

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-31370

(P2013-31370A)

(43) 公開日 平成25年2月14日 (2013.2.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 Z N A A	4 B O 2 4
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	4 B O 6 3
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	4 B O 6 5
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/00 I O 1	
G O 1 N 37/00 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 F	
審査請求 未請求 請求項の数 39 O L (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-167761 (P2011-167761)
 (22) 出願日 平成23年7月29日 (2011.7.29)

(出願人による申告) 平成22年度独立行政法人新エネルギー・産業技術開発機構「高機能簡易型有害性評価手法の開発／28日間反復投与試験結果と相関する遺伝子発現データセットの開発」にかかる業務委託研究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(71) 出願人 509088653
 株式会社メディクローム
 東京都新宿区西新宿三丁目1番5号8F
 (74) 代理人 100134865
 弁理士 田中 泰彦
 (74) 代理人 100151345
 弁理士 今井 順一
 (72) 発明者 渡邊 慎哉
 東京都港区白金台3-18-8-903
 (72) 発明者 今井 順一
 東京都品川区戸越5-2-1-1005
 (72) 発明者 河村 未佳
 神奈川県横浜市鶴見区小野町75番地1号
 株式会社メディクローム横浜研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学物質の生体毒性の評価方法

(57) 【要約】

【課題】血液学的手法または病理学的手法による肝臓毒性の検出は指標（マーカー）が限られているため、その評価が困難である。

【解決手段】外部環境の変化による生体内の遺伝子発現変化は鋭敏であるため、生体毒性を判別するための遺伝子セットを同定することは、生体毒性が起こる前に及びそれが病理学的検査により実証される前に生体毒性を迅速かつ正確に検出することが可能である。本発明は、その新たな遺伝子セットを用いた生体毒性の検出・予測方法、そのキット、生体毒性の処置方法及び生体毒性の候補薬剤確認方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

被検化学物質を生体または細胞に所定期間曝露させた後の遺伝子発現レベルを測定することにより該被検化学物質の毒性を評価する方法であって、

(A) 実験動物または肝臓由来の細胞試料を複数用意し、その一部について前記被検化学物質を所定期間だけ曝露した後の肝臓または肝臓由来の細胞試料を検査試料とするとともに、残りを未処理または前記化学物質の溶媒を曝露した後の肝臓または肝臓由来の細胞試料を参照試料とするステップと、

(B) 前記検査試料について、配列番号 1 ~ 4 1 に示される塩基配列を有する遺伝子群としての生体応答遺伝子群のうちから選択される任意の 1 以上の選択生体応答遺伝子群に対する遺伝子の発現レベルを測定する第 1 の遺伝子発現レベル測定ステップと、

(C) 前記参照試料について、前記選択生体応答遺伝子群に対する遺伝子の発現レベルを測定する第 2 の遺伝子発現レベル測定ステップと、

(D) 前記第 1 の遺伝子発現レベル測定ステップ及び前記第 2 の遺伝子発現レベル測定ステップで測定した遺伝子発現レベルを対応する遺伝子ごとに比較し、前記遺伝子の発現レベルの差異に基づいて前記被検化学物質が有する毒性を評価するステップと、

を含むことを特徴とする化学物質の毒性評価方法。

【請求項 2】

前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 2 4 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 3】

前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 1 5 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 4】

前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 1 1 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 5】

前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 8 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 6】

前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 6 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 7】

前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 4 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 8】

前記遺伝子の発現レベルは、前記生体応答遺伝子群のうちのそれぞれの生体応答遺伝子におけるプロモーター配列に連結されたレポータータンパク質をコードする配列を含むレポーター遺伝子における発現レベルを指標として測定されることを特徴とする請求項 1 乃至 7 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 9】

請求項 8 記載の方法に使用されるレポーター遺伝子を含む核酸構成物、これを含むベクター、又は、これらを宿主細胞に導入した形質転換細胞であって、前記生体応答遺伝子のプロモーター配列に連結されたレポータータンパク質をコードする配列を含むことを特徴とする核酸構成物、これを含むベクター、又は、これらを宿主細胞に導入した形質転換細胞。

【請求項 10】

前記宿主細胞は、動物細胞、幹細胞、または胚性幹細胞であることを特徴とする請求項 9 記載の形質転換細胞。

【請求項 11】

化学物質が生体に与える影響を遺伝子発現レベルで検出することにより被検化学物質の毒性を判別・予測する方法であって、

(A) 肝毒性を有することが既知の化学物質について所定量を所定期間生体または肝臓由来の細胞試料に投与(曝露)するステップと、

(B) 肝毒性を有さないことが既知の化学物質について所定量を所定期間生体または肝臓由来の細胞試料に投与(曝露)するステップと、

(C) 前記化学物質の溶媒を対照として所定量を所定期間生体または肝臓由来の細胞試料に投与(曝露)するステップと、

(D) 前記生体の肝臓または前記肝臓由来の細胞試料からmRNAを単離して、配列番号1~41の塩基配列を有する遺伝子群としての生体応答遺伝子群のうちから選択される任意の1以上の生体応答遺伝子に対する遺伝子発現レベルを測定する測定ステップと、

(E) 前記遺伝子発現レベルを対応する前記化学物質、曝露量、曝露期間とともに遺伝子発現データとして収集するステップと、

(F) 被検化学物質を適当な濃度で一定期間生体または肝臓由来の細胞試料に曝露させるステップと、

(G) 前記生体由来の前記肝臓または前記肝臓由来の細胞試料からmRNAを単離して、(D)のステップで選択した生体応答遺伝子に対する遺伝子発現レベルを測定するステップと、

(H) (G)で得られた前記遺伝子発現レベルを前記被検化学物質、曝露量及び曝露期間とともに遺伝子発現データとして収集するステップと、

(I) (H)で収集された遺伝子発現データを(E)で収集された照合用の対応する遺伝子発現データと比較するステップと、

を含むことを特徴とする化学物質の毒性評価方法。

【請求項12】

前記生体応答遺伝子群が配列番号1~24に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項1記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項13】

前記生体応答遺伝子群が配列番号1~15に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項1記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項14】

前記生体応答遺伝子群が配列番号1~11に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項1記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項15】

前記生体応答遺伝子群が配列番号1~8に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項1記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項16】

前記生体応答遺伝子群が配列番号1~6に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項1記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項17】

前記生体応答遺伝子群が配列番号1~4に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする請求項1記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項18】

前記遺伝子発現データの比較が、被検化学物質曝露群と肝毒性を有さないことが既知の化学物質曝露群における遺伝子発現レベルの差異であることを特徴とする、請求項1乃至17のうちのいずれか1つに記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項19】

前記遺伝子発現データの比較が、被検化学物質曝露群と肝毒性を有さないことが既知の化学物質曝露群における前記生体応答遺伝子群の発現プロファイルを指標としたクラスタ分析であることを特徴とする、請求項1乃至17のうちのいずれか1つに記載の化学物質の毒性評価方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 0】

前記遺伝子発現データの比較が、被検化学物質曝露群と肝毒性を有さないことが既知の化学物質曝露群における前記生体応答遺伝子群の発現プロファイルの相関係数を指標とすることを特徴とする、請求項 1 1 乃至 1 7 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 2 1】

肝毒性を有することが既知の化学物質が、2-ブタノンオキシム (CAS登録番号96-29-7)、3-シアノピリジン (CAS登録番号100-54-9)、スルホラン (CAS登録番号126-33-0)、2-イソプロポキシエタノール (CAS登録番号109-59-1)、ヒドラジーン-水和物 (CAS登録番号7803-57-8)、4-エチルモルホリン (CAS登録番号100-74-3)、3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール (CAS登録番号56539-66-3)、o-ジクロロベンゼン (CAS登録番号95-50-1)、3,4-キシリジン (CAS登録番号95-64-7)、N-メチルアニリン (CAS登録番号100-61-8)、トリレンジイソシアナート (CAS登録番号26471-62-5)、2-(ジブチルアミノ)エタノール (CAS登録番号102-81-8)、p-クミルフェノール (CAS登録番号599-64-4)、m-クレゾール (CAS登録番号108-39-4)、2,3-ジメチルアニリン (CAS登録番号87-59-2)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (CAS登録番号538-75-0)、フタル酸ジヘプチル (CAS登録番号3648-21-3)、テトラブromoエタン (CAS登録番号79-27-6)、p-エチルフェノール (CAS登録番号123-07-9)、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール (CAS登録番号96-76-4)、3,5-キシリジン (CAS登録番号108-69-0)、1,3-ジブromopropan (CAS登録番号109-64-8)、1-bromo-3-クロロpropan (CAS登録番号109-70-6)、ブソイドクメン (CAS登録番号95-63-6)、1,4-ジブromobenzen (CAS登録番号106-37-6) のうちから選択される任意の 1 以上の化学物質であることを特徴とする、請求項 1 1 乃至 1 7 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

10

20

【請求項 2 2】

肝毒性を有さないことが既知の化学物質が、m-キシリレンジアミン (CAS登録番号1477-55-0)、2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール (CAS登録番号111-41-1)、テトラヒドロフルフリルアルコール (CAS登録番号97-99-4)、メタクリルアミド (CAS登録番号79-39-0)、メタクリル酸エチルトリメチルアンモニウムクロリド (CAS登録番号5039-78-1)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム (CAS登録番号56-93-9)、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム (CAS登録番号127-68-4)、1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物 (CAS登録番号130-13-2)、アジピン酸ジブチル (CAS登録番号105-99-7)、o-t-ブチルフェノール (CAS登録番号88-18-6)、p-(1,1,3,3,-テトラメチルブチル)フェノール (CAS登録番号140-66-9)、N,N'-ジメチルベンジルアミン (CAS登録番号103-83-3)、n-ヘキサデカン (CAS登録番号544-76-3)、ジシクロヘキシルアミン (CAS登録番号101-83-7)、及び2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸 (CAS登録番号88-44-8) のうちから選択される任意の 1 以上の化学物質であることを特徴とする、請求項 1 1 乃至 1 7 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

30

【請求項 2 3】

前記遺伝子発現レベルの測定は、RT-PCR法、Real Time PCR法、iAFLP (introduced Amplified Fragment Length Polymorphism) 法、LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法、nCounter Analysis system、ハイブリダイゼーション法のうちの 1 つの方法を用いることを特徴とする請求項 1 乃至 2 2 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

40

【請求項 2 4】

前記ハイブリダイゼーション法は、マイクロアレイ法又はプロット法であることを特徴とする請求項 2 3 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 2 5】

前記マイクロアレイ法又はプロット法に用いられるプローブは、ヌクレオチド又はタンパク質であることを特徴とする請求項 2 4 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 2 6】

50

前記ヌクレオチドは、mRNA、cDNA、合成オリゴヌクレオチドであることを特徴とする請求項 2 5 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 2 7】

前記ヌクレオチドは、標識化ヌクレオチドであることを特徴とする請求項 2 4 または 2 5 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 2 8】

前記遺伝子発現レベルの測定は、前記生体応答遺伝子に対応する核酸、又は、前記生体応答遺伝子によってコードされるタンパク質について、存在するか、もしくは、量の測定によることを特徴とする請求項 1 乃至 2 2 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

10

【請求項 2 9】

前記タンパク質は、免疫学的方法で測定されることを特徴とする請求項 2 8 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 3 0】

前記免疫学的方法は、前記生体応答遺伝子によってコードされるタンパク質又はその断片に対する特異抗体と標的タンパク質との免疫学的複合体を検出する方法によることを特徴とする請求項 2 9 記載の化学物質の毒性評価方法。

【請求項 3 1】

前記特異抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、及び抗体フラグメントから選択されることを特徴とする請求項 3 0 記載の化学物質の毒性評価方法。

20

【請求項 3 2】

請求項 1 乃至 3 1 のうちのいずれか 1 つに記載の方法に用いられるプローブを含む化学物質の毒性判別キットであって、前記プローブは、前記生体応答遺伝子またはその転写産物に特異的にハイブリダイズする配列を有する分子を含むことを特徴とする化学物質の毒性評価キット。

【請求項 3 3】

前記プローブは、ヌクレオチド又はタンパク質であることを特徴とする請求項 3 2 記載の化学物質の毒性評価キット。

【請求項 3 4】

前記ヌクレオチドは、mRNA、cDNA、又は合成オリゴヌクレオチドであることを特徴とする請求項 3 3 記載の化学物質の毒性評価キット。

30

【請求項 3 5】

前記ヌクレオチドは、前記生体応答遺伝子のセンス鎖又はアンチセンス鎖とハイブリダイズし、10～100塩基であることを特徴とする請求項 3 4 記載の化学物質の毒性評価キット。

【請求項 3 6】

前記ヌクレオチドは、標識化ヌクレオチドであることを特徴とする請求項 3 4 または 3 5 記載の化学物質の毒性評価キット。

【請求項 3 7】

前記プローブは、抗体及び/又はアプタマーであるタンパク質であることを特徴とする請求項 3 2 記載の化学物質の毒性評価キット。

40

【請求項 3 8】

前記プローブは、任意の1つ以上を固体支持体に固定したDNAマイクロアレイ、DNAチップ、タンパクチップまたは抗体チップを含むことを特徴とする請求項 3 2 乃至 3 7 のうちのいずれか1つに記載の化学物質の毒性評価キット。

【請求項 3 9】

前記固体支持体は、ガラス、シリコン、プラスチック又は生体膜であることを特徴とする請求項 3 8 記載の化学物質の毒性評価キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、化学物質が生体に与える影響、毒性の検出、診断、予測及び／もしくは処置のための方法、及び、生体毒性を検出又は予測するためのキットに関する。特に、本発明は、化学物質が生体に与える影響を指標とした化学物質の毒性の検出・予測方法、肝毒性の処置の有効性を確認することを助けるための遺伝子発現解析手段及びその結果の使用に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

人類の生活する環境の中で、膨大な数の化学物質が利用されており、現在でも年々新しい化学物質が開発され続けている。しかしながら、これらの化学物質が環境中に放出されることにより、人体を含む生態系に有害な影響を及ぼすことが問題となっており、特に化学物質に起因する環境汚染による人体への影響は社会問題にまでなっている。新規化学物質の人体に及ぼす有害な影響による事故を未然に防ぎ安全性を確保するためには、それらの化学物質の毒性の有無・強さ・ターゲット臓器等の情報を事前に調査し把握しておくことが重要である。そのような観点から、新規化学物質の許認可・承認・登録等を行う各省庁は新規化学物質の届け出の際には一定の毒性試験を行うことを求めており、その試験の基準には法的な規制がなされている。

10

【 0 0 0 3 】

これまでの化学物質のリスク評価は、OECD等で国際標準化された試験方法を踏まえて我が国の「化学物質審査規制法」等に導入された試験法である細菌等を用いた単純で簡便な試験と、ラット等の実験動物を用いた長期毒性試験等によって取得・蓄積されてきた知見とを、その基盤としていた（非特許文献 1 参照）。

20

【 0 0 0 4 】

近年、急速な発展を見せるゲノム学的なアプローチが、個別化医療に向けてバイオマーカーを用いた薬剤の感受性や副作用との相関を調べるファーマコゲノミクス（非特許文献 2 及び 3 参照）、食品成分の摂取に伴って起こる mRNA やタンパク質の発現量の変動を網羅的に解析し、食物が生体に与える影響を調べるニュートリゲノミクス（非特許文献 4）等と同様に、化学物質の生物学的活性（特にその有害性）の評価にも応用され始めてきたトキシコゲノミクスと呼ばれる手法が用いられ始めてきた（非特許文献 5 乃至 7 参照）。

30

【 0 0 0 5 】

これらのゲノム学的手法は、全遺伝子を個々のパラメータとして活用することで、従来の手法では得られない膨大かつ多様な観点による生物学的現象の評価を可能にした。

【 0 0 0 6 】

遺伝子発現変動解析を用いた化学物質の毒性評価手法としては、酵母を用いた毒性物質の検出方法（特許文献 1 及び 2 参照）、細胞を用いた遺伝毒性の判定方法（特許文献 3 参照）、哺乳動物を用いた発達神経毒性の検出方法（特許文献 4 乃至 6 参照）、哺乳動物を用いた発がん物質の予測方法（特許文献 7 及び 8 参照）、哺乳動物を用いた発生毒性の予測方法（特許文献 9 参照）などが公開されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

40

【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 特許第 4 0 2 2 6 1 0 号公報

【 特許文献 2 】 特許第 4 4 7 5 3 7 3 号公報

【 特許文献 3 】 特許第 4 5 7 3 8 7 6 号公報

【 特許文献 4 】 特開 2 0 0 6 - 1 1 5 7 4 8 号公報

【 特許文献 5 】 特開 2 0 0 9 - 2 3 2 8 4 2 号公報

【 特許文献 6 】 特開 2 0 0 9 - 7 7 7 0 1 号公報

【 特許文献 7 】 特開 2 0 0 9 - 1 5 9 8 5 2 号公報

【 特許文献 8 】 特開 2 0 0 7 - 5 4 0 2 2 号公報

【 特許文献 9 】 特開 2 0 1 0 - 1 1 8 4 3 号公報

50

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】非臨床試験マニュアル（株式会社エル・アイ・シー）（2001）

【非特許文献2】Alison H. Harrill et al., Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. November; 4 (11): 1379 - 1389 (2008)

【非特許文献3】Elisa Giovannetti et al., Mol. Cancer Ther. 5 (6): 1387 - 1394 (2006)

【非特許文献4】Licia Iacoviello et al., Genes Nutr. 3: 19 - 24 (2008)

【非特許文献5】Preeti Chavan et al., Evid Based Complement Alternat Med. Dec; 3 (4): 447 - 457 (2006) 10

【非特許文献6】渡邊肇 YAKUGAKU ZASSHI: 127 (12): 1967 - 1974 (2007)

【非特許文献7】Uehara, Takeki et al., Mol. Nutr. Food Res. 54: 218 - 227 (2010)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従来の化学物質のリスク評価は、細菌等を用いた単純で簡便な試験、及び、ラット等の実験動物を用いた長期毒性試験によって取得・蓄積されてきた知見を、その基盤としていた。しかしながら、これらの従来の毒性学的な手法によって獲得される生物学的情報は知見の種類が限られること、並びに、長期毒性試験では費用と効率等の面で問題があることから、これらの課題を解決できる新規の手法の確立が望まれていた。

20

【0010】

特に、ラット等の実験動物を用いた従来の28日間反復投与毒性試験は、血液学的検査や病理組織学的検査を主体としており、それらの生物学的情報は限られていた。さらに、病理組織学的検査での評価は、判断した者の主観に左右されやすく、同じ病態を見ているにもかかわらず別の表現を用いるなど、異なる化学物質間の毒性を評価するための客観的な指標が乏しかった。

【0011】

30

本発明は化学物質の肝毒性を簡便かつ確実に検出するための客観的な指標の一つを提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者は、40種類の化学物質をラットに28日間反復投与した後の肝臓で統計的に有意に発現変動した遺伝子を特定することにより、複数の化学物質で共通して発現変動している遺伝子を見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】

すなわち本発明は以下を提供する。

1. 被検化学物質を生体または細胞に所定期間曝露させた後の遺伝子発現レベルを測定することにより該被検化学物質の毒性を評価する方法であって、

40

(A) 実験動物または肝臓由来の細胞試料を複数用意し、その一部について前記被検化学物質を所定期間だけ曝露した後の肝臓または肝臓由来の細胞試料を検査試料とするとともに、残りを未処理または前記化学物質の溶媒を曝露した後の肝臓または肝臓由来の細胞試料を参照試料とするステップと、

(B) 前記検査試料について、配列番号1～41に示される塩基配列を有する遺伝子群としての生体応答遺伝子群のうちから選択される任意の1以上の選択生体応答遺伝子群に対する遺伝子の発現レベルを測定する第1の遺伝子発現レベル測定ステップと、

(C) 前記参照試料について、前記選択生体応答遺伝子群に対する遺伝子の発現レベルを測定する第2の遺伝子発現レベル測定ステップと、

50

(D) 前記第 1 の遺伝子発現レベル測定ステップ及び前記第 2 の遺伝子発現レベル測定ステップで測定した遺伝子発現レベルを対応する遺伝子ごとに比較し、前記遺伝子の発現レベルの差異に基づいて前記被検化学物質が有する毒性を評価するステップと、を含むことを特徴とする化学物質の毒性評価方法。

2. 前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 24 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

3. 前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 15 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

4. 前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 11 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

5. 前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 8 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

6. 前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 6 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

7. 前記生体応答遺伝子群が配列番号 1 ~ 4 に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記 1 記載の化学物質の毒性評価方法。

8. 前記遺伝子の発現レベルは、前記生体応答遺伝子群のうちのそれぞれの生体応答遺伝子におけるプロモーター配列に連結されたレポータータンパク質をコードする配列を含むレポーター遺伝子における発現レベルを指標として測定されることを特徴とする前記 1 乃至 7 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

9. 前記 8 記載の方法に使用されるレポーター遺伝子を含む核酸構成物、これを含むベクター、又は、これらを宿主細胞に導入した形質転換細胞であって、前記生体応答遺伝子のプロモーター配列に連結されたレポータータンパク質をコードする配列を含むことを特徴とする核酸構成物、これを含むベクター、又は、これらを宿主細胞に導入した形質転換細胞。

10. 前記宿主細胞は、動物細胞、幹細胞、または胚性幹細胞であることを特徴とする前記 9 記載の形質転換細胞。

11. 化学物質が生体に与える影響を遺伝子発現レベルで検出することにより被検化学物質の毒性を判別・予測する方法であって、

(A) 肝毒性を有することが既知の化学物質について所定量を所定期間生体または肝臓由来の細胞試料に投与（曝露）するステップと、

(B) 肝毒性を有さないことが既知の化学物質について所定量を所定期間生体または肝臓由来の細胞試料に投与（曝露）するステップと、

(C) 前記化学物質の溶媒を対照として所定量を所定期間生体または肝臓由来の細胞試料に投与（曝露）するステップと、

(D) 前記生体の肝臓または前記肝臓由来の細胞試料から mRNA を単離して、配列番号 1 ~ 41 の塩基配列を有する遺伝子群としての生体応答遺伝子群のうちから選択される任意の 1 以上の生体応答遺伝子に対する遺伝子発現レベルを測定する測定ステップと、

(E) 前記遺伝子発現レベルを対応する前記化学物質、曝露量、曝露期間とともに遺伝子発現データとして収集するステップと、

(F) 被検化学物質を適当な濃度で一定期間生体または肝臓由来の細胞試料に曝露させるステップと、

(G) 前記生体由来の前記肝臓または前記肝臓由来の細胞試料から mRNA を単離して、(D) のステップで選択した生体応答遺伝子に対する遺伝子発現レベルを測定するステップと、

(H) (G) で得られた前記遺伝子発現レベルを前記被検化学物質、曝露量及び曝露期間とともに遺伝子発現データとして収集するステップと、

(I) (H) で収集された遺伝子発現データを (E) で収集された照合用の対応する遺伝子発現データと比較するステップと、

を含むことを特徴とする化学物質の毒性評価方法。

10

20

30

40

50

12．前記生体応答遺伝子群が配列番号1～24に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記11記載の化学物質の毒性評価方法。

13．前記生体応答遺伝子群が配列番号1～15に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記11記載の化学物質の毒性評価方法。

14．前記生体応答遺伝子群が配列番号1～11に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記11記載の化学物質の毒性評価方法。

15．前記生体応答遺伝子群が配列番号1～8に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記11記載の化学物質の毒性評価方法。

16．前記生体応答遺伝子群が配列番号1～6に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記11記載の化学物質の毒性評価方法。

17．前記生体応答遺伝子群が配列番号1～4に示される塩基配列を有する遺伝子群であることを特徴とする前記11記載の化学物質の毒性評価方法。

18．前記遺伝子発現データの比較が、被検化学物質曝露群と肝毒性を有さないことが既知の化学物質曝露群における遺伝子発現レベルの差異であることを特徴とする、前記11乃至17のうちのいずれか1つに記載の化学物質の毒性評価方法。

19．前記遺伝子発現データの比較が、被検化学物質曝露群と肝毒性を有さないことが既知の化学物質曝露群における前記生体応答遺伝子群の発現プロファイルを指標としたクラスタ分析であることを特徴とする、前記11乃至17のうちのいずれか1つに記載の化学物質の毒性評価方法。

20．前記遺伝子発現データの比較が、被検化学物質曝露群と肝毒性を有さないことが既知の化学物質曝露群における前記生体応答遺伝子群の発現プロファイルの相関係数を指標とすることを特徴とする、前記11乃至17のうちのいずれか1つに記載の化学物質の毒性評価方法。

21．肝毒性を有することが既知の化学物質が、2-ブタノンオキシム（CAS登録番号96-29-7）、3-シアノピリジン（CAS登録番号100-54-9）、スルホラン（CAS登録番号126-33-0）、2-イソプロポキシエタノール（CAS登録番号109-59-1）、ヒドラジンー水和物（CAS登録番号7803-57-8）、4-エチルモルホリン（CAS登録番号100-74-3）、3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール（CAS登録番号56539-66-3）、o-ジクロロベンゼン（CAS登録番号95-50-1）、3,4-キシリジン（CAS登録番号95-64-7）、N-メチルアニリン（CAS登録番号100-61-8）、トリレンジイソシアナート（CAS登録番号26471-62-5）、2-（ジブチルアミノ）エタノール（CAS登録番号102-81-8）、p-クミルフェノール（CAS登録番号599-64-4）、m-クレゾール（CAS登録番号108-39-4）、2,3-ジメチルアニリン（CAS登録番号87-59-2）、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（CAS登録番号538-75-0）、フタル酸ジヘプチル（CAS登録番号3648-21-3）、テトラブromoエタン（CAS登録番号79-27-6）、p-エチルフェノール（CAS登録番号123-07-9）、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール（CAS登録番号96-76-4）、3,5-キシリジン（CAS登録番号108-69-0）、1,3-ジブromoプロパン（CAS登録番号109-64-8）、1-ブromo-3-クロロプロパン（CAS登録番号109-70-6）、ブソイドクメン（CAS登録番号95-63-6）、1,4-ジブromoベンゼン（CAS登録番号106-37-6）であることを特徴とする、前記11乃至17のうちのいずれか1つに記載の化学物質の毒性評価方法。

22．肝毒性を有さないことが既知の化学物質が、m-キシリレンジアミン（CAS登録番号1477-55-0）、2-（2-アミノエチルアミノ）エタノール（CAS登録番号111-41-1）、テトラヒドロフルフリルアルコール（CAS登録番号97-99-4）、メタクリルアミド（CAS登録番号79-39-0）、メタクリル酸エチルトリメチルアンモニウムクロリド（CAS登録番号5039-78-1）、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム（CAS登録番号56-93-9）、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム（CAS登録番号127-68-4）、1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物（CAS登録番号130-13-2）、アジピン酸ジブチル（CAS登録番号105-99-7）、o-tert-ブチルフェノール（CAS登録番号88-18-6）、p-（1,1,3,3,-テトラメチルブチル）フェノール（CAS登録番号140-66-9）、N,N'-ジメチルベンジルアミン（CAS登録番号103-83-3）、n-ヘキサデカン（CAS登録番号544-76-3）、ジシクロヘキシルアミン（CAS登録番号101-83-7）、及び2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸（CAS登録番号88-44-8）のうちから

10

20

30

40

50

選択される 1 以上の化学物質であることを特徴とする、前記 1 1 乃至 1 7 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

2 3 . 前記遺伝子発現レベルの測定は、RT-PCR法、Real Time PCR法、iAFLP (introduced Amplified Fragment Length Polymorphism) 法、LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法、nCounter Analysis system、ハイブリダイゼーション法のうちの 1 つの方法を用いることを特徴とする前記 1 乃至 2 2 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

2 4 . 前記ハイブリダイゼーション法は、マイクロアレイ法又はプロット法であることを特徴とする前記 2 3 記載の化学物質の毒性評価方法。

2 5 . 前記マイクロアレイ法又はプロット法に用いられるプローブは、ヌクレオチド又はタンパク質であることを特徴とする前記 2 4 記載の化学物質の毒性評価方法。 10

2 6 . 前記ヌクレオチドは、mRNA、cDNA、合成オリゴヌクレオチドであることを特徴とする前記 2 5 記載の化学物質の毒性評価方法。

2 7 . 前記ヌクレオチドは、標識化ヌクレオチドであることを特徴とする前記 2 4 または 2 5 記載の化学物質の毒性評価方法。

2 8 . 前記遺伝子発現レベルの測定は、前記生体応答遺伝子に対応する核酸、又は、前記生体応答遺伝子によってコードされるタンパク質について、存在するか、もしくは、量の測定によることを特徴とする前記 1 乃至 2 2 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価方法。

2 9 . 前記タンパク質は、免疫学的方法で測定されることを特徴とする前記 2 8 記載の化学物質の毒性評価方法。 20

3 0 . 前記免疫学的方法は、前記生体応答遺伝子によってコードされるタンパク質又はその断片に対する特異抗体と標的タンパク質との免疫学的複合体を検出する方法によることを特徴とする前記 2 9 記載の化学物質の毒性評価方法。

3 1 . 前記特異抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、及び抗体フラグメントから選択されることを特徴とする前記 3 0 記載の化学物質の毒性評価方法。

3 2 . 前記 1 乃至 3 1 のうちのいずれか 1 つに記載の方法に用いられるプローブを含む化学物質の毒性判別キットであって、前記プローブは、前記生体応答遺伝子またはその転写産物に特異的にハイブリダイズする配列を有する分子を含むことを特徴とする化学物質の毒性評価キット。 30

3 3 . 前記プローブは、ヌクレオチド又はタンパク質であることを特徴とする前記 3 2 記載の化学物質の毒性評価キット。

3 4 . 前記ヌクレオチドは、mRNA、cDNA、又は合成オリゴヌクレオチドであることを特徴とする前記 3 3 記載の化学物質の毒性評価キット。

3 5 . 前記ヌクレオチドは、前記生体応答遺伝子のセンス鎖又はアンチセンス鎖とハイブリダイズし、1 0 ~ 1 0 0 塩基であることを特徴とする前記 3 4 記載の化学物質の毒性評価キット。

3 6 . 前記ヌクレオチドは、標識化ヌクレオチドであることを特徴とする前記 3 4 または 3 5 記載の化学物質の毒性評価キット。 40

3 7 . 前記プローブは、抗体及び / 又はアプタマーであるタンパク質であることを特徴とする前記 3 2 記載の化学物質の毒性評価キット。

3 8 . 前記プローブは、任意の 1 つ以上を固体支持体に固定したDNAマイクロアレイ、DNAチップ、タンパクチップまたは抗体チップを含むことを特徴とする前記 3 2 乃至 3 7 のうちのいずれか 1 つに記載の化学物質の毒性評価キット。

3 9 . 前記固体支持体は、ガラス、シリコン、プラスチック又は生体膜であることを特徴とする前記 3 8 記載の化学物質の毒性評価キット。

【発明の効果】

【0 0 1 4】

本発明によれば、化学物質を生体に投与した後の肝臓又は化学物質を曝露した後の肝臓

由来の細胞試料における遺伝子発現パターンを比較することにより、化学物質が生体に対して肝毒性を有するか否かを簡便に判定あるいは予測できる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】配列番号1～41に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析結果を示す図である。

【図2】配列番号1～24に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析結果を示す図である。

【図3】配列番号1～15に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析結果を示す図である。

【図4】配列番号1～11に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析結果を示す図である。

【図5】配列番号1～8に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析結果を示す図である。

【図6】配列番号1～6に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析結果を示す図である。

【図7】配列番号1～4に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

他に特に規定されない限り、明細書及び特許請求の範囲を含む本出願に使用される用語は、本発明が属する分野における通常の知識を有する者（当業者）によって、一般的に理解されるものと同一の意味を有する。

【0017】

当業者は、本明細書中に記載されるものと同等又は類似の多くの方法及び物質を認識する。ただし、本発明は本明細書に記載される方法及び物質に限定されない。

【0018】

被検化学物質の投与量は、被検化学物質を曝露された試験動物または細胞内の遺伝子発現レベルが適度に増加または減少する量であることが望ましい。例えば、試験動物又は細胞の致死量未満の最大用量が望ましく、被検化学物質の試験動物に対するLD50値を基準にして決定することも可能である。

【0019】

被検化学物質（被検群）またはその溶媒（対照群）を投与する対象となる試験動物には、ラット、マウス、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、サルなどの哺乳動物を使用することもできる。また、その対象となる細胞には、ラット、マウス、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、サル、ヒトなどの哺乳動物由来の細胞を使用することができる。

【0020】

被検化学物質の投与期間は1～90日が望ましく、より好ましくは1～60日であり、さらに好ましくは1～28日であるが、より迅速に試験を行う観点から1～14日でも構わない。投与は1日数回が望ましく、より好ましくは1日1回が望ましい。

【0021】

被検化学物質の投与方法は特に制限されない。例えば、経口投与、腹腔内投与、静脈注射等の一般的な方法を使用できる。

【0022】

「遺伝子発現レベルを測定する」とは、該遺伝子の発現レベルを検出又は定量する限り特に制限されず、例えば、該遺伝子のmRNAやcDNAを検出又は定量してもよい。さらには、該遺伝子がコードするタンパク質を検出又は定量してもよい。これらの検出又は定量には、該遺伝子又はその遺伝子産物であるペプチド若しくはタンパク質に特異的に結合する分子を用いることが望ましい。遺伝子又はその遺伝子産物であるペプチド若しくはタンパク質に特異的に結合する分子とは、特に制限されないが、該遺伝子に特異的に結合するヌク

10

20

30

40

50

レオチド、DNA、cDNA、RNA、ペプチド若しくはタンパク質に特異的に結合する抗体等を例示することができる。また、該遺伝子の発現レベルの検出又は定量には、該遺伝子のmRNAもしくはタンパク質の断片又はホモログを用いてもよい。

【0023】

配列番号1～41に示される塩基配列は、例えば、National Center for Biotechnology InformationのBLAST(URL; <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>)を利用したホモロジー検索により遺伝子を特定することが可能である。

【0024】

「DNAマイクロアレイ」とは、オリゴヌクレオチドや一本鎖または二本鎖のDNAをガラス基板上などに高密度に配置したものをいい、「DNAマイクロアレイ法」とは、そのDNAマイクロアレイ上で蛍光標識したcDNA分子などとハイブリッド形成を行わせて定性的且つ定量的にDNAと結合した核酸の種類や量を測定する手法をいう。

【0025】

「オリゴヌクレオチド」とは、ヌクレオチドが数個重合した分子の総称のことをいう。

【0026】

mRNAの「ホモログ」とは、該mRNAに実質的に類似したヌクレオチドに関連する。「実質的に類似した」とは、当業者によって十分理解され、具体的にはそれぞれの配列類似性が少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%を有することを意味する。

【0027】

また、タンパク質の「ホモログ」とは、該mRNAに実質的に類似したペプチドに関連する。「実質的に類似した」とは、当業者によって十分理解され、具体的にはそれぞれの配列類似性が少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%を有することを意味する。

【0028】

「化学物質に曝露された臓器組織または細胞試料」とは、組織もしくは細胞試料、または試料が由来した動物が、化学物質により処理されたことを意味する。

【0029】

「幹細胞」とは、自己複製能と分化した細胞をつくる能力を併せ持った未分化細胞のことを言い、胚性幹細胞(ES細胞:Embryonic stem cell)、組織幹細胞、人工多能性幹細胞(iPS細胞:induced pluripotent stem cell)で例示できるが、これらに限られるものではない。

【0030】

「プロモーター」とは、転写開始反応の効率に関与するDNA領域をいう。

【0031】

「レポーター遺伝子」とは、目的の因子の機能を測定するために代用される遺伝子のことであり、産物の活性が簡単に定量化できるものが好まれる。本発明のレポーター遺伝子には、生体応答遺伝子のプロモーター配列と当該プロモーター配列に作動可能に接続されたレポータータンパク質をコードする配列とを含み、レポータータンパク質としては、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)、ホタルルシフェラーゼ、ウミシイタケルシフェラーゼ、β-ガラクトシダーゼ、緑色蛍光タンパク質(GFP)、青色蛍光タンパク質(CFP)、黄色蛍光タンパク質(YFP)または赤色蛍光タンパク質(dsRed)等が挙げられるが、これらに限られるものではない。

【0032】

本発明において「生体応答遺伝子のプロモーター配列に連結される」とは、対象の遺伝子の発現が該プロモーター配列の制御下に配置されることをいい、通常、対象となる遺伝子のすぐ上流にプロモーター配列が配置されるが、必ずしも隣接している必要はない。

【0033】

「ベクター」とは、組換えDNA技術において、外来性DNAを組み込み、宿主細胞中で増えることのできるDNAのことをいい、プラスミド、ファージ、ウイルス、酵母人工染色体な

10

20

30

40

50

どが挙げられるが、これらに限られるものではない。

【0034】

「形質転換細胞」とは、形質転換体、トランスフォーマントとも呼ばれ、ある形質を示す細胞（供与細胞）のDNAを、それを示さない細胞（受容細胞）へ導入して生じた供与細胞の形質を示す細胞をいう。供与細胞又は受容細胞としては、原核細胞、酵母、動物細胞、植物細胞、昆虫細胞等が例示される。

【0035】

「毒性作用」とは、化学物質の存在に起因する、生体、臓器系、各臓器、組織、細胞、又は細胞内単位に対する有害作用を指す。毒性作用は、生理的もしくは物理的な症状、又は細胞もしくは臓器の壊死のような攪乱であり得る。

10

【0036】

「試料」には、好ましくは肝臓組織由来の材料、並びに、例えば血液、血漿、血清、リンパ液、腹水、尿、便のような任意の体液が含まれるものとする。なお、これに限られるものではない。

【0037】

明細書及び特許請求の範囲を含む本出願で使用される際には、「個体」とは、ヒトの個体、動物又は個体の集団もしくはプールを意味するものとする。

【0038】

「CAS登録番号」とは米国化学会の一部門であるCAS (Chemical Abstracts Service) が運営・管理する化学物質登録システムから付与される化学物質に固有の数値識別番号のことを意味する。

20

【0039】

本出願に係る特許請求の範囲及び明細書で使用する「生体応答遺伝子」とは、化学物質の曝露等の外的な刺激により生体内において発現レベルが変動する遺伝子を意味し、「生体応答遺伝子群」とは複数の生体応答遺伝子の組合せのことを意味する。

【0040】

遺伝子の発現レベルを検出、測定又は定量する具体的な方法としては、該遺伝子に特異的に結合するプローブ用の標識化ヌクレオチド、標識化cDNAまたは標識化RNAを用いたノーザンブロット法、ドットブロット法、iAFLP (introduced Amplified Fragment Length Polymorphism) 法、LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法、PCR法、又はmRNA分子を直接測定する方法等を用いることができる。PCR法としては、RT-PCR法、Real Time PCR法、競合PCR法を挙げることができる。

30

【0041】

前記Real Time PCR法としては、例えば、試料内の全RNAやmRNAから逆転写酵素を用いてcDNAを合成し、該cDNAを鋳型にして目的領域をPCR法により増幅し、該増幅産物の生産過程をリアルタイムにモニタリングする方法が挙げられる。リアルタイムにモニタリングする試薬としては、例えば、SYBR (登録商標: Molecular Probes社) Green Iや、TaqMan (登録商標: アプライドバイオシステムズ社) プローブ等が挙げられる。

【0042】

前記競合PCR法としては、例えば、試料内の全RNAやmRNAから逆転写酵素を用いてcDNAを合成し、該cDNAと内部標準DNAを同一の反応チューブ内で反応させる方法や、さらに前記逆転写反応時にmRNAとともにRNA内部標準を加えて反応させる方法等が挙げられる。また、内部標準遺伝子の配列は、例えば、増幅目的遺伝子の配列と相同配列でもよく、非相同な配列でもよい。

40

【0043】

さらに、遺伝子の発現レベルを検出又は定量する具体的な方法としては、DNAマイクロアレイ、DNAチップ、又は抗体アレイ等を用いる方法が挙げられる。DNAマイクロアレイ又はDNAチップには該遺伝子のヌクレオチド又はcDNAが1つ以上固定化されているものを用いる。

【0044】

50

なお、ヌクレオチド又はcDNAは、該遺伝子の一部に相当する部分でもよい。

【0045】

上記プローブの標識化に用いられる標識試薬は、例えば放射性同位元素である[125I]、[131I]、[3H]、[14C]、[32P]、[35S]、酵素であるβ-ガラクトシダーゼ、β-グルコシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、パーオキシダーゼ、また、蛍光物質であるシアニン蛍光色素蛍光色素（例えば、Cy2、Cy3、Cy5、Cy5.5、Cy7、Cyanine3、Cyanine5など）を用いることができる。

【0046】

また、上記Real Time PCR法としては、例えば、組織内又は細胞内の全RNAやmRNAから逆転写酵素により合成したcDNAを鋳型にして、PCRの増幅産物をリアルタイムでモニタリングする方法が挙げられる。リアルタイムPCR用モニタリング試薬としては、例えばSYBR Green I やTaqManプローブ等が用いられる。

10

【0047】

通常、DNAマイクロアレイやDNAチップは、プローブが支持体の上に固定されているアレイ又はチップであり、DNAマイクロアレイ又はDNAチップの支持体としては、ハイブリダイゼーションに使用可能なものであればよく、例えばガラス、シリコン、プラスチックなどの基板や、ニトロセルロース膜、ナイロン膜等を用いることができる。

【0048】

なお、DNAマイクロアレイとは、生体応答遺伝子群に含まれる遺伝子全長、またはその部分配列と相補的なcDNA断片若しくはオリゴDNAを固定支持体に1つ以上固定したものをいう。ここでいう相補的なオリゴDNAは一般的には25～100塩基の長さのものが用いられるが、必ずしもこれに限定されない。

20

【0049】

DNAマイクロアレイやDNAチップの使用方法については特に制限されない。例えば、生体試料からmRNAを精製し、該mRNAを鋳型とした逆転写反応を行う際に、適切な標識を付したプライマーや標識ヌクレオチドを使用することにより、標識されたcDNAを得ることができる。この標識化cDNAとDNAマイクロアレイやDNAチップ表面上に固定された本発明におけるプローブとの間でハイブリダイゼーションを行わせ、被検試料とのハイブリダイゼーション及び対照試料とのハイブリダイゼーションのそれぞれの結果を比較し、該遺伝子の有無を検出したり、発現レベルを測定したりすることにより、臓器毒性の検出または予測を行うことができる。

30

【0050】

遺伝子に対応するポリペプチド又はタンパク質は上記生体応答遺伝子の発現産物であり、該ポリペプチド又はタンパク質のアミノ酸配列の配列情報は、NCBIの遺伝子データベースにおいて、それぞれのアクセッションナンバーによりアプローチすることもできる。

【0051】

上記ポリペプチド又はタンパク質を検出又は定量する方法としては、所定のポリペプチド又はタンパク質を検出又は定量する方法であれば特に制限されない。例えば、該ポリペプチド又はタンパク質に特異的に結合する抗体やアプタマー等を用いることができ、抗体としては、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、一本鎖抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、2つのエピトープを同時に認識することができる二機能性抗体等を例示できる。これらの抗体は、慣用のプロトコルを用いて該ポリペプチド又はタンパク質又はそれらの断片を抗原として用いて作製することができる。また、アプタマーとは、タンパク質、アミノ酸等の分子に特異的に結合する核酸分子である。

40

【0052】

上記ポリペプチド又はタンパク質に特異的に結合する抗体を用いて、被検試料中に存在する該ポリペプチド又はタンパク質を検出又は定量する場合、免疫沈降法、電気化学発光法、RIA（Radioimmunoassay）法、ELISA（Enzyme-linked immunosorbent assay）法、蛍光抗体法等の公知の免疫学的方法を用いることができる。

【0053】

50

上記判定の基準としては、被検試料中に存在する該遺伝子の発現レベル（又は該遺伝子に対応するポリペプチド若しくはタンパク質の発現レベル）が正常対照試料中に存在する、該遺伝子の発現レベル（又は該遺伝子に対応するポリペプチド若しくはタンパク質の発現レベル）よりも高い又は低いことを利用する。例えば、1群3検体以上の試料の発現レベルを測定した結果について、t検定を行った場合に、 $P < 0.05$ 、より好ましくは $P < 0.01$ 、さらに好ましくは $P < 0.001$ 、さらにより好ましくは $P < 0.0001$ である場合が挙げられる。

【0054】

検定方法はt検定に限定されるものではなく、U検定、F検定、マン・ホイットニ検定やウィルコクサン符号付順位検定でもよい。また検定に限定されるものではなく、例えば各群の発現レベルの平均値の差を用いてもよい。

10

【0055】

基準値は、被検試料における発現レベルを測定する度に毎回測定する必要はなく、例えば、様々な種の生体試料における正常対照試料中に存在する遺伝子の発現レベルをあらかじめ測定しておき、その測定値を用いて比較することができる。

【0056】

遺伝子発現レベルの変化には特定の化学物質と生体組織との直接の反応のみならず、臓器に障害が生じた結果としての二次的反応も含まれる。

【0057】

生体応答遺伝子群に含まれる遺伝子は、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、又はサルのような任意の哺乳動物において、マーカーとして用いられ得る。好ましくは、生体応答遺伝子群に含まれる遺伝子は、ラット又はマウスにおいてマーカーとして用いられる。

20

【0058】

動物の種類は特に限定されるものではなく、例えば、ラットの場合にはSprague Dawleyラット、Wistarラットなどでもよく、雄でも雌でも構わない。

【0059】

以下、実施例により本発明による化学物質の毒性判別・予測方法、核酸構成物、ベクター、形質転換細胞、照合用遺伝子発現データベースの作成方法、及び、化学物質の毒性判別キットをより具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

30

【実施例1】

【0060】

本発明の毒性作用を検出または予測するための方法に用いられる生体応答遺伝子群は、2-ブタノンオキシム（CAS登録番号96-29-7）、3-シアノピリジン（CAS登録番号100-54-9）、スルホラン（CAS登録番号126-33-0）、2-イソプロポキシエタノール（CAS登録番号109-59-1）、ヒドラジンー水和物（CAS登録番号7803-57-8）、4-エチルモルホリン（CAS登録番号100-74-3）、3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール（CAS登録番号56539-66-3）、o-ジクロロベンゼン（CAS登録番号95-50-1）、3,4-キシリジン（CAS登録番号95-64-7）、N-メチルアニリン（CAS登録番号100-61-8）、トリレンジイソシアナート（CAS登録番号26471-62-5）、2-（ジブチルアミノ）エタノール（CAS登録番号102-81-8）、p-クミルフェノール（CAS登録番号599-64-4）、m-クレゾール（CAS登録番号108-39-4）、2,3-ジメチルアニリン（CAS登録番号87-59-2）、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（CAS登録番号538-75-0）、フタル酸ジヘブチル（CAS登録番号3648-21-3）、テトラプロモエタン（CAS登録番号79-27-6）、p-エチルフェノール（CAS登録番号123-07-9）、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール（CAS登録番号96-76-4）、3,5-キシリジン（CAS登録番号108-69-0）、1,3-ジプロモプロパン（CAS登録番号109-64-8）、1-プロモ-3-クロロプロパン（CAS登録番号109-70-6）、プソイドクメン（CAS登録番号95-63-6）、1,4-ジプロモベンゼン（CAS登録番号106-37-6）、m-キシリレンジアミン（CAS登録番号1477-55-0）、2-（2-アミノエチルアミノ）エタノール（CAS登録番号111-41-1）、テトラヒドロフルフリルアルコール（CAS登録番号97-99-4）、メタクリルアミド（CAS登録番号79-39-0）、メタクリル酸エチルトリメチ

40

50

ルアンモニウムクロリド (CAS登録番号5039-78-1)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム (CAS登録番号56-93-9)、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム (CAS登録番号127-68-4)、1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物 (CAS登録番号130-13-2)、アジピン酸ジブチル (CAS登録番号105-99-7)、o-t-ブチルフェノール (CAS登録番号88-18-6)、p-(1,1,3,3,-テトラメチルブチル)フェノール (CAS登録番号140-66-9)、N,N-ジメチルベンジルアミン (CAS登録番号103-83-3)、n-ヘキサデカン (CAS登録番号544-76-3)、ジシクロヘキシルアミン (CAS登録番号101-83-7) または2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸 (CAS登録番号88-44-8) を雄のSprague Dawleyラット (6週齢) (日本チャールス・リバー社) に28日間反復投与することにより肝臓で発現レベルが著しく変動した遺伝子群のうち4種類以上の化学物質で発現変動した遺伝子群である。

10

【0061】

本発明で用いられる生体応答遺伝子群は以下の方法により得られる。なお、ここで、「発現レベル」とは絶対量である必要はなく相対量でよい。

【0062】

< 遺伝子発現データベース >

本発明による遺伝子発現データベースの作成は、

- (1) 種々の化学物質について、ラットなどが死亡しない適当な投与量を決定し、
- (2) 適当な濃度の化学物質を一定期間、ラットなどに繰り返し曝露し、
- (3) 曝露した生体から各臓器を摘出し、
- (4) 摘出した臓器からmRNAを単離し、
- (5) DNAマイクロアレイ法などにより特定遺伝子の発現レベルを測定し、
- (6) 得られた遺伝子発現レベルを化学物質、その濃度、曝露時間とともに遺伝子発現データベースとしてまとめる、と以上6つの工程によりなされる。

20

【0063】

< 動物試験 >

5週齢のCrI:CD(SD)ラット (雄) を準備し、ポリカーボネイトケージに入れ、エアーコンディショニング・アニマルラック (商品名) 内で飼育した。エアーコンディショニング・アニマルラックは、温度22℃、湿度55%に設定し、照明は明期7:00~19:00、暗期19:00~7:00の12時間サイクルに設定した。水は給水ピンを用いて、浄水器を通した水道水を不断給与し、飼料は固形飼料を不断給餌した。実験開始までに1週間の馴化検疫期間を設けた。

30

【0064】

国立医薬品食品衛生研究所の「既存化学物質毒性データベース」 (http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp) に登録されている40種類の化学物質、2-ブタノンオキシム、m-キシリレンジアミン、3-シアノピリジン、2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、メタクリルアミド、スルホラン、2-イソプロポキシエタノール、ヒドラジン-水和水物、4-エチルモルホリン、メタクリル酸エチルトリメチルアンモニウムクロリド、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物、3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール、o-ジクロロベンゼン、3,4-キシリジン、N-メチルアニリン、トリレンジイソシアナート、2-(ジブチルアミノ)エタノール、p-クミルフェノール、m-クレゾール、2,3-ジメチルアニリン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、フタル酸ジエチル、テトラプロモエタン、アジピン酸ジブチル、p-エチルフェノール、o-t-ブチルフェノール、p-(1,1,3,3,-テトラメチルブチル)フェノール、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール、3,5-キシリジン、N,N-ジメチルベンジルアミン、1,3-ジブプロモプロパン、n-ヘキサデカン、1-ブプロモ-3-クロロプロパン、ブソイドクメン、ジシクロヘキシルアミン、1,4-ジブプロモベンゼン、又は2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸を28日間反復してSprague Dawleyラット (6週齢、雄) に経口投与した。正常対照群として、オリブ油、注射用水又はゴマ油を28日間反復してSprague Dawleyラット (6週齢、雄) に経口投与した。また、1群あたり3個体のラットを使用した。なお、動物試験は28日間に

40

50

制限されることはなく、例えば数日間でもよい。

【0065】

化学物質の投与液は、化学物質を必要量秤量し、適当な溶媒（注射用水、オリーブ油、ゴマ油など）を用いて溶液又は均一な懸濁液を作製した。経口投与は2.5mL用または5.0mL用注射用シリンジにフレキシブル経口ゾンデ（商品名）を装着したものをを用いたが、これに限定されるものではない。なお、溶媒は、2-ブタノンオキシム、m-キシリレンジアミン、3-シアノピリジン、2-（2-アミノエチルアミノ）エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、メタクリルアミド、スルホラン、2-イソプロポキシエタノール、ヒドラジーン水和物、4-エチルモルホリン、メタクリル酸エチルトリメチルアンモニウムクロリド、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物、および3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノールは注射用水（大塚製薬株式会社製）を使用し、o-ジクロロベンゼン、3,4-キシリジン、N-メチルアニリン、トリレンジイソシアナート、2-（ジブチルアミノ）エタノール、p-クミルフェノール、m-クレゾール、2,3-ジメチルアニリン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、フタル酸ジヘブチル、テトラプロモエタン、アジピン酸ジブチル、p-エチルフェノール、o-t-ブチルフェノール、p-（1,1,3,3,-テトラメチルブチル）フェノール、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール、3,5-キシリジン、N,N-ジメチルベンジルアミン、1,3-ジプロモプロパンおよびn-ヘキサデカンはオリーブ油（小堺製薬株式会社製）を使用し、1-プロモ-3-クロロプロパン、ブソイドクメン、ジシクロヘキシルアミン、1,4-ジプロモベンゼン、および2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸はゴマ油（小堺製薬株式会社製）を使用した。なお、投与液に使用する溶媒はこれらに限定されることはない。

10

20

【0066】

各化学物質の投与量はそれぞれ、2-ブタノンオキシムが100mg/kg/day、m-キシリレンジアミンが400mg/kg/day、3-シアノピリジンが180mg/kg/day、2-（2-アミノエチルアミノ）エタノールが1,000mg/kg/day、テトラヒドロフルフリルアルコールが600mg/kg/day、メタクリルアミドが150mg/kg/day、スルホランが700mg/kg/day、2-イソプロポキシエタノールが500mg/kg/day、ヒドラジーン水和物が30mg/kg/day、4-エチルモルホリンが500mg/kg/day、メタクリル酸エチルトリメチルアンモニウムクロリドが1,000mg/kg/day、塩化ベンジルトリメチルアンモニウムが120mg/kg/day、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムが1,000mg/kg/day、1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物が1,000mg/kg/day、3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノールが1,000mg/kg/day、o-ジクロロベンゼンが500mg/kg/day、3,4-キシリジンが250mg/kg/day、N-メチルアニリンが125mg/kg/day、トリレンジイソシアナートが300mg/kg/day、2-（ジブチルアミノ）エタノールが250mg/kg/day、p-クミルフェノールが700mg/kg/day、m-クレゾールが1,000mg/kg/day、2,3-ジメチルアニリンが200mg/kg/day、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドが300mg/kg/day、フタル酸ジヘブチルが1,000mg/kg/day、テトラプロモエタンが200mg/kg/day、アジピン酸ジブチルが1,000mg/kg/day、p-エチルフェノールが1,000mg/kg/day、o-t-ブチルフェノールが500mg/kg/day、p-（1,1,3,3,-テトラメチルブチル）フェノールが300mg/kg/day、2,4-ジ-tert-ブチルフェノールが300mg/kg/day、3,5-キシリジンが200mg/kg/day、N,N-ジメチルベンジルアミンが200mg/kg/day、1,3-ジプロモプロパンが250mg/kg/day、n-ヘキサデカンは1,000mg/kg/day、1-プロモ-3-クロロプロパンが300mg/kg/day、ブソイドクメンが1,000mg/kg/day、ジシクロヘキシルアミンが70mg/kg/day、1,4-ジプロモベンゼンが300mg/kg/day、2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸が1,000mg/kg/dayとし、投与対象となるラットの体重の測定値から投与液量を計算して、ラットに投与した。

30

40

【0067】

臓器の採取は、化学物質の最終投与の約24時間後に行った。具体的には、ラットを麻酔下で腹部大動脈より放血（全採血）して安楽死させた後、肝臓を採取し、速やかに液体窒素で凍結させた。凍結させた肝臓はISOGEN（ニッポンジーン社製）溶液中でホモジナイズすることにより粉碎した。

【0068】

50

< 全RNAの抽出 >

肝臓組織からの全RNAの抽出はISOGEN試薬（ニッポンジーン社製）を用いて推奨のプロトコルに従って行った。

【0069】

< 核酸検体の調製 >

検体用mRNAの調製は、肝臓組織からISOGEN試薬（ニッポンジーン社製）を用いて抽出した全RNAから、Poly(A) Pureキット（Ambion社製）を用い、各社推奨のプロトコルに従って行った。

【0070】

< マイクロアレイの作製 >

ラット遺伝子断片ライブラリー（マイクロダイアグノスティック社製）を用いてマイクロアレイを作製した。該ラット遺伝子断片ライブラリーには、配列番号1～41で示される塩基配列を有する合成オリゴヌクレオチドを含んでいた。また、マイクロアレイの作製方法・条件に限定はないが、例えば（Schena, M. et al., Science, 270, 467-470. (1995)）に記載の作製方法を用いることができる。

【0071】

ラット遺伝子断片ライブラリーを超微量分注装置（マイクロダイアグノスティック社製）によりスライドガラス（松波硝子工業社製、HAコートスライドガラス）にプリントしてマイクロアレイを作製した。該マイクロアレイを気相恒温器内にて80℃で1時間静置し、さらにUVクロスリンカー（Hoefer社製、UVC500）を用いて120mJの紫外線を照射した。

【0072】

< マイクロアレイの後処理 >

マイクロアレイの後処理については、特許公報（特許第4190899号）記載の方法により行った。

【0073】

< 標識cDNAの合成 >

該mRNA 1.5 µgを核酸標識・ハイブリダイゼーション試薬（マイクロダイアグノスティック社製）、逆転写酵素SuperScript II（登録商標：ライフテクノロジーズ）（インビトロジェン社製）、Cyanine5-deoxyuridinetriphosphate(Cyanine5-dUTP)（Perkin Elmer社製）を用い、標識cDNAを作製した。一方、対照としてラット共通レファレンス（マイクロダイアグノスティック社製）を使用した。共通レファレンスに対しては核酸標識・ハイブリダイゼーション試薬（マイクロダイアグノスティック社製）、逆転写酵素SuperScript II（インビトロジェン社製）、Cyanine3-deoxyuridinetriphosphate(Cyanine3-dUTP)（Perkin Elmer社製）を用い、標識cDNAを作製した。作製方法は、各社推奨のプロトコルに従った。

【0074】

< 標識プローブの作製 >

これらの標識cDNA、すなわち、Cyanine5-dUTPで標識した検体及びCyanine3-dUTPで標識した対照レファレンスを同一試験管内で混合した後、MicropureEZ（ミリポア社製）及びMicroconYM30（登録商標：ミリポア）（ミリポア社製）により精製した。最終的には核酸標識・ハイブリダイゼーション試薬に付属のハイブリダイゼーションバッファー及び純水を用いて15 µlに調製した。

【0075】

< ハイブリダイゼーション >

該溶液を99℃で5分間加熱して熱変性させた後に、DNAマイクロアレイ上に滴下し、ハイブリダイゼーションカセット（マイクロダイアグノスティック社製）に格納した。該ハイブリダイゼーションカセットを気相恒温器（三洋電機バイオメディカ社製）に入れ、42℃で約20時間、静置した状態で保温した。この操作によって、サンプル中に含まれる標識cDNAがDNAマイクロアレイ上の相補的なオリゴDNAと特異的に結合する。

【0076】

10

20

30

40

50

< 洗浄 >

ハイブリダイゼーションカセットからスライドガラスを取り出し、核酸標識・ハイブリダイゼーション試薬（マイクロダイアグノスティック社製）付属のハイブリダイゼーション洗浄溶液を用い、同社推奨のプロトコルに従ってスライドガラスを洗浄した。

【 0 0 7 7 】

< 蛍光強度の検出及び数値化 >

各遺伝子の発現レベルはDNAマイクロアレイ上に固定されたオリゴDNAと結合した標識cDNAの蛍光強度を測定することにより見積もることができる。洗浄したスライドガラスをスキャナGenePix4000B（Axon Instrument社製）を用いて蛍光を測定し、スキャナに付属の解析ソフトウェアGenePixPro（Axon Instrument社製）を用いて光学的に評価し、蛍光強度の相対値（Cyanine5/Cyanine3）数値化した。すなわち、DNAマイクロアレイ上に固定されたオリゴDNAのスポットの蛍光強度をそれぞれ別々に測定し、蛍光強度をヒト共通レファレンスとの相対比（ $\log_2$ 比）で表した。また、スポット以外の場所の蛍光強度からバックグラウンドを算出してノイズとしてそれぞれのスポットの蛍光強度から差し引いた。さらに、サンプルにおける蛍光強度/共通レファレンスの蛍光強度を算出するという解析を行った。すなわち、各サンプルの遺伝子発現レベルはすべて共通レファレンスに対する相対比として検出されるため、単純に複数サンプルを横並び比較できる状態となっている。このようにして取得された数値を集積してデータベース化した。

10

【 0 0 7 8 】

< 二次比の算出 >

次に、すべての対照群の平均値を算出し、それぞれのサンプルについてその平均値との相対値（「二次比」と呼ぶ。）を算出した。以下の計算はすべて二次比を用いて行った。

20

【 0 0 7 9 】

< 肝臓に影響を与える化学物質の選択 >

「既存化学物質毒性データベース」（国立医薬品食品衛生研究所）に登録されている化学物質から40種類の化学物質、すなわち、2-ブタノンオキシム、m-キシリレンジアミン、3-シアノピリジン、2-（2-アミノエチルアミノ）エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、メタクリルアミド、スルホラン、2-イソプロポキシエタノール、ヒドラジーン一水和物、4-エチルモルホリン、メタクリル酸エチルトリメチルアンモニウムクロリド、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物、3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール、o-ジクロロベンゼン、3,4-キシリジン、N-メチルアニリン、トリレンジイソシアナート、2-（ジブチルアミノ）エタノール、p-クミルフェノール、m-クレゾール、2,3-ジメチルアニリン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、フタル酸ジヘブチル、テトラプロモエタン、アジピン酸ジブチル、p-エチルフェノール、o-t-ブチルフェノール、p-（1,1,3,3,-テトラメチルブチル）フェノール、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール、3,5-キシリジン、N,N-ジメチルベンジルアミン、1,3-ジプロモプロパン、n-ヘキサデカン、1-プロモ-3-クロロプロパン、ブソイドクメン、ジシクロヘキシルアミン、1,4-ジプロモベンゼン、2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸を選択した。

30

【 0 0 8 0 】

< 遺伝子群の抽出 >

前記40種類の化学物質をそれぞれ28日間反復投与したラットの肝臓とそれぞれの化学物質の溶媒を投与した対照群ラットの肝臓とを比較して、各遺伝子の対数変換相対的発現比に対するスチューデントのt検定を行ってP値を算出した。それぞれの化学物質投与群と対照群との間で発現レベルの平均値の差の絶対値が1.0以上、かつ、P値が0.01未満である遺伝子群を抽出して合わせたところ、のべ572遺伝子となった。

40

【 0 0 8 1 】

前記572遺伝子の中から、4種類以上の化学物質で共通して、それぞれの化学物質投与群と対照群との間で発現レベルの平均値の差の絶対値が1.0以上、かつ、P値が0.01未満の基準を満たしている遺伝子を抽出したところ41遺伝子であった。表1～16には配列

50

番号 1 ~ 4 1 に示される塩基配列を有する遺伝子の発現情報を記しており、数値は二次比で表している。また表中、「配列番号」の欄には特定した遺伝子の配列番号を記している。また、表中の略号は「C1」は「第 1 回目の実験に使用した注射用水投与群」を、「2bo」は「2-ブタノンオキシム投与群」を、「mxa」は「m-キシリレンジアミン投与群」を、「3cp」は「3-シアノピリジン投与群」を、「2ae」は「2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール投与群」を、「thf」は「テトラヒドロフルフリルアルコール投与群」を、「C2」は「第 2 回目の実験に使用した注射用水投与群」を、「mca」は「メタクリルアミド投与群」を、「suf」は「スルホラン投与群」を、「2ip」は「2-イソプロポキシエタノール投与群」を、「hnh」は「ヒドラジン-水和物投与群」を、「4em」は「4-エチルモルホリン投与群」を、「C3」は「第 3 回目の実験に使用した注射用水投与群」を、「mta」は「メ
10
タクリル酸エチルトリメチルアンモニウムクロリド投与群」を、「bac」は「塩化ベンジルトリメチルアンモニウム投与群」を、「mns」は「m-ニトロベンゼンスルホンサナトリウム投与群」を、「nat」は「1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物投与群」を、「mmb」は「3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール投与群」を、「C4」は「第 4 回目の実験に使用した注射用水投与群」を、「dcb」は「o-ジクロロベンゼン投与群」を、「34x」は「3,4-キシリジン投与群」を、「nma」は「N-メチルアニリン投与群」を、「tdn」は「トリレンジイソシアナート投与群」を、「2de」は「2-(ジブチルアミノ)エタノール投与群」を、「C5」は「第 5 回目の実験に使用したオリブ油投与群」を、「pcp」は「p-クミルフェノール投与群」を、「mcs」は「m-クレゾール投与群」を、「23d」は「2,3-ジメチルアニリン投与群」を、「dnc」は「N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド投与
20
群」を、「dhp」は「フタル酸ジヘプチル投与群」を、「C6」は「第 6 回目の実験に使用したオリブ油投与群」を、「tbe」は「テトラブromoエタン投与群」を、「dba」は「アジピン酸ジブチル投与群」を、「pep」は「p-エチルフェノール投与群」を、「tbp」は「o-t-ブチルフェノール投与群」を、「tmp」は「p-(1,1,3,3,-テトラメチルブチル)フェノール投与群」を、「C7」は「第 7 回の実験に使用したオリブ油投与群」を、「24b」は「2,4-ジ-tert-ブチルフェノール投与群」を、「35x」は「3,5-キシリジン投与群」を、「nda」は「N,N-ジメチルベンジルアミン投与群」を、「13d」は「1,3-ジブromoプロパン投与群」を、「nhd」は「n-ヘキサデカン投与群」を、「C8」は「ゴマ油投与群」を、「bcp」は「1-ブromo-3-クロロプロパン投与群」を、「tmb」は「ブソイドクメン投与群」を、「dha」は「ジシクロヘキシルアミン投与群」を、「14d」は「1,4-ジブromoベンゼン投与群」を、「ams」は「2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸投与群」を表す。また、略号に付随の数字は個体の別を表している。

【 0 0 8 2 】

【表 1】

配列番号	C1.1	C1.2	C1.3	2bo.4	2bo.5	2bo.6	mxs.8	mxs.9
1	0.095	0.123	-0.175	0.137	0.070	0.558	-0.315	-0.904
2	-0.606	-0.036	-0.059	0.066	0.510	0.972	0.154	0.000
3	-1.529	0.760	0.988	-0.673	0.444	1.722	0.706	0.237
4	-0.216	-0.419	0.840	0.684	0.606	0.414	0.152	0.819
5	0.174	0.294	-0.264	0.089	-0.111	-0.079	0.298	-0.320
6	-0.219	-0.314	-0.426	0.270	0.546	0.242	1.805	1.730
7	-0.159	-0.059	0.220	-0.005	0.020	0.488	-0.357	-0.416
8	0.474	0.478	-0.093	0.405	0.144	0.347	0.045	-0.238
9	0.194	0.285	0.300	0.564	0.509	0.598	0.211	0.291
10	-0.307	0.331	0.375	0.149	0.648	0.542	0.374	-0.126
11	-0.841	-0.303	0.003	0.594	0.148	0.592	0.209	0.087
12	-0.544	0.148	0.245	-0.312	0.570	0.359	-0.030	0.528
13	-0.096	0.152	0.116	-0.330	0.079	0.213	0.208	-0.142
14	-0.421	-0.029	0.734	0.720	0.515	0.951	0.119	0.833
15	0.236	0.445	0.696	0.318	0.783	0.680	0.851	0.498
16	-0.205	0.633	-0.063	2.851	3.193	2.501	-0.059	0.289
17	-0.238	0.189	0.335	2.760	3.382	2.921	0.362	0.361
18	-0.012	0.382	-0.220	0.176	-0.239	0.235	0.304	0.523
19	-0.094	0.040	0.172	-0.063	0.501	-0.122	-0.266	-0.178
20	-0.385	0.047	0.162	-0.140	0.611	0.031	0.294	0.117
21	0.280	0.298	0.574	0.057	0.469	0.276	0.246	0.602
22	0.162	0.512	0.232	0.345	0.158	0.352	0.504	0.688
23	0.309	0.735	0.032	-0.244	0.068	0.649	-0.282	-0.826
24	-0.419	0.732	1.005	-0.528	1.146	0.390	-0.232	-0.910
25	-0.303	0.570	-0.471	0.141	-0.198	0.118	0.110	0.249
26	0.177	0.327	0.201	0.006	0.710	0.256	0.495	-0.061
27	-0.207	0.057	-0.004	0.207	1.028	0.230	-0.544	-0.400
28	-0.397	0.061	0.051	-0.172	0.391	0.563	-0.003	0.144
29	0.689	0.727	0.670	0.810	0.608	0.171	1.039	1.100
30	0.321	0.817	-0.094	0.072	0.145	0.595	-0.165	-0.867
31	-0.538	-0.137	-0.328	0.381	0.246	0.040	0.545	0.398
32	-0.041	0.080	0.104	0.235	0.334	0.337	0.320	-0.009
33	0.428	0.506	0.101	0.554	1.388	0.669	0.274	0.071
34	-0.041	0.397	0.056	-0.158	-0.244	-0.284	0.027	0.038
35	-0.267	0.074	0.363	-0.316	-0.378	0.371	-0.244	0.573
36	0.028	0.194	0.625	-0.074	0.207	0.291	0.071	0.234
37	-0.652	-0.750	0.675	0.439	0.303	1.031	0.514	-0.228
38	0.239	0.384	1.154	-0.299	0.500	0.000	0.000	0.825
39	0.159	-0.060	0.352	-0.148	0.391	0.234	0.267	0.515
40	0.188	0.354	0.307	-0.233	0.070	0.165	0.032	0.302
41	0.158	0.646	0.390	0.003	-0.087	0.174	0.408	0.415

10

20

30

【 0 0 8 3 】

【表 2】

配列番号	3cp10	3cp11	3cp12	2ae13	2ae14	2ae15	thf16	thf17	thf18
1	3.597	5.658	4.309	-0.257	-0.547	-0.646	0.154	0.825	0.991
2	3.619	4.920	4.624	-0.040	0.176	-0.438	0.467	0.722	0.677
3	2.534	3.887	3.955	0.128	1.185	-0.863	0.482	1.220	0.637
4	1.671	1.687	1.521	0.164	0.513	0.546	1.296	0.552	0.908
5	2.759	3.508	3.193	-0.049	0.121	-0.230	0.329	-0.003	-0.039
6	2.584	2.914	3.020	0.340	1.013	0.616	0.000	0.424	0.447
7	3.147	5.107	3.550	-0.354	-0.289	-0.253	0.047	0.397	0.548
8	2.036	2.934	2.399	0.062	-0.021	-0.341	0.102	0.388	0.288
9	1.716	1.880	1.816	-0.106	0.155	-0.065	0.188	-0.209	-0.036
10	1.861	1.714	1.841	0.474	0.156	-0.306	0.456	-0.762	0.111
11	2.777	3.895	3.806	0.597	0.046	-0.170	0.206	0.317	0.293
12	1.085	1.833	1.606	-0.357	0.147	-0.227	-0.432	0.281	0.233
13	0.888	2.502	2.150	-0.317	0.008	0.124	-0.197	0.528	0.320
14	2.687	3.190	2.390	1.082	0.212	-0.523	0.188	-0.065	-0.319
15	-0.417	-0.923	-0.736	0.335	1.418	0.568	-0.451	-0.167	0.424
16	0.926	0.574	1.455	0.264	-0.362	0.220	-0.742	-0.439	-1.135
17	1.291	0.596	1.596	0.228	-0.142	0.492	-0.338	-0.736	-0.729
18	-0.291	-0.493	-0.833	-0.257	0.184	-0.219	0.038	-0.424	-0.359
19	1.174	1.671	1.657	0.094	0.141	0.232	0.037	0.245	0.359
20	1.273	1.628	1.670	-0.603	0.347	0.440	-0.012	-0.248	0.191
21	1.601	1.864	1.546	0.462	0.479	0.343	-0.426	-0.040	0.058
22	1.601	2.511	2.534	0.701	0.137	-0.365	-0.014	0.715	0.592
23	1.682	3.243	3.010	-0.185	-0.263	-0.930	0.510	1.023	0.856
24	2.981	4.320	3.801	-0.580	-0.571	0.333	0.963	1.018	1.860
25	-0.603	-0.511	-1.155	-0.299	0.058	-0.553	0.049	-0.766	-0.844
26	0.797	0.746	1.244	-0.051	0.293	0.008	0.448	1.110	0.603
27	0.489	1.618	2.126	0.125	0.268	-0.455	-0.179	0.096	0.546
28	0.187	0.467	0.446	0.041	0.339	0.520	-0.121	0.187	0.054
29	0.545	0.620	1.569	0.606	1.448	1.655	0.427	0.958	0.855
30	1.946	3.305	2.735	-0.156	-0.137	-0.858	0.544	1.173	0.806
31	-0.360	-0.179	0.102	0.140	0.247	0.025	0.339	-0.108	0.322
32	0.949	2.330	1.840	0.298	0.261	0.033	0.404	0.698	0.530
33	1.354	2.581	2.699	-0.190	0.208	-0.051	-0.441	0.417	0.062
34	-1.309	-0.721	-1.197	0.043	0.185	0.331	-0.444	0.078	-0.384
35	-0.149	-0.666	-0.370	0.448	0.023	0.153	0.170	0.258	0.140
36	0.218	1.006	0.669	-0.279	0.202	0.168	-0.002	0.326	0.192
37	2.268	1.843	2.468	0.270	0.993	0.850	0.261	-0.346	0.080
38	1.278	1.012	0.833	1.122	0.000	0.000	0.000	-0.329	-1.075
39	0.321	0.988	0.952	0.139	0.331	0.414	0.094	0.622	0.570
40	0.686	0.850	1.473	0.123	0.336	0.107	0.228	0.305	0.474
41	-0.638	-0.596	0.077	0.017	0.188	0.478	0.336	0.643	0.155

【 0 0 8 4 】

【表 3】

配列番号	C2 1	C2 2	C2 3	mca 4	mca 5	mca 6	suf 9	suf 10	suf 11
1	-0.329	-0.634	-0.882	0.447	1.831	1.024	-0.118	0.569	0.231
2	0.000	0.570	0.252	0.894	1.274	0.507	1.280	0.315	1.523
3	-0.343	-0.907	-0.129	1.197	0.442	-1.028	2.870	2.433	2.133
4	-0.057	-0.334	0.325	0.070	0.412	-0.150	1.116	0.009	0.120
5	0.280	-0.216	0.452	-0.008	0.182	0.027	1.789	1.239	1.400
6	-0.435	-0.758	0.168	-0.620	-0.790	0.438	1.408	0.935	1.142
7	-0.323	-0.334	-0.186	0.153	1.271	1.194	-0.101	0.235	0.699
8	-0.213	-0.791	-0.706	-0.243	0.286	0.314	-0.094	0.344	0.387
9	-0.203	-0.242	0.514	0.053	0.014	0.277	0.158	0.232	0.359
10	-0.853	-0.788	-0.169	-0.148	0.283	-0.148	2.535	1.553	1.987
11	0.238	0.686	-0.548	0.753	1.016	-0.373	2.124	1.698	2.473
12	0.013	-0.572	-0.060	0.158	0.436	0.463	-0.100	-0.306	0.427
13	0.265	-0.330	0.369	0.364	0.907	1.117	0.271	0.558	0.304
14	0.830	-0.315	0.758	0.002	0.601	0.844	2.110	3.280	3.538
15	-0.216	0.282	1.337	0.272	-0.140	0.213	0.725	0.642	0.341
16	-0.317	0.110	-0.509	-0.327	0.135	-0.321	0.294	-0.199	0.048
17	-0.267	0.050	0.061	-0.207	0.072	0.496	0.056	-0.359	0.844
18	-0.312	-0.665	0.067	-0.497	-0.993	-0.056	-0.495	-0.540	0.004
19	-0.478	-0.122	0.303	0.240	0.307	0.754	0.761	0.380	0.935
20	-0.072	-0.107	0.525	-0.235	-0.532	1.059	-0.578	-0.432	0.242
21	-0.474	-0.470	0.086	0.064	-0.199	0.305	0.939	0.820	1.247
22	0.047	-0.536	0.468	0.032	1.326	1.712	0.604	0.550	1.301
23	-0.116	-1.064	-0.620	-0.121	0.966	1.228	-0.329	0.356	0.826
24	0.444	-1.096	-0.188	1.024	1.401	0.910	1.554	1.136	1.639
25	-0.311	-0.749	-0.142	-0.326	-0.892	-0.247	-0.537	-0.345	-0.228
26	-0.030	-0.055	0.537	0.267	0.087	0.489	-0.214	0.239	0.241
27	-0.098	0.281	-0.248	0.562	0.496	-0.576	0.196	0.188	-0.271
28	0.044	-0.540	1.006	-0.059	-0.563	0.123	-0.638	-0.437	0.685
29	0.617	0.219	1.055	0.556	-0.307	0.953	0.994	0.101	0.705
30	-0.040	-0.973	-0.774	-0.265	0.850	1.167	-0.340	0.210	0.992
31	-0.101	-0.268	0.425	-0.339	0.202	0.216	-0.206	-0.386	0.200
32	-0.160	-0.507	0.278	0.290	0.601	0.738	0.405	0.443	0.814
33	0.217	-0.027	0.076	-0.103	-0.349	0.413	-0.066	-0.521	-0.227
34	0.151	-0.562	0.385	-0.416	-0.715	0.513	-1.105	-0.813	-0.062
35	-0.132	0.087	0.396	-0.362	-0.666	0.455	-0.514	-0.289	0.878
36	-0.361	-0.064	0.348	-0.094	-0.408	0.299	-0.361	-0.195	0.611
37	0.147	0.004	0.766	0.384	0.283	0.142	3.121	2.600	4.115
38	0.033	0.259	0.000	0.413	1.393	0.000	1.166	0.443	0.494
39	-0.158	0.042	0.444	0.247	0.126	0.757	-0.004	0.455	0.743
40	-0.235	-0.678	0.148	-0.183	-0.246	0.380	0.175	0.339	1.266
41	0.548	-0.159	0.511	-0.406	-0.400	0.195	-0.110	0.343	0.221

【 0 0 8 5 】

【表 4】

配列番号	2ip.14	2ip.15	2ip.16	hnh.19	hnh.20	hnh.21	4em.24	4em.25	4em.26
1	-0.905	-0.373	-0.580	0.953	1.336	0.426	-0.804	-0.899	0.146
2	0.000	0.507	-0.195	1.697	2.471	0.979	1.633	0.000	0.054
3	0.590	0.991	0.447	0.313	0.766	-0.382	1.763	1.442	1.115
4	-0.673	0.410	0.166	1.295	1.687	1.387	-0.104	-0.752	-0.429
5	0.137	-0.023	-0.136	0.905	2.229	-0.079	0.353	-0.093	0.210
6	-0.849	-0.392	0.759	-0.497	0.229	1.044	-0.414	-1.071	0.185
7	-0.379	-0.023	-0.087	0.137	0.846	0.717	-0.303	-0.604	0.468
8	-0.756	-0.500	-0.592	-0.292	-0.618	-0.585	-1.477	-1.267	-0.551
9	0.086	-0.167	0.409	0.689	1.770	1.126	0.489	0.186	0.443
10	-0.501	-0.297	0.037	-0.262	-0.543	-0.062	1.348	0.575	1.071
11	-0.046	0.570	-0.093	1.481	2.314	0.284	0.657	1.726	-0.054
12	-0.182	-0.328	0.209	0.503	0.403	0.486	0.223	-0.038	0.759
13	-0.016	-0.058	0.387	-1.231	1.402	0.587	0.140	-0.079	0.621
14	-1.209	0.917	1.069	-0.142	0.620	-0.156	1.671	-0.196	0.670
15	0.518	-0.261	0.910	0.339	0.551	0.673	0.101	0.037	0.789
16	2.449	2.080	2.206	1.755	1.672	-1.308	-0.013	0.354	-0.410
17	3.278	2.160	3.030	1.893	2.020	-0.654	0.139	0.561	-0.159
18	-1.349	-0.690	0.395	-2.170	-0.836	-0.346	-1.068	-1.610	-0.464
19	0.770	0.195	0.117	0.368	0.210	0.806	0.103	0.340	0.334
20	-0.312	-0.737	0.759	0.264	0.554	1.173	-0.681	-0.917	0.283
21	-0.558	-0.138	0.075	-1.052	-0.949	0.585	0.213	0.183	0.377
22	0.295	-0.376	1.194	-0.714	0.509	0.666	0.453	-0.042	0.967
23	-0.763	-0.954	-0.382	-0.549	-0.026	-0.223	-0.306	-0.363	0.788
24	-0.947	-0.085	-0.875	-0.081	1.507	-0.105	0.397	-0.698	0.078
25	-1.150	-0.429	0.207	-2.200	-0.560	-0.702	-1.415	-1.729	-0.960
26	0.740	-0.048	0.574	0.835	1.167	0.946	0.316	0.164	0.489
27	0.625	0.819	0.385	2.549	2.504	1.420	0.791	0.708	0.597
28	0.008	0.064	1.226	-0.364	0.455	0.756	0.502	0.058	0.352
29	0.547	0.156	1.069	0.702	2.611	1.422	0.473	-0.044	1.431
30	-0.836	-1.077	-0.505	-0.715	-0.158	-0.070	-0.121	-0.460	0.749
31	-0.628	-0.084	0.071	-2.029	-1.464	-1.337	-0.870	-0.813	-0.661
32	-0.003	-0.105	0.250	-0.150	0.159	0.245	0.026	-0.159	0.362
33	-0.148	0.503	0.299	-0.164	1.300	0.103	0.221	-0.179	0.312
34	-0.137	-0.327	0.696	-1.302	-0.949	-0.009	0.229	0.131	0.374
35	-0.285	-0.604	0.498	-1.492	-1.033	-0.770	-0.072	-0.184	0.129
36	0.579	-0.216	0.446	1.437	1.094	1.744	0.051	0.083	0.328
37	-0.355	0.496	0.984	0.761	1.036	1.539	1.025	0.000	0.476
38	-0.380	-0.256	0.000	4.974	1.975	0.719	0.000	-0.860	0.000
39	0.732	0.195	0.669	1.467	1.458	1.704	0.144	0.142	0.547
40	-0.229	-0.436	0.460	2.046	2.133	2.466	-0.358	-0.386	0.495
41	-0.152	-0.058	0.549	-1.180	0.692	-0.102	0.065	0.420	0.834

10

20

30

【 0 0 8 6 】

【表 5】

配列番号	C3_1	C3_2	C3_3	mta_4	mta_5	mta_6	bac_9	bac_10	bac_11
1	-0.114	-0.021	-0.592	-0.299	0.657	0.459	0.172	0.235	0.573
2	0.355	0.000	-0.061	0.426	0.000	0.000	0.000	0.653	1.200
3	-0.380	0.189	-1.660	-0.017	0.202	-0.780	-0.149	0.994	1.154
4	-0.368	-0.683	0.166	0.178	-0.361	-0.193	0.276	0.145	0.197
5	0.274	0.014	-0.250	-0.217	0.923	-0.591	0.013	0.052	0.427
6	-0.247	-0.268	-0.247	0.362	-1.007	0.287	0.306	0.571	0.756
7	-0.085	-0.133	-0.212	-0.199	0.386	0.107	0.218	0.148	0.312
8	-0.462	-0.290	-0.263	-0.111	0.058	0.122	-0.198	-0.414	-0.168
9	-0.254	-0.482	-0.183	-0.196	0.233	0.081	-0.299	0.162	0.544
10	0.036	0.263	-0.771	-0.166	0.045	-0.391	-0.221	0.745	1.377
11	-0.219	-0.074	0.588	0.000	-0.525	-0.016	0.364	0.371	0.243
12	-0.229	-0.049	-0.158	-0.366	0.146	0.307	0.001	-0.098	0.313
13	0.483	0.239	-0.046	-0.010	0.103	-0.320	-0.042	0.325	0.719
14	-0.027	0.993	-0.405	0.830	0.621	0.483	0.208	0.302	0.998
15	-0.174	0.237	0.409	0.472	-0.722	0.804	0.720	0.391	0.727
16	-0.173	0.564	0.799	-0.815	-0.273	0.999	0.051	-1.038	-0.485
17	0.020	0.299	0.229	-0.744	0.075	0.822	-0.046	-0.980	-0.798
18	-0.108	-0.582	-0.396	-0.519	-0.568	-0.984	-0.634	-0.044	-0.346
19	-0.237	-0.317	-0.229	-0.266	-0.249	0.153	0.308	0.162	0.609
20	0.000	0.068	-0.524	0.000	0.000	-0.275	0.000	0.000	-0.366
21	-0.431	-0.101	-0.046	-0.080	-0.099	-0.086	0.228	0.250	0.474
22	-0.099	0.685	-0.234	0.214	0.271	0.892	-0.050	-0.242	0.371
23	-0.414	-0.407	-1.137	-0.667	0.292	-0.302	-0.424	-0.357	0.080
24	-1.072	-0.377	0.305	0.973	0.660	-0.211	0.004	0.957	2.132
25	0.016	-0.444	-0.319	-0.519	-0.857	-0.807	-0.536	0.041	-0.281
26	0.070	-0.083	-0.173	-0.330	-0.079	0.075	-0.359	-0.090	-0.319
27	-0.318	0.463	0.385	-0.110	-0.009	1.200	0.366	-0.311	0.289
28	0.020	-0.232	-0.063	-0.176	-0.598	-0.136	-0.462	-0.116	-0.366
29	1.109	0.594	0.014	-0.004	-0.768	-0.394	0.775	0.596	0.862
30	-0.457	-0.465	-1.000	-0.659	0.428	-0.172	-0.437	-0.355	0.125
31	-0.186	0.162	-0.063	-0.244	-0.201	-0.164	-0.361	-0.329	-0.128
32	-0.057	-0.041	-0.372	-0.006	0.170	0.439	-0.028	0.101	0.369
33	0.135	0.161	-0.045	-0.167	-0.540	0.108	-0.381	-0.457	-0.151
34	0.398	-0.190	-0.367	-0.604	-0.012	-0.300	-0.718	-0.628	-0.965
35	0.107	-0.174	-0.203	-0.028	0.127	0.057	-0.514	-0.339	-0.551
36	-0.024	-0.051	-0.052	-0.362	-0.369	0.236	-0.103	-0.174	-0.161
37	-0.267	-0.235	-0.366	-0.328	-0.185	0.388	0.023	0.483	0.559
38	0.789	0.544	-0.022	0.000	0.000	0.769	0.900	-0.034	-1.231
39	-0.183	0.130	-0.014	0.052	-0.150	0.298	0.227	-0.073	-0.027
40	-0.103	0.025	-0.222	-0.648	-0.199	-0.064	-0.385	-0.217	-0.215
41	-0.112	-0.421	-0.257	-0.350	-0.052	-0.152	-0.267	-0.352	0.125

10

20

30

【 0 0 8 7 】

【表 6】

配列番号	mns 14	mns 15	mns 16	nat 19	nat 20	nat 21	mmb 24	mmb 25	mmb 26
1	0.174	0.031	0.733	-0.262	0.012	-0.011	1.346	0.860	1.449
2	0.000	0.000	0.496	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.136
3	0.254	-0.303	0.168	-0.886	0.267	-1.247	0.392	0.005	-0.345
4	-0.464	-0.183	-0.175	-0.023	-0.642	-0.295	0.725	1.147	0.362
5	0.000	0.307	-0.266	-0.346	-0.029	0.064	0.383	0.015	-0.204
6	-1.181	-0.514	0.122	0.095	-0.044	0.070	-0.833	0.213	-0.862
7	0.033	-0.030	0.133	-0.015	-0.023	-0.049	0.799	0.533	0.931
8	-0.450	-0.106	0.032	-0.397	-0.567	-0.234	-0.157	-0.179	-0.062
9	0.096	-0.635	0.349	-0.788	-0.399	-0.072	-0.138	-0.004	-0.021
10	-0.386	0.143	-0.407	-0.759	-0.442	-0.656	0.196	0.442	-0.087
11	0.000	0.000	-0.089	2.110	0.335	-0.148	0.675	1.003	0.104
12	-0.277	-0.047	0.037	-0.538	-0.326	-0.091	0.383	0.345	0.414
13	-0.575	-0.168	-0.107	-0.483	0.463	-0.006	-0.474	0.369	-0.357
14	0.120	0.264	-0.580	-0.157	0.684	-0.639	1.218	1.102	1.113
15	0.381	0.554	0.574	0.323	0.381	0.830	-1.186	-0.951	-1.398
16	-0.653	-0.532	1.565	-0.412	-0.698	1.049	-0.760	-0.452	0.584
17	0.037	-0.674	0.985	-0.378	-0.618	0.505	-0.427	-0.418	0.310
18	-0.828	-0.664	-0.286	-1.155	-0.574	-0.775	-0.840	-1.089	-1.104
19	0.432	-0.374	-0.120	-0.064	-0.179	0.445	-0.255	-0.648	-0.696
20	0.000	0.000	0.151	0.000	-0.128	-0.034	0.000	0.327	-0.057
21	0.855	-0.776	-0.307	-0.238	-0.635	-0.302	-0.517	-0.331	0.039
22	0.003	-0.373	-0.132	-0.005	0.198	0.009	0.400	0.770	0.762
23	0.317	0.337	-0.427	-0.780	-0.210	-0.551	-0.044	-0.306	-0.270
24	0.650	-1.087	1.322	-0.144	-0.900	-0.452	1.151	-0.023	0.407
25	-0.814	-0.654	-0.155	-1.081	-0.407	-0.482	-0.757	-0.896	-1.104
26	0.154	-0.529	-0.191	-0.635	-0.207	-0.231	-0.356	0.467	0.005
27	-0.396	0.208	1.118	-0.566	-0.043	0.417	0.166	0.109	0.611
28	-0.432	-0.300	-0.150	-0.734	-0.564	-0.685	0.014	-0.450	-0.014
29	-0.336	0.223	0.212	0.396	1.006	1.034	0.237	-0.100	-0.050
30	0.229	0.270	-0.577	-0.797	-0.252	-0.669	-0.130	-0.321	-0.090
31	-0.007	-0.554	-0.207	-0.332	-0.008	0.052	-0.758	-0.644	-0.617
32	0.138	-0.316	-0.098	-0.385	0.044	-0.172	0.099	-0.023	0.209
33	-0.401	-0.443	-0.113	-0.434	-0.247	-0.149	-0.004	0.285	0.691
34	-0.792	-0.331	-0.357	-0.214	0.217	-0.397	-0.284	-0.679	-0.323
35	-0.501	-0.152	-0.617	-0.230	0.107	-0.408	-0.744	-0.163	-0.672
36	0.385	-0.252	0.054	-0.135	-0.491	-0.195	0.543	0.708	0.689
37	0.024	-0.422	-0.196	0.114	0.014	-0.463	0.277	1.123	0.343
38	0.000	0.000	0.598	0.000	0.000	0.934	4.661	4.624	4.986
39	0.415	-0.175	0.250	0.112	-0.139	-0.010	0.363	0.499	0.443
40	-0.662	-0.531	0.025	-0.580	-0.331	-0.180	0.646	1.143	0.664
41	-0.609	-0.234	-0.175	-0.093	0.417	0.436	-1.473	-1.079	-0.946

10

20

30

【 0 0 8 8 】

【表 7】

配列番号	C4 1	C4 2	C4 3	dcb 4	dcb 5	dcb 6	34x 9	34x 10	34x 11
1	-0.039	0.542	-0.129	6.270	6.335	6.314	5.048	5.049	5.040
2	0.012	0.058	0.000	4.936	4.936	5.227	5.058	4.463	5.016
3	0.833	0.969	0.983	3.030	4.006	3.963	3.820	3.499	4.211
4	0.219	-0.143	0.472	1.610	1.871	2.138	1.331	1.468	1.524
5	-0.197	0.011	-0.231	3.170	3.357	3.205	2.768	2.413	2.548
6	-0.278	-0.234	0.034	-0.996	0.021	-0.363	2.563	2.110	2.128
7	-0.278	0.349	-0.178	5.582	5.919	5.934	4.427	4.471	4.480
8	0.081	0.376	-0.225	1.605	2.027	2.267	2.535	2.332	2.331
9	0.157	0.057	0.305	1.099	1.240	1.378	1.559	1.538	1.688
10	0.471	0.653	1.183	-0.020	0.227	1.113	1.582	0.990	1.537
11	-0.886	-0.480	0.140	3.478	3.750	3.672	3.334	2.384	3.023
12	-0.416	-0.101	-0.210	1.741	1.942	1.593	1.284	1.430	1.134
13	-0.363	0.079	0.213	2.471	3.145	2.625	1.421	1.887	1.347
14	-0.386	-0.316	0.221	1.569	2.296	2.476	3.172	3.421	3.435
15	-0.262	-0.706	-0.912	-2.991	-3.567	-2.819	-1.891	-2.245	-1.471
16	-0.468	0.723	-0.159	-0.230	0.395	-0.668	1.871	1.907	1.899
17	-0.185	0.095	0.017	-0.039	-0.129	-0.644	2.027	1.790	2.118
18	0.009	-0.232	0.126	-2.671	-3.222	-2.690	-1.083	-1.514	-1.481
19	0.149	0.173	-0.422	1.913	2.275	2.097	1.523	1.482	1.605
20	0.000	0.147	0.000	0.000	1.656	0.000	0.000	1.322	0.000
21	0.480	0.014	0.519	1.291	1.179	1.262	1.790	1.250	1.847
22	-0.363	-0.276	-0.376	3.007	3.329	3.291	1.905	2.035	1.994
23	-0.411	0.303	0.311	3.153	3.655	3.620	2.546	2.301	2.633
24	-0.399	-0.551	0.281	2.335	2.310	3.384	3.155	2.985	3.383
25	-0.092	-0.033	0.363	-3.268	-3.231	-3.363	-1.256	-1.522	-1.192
26	-0.262	-0.352	-0.468	0.879	1.267	1.478	1.294	1.268	0.999
27	-0.056	0.367	-0.253	0.952	1.092	1.568	1.449	1.598	1.150
28	0.181	-0.191	0.271	1.882	1.854	1.192	-0.363	0.586	-0.304
29	-0.685	-0.262	-1.005	-1.105	-3.022	-3.328	-2.255	-2.402	-2.248
30	-0.362	0.448	0.229	3.046	3.429	3.603	2.513	2.213	2.533
31	-0.130	0.164	0.391	-1.229	-1.233	-1.417	-1.280	-0.992	-1.340
32	0.186	0.232	0.135	1.772	2.197	2.051	1.444	1.439	1.626
33	-0.355	-0.127	-0.107	3.742	4.180	3.855	0.233	1.293	0.415
34	-0.515	0.059	-0.068	-1.826	-2.242	-1.806	-1.202	-1.397	-1.523
35	-0.052	-0.181	-0.341	-1.302	-1.182	-1.617	-1.473	-1.136	-1.013
36	-0.241	-0.265	-0.215	0.982	1.173	1.186	0.553	0.327	0.518
37	0.690	0.193	0.108	-0.143	0.126	0.444	1.436	1.270	1.477
38	0.000	0.000	0.000	3.312	2.934	2.492	3.211	1.160	1.084
39	-0.298	-0.309	-0.186	0.631	0.961	1.083	0.716	0.639	0.995
40	-0.202	-0.062	-0.180	1.588	1.746	1.725	1.954	1.353	1.066
41	-0.142	-0.250	0.030	-1.740	-1.944	-1.941	-1.827	-1.143	-1.629

10

20

30

【 0 0 8 9 】

【表 8】

配列番号	nma 14	nma 15	nma 16	tdn 19	tdn 20	tdn 21	2de 24	2de 24 2	2de 25	2de 26
1	0.511	0.819	0.652	1.333	2.392	2.003	0.341	-1.436	-0.607	0.284
2	1.159	2.598	0.999	0.848	1.870	2.088	0.000	0.000	0.624	0.000
3	0.467	1.723	1.363	1.874	1.961	2.091	0.316	-0.658	1.066	0.995
4	1.086	0.550	0.441	0.620	0.378	0.808	0.262	-0.429	0.616	0.229
5	0.479	0.433	0.122	0.069	-0.354	0.356	-0.050	0.549	0.079	0.314
6	1.903	1.696	1.307	1.161	0.864	1.375	0.030	-0.831	0.846	0.125
7	0.315	0.605	0.364	0.936	1.552	1.515	0.089	-1.191	-0.377	-0.011
8	0.122	0.717	0.147	1.082	1.399	1.002	0.100	-0.895	-0.379	-0.265
9	0.247	0.666	0.328	0.154	0.015	0.123	-0.037	-1.414	-0.249	-0.060
10	-0.168	0.734	0.308	0.706	0.551	0.771	0.085	-0.740	1.217	0.663
11	1.380	0.975	0.739	0.682	0.031	0.884	-0.064	0.656	0.137	0.071
12	0.287	0.364	0.025	0.586	0.689	0.425	-0.099	0.617	-0.445	0.249
13	-0.043	-0.041	0.013	-0.311	-0.462	0.051	-0.513	-0.886	-0.374	0.161
14	-0.238	0.113	0.202	0.305	-0.369	0.874	1.379	-1.119	2.222	1.410
15	0.764	1.154	-0.384	-1.344	-1.620	-1.029	-0.491	-1.204	0.502	-0.045
16	5.069	4.084	4.549	-0.622	0.683	-0.193	-0.507	-1.075	0.088	-0.215
17	5.288	4.645	4.466	-0.487	0.219	-0.198	-0.324	-1.187	-0.248	-0.536
18	-0.342	-0.461	-0.645	-0.637	-0.812	-0.544	-0.678	-1.516	0.129	0.009
19	0.568	0.568	0.451	0.037	0.188	-0.099	0.008	-0.491	0.650	0.656
20	0.000	0.355	0.000	0.000	-0.031	0.000	0.000	-0.737	-0.155	-0.165
21	-0.188	0.925	0.046	0.093	0.127	0.220	-0.517	-1.783	0.075	-0.002
22	-0.318	-0.056	0.406	0.731	0.551	-0.058	0.119	0.055	-0.933	-0.316
23	-0.461	-0.489	-0.342	1.108	1.707	1.139	0.600	-0.862	-0.241	0.723
24	-0.036	2.135	1.017	-0.557	0.723	1.491	0.795	-0.275	-0.440	1.109
25	-0.350	-0.528	-0.536	-0.545	-0.862	-0.554	-0.597	-1.433	0.191	0.204
26	0.435	0.323	0.185	0.463	-0.207	-0.190	-0.313	0.853	0.188	-0.058
27	1.969	1.258	1.635	0.211	0.436	-0.251	-0.345	-0.551	0.120	0.447
28	0.783	0.846	0.127	0.133	-0.366	0.206	-0.404	-0.288	-0.226	-0.324
29	0.906	1.029	0.611	-1.647	-1.298	0.459	-0.288	-0.740	-0.060	-0.138
30	-0.431	-0.294	-0.309	0.976	1.737	1.100	0.739	-0.842	-0.251	0.519
31	-0.610	-0.198	-0.293	-0.391	-0.193	-0.051	-0.022	-1.137	-0.700	-0.344
32	-0.021	0.268	-0.016	0.131	0.183	0.204	-0.022	-0.773	-0.175	-0.206
33	1.553	1.547	1.517	0.251	-0.059	-0.433	-0.053	2.250	-0.646	-0.447
34	-1.196	-0.555	-0.787	-0.494	-0.338	-0.233	0.407	-0.923	-0.431	0.098
35	-0.613	-0.344	-0.387	-0.012	-0.316	-0.440	-0.120	-1.070	-0.020	-0.276
36	-0.306	0.129	-0.185	-0.230	-0.006	-0.162	-0.259	0.564	-0.003	-0.246
37	-0.334	1.249	0.546	1.505	1.253	1.093	-0.137	-0.767	1.120	0.171
38	-0.105	0.236	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.826	0.583	0.000
39	-0.155	0.193	0.316	0.470	0.278	-0.285	-0.121	0.576	-0.225	0.051
40	-0.047	-0.041	-0.232	0.662	0.213	-0.462	0.044	0.819	-0.301	-0.189
41	-0.665	-0.567	-0.786	-0.993	-1.033	-0.214	0.267	-0.495	-0.233	0.165

【 0 0 9 0 】

【表 9】

配列番号	C5.1	C5.2	C5.3	pcp.4	pcp.5	pcp.6	mcs.9	mcs.10	mcs.11
1	-0.025	-0.707	0.271	1.899	1.203	1.963	1.017	0.115	1.051
2	0.000	0.000	-0.122	3.594	3.053	2.944	1.369	0.550	0.922
3	0.013	-0.305	0.208	3.062	3.060	3.229	0.375	-0.546	-0.001
4	0.181	0.009	0.503	1.409	1.094	1.534	0.876	1.480	1.028
5	-0.452	-0.304	0.313	2.784	1.783	2.758	0.425	0.267	0.068
6	-0.589	0.424	0.025	0.209	0.356	0.543	0.542	0.371	0.010
7	-0.062	-0.405	0.118	1.393	0.824	1.351	0.941	0.332	0.759
8	-0.082	-0.496	-0.079	0.992	0.600	1.523	0.760	0.599	0.701
9	-0.160	-0.256	0.310	0.986	0.952	0.189	0.418	-0.002	0.163
10	-0.166	-0.361	0.133	1.549	1.593	2.249	0.815	0.322	0.414
11	0.869	0.124	0.350	2.920	2.035	3.047	0.863	0.999	0.584
12	-0.013	-0.378	-0.295	0.104	0.164	0.391	-0.004	0.055	0.299
13	-0.105	0.017	0.403	1.167	0.425	0.047	0.087	-0.649	0.357
14	-0.517	0.245	-0.782	3.445	3.482	2.041	0.583	0.397	-0.123
15	-0.341	0.511	-0.191	-0.578	-0.696	-1.388	-0.663	-0.773	-0.499
16	0.043	-0.208	-0.066	-0.484	0.982	0.429	-0.126	-0.279	0.054
17	0.112	-0.256	0.457	-0.363	1.032	0.287	0.110	0.012	0.016
18	-0.170	-0.141	-0.191	-0.892	-0.788	-0.948	-0.179	-0.700	-0.686
19	-0.182	0.060	-0.237	0.759	0.729	0.838	0.471	0.232	0.461
20	-0.463	0.162	0.183	0.500	0.550	0.327	-0.101	-0.444	-0.217
21	-0.380	-0.409	-0.136	0.720	0.584	0.839	0.362	0.416	0.103
22	0.344	-0.303	-0.470	0.652	0.753	0.699	-0.128	-0.127	-0.380
23	0.463	-0.336	0.201	1.550	0.482	1.339	-0.267	-1.381	-0.365
24	-0.500	0.562	0.099	1.609	0.686	1.502	-0.069	-0.426	0.809
25	-0.275	-0.037	0.039	-0.617	-0.892	-1.124	-0.092	-0.503	-0.521
26	-0.082	-0.183	-0.012	0.179	0.283	-0.120	-0.020	-0.078	-0.057
27	-0.179	0.054	-0.554	0.677	0.161	0.363	-0.255	-0.750	0.048
28	-0.170	-0.196	-0.118	-0.304	-0.540	-0.437	-0.363	-0.149	0.088
29	0.165	0.744	0.270	1.160	0.316	1.059	-1.280	-0.881	-0.669
30	0.437	-0.369	0.268	1.473	0.392	1.334	-0.286	-1.447	-0.443
31	-0.249	-0.435	-0.273	-0.898	-0.933	-1.061	-0.657	-0.230	0.113
32	0.028	-0.313	-0.261	0.378	0.241	0.379	-0.362	-0.427	0.121
33	-0.302	-0.158	-0.094	-0.043	0.255	0.463	-0.835	-0.380	-0.276
34	0.290	-0.328	0.194	-0.230	-0.825	-1.000	-0.439	-1.213	-0.601
35	0.173	0.619	0.430	-0.696	-0.453	-0.725	-0.501	-0.570	-0.552
36	-0.347	-0.170	-0.161	-0.222	0.265	0.067	0.033	0.061	-0.221
37	-0.433	-0.167	0.275	1.664	1.913	3.586	1.311	0.546	0.228
38	0.000	0.000	0.000	0.371	1.016	1.145	-0.084	0.318	0.000
39	-0.281	-0.015	-0.295	0.341	0.370	0.545	-0.066	0.200	0.115
40	-0.210	-0.203	-0.242	0.648	0.431	1.081	-0.325	-0.367	-0.148
41	0.496	0.243	0.666	0.908	-0.124	-0.106	-0.478	-0.866	-0.787

10

20

30

【 0 0 9 1 】

【表 10】

配列番号	23d 14	23d 15	23d 16	dhc 19	dhc 20	dhc 21	dhp 24	dhp 25	dhp 26
1	0.422	0.518	0.684	0.062	-0.294	0.480	2.062	2.652	1.418
2	1.107	0.000	1.452	0.000	0.000	0.399	3.320	4.502	3.859
3	0.720	1.002	1.175	1.432	1.206	1.351	1.764	2.496	2.531
4	0.602	0.519	1.129	-0.035	1.093	0.919	0.417	1.002	1.135
5	0.237	0.493	0.332	-0.224	0.485	0.036	1.067	1.890	1.381
6	3.194	3.704	3.621	1.861	1.761	2.249	-2.263	-2.473	-1.571
7	0.328	0.298	0.432	0.039	-0.332	0.425	1.377	2.009	0.947
8	0.381	0.336	0.472	-0.031	-0.306	0.265	-0.024	0.658	0.413
9	-0.045	0.257	0.004	0.198	0.089	0.468	-0.413	0.225	0.252
10	0.254	0.602	0.650	0.362	0.855	0.480	-0.288	0.563	0.847
11	1.099	1.021	1.038	0.946	1.308	-0.037	1.423	2.136	1.622
12	0.349	0.186	0.166	0.011	-0.317	0.114	-0.050	0.572	0.342
13	0.186	-0.155	-0.051	0.338	0.486	1.022	1.204	1.285	1.036
14	0.640	0.276	1.203	0.639	1.482	1.103	-0.020	0.671	0.769
15	-0.387	-0.215	0.104	0.252	0.211	-0.203	-2.662	-1.531	-1.421
16	1.613	1.469	1.436	-0.717	0.166	-0.126	-0.527	-0.026	0.239
17	1.588	1.259	1.329	-0.470	0.049	-0.661	-0.589	-0.262	0.457
18	-0.663	-0.479	-0.464	-0.200	-0.469	-0.095	-1.972	-2.628	-1.788
19	0.346	0.480	0.766	0.282	0.108	0.617	0.109	0.212	0.322
20	0.277	0.197	0.120	0.183	-0.381	-0.099	0.385	0.945	0.705
21	0.067	-0.229	0.278	0.118	0.069	0.304	-0.162	0.016	-0.174
22	-0.006	-0.188	-0.001	-0.356	-0.056	-0.153	0.303	0.894	0.403
23	-0.128	0.198	-0.103	-0.249	-0.501	0.209	0.557	1.038	0.845
24	0.493	0.554	-0.121	0.616	1.018	-0.229	-0.365	0.585	0.409
25	-0.658	-0.277	-0.251	0.114	-0.106	0.391	-1.896	-2.982	-2.016
26	-0.024	-0.101	-0.192	0.054	-0.123	0.342	0.863	1.238	0.779
27	0.429	0.433	0.276	-0.102	0.080	-0.238	0.954	1.026	0.989
28	-0.134	0.022	-0.130	-0.397	-0.220	-0.065	0.847	1.000	0.713
29	0.551	0.614	0.365	-0.279	0.182	0.351	-1.536	-0.662	0.053
30	-0.179	0.271	-0.166	-0.281	-0.575	0.094	0.541	1.086	1.036
31	-0.960	-0.822	-0.625	-0.808	-0.591	-0.214	-0.939	-0.702	-0.495
32	-0.010	0.216	-0.174	-0.137	-0.397	0.118	0.011	0.534	0.226
33	0.017	-0.808	-0.844	-0.126	0.138	-0.198	1.483	1.567	1.259
34	-0.922	-0.303	-0.465	-1.003	-0.480	-0.560	-1.585	-1.905	-1.050
35	-0.703	-0.548	-0.337	-0.300	-0.248	-0.047	-1.816	-1.657	-1.393
36	-0.283	-0.293	-0.128	-0.228	-0.489	-0.152	1.210	0.996	1.171
37	0.416	0.334	0.561	0.246	0.558	0.562	0.220	1.259	1.640
38	-0.207	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.517	4.352	3.568	0.377
39	0.223	0.123	0.008	-0.043	0.012	0.174	1.177	1.258	1.178
40	0.142	0.067	-0.086	-0.309	-0.040	-0.004	2.014	2.036	1.971
41	-0.846	-0.265	-0.652	-0.643	-0.259	-0.077	-1.868	-1.429	-1.515

10

20

30

【 0 0 9 2 】

【表 1 1】

配列番号	C6.1	C6.2	C6.3	tbe.4	tbe.5	tbe.6	dba.9	dba.10	dba.11
1	-0.686	0.269	0.461	5.249	5.292	5.384	1.079	0.234	0.719
2	0.180	0.039	0.050	4.442	4.165	5.045	0.391	0.492	0.011
3	-0.050	0.578	-0.011	2.850	2.578	3.292	0.505	1.047	-0.259
4	-0.367	0.285	-0.370	1.034	1.270	1.627	-0.051	0.309	0.567
5	0.046	-0.225	-0.104	1.995	1.404	2.305	0.183	-0.356	-0.201
6	0.755	0.438	-0.114	-0.702	-0.816	-0.535	0.445	1.135	0.252
7	-0.517	0.271	0.533	4.684	4.876	4.991	0.982	0.110	0.782
8	-0.177	0.115	0.380	2.003	1.860	1.553	0.331	0.334	0.481
9	0.013	0.213	0.247	1.041	0.987	1.974	0.367	0.562	0.514
10	0.457	0.597	0.278	0.871	-0.440	2.145	0.043	-0.601	-0.457
11	0.298	0.144	0.156	2.313	1.854	2.973	0.277	0.246	-0.366
12	0.208	0.300	0.458	1.908	1.747	2.178	0.680	0.505	0.715
13	-0.053	0.265	0.257	1.993	2.062	2.556	0.818	0.219	0.497
14	-1.183	0.739	0.530	0.904	1.523	0.247	-0.414	-0.523	0.190
15	0.541	0.086	-0.404	-1.926	-2.026	-1.698	-0.529	0.109	-0.964
16	0.152	-0.017	-0.063	0.170	-0.143	-0.924	0.624	-0.501	-0.136
17	0.138	-0.098	-0.172	-0.064	-0.473	-0.756	0.834	-0.643	0.416
18	0.312	-0.060	0.135	-1.401	-1.950	-1.270	0.398	0.668	0.225
19	0.066	0.107	0.077	1.596	1.505	1.923	0.092	-0.101	0.428
20	0.377	0.068	0.180	1.090	1.229	1.567	0.449	0.069	0.422
21	-0.433	0.098	-0.395	0.433	0.650	0.891	0.290	0.710	0.202
22	0.176	0.432	0.314	2.617	2.511	3.191	0.753	0.755	0.541
23	-0.155	0.214	0.936	2.400	2.873	2.681	0.814	-0.074	0.640
24	-0.920	1.008	1.232	2.556	2.412	2.755	-0.704	0.331	-0.607
25	0.244	-0.343	0.222	-1.372	-2.440	-1.452	0.237	0.650	0.111
26	-0.155	-0.011	0.225	0.785	0.805	0.872	0.189	0.173	0.432
27	-0.255	0.143	-0.061	2.363	2.234	1.540	-0.398	-0.591	-0.025
28	0.076	0.122	-0.116	1.717	1.442	1.619	0.573	0.549	0.395
29	-0.307	0.245	-0.870	-1.220	-0.987	-1.582	-0.026	-1.105	-0.950
30	-0.222	0.157	0.861	2.305	2.650	2.522	0.632	-0.203	0.578
31	0.446	0.404	0.449	-0.079	0.062	-0.047	0.333	0.772	0.423
32	0.103	0.168	0.478	1.506	1.893	1.538	0.244	0.280	0.409
33	-0.263	0.145	0.372	1.694	2.094	1.612	0.080	0.141	0.282
34	0.180	0.157	0.241	-0.579	-0.541	-0.255	0.453	-0.432	0.159
35	-0.179	0.024	-0.347	-0.591	-0.848	-0.258	-0.159	-0.063	0.271
36	-0.002	0.141	0.230	0.849	0.730	0.891	0.276	0.539	0.168
37	0.325	-0.300	-0.353	-0.196	-0.175	0.061	-0.105	0.469	0.084
38	-0.289	-0.612	-0.848	1.642	2.593	0.925	0.026	-0.387	-0.221
39	-0.176	0.018	0.115	0.674	0.601	0.704	0.189	0.323	0.300
40	0.104	0.306	0.446	0.622	0.460	0.348	0.411	0.400	0.442
41	-0.024	0.412	-0.172	-1.143	-1.173	-0.257	0.501	-0.416	0.312

10

20

30

【 0 0 9 3 】

【表 1 2】

配列番号	pep14	pep15	pep16	tbp19	tbp20	tbp21	tmp24	tmp25	tmp26
1	1.332	0.997	0.417	0.415	1.753	1.232	1.785	1.536	0.515
2	2.533	1.898	1.100	1.770	2.977	2.173	3.133	2.281	2.518
3	1.429	1.008	1.007	1.207	1.755	1.333	1.794	1.652	1.882
4	0.951	1.221	0.796	0.687	1.365	1.136	0.972	0.143	1.018
5	1.089	0.783	0.055	1.094	1.518	1.171	2.599	1.193	2.210
6	0.820	1.450	0.991	1.710	1.517	0.580	1.303	0.476	1.296
7	1.184	0.872	0.618	0.387	1.555	1.088	1.425	1.368	0.424
8	0.936	0.934	0.500	0.683	1.529	1.352	0.645	0.829	0.693
9	1.422	1.085	0.775	0.434	1.428	0.778	0.884	0.368	0.869
10	2.007	1.824	1.634	1.149	1.264	1.223	2.298	0.981	1.535
11	1.403	1.129	0.491	1.582	1.756	1.346	3.109	1.061	2.646
12	1.074	1.022	0.429	0.319	0.863	0.541	0.381	0.348	-0.210
13	0.967	0.732	0.767	0.760	1.039	0.557	1.114	1.051	0.572
14	0.636	0.612	0.624	0.971	1.392	1.477	2.967	2.109	2.275
15	0.282	0.117	1.131	-0.061	0.254	0.175	-0.253	0.063	0.667
16	0.002	0.334	-0.756	0.813	-0.342	-0.653	-1.644	-1.078	-0.493
17	0.556	0.511	-0.627	0.887	-0.131	-0.408	-1.301	-0.657	-0.420
18	0.884	0.609	0.703	-0.612	0.203	0.178	-0.639	-0.540	-0.646
19	1.030	0.409	0.816	0.467	1.023	0.782	0.536	0.868	0.709
20	0.943	0.567	0.716	0.685	1.167	0.974	0.905	0.408	0.499
21	0.696	1.452	0.474	0.388	0.858	0.134	0.416	0.763	0.603
22	0.941	1.421	0.548	0.127	0.527	0.180	0.601	0.521	0.095
23	0.975	0.412	0.597	-0.096	0.982	0.729	0.995	1.231	0.328
24	1.477	-0.280	2.123	1.743	2.303	2.698	0.894	2.330	1.359
25	0.665	0.350	0.493	-0.820	-0.002	0.005	-0.630	-0.631	-0.700
26	0.791	0.379	0.235	0.933	1.037	0.582	0.270	0.241	0.262
27	1.179	0.272	-0.010	0.080	0.625	0.299	0.908	0.229	0.651
28	0.860	0.799	0.745	0.852	0.481	0.171	0.517	-0.025	0.424
29	-0.275	0.054	0.247	0.381	0.317	-0.537	1.029	0.717	1.235
30	0.938	0.534	0.604	-0.071	0.976	0.769	1.035	1.182	0.295
31	0.251	0.278	-0.192	-0.033	0.342	-0.110	-0.238	-0.578	-0.433
32	0.336	0.598	0.114	0.194	0.633	0.341	0.550	0.443	0.377
33	-0.189	0.445	-0.324	1.537	-0.538	0.031	2.059	0.521	0.046
34	-0.048	0.265	0.059	-0.665	0.079	-0.327	-0.608	-0.118	-0.361
35	0.053	0.425	-0.139	-0.798	0.212	-0.551	-1.000	-0.472	-0.411
36	0.384	0.574	0.484	0.314	0.649	0.204	0.327	0.068	0.034
37	1.318	1.537	1.489	1.164	1.428	1.194	1.548	0.866	1.250
38	0.000	-0.492	-0.409	0.113	-0.369	-0.009	1.253	1.179	0.499
39	0.673	0.515	0.414	0.277	0.678	0.093	0.843	0.452	0.260
40	0.551	0.310	0.422	0.519	0.624	0.180	0.488	0.415	0.205
41	0.424	0.424	0.312	0.084	0.313	0.234	0.251	0.061	0.235

10

20

30

【 0 0 9 4 】

【表 1 3】

配列番号	C7.1	C7.2	C7.3	24b4	24b5	24b6	35x9	35x10	35x11
1	1.271	0.297	0.549	1.576	0.648	1.984	1.964	2.466	2.410
2	-0.530	-0.043	0.079	2.062	1.434	1.770	2.540	2.222	3.558
3	-0.612	0.061	-0.454	1.124	1.256	0.832	1.443	1.205	1.513
4	-0.053	-0.314	0.033	1.002	0.871	1.354	1.465	1.178	1.502
5	-0.194	0.174	-0.326	0.651	0.895	0.736	1.651	1.052	2.040
6	0.044	0.617	0.265	0.141	0.873	0.349	2.597	2.703	2.693
7	1.017	0.106	0.191	1.092	0.366	1.464	1.311	1.936	1.819
8	0.754	0.234	0.398	1.427	0.943	1.636	1.339	1.280	1.667
9	-0.048	0.246	0.038	0.467	0.787	0.694	0.578	0.640	1.028
10	-0.405	-0.534	-0.502	1.102	1.246	0.621	0.885	0.505	0.952
11	-0.497	0.307	-0.100	0.850	0.767	0.828	2.178	1.707	2.463
12	0.344	0.562	0.300	0.945	0.805	1.132	0.588	0.651	0.911
13	-0.519	-0.293	-0.336	0.032	0.185	0.101	0.148	0.415	0.423
14	-0.459	-0.490	-0.503	0.906	0.485	1.182	1.769	1.722	0.413
15	-0.752	-0.285	-0.477	0.053	0.098	-0.859	0.268	-0.270	-0.330
16	-0.068	-0.114	-0.241	-0.060	-0.514	-0.190	3.917	4.036	4.176
17	-0.056	-0.101	-0.133	-0.069	-0.302	-0.371	3.887	4.267	4.386
18	0.412	0.657	0.172	-0.134	0.196	-0.246	-0.042	0.362	-0.090
19	-0.091	0.113	0.562	0.819	0.691	1.039	0.830	1.118	1.230
20	-0.032	-0.524	0.002	0.672	0.711	0.809	0.922	0.839	1.145
21	0.582	0.492	-0.612	0.630	0.032	0.816	0.956	0.443	0.477
22	0.271	-0.348	0.354	0.383	-0.187	-0.135	0.094	0.782	0.154
23	1.049	0.217	0.000	0.369	-0.304	0.748	0.052	0.091	0.448
24	-0.236	-0.782	0.784	0.627	1.554	1.165	2.203	1.139	1.382
25	0.191	0.778	0.201	-0.122	0.098	-0.361	-0.036	0.266	-0.100
26	0.071	-0.099	0.106	0.437	0.112	0.313	0.590	0.754	0.876
27	-0.510	-0.275	-0.148	0.733	0.422	0.194	1.673	1.594	1.776
28	-0.093	0.122	0.080	0.133	0.333	0.037	0.403	0.648	0.346
29	-0.906	-1.036	-1.412	-0.095	0.613	0.375	0.577	-0.148	-0.587
30	1.076	0.268	0.051	0.674	-0.124	0.728	0.123	0.186	0.432
31	0.236	0.421	0.318	-0.337	-0.317	-0.146	-0.585	-0.097	-0.173
32	0.138	0.012	0.145	0.219	0.007	0.258	0.287	0.394	0.392
33	-0.004	-0.061	0.229	-0.682	-0.196	-1.018	1.020	1.690	1.236
34	0.192	0.245	0.157	-0.311	-0.104	-0.303	-0.892	-0.223	-0.453
35	0.129	0.087	0.085	-0.084	0.015	-0.322	-0.356	-0.365	-0.667
36	0.134	0.009	0.054	0.359	0.375	0.597	0.432	0.217	0.480
37	-0.452	-0.216	-0.008	1.017	0.845	1.225	1.402	0.446	1.138
38	0.000	0.194	0.000	0.357	0.051	0.442	0.520	-0.337	0.108
39	0.121	-0.041	0.159	0.473	0.392	0.513	0.608	0.316	0.550
40	0.012	-0.230	0.144	0.274	0.107	0.107	0.408	0.389	0.517
41	-0.089	-0.482	-0.637	-0.343	-0.604	-1.002	-1.109	-0.520	-0.791

【 0 0 9 5 】

【表 1 4】

配列番号	nda 14	nda 15	nda 16	13d 20	13d 21	13d 23	nhd 24	nhd 25	nhd 26
1	0.145	0.197	0.355	4.075	3.901	3.602	0.346	0.226	-0.008
2	-0.051	-0.030	0.584	3.992	3.811	3.350	-0.531	0.064	-0.118
3	0.822	0.821	0.603	2.427	2.688	2.351	0.753	-0.318	-0.872
4	0.068	-0.160	0.178	1.488	1.576	1.356	-0.186	0.173	0.717
5	0.153	-0.453	0.151	1.115	1.114	0.963	-0.188	-0.057	0.047
6	0.379	0.918	1.195	0.056	-0.076	0.566	1.064	-0.085	-0.050
7	0.107	0.132	0.260	3.641	3.369	3.022	0.238	0.038	-0.073
8	0.202	0.307	0.614	1.525	1.260	1.345	0.257	0.362	0.365
9	0.117	0.170	0.234	1.365	1.213	1.144	-0.248	-0.306	-0.193
10	0.722	1.283	0.373	0.865	0.439	0.494	-0.509	-0.064	0.172
11	0.823	-0.139	-0.153	1.562	1.504	0.895	0.349	0.274	0.246
12	0.313	0.237	0.718	2.076	1.181	1.325	0.448	0.258	0.344
13	-0.276	0.011	0.146	0.993	1.157	0.965	0.557	-0.536	-0.635
14	-0.167	0.929	1.219	1.376	0.435	0.148	1.124	-0.023	0.037
15	-0.441	0.408	-0.025	-1.706	-2.096	-1.757	0.560	-0.518	-0.388
16	0.153	0.113	0.334	-0.005	-0.206	0.296	0.592	0.126	0.054
17	0.355	0.255	0.434	-0.046	-0.114	0.293	0.743	0.226	-0.015
18	0.437	0.871	0.762	0.277	-0.279	0.056	0.095	-0.447	-0.112
19	0.454	0.416	0.462	1.746	1.521	1.181	0.505	0.387	0.113
20	-0.167	0.130	0.437	1.543	1.735	1.395	0.223	-0.366	-0.100
21	0.278	0.632	0.097	1.128	0.868	0.536	-0.441	-0.275	-0.140
22	0.013	-0.028	0.230	2.543	2.191	2.258	0.767	-0.286	-0.496
23	0.130	0.010	0.151	1.761	1.978	1.113	0.493	0.152	-0.386
24	0.673	-0.839	0.523	1.758	2.327	1.880	1.247	-1.019	-0.593
25	0.294	0.784	0.658	0.161	-0.295	-0.060	-0.313	-0.393	-0.117
26	0.335	0.272	0.564	1.557	1.319	1.312	0.560	-0.038	-0.324
27	-0.029	-0.757	-0.241	0.653	0.531	0.358	-0.018	0.258	0.791
28	0.252	0.697	0.451	1.080	1.221	1.211	0.736	0.036	-0.208
29	0.577	0.195	0.116	-0.344	-0.458	-0.791	0.367	-0.348	-0.591
30	0.206	0.117	0.220	1.764	1.924	1.076	0.569	0.191	-0.433
31	0.211	0.351	0.545	0.078	-0.247	-0.010	0.371	0.053	0.346
32	0.241	0.375	0.078	1.048	1.040	0.708	0.274	-0.143	-0.320
33	-0.486	0.240	-0.105	-0.088	0.899	0.425	0.635	-0.086	-0.662
34	0.338	-0.137	-0.232	0.054	0.219	0.445	0.299	0.431	0.507
35	0.034	0.275	0.417	-0.116	-0.301	-0.316	0.359	-0.157	0.086
36	0.248	0.284	0.453	1.096	1.176	1.193	0.464	0.014	0.154
37	0.563	1.412	1.051	0.678	0.288	0.641	0.606	-0.034	0.200
38	-0.432	-0.009	0.951	0.000	0.132	1.228	0.258	-0.031	0.079
39	0.098	0.171	0.523	1.064	0.891	1.133	0.378	-0.078	0.252
40	0.131	0.273	0.351	0.732	0.954	0.430	0.485	-0.006	0.013
41	0.294	-0.433	-0.645	0.097	-0.159	-0.134	0.572	-0.197	-0.529

10

20

30

【 0 0 9 6 】

【表 15】

配列番号	C8.1	C8.2	C8.3	bcp.4	bcp.5	bcp.6	tmb.9	tmb.10	tmb.11
1	-0.029	0.421	0.065	4.239	3.768	4.680	2.682	2.229	1.696
2	0.202	-0.202	-0.140	4.079	2.622	3.928	2.845	3.205	3.153
3	0.822	0.377	-0.401	2.289	2.071	2.307	2.476	1.899	1.993
4	0.181	0.217	-0.104	1.463	1.565	1.607	1.599	1.252	1.740
5	0.163	0.333	0.239	1.638	1.231	1.781	0.801	1.385	1.397
6	0.627	0.467	0.265	-0.182	0.732	0.500	2.043	1.952	2.009
7	-0.105	0.327	-0.096	3.579	3.302	3.910	2.208	1.459	1.333
8	-0.022	0.449	0.161	1.663	1.462	1.255	1.484	1.322	0.999
9	-0.638	-0.137	-0.275	1.462	0.739	1.083	0.672	1.014	0.818
10	-0.193	0.313	-0.044	0.846	0.358	0.800	2.064	1.824	1.983
11	-0.546	0.464	0.125	1.509	1.214	1.867	1.210	2.104	1.644
12	0.143	0.028	0.274	1.340	1.158	1.468	0.942	0.907	0.829
13	-0.355	-0.075	-0.289	1.356	0.456	0.925	0.648	0.913	0.342
14	0.892	0.222	-0.328	1.260	1.676	0.814	2.387	1.233	2.291
15	0.189	-0.136	-0.113	-1.519	-1.839	-2.314	-1.141	-0.932	-1.351
16	-0.538	-0.066	0.249	-0.519	-0.379	-0.706	-0.190	-0.190	-0.356
17	-0.494	-0.053	0.052	-0.638	-0.159	-0.707	0.189	0.189	-0.093
18	0.278	-0.010	0.549	-0.837	-1.192	-1.042	0.000	-0.013	-0.301
19	0.467	0.204	-0.083	1.554	1.316	1.480	1.346	1.292	0.748
20	-0.330	0.215	0.300	1.287	1.153	1.154	0.937	0.477	0.401
21	0.162	0.320	-0.016	0.538	0.613	0.654	0.734	0.763	0.409
22	-0.541	-0.165	-0.286	1.336	1.198	2.065	0.849	0.671	1.276
23	-0.426	0.199	0.117	1.637	1.244	1.803	1.161	0.757	0.451
24	-0.302	-0.149	0.539	2.569	2.056	2.616	2.491	1.304	1.982
25	0.397	-0.096	0.595	-0.986	-1.242	-0.848	-0.500	-0.171	-0.468
26	0.186	0.110	-0.044	0.823	0.931	1.259	1.054	0.768	0.686
27	0.677	-0.036	0.775	0.899	0.468	1.046	0.071	0.573	0.021
28	-0.094	0.061	0.117	0.264	0.207	0.165	-0.216	0.692	0.398
29	-0.384	-0.113	-0.135	-0.245	-0.172	-0.381	0.872	0.276	0.661
30	-0.379	0.159	0.042	1.612	1.236	1.822	1.152	0.780	0.553
31	-0.006	-0.188	-0.515	-0.600	-0.215	-0.887	-0.217	0.037	-0.073
32	-0.227	0.112	-0.220	0.982	0.589	0.930	0.598	0.531	0.350
33	-0.425	-0.352	-0.051	-0.213	0.107	0.451	0.332	-0.222	0.137
34	-0.859	-0.273	0.099	-0.207	-0.343	-0.460	-0.415	-0.224	-0.449
35	-0.356	-0.111	-0.234	-0.652	-0.765	-0.233	-0.212	-0.237	-0.263
36	0.018	-0.005	0.175	0.524	0.663	1.181	0.704	0.655	0.908
37	0.637	0.443	-0.066	0.143	0.397	0.093	3.901	2.612	3.779
38	-0.506	-0.788	-0.530	0.499	0.205	0.599	1.772	-0.099	3.159
39	0.076	0.246	0.151	0.616	0.593	0.897	0.788	0.501	0.903
40	0.143	0.163	0.228	0.463	0.458	0.655	1.073	0.817	1.385
41	-0.687	-0.469	-0.200	-0.472	-0.131	-0.143	0.039	-0.262	-0.334

【0097】

【表 16】

配列番号	dha 14	dha 15	dha 16	14d 19	14d 20	14d 21	ams 24	ams 25	ams 26
1	0.281	0.124	0.424	4.007	3.907	4.108	0.604	0.308	0.088
2	-0.104	-0.555	-0.466	4.479	4.915	4.359	-0.079	-0.157	0.524
3	0.499	0.432	0.752	3.838	4.002	4.320	0.881	-0.150	0.670
4	0.619	0.505	-0.213	1.517	1.884	1.567	-0.073	0.112	0.494
5	0.162	-0.418	-0.261	3.249	3.568	3.458	0.053	0.113	0.084
6	0.371	0.112	0.175	1.468	1.584	1.140	0.405	0.340	0.687
7	0.248	0.139	0.293	3.420	3.401	3.598	0.129	0.260	0.184
8	0.132	0.259	0.390	2.210	2.118	2.473	0.130	0.186	-0.007
9	0.235	-0.116	0.185	1.234	1.436	1.303	-0.027	-0.066	0.147
10	-0.007	0.468	-0.180	2.701	3.094	2.857	0.355	0.348	0.938
11	-0.191	0.749	0.771	4.010	4.325	4.064	0.657	0.773	0.163
12	0.234	0.078	0.567	1.628	1.248	1.547	0.202	0.119	-0.092
13	0.279	0.145	0.652	1.425	1.538	1.313	0.242	0.107	-0.004
14	-0.117	0.063	0.433	3.776	3.776	3.776	-0.082	-0.442	-0.806
15	0.381	0.093	-0.097	-2.814	-2.061	-3.224	-0.561	0.150	0.177
16	-0.260	-0.390	0.569	-0.568	-0.190	-1.082	-0.110	-0.021	-0.164
17	-0.058	-0.644	0.338	-0.758	-0.063	-0.916	0.079	0.134	0.080
18	0.082	0.700	-0.772	-1.260	-1.613	-1.280	-0.279	-0.295	-0.033
19	0.158	0.224	0.543	1.691	1.637	1.651	0.013	0.176	0.551
20	0.689	0.255	0.865	1.524	1.783	1.574	0.179	0.373	0.251
21	-0.066	0.213	-0.352	1.509	1.513	1.498	0.137	-0.793	-0.143
22	0.401	0.192	0.583	3.098	2.951	1.730	0.249	-0.231	-0.275
23	0.031	-0.074	0.861	3.108	2.995	2.894	0.147	0.057	-0.241
24	1.225	1.340	-0.383	3.555	3.772	3.550	-0.582	0.169	-0.663
25	-0.009	0.596	-0.922	-1.531	-1.889	-1.596	-0.384	-0.226	-0.052
26	0.515	0.356	0.528	1.529	1.836	1.225	0.023	0.049	0.170
27	0.147	0.077	0.084	1.755	1.135	1.609	0.148	0.103	0.247
28	-0.079	-0.043	0.396	0.298	-0.187	0.353	-0.282	-0.147	-0.093
29	0.655	0.034	0.499	0.013	-0.048	-0.007	0.104	0.353	0.540
30	0.135	-0.011	0.924	3.299	3.041	2.887	0.301	-0.024	-0.275
31	-0.055	0.174	0.350	-1.146	-1.418	-1.383	0.354	-0.158	-0.045
32	-0.097	0.123	0.068	1.676	1.870	1.688	0.202	-0.079	-0.083
33	-0.014	-0.035	0.011	1.016	0.972	2.262	-0.230	0.299	-0.111
34	0.239	-0.334	0.960	-1.054	-1.436	-1.353	0.129	0.184	0.248
35	0.066	-0.032	0.412	-0.354	-0.486	-1.020	-0.523	-0.460	-0.282
36	0.397	0.307	0.483	0.744	0.627	0.335	0.144	0.052	0.079
37	1.194	1.004	0.801	3.943	4.278	3.543	0.204	0.276	0.281
38	-0.054	0.000	0.055	3.869	3.534	3.539	-0.094	-0.050	0.000
39	0.331	0.107	0.486	1.053	0.989	0.645	0.207	0.007	0.113
40	0.134	0.227	0.487	2.894	2.568	2.273	-0.158	-0.103	0.009
41	1.071	0.031	0.814	-0.157	-0.142	-0.903	-0.066	-0.078	0.316

【0098】

実験は8回に分けて行い、第1回目の実験では2-ブタノンオキシム、m-キシリレンジアミン、3-シアノピリジン、2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコールの5種類の化学物質をそれぞれ注射用水に溶解して投与し、第2回目の実験ではメタクリルアミド、スルホラン、2-イソプロポキシエタノール、ヒドラジーン水和物、4-エチルモルホリンの5種類の化学物質をそれぞれ注射用水に溶解して投与し、第3回目の実験ではメタクリル酸エチルトリメチルアンモニウムクロリド、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、m-ニトロベンゼンスルホンナトリウム、1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物、3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノールの5種類の化学物質をそれぞれ注射用水に溶解して投与し、第4回目の実験ではo-ジクロロベンゼン、3,4-キシリジン、N-メチルアニリン、トリレンジイソシアナート、2-(ジブチルアミノ)エタノールの5種類の化学物質をそれぞれ注射用水に溶解して投与し、第5回目の実験ではp-クミルフェノール、m-クレゾール、2,3-ジメチルアニリン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、フタル酸ジヘプチルの5種類の化学物質をそれぞれオリブ油に溶解して投与し、第6回目の実験ではテトラプロモエタン、アジピン酸ジブチル、p-エチルフェノール、o-t-ブチルフェノール、p-(1,1,3,3,-テトラメチルブチル)フェノールの5種類の化学

物質をそれぞれオリブ油に溶解して投与し、第7回目の実験では2,4-ジ-tert-ブチルフェノール、3,5-キシリジン、N,N-ジメチルベンジルアミン、1,3-ジブロモプロパン、n-ヘキサデカンの5種類の化学物質をそれぞれオリブ油に溶解して投与し、第8回目の実験では1-ブロモ-3-クロロプロパン、プソイドクメン、ジシクロヘキシルアミン、1,4-ジブロモベンゼン、2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸の5種類の化学物質をそれぞれゴマ油に溶解して投与した。

【0099】

なお、前記40種類の化学物質の中で21種類の化学物質をラットに投与した場合に、肝臓の病理所見の異常が報告されていた。「3-シアノピリジン投与群」、「4-エチルモルホリン投与群」、「2-(ジブチルアミノ)エタノール投与群」、「m-クレゾール投与群」、「テトラブロモエタン投与群」、「2,4-ジ-tert-ブチルフェノール投与群」、「1,3-ジブロモプロパン投与群」、「1-ブロモ-3-クロロプロパン投与群」、「1,4-ジブロモベンゼン投与群」は肝細胞肥大が、「o-ジクロロベンゼン投与群」、「フタル酸ジエチル投与群」は肝細胞肥大、肝細胞の脂肪化(減少性変化)および小葉中心性の単細胞壊死が、「3,5-キシリジン投与群」は髄外造血や色素沈着が、「3,4-キシリジン投与群」は髄外造血や色素沈着の他さらに単細胞壊死が、「2,3-ジメチルアニリン投与群」、「p-クミルフェノール投与群」は胆管増殖が、「2-ブタノンオキシム投与群」、「2-イソプロポキシエタノール投与群」、「N-メチルアニリン投与群」は髄外造血および色素沈着が、「ヒドラジン-水和物投与群」、「トリレンジイソシアナート投与群」は肝細胞の脂肪化が、「N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド投与群」は肝細胞壊死が報告されていた。また、病理所見では顕著な変化はなかったが、他の検査で肝臓に毒性があると報告された化学物質は「スルホラン投与群」、「3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール投与群」、「p-エチルフェノール投与群」、「プソイドクメン投与群」であった。

【実施例2】

【0100】

<クラスタ分析>

DNAマイクロアレイで取得した遺伝子発現データの分析手法として、例えばクラスタ分析が挙げられる。クラスタ分析とは、遺伝子発現変化パターンの類似した遺伝子同士をグループ化する統計的手法である。データ間の類似度(例えばユークリッド距離など)を定義し、その類似度を用いることにより遺伝子発現パターンが類似した、すなわち、遺伝子発現に対して類似した影響を持つ化学物質同士がグループ化される。

【0101】

配列番号1~41に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析を行った。階層的クラスタ分析は解析用ソフトウェア「Expression View Pro」(マイクロダイアグノスティック社製)を用いて行った。また、階層的クラスタ分析は「cluster」や「treeview」などのソフトウェアを用いても行うことができる。その結果、化学物質を大きく6つのクラスタに分類することができた。図1にクラスタ分析の結果を示す。なお、図中、「C1」は「第1回目の実験に使用した注射用水投与群」を、「2bo」は「2-ブタノンオキシム投与群」を、「mxa」は「m-キシリレンジアミン投与群」を、「3cp」は「3-シアノピリジン投与群」を、「2ae」は「2-(2-アミノエチルアミノ)エタノール投与群」を、「thf」は「テトラヒドロフルフリルアルコール投与群」を、「C2」は「第2回目の実験に使用した注射用水投与群」を、「mca」は「メタクリルアミド投与群」を、「suf」は「スルホラン投与群」を、「2ip」は「2-イソプロポキシエタノール投与群」を、「hnh」は「ヒドラジン-水和物投与群」を、「4em」は「4-エチルモルホリン投与群」を、「C3」は「第3回目の実験に使用した注射用水投与群」を、「mta」は「メタクリル酸エチルトリメチルアンモニウムクロリド投与群」を、「bac」は「塩化ベンジルトリメチルアンモニウム投与群」を、「mns」は「m-ニトロベンゼンスルホンサナトリウム投与群」を、「nat」は「1-ナフチルアミン-4-スルホン酸ナトリウム四水和物投与群」を、「mmb」は「3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール投与群」を、「C4」は「第4回目の実験に使用した注射用水投与群」を、「dcb」は「o-ジクロロベンゼン投与群

」を、「34x」は「3,4-キシリジン投与群」を、「nma」は「N-メチルアニリン投与群」を、「tdn」は「トリレンジイソシアナート投与群」を、「2de」は「2-（ジブチルアミノ）エタノール投与群」を、「C5」は「第5回目の実験に使用したオリブ油投与群」を、「pcp」は「p-クミルフェノール投与群」を、「mcs」は「m-クレゾール投与群」を、「23d」は「2,3-ジメチルアニリン投与群」を、「dhc」は「N,N'-ジシクロヘキシルカルボジミド投与群」を、「dhp」は「フタル酸ジヘブチル投与群」を、「C6」は「第6回目の実験に使用したオリブ油投与群」を、「tbe」は「テトラプロモエタン投与群」を、「dba」は「アジピン酸ジブチル投与群」を、「pep」は「p-エチルフェノール投与群」を、「tbp」は「o-t-ブチルフェノール投与群」を、「tmp」は「p-（1,1,3,3,-テトラメチルブチル）フェノール投与群」を、「C7」は「第7回の実験に使用したオリブ油投与群」を、「24b」は「2,4-ジ-tert-ブチルフェノール投与群」を、「35x」は「3,5-キシリジン投与群」を、「nda」は「N,N-ジメチルベンジルアミン投与群」を、「13d」は「1,3-ジプロモプロパン投与群」を、「nhd」は「n-ヘキサデカン投与群」を、「C8」は「ゴマ油投与群」を、「bcp」は「1-プロモ-3-クロロプロパン投与群」を、「tmb」は「ブソイドクメン投与群」を、「dha」は「ジシクロヘキシルアミン投与群」を、「14d」は「1,4-ジプロモベンゼン投与群」を、「ams」は「2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホン酸投与群」を表す。サンプル名の略号の下にある黒と白のバーは肝毒性の有無を表しており、黒が肝毒性を有する化学物質、白が肝毒性を有さない化学物質を表している。また、「A」～「F」は主要なクラスタを表している。

10

20

【0102】

「A」のクラスタには、o-ジクロロベンゼン投与群（dcb）が3個体中3個体、テトラプロモエタン投与群（tbe）が3個体中3個体、1,3-ジプロモプロパン投与群（13d）が3個体中3個体、1-プロモ-3-クロロプロパン投与群（bcp）が3個体中3個体、3-シアノピリジン投与群（3cp）が3個体中3個体、3,4-キシリジン投与群（34x）が3個体中3個体、1,4-ジプロモベンゼン投与群（14d）が3個体中3個体含まれていた。「B」のクラスタには、フタル酸ジヘブチル投与群（dhp）が3個体中3個体含まれていた。「C」のクラスタには、ヒドラジノー水和物投与群（hmh）が3個体中1個体、N-メチルアニリン投与群（nma）が3個体中3個体、3,5-キシリジン投与群（35x）が3個体中3個体含まれていた。

「D」のクラスタには、ヒドラジノー水和物投与群（hmh）が3個体中1個体、3-メトキシ-3-メチル-1-ブタノール投与群（mmb）が3個体中3個体含まれていた。「E」のクラスタには、スルホラン投与群（suf）が3個体中3個体、p-（1,1,3,3,-テトラメチルブチル）フェノール投与群（tmp）が3個体中3個体、p-クミルフェノール投与群（pcp）が3個体中3個体、メタクリルアミド投与群（mca）が3個体中1個体、トリレンジイソシアナート投与群（tdn）が3個体中3個体、o-t-ブチルフェノール投与群（tbp）が3個体中3個体、p-エチルフェノール投与群（pep）が3個体中3個体、ブソイドクメン投与群（tmb）が3個体中1個体、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム投与群（bac）が3個体中1個体、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール投与群（24b）が3個体中3個体含まれていた。「F」のクラスタには、対照群を含むその他のサンプルが含まれていた。「A」から「D」のクラスタに含まれていた化学物質はすべて肝臓に対して影響を与えることが知られている化学物質であった。この結果は、配列番号1～41に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンによって、化学物質の毒性を評価できることを意味する。

30

40

【実施例3】

【0103】

次に、前記572遺伝子の中から、5種類以上の化学物質で共通して、それぞれの化学物質投与群と対照群との間で発現レベルの平均値の差の絶対値が1.0以上、かつ、P値が0.01未満の基準を満たしている遺伝子を抽出したところ24プローブ（配列番号1～24に示される塩基配列を有する遺伝子群）であった。配列番号1～24に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析を行った。その結果、化学物質を大きく6つのクラスタに分類することができた。図2にクラスタ分析の結果を示す。なお、図中の略号は図1と同様に表している。なお、「A」～「F」は主要なクラスタ

50

を表している。

【 0 1 0 4 】

「A」のクラスタには、o-ジクロロベンゼン投与群 (dcb) が3個体中3個体、テトラブ
ロモエタン投与群 (tbe) が3個体中3個体、1-ブromo-3-クロロプロパン投与群 (bcp)
が3個体中3個体、1,3-ジブromoプロパン投与群 (13d) が3個体中3個体、1,4-ジブ
ロモベンゼン (投与群14d) が3個体中3個体、3-シアノピリジン投与群 (3cp) が3個体中
3個体、3,4-キシリジン投与群 (34x) が3個体中3個体含まれていた。「B」のクラス
タには、N-メチルアニリン投与群 (nma) が3個体中3個体、3,5-キシリジン投与群 (35x)
が3個体中3個体含まれていた。「C」のクラスタには、フタル酸ジヘブチル投与群 (dhp)
が3個体中3個体含まれていた。「D」のクラスタには、p- (1,1,3,3,-テトラメチルブ
チル) フェノール投与群 (tmp) が3個体中3個体、p-クミルフェノール投与群 (pcp) が
3個体中3個体、スルホラン投与群 (suf) が3個体中3個体、トリレンジイソシアナート
投与群 (tdn) が3個体中3個体、p-エチルフェノール投与群 (pep) が3個体中3個体
、o-t-ブチルフェノール投与群 (tbp) が3個体中3個体、2,4-ジ-tert-ブチルフェノ
ール投与群 (24b) が3個体中3個体、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム投与群 (bac)
が3個体中1個体、プソイドクメン投与群 (tmb) が3個体中3個体、「E」のクラスタに
は、2-イソプロポキシエタノール投与群 (2ip) が3個体中3個体、2-ブタノンオキシム
投与群 (2bo) が3個体中3個体、2,3-ジメチルアニリン投与群 (23d) が3個体中3個体
含まれていた。「F」のクラスタには、対照群を含む他のサンプルが含まれていた。「A」
から「C」のクラスタに含まれていた化学物質はすべて肝臓に対して影響を与えることが
知られている化学物質であった。この結果は、配列番号1～24に示される塩基配列を有
する遺伝子の発現変動パターンによって、化学物質の毒性を評価できることを意味する。

【 実施例 4 】

【 0 1 0 5 】

次に、前記572遺伝子の中から、6種類以上の化学物質で共通して、それぞれの化学
物質投与群と対照群との間で発現レベルの平均値の差の絶対値が1.0以上、かつ、P値が0.
01未満の基準を満たしている遺伝子を抽出したところ15ブローブ (配列番号1～15に
示される塩基配列を有する遺伝子群) であった。配列番号1～15に示される塩基配列を
有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析を行った。その結果、化
学物質を大きく4つのクラスタに分類することができた。図3にクラスタ分析の結果を示
す。なお、図中の略号は図1と同様に表している。また、「A」～「D」は主要なクラス
タを表している。

【 0 1 0 6 】

「A」のクラスタには、o-ジクロロベンゼン投与群 (dcb) が3個体中3個体、テトラブ
ロモエタン投与群 (tbe) が3個体中3個体、1-ブromo-3-クロロプロパン投与群 (bcp)
が3個体中3個体、1,3-ジブromoプロパン投与群 (13d) が3個体中3個体、3-シアノピ
リジン投与群 (3cp) が3個体中3個体、3,4-キシリジン投与群 (34x) が3個体中3個体
、1,4-ジブromoベンゼン投与群 (14d) が3個体中3個体含まれていた。「B」のクラス
タには、フタル酸ジヘブチル投与群 (dhp) が3個体中3個体含まれていた。「C」のクラス
タには、ヒドラジノー水和物投与群 (hnh) が3個体中1個体、p-クミルフェノール投与
群 (pcp) が3個体中3個体、p- (1,1,3,3,-テトラメチルブチル) フェノール投与群 (tm
p) が3個体中3個体、スルホラン投与群 (suf) が3個体中3個体、プソイドクメン投与
群 (tmb) が3個体中3個体、3,5-キシリジン投与群 (35x) が3個体中3個体、o-t-ブチ
ルフェノール投与群 (tbp) が3個体中3個体、トリレンジイソシアナート投与群 (tdn)
が3個体中3個体、N-メチルアニリン投与群 (nma) が3個体中1個体、2,4-ジ-tert-ブ
チルフェノール投与群 (24b) が3個体中3個体、p-エチルフェノール投与群 (pep) が3
個体中2個体含まれていた。「D」のクラスタには、対照群を含む他のサンプルが含まれ
ていた。「A」および「B」のクラスタに含まれていた化学物質はすべて肝臓に対して影響
を与えることが知られている化学物質であった。この結果は、配列番号1～15に示され
る塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンによって、化学物質の毒性を評価できるこ

とを意味する。

【実施例 5】

【0107】

次に、前記 572 遺伝子の中から、7 種類以上の化学物質で共通して、それぞれの化学物質投与群と対照群との間で発現レベルの平均値の差の絶対値が1.0以上、かつ、P値が0.01未満の基準を満たしている遺伝子を抽出したところ 11 プローブ（配列番号 1 ~ 11 に示される塩基配列を有する遺伝子群）であった。配列番号 1 ~ 11 に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析を行った。その結果、化学物質を大きく 3 つのクラスタに分類することができた。図 4 にクラスタ分析の結果を示す。なお、図中の略号は図 1 と同様に表している。また、「A」~「C」は主要なクラスタを表している。

10

【0108】

「A」のクラスタには、テトラブロモエタン投与群（tbe）が 3 個体中 3 個体、o-ジクロロベンゼン投与群（dcb）が 3 個体中 3 個体、3-シアノピリジン投与群（3cp）が 3 個体中 3 個体、3,4-キシリジン投与群（34x）が 3 個体中 3 個体、1,4-ジブロモベンゼン投与群（14d）が 3 個体中 3 個体、1-ブロモ-3-クロロプロパン投与群（bcp）が 3 個体中 3 個体、1,3-ジブロモプロパン投与群（13d）が 3 個体中 3 個体含まれていた。「B」のクラスタには、フタル酸ジヘブチル投与群（dhp）が 3 個体中 3 個体、ヒドラジーン水和物投与群（hnh）が 3 個体中 1 個体、スルホラン投与群（suf）が 3 個体中 3 個体、p-（1,1,3,3,-テトラメチルブチル）フェノール投与群（tmp）が 3 個体中 3 個体、p-クミルフェノール投与群（pcp）が 3 個体中 3 個体、トリレンジイソシアナート投与群（tdn）が 3 個体中 3 個体、N-メチルアニリン投与群（nma）が 3 個体中 1 個体、o-t-ブチルフェノール投与群（tbp）が 3 個体中 3 個体、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール投与群（24b）が 3 個体中 3 個体、p-エチルフェノール投与群（pep）が 3 個体中 2 個体、3,5-キシリジン投与群（35x）が 3 個体中 3 個体、ブソイドクメン投与群（tmb）が 3 個体中 3 個体含まれていた。「C」のクラスタには、対照群を含む他のサンプルが含まれていた。「A」のクラスタに含まれていた化学物質はすべて肝臓に対して影響を与えることが知られている化学物質であった。この結果は、配列番号 1 ~ 11 に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンによって、化学物質の毒性を評価できることを意味する。

20

【実施例 6】

30

【0109】

次に、前記 572 遺伝子の中から、8 種類以上の化学物質で共通して、それぞれの化学物質投与群と対照群との間で発現レベルの平均値の差の絶対値が1.0以上、かつ、P値が0.01未満の基準を満たしている遺伝子を抽出したところ 8 プローブ（配列番号 1 ~ 8 に示される塩基配列を有する遺伝子群）であった。配列番号 1 ~ 8 に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析を行った。その結果、化学物質を大きく 5 つのクラスタに分類することができた。図 5 にクラスタ分析の結果を示す。なお、図中の略号は図 1 と同様に表している。また、「A」~「E」は主要なクラスタを表している。

【0110】

40

「A」のクラスタには、3-シアノピリジン投与群（3cp）が 3 個体中 3 個体、1,4-ジブロモベンゼン投与群（14d）が 3 個体中 3 個体、3,4-キシリジン投与群（34x）が 3 個体中 3 個体、テトラブロモエタン投与群（tbe）が 3 個体中 3 個体、o-ジクロロベンゼン投与群（dcb）が 3 個体中 3 個体、1-ブロモ-3-クロロプロパン投与群（bcp）が 3 個体中 3 個体、1,3-ジブロモプロパン投与群（13d）が 3 個体中 3 個体含まれていた。「B」のクラスタには、フタル酸ジヘブチル投与群（dhp）が 3 個体中 3 個体含まれていた。「C」のクラスタには、ヒドラジーン水和物投与群（hnh）が 3 個体中 2 個体、p-（1,1,3,3,-テトラメチルブチル）フェノール投与群（tmp）が 3 個体中 3 個体、p-クミルフェノール投与群（pcp）が 3 個体中 3 個体、ブソイドクメン投与群（tmb）が 3 個体中 3 個体、3,5-キシリジン投与群（35x）が 3 個体中 3 個体、o-t-ブチルフェノール投与群（tbp）が 3 個体中 3 個体

50

、トリレンジイソシアナート投与群 (tdn) が 3 個体中 3 個体、N-メチルアニリン投与群 (nma) が 3 個体中 1 個体、p-エチルフェノール投与群 (pep) が 3 個体中 2 個体、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール投与群 (24b) が 3 個体中 3 個体が含まれていた。「D」のクラスタには、スルホラン投与群 (suf) が 3 個体中 3 個体、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド投与群 (dhc) が 3 個体中 1 個体、N-メチルアニリン投与群 (nma) が 3 個体中 1 個体、2,3-ジメチルアニリン投与群 (23d) が 3 個体中 3 個体含まれていた。「E」のクラスタには、対照群を含む他のサンプルが含まれていた。「A」および「B」のクラスタに含まれていた化学物質はすべて肝臓に対して影響を与えることが知られている化学物質であった。この結果は、配列番号 1 ~ 8 に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンによって、化学物質の毒性を評価できることを意味する。

10

【実施例 7】**【0 1 1 1】**

次に、前記 5 7 2 遺伝子の中から、9 種類以上の化学物質で共通して、それぞれの化学物質投与群と対照群との間で発現レベルの平均値の差の絶対値が 1.0 以上、かつ、P 値が 0.01 未満の基準を満たしている遺伝子を抽出したところ 6 プローブ (配列番号 1 ~ 6 に示される塩基配列を有する遺伝子群) であった。配列番号 1 ~ 6 に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析を行った。その結果、化学物質を大きく 4 つのクラスタに分類することができた。図 6 にクラスタ分析の結果を示す。なお、図中の略号は図 1 と同様に表している。また、「A」~「D」は主要なクラスタを表している。

20

【0 1 1 2】

「A」のクラスタには、フタル酸ジヘブチル投与群 (dhp) が 3 個体中 3 個体、p-(1,1,3,3,-テトラメチルブチル)フェノール投与群 (tmp) が 3 個体中 2 個体、p-クミルフェノール投与群 (pcp) が 3 個体中 3 個体、3,5-キシリジン投与群 (35x) が 3 個体中 3 個体、ブソイドクメン投与群 (tmb) が 3 個体中 3 個体、o-t-ブチルフェノール投与群 (tbp) が 3 個体中 1 個体含まれていた。「B」のクラスタには、3-シアノピリジン投与群 (3cp) が 3 個体中 3 個体、3,4-キシリジン投与群 (34x) が 3 個体中 3 個体、1,4-ジブプロモベンゼン投与群 (14d) が 3 個体中 3 個体、テトラブプロモエタン投与群 (tbe) が 3 個体中 3 個体、o-ジクロロベンゼン投与群 (dcb) が 3 個体中 3 個体、1-ブプロモ-3-クロロプロパン投与群 (bcp) が 3 個体中 3 個体、1,3-ジブプロモプロパン投与群 (13d) が 3 個体中 3 個体含まれていた。「C」のクラスタには、m-キシリレンジアミン投与群 (mxa) が 3 個体中 2 個体、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド投与群 (dhc) が 3 個体中 3 個体、2,3-ジメチルアニリン投与群 (23d) が 3 個体中 3 個体、スルホラン投与群 (suf) が 3 個体中 3 個体、N-メチルアニリン投与群 (nma) が 3 個体中 3 個体、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール投与群 (24b) が 3 個体中 3 個体、o-t-ブチルフェノール投与群 (tbp) が 3 個体中 2 個体、p-エチルフェノール投与群 (pep) が 3 個体中 3 個体、トリレンジイソシアナート投与群 (tdn) が 3 個体中 3 個体、テトラヒドロフルフリルアルコール投与群 (thf) が 3 個体中 1 個体、2-ブタノンオキシム投与群 (2bo) が 3 個体中 1 個体、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム投与群 (bac) が 3 個体中 1 個体、ヒドラジノー水和物投与群 (hmh) が 3 個体中 1 個体、p-(1,1,3,3,-テトラメチルブチル)フェノール投与群 (tmp) が 3 個体中 1 個体、o-t-ブチルフェノール投与群 (tbp) が 3 個体中 1 個体含まれていた。「D」のクラスタには、対照群を含む他のサンプルが含まれていた。「B」のクラスタに含まれていた化学物質はすべて肝臓に対して影響を与えることが知られている化学物質であった。この結果は、配列番号 1 ~ 6 に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンによって、化学物質の毒性を評価できることを意味する。

30

40

【実施例 8】**【0 1 1 3】**

次に、前記 5 7 2 遺伝子の中から、10 種類以上の化学物質で共通して、それぞれの化学物質投与群と対照群との間で発現レベルの平均値の差の絶対値が 1.0 以上、かつ、P 値が 0.01 未満の基準を満たしている遺伝子を抽出したところ 4 プローブ (配列番号 1 ~ 4 に示

50

される塩基配列を有する遺伝子群)であった。配列番号1～4に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンに基づいて階層的クラスタ分析を行った。その結果、化学物質を大きく3つのクラスタに分類することができた。図7にクラスタ分析の結果を示す。なお、図中の略号は図1と同様に表している。また、「A」～「C」は主要なクラスタを表している。

【0114】

「A」のクラスタには、3,4-キシリジン投与群(34x)が3個体中3個体、テトラプロモエタン投与群(tbe)が3個体中3個体、3-シアノピリジン投与群(3cp)が3個体中3個体、o-ジクロロベンゼン投与群(dcb)が3個体中3個体、1,4-ジプロモベンゼン投与群(14d)が3個体中3個体、1,3-ジプロモプロパン投与群(13d)が3個体中3個体、1-プロモ-3-クロロプロパン投与群(bcp)が3個体中2個体含まれていた。「B」のクラスタには、p-(1,1,3,3,-テトラメチルブチル)フェノール投与群(tmp)が3個体中3個体、N-メチルアニリン投与群(nma)が3個体中1個体、トリレンジイソシアナート投与群(tdn)が3個体中2個体、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール投与群(24b)が3個体中2個体、3,5-キシリジン投与群(35x)が3個体中3個体、ヒドラジノー水和物投与群(hmh)が3個体中1個体、p-エチルフェノール投与群(pep)が3個体中2個体、o-t-ブチルフェノール投与群(tbp)が3個体中2個体、ブソイドクメン投与群(tmb)が3個体中3個体、1-プロモ-3-クロロプロパン投与群(bcp)が3個体中1個体、フタル酸ジヘブチル投与群(dhp)が3個体中3個体、p-クミルフェノール投与群(pcp)が3個体中3個体含まれていた。「C」のクラスタには、対照群を含む他のサンプルが含まれていた。「A」のクラスタに含まれていた化学物質はすべて肝臓に対して影響を与えることが知られている化学物質であった。この結果は、配列番号1～4に示される塩基配列を有する遺伝子の発現変動パターンによって、化学物質の毒性を評価できることを意味する。

10

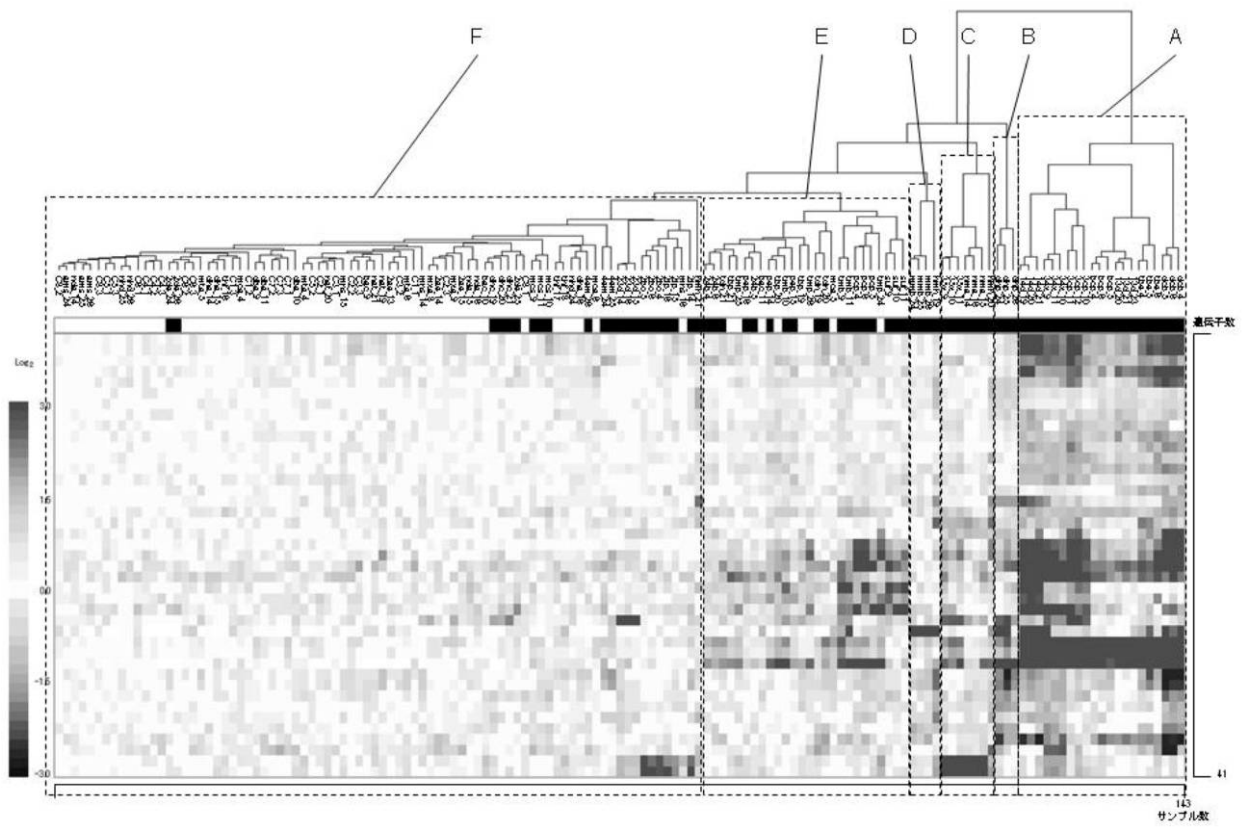
20

【産業上の利用可能性】

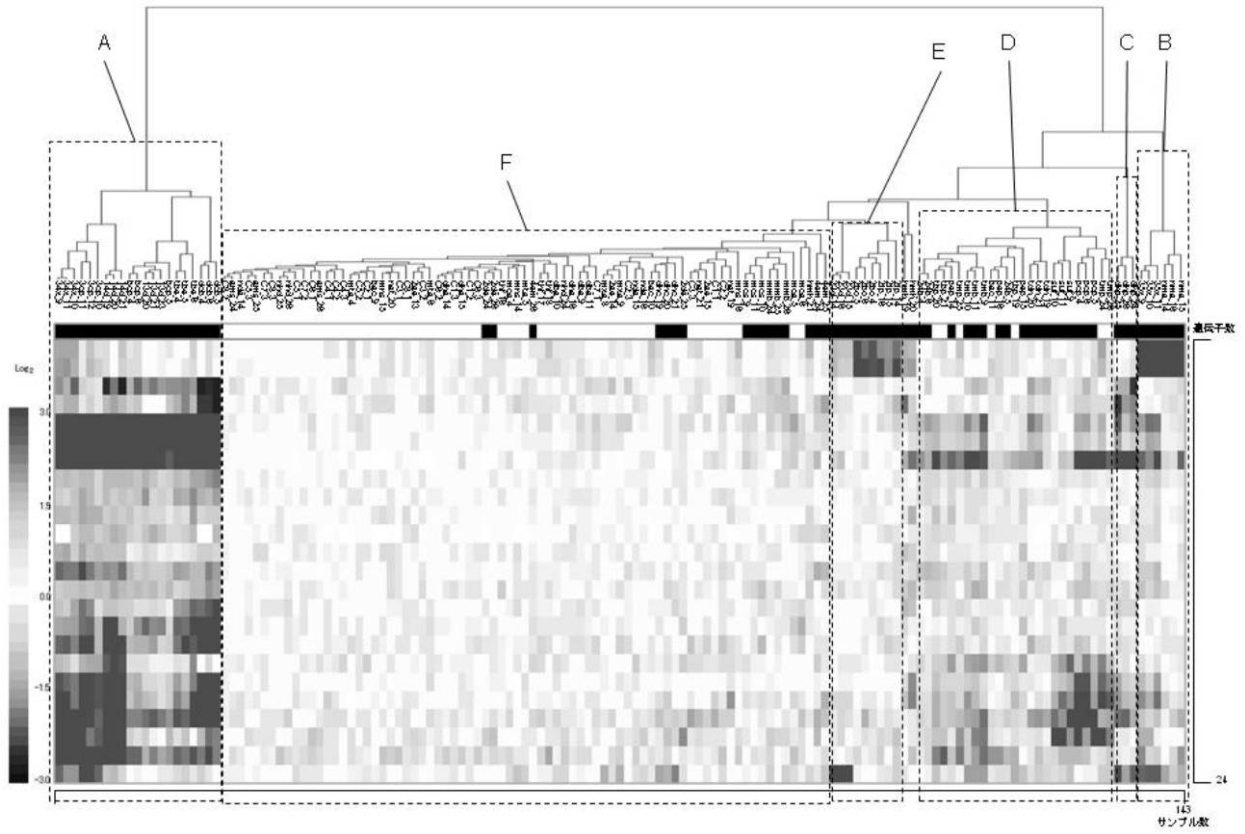
【0115】

本発明の毒性判定遺伝子セットは、肝毒性のモニタリング、それらの診断および/またはそれらに対する種々の措置もしくは薬剤の有効性を判定することを助けることができる可能性がある。

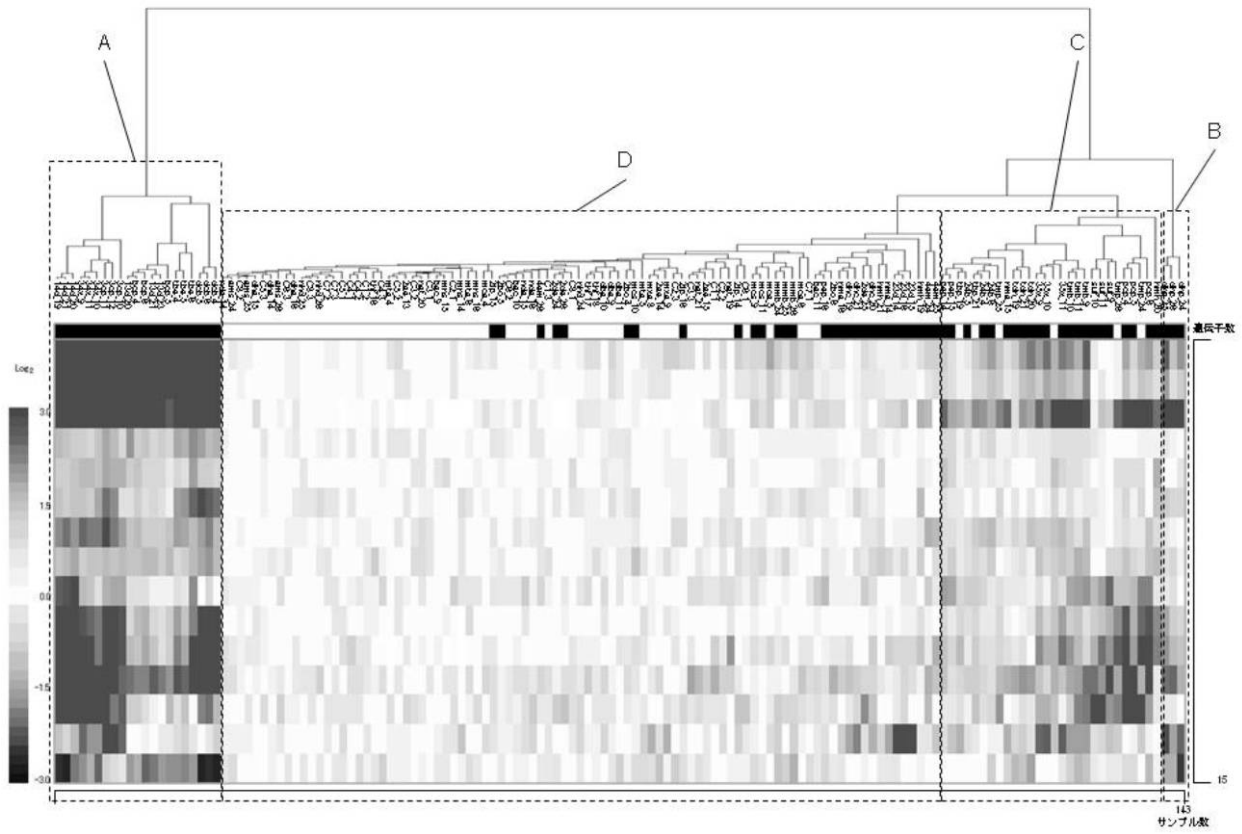
【図 1】



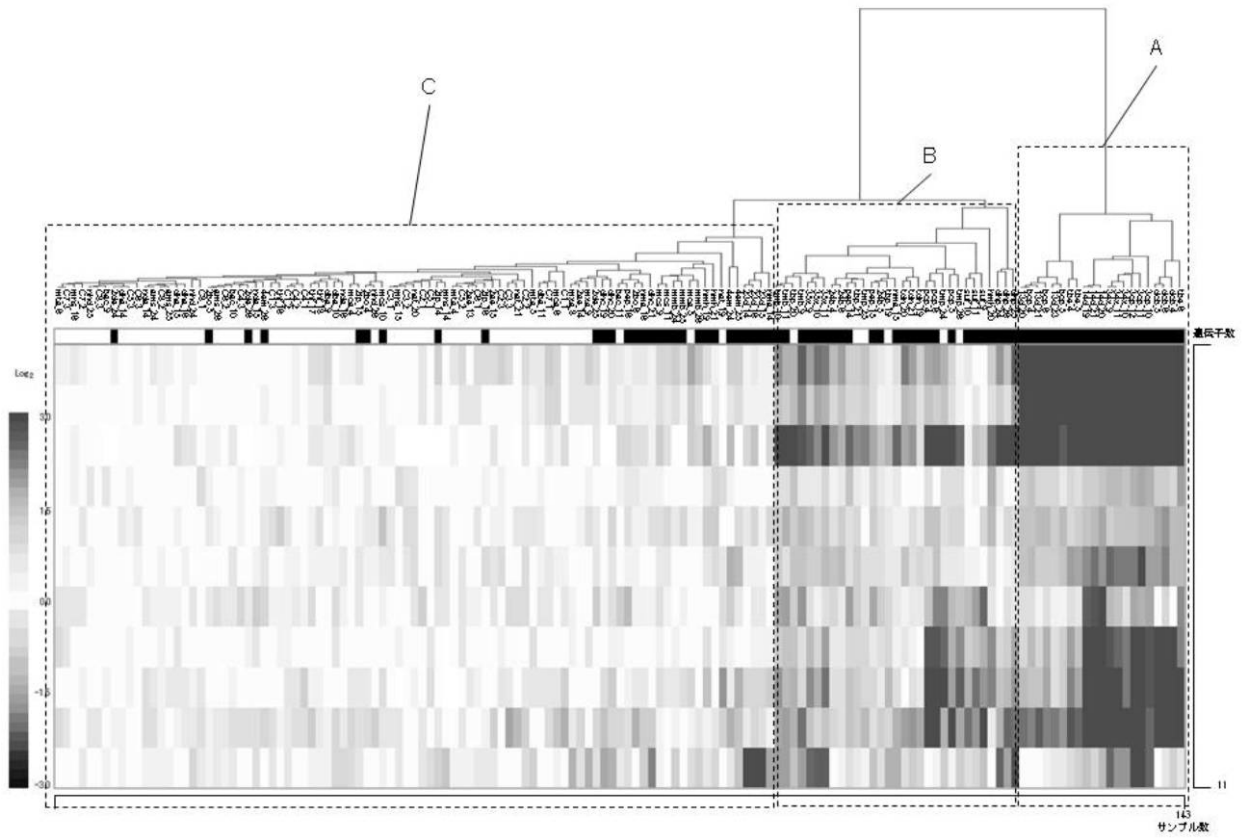
【図 2】



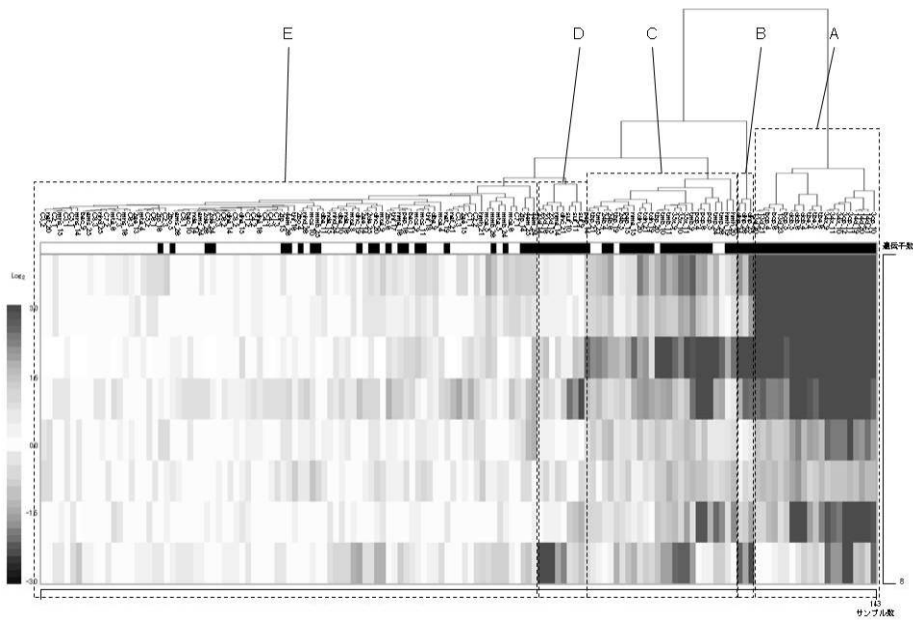
【図 3】



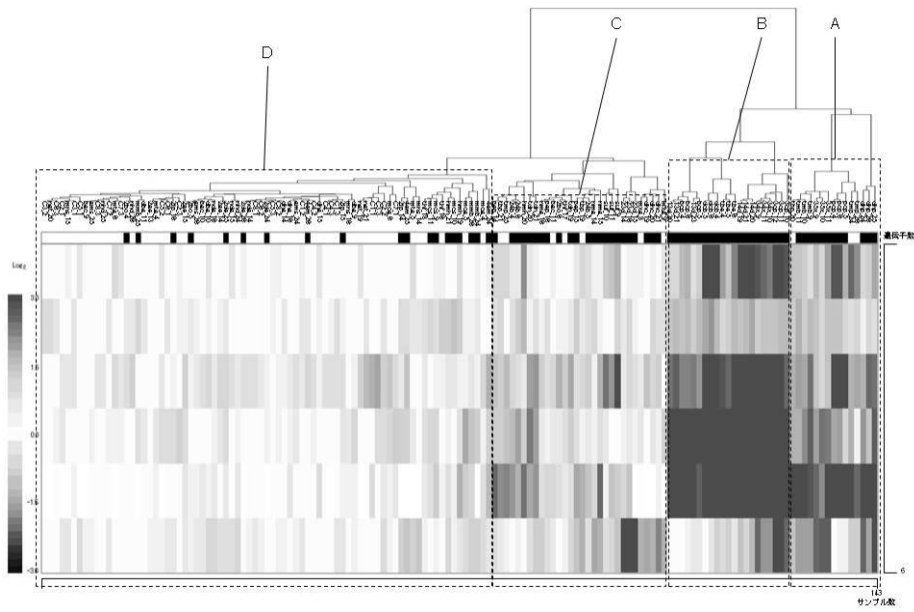
【 図 4 】



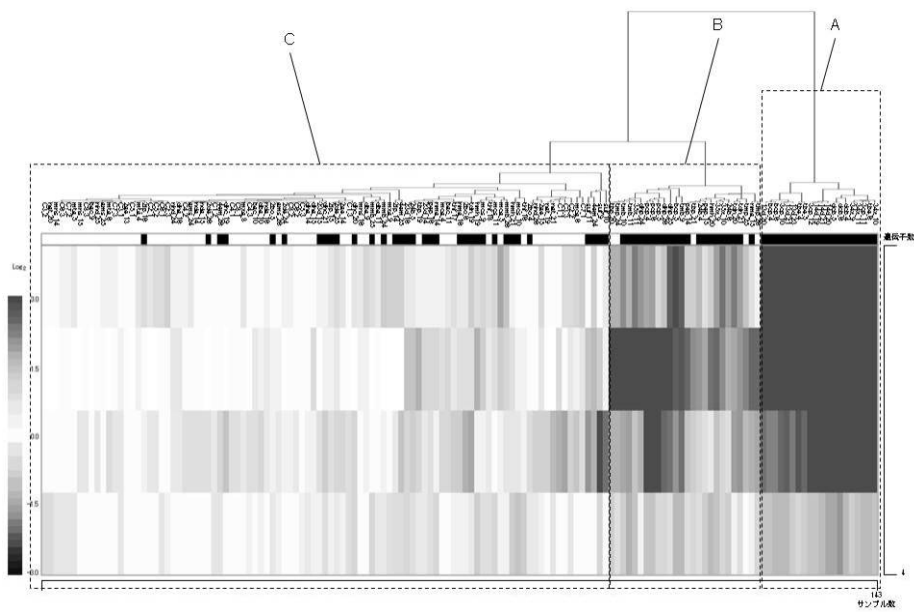
【 図 5 】



【図 6】



【図 7】



【配列表】

2013031370000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 37/00 1 0 2	
	G 0 1 N 33/53 M	
	G 0 1 N 33/53 D	

(72)発明者 加藤 史子

神奈川県横浜市鶴見区小野町 7 5 番地 1 号 株式会社メディクローム横浜研究所内

F ターム(参考) 4B024 AA11 CA12 DA02 HA14 HA15

4B063 QA18 QQ02 QQ08 QQ53 QR36 QR55 QR72 QR77 QS33 QS34

QS38 QX01

4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 BA01 CA46

专利名称(译)	化学物质的生物毒性评价方法		
公开(公告)号	JP2013031370A	公开(公告)日	2013-02-14
申请号	JP2011167761	申请日	2011-07-29
申请(专利权)人(译)	公司的Medi格		
[标]发明人	渡邊慎哉 今井順一 河村未佳 加藤史子		
发明人	渡邊 慎哉 今井 順一 河村 未佳 加藤 史子		
IPC分类号	C12Q1/68 C12Q1/02 C12N15/09 C12N5/10 G01N37/00 G01N33/53		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12Q1/02 C12N15/00.A C12N5/00.101 C12N15/00.F G01N37/00.102 G01N33/53.M G01N33/53.D C12N15/09.200 C12N5/10 C12Q1/68.AZN.A		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/CA12 4B024/DA02 4B024/HA14 4B024/HA15 4B063/QA18 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QR36 4B063/QR55 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS38 4B063/QX01 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065/CA46		
代理人(译)	田中彦 今井淳一		
其他公开文献	JP6124498B2 JP2013031370A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：为了解决这样一个问题，很难评估血液学或病理学方法检测到的肝毒性有限的标记。注意：外部环境的变化导致体内基因表达的急剧改变，以及基因的鉴定用于确定活体毒性的装置导致在发生毒性之前或在通过病理检查积极证明毒性之前快速且精确地检测活体的毒性。因此，提供了使用新基因组检测或预测毒性的方法，该方法试剂盒，治疗毒性的方法，以及确认活体的毒性候选药物的方法。

配列番号	C1_1	C1_2	C1_3	2bo_4	2bo_5	2bo_6	msa_8	msa_9
1	0.095	0.123	-0.175	0.137	0.070	0.558	-0.315	-0.604
2	-0.606	-0.036	-0.059	0.066	0.510	0.972	0.154	0.000
3	-1.529	0.760	0.988	-0.673	0.444	1.722	0.706	0.237
4	-0.216	-0.419	0.840	0.684	0.606	0.414	0.152	0.619
5	0.174	0.294	-0.264	0.089	-0.111	-0.079	0.298	-0.320
6	-0.219	-0.314	-0.426	0.270	0.546	0.242	1.805	1.730
7	-0.159	-0.059	0.220	-0.005	0.020	0.468	-0.357	-0.416
8	0.474	0.478	-0.093	0.405	0.144	0.347	0.045	-0.238
9	0.194	0.285	0.300	0.564	0.509	0.598	0.211	0.291
10	-0.307	0.331	0.375	0.149	0.648	0.542	0.374	-0.126
11	-0.841	-0.303	0.003	0.594	0.146	0.592	0.208	0.987
12	-0.544	0.148	0.245	-0.312	0.570	0.359	-0.030	0.528
13	-0.096	0.152	0.116	-0.330	0.079	0.213	0.208	-0.142
14	-0.421	-0.029	0.734	0.720	0.515	0.951	0.119	0.833
15	0.236	0.445	0.696	0.318	0.783	0.680	0.851	0.488
16	-0.205	0.633	-0.063	2.851	3.193	2.501	-0.059	0.289
17	-0.238	0.189	0.335	2.760	3.382	2.921	0.562	0.361
18	-0.012	0.382	-0.220	0.176	-0.239	0.235	0.304	0.523
19	-0.094	0.040	0.172	-0.063	0.501	-0.122	-0.266	-0.178
20	-0.385	0.047	0.162	-0.140	0.611	0.081	0.294	0.117
21	0.280	0.298	0.574	0.057	0.469	0.276	0.246	0.602
22	0.182	0.512	0.232	0.345	0.158	0.382	0.504	0.686
23	0.309	0.735	0.032	-0.244	0.066	0.649	-0.282	-0.626
24	-0.419	0.732	1.005	-0.528	1.146	0.380	-0.232	-0.810
25	-0.303	0.370	-0.471	0.141	-0.198	0.118	0.110	0.249
26	0.177	0.327	0.201	0.006	0.710	0.256	0.495	-0.061
27	-0.207	0.057	-0.004	0.207	1.028	0.230	-0.544	-0.400
28	-0.397	0.061	0.051	-0.172	0.391	0.563	-0.003	0.144
29	0.689	0.727	0.670	0.810	0.626	0.171	1.039	1.100
30	0.321	0.817	-0.064	0.072	0.145	0.595	-0.165	-0.667
31	-0.538	-0.137	-0.328	0.381	0.246	0.040	0.545	0.398
32	-0.041	0.060	0.104	0.235	0.334	0.337	0.320	-0.009
33	0.428	0.506	0.101	0.554	1.388	0.669	0.274	0.071
34	-0.041	0.397	0.056	-0.158	-0.244	-0.264	0.027	0.038
35	-0.267	0.074	0.363	-0.316	-0.378	0.371	-0.244	0.573
36	0.028	0.194	0.625	-0.074	0.207	0.281	0.071	0.234
37	-0.052	-0.750	0.675	0.439	0.303	1.031	0.514	-0.229
38	0.239	0.384	1.154	-0.289	0.500	0.000	0.000	0.625
39	0.159	-0.060	0.352	-0.148	0.391	0.234	0.267	0.515
40	0.186	0.354	0.307	-0.233	0.070	0.165	0.032	0.302
41	0.158	0.646	0.390	0.008	-0.667	0.174	0.408	0.415