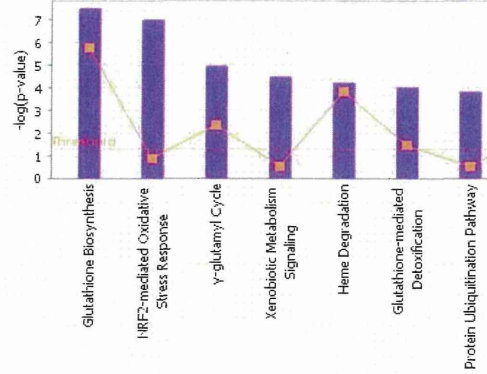


IPA解析

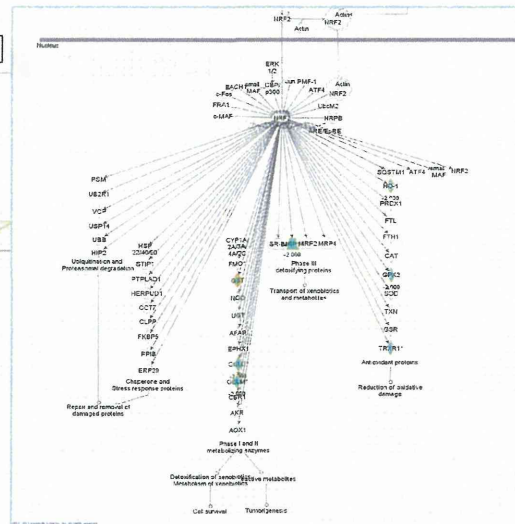
Canonical pathway

Analysis: log TTG119G more than TTG130G real - 2013-02-01 11:49 午前

■ log TTG119G more than TTG130G real - 2013-02-01 11:49 □ □ Ratio

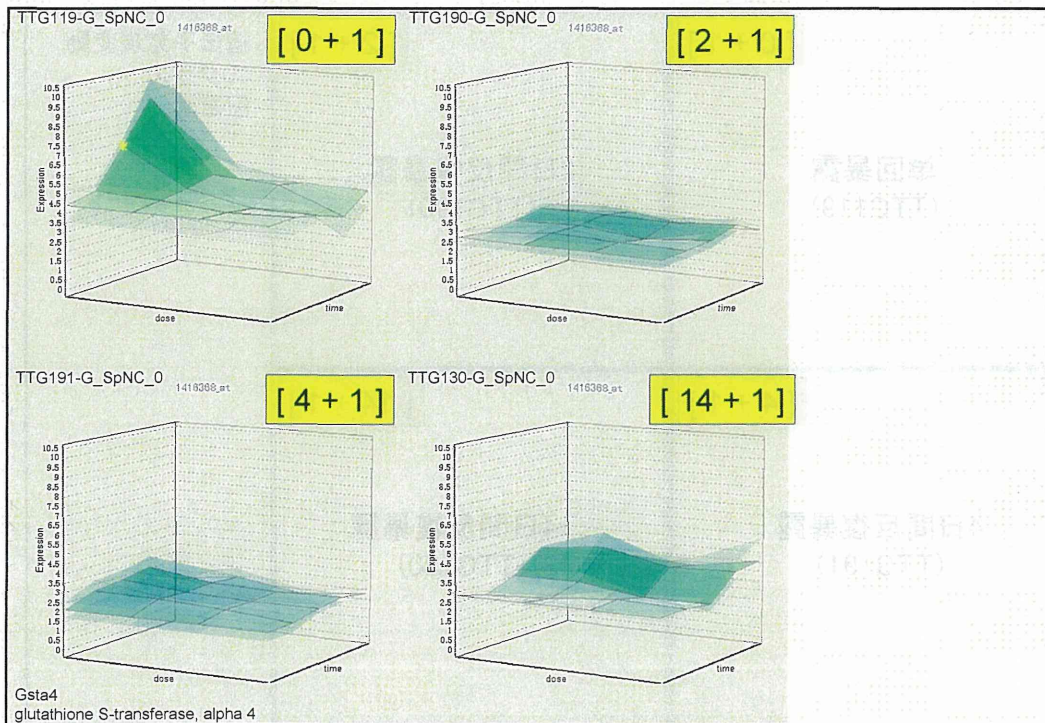


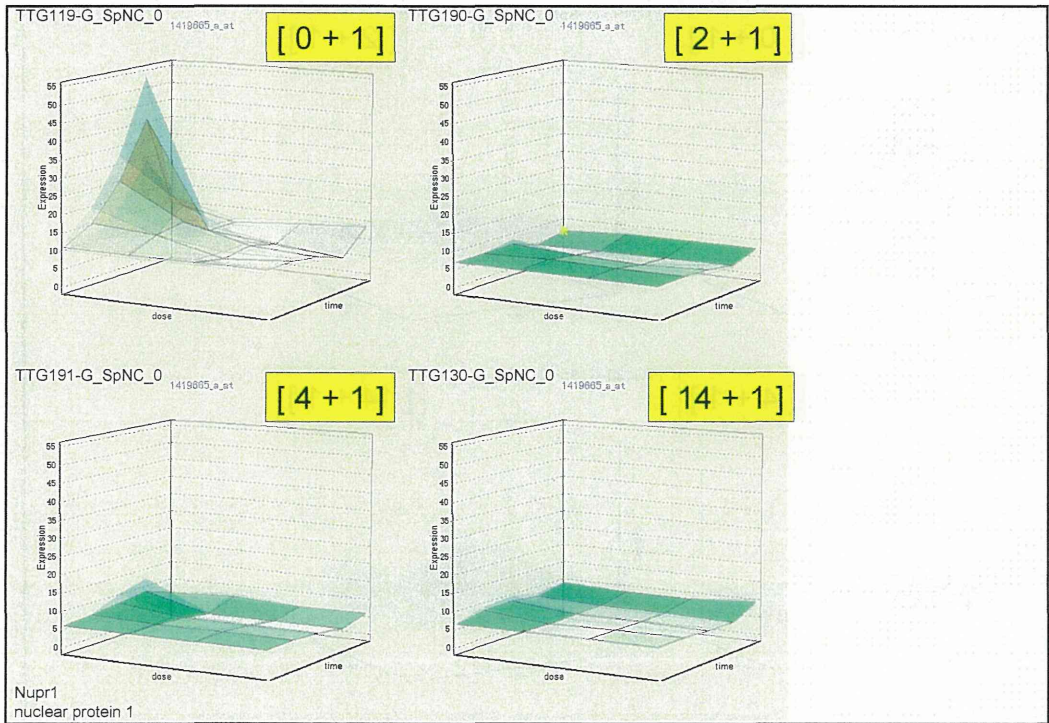
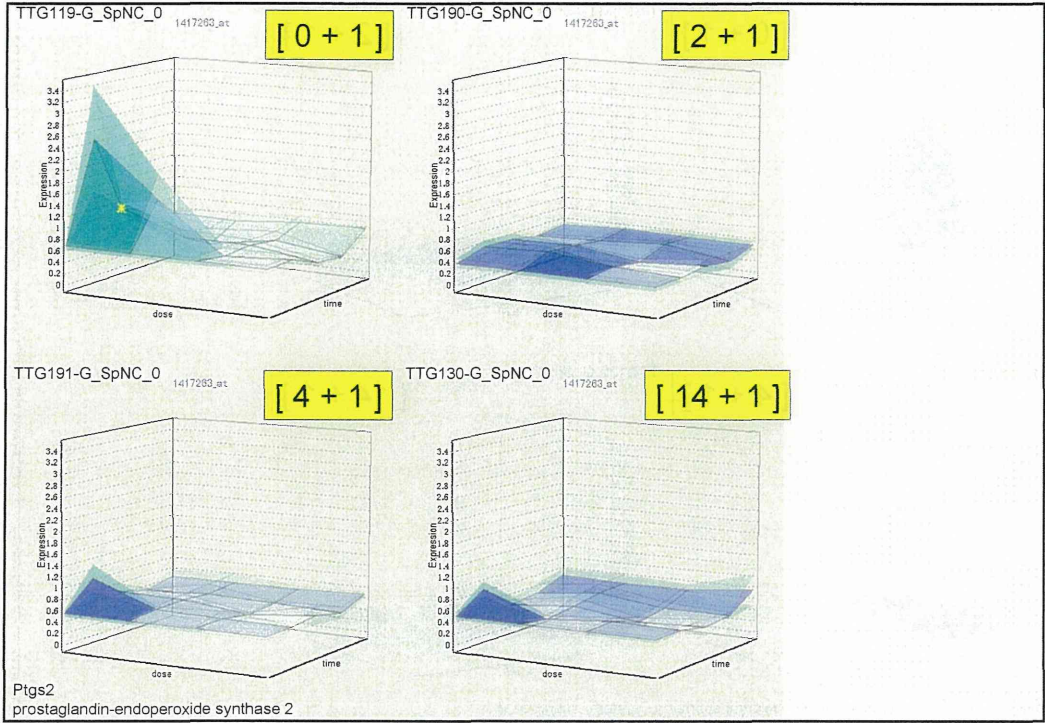
酸化ストレス

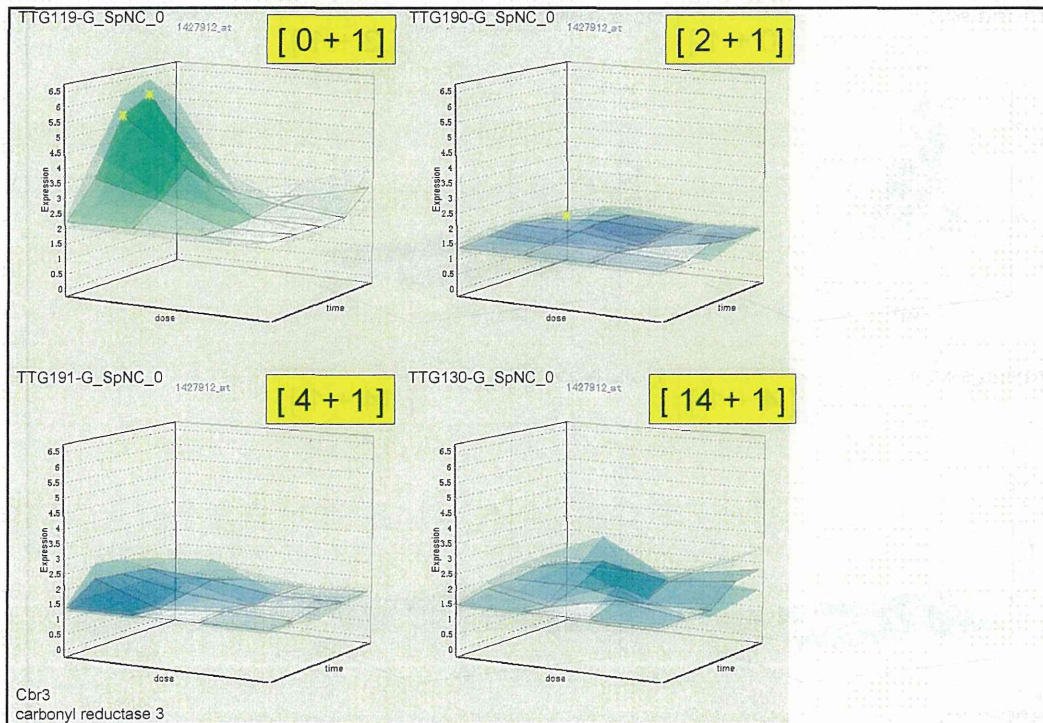
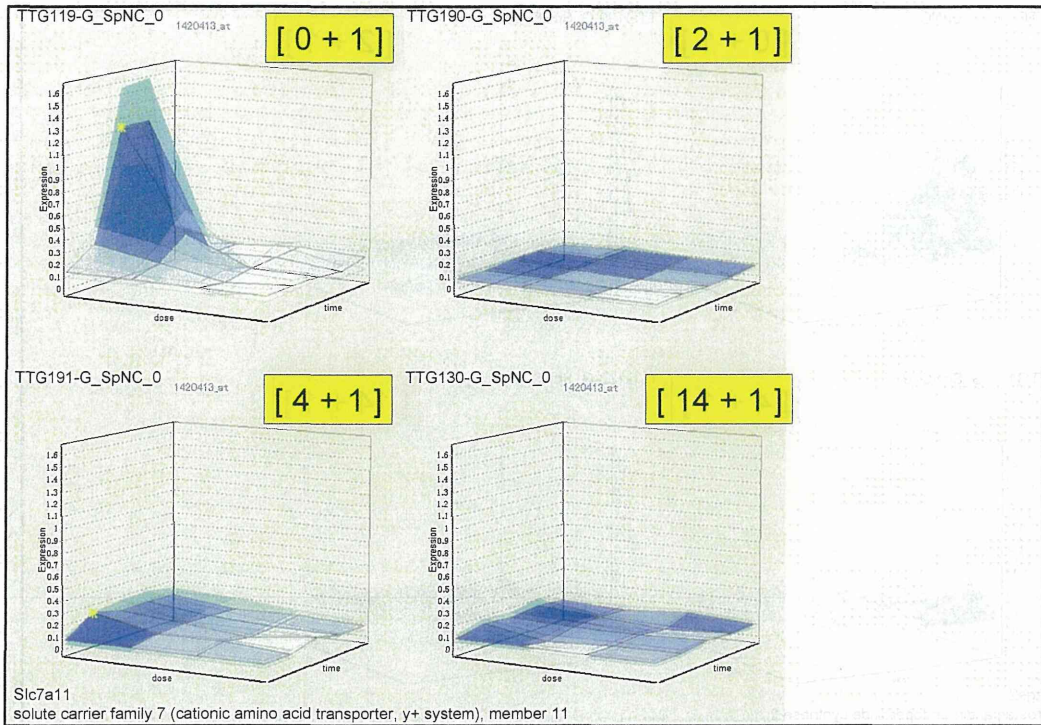


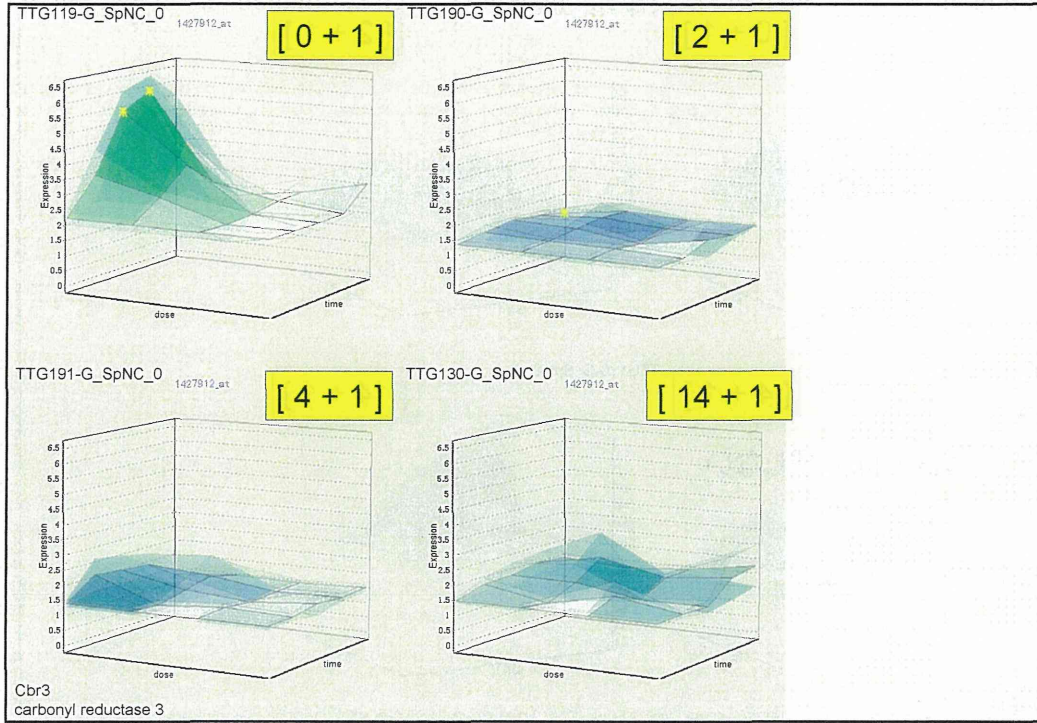
[0 + 1]	[2 + 1]	遺伝子発現変動 3Dグラフ 配置図
単回暴露 (TTG119)	2日間反復暴露 (TTG190)	
[4 + 1]	[14 + 1]	
4日間反復暴露 (TTG191)	14日間反復暴露 (TTG130)	

四塩化炭素 肺 B-Res 低下

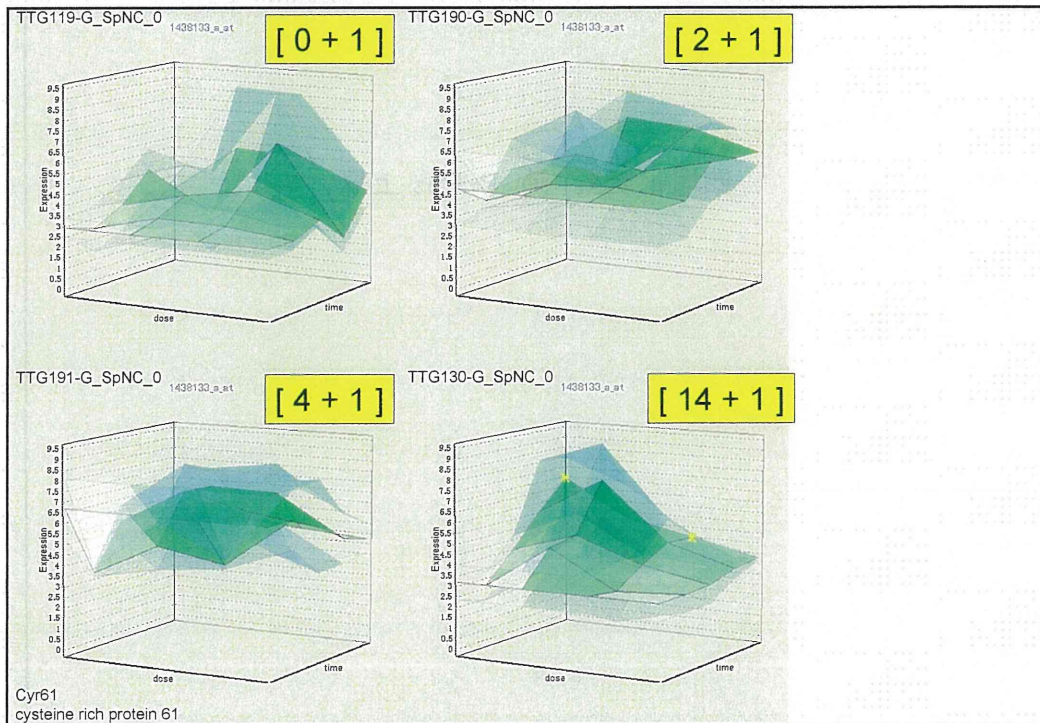
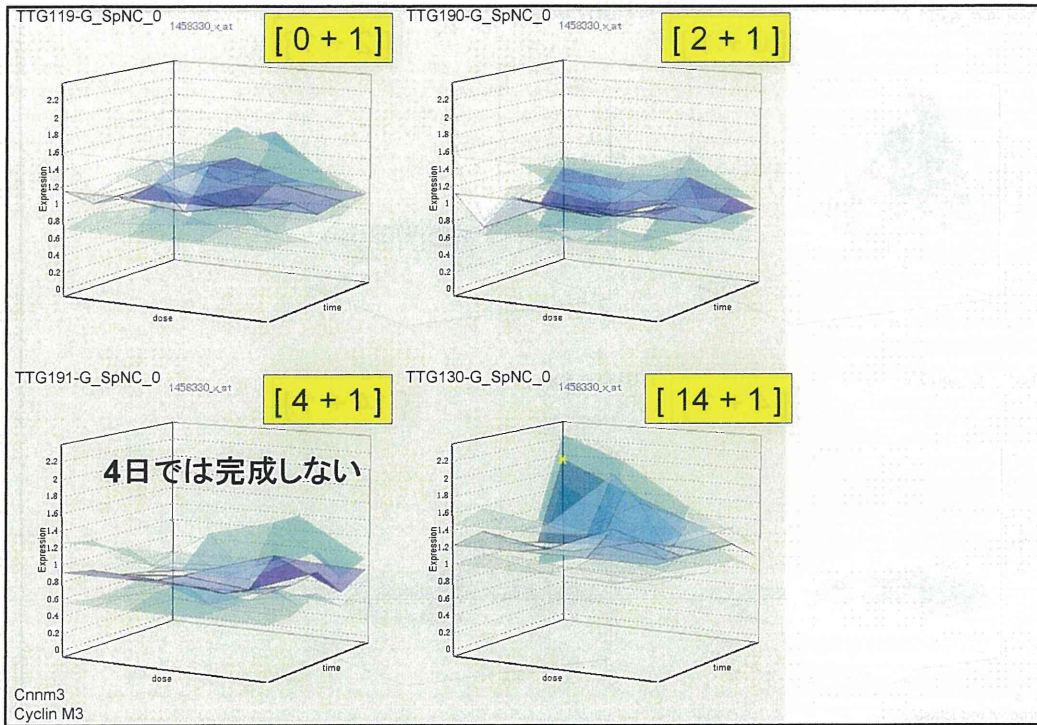








四塩化炭素 肺 B-Res 上昇



CCI₄

B-Res Gene in silico Promoter analysis

遺伝子の転写開始点上流において共通する転写因子結合部位を*in silico*解析

データベース: TRANSFAC
解析ソフト: geneXplain

肝 B-Res **低下** 遺伝子 (219 ps) 全てについて、
転写開始点上流に共通する転写因子結合部位

119L > 130L			
ID	Yes-No ratio	Model cutoff	P-value
V\$NKX25_02	1.088814126	0.6934	5.08E-10
V\$PAX8_01	1.107232935	0.8183	1.29E-05
V\$HOXA4_Q2	1.067775428	0.7755	1.84E-05
V\$PPARG_Q2	1.065964547	0.5501	2.92E-04
V\$DBP_Q6	1.068842388	0.9017	0.001647982
V\$GEN_INI3_B	1.074381465	0.962	0.002785002
V\$HAND1E47_01	1.078612584	0.8344	0.008246767
V\$HMGY1_Q6	1.035867999	0.8459	0.031670183

V\$NKX25_02
V\$PAX8_01
V\$HOXA4_Q2
V\$PPARG_Q2

肝 B-Res **上昇** 遺伝子 (219 ps) 全てについて、
転写開始点上流に共通する転写因子結合部位

130L > 119L			
ID	Yes-No ratio	Model cutoff	P-value
V\$NKX25_02	1.233811446	0.7151	8.06E-06
V\$PPARG_Q2	1.342757653	0.578	1.17E-05
V\$DBP_Q6	1.170781521	0.8523	8.73E-04
V\$NCX_01	1.425535951	0.8945	0.002811896
V\$PAX6_01	1.183102832	0.6414	0.003855023
V\$CEBPQ_Q6	1.276325318	0.7844	0.004593759
V\$PAX2_02	1.291996621	0.9899	0.005720635
V\$PAX8_01	1.181276421	0.8162	0.008433085
V\$MYB_Q3	1.283272865	0.9592	0.011474963
V\$HOXA4_Q2	1.13851092	0.8032	0.01252949
V\$VIMYB_Q2	1.216854603	0.8351	0.013180877
V\$YY1_Q6	1.21504561	0.8262	0.024908339

V\$NKX25_02
V\$PPARG_Q2
V\$DBP_Q6

肺 B-Res 低下遺伝子(219 ps)全てについて、
転写開始点上流に共通する転写因子結合部位

119G > 130G			
ID	Yes-No ratio	Model cutoff	P-value
V\$NKX25_02	1.121466299	0.6934	2.02E-06
V\$TCF11_01	1.249100884	0.882	8.76E-06
V\$HOXA4_Q2	1.124514152	0.7754	1.47E-05
V\$PAX4_02	1.174480313	0.8267	1.53E-05
V\$GRE_C	1.210751557	0.7145	5.58E-05
V\$PAX8_01	1.167433194	0.8178	1.40E-04
V\$DBP_Q6	1.148873926	0.8957	1.52E-04
V\$CDPCR3_01	1.17494871	0.6779	5.41E-04
V\$PPARG_02	1.110619088	0.5516	9.01E-04
V\$CHOP_01	1.13495083	0.73	9.29E-04
V\$GATA4_Q3	1.105977822	0.7389	0.00140028
V\$HAND1E47_01	1.111807065	0.8075	0.003167574
V\$PAX_Q6	1.052066484	0.6884	0.088934965

V\$NKX25_02
V\$TCF11_01
V\$HOXA4_Q2
V\$PAX4_02
V\$GRE_C
V\$PAX8_01
V\$DBP_Q6
V\$CDPCR3_01
V\$PPARG_02
V\$CHOP_01

肺 B-Res 上昇遺伝子(219 ps)全てについて、
転写開始点上流に共通する転写因子結合部位

130G > 119G			
ID	Yes-No ratio	Model cutoff	P-value
V\$NF1_Q6_01	2.429601184	0.8581	1.96E-04
V\$MYOGNF1_01	4.586805852	0.7238	4.78E-04
V\$XFD2_01	3.866621397	0.8937	0.001400063
V\$SP1_Q6	1.696195715	0.8834	0.007109213
V\$IK_Q5	1.449568704	0.8321	0.008935666
V\$CACD_01	1.503618185	0.8738	0.021436082
V\$SMAD3_Q6	1.721728659	0.8543	0.044926531
V\$GEN_INI3_B	1.462183528	0.9709	0.070043259

V\$NF1_Q6_01
V\$MYOGNF1_01

同じ転写制御を受ける可能性

B-Res	Liver	Lung
Down	V\$NKX25_02 V\$PAX8_01 V\$HOXA4_Q2 V\$PPARG_02	V\$NKX25_02 V\$TCF11_01 V\$HOXA4_Q2 V\$PAX4_02 V\$GRE_C V\$PAX8_01 V\$DBP_Q6 V\$CDPCR3_01 V\$PPARG_02 V\$CHOP_01
Up	V\$NKX25_02 V\$PPARG_02 V\$DBP_Q6	V\$NF1_Q6_01 V\$MYOGNF1_01

ただし、単回、
反復によるこれ
らの遺伝子その
ものの発現変
動はない。
タンパクレベル
の可能性あり。

IPAによる Upstream search	Upstream	Fold Chan	Molecule	Predicted	Activation	p-value of
	HNF4A	2	transcripti	Inhibited	-4.293	1.06E-40
	MYCN		transcripti	Inhibited	-6.308	5.38E-31
	NFE2L2		transcripti	Inhibited	-3.867	2.94E-21
	MYC		transcripti	Inhibited	-2.947	1.58E-13
	PPARA		ligand-dep		0.902	2.09E-09
	XBP1	-2	transcripti		-1.598	2.13E-09
	TP53		transcripti	Inhibited	-2.356	2.84E-09
	HNF1A		transcripti	Inhibited	-3.804	5.86E-08
	ESRRA		ligand-dep	Inhibited	-3.232	2.78E-06
	NRF1		transcripti	Inhibited	-3.058	3.45E-06
	ONECUT1		transcripti			5.76E-06
	MED30	-2	transcripti			1.20E-05
	FOS		transcripti		-1.181	1.55E-05
	Tcf 1/3/4		group	Inhibited	-2.2	2.83E-05
	IRF4		transcripti		1.099	3.57E-05
	NR1I2		ligand-dep	Activated	2.223	4.54E-05
	NR1H3		ligand-dep		1.173	6.17E-05
	PPAR α		complex		-0.378	1.32E-04
	NFKBIA	-2	transcripti		0.265	1.65E-04
ARNT	2	transcripti		1.231	2.46E-04	
PPARGC1		transcripti		0.282	2.88E-04	
HOXA9		transcripti		1.195	6.70E-04	

今後の解析

- CCl₄ の[1+1] A+A' Protocol 実験の実施
- 組み合わせ解析の促進：
 - 本年度解析により必要性が見出されたツール開発を含む
 - ★組み合わせ
 - CCL₄ & CCl₄、Clf、PB、
 - VPA & VPA、Asp、Thalidomide
 - Clofibrate & Clf、PCN、ATRA
 - TBT & TBT、PB、Clf

まとめ

- 反復投与によるB-ResとT-Resの関係、B-Resの誘導機構に関して、化学物質特異的、及び共通的分分子メカニズムの存在が示唆された。
- 今後の解析の方針がほぼ固まったことから、解析促進ツールの整備を進め、組み合わせデータからのネットワーク抽出を加速する。
- 数日反復暴露による慢性影響の高精度予測の可能性が視野に入りつつあると考える。