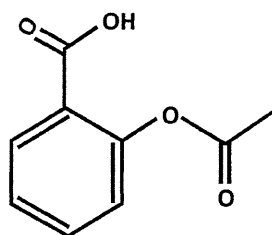


Pravastatin activates PPARalpha/PPARGamma expression in the liver and gallbladder epithelium of hamsters. Dong SH et al., Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2011 10(2):185-90.

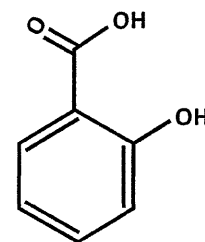
HMG-CoA reductase inhibitors (statins) activate expression of PPARalpha/PPARGamma and ABCA1 in cultured gallbladder epithelial cells. Lee J, et al., Dig Dis Sci. 2010 55(2):292-9.

内因性リガンド生成か？  
その他の作用か？

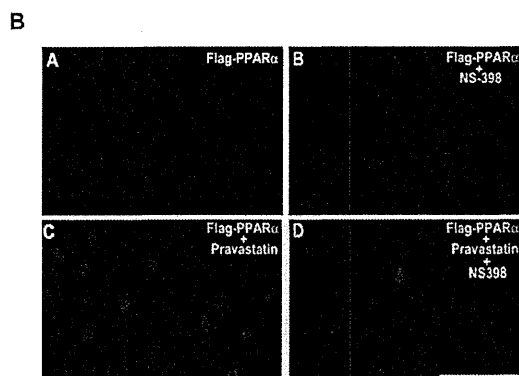
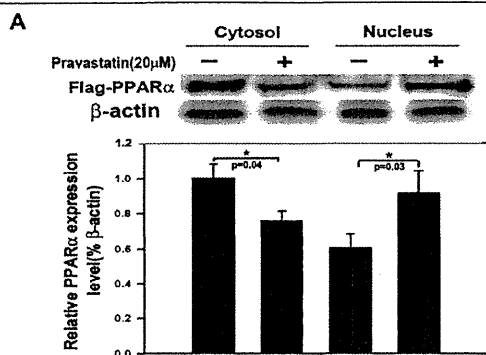
ASA



salicylic acid



Aspirin inhibits MMP-2 and MMP-9 expressions and activities through upregulation of PPARalpha/gamma and TIMP gene expressions in ox-LDL-stimulated macrophages derived from human monocytes. Hua Y,et al.. Pharmacology. 2009;83(1):18-25.



FLAG-PPARαがプラバスタチン曝露により核移行する  
(*Mol. Pharmacol.* 78: 36-45, 2010)

Fig. 5. Enhanced nuclear translocation of PPARα in response to pravastatin via a PPARα-PGL<sub>2</sub>-dependent pathway. A, translocation of PPARα in response to pravastatin treatment. Plasmid containing FLAG-PPARα was transfected into NRK-52E cells, and cell lysates were separated into nuclear and cytosolic fractions and probed with specific antibody against FLAG. Representative results from two independent experiments are shown. Scanning densitometry was used for semiquantitative analysis to compare against β-actin. \*,  $p < 0.05$  compared with sham treatment. B, subcellular localization of FLAG-PPARα in pravastatin-treated NRK-52E cells. B, parts A and B, in control cells without pravastatin treatment, most of the FLAG-PPARα was located in the cytosol. B, part C, after pravastatin treatment, PPARα was translocated from the cytosol to the nucleus. B, part D, nuclear translocation was decreased by pretreatment with the COX-2 inhibitor NS-398. Scale bar, 200 μm.

## 外部データの判別結果

GEO Accession	化合物	用量	時点	Positive Probability		判定
				<i>in vitro</i> モデル	<i>in vivo</i> モデル	
GSE14712	WY	60mg/kg	1d	-	0.990	P
	WY	60mg/kg	3d	-	0.986	P
	WY	60mg/kg	7d	-	0.995	P
GSE24363	BBZ	25mg/kg	24hr	-	0.038	N
	BBZ	75mg/kg	24hr	-	0.015	N
	BBZ	250mg/kg	24hr	-	0.000	N
	MCT	10mg/kg	24hr	-	0.008	N
	MCT	50mg/kg	24hr	-	0.005	N
	MCT	300mg/kg	24hr	-	0.000	N
	TAA	15mg/kg	24hr	-	0.006	N
	TAA	50mg/kg	24hr	-	0.000	N
	TAA	150mg/kg	24hr	-	0.000	N
GSE8302	WY	10μM	24hr	0.994	-	P

*in vivo*

*in vitro*

NCBI GEOから各データセットのCELファイルをダウンロードし、TG-GATEsのデータと同様にデータ処理後、判別モデルにかけた。ピンク:陽性化合物, 水色:陰性化合物

*In vivo, in vitro*モデル共に外部データにも適用可能.





# ヒト肝細胞用マーカー検証の方法

TG-GATEsのデータに適用して判別し, 検証



PPAR $\alpha$ 活性化アッセイキット(EnBio RCAS for PPAR $\alpha$ ; 藤倉化成)の結果, ラットの結果, および文献情報と比較.

外部データに適用して判別し, 検証

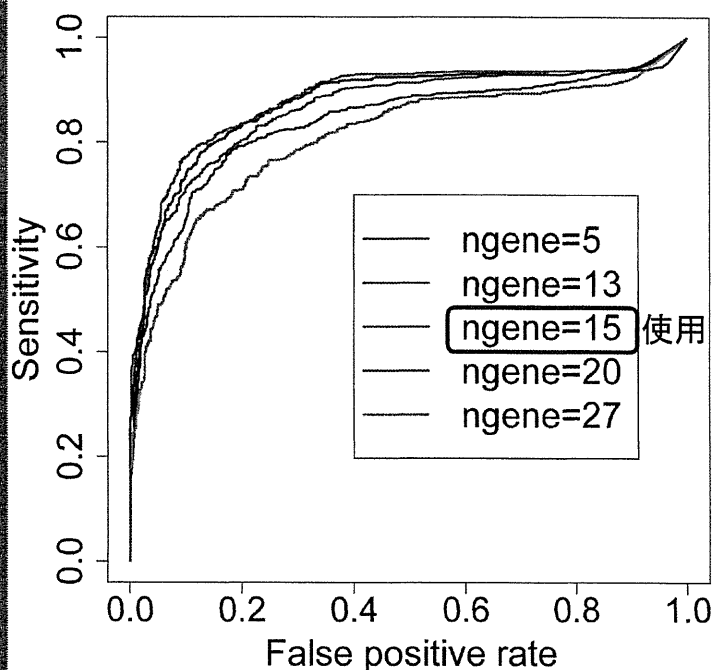
NCBI GEOのデータのうち, Affymetrix Human Genome U133 plus 2.0 arrayで取得された, 陽性化合物曝露後のヒト初代培養肝細胞の遺伝子発現データを用いた.

CELファイルをダウンロードし, TG-GATEsのデータと同様にデータ処理後, 判別モデルにかけた.

## 判別モデルの学習セットとROCカーブ

Compound_No	Abbr.	Compound_Name	Middle:24h	High:24h
00030	WY	WY-14643	P	P
00031	GFZ	gemfibrozil	P	P
00006	CFB	clofibrate	P	P
00021	BBr	benzbromarone	P	P
00005	VPA	valproic acid	P	P
00079	FFB	fenofibrate	P	P
00015	IM	indomethacin	P	P
00019	DFNa	diclofenac	P	P
00073	NPX	naproxen	P	P
00084	MEF	mefenamic acid	P	P
00001	APAP	acetaminophen	N	N
00028	APL	allopurinol	N	N
00010	AA	allyl alcohol	N	N
00018	CBZ	carbamazepine	N	N
00003	CCL4	carbon tetrachloride	N	N
00016	CPZ	chlorpromazine	N	N
00027	CMA	coumarin	N	N
00024	CPA	cyclophosphamide	N	N
00023	DZP	diazepam	N	N
00013	ET	ethionine	N	N
00022	HCB	hexachlorobenzene	N	N
00002	INAH	isoniazid	N	N
00025	MP	methapyrilene	N	N
00007	MTX	methotrexate	N	N
00012	OPZ	omeprazole	N	N
00004	PB	phenobarbital	N	N
00026	PHE	phenytoin	N	N
00029	PTU	propylthiouracil	N	N
00071	HYZ	hydroxyzine	N	N
00083	EBU	ethambutol	N	N
00008	RIF	rifampicin	N	N
00017	TAA	thioacetamide	N	N

SVM+Mann-Whitney U-test



陽性 (10化合物) と陰性 (22化合物) の中, 高用量24hデータで学習させた.

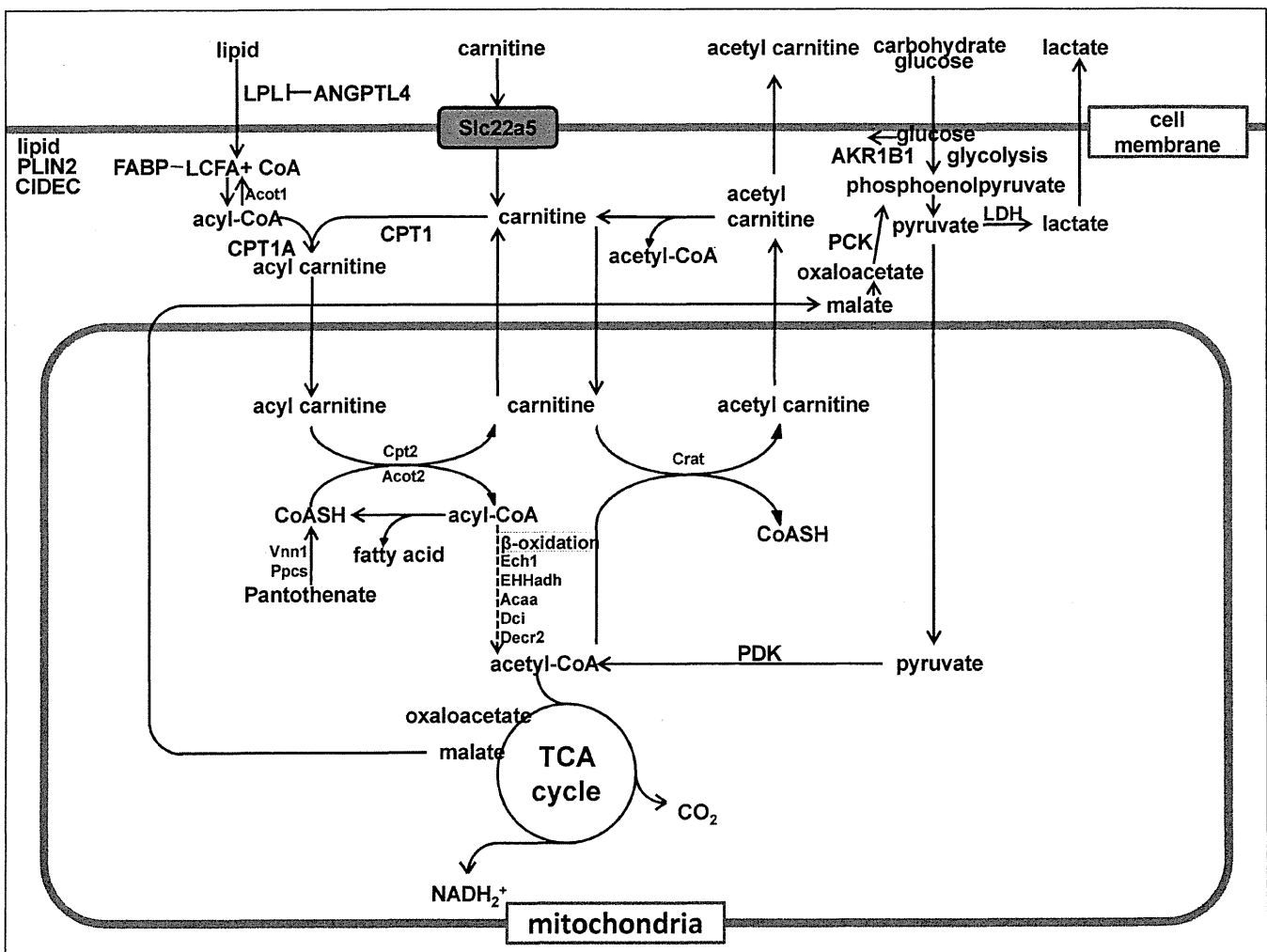
# 抽出されたマーカー遺伝子

以下の15プローブセット

ピンク:ラット29プローブセットに含まれる遺伝子

208383_s_at	PCK1	phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (soluble)
205892_s_at	FABP1	fatty acid binding protein 1, liver
225207_at	PDK4	pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4
219398_at	CIDEC	cell death-inducing DFFA-like effector c
201272_at	AKR1B1	aldo-keto reductase family 1, member B1 (aldose reductase)
238982_at	DENR	density-regulated protein
221009_s_at	ANGPTL4	angiopoietin-like 4
221059_s_at	COTL1	coactosin-like 1 (Dictyostelium)
203633_at	CPT1A	carnitine palmitoyltransferase 1A (liver)
201010_s_at	TXNIP	thioredoxin interacting protein
207256_at	MBL2	mannose-binding lectin (protein C) 2, soluble (opsonic defect)
209122_at	PLIN2	perilipin 2
225354_s_at	SH3BGR2	SH3 domain binding glutamic acid-rich protein like 2
206292_s_at	SULT2A1	sulfotransferase family, cytosolic, 2A, dehydroepiandrosterone (DHEA)-preferring, member 1
1553181_at	DDX31	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 31

脂質関連遺伝子が多く含まれる。ラット29プローブセットと共通のものもあるが、ラットの最終的なマーカーとは共通遺伝子なし。



# TG-GATEsデータの判別結果-1

化合物番号	化合物略称	化合物名	low			middle			high			hr	
			2	8	24	2	8	24	2	8	24		
00030	WY	WY-14643	0.160	0.065	0.373	0.163	0.327	0.773	0.545	0.981	0.973	学習セット 陽性	
00031	GFZ	gemfibrozil	0.144	0.126	0.217	0.112	0.247	0.302	0.112	0.222	0.505		
00006	CFB	clofibrate	0.078	0.171	0.352	0.117	0.485	0.533	0.135	0.610	0.651		
00021	BBR	benzbromarone	0.146	0.181	0.284	0.144	0.396	0.582	0.220	0.003	0.013		
00005	VPA	valproic acid	0.095	0.205	0.366	0.222	0.273	0.372	0.213	0.463	0.392		
00079	FFB	fenofibrate	NA	NA	NA	NA	0.226	0.323	NA	0.366	0.377		
00015	IM	indomethacin	0.160	0.430	0.340	0.155	0.723	0.732	0.280	0.353	0.385		
00019	DFNa	diclofenac	0.100	0.124	0.147	0.116	0.372	0.486	0.160	0.153	0.183		
00073	NPX	naproxen	NA	NA	NA	NA	0.395	0.376	NA	0.300	0.000		
00084	MEF	mefenamic acid	NA	NA	NA	NA	0.137	0.303	NA	0.340	0.325		
00001	APAP	acetaminophen	0.087	0.132	0.098	0.037	0.021	0.090	0.049	0.001	0.041		学習セット 陰性
00028	APL	allopurinol	0.086	0.143	0.107	0.080	0.208	0.114	0.043	0.116	0.073		
00010	AA	allyl alcohol	0.323	0.112	0.098	0.071	0.240	0.118	0.080	0.018	0.002		
00018	CBZ	carbamazepine	0.127	0.125	0.122	0.160	0.123	0.093	0.095	0.021	0.018		
00003	CCL4	carbon tetrachloride	0.121	0.056	0.090	0.216	0.085	0.125	0.108	0.095	0.077		
00016	CPZ	chlorpromazine	0.292	0.265	0.333	0.092	0.118	0.127	0.295	0.088	0.058		
00027	CMA	coumarin	0.083	0.158	0.290	0.112	0.237	0.230	0.063	0.115	0.251		
00024	CPA	cyclophosphamide	0.087	0.222	0.064	0.123	0.175	0.114	0.070	0.069	0.139		
00023	DZP	diazepam	0.216	0.079	0.061	0.139	0.023	0.038	0.158	0.002	0.002		
00013	ET	ethionine	0.076	0.036	0.008	0.046	0.022	0.077	0.063	0.005	0.093		
00022	HCB	hexachlorobenzene	0.185	0.073	0.131	0.098	0.143	0.091	0.077	0.109	0.177		
00002	INH	isoniazid	0.202	0.192	0.072	0.150	0.095	0.035	0.097	0.024	0.004		
00025	MP	methapyrilene	0.118	0.238	0.196	0.113	0.100	0.115	0.136	0.010	0.012		
00007	MTX	methotrexate	0.100	0.094	0.112	0.161	0.146	0.092	0.065	0.108	0.220		
00012	OPZ	omeprazole	0.111	0.076	0.052	0.100	0.065	0.064	0.066	0.003	0.000		
00004	PB	phenobarbital	0.213	0.080	0.099	0.262	0.079	0.017	0.214	0.003	0.000		
00026	PHE	phenytoin	0.222	0.128	0.142	0.116	0.110	0.216	0.231	0.033	0.094		
00029	PTU	propylthiouracil	0.178	0.196	0.142	0.155	0.052	0.372	0.264	0.006	0.002		
00071	HYZ	hydroxyzine	NA	NA	NA	NA	0.153	0.376	NA	0.125	0.132		
00083	EBU	ethambutol	NA	NA	NA	NA	0.083	0.227	NA	0.037	0.075		
00008	RIF	rifampicin	0.109	0.197	0.126	0.127	0.115	0.157	0.153	0.149	0.189		
00017	TAA	thioacetamide	0.117	0.062	0.250	0.208	0.070	0.220	0.174	0.085	0.250		

数字はprobability, ピンク:ポジティブ判定(probability>0.5)

# TG-GATEsデータの判別結果-2

化合物番号	化合物略称	化合物名	low			middle			high			hr
			2	8	24	2	8	24	2	8	24	
00009	ANIT	naphthyl isothiocyanate	0.068	0.195	0.077	0.055	0.320	0.069	0.067	0.055	0.050	ラット in vitro でも陽性
00011	PhB	phenylbutazone	0.110	0.201	0.293	0.118	0.310	0.180	0.119	0.441	0.160	
00014	ASA	aspirin	0.055	0.158	0.063	0.079	0.280	0.079	0.057	0.570	0.389	
00020	NFT	nitrofurantoin	0.061	0.092	0.159	0.094	0.120	0.043	0.091	0.027	0.006	
00032	BBZ	bromobenzene	0.092	0.109	0.188	0.075	0.397	0.176	0.151	0.383	0.113	
00033	AM	amiodarone	0.154	0.088	0.156	0.173	0.124	0.200	0.177	0.171	0.094	
00034	SS	sulfasalazine	0.080	0.130	0.184	0.049	0.279	0.387	0.105	0.370	0.746	
00035	CIM	cimetidine	0.108	0.088	0.139	0.072	0.163	0.146	0.109	0.123	0.058	
00036	HPL	haloperidol	0.241	0.067	0.194	0.252	0.190	0.265	0.185	0.038	0.160	
00037	FP	fluphenazine	0.084	0.099	0.106	0.064	0.140	0.211	0.067	0.058	0.190	
00038	TRZ	thioridazine	0.133	0.139	0.138	0.136	0.207	0.151	0.090	0.072	0.035	
00039	ADP	adapin	0.135	0.126	0.126	0.061	0.211	0.146	0.042	0.037	0.050	
00040	LBT	labetalol	0.152	0.125	0.201	0.118	0.137	0.254	0.075	0.007	0.065	
00041	MTS	methyltestosterone	0.147	0.062	0.084	0.178	0.065	0.160	0.129	0.043	0.130	
00042	GBC	glibenclamide	0.104	0.080	0.127	0.132	0.152	0.397	0.179	0.487	0.614	
00043	GF	griseofulvin	0.140	0.317	0.153	0.140	0.205	0.072	0.235	0.207	0.042	
00044	FT	flutamide	0.097	0.251	0.050	0.087	0.107	0.030	0.046	0.004	0.001	
00045	PH	perhexiline	0.179	0.152	0.116	0.173	0.167	0.123	0.095	0.029	0.005	
00046	AZP	azathioprine	0.122	0.060	0.335	0.100	0.048	0.595	0.095	0.049	0.364	
00047	KC	ketoconazole	0.165	0.156	0.170	0.241	0.092	0.088	0.245	0.003	0.056	
00048	TC	tetracycline	0.216	0.109	0.234	0.060	0.113	0.166	0.083	0.089	0.111	
00049	LS	lomustine	0.080	0.084	0.091	0.130	0.074	0.066	0.204	0.093	0.095	
00050	CPX	ciprofloxacin	NA	NA	NA	NA	0.062	0.139	NA	0.080	0.158	
00051	PML	pemoline	NA	NA	NA	NA	0.065	0.107	NA	0.039	0.086	
00052	CMN	chlormezanone	NA	NA	NA	NA	0.234	0.223	NA	0.193	0.417	
00053	MFM	metformin	NA	NA	NA	NA	0.080	0.167	NA	0.020	0.006	
00054	TMX	tamoxifen	NA	NA	NA	NA	0.153	0.304	NA	0.098	0.345	
00055	EE	ethinylestradiol	NA	NA	NA	NA	0.200	0.225	NA	0.171	0.183	
00056	MDP	methyl dopa	NA	NA	NA	NA	0.064	0.077	NA	0.064	0.105	
00057	MTZ	methimazole	NA	NA	NA	NA	0.054	0.094	NA	0.008	0.018	

数字はprobability, ピンク:ポジティブ判定(probability>0.5)