

- statistical analysis based on gene expression profiling in the mouse liver as determined by quantitative real-time PCR. *Mutat Res.*, 747, 164-175. 2012
- 4) 熊谷雄治：早期臨床試験の国際展開の中で日本の進むべき方向性。 *臨床評価*, 40, 288-295, 2013.
  - 5) Suenaga K, Takasawa H, Watanabe T, Wako Y, Suzuki T, Hamada S, Furihata C. Differential gene expression profiling between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in young rat liver determined by quantitative real-time PCR and principal component analysis *Mutat Res.*, 751, 73-83. 2013
  - 6) 斎藤嘉朗, 前川京子, 齊藤公亮, 佐藤陽治, 鈴木孝昌 蛋白質・内在性代謝物バイオマーカーを利用した医薬品開発の活性化にむけて. *国立医薬品食品衛生研究所報告*, 131, 20-24. 2013
  - 7) 中村里香, 酒井信夫, 靄島由二, 福井千恵, 鈴木孝昌, 中村亮介, 蜂須賀暁子, 安達玲子, 手島玲子 ショットガンプロテオミクスによる加水分解小麦とその原料であるグルテンに含まれる蛋白質の網羅的解析. *国立医薬品食品衛生研究所報告*, 131, 50-57. 2013
  - 8) 鈴木孝昌 「網羅的な発現をみる マイクロアレイ解析との比較を例に」 実験医学別冊原理からよくわかるリアルタイム PCR 完全実験ガイド (羊土社) 111-121. 2013
  - 9) 斎藤嘉朗, 前川京子, 田島陽子, 児玉進, 黒瀬光一：市販後安全性確保に係るバイオマーカーと診断. *レギュラトリーサイエンス学会誌*. 3, 43-55, 2013.
  - 10) Saito Y, Sai K, Kaniwa N, Tajima Y, Ishikawa M, Nishimaki-Mogami T, Maekawa K: Biomarker exploration and its clinical use. *Yakugaku Zasshi*. 133, 1373-1379, 2013.
  - 11) Ishikawa M, Tajima Y, Murayama M, Senoo Y, Maekawa K, Saito Y., Plasma and serum from nonfasting men and women differ in their lipidomic profiles. *Biol Pharm Bull*. 36, 682-685, 2013.
  - 12) Ishikawa M, Maekawa K, Saito K, Senoo Y, Urata M, Murayama M, Tajima Y, Kumagai Y, Saito Y: Plasma and Serum Lipidomics of Healthy White Adults Shows Characteristic Profiles by Subjects' Gender and Age. *PLoS One*, 9, e91806, 2014.
  - 13) Saito K, Maekawa K, Pappan KL, Urata M, Ishikawa M, Kumagai Y, Saito Y: Differences in metabolite profiles between blood matrices, ages, and sexes among Caucasian individuals and their inter-individual variations. *Metabolomics*, 10, 402-413, 2014.
  - 14) Saito K, Maekawa K, Ishikawa M, Senoo Y, Urata M, Murayama M, Nakatsu N, Yamada H, Saito Y.: Glucosylceramide and Lysophosphatidylcholines as Potential Blood Biomarkers for Drug-Induced Hepatic Phospholipidosis. *Toxicol Sci.*, 141, 377-386, 2014.
  - 15) Saito K, Ishikawa M, Murayama M, Urata M, Senoo Y, Toyoshima K, Kumagai Y, Maekawa K, Saito Y. Effects of sex, age, and fasting conditions on plasma lipidomic profiles of fasted sprague-dawley rats. *PLoS One.*, 9, e112266, 2014.
  - 16) 前川京子, 斎藤嘉朗, 薬物性肝障害の遺伝的素因, 別冊「医学のあゆみ」内科領域の薬剤性障害 肝・肺を中心に 2014年11月: 11-18.
  - 17) Nishikawa K, Iwaya K, Kinoshita M, Fujiwara Y, Akao M, Sonoda M, Thirupathi S, Suzuki T, Hiroi S, Seki S, Sakamoto T. Resveratrol increases CD68<sup>+</sup> Kupffer cells co-localized with adipose differentiation-related protein (ADFP) and ameliorates high-fat-diet-induced fatty liver in mice. *Mol Nutr Food Res*. in press
  - 18) 鈴木孝昌 コンパニオン診断薬の現状と課題 「最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応」 p271-275 (技術情報協会) 2015
2. 学会発表
    - 1) 鈴木孝昌：Omics approach for the biomarker of genotoxicity by aristolochic acid. 韓国毒性学会、公衆衛生学会合同国際シンポジウム (2012.6、韓国・ソウル)
    - 2) 鈴木孝昌、田邊思帆里、山口鉄生、鈴木和博：MYBPC2 はヒト骨格筋芽細胞の筋分化マーカーとなる。第11回日本再生医療学会総会 (2012.6、横浜)
    - 3) 斎藤嘉朗、鹿庭なほ子、杉山永見子、黒瀬光

- 一、前川京子：臨床的に重要な副作用のゲノム解析に関する取り組みの現況と今後のメタボロミクス解析の必要性等について。第39回日本毒性学会学術年会（2012.7、仙台市）
- 4) 鈴木孝昌、小原有弘、松本真理子、広瀬明彦、林 真、本間正充：ジメチルアニリン異性体のマウスでの変異原性。日本環境変異原学会 第41回大会（2012.11、静岡）
  - 5) 熊谷雄治：非臨床試験データからのヒト安全性の予測。日本薬物動態学会第27回年会（2012.11、東京）
  - 6) 斎藤嘉朗、前川京子、佐井君江、鹿庭なほ子、黒瀬光一：ヒト試料を用いたバイオマーカー研究の現状と問題点。第33回日本臨床薬理学会学術総会（2012.11、沖縄）
  - 7) 熊谷雄治：早期臨床試験における安全性バイオマーカー。第33回日本臨床薬理学会学術総会（2012.12、沖縄）
  - 8) 石川将己、田島陽子、村山真由子、妹尾勇弥、前川京子、斎藤嘉朗。非食事制限下におけるヒト血液中の脂質代謝物レベルに対する試料採取要件の検討。第85回日本生化学会（2012.12、福岡）
  - 9) 石川将己、前川京子、妹尾勇弥、田島陽子、浦田政世、村山真由子、脇坂真美、熊谷雄治、斎藤嘉朗。ヒト血液中脂質代謝物レベルの血漿・血清差、男女差、年齢差に関する網羅的検討。日本薬学会第133年会（2013.3、横浜）
  - 10) 斎藤嘉朗、佐井君江、鹿庭なほ子、田島陽子、石川将己、最上(西巻)知子、前川京子：バイオマーカー探索研究とその臨床応用に向けての課題。日本薬学会第133年会（2013.3、横浜）
  - 11) Suzuki T., Suresh T., Oshizawa T., Maekawa K., Saito Y., Sato Y. Basic factors that influence the rat urinary proteome. 第13回国際毒性学会（2013.7、韓国・ソウル）
  - 12) 斎藤嘉朗、鹿庭なほ子、佐井君江、花谷忠昭、中村亮介、前川京子：ゲノミクスおよびメタボロミクス解析によるバイオマーカー探索。第16回日本医薬品情報学会学術大会。（2013.8、名古屋）
  - 13) 田島陽子、前川京子、妹尾勇弥、浦田政世、石川将己、村山真由子、頭金正博、斎藤嘉朗：ヒト尿中脂質代謝物の基本的性質（性差および年齢差、安定性）に関する網羅的検討。第86回日本生化学会大会。（2013.9、横浜）
  - 14) 石川 将己、前川 京子、妹尾 勇弥、田島 陽子、齊藤 公亮、浦田 政世、村山 真由子、脇坂 真美、熊谷 雄治、斎藤 嘉朗：バイオマーカー探索・検証のための、ヒト血液中高度不飽和脂肪酸代謝物レベルに関する基盤的検討。第86回日本生化学会大会。（2013.9、横浜）
  - 15) Suresh T., Oshizawa T., Maekawa K., Saito Y., Sato Y., Suzuki T. Improvement of Rat Urinary Proteomics by a Differential Precipitation of Proteins. Human Proteome Organization 12th World Congress（2013.9、横浜）
  - 16) 前川京子、石川将己、妹尾勇弥、田島陽子、齊藤公亮、浦田政世、村山真由子、熊谷雄治、斎藤嘉朗：バイオマーカー探索・検証のためのヒト血液中脂質代謝物レベルに関する網羅的検討。日本薬物動態学会。（2013.10、東京）
  - 17) Saito K, Maekawa K, Pappan KL, Urata M, Ishikawa M, Kumagai Y, Saito Y: The difference in the hydrophilic metabolite profiles between plasma and serum in human subject. 日本薬物動態学会。（2013.10、東京）
  - 18) Saito K, Maekawa K, Pappan KL, Urata M, Ishikawa M, Kumagai Y, Saito Y: The difference in the metabolite profiles between plasma and serum, ages or sexes, and their inter-individual variations in human subjects. 10th international ISSX meeting（2013.10、カナダ・トロント）
  - 19) Ishikawa M, Maekawa K, Senoo Y, Tajima Y, Saito K, Urata M, Murayama M, Kumaga Y, Saito Y: Lipidomic profiles in blood from fasted healthy adults vary between plasma and serum and by subject's genders and ages. 10th international ISSX meeting（2013.10、カナダ・トロント）
  - 20) 鈴木孝昌、Suresh Thiruppathi、本間正充、鈴木和博、佐藤陽治 次世代DNAシーケンサーの染色体異常解析への応用 日本環境変異原学会第42回大会（2013.11、岡山）
  - 21) スレッシュ ティルパッティ、斎藤嘉朗、本間正充、佐藤陽治、鈴木孝昌 ヘモグロビンアダクトーム；環境変異原に対する暴露マーカーとしての新しいアプローチ 日本環境変異原学会第42回大会（2013.11、岡山）
  - 22) 降旗千恵、櫻井幹也、渡辺貴志、鈴木孝昌 Toxicogenomics/JEMS・MMS V: クリセン投与48時間後までのマウス肝臓における遺伝子発現変化 日本環境変異原学会第42回大会（2013.11、岡山）
  - 23) Suzuki T., Suresh T., Yamada M., Honma M., Suzuki K., Sato Y. Use of the next generation sequencers for the evaluation of

- genomic integrity of cellular therapy products. 11th International Conference on Environmental Mutagens (2013.11、ブラジル・Foz do Iguaçu)
- 24) 齊藤公亮, 前川京子, 浦田政世, 村山真由子, 妹尾勇弥, 石川将己, 田島陽子, 中津則之, 山田弘, 斎藤嘉朗: メタボロミクスを用いた肝臓性リン脂質症の血中バイオマーカー探索. 第34回日本臨床薬理学会学術総会 (2013.12、東京)
- 25) 石川将己, 前川京子, 齊藤公亮, 浦田政世, 田島陽子, 村山真由子, 妹尾勇弥, 熊谷雄治, 斎藤嘉朗: ラット血清中の内因性代謝物レベルの雌雄差に関する網羅的検討. 第134回日本薬学会年会 (2014.03、熊本)
- 26) 齊藤公亮, 前川京子, 浦田政世, 村山真由子, 妹尾勇弥, 石川将己, 中津則之, 山田弘, 斎藤嘉朗: 脂質メタボロミクスを用いた薬剤性リン脂質症の肝バイオマーカー探索. 第34回日本薬学会年会 (2014.3、熊本)
- 27) 前川京子, 齊藤公亮, 山田弘, 斎藤嘉朗: 動物モデルを用いた医薬品化合物によるリン脂質症の脂質メタボローム解析. 第34回日本薬学会年会 (2014.3、熊本)
- 28) Suresh T., Maekawa K., Saito Y., Sato Y., Suzuki T. Individual variations in the human urinary proteome in relation to rat. The 3rd International Conference on Personalized Medicine (2014.6、チェコ・プラハ)
- 29) Saito K, Urata M, Toyoshima K, Ishikawa M, Murayama M, Tajima Y, Senoo Y, Takemoto K, Kumagai Y, Maekawa K, Saito Y.: Comparison of plasma lipidomic profile of humans with preclinical animals. 19th North American ISSX and 29th JSSX Joint Meeting (2014.10、米国・サンフランシスコ).
- 30) Maekawa K, Saito K, Pappan K, Ishikawa M, Urata M, Tajima Y, Murayama M, Kumagai Y, Saito Y.: Impact of gender, age, fed/fasted state of rats on their serum hydrophilic metabolites. 19th North American ISSX and 29th JSSX Joint Meeting (2014.10、米国・サンフランシスコ).
- 31) Saito Y, Saito K, Ishikawa M, Urata M, Tajima Y, Inoue M, Kumagai Y, Pappan K, Maekawa K.: Metabolomic profiles in rat blood vary between genders, ages and fasting conditions, and their qualitative comparisons with human samples. 2014 AAPS Annual Meeting and Exposition (2014.11、米国・サンディエゴ).
- 32) Maekawa K., Saito K., Ishikawa M., Minamino N., Kumagai Y., Saito Y.: Metabolomic biomarker exploration highlights issues of species specificity. KSCPT-JSCPT Joint Symposium (2014.11、韓国・プサン)
- 33) スレッシュ ティルパッティ, 斎藤嘉朗, 本間正充, 佐藤陽治, 鈴木孝昌 変異原暴露モニタリング手法としての蛋白質アダクトミクス 日本環境変異原学会第43回大会 (2014.12、東京)
- 34) Suzuki T., Suresh T. Protein adductome analysis for the human exposure monitoring to mutagens. The 4th Asian Conference on Environmental Mutagens (2014.12、インド・Kolkata)
- 35) 斎藤嘉朗, 齊藤公亮, 児玉進, 熊谷雄治, 前川京子 ヒト試料を用いたバイオマーカー研究のためのレギュラトリーサイエンス. 第35回日本臨床薬理学会学術総会 (2014.12、愛媛)
- 36) Saito Y., Maekawa K., Saito K.: Safety Biomarker Exploration by Metabolomics. 3rd Annual Seoul-Kitasato Joint Symposium (2015.1、東京)
- 37) 鈴木孝昌 医薬品開発においてヒト内在性物質を測定する際の定量分析法に関する留意点(案)の概要:規制の重要性と今後の課題 第6回JBFシンポジウム (2015.2、東京)
- 38) 斎藤嘉朗, 齊藤公亮, 前川京子 Metabolomicsの安全性バイオマーカー研究への応用. 第21回HAB研究機構学術年会 (2015.5、東京)
- H. 知的財産権の出願・登録状況:
1. 特許出願  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
特になし

表1 用いたラット検体の種類と検体情報

| Group | sex    | age      | weight                         | Number of samples | Fasting | Sampling time |
|-------|--------|----------|--------------------------------|-------------------|---------|---------------|
| G1    | Male   | 10 weeks | 349.22±20.65                   | 11                | 16 hr   | 10:00 AM      |
| G2    | Female | 10 weeks | 227.72±14.96 <sup>***</sup>    | 11                | 16 hr   | 10:00 AM      |
| G3    | Male   | 30 weeks | 577.76±37.27 <sup>†††</sup>    | 13                | 16 hr   | 10:00 AM      |
| G4    | Female | 30 weeks | 305.42±24.18 <sup>****††</sup> | 12                | 16 hr   | 10:00 AM      |
| G5    | Male   | 10 weeks | 405.9±26.98 <sup>\$\$\$</sup>  | 11                | No      | 10:00 AM      |
| G6    | Male   | 10 weeks | 361.64±32.93                   | 11                | 22 hr   | 10:00 AM      |
| G7    | Male   | 10 weeks | 347.57±13.37                   | 11                | 22 hr   | 4:00 PM       |

\*\*\*, p < 0.005 for the comparison between male and female rats of same aged groups (Group 1 vs. Group 2, Group 3 vs. Group 4).

†††, p < 0.005 for the comparison between young and old rats of same sex groups (Group 1 vs. Group 3, Group 2 vs. Group 4).

\*\*\*\*, p < 0.005 for the comparison between fasting and nonfasting rats of same age and sex groups (Group 1 vs. Group 5).

表2 用いた健常白人の情報と検体の種類

| Groups                            | [CMY]<br>Young male    | [CFY]<br>Young female   | [CMO]<br>Elderly male  | [CFO]<br>Elderly female | Statistical significance   |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--|
| Gender                            | Male                   | Female                  | Male                   | Female                  |  |
| Number                            | 15                     | 15                      | 15                     | 15                      |  |
| Median age [range]                | 29 [25-33]             | 28 [25-34]              | 59 [55-64]             | 59 [55-63]              |  |
| Median Weight (Kg)<br>[range]     | 78<br>[52.2-113.9]     | 93.4<br>[59.9-147.4]    | 75.6<br>[63.5-116.1]   | 90.7<br>[62.6-114.3]    | [CMY vs. [CFY] (N.S), [CMO vs. [CFO] (N.S),<br>[CMY vs. [CMO] (N.S), [CFY vs. [CFO] (N.S)              |
| Median height (cm)<br>[range]     | 172.7<br>[154.9-185.4] | 162.6<br>[149.9- 182.9] | 177.8<br>[165.1-190.5] | 162.6<br>[152.4- 175.3] | [CMY vs. [CFY] (p=0.017), [CMO vs. [CFO] (p=0.0001),<br>[CMY vs. [CMO] (p=0.032), [CFY vs. [CFO] (N.S) |
| Median BMI<br>[range]             | 26.2<br>[18.0-36.6]    | 35.4<br>[24.9- 49.7]    | 24.5<br>[19.5-34.9]    | 32.7<br>[26.1- 43.3]    | [CMY vs. [CFY] (p=0.042), [CMO vs. [CFO] (p=0.0008),<br>[CMY vs. [CMO] (N.S), [CFY vs. [CFO] (N.S)     |
| matrices                          | plasma/serum           | plasma/serum            | plasma/serum           | plasma/serum            |  |
| freeze-thaw<br>(plasma and serum) | 2 and<br>10 times      | 2 times                 | 2 times                | 2 times                 |  |

N.S: not significant

表3 用いた健常日本人の情報と検体の種類

| Groups                        | [JMY]<br>Japanese<br>Young male | [JFY]<br>Japanese<br>Young female | [JMO]<br>Japanese<br>Elderly male | [JFO]<br>Japanese<br>Elderly female | Statistical significance   |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--|
| Gender                        | Male                            | Female                            | Male                              | Female                              |  |
| Number                        | 15                              | 15                                | 15                                | 15                                  |  |
| Median age [range]            | 32 [25-35]                      | 32 [25-35]                        | 60 [55-64]                        | 60 [55-65]                          |  |
| Median Weight (Kg)<br>[range] | 64<br>[53-72]                   | 54<br>[44-73]                     | 65<br>[53-83]                     | 51<br>[43-61]                       | [JMY vs. [JFY] (p=0.0054), [JMO vs. [JFO] (p<0.0001),<br>[JMY vs. [JMO] (N.S), [JFY vs. [JFO] (N.S)      |
| Median height (cm)<br>[range] | 171<br>[165-180]                | 162<br>[151- 175]                 | 167<br>[161-182]                  | 156<br>[143- 161]                   | [JMY vs. [JFY] (p=0.0001), [JMO vs. [JFO] (p<0.0001),<br>[JMY vs. [JMO] (N.S), [JFY vs. [JFO] (p=0.0039) |
| Median BMI<br>[range]         | 22<br>[19-24]                   | 20<br>[19- 25]                    | 23<br>[20-25]                     | 21<br>[18- 25]                      | [JMY vs. [JFY] (N.S.), [JMO vs. [JFO] (p=0.0265),<br>[JMY vs. [JMO] (p=0.0161), [JFY vs. [JFO] (N.S.)    |
| matrices                      | plasma                          | plasma                            | plasma                            | plasma                              |  |

N.S: not significant

表4 本研究に用いた若年健常男性(日本人、黒人、白人)の情報と検体の種類

| Groups                        | [JMY]<br>Japanese<br>Young male | [AMY]<br>African<br>Young male | [CMY]<br>Caucasian<br>Young male | Statistical significance   |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--|
| Gender                        | Male                            | Male                           | Male                             |  |
| Number                        | 15                              | 15                             | 15                               |  |
| Median age [range]            | 32 [25-35]                      | 29 [26-33]                     | 29 [25-33]                       |  |
| Median Weight (Kg)<br>[range] | 64<br>[53-72]                   | 74<br>[54-130]                 | 78<br>[52.2-113.9]               | [JMY vs. [AMY] (p=0.0037), [JMY vs. [CMY] (p=0.0225),<br>[AMY vs. [CMY] (N.S.)     |
| Median height (cm)<br>[range] | 171<br>[165-180]                | 180<br>[165- 196]              | 172.7<br>[154.9-185.4]           | [JMY vs. [AMY] (p=0.0037), [JMY vs. [CMY] (p=0.0062),<br>[AMY vs. [CMY] (p=0.0379) |
| Median BMI<br>[range]         | 22<br>[19-24]                   | 22<br>[18- 34]                 | 26.2<br>[18.0-36.6]              | [JMY vs. [AMY] (N.S.), [JMY vs. [CMY] (p=0.0062),<br>[AMY vs. [CMY] (N.S.)         |
| matrices                      | plasma                          | plasma                         | plasma                           |  |

N.S: not significant



表 5 測定したイオン性代謝物の大分類と主な代謝物

| 大分類      | 主な代謝物  |
|----------|--|
| アミノ酸     | グリシン・セリン・スレオニン・グルタミン酸・アルギニン・システイン・3-メチルヒスチジン・ピログルタミン   |
| ペプチド     | ガンマグルタミルバリン・ブラジキニン・フェニルアラニルフェニルアラニン  |
| 糖        | ピルビン酸・乳酸・ブドウ糖  |
| エネルギー    | クエン酸・リン酸・マレイン酸   |
| 脂質       | 2-グリセロパルミチン酸・1-グリセロアラキドン酸・グリコール酸・タウロコール酸・ミリストレイン酸・リノレン酸・ミリスチン酸・パルミトオレイン酸・硫化プレグナンジオール・硫化プレグネノロン・硫化アンドロゲンジオール・硫化デヒドロイソアンドロステロン |
| 核酸       | イノシン・キサンチン・ウラシル  |
| 補因子・ビタミン | ビリルビン・ビリベジン・パントテン酸   |

表 6 雄、雌特異的発現蛋白質

| Male Specific Protein |  |              | Female Specific Protein |  |              |
|-----------------------|--|--------------|-------------------------|--|--------------|
| Protein abbreviation  | Protein Description  | Protein mass | Protein abbreviation    | Protein Description  | Protein mass |
| SPBP_RAT              | Prostatic sperm-binding protein OS=Rattus norvegicus GN=Sbp PE=1 SV=1                                    | 31232        | BRCA2_RAT               | Breast cancer type 2 susceptibility protein homolog OS=Rattus norvegicus GN=Brca2 PE=1 SV=1                              | 376281       |
| ZZP2_RAT              | Cystatin-related protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Czrp2 PE=2 SV=1                                       | 21456        | DYH12_RAT               | Dynein heavy chain 12, axonemal OS=Rattus norvegicus GN=Dyh12 PE=2 SV=2  | 359627       |
| ZZP1_RAT              | Cystatin-related protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Czrp1 PE=1 SV=1                                       | 21446        | ITPR1_RAT               | Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 OS=Rattus norvegicus GN=Itrp1 PE=1 SV=2                                     | 316486       |
| TGM4_RAT              | Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase 4 OS=Rattus norvegicus GN=Tgm4 PE=1 SV=1                     | 75966        | SPTA2_RAT               | Spectrin alpha chain, brain OS=Rattus norvegicus GN=Spta2 PE=1 SV=2  | 285281       |
| KACA_RAT              | Ig kappa chain C region, A allele OS=Rattus norvegicus PE=1 SV=1   | 11896        | MAP1B_RAT               | Microtubule-associated protein 1B OS=Rattus norvegicus GN=Map1b PE=1 SV=2  | 270532       |
| REG3G_RAT             | Regenerating islet-derived protein 3 gamma OS=Rattus norvegicus GN=Reg3g PE=2 SV=1                       | 19473        | ACACA_RAT               | Acetyl-CoA carboxylase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Acaca PE=1 SV=1   | 269578       |
| ACTS_RAT              | Actin, alpha skeletal muscle OS=Rattus norvegicus GN=Acta1 PE=2 SV=1                                     | 42396        | RC6B_RAT                | Proto-oncogene tyrosine-protein kinase RC6 OS=Rattus norvegicus GN=Rc6b PE=2 SV=1  | 263884       |
| PSC2_RAT              | Prostatic steroid-binding protein C2 OS=Rattus norvegicus GN=Pscp2 PE=1 SV=1                             | 13162        | PLCE1_RAT               | 1-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase epsilon-1 OS=Rattus norvegicus GN=Plce1 PE=1 SV=1              | 246554       |
| LCN5_RAT              | Epididymal-specific lipocalin-5 OS=Rattus norvegicus GN=Lcn5 PE=1 SV=2                                   | 20826        | TF3C1_RAT               | General transcription factor 3C polypeptide 1 OS=Rattus norvegicus GN=Tf3c1 PE=1 SV=1                                    | 286006       |
| SOIA1_RAT             | Solute carrier organic anion transporter family member 1A1 OS=Rattus norvegicus GN=Slca1a1 PE=1 SV=1     | 75782        | FA3BA_RAT               | Protein FAM38A OS=Rattus norvegicus GN=Fam38a PE=2 SV=2  | 238303       |
| PSC1_RAT              | Prostatic steroid-binding protein C1 OS=Rattus norvegicus GN=Pscp1 PE=1 SV=1                             | 13036        | OTOF_RAT                | Otofelin OS=Rattus norvegicus GN=Otof PE=1 SV=2  | 227622       |
| SVS2_RAT              | Seminal vesicle secretory protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Vsv2 PE=1 SV=1                               | 46568        | MYO9B_RAT               | Myosin-Xb OS=Rattus norvegicus GN=Myo9b PE=1 SV=1  | 228380       |
| DFB50_RAT             | Beta-defensin 50 OS=Rattus norvegicus GN=Dfb50 PE=3 SV=1   | 8180         | MYH3_RAT                | Myosin-3 OS=Rattus norvegicus GN=Myh3 PE=2 SV=1  | 224746       |
| SG22_RAT              | Seroglycin family 2A member 2 OS=Rattus norvegicus GN=Scg2a2 PE=1 SV=1                                   | 11008        | MYH4_RAT                | Myosin-4 OS=Rattus norvegicus GN=Myh4 PE=2 SV=1  | 223653       |
| MSMB_RAT              | Beta-microsemin protein OS=Rattus norvegicus GN=Msbp PE=1 SV=1   | 13311        | PGCA_RAT                | Aggrecan core protein OS=Rattus norvegicus GN=Pgan PE=1 SV=2   | 222580       |
| CATS_RAT              | Cathepsin S OS=Rattus norvegicus GN=Cts5 PE=2 SV=1   | 37437        | MYO16_RAT               | Myosin-XVI OS=Rattus norvegicus GN=Myo16 PE=1 SV=1   | 213123       |
| SMR1_RAT              | SMR1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Smr1 PE=1 SV=1  | 16017        | PCSK5_RAT               | Proprotein convertase subtilisin/kexin type 5 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Pcsk5 PE=2 SV=2                         | 212467       |
| AKIA1_RAT             | Alcohol dehydrogenase [NADP+] OS=Rattus norvegicus GN=Akr1a1 PE=1 SV=2                                   | 36711        | KIF1B_RAT               | Kinesin-like protein KIF1B OS=Rattus norvegicus GN=Kif1b PE=1 SV=2   | 205411       |
| LEG5_RAT              | Galectin-5 OS=Rattus norvegicus GN=Lgals5 PE=1 SV=2  | 16414        | PC210_RAT               | Nuclear pore membrane glycoprotein 210 OS=Rattus norvegicus GN=Pom210 PE=1 SV=1  | 204943       |
| SOIA3_RAT             | Solute carrier organic anion transporter family member 1A3 OS=Rattus norvegicus GN=Slca1a3 PE=2 SV=2     | 75386        | BRCA1_RAT               | Breast cancer type 1 susceptibility protein homolog OS=Rattus norvegicus GN=Brca1 PE=1 SV=1                              | 203004       |
| SVS4_RAT              | Seminal vesicle secretory protein 4 OS=Rattus norvegicus GN=Vsv4 PE=1 SV=1                               | 12036        | LKAP_RAT                | Limkin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Lkap PE=1 SV=1  | 195632       |
| MMP9_RAT              | Neutrophil collagenase OS=Rattus norvegicus GN=Mmp9 PE=2 SV=1  | 55628        | SHL2_RAT                | Signal-induced proliferation-associated 1-like protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Spa1l2 PE=2 SV=1                        | 191530       |
| PFT2_RAT              | Lyxosomal thioesterase PFT2 OS=Rattus norvegicus GN=Pft2 PE=2 SV=1                                       | 34676        | MADD_RAT                | MAP kinase-activating death domain protein OS=Rattus norvegicus GN=Madd PE=1 SV=1  | 178308       |
| SOIA5_RAT             | Solute carrier organic anion transporter family member 1A5 OS=Rattus norvegicus GN=Slca1a5 PE=2 SV=2     | 76096        | ABCC8_RAT               | ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8 OS=Rattus norvegicus GN=Abcc8 PE=1 SV=4                           | 176688       |
| HBB1_RAT              | Hemoglobin subunit beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Hbb PE=1 SV=3  | 16083        | SYN1_RAT                | Synaptotagmin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Syn1 PE=1 SV=3   | 173670       |
| DNS2B_RAT             | Deoxyribonuclease-2 beta OS=Rattus norvegicus GN=Dnae2b PE=1 SV=1  | 40960        | TOP2A_RAT               | DNA topoisomerase 2-alpha OS=Rattus norvegicus GN=Top2a PE=2 SV=1  | 173683       |
| ASM3A_RAT             | Acid sphingomyelinase-like phosphodiesterase 3a OS=Rattus norvegicus GN=Smpd3a PE=2 SV=1                 | 53377        | SLIT1_RAT               | Slit homolog 1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Slit1 PE=1 SV=1   | 173434       |
| ARF1_RAT              | ADP-ribosylation factor 1 OS=Rattus norvegicus GN=Arf1 PE=1 SV=2   | 20741        | P3CG2_RAT               | Phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase C2 domain-containing gamma polypeptide OS=Rattus norvegicus GN=P3cg2 PE=2 SV=1 | 173147       |
| TERA_RAT              | Transitional endoplasmic reticulum ATPase OS=Rattus norvegicus GN=Vcp PE=1 SV=3                          | 89977        | RERE_RAT                | Arginine-glutamic acid dipeptide repeats protein OS=Rattus norvegicus GN=Repe PE=2 SV=2                                  | 172846       |
| RAC1_RAT              | Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 OS=Rattus norvegicus GN=Rac1 PE=1 SV=1                        | 21836        | MUC2_RAT                | Mucin-2 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Muc2 PE=1 SV=1  | 172856       |
| CRS1_RAT              | Cysteine-rich secretory protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Crs1 PE=2 SV=1                                 | 28741        | NMDE2_RAT               | Glutamate [NMDA] receptor subunit epsilon-2 OS=Rattus norvegicus GN=Nmr2b PE=1 SV=1                                      | 167676       |
| ENFP5_RAT             | Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 5 OS=Rattus norvegicus GN=Enpp5 PE=1 SV=2 | 54483        | MRP6_RAT                | Multidrug resistance-associated protein 6 OS=Rattus norvegicus GN=Mrp6 PE=2 SV=1   | 166971       |
| GSTM2_RAT             | Glutathione S-transferase Mu 2 OS=Rattus norvegicus GN=Gstm2 PE=1 SV=2                                   | 25657        | SYN2_RAT                | Synaptotagmin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Syn2 PE=1 SV=2   | 166414       |
| GSTM1_RAT             | Glutathione S-transferase Yb-3 OS=Rattus norvegicus GN=Gstm1 PE=1 SV=2                                   | 25836        | NO3_RAT                 | Nitric oxide synthase, brain OS=Rattus norvegicus GN=Nos1 PE=1 SV=1  | 161827       |
| AKCL2_RAT             | 1,5-anhydro-D-fructose reductase OS=Rattus norvegicus GN=Akr1d2 PE=2 SV=1                                | 34783        | ROCK2_RAT               | Rho-associated protein kinase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Rock2 PE=1 SV=1  | 160475       |
| GSTM11_RAT            | Glutathione S-transferase Mu 1 OS=Rattus norvegicus GN=Gstm1 PE=1 SV=2                                   | 26026        | SHAN2_RAT               | SH3 and multiple ankyrin repeat domain protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Shank2 PE=1 SV=2                                | 159096       |
| MYO1E_RAT             | Myosin-Ib OS=Rattus norvegicus GN=Myo1e PE=2 SV=1  | 127374       | DMBT1_RAT               | Deleted in malignant brain tumors 1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Dmbt1 PE=1 SV=1                                      | 158671       |
| GAST_RAT              | Growth arrest-specific protein 7 OS=Rattus norvegicus GN=Gast7 PE=2 SV=2                                 | 48525        | MED23_RAT               | Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 23 OS=Rattus norvegicus GN=Med23 PE=2 SV=2                           | 158089       |
| LRCS9_RAT             | Leucine-rich repeat-containing protein 59 OS=Rattus norvegicus GN=Lrcs9 PE=1 SV=1                        | 35304        | CNTF1_RAT               | Contactin-associated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cntf1 PE=1 SV=1   | 157786       |
| SOIA4_RAT             | Solute carrier organic anion transporter family member 1A4 OS=Rattus norvegicus GN=Slca1a4 PE=2 SV=1     | 74657        | MET_RAT                 | Hepatocyte growth factor receptor OS=Rattus norvegicus GN=Met PE=1 SV=1  | 156181       |
| GBB5_RAT              | Guanine nucleotide-binding protein subunit beta-5 OS=Rattus norvegicus GN=Gnb5 PE=2 SV=1                 | 36505        | RBGFR_RAT               | Rac3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit OS=Rattus norvegicus GN=Rbgfp2 PE=1 SV=2                            | 155923       |
| DDAH1_RAT             | N-(G,N)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ddah1 PE=1 SV=3                | 31805        | VGFR3_RAT               | Vascular endothelial growth factor receptor 3 OS=Rattus norvegicus GN=Vgfr3 PE=1 SV=1                                    | 153323       |
| OMD_RAT               | Osteomodulin OS=Rattus norvegicus GN=Omd PE=2 SV=1   | 53322        | CSK1_RAT                | Csk1-1 OS=Rattus norvegicus GN=Csk1 PE=1 SV=1  | 150982       |
| CAH1_RAT              | Carbonic anhydrase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cah1 PE=1 SV=1  | 28336        | PARD3_RAT               | Partitioning defective 3 homolog OS=Rattus norvegicus GN=Pard3 PE=1 SV=1   | 150041       |
| ISK3_RAT              | Serine protease inhibitor Kazal-type 3 OS=Rattus norvegicus GN=Spink3 PE=1 SV=2                          | 6602         | CD45_RAT                | Leukocyte common antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd45 PE=2 SV=2  | 144776       |
| RB11B_RAT             | Ras-related protein Rab-11B OS=Rattus norvegicus GN=Rab11b PE=2 SV=4                                     | 24596        | RGRF1_RAT               | Ras-specific guanine nucleotide-releasing factor 1 OS=Rattus norvegicus GN=Rgrf1 PE=1 SV=1                               | 143774       |
| FPRP_RAT              | Prostaglandin F2 receptor negative regulator OS=Rattus norvegicus GN=Fprgn PE=1 SV=1                     | 69636        | SMC1A_RAT               | Structural maintenance of chromosomes protein 1A OS=Rattus norvegicus GN=Smc1a PE=1 SV=1                                 | 143745       |
| RGN_RAT               | Regucalcin OS=Rattus norvegicus GN=Rgn PE=1 SV=3   | 33936        | MDR1_RAT                | Multidrug resistance protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Abcb1 PE=2 SV=1   | 141925       |
| MYO1B_RAT             | Myosin-b OS=Rattus norvegicus GN=Myo1b PE=2 SV=1   | 132681       | L1CAM_RAT               | Neural cell adhesion molecule L1 OS=Rattus norvegicus GN=L1cam PE=2 SV=3   | 141871       |
| GPX5_RAT              | Epididymal secretory glutathione peroxidase OS=Rattus norvegicus GN=Gpx5 PE=2 SV=1                       | 25596        | SYVC_RAT                | Valyl-HRNA synthetase OS=Rattus norvegicus GN=Vars PE=2 SV=2   | 141535       |
| LRRCC7_RAT            | Leucine-rich repeat-containing protein 7 OS=Rattus norvegicus GN=Lrrcc7 PE=1 SV=1                        | 18890        | CLAP2_RAT               | CLIP-associated protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Clap2 PE=2 SV=1  | 141483       |



表 7 健常日本人尿のばらつきの要因となるペプチドとその同定スコア

|       | Prot Description Right side PCA                    | Score  | Accession   |       | Prot Description - Left side PCA                                | Score  | Accession    |
|-------|--|--------|-------------|-------|---|--------|--------------|
| 1368  | Alpha-1B-glycoprotein                              | 68.41  | A1BG_HUMAN  | 2025  | Amyloid beta A4 protein   | 48.5   | A4_HUMAN     |
| 4046  | Alpha-amylase 1                                    | 86.35  | AMY1_HUMAN  | 12159 | Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan         | 51.98  | PGBM_HUMAN   |
| 1094  | Alpha-amylase 2B                                   | 57.22  | AMY2B_HUMAN | 6813  | Bone morphogenetic protein 3B                                   | 41.54  | BMP3B_HUMAN  |
| 15586 | Alpha-N-acetylglucosaminidase                      | 54.66  | ANAG_HUMAN  | 4324  | GD320 antigen   | 53.84  | GD320_HUMAN  |
| 1616  | Apolipoprotein D                                   | 108.02 | APOD_HUMAN  | 571   | CD44 antigen  | 42.46  | CD44_HUMAN   |
| 4092  | Biotinidase  | 94.95  | BTD_HUMAN   | 149   | CD59 glycoprotein   | 83.94  | CD59_HUMAN   |
| 8042  | Complement C1r subcomponent-like protein           | 40.23  | C1RL_HUMAN  | 6153  | Collagen alpha-1(I) chain                                       | 75     | CO1A1_HUMAN  |
| 11384 | Cubilin  | 50.12  | CUBN_HUMAN  | 17495 | Collagen alpha-1(XXVIII) chain                                  | 56.67  | COSA1_HUMAN  |
| 8912  | Endonuclease domain-containing 1 protein           | 43.37  | ENDD1_HUMAN | 7602  | Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor 3 | 63.2   | DNER_HUMAN   |
| 5205  | Extracellular superoxide dismutase [Cu-Zn]         | 64.62  | SODE_HUMAN  | 1779  | Ecto-ADP-ribosyltransferase 3                                   | 53.13  | NAR3_HUMAN   |
| 1173  | Fibrinogen alpha chain                             | 50.88  | FIBA_HUMAN  | 180   | Extracellular sulfatase Sulf-2                                  | 85.3   | SULF2_HUMAN  |
| 5060  | Galectin-3-binding protein                         | 47.51  | LG3BP_HUMAN | 6359  | IGF-like family receptor 1                                      | 46.5   | IGFR1_HUMAN  |
| 1116  | Hemopexin  | 51.37  | HEMO_HUMAN  | 4033  | Immunoglobulin superfamily containing leucine-rich repeats      | 48.95  | ISLR_HUMAN   |
| 303   | Ig gamma-4 chain C region                          | 71.4   | IGHG4_HUMAN | 9131  | Integrin beta-1   | 49.65  | ITB1_HUMAN   |
| 188   | Ig kappa chain C region                            | 66.85  | IGKC_HUMAN  | 3725  | Kunitz-type protease inhibitor 2                                | 42     | SPIT2_HUMAN  |
| 4480  | Ig kappa chain V-I region Roy                      | 41.95  | KV116_HUMAN | 2468  | Membrane protein FAM174A  | 45.04  | F174A_HUMAN  |
| 7390  | Ig kappa chain V-III region VG (Fragment)          | 40.04  | KV309_HUMAN | 216   | Phosphoinositide-3-kinase-interacting protein 1                 | 69.04  | P3IP1_HUMAN  |
| 3552  | Ig kappa chain V-III region WOL                    | 50.22  | KV305_HUMAN | 8895  | Plasma protease C1 inhibitor                                    | 57.84  | IC1_HUMAN    |
| 625   | Ig lambda chain V-III region LOI                   | 46.42  | LV302_HUMAN | 10320 | Platelet-derived growth factor subunit B                        | 63.46  | PDGFB_HUMAN  |
| 172   | Ig lambda-2 chain C regions                        | 86.08  | LAC2_HUMAN  | 12762 | Prolonged-density lipoprotein receptor-related protein 1        | 52.61  | LRP1_HUMAN   |
| 10615 | Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4       | 58.45  | ITIH4_HUMAN | 8801  | Prostaglandin E2 receptor EP3 subtype                           | 53.37  | PE2R3_HUMAN  |
| 6326  | Leucine-rich alpha-2-glycoprotein                  | 48.77  | A2GL_HUMAN  | 11811 | Protein HEG homolog 1   | 52.28  | HEG1_HUMAN   |
| 39577 | Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 | 46.31  | LRP2_HUMAN  | 1186  | Protein NOV homolog   | 111.46 | NOV_HUMAN    |
| 3934  | Monocyte differentiation antigen CD14              | 51.21  | CD14_HUMAN  | 6919  | Protein YIPF3   | 58.67  | YIPF3_HUMAN  |
| 21072 | Neogenin   | 47.4   | NEO1_HUMAN  | 916   | Sarcoplasmic reticulum histidine-rich calcium-binding protein   | 40.38  | SRCH_HUMAN   |
| 6864  | Neuronal growth regulator 1                        | 58.58  | NEGR1_HUMAN | 4161  | Sodium/nucleoside cotransporter 1                               | 65.71  | S28A1_HUMAN  |
| 1580  | Pancreatic alpha-amylase                           | 88.92  | AMYP_HUMAN  | 1102  | Syndecan-1  | 81.24  | SDC1_HUMAN   |
| 22566 | Receptor-type tyrosine-protein phosphatase gamma   | 41.02  | PTPRG_HUMAN | 4109  | Tenascin-X  | 80.07  | TENX_HUMAN   |
| 22079 | Sialate O-acetyltransferase                        | 44.91  | SIAE_HUMAN  | 1273  | Thrombospondin-1  | 96.9   | TSP1_HUMAN   |
| 9035  | Sulfhydryl oxidase 1                               | 46.02  | QSOX1_HUMAN | 1177  | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B            | 83.76  | TNFR16_HUMAN |
| 681   | Vesicular integral-membrane protein VIP36          | 80.83  | LMAN2_HUMAN | 5437  | Tumor-associated calcium signal transducer 2                    | 63.93  | TACD2_HUMAN  |
|       |  |        |             | 289   | WAP four-disulfide core domain protein 2                        | 89.2   | WFDC2_HUMAN  |
|       |  |        |             | 8627  | Xylosyltransferase 1  | 50.04  | XYLT1_HUMAN  |

表 8 健常白人尿のばらつきの要因となるペプチドとその同定スコア

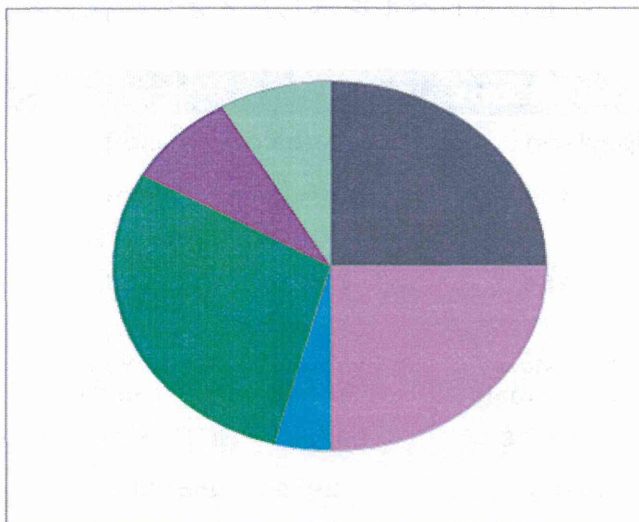
|       | Prot Description - Right side PCA            | Score  | Accession   |       | Prot Description - Left side PCA                           | Score  | Accession    |
|-------|--|--------|-------------|-------|--|--------|--------------|
| 7861  | Alpha-1-antichymotrypsin                     | 62.06  | AACT_HUMAN  | 8084  | Amyloid beta A4 protein                                    | 72.93  | A4_HUMAN     |
| 9755  | Alpha-1B-glycoprotein                        | 116.16 | A1BG_HUMAN  | 14097 | Asialoglycoprotein receptor 1                              | 79.5   | ASGR1_HUMAN  |
| 16254 | Alpha-N-acetylglucosaminidase                | 53.6   | ANAG_HUMAN  | 4051  | Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan    | 79.67  | PGBM_HUMAN   |
| 8290  | Biotinidase                                  | 94.15  | BTD_HUMAN   | 11803 | Basigin  | 52.94  | BASI_HUMAN   |
| 10024 | Complement C1r subcomponent-like protein     | 54.41  | C1RL_HUMAN  | 20304 | Cadherin-2   | 43.14  | CADH2_HUMAN  |
| 6496  | Corticosteroid-binding globulin              | 75.73  | CBG_HUMAN   | 7551  | CD209 antigen  | 59.53  | CD209_HUMAN  |
| 6001  | Endonuclease domain-containing 1 protein     | 59.78  | ENDD1_HUMAN | 65    | CD59 glycoprotein  | 61.29  | CD59_HUMAN   |
| 7819  | Gamma-glutamyltranspeptidase 2               | 61.13  | GGT2_HUMAN  | 10352 | CD99 antigen-like protein 2                                | 68.88  | C99L2_HUMAN  |
| 7704  | Hemopexin                                    | 71.29  | HEMO_HUMAN  | 4260  | Collagen alpha-1(I) chain                                  | 72.45  | CO1A1_HUMAN  |
| 1235  | Ig alpha-1 chain C region                    | 99.2   | IGHA1_HUMAN | 1387  | Complement decay-accelerating factor                       | 67.86  | DAF_HUMAN    |
| 803   | Ig kappa chain V-III region VG (Fragment)    | 67.47  | KV309_HUMAN | 10156 | Desmoglein-1   | 82.21  | DSG1_HUMAN   |
| 2731  | Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 | 69.15  | ITIH4_HUMAN | 2552  | Dihydropolyllysine-residue succinyltransferase component 1 | 62     | ODO2_HUMAN   |
| 360   | Kinogen-1                                    | 60.13  | KNG1_HUMAN  | 2359  | Di-N-acetylchitinase                                       | 42.43  | DIAC_HUMAN   |
| 2792  | Leucine-rich alpha-2-glycoprotein            | 58.84  | A2GL_HUMAN  | 575   | Endosialin   | 49.96  | CD248_HUMAN  |
| 7357  | Plasma protease C1 inhibitor                 | 108.1  | IC1_HUMAN   | 117   | Extracellular sulfatase Sulf-2                             | 71.82  | SULF2_HUMAN  |
| 2569  | Polymeric immunoglobulin receptor            | 66.99  | PIGR_HUMAN  | 7598  | Fibroblast growth factor receptor 1                        | 74.79  | FGFR1_HUMAN  |
| 4297  | Pro-epidermal growth factor                  | 43.17  | EGF_HUMAN   | 24890 | Fibronectin  | 112.91 | FN1_HUMAN    |
| 1521  | Serotransferrin                              | 100.48 | TRFE_HUMAN  | 15569 | Homocysteine   | 74.97  | HORN_HUMAN   |
| 4441  | Transthyretin                                | 72.28  | TTHY_HUMAN  | 27629 | Junction plakoglobin                                       | 49.88  | PLAK_HUMAN   |
| 3621  | Vasorin                                      | 84.63  | VASN_HUMAN  | 1959  | Membrane protein FAM174A                                   | 50.89  | F174A_HUMAN  |
| 834   | Vesicular integral-membrane protein VIP36    | 60.43  | LMAN2_HUMAN | 22770 | Multimerin-2   | 56.91  | MMR2_HUMAN   |
|       |  |        |             | 4339  | Neurosecretory protein VGF                                 | 61.87  | VGF_HUMAN    |
|       |  |        |             | 1322  | Peptidase inhibitor 15                                     | 51.18  | PI15_HUMAN   |
|       |  |        |             | 44    | Phosphoinositide-3-kinase-interacting protein 1            | 115.93 | P3IP1_HUMAN  |
|       |  |        |             | 21693 | Prostaglandin E2 receptor EP3 subtype                      | 58.78  | PE2R3_HUMAN  |
|       |  |        |             | 1704  | Protein shisa-5  | 69.38  | SHSA5_HUMAN  |
|       |  |        |             | 2044  | Secretogranin-1  | 94.85  | SCG1_HUMAN   |
|       |  |        |             | 9048  | Sodium/nucleoside cotransporter 1                          | 58.24  | S28A1_HUMAN  |
|       |  |        |             | 16909 | Sulfhydryl oxidase 1                                       | 41.62  | QSOX1_HUMAN  |
|       |  |        |             | 1556  | Syndecan-1   | 63.94  | SDC1_HUMAN   |
|       |  |        |             | 11789 | Tenascin-X   | 74.88  | TENX_HUMAN   |
|       |  |        |             | 3068  | Thrombospondin-1   | 110.26 | TSP1_HUMAN   |
|       |  |        |             | 26043 | Thrombospondin-4   | 59.71  | TSP4_HUMAN   |
|       |  |        |             | 1882  | Trefoil factor 3   | 48.86  | TFF3_HUMAN   |
|       |  |        |             | 2537  | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B       | 76.3   | TNFR14_HUMAN |
|       |  |        |             | 12541 | Tumor-associated calcium signal transducer 2               | 63.56  | TACD2_HUMAN  |

表9 白人と日本人で共通してばらつきの要因となったペプチドとその Molecular Functions

| Molecular Function                                 |       |             |    | Molecular Function   |       |              |  |
|--|-------|-------------|----|--|-------|--------------|--|
| Prot Description - Right Side PCA                  | Score | Accession   |    | Prot Description - Left Side PCA                           | Score | Accession    |  |
| 1368 Alpha-1B-glycoprotein                         | 68.41 | A1BG_HUMAN  |    | 2025 Amyloid beta A4 protein                               | 48.5  | A4_HUMAN     |  |
| 15586 Alpha-N-acetylglucosaminidase                | 54.66 | ANAG_HUMAN  |    | 12159 Basement membrane-specific heparan sulfate proteogly | 51.98 | PGBM_HUMAN   |  |
| 4092 Biotinidase                                   | 94.95 | BTD_HUMAN   |    | 149 CD59 glycoprotein                                      | 83.94 | CD59_HUMAN   |  |
| 9042 Complement C1r subcomponent-like protein      | 40.23 | C1RL_HUMAN  |    | 6153 Collagen alpha-1(I) chain                             | 75    | CO1A1_HUMAN  |  |
| 8912 Endonuclease domain-containing 1 protein      | 43.37 | ENDD1_HUMAN |    | 180 Extracellular sulfatase Sulf-2                         | 85.3  | SULF2_HUMAN  |  |
| 1116 Hemopexin                                     | 51.37 | HEMO_HUMAN  |    | 2468 Membrane protein FAM174A                              | 45.04 | F174A_HUMAN  |  |
| 7390 Ig kappa chain V-III region VG (Fragment)     | 40.04 | KV309_HUMAN |    | 216 Phosphoinositide-3-kinase-interacting protein 1        | 69.04 | P3IP1_HUMAN  |  |
| 10615 Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 | 58.45 | ITIH4_HUMAN |    | 8801 Prostaglandin E2 receptor EP3 subtype                 | 53.37 | PE2R3_HUMAN  |  |
| 6326 Leucine-rich alpha-2-glycoprotein             | 48.77 | A2GL_HUMAN  |    | 4161 Sodium/nucleoside cotransporter 1                     | 65.71 | S28A1_HUMAN  |  |
| 681 Vesicular integral-membrane protein VIP36      | 80.83 | LMAN2_HUMAN | NA | 1102 Syndecan-1  | 81.24 | SDC1_HUMAN   |  |
|  |       |             |    | 4109 Tenascin-X  | 80.07 | TENX_HUMAN   |  |
|  |       |             |    | 1278 Thrombospondin-1                                      | 96.9  | TSP1_HUMAN   |  |
|  |       |             |    | 1177 Tumor necrosis factor receptor superfamily member 16  | 83.76 | TNFR16_HUMAN |  |
|  |       |             |    | 5437 Tumor-associated calcium signal transducer 2          | 63.93 | TACD2_HUMAN  |  |

**GO Molecular Function**

Total # Genes: 24 Total # function hits: 24



- binding (GO:0005488)
- catalytic activity (GO:0003824)
- receptor activity (GO:0004872)
- structural molecule activity (GO:0005198)
- transporter activity (GO:0005215)
- enzyme regulator activity (GO:0030234)
- receptor activity (GO:0004872)



表 10 ラットで食餌の有無、採血時間、絶食時間により異なるレベルを示したイオン性代謝物

| Statistical Comparisons   |                   |                   |                                |                                |
|---|-------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|   | 食事の有無 (vs fed)    |                   | 採血時間<br>(22 hr AM vs 22 hr PM) | 絶食時間<br>(16 hr AM vs 22 hr AM) |
|   | 16 hr AM          | 22 hr AM          |                                |                                |
| Number of statistically different levels of metabolites<br>P < 0.05 | 156               | 163               | 47                             | 4                              |
| Direction of differences and metabolite numbers                     | 90 (↑ by fasting) | 96 (↑ by fasting) | 23 (AMで↑)                      | 2 (16 hrで↑)                    |
|   | 69 (↓ by fasting) | 73 (↓ by fasting) | 24 (PMで↑)                      | 2 (22 hrで↑)                    |

表 11 ラットで試料背景差 (性差・年齢差) により異なるレベルを示したイオン性代謝物

| Statistical Comparisons   |                            |                            |                          |                          |
|---|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|   | Gender comparison          |                            | Age comparison           |                          |
|   | Young                      | Old                        | Male                     | Female                   |
| Number of statistically different levels of metabolites<br>P < 0.05 | 119                        | 154                        | 109                      | 93                       |
| Direction of differences and metabolite numbers                     | ↑ in Male /<br>↑ in Female | ↑ in Male /<br>↑ in Female | ↑ in Young /<br>↑ in Old | ↑ in Young /<br>↑ in Old |
|   | 73/46                      | 48/106                     | 93/16                    | 36/57                    |
| Common  | 38・39 (Male・Female)        |                            | 29・9 (Young・Old)         |                          |

表 12 検出された脂質代謝物のクラスと主な分子種

| Lipid types  | Detected ion mode | Lipid classes                                   | Number of molecules detected <sup>1)</sup> |                   |                  |
|--|-------------------|---|--|-------------------|------------------|
|  |                   |   | Rat  | Human (Caucasian) | Human (Japanese) |
| Glycerophospholipid  | Negative          | lysophosphatidylcholine (LPC)                   | 9  | 9                 | 6                |
|  |                   | lysophosphatidylethanolamine (LPE)              | 1  | 2                 | 0                |
|  |                   | phosphatidylcholine (PC)                        | 40   | 34                | 35               |
|  |                   | ether-type PC (ePC)                             | 4  | 20                | 19               |
|  |                   | phosphatidylethanolamine (PE)                   | 4  | 9                 | 7                |
|  |                   | ether-type PE (ePE)                             | 3  | 9                 | 16               |
|  |                   | phosphatidylinositol (PI)                       | 7  | 8                 | 9                |
| Sphingolipid   | Negative          | sphingomyelin (SM)                              | 14   | 22                | 26               |
|  |                   | ceramide (Cer)                                  | 5  | 7                 | 4                |
|  |                   | hexosylceramide (HexCer)                        | 1  | 8                 | 6                |
| Neutral lipid (Simple lipid)                               | Positive          | cholesterol/cholesterolester (Ch/ChE)           | 26   | 13                | ND               |
|  |                   | diacylglycerol (DG)                             | 10   | 7                 | ND               |
|  |                   | triacylglycerol (TG)                            | 101  | 79                | ND               |
|  |                   | coenzyme Q (CoQ)                                | 1  | 1                 | ND               |
| Poly unsaturated fatty acids (PUFAs) and their metabolites | Negative          | arachidonic acid (AA) and its metabolites       | 18   | 13                | 22               |
|  |                   | eicosapentaenoic acid (EPA) and its metabolites | 8  | 4                 | 8                |
|  |                   | docosahexaenoic acid (DHA) and its metabolites  | 10   | 6                 | 8                |
| total  |                   |   | 262  | 251               | 166              |

ND, not determined yet



表13 白人血液中の内在性脂質代謝物濃度に及ぼす試料採取条件(血漿・血清差、男女差、年齢差)及び試料保管条件(凍結融解の回数)の影響

| Statistical Comparisons  |                                |                        |  |                        |                                     |                        |                            |
|--|--------------------------------|------------------------|--|------------------------|-------------------------------------|------------------------|----------------------------|
| Wilcoxon signed-rank test (matrix, freeze thaw)<br>Mann-Whitney U-test (gender, age) | Matrix comparison:<br>14h fast |                        | Gender Comparison:<br>14h fast, plasma |                        | Age comparison:<br>14h fast, plasma |                        | Freeze Thaw:<br>CMY plasma |
|  | serum (CMY)<br>plasma          | serum (CFY)<br>plasma  | CFY<br>CMY                             | CFO<br>CMO             | CMO<br>CMY                          | CFO<br>CFY             | 10 times<br>2 times        |
| Total biochemicals (251 in total)<br><i>p</i> < 0.05                                 | 34<br>(14%)                    | 82<br>(33%)            | 16<br>(6%)                             | 61<br>(24%)            | 8<br>(3%)                           | 81<br>(32%)            | 201<br>(80%)               |
| Biochemicals<br>(Increase   Decrease)  | 23   11<br>(9%)   (4%)         | 73   9<br>(29%)   (4%) | 10   6<br>(4%)   (2%)                  | 56   5<br>(22%)   (2%) | 8   0<br>(3%)   (0%)                | 78   3<br>(31%)   (1%) | 7   194<br>(3%)   (77%)    |
| Phospholipids (91 in total)  | 7   3                          | 11   1                 | 0   4                                  | 25   0                 | 1   0                               | 29   0                 | 0   85                     |
| Sphingolipids (37 in total)  | 0   0                          | 3   1                  | 10   0                                 | 21   0                 | 0   0                               | 4   0                  | 0   27                     |
| Neutral lipids (100 in total)  | 6   2                          | 50   2                 | 0   1                                  | 10   0                 | 4   0                               | 45   0                 | 7   59                     |
| PUFAs and metabolites (23 in total)  | 10   6                         | 9   5                  | 0   1                                  | 0   5                  | 3   0                               | 0   3                  | 0   23                     |
| Common Biochemicals<br>(Increase   Decrease)   | 22   6<br>(9%)   (2%)          |                        | 9   1<br>(4%)   (0.4%)                 |                        | 4   0<br>(2%)   (0%)                |                        |                            |

表14 日本人血液中の内在性脂質代謝物濃度に及ぼす試料採取条件(男女差、年齢差)及び人種差の影響

| Statistical Comparisons                      |  |                        |                                     |                        |  |                          |
|--|--|------------------------|-------------------------------------|------------------------|--|--------------------------|
| Mann-Whitney U-test                          | Gender Comparison:<br>14h fast, plasma |                        | Age comparison:<br>14h fast, plasma |                        | Ethnic comparison:<br>14h fast, plasma |                          |
|  | JFY<br>JMY                             | JFO<br>JMO             | JMO<br>JMY                          | JFO<br>JFY             | CMY<br>JMY                             | AMY<br>JMY               |
| Total biochemicals<br><i>p</i> ≤ 0.05        | 10<br>(6%)                             | 21<br>(13%)            | 49<br>(30%)                         | 39<br>(23%)            | 45<br>(35.2%)                          | 60<br>(46.9%)            |
| Biochemicals<br>(Increase   Decrease)        | 10   0<br>(6.0%)   (0%)                | 18   3<br>(11%)   (2%) | 46   3<br>(28%)   (2%)              | 32   7<br>(19%)   (4%) | 15   30<br>(12%)   (23%)               | 39   21<br>(30%)   (16%) |
| Phospholipids (92 in total)                  | 9   0                                  | 7   2                  | 32   3                              | 18   6                 | 15   22                                | 38   16                  |
| Sphingolipids (36 in total)                  | 1   0                                  | 11   0                 | 5   0                               | 6   1                  | 0   8                                  | 1   5                    |
| Neutral lipids                               | ND                                     | ND                     | ND                                  | ND                     | ND                                     | ND                       |
| PUFAs and metabolites (38 in total)          | 0   0                                  | 0   1                  | 9   0                               | 8   0                  | ND                                     | ND                       |
| Common Biochemicals<br>(Increase   Decrease) | 1   0<br>(0.8%)   (0%)                 |                        | 20   3<br>(10%)   (2%)              |                        | 15   19<br>(12%)   (15%)               |                          |

ND, not determined yet

表15 ラット血漿中の内在性脂質代謝物濃度に及ぼす試料採取条件(雌雄差・週齢差・食餌状態及び採血時間)の影響

| Statistical Comparisons                              |   |                            |  |                            |                               |                               |
|--|---|----------------------------|--|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Welch's Two-Sample<br>t-Test                         | Gender Comparison:<br>16h fast, AM collection |                            | Age comparison:<br>16h fast, AM collection |                            | Fasting status:<br>10wk Males | Time of sample<br>collection: |
|  | F 10wk (G2)<br>M 10wk (G1)                    | F 30wk (G4)<br>M 30wk (G3) | M 30wk (G3)<br>M 10wk (G1)                 | F 30wk (G4)<br>F 10wk (G2) | NF AM (G5)<br>16h AM (G1)     | 22h PM (G7)<br>22h AM (G6)    |
| Total biochemicals (262 in total)<br><i>p</i> < 0.05 | 110<br>(42%)                                  | 142<br>(54%)               | 76<br>(29%)                                | 101<br>(39%)               | 183<br>(70%)                  | 17<br>(6.5%)                  |
| Biochemicals<br>(Increase   Decrease)                | 59   51<br>(23%)   (19%)                      | 111   31<br>(42%)   (12%)  | 15   61<br>(6%)   (23%)                    | 98   3<br>(37%)   (1%)     | 148   35<br>(56%)   (13%)     | 6   11<br>(2%)   (4%)         |
| Phospholipids (68 in total)                          | 28   8  | 46   1                     | 3   21                                     | 18   0                     | 44   2                        | 0   6                         |
| Sphingolipids (20 in total)                          | 13   4  | 14   2                     | 1   6                                      | 8   0                      | 3   4                         | 0   1                         |
| Neutral lipids (138 in total)                        | 15   38                                       | 30   27                    | 11   16                                    | 71   1                     | 96   13                       | 6   4                         |
| PUFAs and metabolites (36 in total)                  | 3   1   | 21   1                     | 0   18                                     | 1   2                      | 5   16                        | 0   0                         |
| Common Biochemicals<br>(Increase   Decrease)         | 41   26<br>(16%)   (10%)                      |                            | 14   2<br>(5%)   (1%)                      |                            |                               |                               |

【研究のアウトライン】

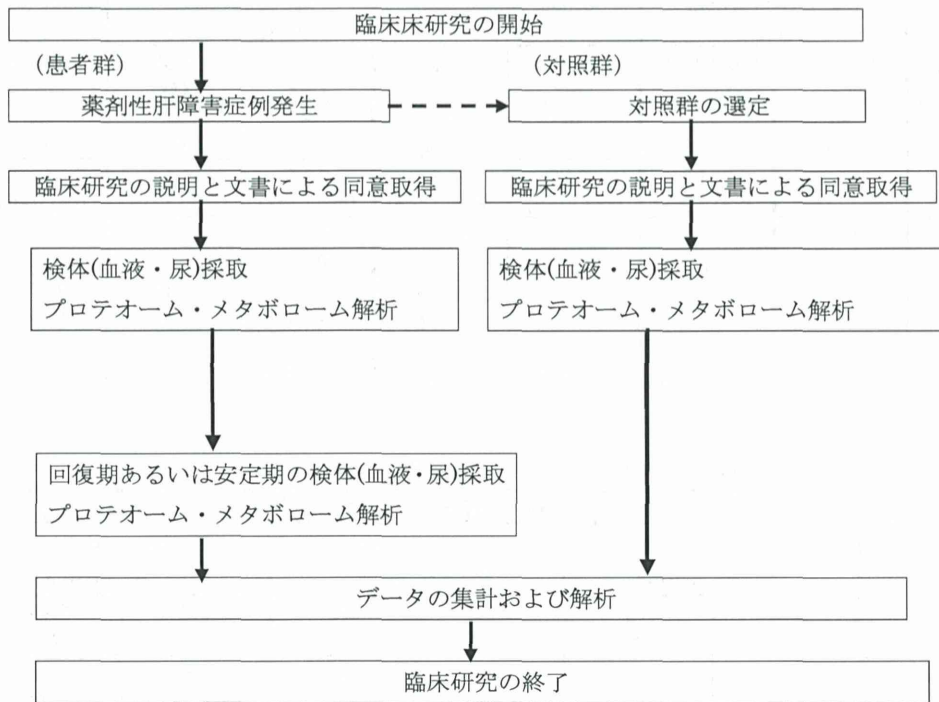


図1 臨床研究登録とデータベース化のフローチャート

薬剤性肝障害診断基準 [DDW-J 2004] (臨床研究実施計画書・参考資料1)

| 1. 検査までの期間                 | 詳細診断書型               |                    | 簡易診断書または混合型          |                    | スコア |
|----------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|-----|
|                            | 初回採血                 | 再検査                | 初回採血                 | 再検査                |     |
| a. 投与中の発症の場合<br>投与開始からの日数  | 5-90日                | 1-18日              | 5-90日                | 1-90日              | +2  |
| b. 投与中止後の発症の場合<br>投与中止後の日数 | <5日, >90日            | >15日               | <5日, >90日            | >90日               | +1  |
| 15日以内                      | 15日以内                | 30日以内              | 30日以内                | 90日以内              | +1  |
| >15日                       | >15日                 | >30日               | >30日                 | >90日               | 0   |
| 2. 検査                      | ALTのどの1種類も基準値以上の値    |                    | ALTのどの1種類も基準値以上の値    |                    |     |
| 投与中止後のデータ                  | 8日以内に50%以上の減少        | (該当なし)             | (該当なし)               | (該当なし)             | +3  |
|                            | 30日以内に50%以上の減少       | 180日以内に50%以上の減少    | 180日以内に50%以上の減少      | 180日以内に50%以上の減少    | +2  |
|                            | (該当なし)               | (該当なし)             | 180日以内に50%未満の減少      | (該当なし)             | +1  |
|                            | 不明または30日以内に50%未満の減少  | 不明, 上昇, 不明         | 不明, 上昇, 不明           | 不明, 上昇, 不明         | 0   |
|                            | 30日後も50%未満の減少が再上昇    | (該当なし)             | (該当なし)               | (該当なし)             | -2  |
| 投与続行および不明                  |                      |                    |                      |                    | 0   |
| 3. 血清胆红素                   | 詳細診断書型               |                    | 簡易診断書または混合型          |                    |     |
|                            | 数値あり                 | 数値または経緯あり          | 数値または経緯あり            | 数値または経緯あり          | +1  |
|                            | 数値なし                 | 数値, 経緯なし           | 数値, 経緯なし             | 数値, 経緯なし           | 0   |
| 4. 薬物以外の原因の排除              | カテゴリー1, 2がすべて除外      |                    | カテゴリー1, 2がすべて除外      |                    | +2  |
|                            | カテゴリー1で4項目すべて除外      |                    | カテゴリー1で4項目すべて除外      |                    | +1  |
|                            | カテゴリー1で4つ中3つを除外      |                    | カテゴリー1で4つ中3つを除外      |                    | 0   |
|                            | カテゴリー1の除外が3つ以下       |                    | カテゴリー1の除外が3つ以下       |                    | -2  |
|                            | 薬物以外の原因が濃厚           |                    | 薬物以外の原因が濃厚           |                    | -3  |
| 5. 患者の肝臓病の歴史               | 過去の報告あり, もしくは添付文書に記載 |                    | 過去の報告あり, もしくは添付文書に記載 |                    | +1  |
|                            | なし                   |                    | なし                   |                    | 0   |
| 6. 肝臓検査値(%)以上              | あり                   |                    | あり                   |                    | +1  |
|                            | なし                   |                    | なし                   |                    | 0   |
| 7. Bilirubin               | 陰性                   |                    | 陰性                   |                    | +2  |
|                            | 陽性                   |                    | 陽性                   |                    | +1  |
|                            | 陰性および未実行             |                    | 陰性および未実行             |                    | 0   |
| 8. 検査の互換性を示すための検査結果        | 詳細診断書型               |                    | 簡易診断書または混合型          |                    |     |
| 異時点間                       | ALT陰性                | ALT陽性              | ALT陽性                | ALT陽性              | +3  |
| 初回肝臓検査時の非異常と共に再検査          | ALT陰性                | ALT陽性              | ALT陽性                | ALT陽性              | +1  |
| 初回肝臓検査時と再検査で再検査            | ALT増加するも正常域          | ALT(T.Bil)増加するも正常域 | ALT(T.Bil)増加するも正常域   | ALT(T.Bil)増加するも正常域 | -1  |
| 偶然の発見をなし, または不明            |                      |                    |                      |                    | 0   |
| 総合スコア                      |                      |                    |                      |                    |     |

1) 薬物投与前に発症した場合は「経緯なし」、発症までの経過が不明の場合は「観察不十分」と判断して、スコアリングの対象としない。  
投与中の発症か、投与中止後の発症かにより、aまたはbどちらかのスコアを使用する。  
2) カテゴリー1: HAV, HBV, HCV, 胆道疾患(胆石), アルコール, ショック肝  
カテゴリー2: CMV, EBV  
ウイルスはIgM HA抗体, HBe抗体, HCV抗体, IgM CMV抗体, IgM EBV VCA抗体で判断する。  
3) 判定基準>総合スコア2点以下: 可能性低い, 3, 4点: 可能性あり, 6点以上: 可能性が高い

薬剤性肝障害発現時における新規バイオマーカー  
開発に関する探索的研究

【連絡先】

- 研究責任者  
日高 央(消化器内科学)  
PHS: 52-3247
- 研究協力者  
熊谷雄治(医学部附属臨床研究センター)  
TEL: 52-2737
- 研究協力者  
新開淑子(医学部附属臨床研究センター)  
TEL: 51-8250 or 51-9547
- 検体処理担当者  
竹内敦子(消化器内科学)  
PHS: 52-3286 or TEL: 52-2449

図2 薬物性肝障害症例登録のためのポケットメモ (表面)