

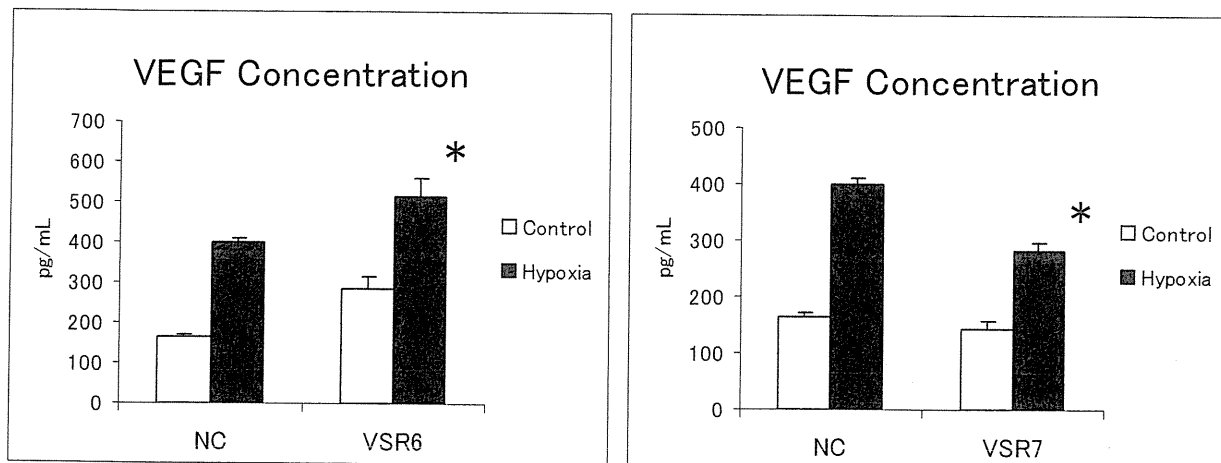


Fig.8 ロット H における VSR 遺伝子阻害後の VEGF 分泌量の変化

RNAi 24 時間後に継代した細胞を、通常条件または低酸素条件にてさらに 24 時間培養し、回収した培養上清を用いて VEGF 分泌を検討した。縦軸は VEGF 濃度を示しており、横軸は遺伝子を示している。VSR6 遺伝子発現抑制によって低酸素下での VEGF 分泌量は有意な増加が見られ、VSR7 遺伝子発現抑制によって低酸素下での VEGF 分泌量は有意な減少が見られた。〔平均値±SEM (n=5)〕 * $p < 0.05$ vs. NC-Hypoxia

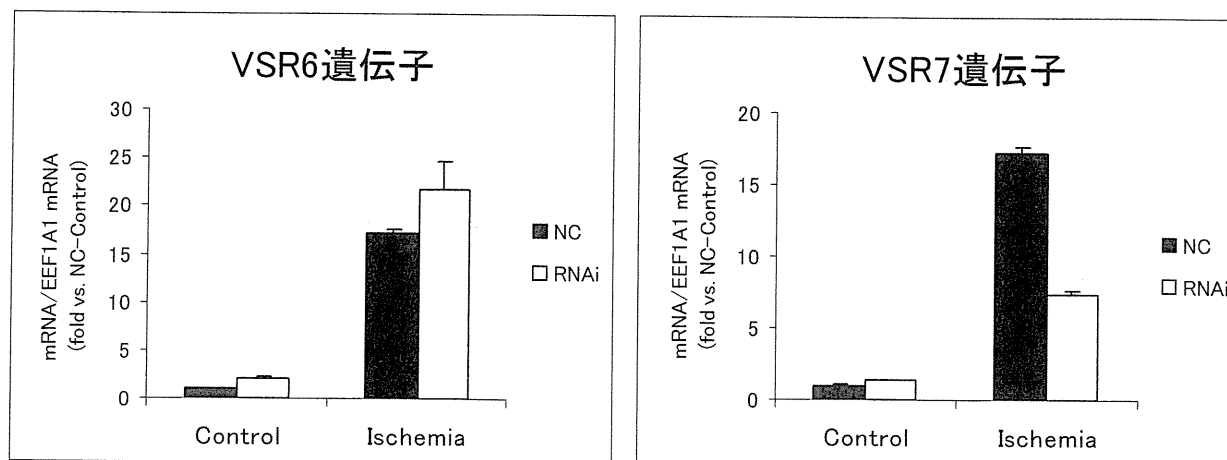


Fig.9 ロット A における VSR 遺伝子阻害後の VEGF 遺伝子発現量の変化

RNAi 24 時間後に継代した細胞を、通常条件または擬似的虚血条件にてさらに 24 時間培養し、回収した細胞より抽出した Total RNA を用いて遺伝子発現量を検討した。縦軸は通常条件 (Control) におけるネガティブコントロール (NC) 群の遺伝子発現量に対する比率を示しており、横軸は培養条件を示している。なお左図は VSR6 遺伝子、右図は VSR7 遺伝子発現抑制後の遺伝子変化を示している。擬似的虚血条件 (Ischemia) での VEGF 遺伝子発現量は、VSR6 遺伝子発現抑制によって上昇し、VSR7 遺伝子発現抑制によって減少した。〔平均値±SEM (n=3)〕

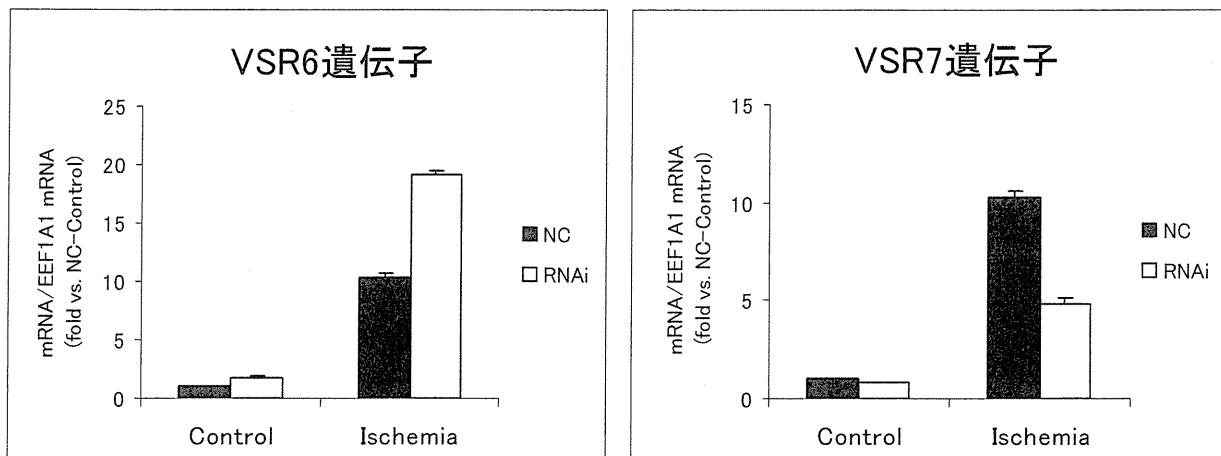


Fig.10 ロット H における VSR 遺伝子阻害後の VEGF 遺伝子発現量の変化

RNAi 24 時間後に継代した細胞を、通常条件または擬似的虚血条件にてさらに 24 時間培養し、回収した細胞より抽出した Total RNA を用いて遺伝子発現量を検討した。縦軸は通常条件 (Control) におけるネガティブコントロール (NC) 群の遺伝子発現量に対する比率を示しており、横軸は培養条件を示している。なお左図は VSR6 遺伝子、右図は VSR7 遺伝子発現抑制後の遺伝子変化を示している。擬似的虚血条件 (Ischemia) での VEGF 遺伝子発現量は、VSR6 遺伝子発現抑制によって上昇し、VSR7 遺伝子発現抑制によって減少した。〔平均値±SEM (n=3)〕

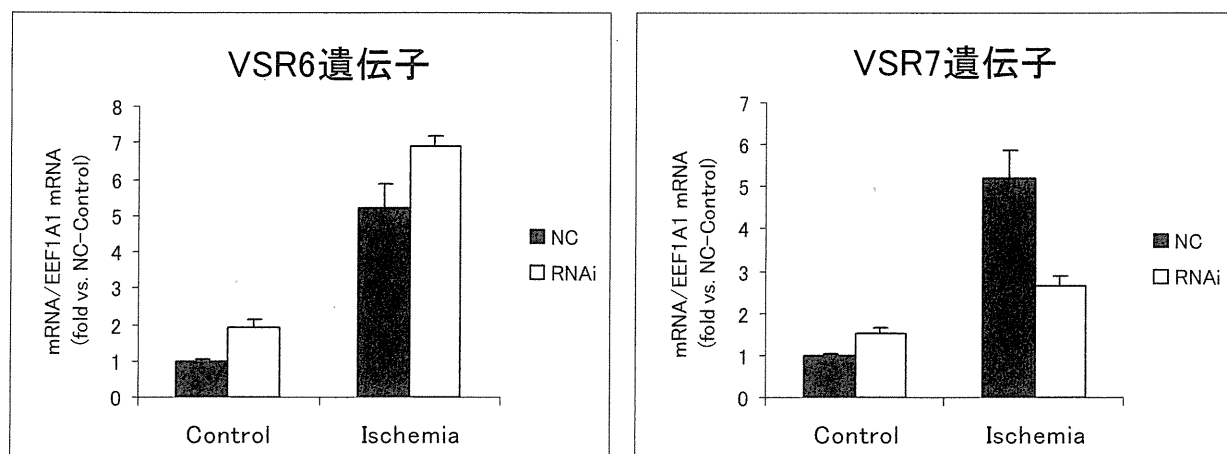


Fig.11 ロット A における VSR 遺伝子阻害後の SERPINE 遺伝子発現量の変化

RNAi 24 時間後に継代した細胞を、通常条件または擬似的虚血条件にてさらに 24 時間培養し、回収した細胞より抽出した Total RNA を用いて遺伝子発現量を検討した。縦軸は通常条件 (Control) におけるネガティブコントロール (NC) 群の遺伝子発現量に対する比率を示しており、横軸は培養条件を示している。なお左図は VSR6 遺伝子、右図は VSR7 遺伝子発現抑制後の遺伝子変化を示している。擬似的虚血条件 (Ischemia) での VEGF 遺伝子発現量は、VSR6 遺伝子発現抑制によって上昇し、VSR7 遺伝子発現抑制によって減少した。〔平均値±SEM (n=3)〕

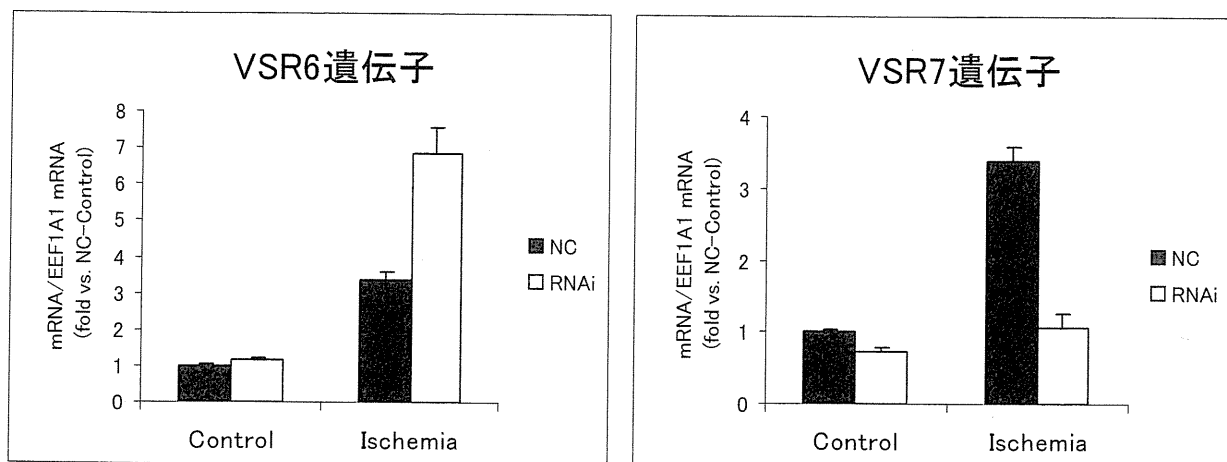


Fig.12 ロット H における VSR 遺伝子阻害後の SERPINE 遺伝子発現量の変化

RNAi 24 時間後に継代した細胞を、通常条件または擬似的虚血条件にてさらに 24 時間培養し、回収した細胞より抽出した Total RNA を用いて遺伝子発現量を検討した。縦軸は通常条件 (Control) におけるネガティブコントロール (NC) 群の遺伝子発現量に対する比率を示しており、横軸は培養条件を示している。なお左図は VSR6 遺伝子、右図は VSR7 遺伝子発現抑制後の遺伝子変化を示している。擬似的虚血条件 (Ischemia) での VEGF 遺伝子発現量は、VSR6 遺伝子発現抑制によって上昇し、VSR7 遺伝子発現抑制によって減少した。

[平均値±SEM (n=3)]

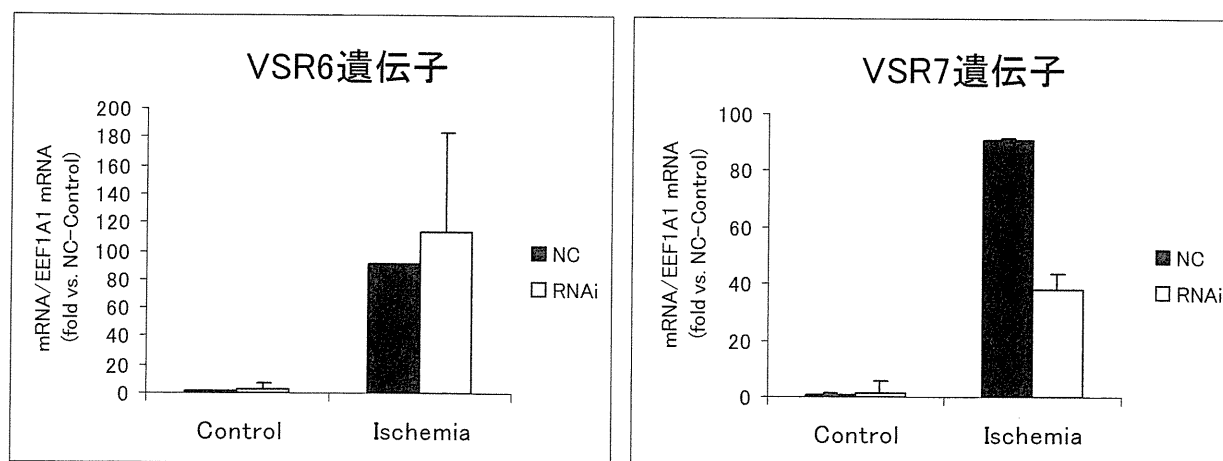


Fig.13 ロット A における VSR 遺伝子阻害後の PDGF β 遺伝子発現量の変化

RNAi 24 時間後に継代した細胞を、通常条件または擬似的虚血条件にてさらに 24 時間培養し、回収した細胞より抽出した Total RNA を用いて遺伝子発現量を検討した。縦軸は通常条件 (Control) におけるネガティブコントロール (NC) 群の遺伝子発現量に対する比率を示しており、横軸は培養条件を示している。なお左図は VSR6 遺伝子、右図は VSR7 遺伝子発現抑制後の遺伝子変化を示している。擬似的虚血条件 (Ischemia) での VEGF 遺伝子発現量は、VSR6 遺伝子発現抑制によって上昇し、VSR7 遺伝子発現抑制によって減少した。[平均値±SEM (n=3)]

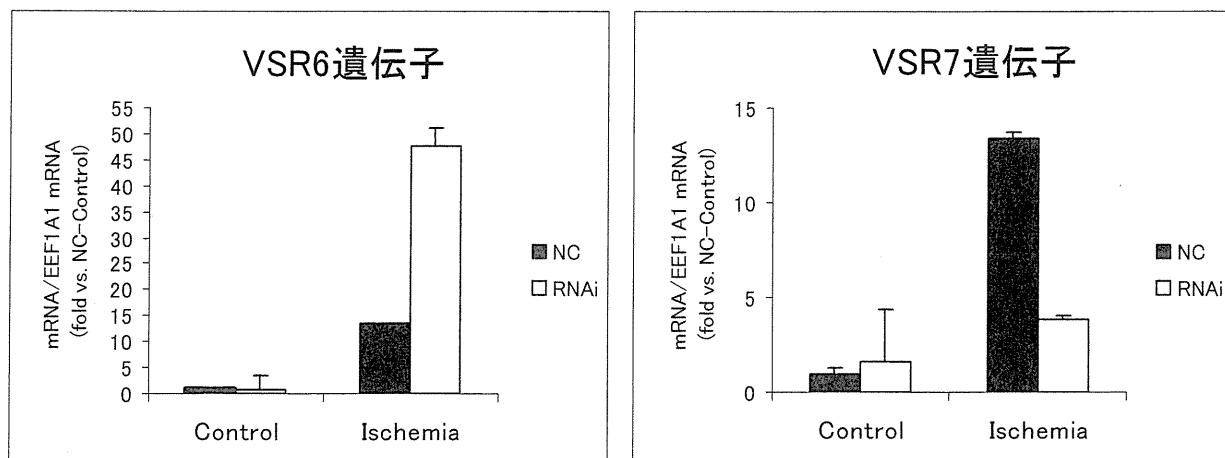


Fig.14 ロット H における VSR 遺伝子阻害後の PDGF β 遺伝子発現量の変化

RNAi 24 時間後に継代した細胞を、通常条件または擬似的虚血条件にてさらに 24 時間培養し、回収した細胞より抽出した Total RNA を用いて遺伝子発現量を検討した。縦軸は通常条件 (Control) におけるネガティブコントロール (NC) 群の遺伝子発現量に対する比率を示しており、横軸は培養条件を示している。なお左図は VSR6 遺伝子、右図は VSR7 遺伝子発現抑制後の遺伝子変化を示している。擬似的虚血条件 (Ischemia) での VEGF 遺伝子発現量は、VSR6 遺伝子発現抑制によって上昇し、VSR7 遺伝子発現抑制によって減少した。〔平均値 $\pm$ SEM (n=3)〕

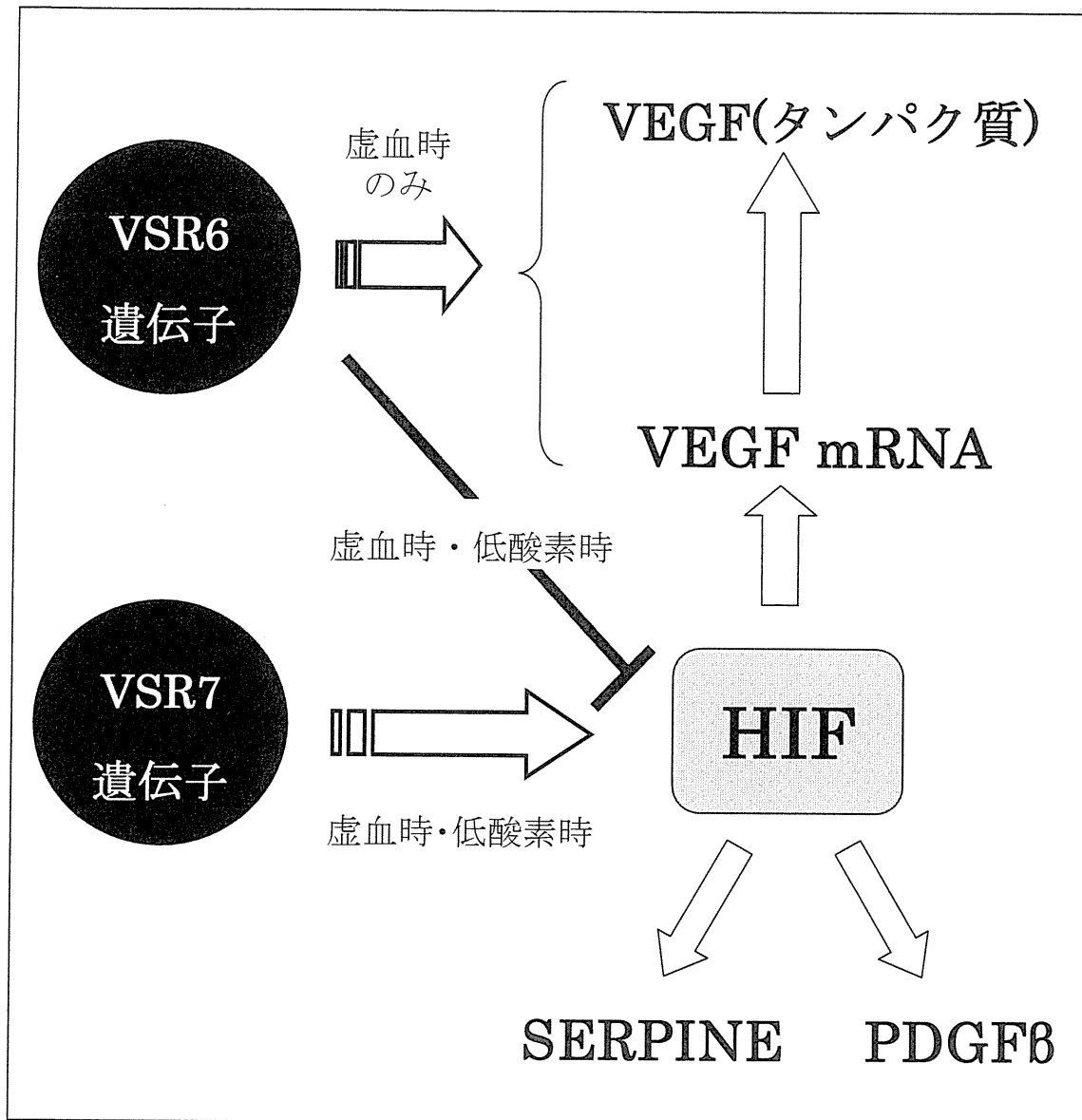


Fig.15 VSR6 および VSR7 の虚血応答性 VEGF 分泌における推定作用点

VSR7 遺伝子は、HIF の作用（または発現）を調節していることが示唆される。VSR7 遺伝子発現抑制後の虚血応答性 VEGF 分泌の減少も、HIF の作用調節を介したものである可能性が高い。VSR6 遺伝子発現抑制後、虚血条件下において VEGF（タンパク質）は減少するが、VEGF 遺伝子の発現は上昇した。従って、虚血応答性 VEGF（タンパク質）分泌において VSR6 遺伝子は、mRNA の転写後を調節している可能性が高い。

幹細胞の *in vitro* 培養工程における 遺伝子発現の動態解析による品質評価技術の開発

研究分担者 澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

研究協力者 河野 健 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

研究要旨

間葉系幹細胞の *in vitro* 培養時の遺伝子発現変化を網羅的に解析し、Ewing 肉腫を陽性対照として比較検討することにより、細胞のがん化の指標となり得る候補遺伝子を探索することを試みた。幹細胞のがん化の陽性対照となり得る可能性をもつ Ewing 肉腫細胞を 4 種類 (Hs822.T, Hs863.T, RD-ES, SK-ES-1) 用いて遺伝子発現の網羅的解析を行い、骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSC) との比較を行うことにより、肉腫細胞に特異的な発現パターンについて検討した。その結果、肉腫細胞の遺伝子の発現パターンについて、Hs822.T と Hs863.T、RD-ES と SK-ES-1 のそれぞれが類似した発現パターンを示し、さらに Hs822.T と Hs863.T については、他の 2 種の肉腫細胞よりも hMSC の発現パターンにより類似している事がわかった。悪性度の高い乳がんの遺伝子発現パターンが ES 細胞の発現パターンに近いというがんの悪性度と未分化度の関連を示唆する報告もあることから、まずは hMSC に似た発現パターンの Hs822.T と Hs863.T に着目した。その両者とも hMSC よりも 10 倍以上発現が変化した遺伝子を探索したところ、44 遺伝子抽出された。さらにその中で、RD-ES と SK-ES-1 でも 10 倍以上の変化が見られたものは CCND2, IGF2BP1 など 9 遺伝子であった。また、両遺伝子とも hMSC と比較して肉腫細胞 4 種類の方が、その発現レベルがはるかに高い事も RT-PCR によって確認した。

A. 研究目的

間葉系幹細胞は、骨、軟骨等に加え、肝、心筋など胚葉を越えた分化も可能な細胞であり、幅広い医療分野での再生医療への応用を目指した臨床研究がすでに行われている。現在、骨髄、脂肪組織、臍帯血由来の間葉系幹細胞について、その採取技術及び *in vitro* での培養技術が確立されており、それぞれの由来によって分化能を含む細胞の性質の違いなども示されている。幹細胞は多分化能と同時に自己複製能を持つ細胞であるため、正常細胞でありながら増殖能力を持つ。幹細胞を再生医療製品に利用するためには、細胞を生体内から取り出して *in*

vitro で培養して増殖させるという工程を経る場合が多い。しかし、*in vitro* 培養中の自己複製能が正常に制御されていない場合、がん化のような好ましくない変化が起きる可能性も否定できない。このため、幹細胞の *in vitro* 培養中の性質の変化に着目し、その品質を検討することは非常に重要であると思われる。再生医療において、増殖期間中における幹細胞の phenotype 維持は、その後の治療への利用の際に非常に重要となる。一方、長期培養に伴う幹細胞のがん化も報告されたが、その後その報告は取り下げられており²⁾、未だ長期培養による影響の全貌は把握されていない。再生医療の

健全且つ迅速な発展には細胞及び細胞製品の安全性や品質を担保することが必須であり、少なくとも一定期間の培養において幹細胞の品質が維持されているかを評価・判定する指標が求められる。

そこで本研究では、幹細胞の安全性と品質の確保に関する新規評価手法の開発を目的として、遺伝子発現解析技術により、バイオマーカーを検索することによって幹細胞の品質を確保する許容変動域の設定を目指す。平成23年度は、幹細胞の培養時の安全性として最も懸念されるがん化について、近年その由来が間葉系幹細胞であろうと報告³⁾されている Ewing 肉腫を陽性対照として間葉系幹細胞と比較検討し、幹細胞の安全性を評価するための遺伝子レベルにおけるマーカーの検索を行った。

B. 研究方法

1. 細胞培養

1) ヒト間葉系幹細胞：hMSC (Lonza) は、Mesenchymal Stem Cell Growth Medium (MSCGM) に Mesenchymal Cell Growth Supplement (MCGS) を加えた培地で培養した。

2) Ewing 肉腫：Hs 822.T (ATCC) は Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM ; Gibco) に 10%FBS (Intergen) を加えた培地で培養した。

3) Ewing 肉腫：Hs 863.T (ATCC) は Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM ; Gibco) に 10%FBS (Intergen) を加えた培地で培養した。

4) Ewing 肉腫：RD-ES (ATCC) は RPMI-1640 Medium (Gibco) に 15%FBS (Intergen) を加えた培地で培養した。

5) Ewing 肉腫：SK-ES-1 (ATCC) は McCoy's 5a Medium Modified (Gibco) に 15%FBS (Intergen) を加えた培地で培養した。

用いた Ewing 肉腫の由来等の情報について、

表 1 に示した。

2. Total RNA の調製

hMSC、Hs 822.T、Hs 863.T、RD-ES、SK-ES-1 から RNeasy Mini Kit (QIAGEN) を用いて total RNA を調製した。

3. DNA マイクロアレイ解析

それぞれの total RNA を用いて、Affymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array にて mRNA 発現を網羅的に測定した。さらに、得られたマイクロアレイデータから GeneSpring GX 11 (Agilent Technologies) を用いて統計学的、生物学的解析を行った。

4. Real time (RT) -PCR による mRNA 発現量の定量的解析

抽出した total RNA の cDNA への逆転写は SuperScript III First-Strand Synthesis System (Invitrogen) を用いて行った。そしてそれぞれの細胞の CCND2、IGF2BP1 の mRNA 発現レベルについて Real time-PCR 法にて検討した。PCR に使用したプライマーは、
CCND2 : Forward 5'-TACTTCAAGTGCGTGCAGAAGGAC-3',
Reverse 5'-TCCCACACTTCCAGTTGCGATCAT-3'、
IGF2BP1 : Forward 5'-CAGAAGGGACAGAGTAACCAG-3', Reverse 5'-GAGATCAGGGTTCCTCACTG-3'である。
一方、ハウスキーピング遺伝子として GAPDH を用い、PCR 反応はライトサイクラー専用ヒト mRNA 定量プライマーセット (Search-LC) を用いて行った。PCR 反応は、Light Cycler Fast Start DNA Master SYBR Green I (Roche Diagnostics) を用いて Roche Light Cycler (version 4.0)で行った。

5. 倫理面への配慮

本研究において用いたヒト骨髓由来間葉系幹細胞及び4種類の Ewing 肉腫は全て市販品であり、倫理的問題はないと思われる。

C. 研究結果

Ewing 肉腫細胞 4 種類 (Hs822.T, Hs863.T, RD-ES, SK-ES-1) について遺伝子発現の網羅的解析を行い、骨髓由来間葉系幹細胞 (hMSC) との比較を行うことにより、肉腫細胞に特異的な発現パターンについて検討した。hMSC 及び肉腫細胞の遺伝子の発現パターンについて、GeneSpring GX 11 を用いて階層的クラスタリングを行ったところ、Hs822.T と Hs863.T、RD-ES と SK-ES-1 のそれぞれが類似した発現パターンを示し、さらに Hs822.T と Hs863.T については、他の 2 種の肉腫細胞よりも hMSC の発現パターンにより類似している事が示された。(図 1)

次に、それぞれの肉腫細胞について hMSC と比較して 10 倍以上発現が変化した遺伝子を抽出した。Hs822.T において hMSC と比較して 10 倍以上発現が高かった遺伝子は 33 遺伝子あり、発現比の高い順に表 2 に示した。一方、10 分の 1 以下であったものは 29 遺伝子あり、発現比の低い順に表 3 に示した。また Hs863.T についても同様に抽出し、10 倍以上発現が高かった遺伝子は 31 遺伝子 (表 4)、10 分の 1 以下であったものは 40 遺伝子 (表 5) であった。RD-ES については、10 倍以上発現が高かった遺伝子は 110 遺伝子 (表 6)、10 分の 1 以下であったものは 429 遺伝子 (表 7) であった。そして SK-ES-1 については、10 倍以上発現が高かった遺伝子は 99 遺伝子 (表 8)、10 分の 1 以下であったものは 401 遺伝子 (表 9) であった。

悪性度の高い乳がんの遺伝子発現パターンが ES 細胞の発現パターンに近いというがんの悪性度と未分化度の関連を示唆する報告⁴⁾もあることから、まずは hMSC に似た発現パターンの Hs822.T と Hs863.T に着目した。その両者とも hMSC よりも 10 倍以上発現が変化した遺伝子を探索したところ、44 遺伝子が抽出された。(表 10) さらにその中で、RD-ES と SK-ES-1 でも 10 倍以上の変化が見られた

ものに絞り込むと、9 遺伝子が抽出された。(表 11)

これらの遺伝子のうち、悪性度を含めたがん化に関わることが報告されている遺伝子である CCND2^{5,6)}と IGF2BP1^{7,8)}に着目し、Real time-PCR にて mRNA 発現レベルを測定した。その結果、いずれの遺伝子も hMSC と比較して肉腫細胞 4 種類の方が、はるかに発現レベルが高い事が確認された。(図 2)

D. 考察

再生医療製品への応用が期待されている幹細胞の培養時の安全性として最も懸念されるがん化について、間葉系幹細胞の安全性を評価するための遺伝子レベルにおけるマーカーの検索を行った。近年その由来が間葉系幹細胞であろうと報告³⁾されている Ewing 肉腫を陽性対照として間葉系幹細胞と比較検討した。Ewing 肉腫とは、主として若年者の骨に発生する未分化で悪性度の高い腫瘍である。Ewing 肉腫症例の約 85%において、染色体転座 t(11;22)(q24;q12) が認められる。この相互転座部位には 11 番染色体の FLI-1 遺伝子と 22 番染色体の EWS 遺伝子の融合遺伝子 EWS/FLI-1 が形成される。この融合遺伝子が Ewing 肉腫発生の原因であろうと考えられている。t(11;22)(q24;q12)以外の染色体転座の症例もあり、t(21;22)(q22;q12) が Ewing 肉腫の 10-15%の症例で見られる。

本研究において、Ewing 肉腫細胞 4 種類 (Hs822.T, Hs863.T, RD-ES, SK-ES-1) について遺伝子発現の網羅的解析を行い、骨髓由来間葉系幹細胞 (hMSC) との比較を行うことにより、肉腫細胞に特異的な発現パターンについて検討した。その結果、Hs822.T と Hs863.T、RD-ES と SK-ES-1 のそれぞれが類似した発現パターンを示し、さらに Hs822.T と Hs863.T については、他の 2 種の肉腫細胞よりも hMSC の発現パターンにより類似している事がわか

った。悪性度の高い乳がんの遺伝子発現パターンが ES 細胞の発現パターンに近いというがんの悪性度と未分化度の関連を示唆する報告⁴⁾もあることから、まずは hMSC により近い遺伝子発現パターンを示した Hs822.T と Hs863.T の Ewing 肉腫に着目し、さらに RD-ES と SK-ES-1 との共通性を探索する事で候補遺伝子の絞り込みを試みた。本研究は幹細胞の安全性と品質の確保に関する新規評価手法の開発のためのバイオマーカーを検索することが最終目的であるため、幹細胞と肉腫細胞との間での遺伝子発現の差がより大きいものを抽出することとし、両細胞間で 10 倍以上の遺伝子発現の変化があったものを抽出し候補遺伝子を絞り込んだ。hMSC に似た発現パターンの Hs822.T と Hs863.T とも hMSC よりも 10 倍以上発現が変化した遺伝子を探索したところ、44 遺伝子抽出され、さらにその中で、RD-ES と SK-ES-1 でも 10 倍以上の変化が見られたものは 9 遺伝子であった。これらの遺伝子のうち、CCND2^{5,6)}と IGF2BP1^{7,8)}は悪性度を含めたがん化に関わることが報告されている遺伝子であるため、間葉系幹細胞のがん化に関わる安全性を評価するためのマーカー遺伝子の候補となり得るのではないかと着目した。CCND2 は細胞増殖などを制御する Cell Cycle に関わる遺伝子の一つであり、IGF2BP1 は mRNA の核外輸送、局在性、安定性、翻訳などに影響を与える RNA 結合因子で細胞増殖などに関わる。RT-PCR により、両遺伝子ともその mRNA 発現レベルが hMSC と比較して肉腫細胞 4 種類の方が、はるかに高い事も確認した。

今後、CCND2 と IGF2BP1 が実際に幹細胞のがん化のマーカーとなり得るかの妥当性を確認するために、間葉系幹細胞に両遺伝子をそれぞれ過剰発現させ、幹細胞の増殖や形態等に影響を及ぼすのかを検討してく予定である。

E. 結論

幹細胞のがん化の陽性対照となり得る可能性をもつ Ewing 肉腫細胞を 4 種類 (Hs822.T, Hs863.T, RD-ES, SK-ES-1) 用いて遺伝子発現の網羅的解析を行い、骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSC) との比較を行った。その結果、肉腫細胞の遺伝子の発現パターンについて、Hs822.T と Hs863.T、RD-ES と SK-ES-1 のそれぞれが類似した発現パターンを示し、さらに Hs822.T と Hs863.T については、他の 2 種の肉腫細胞よりも hMSC の発現パターンにより類似している事がわかった。全ての Ewing 肉腫細胞において hMSC よりも 10 倍以上発現が変化した遺伝子を探索したところ、CCND2, IGF2BP1 など 9 遺伝子であった。そして、RT-PCR により両遺伝子とも hMSC と比較して肉腫細胞 4 種類の方が、その mRNA 発現レベルがはるかに高い事を確認した。

F. 研究発表

学会発表

- 1) 澤田留美、松岡厚子「チタンディスク上で培養したヒト間葉系幹細胞の遺伝子発現に関する網羅的解析」第 33 回日本バイオマテリアル学会大会 (2011.11)
- 2) R. Sawada, Y. Haishima, K. Isama, A. Matsuoka; Effect of surface-modified titanium by chemical treatment on the gene expression profile in osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells, SOT's 51st Annual Meeting (2012.3)

参考文献

- 1) D. Rubio, J. Garcia-Castro, M.C. Martin, R. Fuente, J.C. Cigudosa, A.C. Lloyd, and A. Bernad, *Cancer Res.*, **65**, 3035-3039 (2005)
- 2) R. Fuente, A. Bernad, J. Garcia-Castro, M.C. Martin, and J.C. Cigudosa, *Cancer Res.*, **70**, 6682 (2010)

- 3) N. Riggi, M.L. Suvà, D. Suvà, L. Cironi, P. Provero, S. Tercier, J.M. Joseph, J.C. Stehle, K. Baumer, V. Kindler, I. Stamenkovic, *Cancer Res* **68**, 2176-2185 (2008)
- 4) I. Ben-Porath, M.W. Thomson, V.J. Carey, R. Ge, G.W. Bell, A. Regev, and R.A. Weinberg, *Nature genetics*, **40**, 499-507 (2008)
- 5) R. Mitra, J. Lee, J. Jo, M. Milani, J.N. McClintick, H.J. Edenberg, K.A. Kesler, K.M. Rieger, S. Badve, O.W. Cummings, A. Mohiuddin, D.G. Thomas, X. Luo, B.E. Juliar, L. Li, C. Mesaros, I.A. Blair, A. Srirangam, R.A. Kratzke, C.J. McDonald, J. Kim, D.A. Potter, *Clin. Cancer Res.*, **17**, 2934-2946 (2011)
- 6) M. Kheirollahi, M. Mehr-Azin, N. Kamalian, P. Mehdipour, *Med. Oncol.*, **28**, 7-14 (2011)
- 7) T. Kato, S. Hayama, T. Yamabuki, N. Ishikawa, M. Miyamoto, T. Ito, E. Tsuchiya, S. Kondo, Y. Nakamura, Y. Daigo, *Clin. Cancer Res.*, **13**, 434-442 (2007)
- 8) L. Gu, K. Shigemasa, K. Ohama, *Int .J. Oncol.*, **24**, 671-678 (2004)

表 1 解析に用いた Ewing 肉腫細胞について

	Hs 822.T	Hs 863.T	RD-ES	SK-ES-1
Organism	Homo sapiens (human)	Homo sapiens (human)	Homo sapiens (human)	Homo sapiens (human)
Morphology	epithelial	fibroblast	epithelial	epithelial
Source	bone	bone	bone	bone sarcoma
Disease	Ewing's sarcoma	Ewing's sarcoma	Ewing's sarcoma	(anaplastic osteosarcoma or Ewing's sarcoma)
Age	9y	5y	19y	18y
Gender	F	F	M	M
Ethnicity	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian

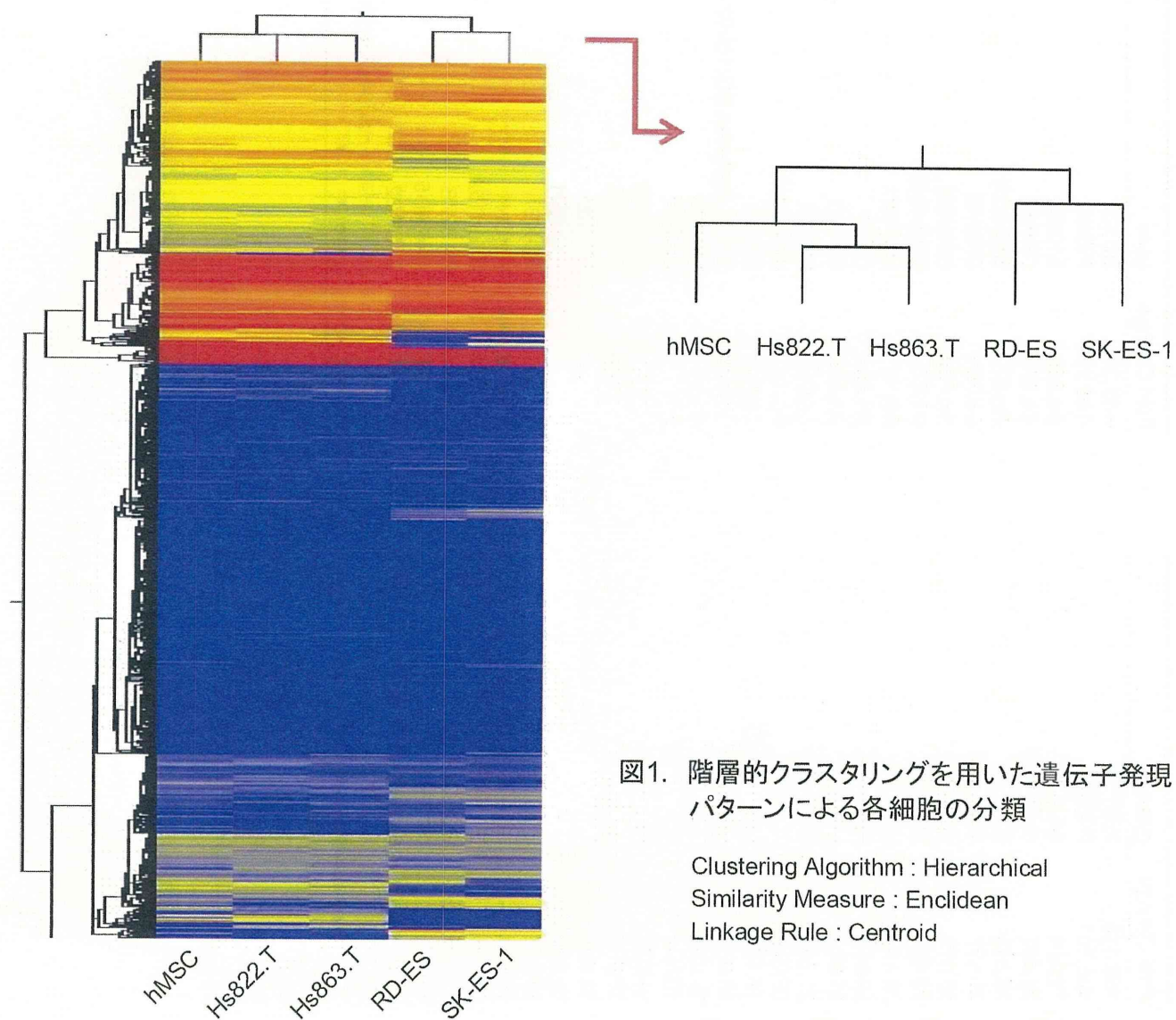


表2. Hs822.TiにおいてhMSCと比較して発現
レベルが10倍以上であった遺伝子

Fold Change	gene
156.118	XIST
156.101	PTPRB
79.594	SSTR1
38.867	SLC24A3
38.078	CCND2
37.577	TMEFF2
28.372	ITGA9
28.201	DAZL
28.169	SFRP2
22.847	IGF2BP1
21.948	LGR5
21.722	CLEC2B
20.072	FAT3
17.155	LOC644192
16.004	KRT18
15.430	PCDH9
15.051	S100A4
14.957	EBF2
14.812	MYO1D
14.569	PCDH10
14.520	THEMIS
13.992	LOC286191
13.619	SGIP1
13.606	EPHA5
13.514	HDAC9
13.371	NR2F2
13.164	PTPRO
12.127	ANKRD37
12.048	PAPPA
11.485	HGD
11.431	IFIT2
11.101	PI16
10.366	COBLL1

表3. Hs822.TiにおいてhMSCと比較して発現
レベルが1/10以下であった遺伝子

Fold Change	gene
-440.269	DDX3Y
-109.973	PENK
-94.550	S100B
-54.591	GPR37
-39.826	SEMA3A
-25.702	SHISA2
-24.490	STEAP4
-23.560	KIAA1644
-22.460	HAPLN1
-21.851	DLX6
-20.318	GTSE1
-19.482	MCAM
-19.146	KBTBD11
-18.992	FBLN1
-17.740	ORC1 (includes EG:18392)
-16.720	BEND5
-15.638	HOXB7
-14.106	SCARA3
-12.727	FBXO43
-12.428	HOXB3
-12.411	ASPHD1
-12.305	HOXB7
-11.613	HMCN1
-11.584	CYorf15A
-11.353	RAB27B
-10.727	ANKRD5
-10.437	PLCXD2
-10.156	HIST1H4A (includes others)
-10.102	IGF2

表4. Hs863.TにおいてhMSCと比較して発現
レベルが10倍以上であった遺伝子

Fold Change	gene
143.650	XIST
116.305	PTPRB
75.637	SLC24A3
57.297	HGD
56.218	LGR5
52.231	PTPRO
51.854	DAZL
45.390	KRT18
37.702	CCND2
30.118	SERPINB2
22.645	PCDH10
22.358	IGF2BP1
22.218	THEMIS
20.005	ANO3
19.465	MGP
17.145	EPHA5
17.093	EBF2
16.397	LOC644192
16.059	LOC100507421
14.920	MYO1D
14.840	SSTR1
14.699	LOC286191
14.504	PCDH9
14.393	CLEC2B
13.651	COBLL1
11.793	PDLIM3
11.763	SGIP1
11.744	NR2F2
11.582	IFIT2
11.344	LOXL2
10.463	TMEFF2

表5. Hs863.TにおいてhMSCと比較して発現
レベルが1/10以下であった遺伝子

Fold Change	gene
-693.859	DDX3Y
-202.646	NGEF
-197.845	KIAA1644
-143.480	S100B
-80.753	PENK
-47.589	C10orf93
-47.362	KRTAP1-3
-42.967	GPR37
-42.206	SEMA3A
-33.004	DLX6
-32.973	ASPHD1
-27.459	CD24
-24.363	FBLN1
-23.568	CLCN4
-22.246	SOX4
-22.110	ORC1 (includes EG:18392)
-19.837	KBTD11
-18.837	STEAP4
-18.352	HMMR
-14.819	BEND5
-13.580	DLEU2
-13.478	IGF1
-13.056	MAFB
-12.768	GTSE1
-12.740	BAALC
-12.732	GNG2
-12.709	CENPA
-12.626	FOXQ1
-12.403	PTGDS
-12.357	SCARA3
-11.738	HAPLN1
-11.443	DLGAP5
-11.111	CCNA2
-10.732	PLCXD2
-10.692	CRIP1
-10.525	DDIT4L
-10.298	IGF2
-10.198	CASC5
-10.167	CHRD1
-10.122	MCM10 (includes EG:307126)
-10.111	SHISA2

表6. RD-ESにおいてhMSCと比較して発現レベルが10倍以上であった遺伝子

Fold Change	gene	Fold Change	gene
723.318	SBK1	19.111	IGF2BP3
444.270	LMO3	18.849	FBXO15
378.243	CLCA1	18.705	TMPO
324.331	SLC24A3	18.696	SORD
299.377	CPXM1	18.058	MTL5
288.588	IGF2BP1	17.561	LRRC4C
240.303	PI15	17.279	AKAP7
164.669	KCNE3	16.650	MDK
147.131	XKR4	16.122	TSPAN13
132.741	PAX3	15.776	DENND2C
111.904	JAKMIP2	15.545	LOC283174
101.108	PROK2	15.171	PDS5B
86.034	FAT3	15.036	TMEM132B
84.145	EFNA1	14.913	MEX3A
75.912	LRRC10B	14.698	IQGAP2
73.150	EPHA4	13.731	CHRNA5
67.745	CCND2	13.652	RAB3IP
66.534	GCNT2	13.481	LOC644192
62.668	POU4F1	13.451	PKD3
62.244	ARPP21	13.380	ABHD3
53.994	LGR5	12.900	DGAT2
49.961	C9orf93	12.632	FZD3
45.890	KIAA1958	12.581	PLAG1
45.593	RGS16	12.576	STMN3
44.717	STRBP	12.449	STARD13
44.236	AIF1	12.448	KIAA0408
41.260	EPB41	12.217	LONRF1
35.714	FAM132B	12.072	SLC47A1
34.418	TMEFF2	12.003	F11R
34.111	HSD17B8	11.766	MYEF2
33.822	LOC100507421	11.717	CTSH
32.361	CBX2	11.562	CNTNAP2
31.399	SOX6	11.550	LRP4
30.966	CLDN1	11.543	CSRNP3
30.766	SYT1	11.447	TRHDE
29.708	PMAIP1	11.323	RAB38
28.243	OGDHL	11.320	RMND5A
28.218	PREX1	11.105	CDK5R1
27.622	MCF2L	11.092	CDS1
27.537	NEFH	11.066	FOXD3
27.302	BEND5	10.954	KL
27.088	DNAJC12	10.881	SLC35F2
25.901	SEPP1	10.825	CELSR2
25.576	DPYSL4	10.666	TMEM170B
25.286	CENPV	10.611	NAA38
25.008	FNDC5	10.593	QPRT
24.856	KIT	10.562	EZH2
24.696	PEG10	10.462	ETNK1
23.150	FAM60A	10.323	CADM1
22.884	GNA14	10.285	SALL2
22.406	SSTR1	10.257	CYFIP2
20.735	SEPT6	10.180	PRIM1
20.508	ATF5	10.121	WWOX
19.412	PDZD4	10.112	SKP2
19.405	ABHD6	10.074	TRPM4

表7 RD-ESにおいてhMSCと比較して発現レベルが1/10以下であった遺伝子

Fold Change	gene	Fold Change	gene	Fold Change	gene	Fold Change	gene	Fold Change	gene	Fold Change	gene
-9203.568	DDIT4L	-166.517	CXXC5	-64.578	PSG9	-35.445	RAB31	-23.759	ADAMTS1	-17.068	SH3D19
-6305.481	MFGE8	-159.337	VDR	-64.314	PCOLCE2 (includes EG:26577)	-35.381	NEDD9	-23.395	PLXNA2	-16.789	SERPINB1
-3705.679	LOXL1	-159.208	ATP10A	-63.808	DPYD	-35.336	STXBP5	-23.228	S100A6	-16.772	OPCT
-3147.853	BGN	-157.496	ANKH	-63.641	CHSY3	-34.967	C3orf64	-23.169	CAI2	-16.617	DSE
-2335.618	IL13RA1	-152.966	THSD4	-63.490	WNT5B	-34.785	SPATS2L	-22.515	HECW2	-16.611	C14orf139
-1856.056	COL4A1	-149.160	CD109	-63.161	SYNC	-34.580	KITLG	-22.479	LOC375295	-16.546	MIR100HG
-1846.364	S100A10	-147.530	AHNAK	-62.666	HGF	-33.747	MME	-22.393	RPL22L1	-16.488	GPR176
-1303.179	BDNF	-147.266	VCAN	-60.008	CYBRD1	-33.689	FGF1	-22.146	MCC	-16.325	MAP1B
-1202.724	COL3A1	-146.961	SEMA5A	-59.434	STC2	-33.678	SEC24D	-22.025	SPARC	-16.294	RRAGA
-1187.056	COBLL1	-146.499	ABI3BP	-59.188	COL1A1	-33.554	COL5A2	-21.993	PTGS2	-16.192	TCPI1L1
-1175.490	CD59	-144.990	PION	-58.777	DUSP1	-33.050	OSBPL3	-21.824	LTBP1	-16.148	TFM4
-883.312	DCN	-143.122	RAB32	-57.963	PCSK5	-32.982	LIMCH1	-21.747	STEAP4	-16.112	SFTPF
-877.647	KRTAP1-3	-132.062	PLA2G4A	-57.798	SLC4A4	-32.652	LMNA	-21.667	AMOTL2	-16.083	AVPR1
-860.255	CD44	-128.899	IGFBP7	-57.194	FGF2	-32.538	NEGR1	-21.628	SLC41A2	-15.893	TWIST2
-791.605	INPP1	-128.420	C9orf150	-56.833	ZFP36L2	-32.164	JAZF1	-21.614	TLE4	-15.838	SYNPO2
-789.307	PYGL	-128.067	ENG	-56.165	PCDH18	-31.986	ENTPD1	-21.589	NID2	-15.745	LOXL2
-786.219	DOK5	-124.585	DPYSL3	-55.671	PAPSS2	-31.983	LOC100505881	-21.529	RCAN1	-15.726	GVXLT2
-703.440	NOO1	-124.345	PDE1C	-55.585	EMILIN1	-31.816	PERP	-21.404	LAMP2	-15.697	MEIS4
-695.265	ADAMTS2	-123.887	SORDL	-54.591	GRAMD3	-31.679	JAG1	-21.215	LOC100506941	-15.689	LEPR
-627.948	EHD4	-117.842	FSTL1	-53.684	CEBPD	-31.574	SGK3	-21.030	TSHZ1	-15.638	ARL4C
-598.072	CDH6	-115.906	PTRF	-53.457	RBMS3	-31.312	CAMK2D	-20.986	LOX	-15.524	BOC
-578.876	PPIC	-113.741	MKX	-53.287	CD9	-31.203	KIAA1644	-20.969	HEG1	-15.517	TBC1D12
-568.658	TAGLN2	-112.809	OAT	-52.989	GCNT1	-31.079	EDIL3	-20.967	RNASE4	-15.411	SNTB1
-539.840	PPP1R3C	-110.813	PTN	-52.800	SRPX2	-31.008	UBE2E2	-20.910	APOBEC3B	-15.275	AKAP2/PALM2-AKAP2
-534.258	CTHRC1	-108.870	RNLS	-52.370	CDR16	-30.966	LOC79015	-20.847	PTGES	-15.263	ANXA4
-530.097	LXN	-107.250	THBS2	-52.136	NRP2	-30.721	PLAUR	-20.838	ANX2P2	-15.168	C10orf136
-468.417	ARHGAP22	-106.116	SAMD9	-50.811	FGF5	-30.565	SEMA3C	-20.826	ACTN1	-15.127	ARPC1B
-456.509	MICALL2	-105.690	LTBP2	-50.438	CALU	-30.321	TWIST1	-20.483	ACAN	-15.121	EPS8
-452.415	ITGAV	-105.386	FRMD6	-50.092	NNMT	-29.658	IL21R	-20.465	LOC284454	-15.116	SEMA3A
-448.751	FLJ32255	-104.984	S100A13	-49.171	LOC100507054	-29.156	MAMDC2	-20.214	SERPIN1	-15.047	HEY2
-435.990	ENC1	-103.483	SGMS2	-49.019	MRC2	-29.061	PRRX1	-19.980	SAMD9L	-14.901	PLAU
-387.394	LAMC1	-102.289	MAML2	-48.565	IL6	-28.779	SIGLEC15	-19.882	NCRNA00152	-14.845	RAI14
-370.299	FBXO32	-96.753	PDLIM5	-48.508	NEXN	-28.595	COL5A1	-19.824	KRT19	-14.757	SGMS1
-362.418	CYR61	-95.773	FAM101B	-48.352	HMOX1	-28.477	LPP	-19.592	TM4SF1	-14.583	SOC3S
-362.343	MT1E	-94.905	LOC100505584	-48.085	PHACTR2	-28.464	C1GALT1	-19.584	ANTXR2	-14.535	C10TNF5
-349.267	GLIS3	-94.739	PLOD2	-47.790	KLF2	-28.387	MGP	-19.453	SLC2A10	-14.408	CCDC80
-345.785	ICAM3	-94.061	GBE1	-47.742	MLPH	-28.376	TSPAN5	-19.387	ZNF503	-14.386	SRPX
-341.924	CYP11B1	-92.307	CDKN1A	-47.491	WDR1	-28.205	GALNT10	-19.368	TAGLN	-14.312	ITGA11
-307.299	SDC1	-92.147	CTSK	-47.358	FHOD3	-27.970	FERMT2	-19.283	PTRF	-14.310	CAST
-292.224	LHFPL2	-90.642	FN1	-47.052	SCUBE3	-27.927	LIMS2	-19.102	SLC1A1	-14.292	DEPTOR
-286.094	TOB1	-90.166	RHOB	-46.091	INHBA	-27.545	COL6A1	-18.931	SH3BP5	-14.224	KLF9
-264.828	RGMB	-88.945	HIC1	-44.588	CALD1	-27.354	EMB	-18.860	TRAM2	-14.180	SLC22A15
-255.266	PTX3	-87.780	SEPT11	-42.920	C9orf3	-27.112	NUAK1	-18.821	KANK1	-14.103	SLC16A4
-254.973	FAM20C	-87.448	S100A11	-42.885	HXA5	-27.023	RCN3	-18.756	IGFBP3	-13.854	ELL2
-253.311	mir-21	-87.299	TNFRSF12A	-42.439	SLIT2	-26.937	FAM114A1	-18.730	SERPINB8	-13.852	ITGB5
-247.594	MFAP5	-85.389	PLA2G16	-41.087	NR3C1	-26.755	QSOX1	-18.620	MARCKS	-13.801	RPS27L
-220.175	GLIPR1	-83.611	PRSS23	-40.394	SULF1	-26.754	HAPLN1	-18.006	LGALS1	-13.668	MT1X
-217.087	CTGF	-82.511	ADAMTS5	-40.351	DCBLD1	-26.577	GSN	-18.452	MGLL	-13.573	ADCY7
-216.617	PPAP2B	-82.269	SCIN	-40.241	BICC1	-26.308	GALNT1	-18.323	KAT2B	-13.451	WIPF1
-207.446	ANXA1	-82.130	IGFBP6	-40.205	FAM198B	-25.624	GOLIM4	-18.310	SYNM	-13.355	SHOX2
-206.736	LGALS3	-80.220	PRUNE2	-40.087	GBP1	-25.551	FOXQ1	-18.225	HTRA1	-13.183	LOXL4
-198.014	CD68	-78.855	CDKN2B	-39.889	LOC100131262	-25.522	RND3	-18.222	ITGA10	-13.073	NUCB2
-187.590	KOELR3	-77.834	FKBP11	-38.851	PDGF4	-25.360	COL4A2	-18.096	TGFBF2	-12.833	WIPH1
-187.326	GLS	-77.053	MMP2	-37.712	CTSL1	-25.305	SYNJ2	-17.812	ZMAT3	-12.830	LOC100288320
-183.687	IGFBP4	-76.866	TMEM9B	-37.476	GAS6	-24.956	DSP	-17.744	ADAMTS7	-12.782	P4HA2
-188.613	AMIGO2	-76.539	SNED1	-37.264	PALLO	-24.935	VGLL3	-17.617	ECM2	-12.774	BNC2
-187.309	TPM2	-72.661	MOXD1	-36.755	FBN1	-24.604	SCHIP1	-17.325	S100A16	-12.703	PLCB4
-180.043	DAB2	-70.483	IGFBP5	-36.713	AXL	-24.514	GNG12	-17.253	LPAR1	-12.694	SPOCK1
-170.269	PHL2	-69.170	EHD2	-36.285	CRIM1	-24.372	FAM20A	-17.131	CXCL12	-12.521	RFTN1
-169.538	PCOLCE	-68.946	FMN2	-36.254	MID1	-24.165	PEA15	-17.111	PHLDA1	-12.407	NAP IL3
-168.067	SH3BP4	-67.904	LOC100288911	-36.182	FNDCC3B	-23.836	SELENBP1	-17.084	NUPR1	-12.386	ARL4A
-167.966	TPM1 (includes EG:22003)	-65.232	NFASC	-35.795	TP53I3	-23.813	ARHGAP29	-17.071	ARMCX2	-12.370	NFKBIZ

表8. SK-ES-1においてhMSCと比較して発現レベルが10倍以上であった遺伝子

Fold Change	gene	Fold Change	gene
833.906	LMO3	22.060	STOX2
592.833	SBK1	21.646	GCNT2
411.792	PROK2	20.972	HSD17B8
247.690	CCND2	18.881	SKP2
207.475	IGF2BP1	18.424	FAM60A
197.834	TMEFF2	18.145	LOC100505971
173.842	SLC24A3	17.522	SLC47A1
158.980	PI15	17.083	VASH2
140.781	JAKMIP2	16.554	KHDRBS3
140.638	POU4F1	16.225	TRHDE
120.980	EFNA1	16.002	CSRNP3
113.940	C9orf93	15.846	SALL2
110.882	XKR4	15.194	DPYSL4
103.265	FAT3	15.170	CLCA1
78.557	CLDN1	15.133	CYFIP2
77.120	KL	14.779	TMPO
73.372	AIF1	14.588	D4S234E
65.782	LRRC10B	13.739	PDS5B
64.846	KIAA1958	13.606	OPN3
61.865	KCNE3	13.246	PLAG1
57.113	SYT1	13.178	CELSR2
50.914	FOX D3	13.095	TAZ
50.651	DNAJC12	12.854	ARHGDIB
45.571	EPB41	12.544	RNF182
43.460	ARPP21	12.469	MEX3A
43.414	CBX2	12.453	UBE2CBP
40.728	IQGAP2	12.385	MTL5
39.858	LOC100507421	12.307	SSX4/SSX4B
39.705	PEG10	12.069	RFX3
37.772	NEFH	12.059	MBNL3
37.462	RGS16	11.872	RAB39B
35.580	CNTNAP2	11.808	EZH2
32.427	ROBO2	11.626	CDS1
31.118	EPHA4	11.296	MDK
30.658	FNDC5	11.174	SORD
29.127	OGDHL	11.105	MYEF2
28.783	SSTR1	10.937	LOC100132999 (includes others)
27.512	KIT	10.790	WWOX
27.074	PDZD4	10.771	EXO1
27.043	CENPV	10.652	SYNE2
26.690	BEND5	10.583	CENPH
26.590	PAX3	10.583	LOC100510742/OCN
26.559	F11R	10.377	QPRT
26.554	IGF2BP3	10.346	PCDHA6
25.544	CLEC2B	10.340	MARCKSL1
25.497	KIAA0408	10.250	FNBP1
25.345	STRBP	10.190	NAA38
22.875	RAB3IP	10.153	STEAP2
22.526	SOX6	10.109	LONRF1
22.379	FAM132B		

表 9 SK-ES-1 において hMSC と比較して発現レベルが 1/10 以下であった遺伝子

Fold Change	gene	Fold Change	gene	Fold Change	gene	Fold Change	gene	Fold Change	gene	Fold Change	gene	Fold Chang	gene
-11663.061	CXCL12	-122.639	LOXL4	-49.562	FHOD3	-32.226	MT1H	-21.568	RNF150	-15.075	PTGDS	-11.522	HPCAL1
-3814.166	IGFBP7	-120.863	FLJ32255	-49.109	SCIN	-31.798	CYR61	-21.456	SRPX2	-15.054	S100A6	-11.487	STAT1
-2845.778	TAGLN	-119.326	GLIPR1	-49.001	SERPINE2	-31.695	ADAMTS7	-21.355	RGS4	-15.000	IGFBP5	-11.472	MLPH
-2328.537	ADAMTS2	-117.628	PLA2G16	-48.101	PCOLCE2 (includes EG:26577)	-30.650	TWIST2	-21.021	PRRX1	-14.926	HEG1	-11.397	BACE1
-2173.698	MFAP5	-110.084	HAPLN1	-47.337	RND3	-30.425	DSE	-20.915	LRRN3	-14.883	FGF5	-11.382	NPR2
-1945.834	SPOCK1	-106.134	MSRB3	-47.124	NID2	-30.168	PERP	-20.688	METRNL	-14.863	CCDC165	-11.358	VAT1
-1941.181	HTRA1	-106.013	TNFRSF12A	-47.058	IGFBP4	-29.917	CALD1	-20.641	ITGA10	-14.800	LEPREL4	-11.356	PARVB
-1593.733	SLC2A10	-105.269	SDSL	-46.083	PALLD	-29.816	TIMP3	-20.445	MMP2	-14.769	FERMT2	-11.299	SELM
-1101.269	GAS6	-104.157	MT1E	-45.817	ENC1	-29.525	COL16A1	-20.343	VDR	-14.735	RRBP1	-11.283	FADS3
-1091.994	CD44	-100.195	HGF	-45.791	NINJ2	-29.336	PLCB4	-20.327	AMY1A (includes others)	-14.614	RAI14	-11.277	LMNA
-1004.499	CHSY3	-97.134	ABI3BP	-45.630	THEM4	-29.031	NQO1	-20.317	LOC100507054	-14.493	FAM98A	-11.250	CYB561
-906.588	MAN1A1	-96.814	PRUNE2	-45.517	GBE1	-28.983	ZDHHC2	-19.987	ZFP36L2	-14.454	APLP2	-11.103	SOC3
-827.044	KRT19	-94.284	FLG	-45.445	LHFPL2	-28.811	ADSSL1	-19.934	CA12	-14.340	FGF2	-11.085	EFCAB4B
-705.132	BDNF	-93.278	ZNF469	-45.155	KDELRL3	-28.799	SAMD9L	-19.864	C1QTNF5	-14.213	DDX60	-11.070	NCRNA00152
-656.917	COL6A1	-89.916	mir-21	-44.806	NFKB1Z	-28.743	DAB2	-19.681	CYP4V2	-14.031	MIR100HG	-11.020	KLF2
-566.423	MT1M	-89.844	TPM1 (includes EG:22003)	-44.631	RAB27B	-28.325	CD55	-19.656	KCTD15	-13.895	SYNM	-11.005	LTBP1
-546.042	THBS2	-87.948	C9orf150	-44.076	IGFBP6	-28.109	MT1X	-19.298	FNDC3B	-13.861	SMAD7	-11.004	ACTN1
-527.072	PTX3	-87.264	LOC100505584	-43.930	QPCT	-27.895	SELENBP1	-19.270	EIF3F	-13.807	GM2A	-11.001	CYBG3
-486.501	CTHRC1	-86.923	PION	-43.865	MEIS4	-27.890	LOXL2	-19.117	OAT	-13.752	CSF1	-10.970	LRP10
-474.074	IGFBP3	-86.830	ATP10A	-43.851	STC2	-27.715	MT2A	-19.091	BALC	-13.728	NPEPL1	-10.961	DCBLD1
-452.245	ITGA11	-85.328	PHACTR2	-43.635	FRMD6	-27.397	TFPI2	-19.025	AKAP2/PALM2-AKAP2	-13.720	RCAN1	-10.915	SLC16A4
-442.273	EHD2	-83.094	IL4R	-43.557	LOC375295	-27.302	SIGLEC15	-18.901	C3orf64	-13.689	HAPLN3	-10.904	ECHDC2
-424.544	PPIC	-80.719	BICC1	-43.557	MAML2	-27.037	LOC100505881	-18.715	GADD45B	-13.587	AVP1	-10.862	SYNJ2
-417.053	KRTAP1-3	-79.214	RFTN1	-43.516	MAMDC2	-26.909	B4GALT1	-18.346	FAIM	-13.509	SH3BP4	-10.839	RAB3B
-412.034	TM4SF1	-78.351	FGF1	-43.350	LOXL1	-26.869	NRP2	-18.343	VGLL3	-13.501	SH3BP5	-10.814	PSG9
-411.340	ARHGAP22	-77.944	SNAI2	-42.031	SLC25A43	-26.846	TGFBR2	-18.124	EHD4	-13.265	CD24	-10.801	ANXA1
-393.497	WNT5B	-77.526	PHLDA1	-41.362	ACTA2	-26.618	TMEM90B	-18.119	TNS3	-13.180	MFGE8	-10.624	CD248
-360.049	INHBA	-77.400	FBLN5	-40.865	S100A16	-26.416	P4HA2	-18.039	SGMS2	-12.946	SEPT11	-10.569	RHBDF1
-348.983	FKBP10	-73.885	OLFML1	-40.461	PRNP	-26.375	S100A11	-17.654	FAM198B	-12.896	PCDH18	-10.540	AHNAK
-327.683	LGALS3	-71.429	AKR1C3	-39.858	CCDC80	-26.375	SH3D19	-17.604	ADM	-12.853	CLMP	-10.484	ACSL1
-326.966	LTBP2	-71.183	AKR1C1/AKR1C2	-39.850	CDKN2B	-26.161	NUDT16	-17.502	LXN	-12.784	OKI	-10.278	NMT2
-325.100	SCUBE3	-71.068	TNFRSF11B	-38.924	SULF2	-26.093	MT1P2	-17.033	BHLHE41	-12.754	KAZALD1	-10.213	ITGB1
-323.312	SERPINB1	-70.576	MICAL2	-38.654	NEXN	-26.739	IL6	-16.981	LAPTM5	-12.751	ZNF503	-10.201	AGMAT
-303.662	FBLN5	-68.302	PTRF	-38.436	LAMC1	-25.601	MID1	-16.980	FAT1	-12.727	COL3A1	-10.174	CDH6
-277.564	PSMB9	-68.214	ACAN	-38.034	CAMK2D	-25.579	RHOB	-16.810	SERPINI1	-12.706	GALNT10	-10.174	HEY2
-264.392	FAM20A	-66.675	CYP11B1	-37.783	CXXC5	-25.565	TP53I3	-16.732	DRAM1	-12.704	TLR4	-10.164	PDLIM1
-263.011	VCAN	-65.758	SEMA5A	-37.600	RNLS	-25.240	CD59	-16.725	OPTN	-12.693	TMEM200A	-10.142	SNTB1
-250.016	NFASC	-65.659	ITGA3	-37.438	PLAGL1	-24.893	HECW2	-16.604	COL5A2	-12.669	GLS	-10.090	MGP
-233.777	NNMT	-65.273	WIPI1	-37.124	GALNT1	-24.866	NAP1L3	-16.481	COL4A1	-12.578	CACNA1A	-10.090	SHISA2
-204.928	LOX	-65.184	TOX	-36.175	FAM114A1	-24.693	PRKD1	-16.458	CD9	-12.577	LARP6	-10.076	VASN
-204.540	C10orf136	-65.146	NEDD9	-35.781	PDE1C	-24.589	SQRDL	-16.410	GNG12	-12.534	RAGE	-10.065	CTSK
-199.920	GLIS3	-64.714	ADAMTS1	-35.629	SFTPF	-24.551	DNAJC3	-16.277	C10orf54	-12.493	PLXNA2		
-199.888	KCTD12	-64.646	DCN	-35.618	EMILIN1	-24.536	ATP1B1	-16.184	ERAP2	-12.330	PCGF5		
-198.523	FBN1	-63.894	GCNT1	-35.455	HOXA9	-24.233	CRIM1	-16.088	CTSB	-12.280	HSPG2		
-189.472	PPAP2B	-62.861	KCNK1	-35.264	COL5A1	-24.050	S100A10	-16.083	PCOLCE	-12.157	CD151		
-188.716	PRSS23	-60.436	POPDC3	-35.031	DPYD	-24.002	SYNPO2	-16.047	NME5	-12.154	STK17A		
-183.360	CTGF	-58.436	SULF1	-34.920	IL13RA1	-23.870	TNFAIP3	-16.002	TRAM2	-12.146	GRAMD3		
-180.775	ELL2	-57.799	CEBPD	-34.859	MOXD1	-23.842	FSTL1	-15.965	LOC100505501	-12.079	PARVA		
-180.402	FN1	-57.457	BHMT2	-34.752	RAB32	-23.627	CDK15	-15.746	CRBY	-12.068	ECM1		
-178.242	ANKH	-56.656	HIC1	-34.433	AMIGO2	-23.350	PLAU	-15.697	MAP1B	-12.046	CCPG1		
-176.721	NEAT1	-56.143	SNED1	-34.188	ZC3HAV1	-23.217	NBL1	-15.672	TPM4	-12.011	TTL3		
-175.607	CDC42EP3	-55.779	RUNX2	-33.864	COTL1	-23.003	TJP1	-15.658	ARHGAP29	-12.001	ITPRIPL2		
-173.107	COL1A1	-55.529	CDKN1A	-33.713	CCO1	-22.986	AXL	-15.654	B4GALT6	-11.912	CD68		
-159.382	FGL2	-54.666	MYLK	-33.603	ADAMTS5	-22.940	C1GALT1	-15.451	IFITM2	-11.803	C9orf64		
-157.250	NIUPR1	-54.401	FHL2	-33.597	PAPSS2	-22.660	MGLL	-15.447	IL6ST	-11.754	MAF		
-151.762	SAMD9	-54.175	HMG2A	-33.361	NQO1	-22.494	KITLG	-15.418	SDC2	-11.710	SGMS1		
-144.779	LOC100506941	-51.903	C9orf95	-33.288	FOXQ1	-22.379	C9orf3	-15.387	SEMA3C	-11.690	MT1G		
-144.583	DSP	-50.460	SRPX	-33.153	STEA4P	-22.253	SRXN1	-15.370	SLFN5	-11.606	OSOX1		
-137.568	MME	-50.118	MKX	-33.041	SLC16A3	-21.813	SYNC	-15.248	FAM20C	-11.589	ID1		
-125.887	PPP1R3C	-49.991	APOBEC3B	-32.783	SPARC	-21.769	PTGS2	-15.241	NR3C1	-11.524	PEA15		

表10. Hs822.T及びHs863.T.ともにhMSCと比較して発現レベルが10倍以上変化した遺伝子

	Hs822.T	Hs863.T
ASPHD1	-12.411	-32.973
BEND5	-16.720	-14.819
CCND2	38.078	37.702
CLEC2B	21.722	14.393
COBLL1	10.366	13.651
DAZL	28.201	51.854
DDX3Y	-440.269	-693.859
DLX6	-21.851	-33.004
EBF2	14.957	17.093
EPHA5	13.606	17.145
FBLN1	-18.992	-24.363
GPR37	-54.591	-42.967
GTSE1	-20.318	-12.768
HAPLN1	-22.460	-11.738
HGD	11.485	57.297
IFIT2	11.431	11.582
IGF2	-10.102	-10.298
IGF2BP1	22.847	22.358
KBTBD11	-19.146	-19.837
KIAA1644	-23.560	-197.845
KRT18	16.004	45.390
LGR5	21.948	56.218
LOC286191	13.992	14.699
LOC644192	17.155	16.397
MYO1D	14.812	14.920
NR2F2	13.371	11.744
ORC1 (includes EG:18392)	-17.740	-22.110
PCDH10	14.569	22.645
PCDH9	15.430	14.504
PENK	-109.973	-80.753
PLCXD2	-10.437	-10.732
PTPRB	156.101	116.305
PTPRO	13.164	52.231
S100B	-94.550	-143.480
SCARA3	-14.106	-12.357
SEMA3A	-39.826	-42.206
SGIP1	13.619	11.763
SHISA2	-25.702	-10.111
SLC24A3	38.867	75.637
SSTR1	79.594	14.840
STEAP4	-24.490	-18.837
THEMIS	14.520	22.218
TMEFF2	37.577	10.463
XIST	156.118	143.650

表11.

hMSCと比較してEwing肉腫細胞全てにおいてmRNA発現が10倍以上変化した遺伝子とその変化

	Hs822.T	Hs863.T	RD-ES	SK-ES-1
BEND5	-16.720	-14.819	27.302	26.690
CCND2	38.078	37.702	67.745	247.690
FBLN1	-18.992	-24.363	-36.755	-198.523
HAPLN1	-22.460	-11.738	-26.674	-110.084
IGF2BP1	22.847	22.358	288.588	207.475
SLC24A3	38.867	75.637	324.331	173.842
SSTR1	79.594	14.840	22.406	28.783
STEAP4	-24.490	-18.837	-21.747	-33.153
TMEFF2	37.577	10.463	34.418	197.834